

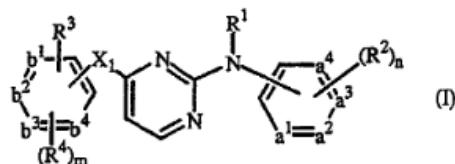
Приложение  
к решению Федеральной службы по интеллектуальной  
собственности

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**  
**коллегии**  
**по результатам рассмотрения  возражения  заявления**

Коллегия в порядке, установленном пунктом 3 статьи 1248 Гражданского кодекса Российской Федерации, с изменениями и дополнениями, внесенными федеральным законом №35-ФЗ от 12 марта 2014 г. (далее – Кодекс) и Правилами подачи возражений и заявлений и их рассмотрения в Палате по патентным спорам, утвержденными приказом Роспатента от 22.04.2003 № 56, зарегистрированным в Министерстве юстиции Российской Федерации 08.05.2003 № 4520 (далее – Правила ППС), рассмотрела возражение Акционерного общества «Фармасинтез» (далее – лицо, подавшее возражение), поступившее 18.10.2018, против действия на территории Российской Федерации евразийского патента на изобретение № 006656.

Евразийский патент ЕА № 006656 на группу изобретений "Производные пиrimидина, ингибирующие ВИЧ" выдан на имя ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В. (Бельгия) по заявке ЕА № 200400304 с датой подачи 09.08.2002, с установленным приоритетом от 13.08.2001. Патент действует на территории РФ со следующей формулой изобретения:

1. Соединение формулы



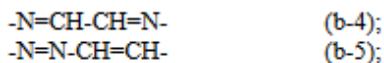
его N-оксид, фармацевтически приемлемая аддитивная соль, производное четвертичного амина или стереохимически изомерная форма, где

- $a^1=a^2-a^3=a^4$  - представляет собой двухвалентный радикал формулы

- CH=CH-CH=CH- (a-1);
- N=CH-CH=CH- (a-2);
- N=CH-N=CH- (a-3);
- N=CH-CH=N- (a-4);
- N=N-CH=CH- (a-5);

- $b^1=b^2-b^3=b^4$  - представляет собой двухвалентный радикал формулы

- CH=CH-CH=CH- (b-1);
- N=CH-CH=CH- (b-2);
- N=CH-N=CH- (b-3);

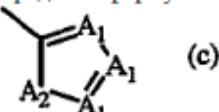


$n$  равен 0, 1, 2, 3 или 4, и в случае, когда  $a^1=a^2=a^3=a^4$  представляет собой (a-1), то  $n$  может быть также равен 5;

$m$  равен 1, 2, 3, и в случае, когда  $b^1=b^2=b^3=b^4$  представляет собой (b-1), то  $m$  может быть также равен 4;

$R^1$  представляет собой водород; арил; формил;  $C_{1-6}$ алкилкарбонил;  $C_{1-6}$ алкил;  $C_{1-6}$ алкилоксикарбонил;  $C_{1-6}$ алкил, замещенный формилом,  $C_{1-6}$ алкилкарбонилом,  $C_{1-6}$ алкилоксикарбонилом,  $C_{1-6}$ алкилкарбонилокси;  $C_{1-6}$ алкилокси- $C_{1-6}$ алкилкарбонил, замещенный  $C_{1-6}$ алкилоксикарбонилом;

каждый  $R^2$  независимо представляет собой гидрокси, галоген,  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный циано или  $\text{-C}(=\text{O})\text{R}^6$ ,  $C_{3-7}$ циклоалкил,  $C_{2-6}$ алкенил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена или циано,  $C_{2-6}$ алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена или циано,  $C_{1-6}$ алкилоксикарбонил, карбоксил, циано, нитро, амино, моно- или ди( $C_{1-6}$ алкил)амино, полигалогенметил, полигалогенметилтио,  $\text{-S}(=\text{O})_p\text{R}^6$ ,  $\text{-NH-S}(=\text{O})_p\text{R}^6$ ,  $\text{-C}(=\text{O})\text{R}^6$ ,  $\text{-NHC}(=\text{O})\text{H}$ ,  $\text{-C}(=\text{O})\text{NNH}_2$ ,  $\text{-NHC}(=\text{O})\text{R}^6$ ,  $\text{C}(=\text{NH})\text{R}^6$  или радикал формулы



где каждый  $A_1$  независимо представляет собой N, CH или CR<sup>6</sup> и

$A_2$  представляет собой NH, O, S или NR<sup>6</sup>:

$X_1$  представляет собой  $\text{-NR}^5$ ,  $\text{-NH-NH-}$ ,  $\text{-N=N-}$ ,  $\text{-O-}$ ,  $\text{-C}(=\text{O})-$ ,  $C_{1-4}$ алкандиил,  $\text{-CHOH-}$ ,  $\text{-S-}$ ,  $\text{-S}(=\text{O})_p-$ ,  $\text{-X}_2\text{-C}_{1-4}$ алкандиил- или  $\text{-C}_{1-4}$ алкандиил-X<sub>2</sub>-;

$X_2$  представляет собой  $\text{-NR}^5$ ,  $\text{-NH-NH-}$ ,  $\text{-N=N-}$ ,  $\text{-O-}$ ,  $\text{-C}(=\text{O})-$ ,  $\text{-CHOH-}$ ,  $\text{-S-}$ ,  $\text{-S}(=\text{O})_p-$ ;

$R^3$  представляет собой  $\text{NHR}^{13}$ ,  $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,  $\text{-C}(=\text{O})\text{NHR}^{13}$ ,  $\text{-C}(=\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ,  $\text{-C}(=\text{O})\text{R}^{15}$ ;  $\text{-CH=N-NH-C}(=\text{O})\text{R}^{16}$ ,  $C_{1-6}$ алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из циано,  $\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $\text{-C}(=\text{O})\text{-NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $\text{-C}(=\text{O})\text{-C}_{1-6}$ алкила или R<sup>7</sup>;  $C_{1-6}$ алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из циано,  $\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $\text{-C}(=\text{O})\text{-NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $\text{-C}(=\text{O})\text{-C}_{1-6}$ алкила или R<sup>7</sup>, и где 2 атома водорода, связанные с одним и тем же атомом углерода, заменены  $C_{1-4}$ алкандиилом;  $C_{1-6}$ алкил, замещенный гидрокси и вторым заместителем, выбранным из циано,  $\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $\text{-C}(=\text{O})\text{-NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $\text{-C}(=\text{O})\text{-C}_{1-6}$ алкила или R<sup>7</sup>;  $C_{1-6}$ алкилокси- $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из циано,  $\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $\text{-C}(=\text{O})\text{-NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $\text{-C}(=\text{O})\text{-C}_{1-6}$ алкила или R<sup>7</sup>;  $C_{2-6}$ алкенил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, циано,  $\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $\text{-C}(=\text{O})\text{-NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $\text{-C}(=\text{O})\text{-C}_{1-6}$ алкила или R<sup>7</sup>;  $C_{2-6}$ алкинил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, циано,  $\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $\text{-C}(=\text{O})\text{-NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $\text{-C}(=\text{O})\text{-C}_{1-6}$ алкила или R<sup>7</sup>;  $\text{-C}(=\text{N-O-R}^5)\text{-C}_{1-4}$ алкил; R<sup>7</sup> или -X<sub>3</sub>-R<sup>7</sup>;

$X_3$  представляет собой  $\text{-NR}^5$ ,  $\text{-NH-NH-}$ ,  $\text{-N=N-}$ ,  $\text{-O-}$ ,  $\text{-C}(=\text{O})-$ ,  $\text{-S-}$ ,  $\text{-S}(=\text{O})_p-$ ,  $\text{-X}_2\text{-C}_{1-4}$ алкандиил-,  $\text{-C}_{1-4}$ алкандиил-X<sub>2a</sub>,  $\text{-C}_{1-4}$ алкандиил-X<sub>2b</sub>,  $\text{-C}_{1-4}$ алкандиил-,  $\text{-C}(=\text{N-OR}^5)\text{-C}_{1-4}$ алкандиил-;

причем X<sub>2a</sub> представляет собой  $\text{-NH-NH-}$ ,  $\text{-N=N-}$ ,  $\text{-O-}$ ,  $\text{-C}(=\text{O})-$ ,  $\text{-S-}$ ,  $\text{-S}(=\text{O})_p-$  и

X<sub>2b</sub> представляет собой  $\text{-NH-NH-}$ ,  $\text{-N=N-}$ ,  $\text{-C}(=\text{O})-$ ,  $\text{-S-}$ ,  $\text{-S}(=\text{O})_p-$ ;

$R^4$  представляет собой галоген, гидрокси,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-7}$ циклоалкил,  $C_{1-6}$ алкилокси, циано, нитро, полигалоген- $C_{1-6}$ алкил, полигалоген- $C_{1-6}$ алкилокси, аминокарбонил,  $C_{1-6}$ алкилоксикарбонил,  $C_{1-6}$ алкилкарбонил, формил, амино, моно- или ди( $C_{1-4}$ алкил)амино или R<sup>7</sup>;

$R^5$  представляет собой водород; арил; формил;  $C_{1-6}$ алкилкарбонил;  $C_{1-6}$ алкил;  $C_{1-6}$ алкилоксикарбонит;  $C_{1-6}$ алкил, замещенный формилом,  $C_{1-6}$ алкилкарбонилом,  $C_{1-6}$ алкилоксикарбонилом или  $C_{1-6}$ алкилкарбонилокси;  $C_{1-6}$ алкилокси- $C_{1-6}$ алкилкарбонил, замещенный  $C_{1-6}$ алкилоксикарбонилом;

$R^6$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, амино, моно- или ди( $C_{1-4}$ алкил)амино или полигалоген- $C_{1-4}$ алкил;

$R^7$  представляет собой моноциклический, бициклический или трициклический насыщенный, частично насыщенный или ароматический карбоцикл или моноциклический, бициклический или трициклический насыщенный, частично насыщенный или ароматический гетероцикл, где каждая из указанных систем карбоциклических или гетероциклических колец может быть, необязательно, замещена одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, гидрокси, меркапто,  $C_{1-6}$ алкила, гидрокси- $C_{1-6}$ алкила, амино- $C_{1-6}$ алкила, моно- или ди( $C_{1-6}$ алкил)амино- $C_{1-6}$ алкила, формила,  $C_{1-6}$ алкилкарбонила,  $C_{3-7}$ циклоалкила,  $C_{1-6}$ алкилокси,  $C_{1-6}$ алкилоксикарбонила,  $C_{1-6}$ алкилтио, циано, нитро, полигалоген- $C_{1-4}$ алкила, полигалоген- $C_{1-6}$ алкилокси, аминокарбонила,  $\text{-CH}(=\text{N-O-R}^5)\text{R}^{7a}$ ,  $\text{R}^{7a}$ ,  $\text{-X}_3\text{-R}^{7a}$  или  $\text{R}^{7a}\text{-C}_{1-4}$ алкила;

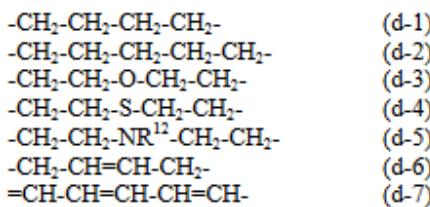
$R^{7a}$  представляет собой моноциклический, бициклический или трициклический насыщенный, частично насыщенный или ароматический карбоцикл или моноциклический, бициклический или трициклический насыщенный, частично насыщенный или ароматический гетероцикл, где каждая из указанных систем карбоциклических или гетероциклических колец может быть, необязательно, замещена одним,

двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, гидрокси, меркапто, C<sub>1-6</sub>алкила, гидрокси-C<sub>1-6</sub>алкила, амино-C<sub>1-6</sub>алкила, моно- или ди(C<sub>1-6</sub>алкил)амино-C<sub>1-6</sub>алкила, формила, C<sub>1-6</sub>алкилкарбонила, C<sub>3-7</sub>циклоалкила, C<sub>1-6</sub>алкилоксикарбонила, C<sub>1-6</sub>алкилтио, циано, нитро, полигалоген-C<sub>1-6</sub>алкила, полигалоген-C<sub>1-6</sub>алкилокси, аминокарбонила, -CH(=N-O-R<sup>5</sup>);

R<sup>8</sup> представляет собой водород, C<sub>1-4</sub>алкил, арил или арил-C<sub>1-4</sub>алкил;

R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup>, каждый независимо, представляют собой водород; гидрокси; C<sub>1-6</sub>алкил; C<sub>1-6</sub>алкилокси; C<sub>1-6</sub>алкилкарбонил; C<sub>1-6</sub>алкилоксикарбонил; амино; моно- или ди(C<sub>1-6</sub>алкил)амино; моно- или ди(C<sub>1-6</sub>алкил)аминокарбонил; -CH(=NR<sup>11</sup>) или R<sup>7</sup>, где каждая из вышеупомянутых C<sub>1-6</sub>алкильных групп может быть, необязательно и каждая индивидуально, замещена одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, C<sub>1-6</sub>алкилокси, гидрокси-C<sub>1-6</sub>алкилокси, карбоксила, C<sub>1-6</sub>алкилоксикарбонила, циано, амино, имино, моно- или ди(C<sub>1-4</sub>алкил)амино, полигалогенметила, полигалогенметилокси, полигалогенметилтио, -S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, -NH-S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, -C(=O)R<sup>6</sup>, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH<sub>2</sub>, -NHC(=O)R<sup>6</sup>, -C(=NH)R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>; или

R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> могут быть взяты вместе с образованием двухвалентного или трехвалентного радикала формулы



R<sup>11</sup> представляет собой циано; C<sub>1-4</sub>алкил, необязательно замещенный C<sub>1-4</sub>алкилокси, циано, амино, моно- или ди(C<sub>1-4</sub>алкил)амино или аминокарбонилом; C<sub>1-4</sub>алкилкарбонил; C<sub>1-4</sub>алкилоксикарбонил; аминокарбонил; моно- или ди(C<sub>1-4</sub>алкил)аминокарбонил;

R<sup>12</sup> представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>алкил;

R<sup>13</sup> и R<sup>14</sup>, каждый независимо, представляют собой C<sub>1-6</sub>алкил, необязательно замещенный циано или аминокарбонилом, C<sub>2-6</sub>алкенил, необязательно замещенный циано или аминокарбонилом, C<sub>2-6</sub>алкинил, необязательно замещенный циано или аминокарбонилом;

R<sup>15</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил, замещенный циано или аминокарбонилом;

R<sup>16</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил, необязательно замещенный циано или аминокарбонилом, или R<sup>7</sup>; р равно 1 или 2;

арил представляет собой фенил или фенил, замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, гидрокси, меркапто, C<sub>1-6</sub>алкила, гидрокси-C<sub>1-6</sub>алкила, амино-C<sub>1-6</sub>алкила, моно- или ди(C<sub>1-6</sub>алкил)амино-C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкилкарбонила, C<sub>3-7</sub>циклоалкила, C<sub>1-6</sub>алкилокси, C<sub>1-6</sub>алкилоксикарбонила, C<sub>1-6</sub>алкилтио, циано, нитро, полигалоген-C<sub>1-6</sub>алкила, полигалоген-C<sub>1-6</sub>алкилокси, аминокарбонила, R<sup>7</sup> или -X<sub>3</sub>-R<sup>7</sup>.

## 2. Соединение по п.1, где

R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, выбранным из циано, аминокарбонила, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> или R<sup>7</sup>; C<sub>1-6</sub>алкил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, выбранным из циано, аминокарбонила, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> или R<sup>7</sup> и у которого 2 атома водорода, связанные у одного и того же атома углерода, заменены на C<sub>1-4</sub>алкандинил; C<sub>1-6</sub>алкил, замещенный гидрокси и вторым заместителем, выбранным из циано, аминокарбонила, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> или R<sup>7</sup>; C<sub>1-6</sub>алкилокси-C<sub>1-6</sub>алкил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, выбранным из циано, аминокарбонила, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> или R<sup>7</sup>; C<sub>2-6</sub>алкенил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, выбранным из циано, аминокарбонила, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> или R<sup>7</sup>; C<sub>2-6</sub>алкинил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, выбранным из циано, аминокарбонила, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> или R<sup>7</sup>; -C(=N-O-R<sup>8</sup>)-C<sub>1-4</sub>алкил; R<sup>7</sup> или -X<sub>3</sub>-R<sup>7</sup>;

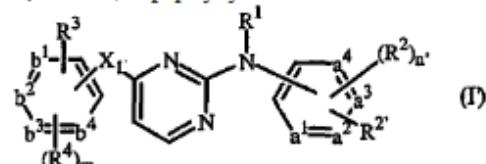
R<sup>4</sup> представляет собой галоген, гидрокси, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>3-7</sub>циклоалкил, C<sub>1-6</sub>алкилокси, циано, нитро, полигалоген-C<sub>1-6</sub>алкил, полигалоген-C<sub>1-6</sub>алкилокси, аминокарбонил, C<sub>1-6</sub>алкилоксикарбонил, C<sub>1-6</sub>алкилкарбонил, формил, амино, моно- или ди(C<sub>1-4</sub>алкил)амино;

R<sup>7</sup> представляет собой моноциклический, бициклический или трициклический насыщенный, частично насыщенный или ароматический карбоцикл или моноциклический, бициклический или трициклический насыщенный, частично насыщенный или ароматический гетероциклик, где каждая из указанных систем карбоциклических или гетероциклических колец может быть, необязательно, замещена одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, гидрокси, меркапто, C<sub>1-6</sub>алкила, гидрокси-C<sub>1-6</sub>алкила, амино-C<sub>1-6</sub>алкила, моно- или ди(C<sub>1-6</sub>алкил)амино-C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкилкарбонила, C<sub>3-7</sub>циклоалкила, C<sub>1-6</sub>алкилокси, C<sub>1-6</sub>алкилоксикарбонила, C<sub>1-6</sub>алкилтио, циано, нитро, полигалоген-C<sub>1-6</sub>алкила, полигалоген-C<sub>1-6</sub>алкилокси, аминокарбонила, R<sup>7a</sup>, -X<sub>3</sub>-R<sup>7a</sup> или R<sup>7a</sup>-C<sub>1-4</sub>алкила;

R<sup>7a</sup> представляет собой моноциклический, бициклический или трициклический насыщенный, частично насыщенный или ароматический карбоцикл или моноциклический, бициклический или трициклический

ческий насыщенный, частично насыщенный или ароматический гетероциклический гетероцикл, где каждая из указанных систем карбоциклических или гетероциклических колец может быть, необязательно, замещена одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, гидрокси, меркапто, C<sub>1-6</sub>алкила, гидрокси-C<sub>1-6</sub>алкила, амино-C<sub>1-6</sub>алкила, моно- или ди(C<sub>1-6</sub>алкил)амино-C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкилкарбонила, C<sub>3-7</sub>циклоалкила, C<sub>1-6</sub>алкилокси, C<sub>1-6</sub>алкилоксикарбонила, C<sub>1-6</sub>алкилтио, циано, нитро, полигалоген-C<sub>1-6</sub>алкила, полигалоген-C<sub>1-6</sub>алкилокси, аминокарбонила; R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup>, каждый независимо, представляют собой водород; гидрокси; C<sub>1-6</sub>алкил; C<sub>1-6</sub>алкилокси; C<sub>1-6</sub>алкилкарбонил; C<sub>1-6</sub>алкилоксикарбонил; амино; моно- или ди(C<sub>1-6</sub>алкил)амино; моно- или ди(C<sub>1-6</sub>алкил)аминокарбонил или R<sup>7</sup>, где каждая из вышеупомянутых C<sub>1-6</sub>алкильных групп может быть, необязательно и каждая индивидуально, замещена одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, C<sub>1-6</sub>алкилокси, гидрокси-C<sub>1-6</sub>алкилокси, карбоксила, C<sub>1-6</sub>алкилоксикарбонила, циано, амино, имино, моно- или ди(C<sub>1-6</sub>алкил)амино, полигалогенметила, полигалогенметилокси, полигалогенметилтио, -S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, -NH-S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, -C(=O)R<sup>6</sup>, -NHC(=O)H, -C(=O)NNHNH<sub>2</sub>, -NHC(=O)R<sup>6</sup>, -C(=NH)R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>.

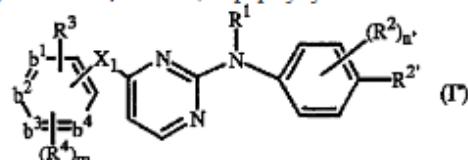
3. Соединение по п.1 или 2, имеющее формулу



где -a<sup>1</sup>=a<sup>2</sup>-a<sup>3</sup>=a<sup>4</sup>, -b<sup>1</sup>=b<sup>2</sup>-b<sup>3</sup>=b<sup>4</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, m и X<sub>1</sub> имеют значения, указанные в п.1; n' равен 0, 1, 2 или 3, и в случае, когда -a<sup>1</sup>=a<sup>2</sup>-a<sup>3</sup>=a<sup>4</sup> представляет собой (a-1), n' может быть также равно 4; R<sup>2</sup> представляет собой галоген, C<sub>1-6</sub>алкил, тригалогенметил, тригалогенметилокси, циано, аминокарбонил, C<sub>1-6</sub>алкил, замещенный циано или аминокарбонилом;

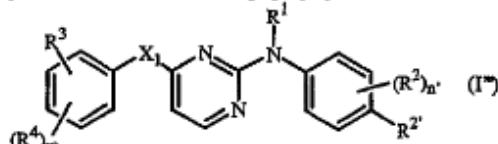
при условии, что R<sup>2</sup> находится в пара-положении относительно части NR<sup>1</sup>.

4. Соединение по любому из пп.1-3, имеющее формулу



где -b<sup>1</sup>=b<sup>2</sup>-b<sup>3</sup>=b<sup>4</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, m и X<sub>1</sub> имеют значения, указанные в п.1; n' и R<sup>2</sup> имеют значения, указанные в п.3.

5. Соединение по любому из пп.1-4, имеющее формулу



где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> и X<sub>1</sub> имеют значения, указанные в п.1; n' и R<sup>2</sup> имеют значения, указанные в п.3.

6. Соединение по любому из пп.1, 3-5, где R<sup>3</sup> представляет собой NHR<sup>13</sup>, NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -C(=O)-NHR<sup>13</sup>, -C(=O)-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -C(=O)-R<sup>15</sup>, -CH=N-NH-C(=O)-R<sup>16</sup>, C<sub>2-6</sub>алкил, замещенный циано или аминокарбонилом; C<sub>1-6</sub>алкил, замещенный NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкилом или R<sup>7</sup>; C<sub>1-6</sub>алкил, замещенный двумя или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из циано, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкила или R<sup>7</sup>; C<sub>1-6</sub>алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из циано, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкила или R<sup>7</sup>, и где 2 атома водорода, связанные с одним и тем же атомом углерода, заменены C<sub>1-4</sub>алкандиолом; C<sub>1-6</sub>алкил, замещенный гидрокси и вторым заместителем, выбранным из циано, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкила или R<sup>7</sup>; C<sub>1-6</sub>алкилокси-C<sub>1-6</sub>алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из циано, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкила или R<sup>7</sup>; C<sub>2-6</sub>алкенил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, циано, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкила или R<sup>7</sup>; C<sub>2-6</sub>алкинил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, циано, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкила или R<sup>7</sup>; -C(=N-O-R<sup>3</sup>)-C<sub>1-4</sub>алкил; R<sup>7</sup> или -X<sub>3</sub>-R<sup>7</sup>; при этом R<sup>9</sup> представляет собой гидрокси; C<sub>1-6</sub>алкил; C<sub>1-6</sub>алкилокси; C<sub>1-6</sub>алкилкарбонил; C<sub>1-6</sub>алкилоксикарбонил; амино; моно- или ди(C<sub>1-6</sub>алкил)амино; моно- или ди(C<sub>1-6</sub>алкил)аминокарбонил; -CH(=NR<sup>11</sup>) или R<sup>7</sup>, где каждая из вышеуказанных C<sub>1-6</sub>алкильных групп в определении R<sup>9</sup> может быть, необязательно и каждая индивидуально, замещена одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, C<sub>1-6</sub>алкилокси, гидрокси-C<sub>1-6</sub>алкилокси, карбоксила, C<sub>1-6</sub>алкилоксикарбонила, циано, амино, имино, моно- или ди(C<sub>1-6</sub>алкил)амино, полигалогенметила, полигалогенметилокси, полигалогенметилтио, -S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, -NH-S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, -C(=O)R<sup>6</sup>, -NHC(=O)H, -C(=O)NNHNH<sub>2</sub>, -NHC(=O)R<sup>6</sup>, -C(=NH)R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>; и где R<sup>9</sup> также может быть

взят вместе с R<sup>10</sup> с образованием двухвалентного или трехвалентного радикала формулы (d-1), (d-2), (d-3), (d-4), (d-5), (d-6) или (d-7), как указано в п.1.

7. Соединение по п.6, где R<sup>3</sup> представляет собой NR<sup>13</sup>; NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>; -C(=O)-NHR<sup>13</sup>; -C(=O)-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>; -C(=O)-R<sup>15</sup>; -CH=N-NH-C(=O)-R<sup>16</sup>; C<sub>1-6</sub>алкил, замещенный NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; -C(=O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; -C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкилом или R<sup>7</sup>; C<sub>1-6</sub>алкил, замещенный двумя или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из циано, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; -C(=O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; -C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкила или R<sup>7</sup>; C<sub>1-6</sub>алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из циано, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; -C(=O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; -C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкила или R<sup>7</sup>, и где 2 атома водорода, связанные с одним и тем же атомом углерода, заменены C<sub>1-4</sub>алкандиолом; C<sub>1-6</sub>алкил, замещенный гидрокси и вторым заместителем, выбранным из циано, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; -C(=O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; -C(=O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкила или R<sup>7</sup>; C<sub>1-6</sub>алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из циано, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; -C(=O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; -C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкила или R<sup>7</sup>; C<sub>2-6</sub>алкинил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, циано, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; -C(=O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; -C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкила или R<sup>7</sup>; C<sub>2-6</sub>алкинил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, циано, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; -C(=O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; -C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкила или R<sup>7</sup>; -C(=N-O-R<sup>8</sup>)-C<sub>1-4</sub>алкил; R<sup>7</sup> или -X<sub>3</sub>-R<sup>7</sup>; при этом R<sup>9a</sup> представляет собой гидрокси; C<sub>1-6</sub>алкил; C<sub>1-6</sub>алкилокси; C<sub>1-6</sub>алкилкарбонил; C<sub>1-6</sub>алкилоксикарбонил; амино;mono- или ди(C<sub>1-6</sub>алкил)амино; mono- или ди(C<sub>1-6</sub>алкил)аминокарбонил; -CH(=NR<sup>11</sup>) или R<sup>7</sup>, где каждая из вышеуказанных C<sub>1-6</sub>алкильных групп в определении R<sup>9a</sup> может быть, необязательно и каждая индивидуально, замещена одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, C<sub>1-6</sub>алкилокси, гидрокси-C<sub>1-6</sub>алкилокси, карбоксила, C<sub>1-6</sub>алкилоксикарбонила, циано, амино, имино, моно- или ди(C<sub>1-6</sub>алкил)амино, полигалогенметила, полигалогенметилокси, полигалогенметилтио, -S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, -NH-S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, -C(=O)R<sup>6</sup>, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH<sub>2</sub>, -NHC(=O)R<sup>6</sup>, -C(=NH)R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>; и где R<sup>9a</sup> также может быть взят вместе с R<sup>10</sup> с образованием двухвалентного или трехвалентного радикала формулы (d-1), (d-2), (d-3), (d-4), (d-5), (d-6) или (d-7), как указано в п.1.

8. Соединение по любому из пп.6 или 7, где R<sup>3</sup> представляет собой -CH=N-NH-C(=O)-R<sup>16</sup>; C<sub>1-6</sub>алкил, замещенный NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; -C(=O)-NR<sup>9a</sup>R<sup>10</sup>; -C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкилом или R<sup>7</sup>; C<sub>1-6</sub>алкил, замещенный двумя или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из циано, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; -C(=O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; -C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкила или R<sup>7</sup>; C<sub>1-6</sub>алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из циано, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; -C(=O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; -C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкила или R<sup>7</sup>; C<sub>1-6</sub>алкил, замещенный гидрокси и вторым заместителем, выбранным из циано, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; -C(=O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; -C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкила или R<sup>7</sup>; C<sub>2-6</sub>алкинил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, циано, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; -C(=O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; -C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкила или R<sup>7</sup>; C<sub>2-6</sub>алкинил, замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, циано, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; -C(=O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; -C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкила или R<sup>7</sup>; C<sub>1-6</sub>алкилокси-C<sub>1-6</sub>алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из циано, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; -C(=O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; -C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкила или R<sup>7</sup>; R<sup>7</sup> или -X<sub>3</sub>-R<sup>7</sup>.

9. Соединение по любому из пп.1-6, где R<sup>3</sup> представляет собой этил, замещенный циано.

10. Соединение по любому из пп.1-8, где R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>2-6</sub>алкинил, замещенный циано.

11. Соединение по любому из пп.3-10, где R<sup>2</sup> представляет собой циано, аминокарбонил или C<sub>1-6</sub>алкил, замещенный циано или аминокарбонилом.

12. Соединение по п.11, где R<sup>2</sup> представляет собой циано.

13. Соединение по любому из пп.3-12, где n' равно 0.

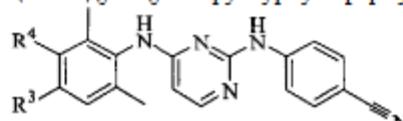
14. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где m' равно 2.

15. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил.

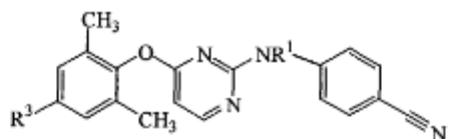
16. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где X<sub>1</sub> представляет собой NH.

17. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R<sup>1</sup> представляет собой водород.

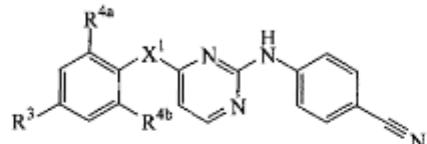
18. Соединение по п.1, имеющее следующую структурную формулу:



R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	
-CH=CH-CN	H	(E)
-CH=CH-CN	H	(Z)
-C(CH <sub>3</sub> )=CH-CN	H	(E)
-CH=C(CH <sub>3</sub> )-CN	H	(E)
-CH=C(CH <sub>3</sub> )-CN	H	(Z)



<b>R<sup>3</sup></b>	<b>R<sup>1</sup></b>	
-CH=CH-CN	H	
-CH=C(CH <sub>3</sub> )-CN	H	(E)
-CH=C(CH <sub>3</sub> )-CN	H	(Z)



<b>R<sup>3</sup></b>	<b>R<sup>4a</sup></b>	<b>R<sup>4b</sup></b>	<b>X<sup>1</sup></b>	
-CH=C(CH <sub>3</sub> )-CN	CH <sub>3</sub>	Cl	-NH	
-CH=CH-CN	CH <sub>3</sub>	2-фуранил	-NH	(E)
-CH=C(CH <sub>3</sub> )-CN	CH <sub>3</sub>	Br	-NH	
-CH=CH-CN	CH <sub>3</sub>	Br	-NH	(E)
-CH=CH-CN	CH <sub>3</sub>	Cl	-NH	(E)

его N-оксид, фармацевтически приемлемая соль, производное четвертичного амина или стереохимически изомерная форма.

19. Соединение по п.18, где соединение представляет собой 4-[[4-[[4-(2-цианоэтенил)-2,6-диметилфенил]амино]-2-пиримидинил]амино]бензонитрил (E), его N-оксид, фармацевтически приемлемая соль или четвертичный амин.

20. Соединение по п.1, где соединение представляет собой 4-[[4-[[4-(2-цианоэтенил)-2,6-диметилфенил]амино]-2-пиримидинил]амино]бензонитрил (E) или его фармацевтически приемлемая соль.

21. Соединение по п.19, где соединение представляет собой 4-[[4-[[4-(2-цианоэтенил)-2,6-диметилфенил]амино]-2-пиримидинил]амино]бензонитрил (E) или его N-оксид.

22. Соединение по п.19, где соединение представляет собой 4-[[4-[[4-(2-цианоэтенил)-2,6-диметилфенил]амино]-2-пиримидинил]амино]бензонитрил (E).

23. Применение соединения по любому из пп.1-22 в качестве лекарственного средства для профилактики или лечения ВИЧ-инфекции (вируса иммунодефицита человека).

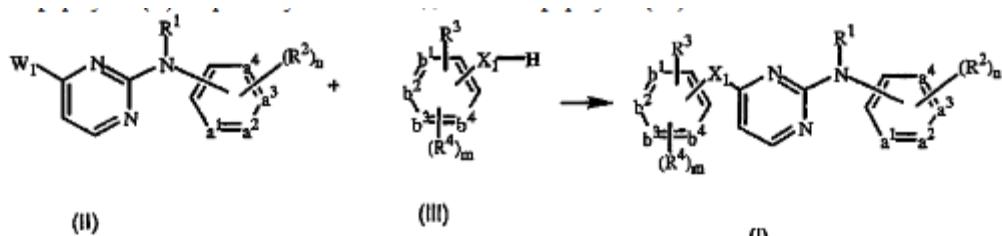
24. Применение соединения по любому из пп.1-22 при получении лекарственного средства для профилактики или лечения ВИЧ-инфекции (вируса иммунодефицита человека).

25. Применение соединения по п.24 для получения лекарственного средства для профилактики или лечения резистентной к лекарственному средству ВИЧ-инфекции.

26. Фармацевтическая композиция, включающая фармацевтически приемлемый носитель и, в качестве активного ингредиента, терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-22.

27. Способ получения фармацевтической композиции по п.26, заключающийся в том, что терапевтически эффективное количество соединения, указанного в любом из пп.1-22, тщательно смешивают с фармацевтически приемлемым носителем.

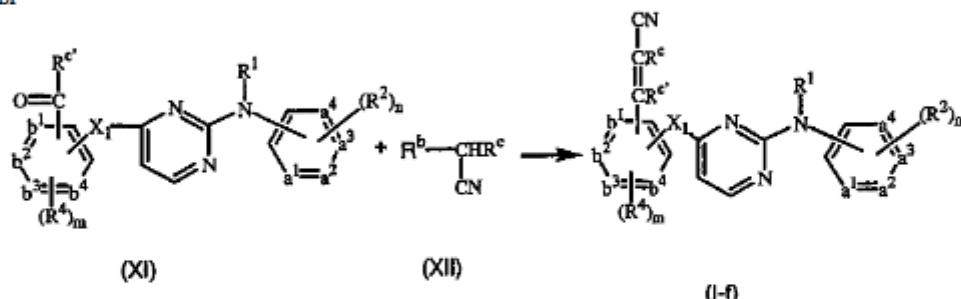
28. Способ получения соединения по п.1, заключающийся во взаимодействии промежуточного соединения формулы (II) с промежуточным соединением формулы (III)



где  $W_1$  представляет собой подходящую удаляемую группу, и  $R^1, R^2, R^3, R^4, X_1, m, n, -a^1=a^2-a^3=a^4$ - и  $-b^1=b^2-b^3=b^4$ - имеют значения, указанные в п.1.

и, если необходимо, преобразованием соединений формулы (I) друг в друга известными в данной области способами и далее, если необходимо, преобразованием соединений формулы (I) в терапевтически активную нетоксичную кислотно-аддитивную соль обработкой кислотой или, наоборот, преобразованием формы кислотно-аддитивной соли в свободное основание обработкой щелочью и, если необходимо, получении их стереохимически изомерных форм, форм N-оксидов или четвертичных аминов.

29. Способ получения соединения по п.1, заключающийся во взаимодействии промежуточного соединения формулы (XI) с реагентами Виттига или Хорнера-Эммонса формулы (XII), представляющими собой подходящий предшественник фосфорилида, в присутствии подходящей соли и подходящего растворителя



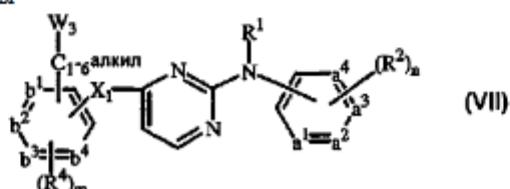
где  $R^1, R^2, R^4, X_1, m, n, -a^1 = a^2 \cdot a^3 = a^4$  и  $-b^1 = b^2 \cdot b^3 = b^4$  имеют значения, указанные в п.1,  $R^c$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкил,  $R^{c'}$  представляет собой водород,  $C_{1-4}$ алкил или  $R^7$ , при условии, что  $CR^c = CR^{c'}$  ограничен  $C_{2-6}$ алкенилом, и  $R^b$  представляет собой (фенил) $P^+ - Cl^-$  или  $(CH_3CH_2-O)_2P(=O)-$ ,

и, если необходимо, преобразовании соединений формулы (I) друг в друга известными в данной области способами и далее, если необходимо, преобразовании соединений формулы (I) в терапевтически активную нетоксичную кислотно-аддитивную соль обработкой кислотой или, наоборот, преобразовании формы кислотно-аддитивной соли в свободное основание обработкой щелочью и, если необходимо, получении их стереохимически изомерных форм, форм N-оксидов или четвертичных аминов.

30. Комбинированный препарат для одновременного, раздельного или последовательного использования при лечении ВИЧ-инфекции, содержащий (а) соединение по любому одному из пп.1-22 и (б) другое антиретровирусное соединение.

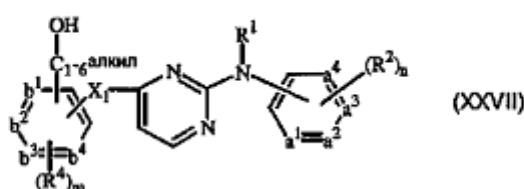
31. Фармацевтическая композиция, включающая фармацевтически приемлемый носитель и в качестве активного ингредиента (а) соединение по любому одному из пп.1-22 и (б) другое антиретровирусное соединение.

### 32. Соединение формулы



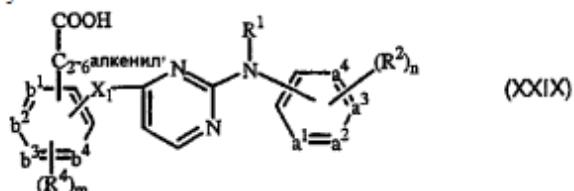
его N-оксид, фармацевтически приемлемая аддитивная соль, производное четвертичного амина или стереохимически изомерная форма, где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $X_1$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $-a^1 = a^2 - a^3 = a^4$  и  $-b^1 = b^2 - b^3 = b^4$  имеют значения, указанные в п.1, и  $W_3$  представляет собой подходящую удаляемую группу.

### 33. Соединение формулы



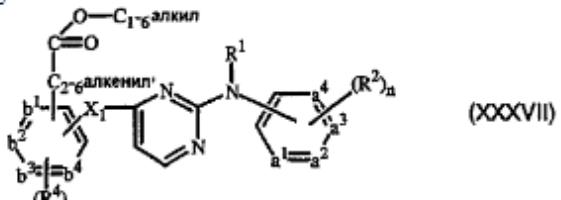
его N-оксид, фармацевтически приемлемая аддитивная соль, производное четвертичного амина или стереохимически изомерная форма, где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $X_1$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $-a^1=a^2-a^3=a^4-$  и  $-b^1=b^2-b^3=b^4-$  имеют значения, указанные в п.1.

34. Соединение формулы



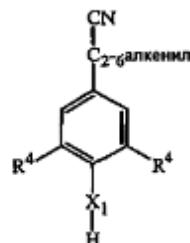
его N-оксид, фармацевтически приемлемая аддитивная соль, производное четвертичного амина или стереохимически изомерная форма, где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $X_1$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $-a^1=a^2-a^3=a^4-$  и  $-b^1=b^2-b^3=b^4-$  имеют значения, указанные в п.1, и  $C_{2-6}$ алкенил' представляет собой  $C_{2-6}$ алкенил, необязательно замещенный циано.

35. Соединение формулы



его N-оксид, фармацевтически приемлемая аддитивная соль, производное четвертичного амина или стереохимически изомерная форма, где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $X_1$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $-a^1=a^2-a^3=a^4-$  и  $-b^1=b^2-b^3=b^4-$  имеют значения, указанные в п.1, и  $C_{2-6}$ алкенил' представляет собой  $C_{2-6}$ алкенил, необязательно замещенный циано.

36. Соединение формулы



(III-b)

его N-оксид, фармацевтически приемлемая аддитивная соль, производное четвертичного амина или стереохимически изомерная форма, где  $R^4$  и  $X_1$  имеют значения, указанные в п.1, при условии, что 3-(3,4,5- trimetokсифенил)-2-пропенилнитрил исключен.

Против действия на территории Российской Федерации евразийского патента ЕА № 006656 в соответствии с пунктом 1 статьи 13 Евразийской Патентной Конвенции от 09.09.1994, ратифицированной Российской Федерацией законом от 01.06.1995 № 85-ФЗ и вступившей в силу для Российской Федерации с 27.09.1995 (далее – Конвенция), и пунктом 1 Правила 54 Патентной инструкции к Евразийской Патентной Конвенции, утвержденной Административным советом Евразийской патентной организации на втором (первом очередном) заседании 1 декабря 1995 г., с изменениями и дополнениями, утвержденными на шестом (четвертом очередном) заседании Административного совета ЕАПО 25-26 ноября 1997 г., одиннадцатом (восьмом очередном) заседании Административного совета

ЕАПО 15-19 октября 2001 г., четырнадцатом (десяттом очередном) заседании Административного совета ЕАПО 17-21 ноября 2003 г., семнадцатом (двенадцатом очередном) заседании Административного совета ЕАПО 14–18 ноября 2005 г., девятнадцатом (четырнадцатом очередном) заседании Административного совета ЕАПО 13-15 ноября 2007 г., двадцать первом (шестом внеочередном) заседании Административного совета ЕАПО 30-31 марта 2009 г., двадцать третьем (семнадцатом очередном) заседании Административного совета ЕАПО 8-10 ноября 2010 г., двадцать шестом (девятнадцатом очередном) заседании Административного совета ЕАПО 20-22 ноября 2012 г., двадцать седьмом (двадцатом очередном) заседании Административного совета ЕАПО 6-8 ноября 2013 г., двадцать восьмом (двадцать первом очередном) заседании Административного совета ЕАПО 11-13 ноября 2014 г., тридцать втором (двадцать третьем очередном) заседании Административного совета ЕАПО 1-3 ноября 2016 г., тридцать третьем (двадцать четвертом очередном) заседании 6-7 сентября 2017 г., поступило возражение.

Возражение мотивировано несоответствием изобретения по пунктам 1-27 формулы изобретения по оспариваемому патенту, в части соединения с международным непатентованным наименованием рилпивирин, условию патентоспособности «изобретательский уровень», несоответствием изобретения по пункту 28 формулы условию патентоспособности «новизна» и «изобретательский уровень», в части соединения с международным непатентованным наименованием рилпивирин, несоответствием изобретения по пунктам 30 и 31 условию патентоспособности «промышленная применимость» и несоответствием изобретения по пункту 36 условию патентоспособности «изобретательский уровень».

Для подтверждения данных мотивов в возражении приведены следующие источники информации (копии):

- евразийская заявка ЕА 200000990, дата публикации 26.02.2001 (далее - [1]);

- международная заявка WO 9719065, дата публикации 29.05.1997 (далее - [2]);
- международная заявка WO 200078731, дата публикации 28.12.2000 (далее - [3]);
- статья Pauwels, R. et al., «Potent and selective inhibition of HIV-1 replication in vitro by a novel series of TIBO derivatives», Nature, 1990, vol. 343, pp. 470-474 (далее - [4]);
- статья Kukla, M. J. et al., «Synthesis and anti-HIV-1 activity of 4,5,6,7-tetrahydro-5-methylimidazo[4,5,l-jk][1,4]benzodiazepin-2(lH)-one (TIBO) derivatives», J. Med. Chem. 1991, 34, pp.746-751. (далее - [5]);
- статья Corbett J.W. et al., «Expanded-spectrum nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors inhibit clinically relevant mutant variants of human immunodeficiency virus type 1». Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Dec. 1999, vol. 43, № 12, pp. 2893-2897 (далее - [6]);
- статья Corbett J.W. et al., «Inhibition of Clinically Relevant Mutant Variants of HIV-1 by Quinazolinone Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors». J. Med. Chem., May 2000, 43, pp. 2019-2030 (далее - [7]);
- статья Ding J. et al., "Structure of HIV-1 RT/TIBO R 86183 complex reveals similarity in the binding of diverse nonnucleoside inhibitors", Nature, Structural Biology, May 1995, vol. 2, pp. 407-415 (далее - [8]);
- статья Ren J. et al., "Structural basis for the resilience of efavirenz (DMP-266) to drug resistance mutations in HIV-1 reverse transcriptase", Structure, Oct 2000, vol. 8, pp.1089-1094 (далее - [9]);
- статья Ding J. et al., "Structure of HIV-1 reverse transcriptase in a complex with the nonnucleoside inhibitor alpha-APA R 95845 at 2.8 Å resolution", Structure, Apr 1995, 3, pp.365-379 (далее - [10]);
- статья Nanni, R.G. et al., "Review of HIV-1 reverse transcriptase three-dimensional structure: Implications for drug design", Perspectives in Drug Discovery and Design ,1 1993 pp. 129-150 (далее - [11]);

- международная заявка WO 2000027825, дата публикации 18.05.2000 (далее - [12]);
  - статья Erik De Clercq, «Perspectives of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in the therapy of HIV-1 infection», Il Farmaco, Okt 1999, 54, pp. 26-45 (далее - [13]);
  - статья J. Bartulin et al., «Synthesis and Mesomorphic Properties of N-n-Alkyl-N-[4-(2-Cyanoethenylphenyl)]-Piperazines», Molecular Crystals and Liquid Crystals Incorporating Nonlinear Optics, Jun 1987, pp. 237-245 (далее - [14]);
  - учебник «Фармакология», под. ред. Ю. Ф. Крылова и В. М. Бобырева, Москва, 1999, с.12 (далее - [15]);
  - статья D'Auria, M. et al., «Photochemical dimerization in solution of arylacrylonitrile derivatives». Tetrahedron, 1997, vol. 53, № 51, pp. 17307-17316 (далее - [16]);
- книга Джонсон А., Химия илидов, М.: «Мир», 1969, с.144-159 (далее - [17]);
  - книга Общая органическая химия, том 5, Соединения фосфора и серы, под ред. Кочеткова Н.К. М.: Химия, 1983, с.114-124, (далее - [18]);
  - книга Вебер В. и др., Межфазный катализ в органическом синтезе, М.:Мир, 1980, с. 284-285 (далее - [19]);
  - справочник - Грэхам-Смит Д.Г. и др., Оксфордский справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии, 1992, с.136-137 (далее - [20]).

В отношении несоответствия изобретения по независимому пункту 1 по оспариваемому патенту, раскрывающему группу химических соединений, описываемых общей структурной формулой (I), условию патентоспособности «изобретательский уровень», в возражении отмечено следующее.

Соединение, представляющее собой 4-[[4-[[4-(2-цианоэтенил)-2,6-диметилфенил]амино]-2-пиrimидинил]амино]бензонитрил (E), имеет международное непатентованное наименование рилпивирин (далее-

рилпивирин) и входит в пункты 1-22 формулы оспариваемого патента, в части данного соединения, упомянутые пункты формулы оспариваются.

Ближайшим аналогом, по мнению лица, подавшего возражение, является евразийская заявка [1], которая описывает, в том числе, структурно схожее с оспариваемым соединение 4-((2-((4-цианофенил)амино)пиrimидин-4-ил)амино)-3,5-иметилбензонитрил (соединение 69).

Соединение 69, также как рилпивирин, является ВИЧ ингибирующим производным пиrimидина. Кроме того, как отмечено в возражении, показатели активности оспариваемого соединения рилпивирин и соединения 69 из евразийской заявки [1] являются практически идентичными, а существующие различия не превышают погрешности. Лицо, подавшее возражение, указывает, что показатель активности ИК<sub>50</sub> рилпивирина составляет, согласно оспариваемому патенту, 0,000398 мкМ, а показатель активности соединения 69 согласно евразийской заявке [1] составляет 0,0004 мкМ.

Отличием рилпивирина по оспариваемому патенту от соединения 69, известного из евразийской заявки [1], по мнению лица, подавшего возражение, является наличие «алкенового мостика» между цианогруппой и диметилфенильным кольцом (в четвертом положении фенильного кольца).

В возражении отмечено, что введение «алкенового мостика» между цианогруппой и фенильным кольцом в 4-м положении является очевидным для квалифицированного специалиста ввиду следующего.

Механизм действия ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ заключается в связывании ненуклеозидных ингибиторов со специфичным участком (гидрофобным карманом) обратной транскриптазы, который находится структурно близко с активным центром фермента. Вне зависимости от структуры ингибитора упомянутое связывание известно из источников информации [8], [9], [13], а также из источников [10] и [11].

В возражении отмечено, что из международной заявки [12] известны соединения, являющиеся ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ, для которых известна методика включения алкиновых или алкеновых групп в упомянутом положении фенильного кольца для модификации радикалов без потери активности модифицируемых соединений. Кроме того, лицо, подавшее возражение, также указывает на известность «алкеновых мостиков» между цианогруппой и фенильным кольцом в соединениях из источников [2] и [3].

Также для соединений, известных из источников [4], [5] и [6], известно введение «алкенового мостика» между радикалом, участвующим в связывании с аминокислотами гидрофобного кармана, и ароматическим кольцом в различных положениях. Кроме того, лицо, подавшее возражение, отмечает, что, в частности, в статьях [6] и [7] было показано, что в молекуле соединения, имеющего международное непатентованное наименование эфавиренц, замена тройной связи на двойную (т.е. на «алкеновый мостик») приводит к увеличению полужизни таких соединений, а также к более эффективному действию. В возражении также отмечено, что включение двойной связи [1] или алкила [13], т.е. удлинение цепочки радикала между фенильным кольцом и концевым радикалом не имеет отрицательного влияния на активность ингибитора. Однако, по мнению лица, подавшего возражение, само по себе наличие цианогруппы в четвертом положении фенильного кольца является существенным.

Применение рилпивирина, раскрытое в независимых пунктах 23, 24 и 25 формулы, а также фармацевтическая композиция на его основе и способ ее получения, раскрытые в пунктах 26-27 формулы группы изобретений по оспариваемому патенту не соответствуют условию патентоспособности «изобретательский уровень» ввиду известности из евразийской заявки [1] соединения 69, применимого в фармацевтической композиции и в качестве лекарственного средства для лечения ВИЧ и сведений из источников [2]-[19].

По мнению лица, подавшего возражение, изобретение по независимому пункту 28 формулы группы изобретений по оспариваемому патенту, раскрывающему способ получения соединений формулы (I), не соответствует условию патентоспособности «новизна» ввиду известности технического решения, раскрытоого в евразийской заявке [1]. Кроме того, изобретение по пункту 28 формулы не соответствует условию патентоспособности «изобретательский уровень» в свете источников информации [1]-[19].

Кроме того, в возражении отмечено, что изобретение по независимому пункту 36 формулы изобретения по оспариваемому патенту, раскрывающему промежуточное соединение формулы (III-b), не соответствует условию патентоспособности «изобретательский уровень». Так, по мнению лица, подавшего возражение, наиболее близким аналогом изобретения по независимому пункту 36 является промежуточное соединение формулы (III), известное из евразийской заявки [1], которое также как основное оспариваемое соединение рилпивирин характеризуется наличием «алкенового мостика» между цианогруппой и фенильным кольцом в положении четыре. Кроме того, из статьи [16] известен структурный аналог промежуточного соединения формулы (III-b) по оспариваемому патенту – соединение (7).

При этом, по мнению лица, подавшего возражение, наличие «алкенового мостика» между фенилом и цианогруппой известно из источников [4], [5], [6] и [14]. Введение мостика возможно осуществить с помощью реакции Виттига, известной из учебников [17] и [18] или реакции Хорнера-Вадсвортса-Эммонса, известной из статьи [14] и учебника [19].

В возражении отмечено, что в материалах заявки не приведено ни одного примера, описывающего комбинацию заявленных соединений с каким-либо из других антиретровирусных агентов. Поэтому, по мнению лица, подавшего возражение, изобретения по пунктам 30 и 31 формулы по оспариваемому патенту, относящиеся к комбинированному препарату и

фармацевтической композиции с использованием другого известного антиретровирусного препарата не соответствуют условию патентоспособности «промышленная применимость».

Второй экземпляр возражения в установленном порядке был направлен в адрес патентообладателя.

Отзыв от патентообладателя по мотивам возражения был представлен на заседании коллегии, состоявшемся 30.01.2019.

К отзыву приложены следующие материалы (копии):

- статья E. De Clercq, «New Developments in Anti-HIV Chemotherapy», IL Farmaco, 2001, 56, pp. 3-12 (далее – [21]);
- статья Corbett J.W., «A Review of Recent HFV-1 Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Research Activity», Curr. Med. Chem.- Anti-Infective Agents, 2002, 1, pp. 119-140 (далее – [22]);
- статья Hogberg M. et al., «HIV-1 Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors», Expert Opin. Ther. Patents, 2000, pp. 1189-1199 (далее – [23]);
- справочник Clayden, Greeves, Warren, and Wothers, Organic Chemistry, Oxford University Press, 2000, pp.153, 327, 584, 759, 807-809, 1357 (далее – [24]);
- статья Ashby J. et al., «The influence of chemical structure on the extent and sites of carcinogenesis for 522 rodent carcinogens and 55 different human carcinogen exposures», Mutat. Res., 286, 1993, (далее – [25]);
- статья Saillenfait A.M. et al., «Comparative Developmental Toxicities of Aliphatic Nitriles: In vivo and In vitro Observations», 2000, Tox. And App. Pharm., 163, pp.149-163 (далее – [26]);
- статья Gagnaire F. et al., «Relative Neurotoxicological Properties of Five Unsaturated Aliphatic Nitriles in Rats», 1998, J. App. Tox. 18(1), pp. 25-31 (далее – [27]);
- статья Ahmed et al., «Comparative Toxicities of Aliphatic Nitriles», Tox. Lett., 1982 (12), pp.157-163 (далее – [28]);

- статья Freidig A.P. et al., «Comparing the Potency of Chemicals with Multiple Modes of Action in Aquatic Toxicology: Acute Toxicity Due to Narcosis versus Reactive Toxicity of Acrylic Compounds», Environ. Sci. Technol., 1999 (33) pp. 3038-3043 (далее – [29]);
- статья Kuroda D.G. et al., «Snapshot of the equilibrium dynamics of a drug bound to HIV-1 reverse transcriptase», Nat. Chem. 2013 (далее – [30]);
- статья Das K. et al., «High-resolution structures of HIV-1 reverse transcriptase/TMC278 complexes: Strategic flexibility explains potency against resistance mutations», PNAS, 05.02.2008, pp. 1466-1471, (далее – [31]);
- интернет-распечатка <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6451164#section=Top> «Rilpivirine» (далее – [32]);
- интернет-распечатка <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Etravirine#section=Top> «Etravirine» (далее – [33]).

В своем отзыве патентообладатель акцентирует внимание на том, что активность/действие соединения обусловлена исключительно его структурой, а именно, наличием в структуре определенных элементов, взаимным их расположением и взаимосвязью между ними, то есть, как реализация указанного для соединений назначения, так и достижение технического результата для изобретения, представляющего собой индивидуальное химическое соединение или группу соединений с определенной структурой, связанные исключительно с его структурой. Структура соединений по патенту определена следующей совокупностью признаков: общей структурной формулой и комбинацией радикалов, представленных в виде альтернативных значений.

Таким образом, по мнению патентообладателя, для изобретений по пункту 1 формулы оспариваемого патента, в том числе для рилпивирина, все содержащиеся в пункте 1 признаки имеют отношение, как к реализации назначения, так и достижению заявленного технического результата.

В отзыве подчеркивается, что выявление в качестве отличительного признака одного индивидуального соединения (рилпивирин) от другого (соединение 69 из евразийской заявки [1]), даже не конкретного радикала, а части радикала («алкеновый мостик»), совершенно некорректно.

По мнению патентообладателя, отличительным признаком индивидуального химического соединения от другого индивидуального химического соединения является его индивидуальная структура в целом, а не ее часть, а тем более не конкретные заместители, и уж тем более не части конкретных заместителей.

Патентообладателем отмечено, что на момент создания изобретения в документах уровня техники было описано много мишеней в жизненном цикле ВИЧ, и много соединений, которые при взаимодействии с ними ингибируют их, например, такая информация раскрыта в статьях [21] и [22].

Кроме того, по мнению патентообладателя, статья [23] раскрывает соединение 70 как наиболее перспективное для модификации. При этом соединение 70 соответствует соединению 36 из евразийской заявки [1]. Также патентообладатель приводит свой анализ различных соединений, раскрытых в евразийской заявке [1], с целью иллюстрации своего довода о том, что противопоставленное соединение 69 не могло быть выбрано в качестве перспективного для модификации его в положении четыре фенильного кольца. Поскольку, по мнению патентообладателя, эффект связывания в гидрофильном кармане обратной транскриптазы и соответствующую ингибирующую активность (эффективность) при замене цианогруппы на винилциановую («алкеновый мостик» при цианогруппе) в положении 4 диметилфенильного кольца невозможно спрогнозировать.

В отзыве отмечена токсичность молекулы с винилциановой группой (статьи [25], [26], [27], [28]). В связи с данным обстоятельством патентообладателем в отзыве отмечено, что введение такой реактивной, потенциально канцерогенной группы в фармацевтический продукт, а тем

более в потенциальный препарат для лечения хронического заболевания, такого как ВИЧ, следовало бы избегать.

По мнению патентообладателя, из статьи [24] известно, что кроме упомянутого выше, имеются и другие негативные последствия для организма при введении в молекулу цианоалкеновой группы.

Патентообладатель делает вывод о том, что евразийская заявка [1] не раскрывает соединений, на основании которых мог бы быть сделан вывод о роли цианогруппы в ингибирующей активности описанных соединений. Кроме того, некорректно в качестве отличительного признака выявлен винильный фрагмент (алкеновый мостик) винилцианового заместителя в определенном положении молекулы рилпивирина. В связи с изложенным патентообладатель полагает, что изобретение по пунктам 1-22 формулы соответствует условию патентоспособности «изобретательский уровень», соответственно и изобретения по пунктам 23-27, относящиеся к соединению рилпивирин также соответствуют данному условию.

По мнению патентообладателя, патентоспособность способа получения рилпивирина по пункту 28 формулы изобретения зависит от патентоспособности соединений по независимому пункту 1, которые получают заявленным способом.

В отношении изобретения по пункту 36 в отзыве отмечено, что тот факт, что соединение теоретически может быть синтезировано с использованием некоторых реакций, известных из органической химии, не имеет значения для оценки изобретательского уровня, поскольку должна быть выявлена вся совокупность признаков, характеризующих промежуточные соединения, и должен быть учтен технический результат, на достижение которого направлены оспариваемые промежуточные соединения.

Патентообладатель отмечает, что промышленная применимость комбинации соединений по оспариваемому патенту с другим антиретровирусным средством не требует какого-либо дополнительного экспериментального подтверждения, поскольку фармакологическая

активность рилпивирина и других соединений по оспариваемому патенту в отношении ВИЧ подтверждена в описании. Возможные комбинации соединений патента с другими активными агентами раскрыты в соответствующих частях описания к оспариваемому патенту.

В корреспонденции, поступившей 20.02.2019, лицом, подавшим возражение представлены письменные пояснения на отзыв патентообладателя, доводы которых по существу повторяют доводы, изложенные в возражении.

При этом лицо, подавшее возражение, дополнительно отмечает, что рассмотрение структуры радикала в качестве отличительного признака находится в рамках мировой практики установления наличия изобретательского уровня для новых соединений. В частности такой подход используется в решениях Апелляционной палаты Европейского патентного ведомства, в частности, в отношении замещенных индолов, полезных в качестве антагонистов лейкотриенов.

- Решение технической апелляционной палаты ЕВП по делу № Т 0852/91 (Leukotriene antagonist/ICI AMERICAS) от 06.06.1994 (далее – [34]).

Кроме того, дополнительно представлена справочная литература - учебник Харкевич Д.А. «Фармакология», М.: Медицина, 1993, с.41 (далее –[35]).

На заседании коллегии, состоявшемся 25.02.2019, лицом, подавшим возражение, представлены новые письменные пояснения, касающиеся несоответствия способа получения по пункту 28 формулы по оспариваемому патенту условию патентоспособности «изобретательский уровень».

В пояснениях отмечено, что из евразийской заявки [1] известен способ получения производных пиrimидина, осуществляемый путем взаимодействия соединения формулы II-С с промежуточным соединением.

Промежуточное соединение, используемое в способе по оспариваемому патенту, отличается от известного из евразийской заявки [1]

наличием алкенового, а конкретно винилового мостика. При этом, как отмечено лицом, подавшим возражение, введение такой группы в молекулу тривиально и известно из источников [17], [18], [14], [19].

Кроме того, на заседании коллегии, состоявшемся 25.02.2019, патентообладателем представлены письменные пояснения, в частности, отмечено, что решение ЕПВ [34] содержит информацию о том, что аргументы о структурном сходстве были признаны необоснованными. Патентообладатель цитирует некоторые части решения ЕПВ, в частности, «даже малейшие различия в структуре могут иметь ощутимое воздействие на биологические или фармакологические свойства химических соединений» и «изобретательский уровень нельзя отрицать только на основании предполагаемого структурного сходства с известными химическими соединениями».

В своих пояснениях патентообладатель акцентирует внимание на том, что рилпивирин в отличие от соединения 69, известного из евразийской заявки [1], имеет показатель цитотоксичности CC50, отличающийся, по меньшей мере, в два раза, что, соответственно дает индекс селективности также в два раза лучше для оспариваемого соединения рилпивирин. Данное обстоятельство говорит о значительно лучшей эффективности рилпивирина, что является неожиданным для специалиста с учетом известного на момент создания изобретения уровня техники.

На заседании коллегии, состоявшемся 05.03.2019, патентообладателем были представлены дополнительные материалы на 74 л., которые патентообладателем были отозваны (см. ходатайство об отзыве дополнительных материалов в приложении № 4 к протоколу).

С учетом даты (09.08.2002) подачи заявки, на основании которой был выдан оспариваемый патент, правовая база для оценки патентоспособности группы изобретений по указанному патенту включает упомянутую Конвенцию и Патентную инструкцию к Евразийской патентной конвенции, утвержденную Административным советом Евразийской патентной

организации на втором (первом очередном) заседании 1 декабря 1995 г. с изменениями и дополнениями, утвержденными на шестом (четвертом очередном) заседании Административного совета ЕАПО 25-26 ноября 1997 г., одиннадцатом (восьмом очередном) заседании Административного совета ЕАПО 15-19 октября 2001 г. (далее – Патентная инструкция).

В соответствии со статьей 6 Конвенции Евразийское ведомство выдает евразийский патент на изобретение, которое является новым, имеет изобретательский уровень и промышленно применимо.

Согласно статье 6 Конвенции изобретение признается новым, если оно не является частью предшествующего уровня техники. Объекты, являющиеся частью предшествующего уровня техники, для определения новизны изобретения могут учитываться лишь отдельно.

Изобретение имеет изобретательский уровень, если оно для специалиста очевидным образом не следует из предшествующего уровня техники. Предшествующий уровень техники включает все сведения, ставшие общедоступными в мире до даты подачи заявки в Евразийское ведомство или, если испрошен приоритет, до даты ее приоритета.

Согласно пункту 1 правила 3 Патентной инструкции изобретение является промышленно применимым, если оно может быть использовано в промышленности, сельском хозяйстве, здравоохранении и других областях человеческой деятельности.

Согласно пункту 2 правила 47 Патентной инструкции при проверке соответствия изобретения условию патентоспособности "промышленная применимость" устанавливаются:

наличие в материалах евразийской заявки указания на назначение заявленного изобретения;

наличие в материалах евразийской заявки или источниках информации, относящихся к предшествующему уровню техники, сведений о средствах и методах, использование которых позволяет осуществить изобретение в том виде, как оно охарактеризовано в формуле изобретения.

Согласно пункту 2 правила 47 Патентной инструкции проверка новизны изобретения проводится в отношении всей совокупности признаков, содержащихся в независимом пункте формулы изобретения. Изобретение не признается соответствующим условиям новизны, если в предшествующем уровне техники выявлен объект, который имеет признаки, идентичные всем признакам, содержащимся в формуле изобретения.

Согласно статье 10 Конвенции объем правовой охраны, предоставляемой евразийским патентом, определяется формулой изобретения.

Согласно пункту 1 статьи 13 Конвенции любой спор, касающийся действительности евразийского патента в конкретном Договаривающемся государстве, разрешается национальными судами или другими компетентными органами этого государства на основании настоящей Конвенции и Патентной инструкции. Решение имеет силу лишь на территории Договаривающегося государства.

Согласно пункту 1 правила 54 действующей Патентной Инструкции евразийский патент может быть признан недействительным на территории Договаривающегося государства на основании процессуальных норм его национального законодательства полностью или частично, в течение всего срока его действия, в случаях: неправомерной выдачи евразийского патента вследствие несоответствия охраняемого им изобретения условиям патентоспособности, установленным Конвенцией и Инструкцией; наличия в формуле изобретения признаков, отсутствующих в первоначальных материалах евразийской заявки.

Согласно пункту 4.9 Правил ППС при рассмотрении возражения коллегия палаты по патентным спорам вправе предложить лицу, подавшему заявку на выдачу патента на изобретение, внести изменения в формулу изобретения, если эти изменения устраниют причины, послужившие единственным основанием для вывода о несоответствии рассматриваемого объекта условиям патентоспособности.

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

Группа изобретений по оспариваемому патенту основана на соединениях общей формулы (I) (см. п.1 вышеприведенной формулы изобретения), в объем которых, в частности, входит соединение с международным непатентованным наименованием Рилпивирин при следующем значении радикалов:

- $a_1=a_2-a_3=a_4$ - представляет собой двухвалентный радикал формулы -  $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$  ( $a_1$ );

- $b_1=b_2-b_3=b_4$ - представляет собой двухвалентный радикал формулы -  $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$  ( $b_1$ );

$n$  равен 1;

$m$  равен 2;

$R_1$  представляет собой водород;

$R_2$  представляет собой необязательно замещенный циано;

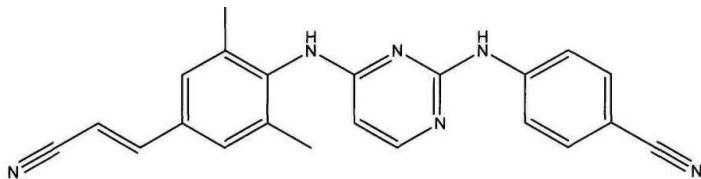
$X_1$  представляет собой  $-\text{NR}_5$ ; где  $R_5$  представляет собой водород;

$R_3$  представляет собой  $C_2-6$  алкенил, замещенный одним заместителем циано;

$R_4$  представляет собой  $C_1-6$  алкил.

В отношении несоответствия независимого пункта 1 и зависимых от него пунктов 2-22 формулы, в части соединения рилпивирин, условию патентоспособности «изобретательский уровень» необходимо отметить следующее.

Рилпивирин имеет химическое наименование  $-[[4-[[4-(2-$ цианоэтенил)-2,6-диметилфенил]амино]-2-пирамидинил]амино]бензонитрил и может быть изображен следующей структурной формулой:



Согласно описанию к оспариваемому патенту (с.1) соединения по изобретению, являющиеся производными пирамидина (рилпивирин – соединение 1, с.41 пример В1) обладают повышенной способностью ингибировать репликацию вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), в частности, они обладают повышенной способностью ингибировать репликацию мутантных штаммов, т.е. штаммов, которые становятся резистентными к известному в данной области лекарственному средству(ам) (штаммы ВИЧ, резистентные к лекарственному средству или множеству лекарственных средств).

Поскольку технический результат в описании к оспариваемому патенту в явном виде не указан, то упомянутую выше способность соединений, лежащих в основе группы изобретений, в том числе рилпивирина, следует учитывать как технический результат группы изобретений по оспариваемому патенту.

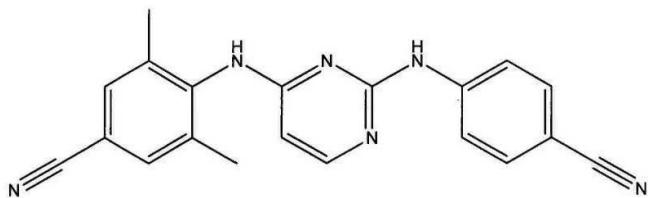
Фармакологическую активность соединения 1 (рилпивирин) в качестве анти-ВИЧ-агентов, исследовали с использованием быстрой, чувствительной и автоматизированной процедуры анализа в условиях *in vitro*. В качестве целевой клеточной линии служила ВИЧ-1-трансформированная Т4-клеточная линия, которая является очень чувствительной к ВИЧ-инфекции. Ингибирование ВИЧ-индукированного заболевания клеток использовали в качестве конечной точки (с.69 описания к оспариваемому патенту).

Ингибирующая концентрация для рилпивирина IC<sub>50</sub> (ИК<sub>50</sub>)=9,4 М или 0,000398 мкМ, цитотоксическая концентрация CC<sub>50</sub>=10,0 М, индекс селективности pSi = - 4,4 или 25125 (с.70, таблица 6, № соединения 1).

Наиболее близким аналогом группы изобретений по оспариваемому патенту является техническое решение, известное из евразийской заявки [1].

Евразийская заявка [1] относится к ВИЧ-ингибирующим производным пирамидина, в частности, наиболее близким соединением по отношению к рилпивирину является 4-((2-((4-цианофенил)амино)пирамидин-

4-ил)амино)-3,5-диметилбензонитрил (с.48 таблица 6 соединение 69, с.41-42 пример B8), который может быть изображен следующей структурной формулой:



Рилпивирин по оспариваемому патенту и соединение 69 [1] имеют различные структуры. При этом отличие в структурах заключается в том, что в структуре рилпивирина в четвертом положении диметилфенильного кольца присутствует винилциановая группа -CH=CH-CN, в то время как радикал циан -CN к диметилфенильному кольцу соединения 69 присоединен посредством прямой связи.

Международная заявка [2] описывает замещенные 2-анилинопиримидины, которые полезны в качестве ингибиторов протеинкиназы, в частности, полезны для лечения и профилактики иммунопатологических заболеваний. Соединения, известные из международной заявки [2], имеют иную структуру по сравнению со структурой рилпивирина и не замещены по фенильному кольцу винилциановой группой.

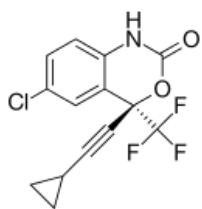
Международная заявка [3] описывает производные 5-циано-2-аминопиридина, которые являются селективными ингибиторами тирозинкиназ и полезны для лечения и профилактики различных состояний при нарушении ангиогенеза. Соединения, известные из международной заявки [3], также имеют иную структуру по сравнению со структурой рилпивирина и не замещены по фенильному кольцу винилциановой группой.

Статья [4] описывает различные соединения - ТВО-производные, для которых определяли показатели активности, цитотоксическую дозу и индекс селективности при ингибировании цитопатических свойств ВИЧ-1.

Некоторые соединения, исследованные в статье [4], имеют в своей структуре, в том или ином положении, алkenовые группы (винил), однако, ни одно из соединений не имеет в своей структуре винилциановую группу. При этом все соединения в статье [4] характеризуются принципиально иной структурой по сравнению со структурой рилпивирина.

Статьи [5] и [6], направлены на синтез и изучение терапевтических свойств соединений, полезных при лечении ВИЧ. Упомянутые исследования проведены в отношении соединений, структура которых полностью отличается от структуры рилпивирина. Ни одно соединение из статей [5] и [6], не имеет цианоалкенового фрагмента связанного с фенильным кольцом.

Статья [7], как и упомянутая выше статья [6], описывает аналоги эфавиренза

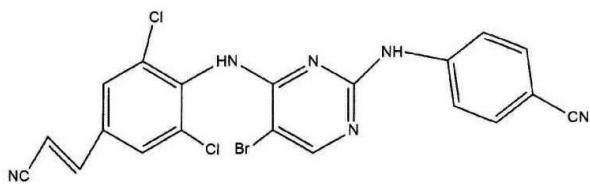


которые также являются ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы, как и рилпивирин, однако как видно из приведенной структуры, химическими аналогами не являются.

Целесообразно отметить статью [8], которая дает понимание природы связывания ненуклеозидных ингибиторов, структуры сайта связывания и взаимодействий между связанными ингибиторами и окружающими аминокислотными остатками. Данная статья информирует о механизме ингибирования, который заключается во взаимодействии ненуклиозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ со специфическим участком (гидрофобным карманом) обратной транскриптазы, который находится структурно близко с активным центром фермента. Вероятно, на момент создания изобретения по оспариваемому патенту не существовало сведений о каком-либо ином механизме действия ненуклиозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Рилпивирин также относится к ненуклиозидным ингибиторам обратной транскриптазы. Однако в данной статье

исследовалось действие трех соединений совершенно иной структуры по сравнению со структурой рилпивирина. При этом следует отметить, что хотя для трех исследованных соединений обнаружилась схожая конформация при связывании с целевым белком, однако имелись отличия в конформации боковой цепи. Таким образом, статья [8], а также статьи [9]-[11] и [13], содержащие аналогичную информацию, не являются источниками информации, с помощью которой специалист может прогнозировать поведение в гидрофобном кармане рилпивирина, имеющего боковую винилциановую цепь.

Международная заявка [12] описывает пиримидины, ингибирующие репликацию ВИЧ. Соединения в международной заявке [12] описываются общей структурной формулой (I-а) (формула Маркуша), которая включает большое количество производных пиримидина, имеющих периферические заместители различных классов и химической природы. Как известно, формула Маркуша, с помощью которой охарактеризованы соединения в международной заявке [12], позволяет конструировать соединения подбором и варьированием радикалов, которыми описываются возможные заместители. Так, действительно, можно подобрать радикалы к основной структуре, которая включает пиримидин таким образом, что получится соединение, которое может быть проиллюстрировано следующей структурой



Представленное выше изображение соединения, которое в международной заявке [12] не было получено и исследовано и которому не дано химическое название, может иметь винилциановый радикал. Однако, такое соединение будет иметь отличия в основной структуре. Так, пиримидиновое кольцо замещено бромом (галоген), в то время как в соединении рилпивирин в данном положении заместителя нет. Другими структурными отличиями

являются заместители фенильного кольца - два атома хлора (атомы галогена), в то время как в реально существующем соединении рилпивирин в данных положениях находятся заместители другой химической природы - метильные группы (алифатические радикалы).

Изображенный выше структурный аналог рилпивирина, сконструированный с помощью формулы Маркуша, в связи с тем, что как отмечено выше, не был синтезирован и, соответственно, не был изучен с целью установления параметров его возможной активности и цитотоксичности.

Более того, следует подчеркнуть, что в международной заявке [12] не было получено и изучено ни одного реального соединения, которое бы имело в своей структуре соответствующий рилпивирину винилциановый заместитель.

В отношении мнения лица, подавшего возражение о том, что удлинение цепочки радикала между фенильным кольцом и концевым радикалом не имеет отрицательного влияния на активность ингибитора, однако само по себе наличие цианогруппы в четвертом положении фенильного кольца является существенным, следует отметить следующее.

В описании к евразийской заявке [1] приведены данные по активности для соединений 52 и 53, которые не имеют в своей структуре цианогруппы, при этом в различных средах данные соединения проявляют себя по-разному. Так, в одном случае активность такого типа соединений значительно ниже рилпивирина, в другом случае значительно выше. Таким образом, следует сделать вывод о том, что вся структура соединения в целом отвечает за проявляемую активность, а не один радикал.

Анализируя вышеупомянутый уровень техники можно констатировать, что действительно, наиболее близким аналогом изобретения является известное из евразийской заявки [1] соединение 69. Из уровня техники не выявлены источники информации, которые бы мотивировали специалиста модифицировать соединение 69 посредством внедрения в его

структуре винильного фрагмента между четвертым положением фенильного кольца и цианогруппой с целью получения соединения, обладающего свойствами анти ВИЧ агента. Данный вывод подтверждается сведениями из источника [35].

Следует согласиться с лицом, подавшим возражение, что фармакологическая активность соединения 69, известного из евразийской заявки [1], исследованная в тех же условиях, что и рилпивирин (с.49 описания [1]) имеет близкие показатели активности. Так, ИК50= 0,0004 мкМ для соединения 69 и ИК50= 0,000398 мкМ для рилпивирина.

Однако цитотоксическая концентрация соединения 69 СС50=4,7 мкМ, соответственно, индекс селективности pSi = 11632 (с.51, таблица 7, № соединения 69), при этом аналогичные показатели для рилпивирина составляют 10 мкМ и 25125.

Таким образом, цитотоксичность соединения 69 столь высока, что для соединения рилпивирин выявлено неожиданное свойство. Это свойство заключающееся в значительно более низком показателе цитокосичности, что является важным преимуществом для лекарственного средства, которое в связи с особенностью протекания ВИЧ, необходимо принимать в течении длительного периода времени.

Лицом, подавшим возражение, на заседании коллегии, состоявшимся 24.05.2019, в качестве словарно-справочной литературы, был представлен следующий источник информации:

- учебное пособие Лакин Г.Ф. «Биометрия», издание четвертое, Москва, «Высшая школа», 1990, с.101, 111-113 (далее – [38]).

Как отмечено в письменных пояснениях лица, подавшего возражение, представленных вместе с упомянутым учебным пособием [38], значения цитотоксичности приведены как для соединения рилпивирин по оспариваемому патенту, так и для соединения 69, известного из евразийской заявки [1], без указания погрешности измерения. Также отмечено, что для определения достоверности полученных результатов применяются методы

биологической статистики, в частности с использованием средних значений и отклонений от указанного среднего. При этом проверку того, отличается ли одна выборка от другой, проводят с помощью нулевой гипотезы [38].

Здесь целесообразно отметить, что данные цитотоксической концентрации (СС50) для соединения рилпивирина и соединения 69 получали в одинаковых и тех же условиях (фармакологический пример, с.69 описания к оспариваемому патенту, фармакологический пример, с.49-50 описания [1]). Результаты измерений представлены для большого числа соединений с округлением до десятых долей, как в оспариваемом патенте, так и евразийской заявке [1]. Нет оснований предполагать, что погрешность измерений составляет в среднем 50 % и нет оснований предполагать, что разница показателей цитотоксичности более, чем в два раза для соединения рилпивирина и соединения 69, подпадает под погрешность измерения. Так, учебное пособие [38] раскрывает общую информацию о статистических ошибках, критериях оценки и статистических гипотезах. Учебное пособие [38] не относится к методам измерения СС50 и погрешности для цитотоксической концентрации вообще и для цитотоксической концентрации для ненуклеозидных ингибиторов ВИЧ в частности.

Таким образом, в возражении отсутствуют доводы, подтверждающие несоответствие изобретения по пунктам 1-22 условию патентоспособности «изобретательский уровень».

В соответствии с изложенным, изобретение по пунктам 1-22 формулы по оспариваемому патенту соответствует условию патентоспособности «изобретательский уровень» (статья 6 Конвенции).

В отношении несоответствия изобретений по независимым пунктам 23, 24, 25, 26 и 27 формулы по оспариваемому патенту, в части соединения рилпивирина, условию патентоспособности «изобретательский уровень» описывающих:

- применение соединений по пунктам 1-22 в качестве лекарственного средства для профилактики или лечения ВИЧ-инфекции (п.23),

- применение соединений по пунктам 1-22 при получении лекарственного средства для профилактики или лечения ВИЧ-инфекции (п.24),

- применение соединений по пунктам 1-22 для получения лекарственного средства для профилактики или лечения резистентной к лекарственному средству ВИЧ-инфекции (п.25)

- фармацевтическую композицию на основе соединений по пунктам 1-22 (п.26)

- способ получения фармацевтической композиции путем смешивания соединений по пунктам 1-22 с фармацевтически приемлемым носителем (п.27),

необходимо отметить следующее.

Все технические решения по независимым пунктам 23-27 основаны на использовании соединений по пунктам 1-22 формулы, поэтому вывод, сделанный выше в отношении соответствия изобретений по пунктам 1-22 условию патентоспособности «изобретательский уровень», можно распространить и на изобретения по независимым пунктам 23-27 формулы по оспариваемому патенту.

В отношении несоответствия изобретения по независимому пункту 36 формулы по оспариваемому патенту, относящегося к промежуточному соединению III-*b*, условию патентоспособности «изобретательский уровень» необходимо отметить следующее.

Соединение формулы III-*b* является промежуточным для получения соединений по пунктам 1-22 формулы группы изобретений по оспариваемому патенту, в том, числе для получения рилпивирина.

Наиболее близким аналогом соединения III-*b* по оспариваемому патенту является соединение формулы III, известное из евразийской заявки [1], раскрытое в схеме синтеза конечных соединений.

Соединение III-б по оспариваемому патенту отличается от соединения формулы III из [1] наличием винилцианового заместителя, аналогично вышеизложенному в отношении оспариваемого соединения рилпивирина.

Статья [16] описывает соединение 7, имеющее в своей структуре винилциановый заместитель. Однако, в остальном, сама структура соединения 7 иная. Соответственно применяется соединение 7 для получения другого класса химических соединений.

Статья [14] не относится к получению каких-либо производных пиримидина и к промежуточным соединениям, используемым для этой цели.

Учебники [17], [18], [19] приставляют собой общую информацию, в том числе о видах и типах химических реакций в различных областях органической химии.

Источники [4], [5] [6] проанализированы выше, при оценке соответствия рилпивирина, имеющего соответствующий винилциановый заместитель, на соответствие его условию патентоспособности «изобретательский уровень».

С учетом вышеупомянутого уровня техники можно констатировать, что действительно, наиболее близким аналогом изобретения является известное из евразийской заявки [1] соединение III. Из уровня техники не выявлены источники информации, которые бы мотивировали специалиста модифицировать соединение III посредством внедрения в его структуру винильного фрагмента между четвертым положением фенильного кольца и цианогруппой для использования его в синтезе рилпивирина.

Таким образом, в возражении отсутствуют доводы, касающиеся несоответствия изобретения по пункту 36 условию патентоспособности «изобретательский уровень».

В соответствии с изложенным, изобретение по пункту 36 формулы по оспариваемому патенту соответствует условию патентоспособности «изобретательский уровень» (статья 6 Конвенции).

Лицом, подавшим возражение, на заседании коллегии, состоявшимся 24.05.2019 были сняты доводы, касающиеся несоответствия изобретения по пункту 28 формулы по оспариваемому патенту, относящегося к способу получения целевого продукта, в том числе рилпивирина, условию патентоспособности «новизна» (приложение 4 к протоколу).

В отношении несоответствия изобретения по пункту 28 формулы группы изобретений по оспариваемому патенту, относящегося к способу получения целевого продукта, в том числе рилпивирину, условию патентоспособности «изобретательский уровень» необходимо отметить следующее.

Из евразийской заявки [1] известен способ получения производных пиридина, осуществляемый путем взаимодействия соединения формулы II-А с промежуточным соединением.

Промежуточное соединение, используемое в способе по оспариваемому патенту, отличается от промежуточного соединения из евразийской заявки [1] наличием винилциановой группы в числе заместителей фенильного кольца.

Оценка соответствия промежуточного соединения по пункту 36 формулы по оспариваемому патенту условию патентоспособности «изобретательский уровень» дана выше. При этом, исходное соединение II-А в евразийской заявке [1] является соединением другой структуры по сравнению с исходным соединением в оспариваемом способе получения.

Также из евразийской заявки [1] известен способ получения производных пиридина, осуществляемый путем взаимодействия соединения формулы II-С с интермедиатом, в которых не предусмотрено наличие винилцианового фрагмента.

Статья [14] не относится к получению каких-либо производных пиридина.

Учебники [17], [18], [19] приставляют собой общую информацию, в том числе о видах и типах химических реакций в различных областях органической химии.

Следует констатировать, что в евразийской заявке [1] не описано получение рилпивирина, поскольку в оспариваемом способе рилпивирин получают за счет применения в синтезе нового и не очевидного из уровня техники промежуточного соединения формулы III. При этом учебники [17], [18], [19] относятся к общему уровню техники и, как отмечено выше, не мотивируют специалиста к созданию соединения рилпивирин.

Таким образом, в возражении отсутствуют доводы, подтверждающие несоответствие изобретения по пункту 28 формулы условию патентоспособности «изобретательский уровень».

В соответствии с изложенным, изобретение по пункту 28 формулы группы по оспариваемому патенту соответствует условию патентоспособности «изобретательский уровень» (статья 6 Конвенции).

В отношении несоответствия изобретений по пунктам 30 и 31 формулы по оспариваемому патенту, описывающих комбинированный препарат и фармацевтическую композицию, содержащую комбинацию соединения по пунктам 1-22 и другого антиретровирусного соединения, условию патентоспособности «промышленная применимость» необходимо отметить следующее.

В описании к оспариваемому патенту (с.30) приведены средства, которые могут комбинироваться с соединением по пунктам 1-22 формулы. Так, такими дополнительными соединениями в комбинации могут быть известные ранее антиретровирусные средства, наименования которых приведены в описании. Также в комбинацию могут входить средства, которые в описании к оспариваемому патенту охарактеризованы через функцию, например, ингибиторы «транс-активирующих белков», «ингибиторы протеазы», «ингибиторы REV» и др.

В описании к оспариваемому патенту (с.30, абзац 3) раскрыто, что, по сути, комбинация это средство, которое усиливает терапевтическое действие каждого из входящих в нее ингредиентов. Таким образом, комбинированные средства, это средства, которые создают синергетический эффект в ингибиции репликации ВИЧ.

В соответствии с вышеизложенным, очевидно, что реализация вышеуказанного назначения может быть показана либо в экспериментальном примере, либо в источниках информации, относящихся к предшествующему уровню техники.

Таких сведений в описании к оспариваемому примеру не приведено. В описании к оспариваемому патенту не приведено ни одного примера композиции, которая включает какое-либо соединение по пунктам 1-22 и какое-либо иное известное антиретровирусное средство. Не содержится сведений о том, в каких количествах могут комбинироваться упомянутые соединения либо в каких дозах они включены в комбинированное средство. Тем более нет данных о том, приводит ли такая комбинация к усилению терапевтического действия ([15]), т.е. выполняет ли она свое назначение, которое указано в описании к оспариваемому патенту.

Патентообладателем, на заседании коллегии, состоявшимся 24.05.2019, в качестве информации, подтверждающей соответствие независимых пунктов 30 и 31 формулы условию промышленной применимости, были представлены следующие источники:

- интернет распечатка с сайта Государственного реестра лекарственных средств, Регистрационное удостоверение №ЛП-002324 препарата «Эвиплера» (Рилпивирин+Тенофовир+Эмтрицитабин), дата регистрации 09.12.2013 [далее – [39]];
- инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эвиплера к Регистрационному удостоверению №ЛП-002324 (титульный лист) (далее - [40]).

В отношении данных источников информации следует отметить, что они не являются неотъемлемой частью оспариваемого патента, получены после даты приоритета оспариваемого патента и не могут быть привлечены к оценке соответствия независимых пунктов 30 и 31 формулы условию патентоспособности «промышленная применимость».

Таким образом, следует констатировать, что в возражении приведены доводы, которые позволяют признать изобретения по независимым пунктам 30 и 31 формулы по оспариваемому патенту не соответствующими условию патентоспособности «промышленная применимость» (Правило 3(1) Патентной инструкции).

В соответствии с пунктом 4.9 Правил ППС коллегия сочла возможным предложить патентообладателю внести изменения в формулу изобретения по оспариваемому патенту.

На заседании коллегии 24.05.2019 патентообладатель представил ходатайство, в котором указал, что исключает пункты 30 и 31 из формулы изобретения полностью (приложение к протоколу).

При этом установлено, что формула группы изобретений, уточненная путем исключения из нее объектов по независимым пунктам 30 и 31, не изменяет сущность заявленного изобретения, и проведения дополнительного информационного поиска не требуется.

Патентоспособность изобретений по пунктам 29, 32-35 формулы в возражении не оспаривалась.

Таким образом, каких-либо обстоятельств, препятствующих признанию заявленной группы изобретений патентоспособной в объеме формулы, уточненной путем исключения из нее независимых пунктов 30 и 31 не выявлено.

Источники информации [21], [23]-[29] представлены патентообладателем в поддержку своих доводов о соответствии оспариваемой группы изобретений условиям патентоспособности,

предусмотренным статьей 6 Конвенции, и для иллюстрации релевантного уровня техники.

Источники информации [22], [30]-[33], представленные патентообладателем, опубликованы после даты приоритета оспариваемого изобретения и не могут быть использованы при анализе патентоспособности оспариваемой группы изобретений условиям патентоспособности, предусмотренным статьей 6 Конвенции

Источник информации [34] не имеет отношения к группе изобретений по оспариваемому патенту, а также не является уровнем техники и не может быть использован при анализе патентоспособности группы изобретений по оспариваемому патенту.

Следует отметить, что 25.03.2019 лицом, подавшим возражение, были представлены источники информации

- статья Rudi Pauwels et al., «Rapid and automated tetrazolium-based colorimetric assay for the detection of anti-HIV compounds», Journal of Virological Methods, 1988 (20), pp. 6-18 (далее – [36]);

- книга W.M. Kazmiereski «Antiviral drugs», From Basic Discovery Through Clinical Trials, WILEY, 2011 (далее – [37]).

отсутствовавшие в материалах возражения при его подаче. Поскольку данные материалы не относятся к словарно-справочной литературе, то они не могут быть рассмотрены в рамках данного возражения (п. 2.5 Правил ППС).

Вместе с тем, целесообразно отметить, что привлечение к анализу указанных источников информации не может изменить ранее сделанного вывода о соответствии условиям патентоспособности оспариваемых изобретений в части пунктов 1-28, 36 формулы.

От лица, подавшего возражение, 21.12.2018 поступило особое мнение, в котором высказано мнение о том, что вывод коллегии был оглашен без проведения закрытого совещания. Однако данное мнение не соответствует действительности, поскольку вывод коллегии был сформирован именно на

закрытом совещании (видеофиксация заседания коллегии ведется в автоматическом режиме).

В отношении вопросов об отводе члена коллегии, необходимо отметить следующее.

Согласно п.4.2. Правил ППС в состав коллегии не могут входить лица, состоящие в родстве или в супружеских отношениях между собой, в родстве или в супружеских отношениях с участниками рассмотрения дела, а также лица, принимавшие оспариваемое решение.

Таким образом, просьба об отводе члена коллегии не могла быть удовлетворена ввиду отсутствия оснований.

Что касается состава коллегии, то целесообразно отметить, что в новый состав коллегии вошли два новых члена коллегии, которые ранее не участвовали ни в одном из предыдущих заседаний.

Относительно мнения о том, что не все источники информации были приняты во внимание коллегий необходимо отметить, что оно является ошибочным. Все источники информации, приведенные в возражении, были учтены и соответственно, проанализированы выше в данном заключении.

Что касается довода по существу, изложенного в особом мнении, в отношении соединений 52 и 69 и проиллюстрированного в представленной таблице, то данный довод подробно обсужден выше в настоящем заключении.

Относительно мнения о соединениях 61, 62, 79, 80, 84, 89, входящих в объем соединений общей формулы (I) и известных из евразийской заявки [1], следует отметить, что в упомянутом источнике представлена информация об испытаниях на биологическую активность 105 соединений, которые, так или иначе, отличаются друг от друга по химическому строению и показывают различные результаты биологических испытаний, что еще раз подтверждает, что любые изменения в структуре соединений, даже самые на первый взгляд незначительные, приводят к изменению количественных показателей активности, в том числе к неожиданным и неочевидным для

специалиста. Кроме того, следует отметить, что евразийская заявка [1], приведена первой (ее аналог WO 99/50250) в описании к оспариваемому патенту в качестве уровня техники, по отношению к которому выявлены преимущества.

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

**удовлетворить возражение, поступившее 18.10.2018, действие евразийского патента на изобретение ЕА № 006656 на территории Российской Федерации прекратить частично и сохранить его действие в объеме формулы изобретения за исключением пунктов 30 и 31 формулы.**