



---

# KFIR

Klagenemnda for industrielle rettigheter

## **AVGJØRELSE**

---

Sak: 17/00067  
Dato: 7. mars 2018

---

Klager: Gilead Sciences Inc.  
Representert ved: Tandberg Innovation AS

---

Klagenemnda for industrielle rettigheter sammensatt av følgende utvalg:

Elisabeth Ohm, Jan Skramstad og Pål Rongved

har kommet fram til følgende

---

## AVGJØRELSE

### 1 Kort fremstilling av saken:

- 2 Saken gjelder klage over Patentstyrets avgjørelse av 9. februar 2017, hvor patentsøknad nr. 20131717 ble avslått på grunn av manglende oppfinneshøyde.
- 3 Søknaden ble inngitt 20. desember 2013, men er avdelt fra patent nr. 20030270 med prioritetsdato 21. juli 2000.
- 4 Oppfinnelsen vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av 9-[2-(fosfonometoksy)propyl]adenin, som omfatter reaksjon av 9-(2-hydroksypropyl)adenin (HPA) eller 9-(2-hydroksyetyl)adenin (HEA), magnesiumalkoksid og beskyttet p-toluensulfonyloksymetylfosfonat.
- 5 Søknaden er innlevert med følgende krav:
  1. Fremgangsmåte for fremstilling av 9-[2-(fosfonometoksy)propyl]adenin, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter reaksjon av 9-(2-hydroksypropyl)adenin (HPA) eller 9-(2-hydroksyetyl)adenin (HEA), magnesiumalkoksid og beskyttet p-toluensulfonyloksymetylfosfonat.
  2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor den videre omfatter gjenvinning av henholdsvis PMPA eller PMEA.
  3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvor fosfonatet til p-toluensulfonyloksymetylfosfonat er beskyttet av etylester.
  4. Fremgangsmåte ifølge ethvert av kravene 1-3, hvor alkoksidet er et C<sub>1-6</sub>-alkoksid.
  5. Fremgangsmåte ifølge krav 4, hvor alkoksidet er t-butyl eller isopropyloksid.
- 6 Gjennom søknadsprosessen er kravsettet endret på forespørsel fra Patentstyret. Det siste kravsettet, levert 3. januar 2017, som forelå da Patentstyrets avgjørelse ble tatt, lyder som følger:
  1. Fremgangsmåte for fremstilling av 9-[2-(fosfonometoksy)propyl]adenin, eller 9-[2-(fosfonometoksy)etyl]adenine (PMEA) k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter reaksjon av 9-(2-hydroksypropyl)adenin (HPA) eller 9-(2-hydroksyetyl)adenin (HEA), magnesium-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoksid og beskyttet p-toluensulfonyloksymetylfosfonat hvor alkoksidet er t-butyl eller isopropyloksid.
  2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor den videre omfatter gjenvinning av henholdsvis PMPA eller PMEA.
  3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvor fosfonatet til p-toluensulfonyloksymetylfosfonat er beskyttet av etylester.
- 7 Følgende dokumenter ble trukket frem i Patentstyrets avgjørelse:

- D1: US 5977089 A  
 D2: WO 00/35460 A2  
 D3: Mascarenhas C.M. et al. «Simple Metal Alkoxides as Effective Catalysts for The Hetero-Aldol-Tishchenko Reaction», Organic Letters, American Chemical Society, US, 1999, vol. 1, nr. 9, s. 1427-1429  
 D4: US 5739314 A  
 D5: Timihiro Nishiyama “Ether synthesis using trifluoromethanesulfonic anhydride or triflates under mild conditions”, Can. J. Chem. 77, 1999, s. 258- 262  
 D6: Lin Ji-Nao et al. «Synthesis of Benzyl Allyl Alkyl Ethers from Corresponding Magnesium Alkoxides», Tetrahedron Letters vol. 37, nr. 29, s. 5159-5160  
 D7: Barreira et al. «Standard Molar Enthalpies of Formation of Mg and Ca Alkoxides», Eur. Inorg. Chem, 2000, s. 987-991  
 D8: Shultze et al. «Practical Synthesis of the anti-HIV Drug, PMPA», Tetrahedron Letters 1998, 39, s. 1853-1856  
 D9: Yu et al. «Process Optimization in the Synthesis of 9-[2-[Diethylphosphonomethoxy]ethyl]adenine: Replacement of Sodium Hydride with Sodium *tert*-Butoxide as the Base for Oxygen Alkylation», Organic Process Research & Development, 1999, 3, s. 53-55

8 Det er ikke fremlagt ytterligere dokumenter for Klagenemnda.

**9 Grunnene for Patentstyrets vedtak er oppsummert som følger:**

- Oppfinnelsen innehar ikke oppfinnelseshøyde, jf. patentloven § 2 første ledd, og søknaden avslås.
- Oppfinnelsen oppfyller kravet til nyhet, da ingen av de motholdte dokumenter beskriver et magnesium-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoksid som katalysator ved fremstilling av PMPA fra HPA eller PMEAA fra HPA.
- Patentstyret anser D1 for å være nærmeste kjente teknikk.
- D1 viser en syntese av 9-[2-(fosfonometoksy)propyl]adenin (PMPA) som, i likhet med foreliggende søknad omfatter reaksjon av 9-(2-hydroksypropyl)adenin (HPA) med et alkoksid og et beskyttet p-toluensulfonyloksymetylfosfonat. Det som skiller foreliggende oppfinnelse fra D1 er at det er benyttet et magnesium-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoksid som katalysator istedenfor litium-alkoksid (t-BuOLi).
- Patentstyret anser på bakgrunn av D1 i kombinasjon med D4 eller D6 at det er nærliggende for en fagkyndig å forsøke et magnesium-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoksid som katalysator, spesielt magnesium-*tert*-butoksid, i reaksjonen mellom HPA/HEA og fosfonatgruppen med forventet suksess av PMPA/PMEA-dannelse, og dermed komme frem til løsningen ifølge søknadens krav 1.

- Heller ikke noen av de tilhørende use selvstendige kravene 2-3 angir noe som gjør at fremgangsmåten tilfredsstillende kravet til oppfinnelseshøyde.

#### 10 Klager har for Klagenemnda i korte trekk gjort gjeldende:

- Oppfinnelsen tilfredsstillende kravene til nyhet og oppfinnelseshøyde, jf. patentloven § 2. Patentstyrets avgjørelse må derfor settes til side og patent meddeles.
- Det objektive tekniske problemet som skal løses er å tilveiebringe en syntesevei som resulterer i et forbedret utbytte av PMPA eller PMEAE.
- Patent er meddelt av EPO, publisert i European Patent Bulletin 17/16 av 19. april 2017.
- Sett i lys av at Norge nå er medlem av EPO og at Patentstyret av den grunn forsøker å harmonisere sine avgjørelser med avgjørelsene i EPO, ser klager det som naturlig at søknaden blir godkjent med det siste innsendte kravsettet.
- Det vil ikke være nærliggende for en fagkyndig å anvende magnesium-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoksid i motsetning til magnesium-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkoksid, som er kjent fra D4, til løsningen kjent fra D1, nemlig fremstilling av 9-[2-(fosfonometoksy)propyl]-adenin (PMPA) eller 9-[2-(fosfonometoksy)etyl]adenin (PMEAE) fra 9-(2-hydroksyalkyl)adenin ved tilstedeværelse av litium-t-butoksid, og forvente et forbedret utbytte.
- Fremstillingen av PMPA fra HPA eller PMEAE fra HEA forløper gjennom en Williamson etersyntese. En fagkyndig ville ikke velge magnesium-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksid i en Williamson etersyntese, da magnesium-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksid er en mer kompleks base i forhold til litium- eller natrium-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksid. Bruk av magnesium-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoksid kunne teoretisk sett resultere i dannelse av uønskede urenheter, og man kunne ikke forvente et høyt utbytte ved bruk av en slik katalysator.
- Den fagkyndige ville verken vurdere eller bli motivert til å erstatte litium-t-butoksid (kjent fra D2) ved fremstilling av PMPA eller PMEAE fra 9-(2-hydroksylalkyl)adenin, med magnesium-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoksid som katalysator, da det var kjent at O-alkyleringsreaksjoner (som fremstilling av PMPA eller PMEAE) som skjer ved tilstedeværelse av Na- og Li-t-butoksid var robuste. Dessuten var manglende suksess for ulike metallioner for tilsvarende reaksjoner rapportert i de ettersendte D8 og D9.

#### 11 Klagenemnda skal uttale:

#### 12 Klagenemnda er kommet til et annet resultat enn Patentstyret.

- 13 Klagenemnda skal vurdere og ta stilling til hvorvidt patentsøknad nr. 20131717 tilfredsstillende kravene i patentloven § 2 første ledd, hvor det fremgår at oppfinnelsen må inneha nyhet og oppfinnelseshøyde.

- 14 Ved vurderingen av både nyhet og oppfinneshøyde skal en tenkt gjennomsnittlig fagkyndig person på området brukes som målestokk. Den fagkyndige er fullstendig kjent med teknikkens stand på søknadstidspunktet, og har evne til å utnytte alt kjent materiale på en fagmessig måte. Herunder kan den fagkyndige foreta nærliggende nye konstruksjoner, men er ikke i besittelse av oppfinneriske evner. Den fagkyndige evner å prøve ut, på en god fagmessig måte, alle kombinasjonsmuligheter som både var nærliggende og ga en rimelig forventning om å lykkes.
- 15 I foreliggende sak anser Klagenemnda den fagkyndige for å være en person eller et team av personer som har kunnskap om og adekvat utdannelse innenfor organisk og farmasøytisk kjemi. Den fagkyndige har kjennskap til organiske synteseveier og hvordan en skal gå frem for å identifisere passende katalysator- og reaktantforbindelser.
- 16 Etter patentloven § 2 første ledd kan patent bare meddeles på oppfinnelser som er nye i forhold til hva som var kjent før patentsøknadens prioritetsdag. Vurderingen foretas ut fra patentkravene, som har som oppgave å skille oppfinnelsen fra kjent teknikk, opp mot de enkelte mothold hver for seg. Som ny anses enhver oppfinnelse som ikke kan utledes direkte og utvetydig av et mothold. Det kan dermed ikke gis patent på noe som inngikk i teknikkens stilling før søknaden ble innlevert. For at et dokument skal være nyhetshindrende, må alle trekkene til oppfinnelsen kunne utledes fra dette på en slik måte at en fagkyndig uten videre kan utøve oppfinnelsen («enabling disclosure»). For at nyhetskravet skal være oppfylt, er det tilstrekkelig at ett trekk ved oppfinnelsen er nytt sammenholdt med en hvilken som helst av de fremtrukne publikasjoner, inkludert det nærmeste motholdet.

Gjennomgang av kjent teknikk:

- 17 D1 er fremholdt av Patentstyret som nærmeste mothold. Dette dokumentet er et amerikansk patentskrift som angjelder antivirale fosfometoksynukleotider med økt oral biotilgjengelighet. Dokumentet beskriver reaksjon av 9-(2-hydroksypropyl)adenin (HPA) med et litiumalkoksid og et beskyttet p-toluen-sulfonyloksymetylfosfonat for å syntetisere 9-[2-(fosfometoksy)propyl]adenin (HPA).
- 18 D2 omhandler fremstilling av 9-[2-(fosfometoksy)propyl]adenin og beskriver en reaksjon mellom 9-(2-hydroksyetyl)adenin (HEA) og et natriumalkoksid og et beskyttet p-toluen-sulfonyloksymetylfosfonat.
- 19 Dokument D3 er en forskningsartikkel som omhandler ulike alkoksiddkatalysatorer. Det fremgår av dokumentet at både magnesiumalkoksider og litiumalkoksider kan brukes i aldol-Tishchenko-reaksjoner. Dokumentet beskriver imidlertid at magnesiumalkoksider gir lavt produktutbytte.
- 20 D4 beskriver bruk av et Mg-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkoksid i O-alkyleringsreaksjon av pyrimidinnukleosider, og at bruk av en slik katalysator gir økt utbytte av alkoksylerede pyrimidinnukleosider.

- 21 D5 beskriver en studie hvor bruk av forskjellige magnesiumalkoksider og trifluormetansulfonat (eller dets anhydrid) ved O-alkyleringsreaksjoner. Dokumentet viser at utbyttet varierer når strukturen på magnesiumalkoksidet endres.
- 22 D6 beskriver at Mg-alkoksider er tryggere og mer stabile enn natriumalkoksider i Williamson-syntesereaksjoner. Dokumentet viser også gode utbytter ved bruk av magnesiumalkoksider i Williamson-syntese av benzylalkyletere og allylalkyletere.
- 23 D7 viser at Mg-*t*-BuO og Na-*t*-BuO har like termokjemiske verdier.
- 24 D8 viser at en metode som benytter Li-*t*-BuO som katalysator er effektiv for fremstilling av PMPA fra HPA.
- 25 D9 beskriver en metode for fremstilling av PMEA fra HEA, som benytter Na-*t*-BuO som katalysator, som en «robust» fremgangsmåte med konsistent utbytte og renhet.
- 26 Etter Klagenemndas vurdering er det ingen av de fremtrukne mothold som beskriver en fremgangsmåte for fremstilling av PMPA eller PMEA fra henholdsvis HPA eller HEA ved bruk av et magnesiumalkoksid som katalysator i alkyleringsreaksjonen, slik det fremgår av det selvstendige krav 1. Oppfinnelsen tilfredsstiller dermed kravet til nyhet, jf. patentloven § 2 første ledd.
- 27 Videre skal Klagenemnda vurdere om oppfinnelsen tilfredsstiller kravet til oppfinneshøyde. Dette kravet er uttrykt i patentloven § 2 første ledd ved at oppfinnelsen må «skille seg vesentlig» fra det som var kjent før patentsøknadens inngivelsesdag. Dette innebærer at oppfinnelsen ikke må ha vært nærliggende for en gjennomsnittlig fagkyndig som var kjent med teknikkens stand, jf. NU 1963:6 s. 127.
- 28 Vurderingen av oppfinneshøyde skal foretas ut fra patentkravene. Teknikkens stilling i sin helhet skal tas i betraktning, og flere mothold kan kombineres. Dersom vilkåret om oppfinneshøyde ikke er oppfylt, skal patent ikke meddeles. En oppfinnelse anses i henhold til fast praksis for å ha vært nærliggende dersom det må legges til grunn at en fagkyndig som var kjent med teknikkens stilling forut for søknadsdagen, ville forsøkt å løse problemet på den måten som er angitt i patentkravene, med en rimelig forventning om å lykkes.
- 29 Vurderingen av oppfinneshøyde skal struktureres gjennom problem-og-løsning-metoden. Metoden deler vurderingen inn i følgende trinn, med sikte på å gjøre bedømmelsen mest mulig objektiv og realistisk og å unngå etterpåklokskap:
- identifisere det nærmest liggende mothold,
  - evaluere forskjellene og de tekniske vinningene til oppfinnelsen sammenlignet med nærmeste teknikk,
  - fastslå det objektive tekniske problemet som skal løses, og

- vurdere om oppfinnelsen, ved å starte ved den nærmeste kjente teknikk, ville vært nærliggende for en fagkyndig.
- 30 Det nærmeste motholdet anses å være dokumentet som representerer det mest lovende utgangspunktet for oppfinnelsen. Patentretningslinjene peker på at «den nærmeste teknikk» er den kombinasjon av trekk som kan utledes av det ene dokumentet som gir den beste basis for vurderingen av om oppfinnelsen var nærliggende. Nærmeste mothold må hentes fra samme tekniske område og befatte seg med samme tekniske problem som oppfinnelsen. Blant flere mothold på samme område som gjelder samme problem, velges det som har flest tekniske trekk til felles med oppfinnelsen.
  - 31 Klagenemnda anser i foreliggende sak dokument D1 for å representere den nærmeste kjente teknikk. Dette dokumentet beskriver, i likhet med foreliggende søknad, en fremgangsmåte for å fremstille 9-[2-(fosfonometoksy)propyl]adenin (PMPA). Syntesen skjer ved reaksjon av 9-(2-hydroksypropyl)adenin (HPA) med et litium-alkoksid (t-BuOLi) og et beskyttet p-toluen-sulfonyloksymetylfosfonat. Foreliggende oppfinnelse skiller seg fra D1 ved at det benyttes et magnesiumalkoksid i motsetning til et litiumalkoksid som katalysator i reaksjonen. Den tekniske vinningen av dette er en alternativ prosess for syntetisering av PMPA (eller PMEAs), som er mer effektiv og gir høyere produktutbytte enn de kjente fremgangsmåtene.
  - 32 Neste trinn i problem-og-løsning-metoden er, basert på nærmeste mothold, å fastslå det objektive tekniske problemet patentet løser.
  - 33 Klager har anført at den eksisterende metoden for fremstilling av PMPA og PMEAs som benytter monovalente kationer i (Na<sup>+</sup> og Li<sup>+</sup>) i det katalyserende alkoksidet, er vidt ansett for å være optimal, da den blant annet i D9 omtales som «robust». Som en følge av dette mener klager at den fagkyndige ikke ville ha noen motivasjon til å forsøke å optimalisere prosessen.
  - 34 Fordi den fagkyndige ville mangle motivasjon til å forsøke å optimalisere den eksisterende fremstillingsmetoden, anser Klagenemnda, med utgangspunkt i D1 som nærmeste kjente teknikk, det objektive tekniske problem for å være å tilveiebringe en alternativ fremgangsmåte for fremstilling av PMPA og PMEAs fra henholdsvis HPA og HEA.
  - 35 Den siste delen av problem-og-løsning-tilnærmingen går ut på å vurdere om det var nærliggende for en fagkyndig å løse det objektive tekniske problemet på den måten som er definert i patentkravene, med utgangspunkt i det nærmeste motholdet. I henhold til fast praksis anses en oppfinnelse for å ha vært nærliggende dersom den fagkyndige ville valgt den omsøkte løsningen med en rimelig forventning om å lykkes, jf. HR-2008-1991-A (Biomar).
  - 36 Ved denne vurderingen skal det ikke bare tas hensyn til det som fulgte av det nærmeste motholdet, men alt som tilhørte fagets alminnelige kunnskap. Den fagkyndige forutsettes å ha tilgang til teknikkens stand i sin helhet, men forventes bare å ta i bruk den kunnskap som har en viss tilknytning til det problemet oppfinnelsen tar sikte på å løse, og som det var rimelig å ta i betraktning uten kunnskap om oppfinnelsen.

- 37 Av kjent teknikk fremgår det at PMPA og PMEAA kan fremstilles av henholdsvis HPA og HEAA ved en Williamson etersyntese, hvor for eksempel litium- eller natriumalkoksid brukes som katalysator. Spørsmålet blir hvorvidt den fagkyndige, med en rimelig forventning om å lykkes, ville forsøke å bytte ut katalysatoren med et magnesiumalkoksid for å komme frem til en alternativ fremgangsmåte.
- 38 Det har lenge vært vanlig å benytte alkalimetallene litium, natrium og kalium som mot-ioner i Williamson-etersyntese generelt. Forut for foreliggende søknads prioritetsdag, var det imidlertid svært uvanlig å benytte magnesium som mot-ion i slike reaksjoner.
- 39 Etter Klagenemndas oppfatning er det to forskjeller mellom magnesiumalkoksider og de klassiske Williamson-reagensene. For det første får man ved bruk av monovalente alkalimetaller kun ett alkoksidmolekylion. Med magnesium, som er et divalent jordalkalimetall, får man to alkoksidmolekylioner. Den andre forskjellen er at magnesium er mer elektronegativt enn alkalimetallene. Som en følge av disse forskjellene vil den fagkyndige kunne tenke at magnesiumalkoksider vil være mer utsatt for bireaksjoner og mindre selektive enn de klassiske reagensene basert på alkalimetaller.
- 40 Av dokumentene D5 og D6 fremgår det at magnesium kan brukes i alkyleringsreaksjoner. Begge disse publikasjonene omfatter imidlertid vesentlig enklere substrater enn hva som fremgår av foreliggende søknad og ved bruk av adenin som substrat, vil det være større sannsynlighet for dannelselse av uønskede biprodukter. Dokument D3 viser videre at bruk av magnesiumalkoksider kunne være lite fordelaktig på grunn av lave utbytter.
- 41 Basert på teknikkens stilling fremstår det ikke nærliggende for Klagenemnda å bruke magnesiumalkoksider i fremstilling av PMPA eller PMEAA. Ingen av de presenterte motholdene viser bruk av slike katalysatorer i reaksjoner med substrater tilsvarende de omtalt i foreliggende søknad, eller noen pekere i retning av at en slik løsning ville være fordelaktig.
- 42 I lys av det ovenstående finner Klagenemnda at en fagkyndig ikke ville forsøke å løse det objektive tekniske problem med løsningen som fremgår av det selvstendige krav 1 med en rimelig forventning om å lykkes. Oppfinnelsen tilfredsstiller derfor kravet til oppfinnelseshøyde, jf. patentloven § 2, og patent skal meddeles.

### **Det avsies slik**



## **Slutning**

- 1 Klagen tas til følge.
- 2 Patentsøknad nr. 20131717 innvilges.

Elisabeth Ohm  
(sign.)

Jan Skramstad  
(sign.)

Pål Rongved  
(sign.)