



100098

北京市海淀区知春路甲 48 号 2 号楼 16 层  
北京律诚同业知识产权代理有限公司 黄韧敏

发文日:

申请号或专利号: 200610083362.7

发文序号:

案件编号: 4W101131

发明创造名称: 美罗培南的制备方法

专利权人: 深圳市海滨制药有限公司

无效宣告请求人: 李山山

## 无效宣告请求审查决定书

(第 19633 号)

根据专利法第 46 条第 1 款的规定,专利复审委员会对无效宣告请求人就上述专利权所提出的无效宣告请求进行了审查,现决定如下:

宣告专利权全部无效。

宣告专利权部分无效。

维持专利权有效。

根据专利法第 46 条第 2 款的规定,对本决定不服的,可以在收到本通知之日起 3 个月内向北京市第一中级人民法院起诉,对方当事人作为第三人参加诉讼。

附:决定正文 9 页(正文自第 2 页起算)。

合议组组长: 李新芝 主审员: 赵步真 参审员: 尹俊亭

专利复审委员会



# 中华人民共和国国家知识产权局

中华人民共和国国家知识产权局专利复审委员会

## 无效宣告请求审查决定(第 19633 号)

案件编号	第 4W101131 号
决定日	2012 年 11 月 15 日
发明创造名称	美罗培南的制备方法
国际分类号	C07D477/02, C07D477/20, C07D477/18, C07D205/08, C07D207/00, A61P31/04
无效宣告请求人	李山山
专利权人	深圳市海滨制药有限公司
专利号	200610083362.7
申请日	2006 年 06 月 06 日
优先权日	2006 年 03 月 14 日
授权公告日	2008 年 10 月 01 日
无效宣告请求日	2011 年 08 月 18 日
法律依据	专利法第 22 条第 3 款、第 4 款, 专利法第 26 条第 3 款
决定要点:	<p>在没有充分的证据和理由质疑权利要求的技术方案无法实施, 且在所述权利要求的技术方案具有积极效果的情形下, 应当认定该权利要求具备实用性。</p> <p>判断说明书是否充分公开, 应当基于本领域技术人员的视角。若本领域技术人员在说明书公开内容的基础上, 能够确信发明的技术方案能够实现, 则说明书符合充分公开的要求。</p>



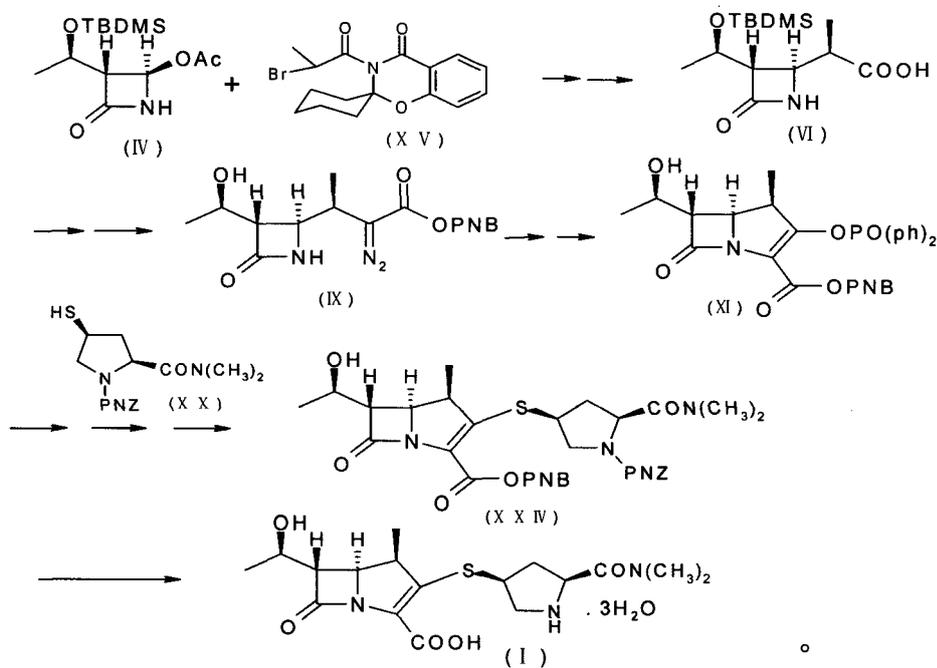
一、案由

本专利的专利号为 200610083362.7, 优先权日为 2006 年 03 月 14 日, 申请日为 2006 年 06 月 06 日, 授权公告日为 2008 年 10 月 01 日。本专利授权公告时的权利要求书如下:

“1. 一种美罗培南的制备方法, 包括下述步骤:

- a) 使式(IV)化合物与式(XV)化合物反应得到式(VI)化合物;
- b) 从式(VI)化合物制备得到式(IX)化合物;
- c) 从式(IX)化合物制备得到式(XI)化合物;
- d) 使式(XI)的化合物与式(XX)化合物反应, 生成式(XXIV)化合物;
- e) 使式(XXIV)化合物在催化剂的作用下生成式(I)的美罗培南;

合成路线为:



2. 权利要求 1 所述的制备方法, 其特征在于所述方法中, 所述步骤 c) 获得的式(XI)化合物不经分离直接与式(XX)化合物反应制备式(XXIV)化合物。

3. 权利要求 1 所述的制备方法, 其特征在于使式(IV)化合物与式(XV)化合物反应后, 加入甲苯到反应液中, 并用 4N 的盐酸洗到 pH 为偏酸性; 然后在该溶液中加入双氧水和氢氧化锂进行水解, 水解后先将反应物调成酸性, 分出含大量双氧水的水层; 再将该水层调回到碱性, 加入亚硫酸钠水溶液还原其余的双氧水; 最后过滤, 用有机溶剂洗去滤液中的有机物, 加盐酸析出式(VI)化合物。

4. 权利要求 1 所述的制备方法, 其特征在于所述步骤 c) 中, 在有机溶剂中在催化剂的存在下使式(IX)化合物反应生成 1-β-甲基双环酮酯(X), 其中所述有机溶剂选自乙酸乙酯、四氢呋喃、二氯甲烷的一种或多种, 其用量为式(IX)化合物的 1~10 倍体积; 所述催化剂为乙酸铯或辛酸铯, 其用量为式(IX)的化合物的 0.1~1% 倍当量, 反应温度为 25~100℃; 然后, 在含有机碱的惰性溶剂中, 使式(X)化合物与氯代磷酸二苯酯反应生



成式(XI)化合物, 其中所述惰性溶剂选自二氧杂环己烷、四氢呋喃、二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、乙腈、六甲基磷酰胺的一种或多种, 所述有机碱的用量为式(IX)化合物摩尔量的 1~2 倍, 反应温度为-15°C~0°C, 所述氯代磷酸二苯酯的用量为式(IX)化合物摩尔量的 1~2 倍。

5. 权利要求 1 所述的制备方法, 其特征在于所述步骤 d)反应在含碱的惰性溶剂里进行, 反应温度为-78°C~60°C, 惰性溶剂为选自二氧杂环己烷、四氢呋喃、二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、乙腈、六甲基磷酰胺的一种或多种, 碱为有机碱。

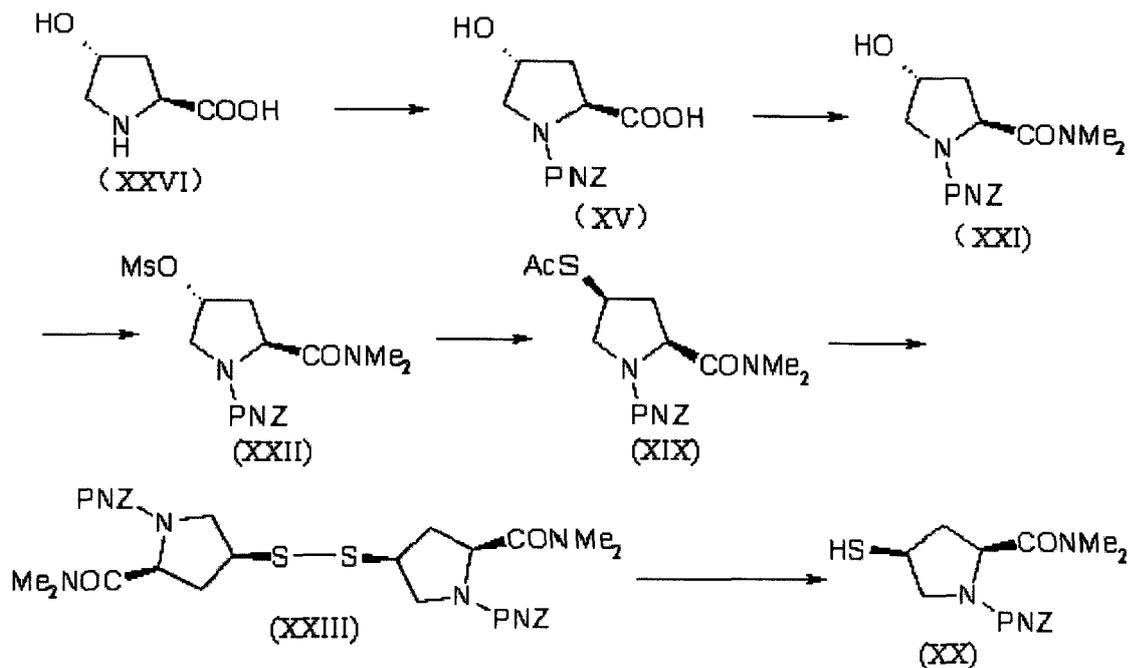
6. 权利要求 1 所述的制备方法, 其特征在于所述步骤 e)反应在含碱的溶剂中进行, 反应温度为 0°C~100°C, 所述溶剂为有机溶剂或含水的有机溶剂; 催化剂为铂或钨碳, 反应在大气压力或加压的氢环境中进行。

7. 权利要求 2 所述的制备方法, 其特征在于所述方法中从式(IX)化合物制备得到含式(XI)化合物的反应液, 该反应液或其浓缩物不经过分离直接用于制备式(XXIV)的化合物, 反应在含碱的惰性溶剂里进行, 反应温度为-78°C~60°C。

8. 权利要求 1 所述的制备方法, 其特征在于所述式(XX)化合物的制备步骤包括:

- 1)从式(XXVI)化合物制备得到式(XV)化合物;
- 2)从式(XV)化合物制备得到式(XXI)化合物;
- 3)从式(XXI)化合物制备得到式(XXII)化合物;
- 4)从式(XXII)化合物制备得到式(XIX)化合物;
- 5)从式(XIX)化合物制备得到式(XXIII)化合物;
- 6)从式(XXIII)化合物制备得到式(XX)化合物;

合成路线为:



9. 权利要求 8 所述的制备方法, 其特征在于所述步骤 5)中, 反应在含醋酸镍的惰性溶剂中进行; 所述步



骤 6)中, 用三丁基膦将式(XXIII)的化合物还原为式(XX)的化合物, 反应在含水的有机溶剂中进行。

10. 权利要求 1 或 2 所述的制备方法, 其特征在于所述式(XXIV)化合物的分离方法为:

用疏水性有机溶剂稀释反应物, 以选自乙酸乙酯、二氯甲烷、二异丙醚的一种或多种为溶剂, 加入 pH5~6 的磷酸盐缓冲溶液洗涤有机相 5~6 次, 然后用盐水洗, 无水硫酸镁干燥, 浓缩后直接用于下一步反应的原料。

11. 权利要求 10 所述的制备方法, 其特征在于所述式(XXIV)化合物的分离方法进一步包括将获得的式(XXIV)化合物结晶的步骤。”

请求人李山山于 2011 年 08 月 18 日向专利复审委员会提出了无效宣告请求, 其理由是本专利权利要求 1-11 的技术方案不符合专利法第 22 条第 4 款、第 22 条第 3 款以及第 26 条第 3 款的规定, 请求宣告本专利权利要求 1-11 无效, 同时提交了中华人民共和国专利法(1984)、本专利说明书第 12 页的相关复印件以及如下证据:

证据 1: 据称为按照本专利说明书实施例 5 方法所进行的制备式(VI)化合物的实验报告, 复印件共 1 页;

证据 2: “美罗培南全合成的改进”, 胡来兴等, 《中国医药工业杂志》, 2000, 31(7), 第 290-292 页, 复印件共 3 页。

请求人认为:

(1)证据 1 的实验报告证明, 本专利说明书第 14 页第 11 行的化合物(XIV)的四氢呋喃-甲苯溶液不经分离, 将产生大量沉淀物导致实验仪器堵塞, 反应无法进行, 即实施例 5 的化合物 VI 无法制备, 权利要求 1 无法实施, 不具备专利法第 22 条第 4 款所规定的实用性;(2)本专利权利要求 1 的内容在证据 2 中已有明确启示, 因此权利要求 1 不具备专利法第 22 条第 3 款规定的创造性;(3)本专利说明书第 12 页第 17 行(XXIV)10g(结晶物)溶解于 250ml 四氢呋喃中, 搅拌下加入水的操作中, 未说明溶解的温度和搅拌的时间, 导致实施例 3 的化合物(I)的制备方法无法实现, 故权利要求 1 的技术方案在说明书中公开不充分, 不符合专利法第 26 条第 3 款的规定。

经形式审查合格, 专利复审委员会于 2011 年 12 月 06 日受理了上述无效宣告请求并将无效宣告请求书及证据副本转送给专利权人, 同时成立合议组对本案进行审查。

专利权人针对上述无效宣告请求于 2012 年 01 月 18 日提交了意见陈述书及以下反证:

反证 1: 专题名称为“由化合物(IV)制备(XIV)”的深圳市海滨制药有限公司试验原始记录, 扫描件共 2 页;

反证 2: 专题名称为“化合物(I)的制备”的深圳市海滨制药有限公司试验原始记录, 扫描件共 2 页;

反证 3a: 《现代汉语词典》, 中国社会科学院语言研究所词典编辑室编, 商务印书馆出版, 2002 年增补本, 封面页、封底页、第 1071 页, 复印件共 2 页;



反证 3b: 盖有深圳图书馆藏书章的《朗文-清华英汉双解科技大辞典》，沃克主编，朗文出版亚洲有限公司及清华大学出版社联合出版，1996 年，封面页、出版信息页、目录页、第 481 页，复印件共 4 页；

反证 3c: 盖有深圳图书馆藏书章的《分析化学实验》，武汉大学化学与分子科学学院实验中心编，武汉大学出版社，2003 年 05 月第 1 版第 1 次印刷，封面页、出版信息页、前言页以及第 34 页，复印件共 3 页。

专利权人认为：

(1)由反证 1 可见，按照本专利实施例 5 公开的技术内容制备化合物(VI)并不会产生沉淀导致实验无法进行。请求人未能实现上述反应系其未能知晓本领域的普通知识并掌握常规实验手段的能力所致。具体而言，产生沉淀现象可能由于形成混合溶液时滴加速度过快、抽滤反应物时真空度过高或者抽滤后没有经适量四氢呋喃洗涤滤渣而形成，然而，本专利说明书第 14 页第 6 行已明确说明“加入速度以反应液不爆沸为宜”，第 7 行明确说明“滤渣用适量的四氢呋喃洗涤”，因此，从专利法所定义的“所属技术领域的技术人员”的角度完全能够重复实施本专利的方法。本专利权利要求 1-11 具备专利法第 22 条第 4 款规定的实用性。

(2)本专利与证据 2 的反应路线不同，体现在①美罗培南侧链 12 与碳青霉烯二环母核 2 以及母核(XI)反应的不同，母核 2 与母核(XI)是完全不同的物质，并且基于这两种物质所设计的反应路线也不同；②本专利母核与侧链采用相同的保护基 PNB，可在最后一步脱去，而证据 2 的保护基不同，需要分多个步骤去除，本专利节约了步骤，提高了收率。故本专利权利要求 1-11 相对于证据 2 具备创造性，符合专利法第 22 条第 3 款的规定。

(3)反证 3a-3c 说明“溶解”属于所属技术领域的普通知识，溶解操作为本领域技术人员应该掌握的常规实验手段，本专利没有必要对温度和搅拌时间进行限定，并且反证 2 证明该溶解步骤只需在室温下搅拌 3 分钟即可，因此本领域技术人员无需创造性劳动即能实现本专利的技术方案，权利要求 1-11 符合专利法第 26 条第 3 款的规定。

专利复审委员会本案合议组于 2012 年 05 月 02 日向双方当事人发出了口头审理通知书，定于 2012 年 06 月 28 日举行口头审理，并将专利权人的上述意见陈述书及反证的副本转送给请求人。

2012 年 06 月 28 日，口头审理如期举行，专利权人的代理人出席了口头审理，而请求人缺席。在口头审理过程中，合议组就案件相关事实、理由和证据逐一进行了调查，并记录了如下事项：

1、专利权人当庭向合议组出示了反证 1、2，以及 3b 和 3c 的原件，经合议组核实，原件与复印件一致；

2、专利权人对请求人所提出的无效宣告请求的范围和理由提出异议，认为请求人所提出的有关本专利不符合专利法第 22 条第 4 款、专利法第 22 条第 3 款以及专利法第 26 条第 3 款的无效理由均未结合所提交的证据对无效理由进行具体说明，而对于无效请求书表格中记载的权利要求 2-11，甚至在理由部分都未提及，因此，不符合审查指南的有关规定。

3、专利权人对证据 1 和 2 的真实性提出异议，由于请求人未能提交上述证据 1 和 2 的原件，故无法对其



# 中华人民共和国国家知识产权局

真实性予以确认，此外，证据 1 属于请求人所提交的单方证明材料，且其内容上存在明显漏洞，故对其真实性不予认可。

至此，合议组认为本案事实已经清楚，可以作出审查决定。

## 二、决定的理由

### 1、审查基础

鉴于专利权人在无效程序中未对专利文件进行修改，故本无效宣告请求审查决定所针对的文本为本专利的授权文本。

### 2、审理范围

专利法实施细则第 64 条第 1 款规定，无效宣告请求书应当结合提交的所有证据，具体说明无效宣告请求的理由，并指明每项理由所依据的证据。专利审查指南第四部分第三章第 4.1 节进一步明确规定：请求人在提出无效宣告请求时没有具体说明的无效宣告理由以及没有用于具体说明相关无效宣告理由的证据，且在提出无效宣告请求之日起一个月内也未补充具体说明的，专利复审委员会不予考虑。

本案中，请求人于 2011 年 08 月 18 日向专利复审委员会提交的请求书表格中，对于专利法第 22 条第 3 款的无效范围和所使用证据表述为针对本专利权利要求 1-11，依据的证据为证据 2，然而，其在该请求书的具体意见陈述中仅表述为“附件 3(合议组注：即证据 2)证明：原权利要求 1 的内容已在《美罗培南全合成的改进》胡来兴一文中有了明确的启示，普通技术人员都能想到。权利要求 1 的内容缺乏创造性。”，并且，在规定的补充意见及证据的期限内，请求人也未针对该无效理由及证据作进一步的说明。

对此，合议组认为，请求人依据证据 2 主张本专利权利要求 1-11 不具备创造性，然而，在需要进行技术方案对比的创造性无效理由中，对于权利要求 1 而言，其并没有针对本申请以及证据 2 中技术方案进行任何比较分析，仅仅提出证据 2 中有启示，普通技术人员都能想到这样断言性的主张，而对于权利要求 2-11 而言，更没有任何关于其创造性评价的意见表述。因此，请求人没有结合所提交的证据具体说明其有关本专利权利要求 1-11 相对于证据 2 不具备创造性的无效宣告请求理由，不符合专利法实施细则第 64 条第 1 款和专利审查指南的相关规定。在此情形下，合议组对该无效理由不予考虑。

此外，专利权人在口头审理中指出，请求人有关本专利不符合专利法第 22 条第 4 款和专利法第 26 条第 4 款的无效理由也不符合专利法实施细则第 64 条第 1 款和专利审查指南的相关规定。对此，合议组查明，请求人在 2011 年 08 月 18 日提交的请求书中，已经结合了本专利说明书中的相关具体内容以及其对应的证据，表明了有关本专利权利要求 1 不符合专利法第 22 条第 4 款和专利法第 26 条第 3 款的具体理由(详见案由部分)。虽然上述两条款意见的文字表述中并未提及有关权利要求 2-11 的具体理由，但上述权利要求均为权利要求 1 的从属权利要求，且请求人的意见针对说明书实施例的内容而提出，所述内容与权利要求 2-11 的技术方案的实用性与支持性均相关。因此，合议组将请求人有关本专利权利要求 1-11 不符合专利法第 22 条第 4 款和专



利法第 26 条第 3 款规定的无效理由纳入本案审理范围。

### 3、关于证据

对于请求人所提交的证据 1，其据称为按照本专利说明书实施例 5 方法所进行的制备式(VI)化合物的实验报告。专利权人认为，证据 1 属于请求人提交的单方证明材料，且其内容上存在明显漏洞，故对其真实性不予认可。

合议组认为，首先，请求人并未说明证据 1 的来源，并且由实验报告本身内容也无法确认其来源；其次，从形式上看，该实验报告并非原始实验记录，也没有任何实验单位的盖章和/或实验人员的签名；再者，请求人作为该证据的出具方，也未出席口头审理针对该证据接受质证。在此基础上，合议组对证据 1 不予采信。

对于证据 2，如上所述，由于请求人依据该证据所提出的本专利不具备专利法第 22 条第 3 款的无效理由在本案中不予审理，故合议组对该证据亦不再审查。

对于专利权人提交的反证，合议组认为，由于请求人并未对其提出异议，因此，在没有明显证据证明所述反证的真实性、合法性存在问题的情形下，合议组对上述反证予以考虑。

### 4、关于专利法第 22 条第 4 款

专利法第 22 条第 4 款规定，实用性，是指该发明或者实用新型能够制造或者使用，并且能够产生积极效果。

在没有充分的证据和理由质疑权利要求的技术方案无法实施，且在所述权利要求的技术方案具有积极效果的情形下，应当认定该权利要求具备实用性。

本案中，请求人依据证据 1 主张说明书第 14 页第 11 行的混合物(即化合物 XIV 的四氢呋喃-甲苯溶液)不经过分离而加入四氢呋喃进行反应将产生大量沉淀，导致实验仪器堵塞而反应无法进行，即无法制备权利要求 1 中的 VI 化合物，故权利要求 1 不具备实用性。

对此，合议组认为，首先，如以上关于证据 1 的评述，合议组对证据 1 不予采信，并且请求人也未能提供支持其主张的其他证据。其次，考察本专利说明书第 14 页第 2-3 段的反应方法可见，IV 和 XV 反应过程中，四氢呋喃本身作为溶剂存在，并且，由“反应混合物抽滤，滤渣用适量四氢呋喃洗涤，合并滤液和洗液，加入 60 甲苯，……，有机相用盐水洗涤两次。即为……(XIV)的四氢呋喃-甲苯溶液”(参见说明书第 14 页第 7-11 行)，XIV 化合物的后处理过程也首先使用四氢呋喃洗涤，并且形成四氢呋喃-甲苯的混合溶剂体系。由此，本领域技术人员可以明确地判断，XIV 化合物溶解于四氢呋喃，而甲苯在该处理中的作用将溶解有 XIV 化合物的四氢呋喃和水相分离开。而根据本领域溶解的一般理论，既然 XIV 化合物已经溶解于溶剂四氢呋喃中，那么继续在体系中加入四氢呋喃溶剂，在其他条件不发生剧烈变化的情形下，不会出现其中溶质析出的情形。即说明书中对于后续反应步骤的描述，并不违背本领域技术人员的一般技术认知。然而，请求人的主张明显与本领域技术人员对上述反应过程的合理预期相反，认为加入四氢呋喃后反而产生大量沉淀，但请求人并未



对此主张给出任何理论上的合理解释。

在此基础上，合议组对请求人有关实施例 5 方案无法实现的主张不予支持，同时，本申请说明书实施例部分用具体实例详细描述了权利要求 1 技术方案的实现过程，并且给出了各步骤中间产物及最终产物的熔点、NMR 等数据，可见其作为合成美罗培南的方法，取得了积极的效果。故合议组认为权利要求 1 的技术方案具备实用性，符合专利法第 22 条第 4 款规定。同理，从属权利要求 2-11 也符合专利法第 22 条第 4 款规定。

## 5、关于专利法第 26 条第 3 款

专利法第 26 条第 3 款规定，说明书应当对发明或者实用新型作出清楚、完整的说明，以所属技术领域的技术人员能够实现为准。

判断说明书是否充分公开，应当基于本领域技术人员的视角。若本领域技术人员在说明书公开内容的基础上，能够确信发明的技术方案能够实现，则说明书符合充分公开的要求。

本案中，请求人主张本专利说明书第 12 页第 17 行(XXIV)10g(结晶物)溶解于 250ml 四氢呋喃中，搅拌下加入水的操作中，未说明溶解的温度和搅拌的时间，导致实施例 3 的化合物(I)的制备方法无法实现，故权利要求 1-11 的技术方案在说明书中公开不充分，不符合专利法第 26 条第 3 款的规定。

合议组认为，首先，对于本领域技术人员而言，溶解操作是最基本的实验操作技能，只要给定的物质在相应溶剂中具有溶解度，本领域技术人员就能够使其溶解于其中。其次，专利说明书的目的在于对发明的技术方案进行列举、解释和说明，但出于简明扼要，重点突出的考虑，对于非发明点所在的本领域的常规操作过程则没有必要详尽其一切条件。本案中请求人所指的溶解操作仅仅是本专利制备方法中对于中间体 XXIV 化合物进行反应前将其配制成溶液的常规性操作，即使说明书未对其具体条件进行说明，本领域技术人员在实施时也不会存在技术上的障碍。再者，从 XXIV 化合物的制备以及重结晶提纯过程可见，其溶解于乙酸乙酯(参见实施例 1)，而四氢呋喃与乙酸乙酯之间的极性跨度并不大，根据相似相溶的原理，本领域技术人员能够确信 XXIV 化合物可溶于四氢呋喃，即本专利中上述溶解于四氢呋喃的操作是可以实施并实现的。此外，请求人仅仅是提出无法实施的主张，但也未提供任何有说服力的证据或理由。

在此基础上，合议组对请求人有关权利要求 1-11 技术方案在说明书中公开不充分的主张不予支持。

在此基础上，合议组作出如下审查决定：

## 三、决定

维持第 200610083362.7 号发明专利权有效。

当事人对本决定不服的，可以根据专利法第 46 条第 2 款的规定，自收到本决定之日起三个月内向北京市第一中级人民法院起诉。根据该款的规定，一方当事人起诉后，另一方当事人作为第三人参加诉讼。

合议组组长： 李新芝



# 中华人民共和国国家知识产权局

---

主 审 员： 赵步真

参 审 员： 尹俊亭

专利复审委员会