

특 허 법 원

제 4 부

판 결

사 건 2018허2717 등록무효(특)
원 고 A(변경 전 상호: B)

대표자 C
소송대리인 법무법인(유한) 광장
담당변호사 오충진, 박금남, 조용진, 유은경, 방승일, 김유진
소송복대리인 특허법인 광장리앤교 담당변리사 김성기, 김희수

피 고 1. 주식회사 D

대표이사 E
2. 주식회사 F

대표이사 G
3. H 주식회사

대표이사 I
4. 주식회사 J

대표이사 K

피고 2, 3, 4의 소송대리인 특허법인 공간

담당변리사 백경업, 김은희

피고 2, 3, 4의 소송대리인 변리사 신진균

피고들 보조참가인 1. 주식회사 L

대표이사 M

소송대리인 법무법인 세종

담당변호사 박교선, 임보경, 김충년

소송복대리인 변리사 이태영

2. 주식회사 N

대표이사 O

소송대리인 법무법인(유한) 태평양

담당변호사 권택수, 박정희, 최인경, 설재영

소송대리인 특허법인 태평양

담당변리사 조명선, 박길채

변 론 종 결

2018. 12. 14.

판 결 선 고

2019. 3. 29.

주 문

1. 원고의 청구를 모두 기각한다.
2. 소송비용은 보조참가로 인한 비용을 포함하여 모두 원고가 부담한다.

청 구 취 지

특허심판원이 2018. 2. 28. 2015당1184, 2015당1185(병합), 2015당1186(병합), 2015당1774(병합), 2015당1775(병합) 사건에 관하여 한 심결을 취소한다.

이 유

1. 기초 사실

가. 이 사건 특허발명(갑 제1, 2호증)

1) 발명의 명칭: 인자 Xa 억제제로서의 락탐-함유 화합물 및 그의 유도체

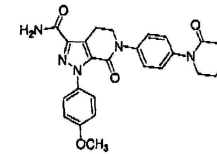
2) 국제출원일/ 우선권주장일/ 번역문제출일/ 등록일/ 등록번호:

2002. 9. 17./ 2001. 9. 21./ 2004. 3. 19/ 2009. 7. 9./ 제908176호

3) 청구범위

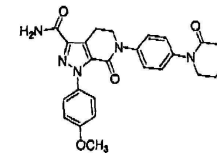
【청구항 1】 하기 화학식 1¹⁾로 표시되는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염(이하 '이 사건 제1항 발명'이라 하고, 나머지 청구항도 같은 방식으로 부른다).

1) 화학식 1의 화합물명은 '1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]페리딘-3-카르복시아미드'이고 일반명은 아픽사반(apixaban)이다. 이하 '아픽사반'이라 통칭한다.



화학식 1

【청구항 2】 하기 화학식 1로 표시되는 화합물.



화학식 1

【청구항 3 내지 20】 (각 삭제)

4) 발명의 설명 및 도면 중 주요 내용

기술분야

본 발명은 일반적으로 트립신-유사 세린 프로테아제 효소, 특히 인자 Xa의 억제제인 락탐-함유 화합물 및 그의 유도체, 이들을 함유하는 제약 조성물 및 혈전색전성 장애 치료용 항응고제로서 상기 물질을 사용하는 방법에 관한 것이다. (식별번호 [1])

배경기술

효율적이고 특이적인 인자 Xa의 억제제는 혈전색전성 장애의 치료를 위해 잠재적으로 유용한 치료제로서 필요하다. 따라서, 새로운 인자 Xa 억제제를 발견하는 것이 바람직하다. 추가로, 공지된 인자 Xa 억제제와 비교하여 개선된 약리학적 특성을 갖는 새로운 화합물을 발견하는 것이 또한 바람직하다. 예를 들어, 인자 Xa 대 기타 세린 프로테아제(즉, 트립신)에 대한 개선된 인자 Xa 억제 활성 및 선택성을 갖는 새로운 화합물을 발견하는 것이 바람직하다. 또한, 하기 범주 중 하나 이상이지만, 이에 제한되지는 않는 것에서 유리하고 개선된 특징을 갖는 화합물을 발견하는 것이 타당하고 바람직하다: (a) 제약 성질(예를 들어, 서방성

제형에 대한 용해성, 투과성 및 순응성); (b) 투여 요구량(예를 들어, 보다 낮은 투여량 및(또는) 1일 1회 복용량); (c) 혈액 농도 최고-최저(peak-to-trough) 특성을 감소시키는 인자(예를 들어, 청정률 및(또는) 분포용적); (d) 수용체에서 활성 약물의 농도를 증가시키는 인자(예를 들어, 단백질 결합, 분포용적); (e) 임상적 약물-약물 상호작용에 대한 경향을 감소시키는 인자(예를 들어, 사이토크롬 P450 효소 억제 또는 유도); (f) 역부작용에 대한 잠재성을 감소시키는 인자(예를 들어, 세린 프로테아제 이외의 약리학적 선택성, 가능한 화학적 또는 대사적 반응성 및 제한된 CNS 침투성); 및 (g) 제조 비용 또는 타당성을 개선하는 인자(예를 들어, 합성의 어려움, 키랄 중심의 수, 화학 안정성 및 조작 편의성). (식별번호 [49])

<발명의 요약>

따라서, 본 발명은 인자 Xa 억제제로서 유용한 신규 락탐-함유 화합물 및 그의 유도체 또는 제약상 허용되는 그의 염 또는 프로드러그(prodrug)를 제공한다. (식별번호 [51])

발명의 상세한 설명

<유용성>

본 발명의 화합물은 인자 Xa의 억제제이고 포유동물에서 혈전색전성 장애(즉, 인자 Xa-관련 장애)의 치료용 또는 예방용 항응고제로서 유용하다. 일반적으로, 혈전색전성 장애는 혈괴에 의한 순환 질환(즉, 섬유소 형성, 혈소판 활성화 및(또는) 혈소판 응집을 포함하는 질환)이다. 본원에서 사용되는 용어 "혈전색전성 장애"는 동맥 심장혈관 혈전색전성 장애, 정맥 심장혈관 혈전색전성 장애 및 심장방실에서의 혈전색전성 장애를 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "혈전색전성 장애"는 불안정한 협심증 또는 다른 급성 관상 증후군, 1차 또는 재발성 심근 경색증, 허혈성 돌연사, 일과성 허혈 발작, 졸중, 죽상경화증, 말초 폐쇄성 동맥 질환, 정맥 혈전증, 심부정맥 혈전증, 혈정정맥염, 동맥 색전증, 관상 동맥 혈전증, 대뇌 동맥 혈전증, 대뇌 색전증, 신장 색전증, 폐 색전증, 및 (a) 인공 판막 또는 기타 이식물, (b) 유치 카테터, (c) 스텐트, (d) 심폐 바이패스, (e) 혈액투석 또는 (f) 혈액이 혈전증을 촉진하는 인공 표면에 노출되는 다른 처치에서 발생하는 혈전증으로부터 선택되는(이로써 제한되지는 않음) 특정 장애를 또한 포함한다. 혈전증이 폐쇄(예를 들어, 바이패스 이후) 및 재폐쇄(예를 들어, 경피 경혈관 확장술 동안 또는 그 이후)를 포함하는 것을 주목한다. 혈전색전성 장애는 죽상경화증, 수술 또는 외과수술 합병증, 지속된 부동화, 동맥 세동, 선천성 혈전기호증, 암, 당뇨병, 투약 또는 호르몬의 영향 및 임신 합병증을 포함하는(이로써 제한되지는 않음) 증상으로부터

발생할 수 있다. 본 발명의 화합물의 항응고 효과는 인자 Xa 또는 트롬빈의 억제때문인 것으로 여겨진다. (식별번호 [817])

본 발명의 화합물의 인자 Xa의 억제제로서의 효과는 정제된 인간 인자 Xa 및 합성 기질을 사용하여 측정된다. 발색성 기질 S2222(Diapharma/Chromogenix, West Chester, OH)의 인자 Xa 가수분해 속도는 본 발명의 화합물의 부재 및 존재하 모두에서 측정된다. 기질의 가수분해는 pNA의 방출을 일으키고, 이는 405nm에서 흡광도 증가를 측정하여 분광광도법으로 모니터링된다. 억제제 존재하에 405nm에서 흡광도 변화 속도의 감소는 효소 억제를 나타낸다. 상기 분석의 결과는 억제 상수 K_i 로 표현된다. (식별번호 [818])

상기 분석에서 시험된 화합물은 $K_i \leq 10\mu\text{M}$ 로 나타나는 경우에 활성인 것으로 고려된다. 본 발명의 바람직한 화합물은 $K_i \leq 1\mu\text{M}$ 이다. 본 발명의 더욱 바람직한 화합물은 $K_i \leq 0.1\mu\text{M}$ 이다. 본 발명의 더욱 더 바람직한 화합물은 $K_i \leq 0.01\mu\text{M}$ 이다. 본 발명의 더 더욱 바람직한 화합물은 $K_i \leq 0.001\mu\text{M}$ 이다. 상기 기재된 방법을 사용하여, 본 발명의 다수의 화합물이 $K_i \leq 10\mu\text{M}$ 를 나타내는 것으로 밝혀졌으며, 이로써 본 발명의 화합물의 효과적인 Xa 억제제로서의 유용성이 확인되었다. (식별번호 [828])

본 발명의 화합물은 단독으로 또는 1종 이상의 추가의 치료제와 함께 투여될 수 있다. "함께 투여" 또는 "조합 치료"는 본 발명의 화합물 및 1종 이상의 추가의 치료제가 치료될 포유동물에게 동시에 투여되는 것을 의미한다. 함께 투여되는 경우, 이러한 성분들은 동일한 시간에 또는 상이한 시점에서 임의의 순서로 순차적으로 투여될 수 있다. 따라서, 각 성분은 별도로 투여될 수 있으나, 목적하는 치료 효과를 제공하도록 충분히 근접한 시간으로 투여될 수 있다. 추가의 치료제는 다른 항응고제 또는 응고 억제제, 항-혈소판제 또는 혈소판 억제제, 트롬빈 억제제, 혈전용해제 또는 섬유소용해제, 항부정맥제, 항고혈압제, 칼슘 채널 차단제(L-타입 및 T-타입), 심장 글리코시드, 이노제, 전해질코르티코이드 수용체 길항제, 포스포디에스테라제 억제제, 콜레스테롤/지질 강하제 및 지질 프로파일 요법, 항당뇨제, 항우울제, 항염증제(스테로이드 및 비스테로이드), 항골다공증제, 호르몬 대체 요법, 경구용 피임약, 항비만제, 항불안제, 항증식제, 항종양제, 항궤양제 및 위식도 역류 질환제, 성장 호르몬 및(또는) 성장 호르몬 분비 촉진제, 갑상선 모방제(갑상선 수용체 길항제 포함), 항감염제, 항바이러스제, 항박테리아제 및 항진균제를 포함한다. (식별번호 [833], [834])

본 발명의 화합물과 함께 사용할 수 있는 다른 항응고제(또는 응고 억제제)는 와파린 및

헤파린(비분할 헤파린 또는 임의의 시판용 저분자량 헤파린), 합성 오당류, 히루딘 및 아르가트로바나스를 포함하는 직접 작용 트롬빈 억제제뿐 아니라 상기 본 발명의 기술분야에서 확인된 공개문헌에 기재된 바와 같은 다른 인자 Xa 억제제를 포함한다. (식별번호 [835])

본원에서 사용되는 용어 항혈소판제(또는 혈소판 억제제)는 예를 들어, 혈소판의 응집, 부착 또는 과립상 분비를 억제함으로써 혈소판 기능을 억제하는 제제를 의미한다. 제제의 비제한적 예로 공지된 수많은 비스테로이드성 항염증성 약물(NSAIDs), 예컨대 아스피린, 이부프로펜, 나프록센, 숀린락, 이도메타신, 메페나메이트, 드록시캄, 디클로페낙, 숀핀피라존, 피록시캄 및 제약상 허용되는 이들의 염 또는 프로드러그(prodrug)가 포함된다. NSAIDs 중에서, 아스피린(아세틸살리실산 또는 ASA) 및 피록시캄이 바람직하다. 다른 적합한 혈소판 억제제는 IIb/IIIa 길항제(예를 들어, 티로피반, 엠티피바티드 및 압식시맙)), 트롬복산-A2-수용체 길항제(예를 들어, 이페트로반), 트롬복산-A2-신세타제 억제제, PDE-III 억제제(예를 들어, 디피리다몰) 및 제약상 허용되는 이들의 염 또는 프로드러그(prodrug)를 포함한다. (식별번호 [836])

본원에서 사용되는 용어 항혈소판제(또는 혈소판 억제제)는 또한 ADP(아데노신 디포스페이트) 수용체 길항제를 포함하며, 퓨린성 수용체 P2Y1 및 P2Y12가 바람직하고, P2Y12이 더욱 바람직하다. 바람직한 P2Y12 수용체 길항제는 제약상 허용되는 염 또는 프로드러그(prodrug)를 비롯하여 티클로피딘 및 클로피도그렐을 포함한다. 클로피도그렐이 더욱 더 바람직한 제제이다. 티클로피딘 및 클로피도그렐이 사용시 위장관에서 순한 것으로 공지되어 있기 때문에 이들이 또한 바람직하다. (식별번호 [837])

본원에서 사용되는 용어 트롬빈 억제제(또는 항트롬빈제)는 세린 프로테아제 트롬빈의 억제제를 의미한다. 트롬빈을 억제함으로써, 다양한 트롬빈-매개된 과정, 예컨대 트롬빈-매개된 혈소판 활성화(즉, 예를 들어, 혈소판의 응집, 및(또는) 플라스미노겐 활성화제 억제제-1 및(또는) 세로토닌의 과립상 분비) 및(또는) 섬유소 형성이 중단된다. 다수의 트롬빈 억제제가 당업자에게 공지되어 있으며, 이들 억제제는 본 발명의 화합물과 함께 사용될 수 있는 것으로 생각된다. 이러한 억제제의 비제한적인 예로는 제약상 허용되는 염 및 프로드러그(prodrug)를 비롯한 보로아르기닌 유도체, 보로펩티드, 헤파린, 히루딘, 아르가트로반 및 멜라가트란이 포함된다. 보로아르기닌 유도체 및 보로펩티드는 보론산의 N-아세틸 및 펩티드 유도체, 예컨대 리신, 오르니틴, 아르기닌, 호모아르기닌 및 이들의 상응하는 이소티오우로늄 유사체의 C-말단 α -아미노보론산 유도체를 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 히루딘은 본원에서 히루로

그, 예컨대 디숀페이토히루딘을 의미하는 히루딘의 적합한 유도체 또는 유사체를 포함한다. (식별번호 [838])

본원에서 사용되는 용어 혈전용해제 또는 섬유소용해제는 혈괴(트롬비)를 용해시키는 제제를 의미한다. 이러한 제제는 제약상 허용되는 염 또는 프로드러그(prodrug)를 비롯한 조직 플라스미노겐 활성화제(천연 또는 재조합) 및 이들의 개질된 형태, 아니스트레플레이즈(anistreplase), 우로키나제, 스트렙토키나제, 테넥테플레이즈(tenecteplase, TNK), 라노테플레이즈(lanoteplase, nPA), 인자 VIIa 억제제, PAI-1 억제제(즉, 조직 플라스미노겐 활성화제 억제제의 비활성화제), 알파2-항플라즈민 억제제, 및 아니소일레이트화(anisoylated) 플라스미노겐 스트렙토키나제 활성화제 복합체를 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 아니스트레플레이즈는 예를 들어 본원에서 참고로 포함되는 EP 028,489에 기재된 바와 같은 아니소일레이트화 플라스미노겐 스트렙토키나제 활성화제 복합체를 의미한다. 본원에서 사용되는 용어 우로키나제는 이중 및 단일쇄 우로키나제 모두를 의미하나, 본원에서 단일쇄는 프로우로키나제로도 불린다. (식별번호 [839])

본 발명의 화합물과 함께 사용하는데 적합한 항부정맥제의 예는 클래스 I 제제(예컨대, 프로파페논); 클래스 II 제제(예컨대, 카르바디올 및 프로프라놀론); 클래스 III 제제(예컨대, 소탈롤, 도페틸리드, 아미노다론, 아지밀리드 및 이부틸리드); 클래스 IV 제제(예컨대, 디티아젠펜 및 베라파밀); K⁺ 채널 오픈너, 예컨대 I_{Ach} 억제제 및 I_{Kur} 억제제(예를 들어, WO 01/40231에 기재된 바와 같은 화합물)를 포함한다. (식별번호 [840])

본 발명의 화합물과 함께 사용하기에 적합한 항고혈압제의 예는 알파 아드레날린성 차단제; 베타 아드레날린성 차단제; 칼슘 채널 차단제(예를 들어, 디티아젠펜, 베라파밀, 니페디핀, 암로디핀 및 미베프라일); 이뇨제(예를 들어, 클로로티 아지드, 히드로클로로티아지드, 플루메티아지드, 히드로플루메티아지드, 벤드로플루메티아지드, 메틸클로로티아지드, 트리클로로메티아지드, 폴리티아지드, 벤즈티아지드, 에타크린산 트리크리나펜, 클로르탈리돈, 푸로세미드, 무솔리민, 부메타나이드, 트리암트레넨, 아밀로리드, 스피로놀락톤); 레닌 억제제; ACE 억제제(예를 들어, 카프토프릴, 조페노프릴, 포시노프릴, 에날라프릴, 세라노프릴, 실라조프릴, 델라프릴, 펜토프릴, 퀴나프릴, 라미프릴, 리시노프릴); AT-1 수용체 길항제(예를 들어, 로사르탄, 이르베사르탄, 발사르탄); ET 수용체 길항제(예를 들어, 시탁센탄, 아트센탄 및 미국 특허 제5,612,359호 및 제6,043,265호에 개시된 화합물); 이중 ET/ATII 길항제(예를 들어, WO 00/01389에 개시

된 화합물); 중성 엔도펩티다제(NEP) 억제제; 바소펩시다제 억제제(이중 NEP-ACE 억제제)(예를 들어, 오마파트릴라트, 게모파트릴라트 및 니트레이트)를 포함한다. (식별번호 [841])

본 발명의 화합물과 함께 사용하기에 적합한 칼슘 채널 차단제(L-타입 또는 T-타입)의 예는 딜티아젠클, 베라파밀, 니페디핀, 아몰디핀 및 미베프라딜을 포함한다. (식별번호 [842])

본 발명의 화합물과 함께 사용하기에 적합한 심장 글리코시드의 예는 디지탈리스 및 오우아바인을 포함한다. (식별번호 [843])

본 발명의 화합물과 함께 사용하기에 적합한 이뇨제의 예는 클로로티아지드, 히드로클로로티아지드, 플루메티아지드, 히드로플루메티아지드, 벤드로플루메티아지드, 메틸클로로티아지드, 트리클로로메티아지드, 폴리티아지드, 벤즈티아지드, 에타크린산 트리크리나펜, 클로르탈리돈, 푸로세미드, 무솔리민, 부메타나이드, 트리 암트레넨, 아밀로리드 및 스피로놀락톤을 포함한다. (식별번호 [844])

본 발명의 화합물과 함께 사용하기에 적합한 전해질코르티코이드 수용체 길항제의 예는 스피오놀락톤 및 에플리리논을 포함한다. (식별번호 [845])

본 발명의 화합물과 함께 사용하기에 적합한 포스포디에스테라제 억제제의 예는 PDE III 억제제(예컨대 실로스타졸) 및 PDE V 억제제(예컨대 실데나필)을 포함한다. (식별번호 [846])

본 발명의 화합물과 함께 사용하기에 적합한 콜레스테롤/지질 강하제 및 지질 프로파일 요법의 예는 HMG-CoA 리덕타제 억제제(예를 들어, 프로바스타틴, 로바스타틴, 아트로바스타틴, 심바스타틴, 플루바스타틴, NK-104(a.k.a. 이타바스타틴 또는 니스바스타틴) 및 ZD-4522(a.k.a. 로수바스타틴, 또는 아타바스타틴 또는 비사스타틴)); 스쿠알렌 신세타제 억제제; 피브레이트; 담즙산 제거제(sequestrant)(예컨대, 퀘스트란); ACAT 억제제; MTP 억제제; 리포옥시게나제 억제제; 콜레스테롤 흡수 억제제; 및 콜레스테롤 에스테르 전달 단백질 억제제(예를 들어, CP-529414)를 포함한다. (식별번호 [847])

본 발명의 화합물과 함께 사용하기에 적합한 항당뇨제의 예는 비구아니드(예를 들어, 메트포르민); 글루코시다제 억제제(예를 들어, 아카르보스); 인슐린(인슐린 분비촉진제 또는 인슐린 감작제 포함); 메글리티니드(예를 들어, 레파글리니드); 술폰닐우레아(예를 들어, 글리메피리드, 글리부리드 및 글리피지드); 비구아니드/글리부리드 조합물(예를 들어, 글리코반스), 티오졸리딘디온(예를 들어, 트로글리타존, 로시글리타존 및 피오글리타존), PPAR-알파 아고니스트, PPAR-감마 아고니스트, PPAR 알파/감마 이중 아고니스트, SGLT2 억제제, WO 00/59506에

개시된 것과 같은 지방산 결합 단백질(aP2)의 억제제, 글루카곤-유사 펩티드-1(GLP-1), 및 디펩티딜 펩티다제 IV(DP4) 억제제를 포함한다. (식별번호 [848])

본 발명의 화합물과 함께 사용하기에 적합한 항우울제의 예는 네파조돈 및 세르트랄린을 포함한다. (식별번호 [849])

본 발명의 화합물과 함께 사용하기에 적합한 항염증제의 예는 프레드니손; 덱사메타손; 엔브렐; 단백질 티로신 키나제(PTK) 억제제; 시클로옥시게나제 억제제(NSAID, 및 COX-1 및(또는) COX-2 억제제 포함); 아스피린; 인도메타신; 이부프로펜; 프리옥시캄; 나프록센; 셀레콕시브 및(또는) 로페콕시브를 포함한다. (식별번호 [850])

본 발명의 화합물과 함께 사용하기에 적합한 항골다공증제의 예는 알렌드로네이트 및 람록시펜을 포함한다. (식별번호 [851])

본 발명의 화합물과 함께 사용하기에 적합한 호르몬 대체 요법의 예는 에스트로겐(예를 들어, 컨쥬게이트된 에스트로겐) 및 에스트라디올을 포함한다. (식별번호 [852])

본 발명의 화합물과 함께 사용하기에 적합한 항응고제의 예는 헤파린(예를 들어, 비분할 저분자량의 헤파린, 예컨대 에옥사파린 및 달테파린)을 포함한다. (식별번호 [853])

본 발명의 화합물과 함께 사용하기에 적합한 항비만제의 예는 오릴리스타트 및 aP2 억제제(예컨대, WO 00/59506에 개시된 억제제)를 포함한다. (식별번호 [854])

본 발명의 화합물과 함께 사용하기에 적합한 항불안제의 예는 디아제팜, 롤라제팜, 부스피론 및 히드록시진 파모에이트를 포함한다. (식별번호 [855])

본 발명의 화합물과 함께 사용하기에 적합한 항증식제의 예는 시클로스포린 A, 파클리탁셀, 아드리아미신; 에피틸론, 시스플라틴 및 카르보플라틴을 포함한다. (식별번호 [856])

본 발명의 화합물과 함께 사용하기에 적합한 항궤양제 및 위식도 역류 질환제의 예는 파모티딘, 라니티딘 및 오메프라졸을 포함한다. (식별번호 [857])

본 발명의 화합물(즉, 제1 치료제)을 1종 이상의 추가의 치료제(즉, 제2 치료제)와 함께 투여하는 것은, 바람직하게는 각각을 더 낮은 투여량으로 사용할 수 있도록 하면서(즉, 상승효과 조합물), 바람직하게는 화합물 및 제제를 단독으로 투여한 것에 비해 효능의 이점을 제공한다. 낮은 투여량은 부작용의 가능성을 최소화하여, 안전성을 증가시킨다. 1종 이상의 치료제를 치료 투여량 미만으로 투여하는 것이 바람직하다. 모든 치료제를 치료 투여량 미만으로 투여하는 것이 더욱 바람직하다. 투여량 미만은 치료제 자체로 치료할 증상 또는 질환에 대

해 목적하는 치료 효과를 제공하지 못하는 치료제의 양을 의미한다. 상승 효과 조합은 조합의 관찰된 효과가 단독으로 투여된 개별 제제의 합계보다 더 큰 것을 의미한다. (식별번호 [858])

5) 특허권자: 원고

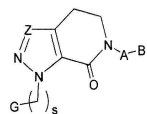
6) 발명자: 파인토, 도날드(PINTO, Donald), 램, 패트릭(LAM, Patrick) 등

나. 선행발명(갑 제4호증의 1)

선행발명은 2000. 7. 6.에 공개된 국제공개특허공보 WO 00/39131호에 기재된 "인자 Xa 억제제로서의 질소 함유 헤테로비시클릭²⁾ 화합물(Nitrogen Containing Heterobicycles as Factor Xa Inhibitors)"에 관한 발명으로서, 이 사건 특허발명의 발명자 중 파인토, 도날드(PINTO, Donald), 램, 패트릭(LAM, Patrick) 등이 공동발명자이며, 인자 Xa 억제제로서 유용한 신규한 질소 함유 헤테로비시클릭 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 그의 염 또는 그의 프로드러그(prodrug)를 제공하는 것을 기술적 과제로 하고 있다. 주요 내용은 아래와 같다.

주요 청구범위³⁾ (273~284면)

【청구항 1】 하기 군으로부터 선택된 화합물 또는 그의 입체 이성질체 또는 제약학적으로 허용되는 그의 염:



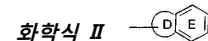
(다른 군의 화학구조는 기재를 생략한다)

상기 각 식에서,

2) 헤테로사이클(heterocycle) 또는 헤테로시클릭계(heterocyclic system) 화합물이란 고리 구조(환형, 시클릭) 탄소 화합물 가운데 탄소가 아닌(헤테로) 원자를 고리의 꼭지점의 일부로 포함하는 구조를 갖는 화합물을 의미한다. 헤테로비시클릭 화합물(heterobicycles)이란 헤테로시클릭 화합물 2개가 하나 이상의 결합을 공유하는 고리 구조 화합물을 의미한다.

상기 각 식의 화합물들은 0~2개의 R³으로 치환되고,

G는 하기 화학식 I 또는 II의 기이고,



상기 식에서,

고리 D는 -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -CH₂N=CH-, -CH₂CH₂N=CH-, 및 N, O 및 S의 군으로부터 선택된 0~2개의 헤테로원자를 함유하나, 단 0~1개의 O 및 S 원자가 존재하는 5~6원 방향족계로부터 선택되고, 고리 D는 존재하는 경우에 0~2개의 R로 치환되고, E는 0~1개의 R로 치환된, 페닐, 피리딜, 피리미딜, 피라지닐 및 피리다지닐로부터 선택되고, R은 Cl, F, Br, I, OH, C₁₋₃ 알콕시, NH₂, NH(C₁₋₃ 알킬), N(C₁₋₃ 알킬)₂, CH₂NH₂, CH₂NH(C₁₋₃ 알킬), CH₂N(C₁₋₃ 알킬)₂, CH₂CH₂NH₂, CH₂CH₂NH(C₁₋₃ 알킬) 및 CH₂CH₂N(C₁₋₃ 알킬)₂로부터 선택되거나,

또는, 고리 D가 부재하고,

고리 D가 부재하는 경우에, 고리 E는 페닐, 피리딜, 피리미딜, 피라지닐 및 피리다지닐로부터 선택되고, 고리 E는 R" 및 R'으로 치환되고,

R"는 F, Cl, Br, I, OH, C₁₋₃ 알콕시, CN, C(=NR⁸)NR⁷R⁹, NHC(=NR⁸)NR⁷R⁹, NR⁸CH(=NR⁷), C(O)NR⁷R⁸, (CR⁸R⁹)_t, NR⁷R⁸, SH, C₁₋₃ 알킬-S, S(O)R^{3b}, S(O)₂R^{3a}, S(O)₂NR²R^{2a} 및 OCF₃로부터 선택되고,

R'는 H, F, Cl, Br, I, SR³, CO₂R³, NO₂, (CH₂)_tOR³, C₁₋₄ 알킬, OCF₃, CF₃, C(O)NR⁷R⁸ 및 (CR⁸R⁹)_tNR⁷R⁸로부터 선택되거나, 또는, R"와 R'는 결합하여 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시를 형성한다.

Z는 N 또는 CR^{1a}이고,

Z¹은 S, O 또는 NR³이고,

Z²는 H, C₁₋₄ 알킬, 페닐, 벤질, C(O)R³ 및 S(O)_pR^{3c}로부터 선택되고,

R^{1a}는 H, -(CH₂)_t-R¹, -CH=CH-R¹, NHCH₂R¹, OCH₂R¹, SCH₂R¹, NH(CH₂)₂(CH₂)_tR¹, O(CH₂)₂(CH₂)_tR¹ 및 S(CH₂)₂(CH₂)_tR¹로부터 선택되고,

R¹는 H, C₁₋₃ 알킬, F, Cl, Br, I, -CN, -CHO, (CF₂)_tCF₃, (CH₂)_tOR², NR²R^{2a}, C(O)R^{2c}, OC(O)R², (CF₂)_tCO₂R^{2c}, S(O)_pR^{2b}, NR²(CH₂)_tOR², C(=NR^{2c})NR²R^{2a}, NR²C(O)R^{2b}, NR²C(O)R³,

$\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{2b}$, $\text{NR}^2\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{2a}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{2a}\text{R}^{2b}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^2(\text{CH}_2)_t\text{OR}^2$, $\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^{2b}$, 0~2개의 R^{4a} 로 치환된 C_{3-6} 카르보시클릭 잔기, 및 N, O 및 S로 구성된 군에서 선택된 1~4개의 헤테로원자를 함유하고 0~2개의 R^{4a} 로 치환된 5~10원의 헤테로시클릭계로부터 선택되고,

R^{1*} 는 H, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OR}^2)_2$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{2c}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{2b}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{2b}$ 및 $\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^{2a}$ 로부터 선택되고,

R^2 는 각 경우에 H, CF_3 , C_{1-6} 알킬, 벤질, 0~2개의 R^{4b} 로 치환된 C_{3-6} 카르보시클릭 잔기, 0~2개의 R^{4b} 로 치환된 C_{3-6} 카르보시클릭- CH_2 -잔기, 및 N, O 및 S로 구성된 군에서 선택된 1~4개의 헤테로원자를 함유하고 0~2개의 R^{4b} 로 치환된 5~6원의 헤테로시클릭계로부터 선택되고,

R^{2a} 는 각 경우에 H, CF_3 , C_{1-6} 알킬, 벤질, 0~2개의 R^{4b} 로 치환된 C_{3-6} 카르보시클릭 잔기, 및 N, O 및 S로 구성된 군에서 선택된 1~4개의 헤테로원자를 함유하고 0~2개의 R^{4b} 로 치환된 5~6원의 헤테로시클릭계로부터 선택되고,

R^{2b} 는 각 경우에 CF_3 , C_{1-4} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 벤질, 0~2개의 R^{4b} 로 치환된 C_{3-6} 카르보시클릭 잔기, 및 N, O 및 S로 구성된 군에서 선택된 1~4개의 헤테로원자를 함유하고 0~2개의 R^{4b} 로 치환된 5~6원의 헤테로시클릭계로부터 선택되고,

R^{2c} 는 각 경우에 CF_3 , OH, C_{1-4} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 벤질, 0~2개의 R^{4b} 로 치환된 C_{3-6} 카르보시클릭 잔기, 및 N, O 및 S로 구성된 군에서 선택된 1~4개의 헤테로원자를 함유하고 0~2개의 R^{4b} 로 치환된 5~6원의 헤테로시클릭계로부터 선택되거나,

또는, R^2 와 R^{2a} 는 이들이 부착되는 원자와 함께 결합하여, 0~2개의 R^{4b} 로 치환되고 N, O 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 0~1개의 추가의 헤테로 원자를 함유하는 5 또는 6원의 포화, 부분 포화 또는 불포화 고리를 형성하고,

R^3 는 각 경우에 H, C_{1-4} 알킬 및 페닐로부터 선택되고,

R^{3a} 는 각 경우에 H, C_{1-4} 알킬 및 페닐로부터 선택되고,

R^{3b} 는 각 경우에 H, C_{1-4} 알킬 및 페닐로부터 선택되고,

R^{3c} 는 각 경우에 C_{1-4} 알킬 및 페닐로부터 선택되고,

A는 0~2개의 R^4 로 치환된 C_{3-10} 카르보시클릭 잔기, 및 N, O 및 S로 구성된 군에서 선택된 1~4개의 헤테로원자를 함유하고 0~2개의 R^4 로 치환된 5~10원의 헤테로시클릭계로부터

터 선택되고,

B는 X-Y, $\text{C}(=\text{NR}^3)\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $\text{NR}^2\text{C}(=\text{NR}^3)\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, 0~2개의 R^{4a} 로 치환된 C_{3-10} 카르보시클릭 잔기, 및 N, O 및 S로 구성된 군에서 선택된 1~4개의 헤테로원자를 함유하고 0~2개의 R^{4a} 로 치환된 5~10원의 헤테로시클릭계로부터 선택되고,

X는 C_{1-4} 알킬렌, $-\text{CR}^2(\text{CR}^2\text{R}^{2b})(\text{CH}_2)_t-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{NR}^{1*})-$, $-\text{CR}^2(\text{NR}^{1*}\text{R}^2)-$, $-\text{CR}^2(\text{OR}^3)-$, $-\text{CR}^2(\text{SR}^3)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CR}^2\text{R}^{2a}-$, $-\text{CR}^2\text{R}^{2a}\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_p-$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{CR}^2\text{R}^{2a}-$, $-\text{CR}^2\text{R}^{2a}\text{S}(\text{O})_p-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^2-$, $-\text{NR}^2\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{NR}^2\text{S}(\text{O})_2\text{CR}^2\text{R}^{2a}-$, $-\text{CR}^2\text{R}^{2a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^2-$, $-\text{NR}^2\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2-$, $\text{NR}^2\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{CR}^2\text{R}^{2a}-$, $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{CR}^2\text{R}^{2a}-$, $-\text{CR}^2\text{R}^{2a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^2-$, $-\text{CR}^2\text{R}^{2a}\text{NR}^2\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^2-$, $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{NR}^2-$, $-\text{NR}^2-$, $-\text{NR}^2\text{CR}^2\text{R}^{2a}-$, $-\text{CR}^2\text{R}^{2a}\text{NR}^2-$, O, $-\text{CR}^2\text{R}^{2a}\text{O}-$ 및 $-\text{OCR}^2\text{R}^{2a}-$ 로부터 선택되고,

Y는 $\text{CH}_2\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, 0~2개의 R^{4a} 로 치환된 C_{3-10} 카르보시클릭 잔기, 및 N, O 및 S로 구성된 군에서 선택된 1~4개의 헤테로원자를 함유하고 0~2개의 R^{4a} 로 치환된 5~10원의 헤테로시클릭계로부터 선택되고,

R^4 는 각 경우에 H, $=\text{O}$, $(\text{CH}_2)_t\text{OR}^2$, F, Cl, Br, I, C_{1-4} 알킬, $-\text{CN}$, NO_2 , $(\text{CH}_2)_t\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $(\text{CH}_2)_t\text{C}(\text{O})\text{R}^{2c}$, $\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{R}^{2b}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $\text{C}(=\text{NR}^3)\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $\text{C}(=\text{NS}(\text{O})_2\text{R}^5)\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $\text{NHC}(=\text{NR}^3)\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $\text{C}(\text{O})\text{NHC}(=\text{NR}^3)\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $\text{NR}^2\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ 알킬, $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^5$, $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^5$, $(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $\text{NHCH}_2\text{R}^{1*}$, $\text{OCH}_2\text{R}^{1*}$, $\text{SCH}_2\text{R}^{1*}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_t\text{R}^{1*}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_t\text{R}^{1*}$ 및 $\text{S}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_t\text{R}^{1*}$ 로부터 선택되거나, 또는, 하나의 R^4 는 N, O 및 S로 구성된 군에서 선택된 1~4개의 헤테로원자를 함유하는 5~6원의 방향족 헤테로 고리이고,

R^{4a} 는 각 경우에 H, $=\text{O}$, $(\text{CH}_2)_t\text{OR}^2$, $(\text{CH}_2)_r-\text{F}$, $(\text{CH}_2)_r-\text{Br}$, $(\text{CH}_2)_r-\text{Cl}$, Cl, Br, F, I, C_{1-4} 알킬, $-\text{CN}$, NO_2 , $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $(\text{CH}_2)_t\text{C}(\text{O})\text{R}^{2c}$, $\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{R}^{2b}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $(\text{CH}_2)_t\text{N}=\text{CHOR}^3$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $\text{C}(=\text{NR}^3)\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $\text{NHC}(=\text{NR}^3)\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $\text{NR}^2\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ 알킬, $\text{C}(\text{O})\text{NH}\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ 알킬, $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^5$, $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^5$ 및 $(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$ 로부터 선택되거나,

또는, 하나의 R^{4a} 는 N, O 및 S로 구성된 군에서 선택된 1~4개의 헤테로원자를 함유하고 0~1개의 R^5 로 치환된 5~6원의 방향족 헤테로 고리이고,

R^{4b} 는 각 경우에 H, $=\text{O}$, $(\text{CH}_2)_t\text{OR}^3$, F, Cl, Br, I, C_{1-4} 알킬, $-\text{CN}$, NO_2 , $(\text{CH}_2)_t\text{NR}^3\text{R}^{3a}$, $(\text{CH}_2)_t\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $(\text{CH}_2)_t\text{C}(\text{O})\text{OR}^{3c}$, $\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{R}^{3a}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^{3a}$, $\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^{3a}$, $\text{C}(=\text{NR}^3)\text{NR}^3\text{R}^{3a}$,

$\text{NR}^3\text{C}(=\text{NR}^3)\text{NR}^3\text{R}^{3a}$, $\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^{3a}$, $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^{3a}$, $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{-C}_{1-4}\text{알킬}$, $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{CF}_3$, $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{-페닐}$, $\text{S(O)}_p\text{CF}_3$, $\text{S(O)}_p\text{-C}_{1-4}\text{알킬}$, $\text{S(O)}_p\text{-페닐}$ 및 $(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$ 로부터 선택되고,

R^5 는 각 경우에 CF_3 , C_{1-6} 알킬, 0~2개의 R^6 으로 치환된 페닐 및 0~2개의 R^6 으로 치환된 벤질로부터 선택되고,

R^6 은 각 경우에 H, OH, $(\text{CH}_2)_r\text{OR}^2$, 할로, C_{1-4} 알킬, CN, NO_2 , $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $(\text{CH}_2)_r\text{C(O)R}^{2b}$, $\text{NR}^2\text{C(O)R}^{2b}$, $\text{NR}^2\text{C(O)NR}^2\text{R}^{2a}$, C(=NH)NH_2 , NHC(=NH)NH_2 , $\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^{2a}$, $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^{2a}$ 및 $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{C}_{1-4}$ 알킬로부터 선택되고,

R^7 는 각 경우에 H, OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬카르보닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-4} 알콕시카르보닐, $(\text{CH}_2)_n\text{-페닐}$, C_{6-10} 아릴옥시, C_{6-10} 아릴옥시카르보닐, C_{6-10} 아릴메틸카르보닐, C_{1-4} 알킬카르보닐옥시, C_{1-4} 알콕시카르보닐, C_{6-10} 아릴카르보닐옥시, C_{1-4} 알콕시카르보닐, C_{1-6} 알킬아미노카르보닐, 페닐아미노카르보닐 및 페닐 C_{1-4} 알콕시카르보닐로부터 선택되고,

R^8 은 각 경우에 H, C_{1-6} 알킬 및 $(\text{CH}_2)_n\text{-페닐}$ 로부터 선택되거나,

또는, R^7 과 R^8 은 결합하여 N, O 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 0~1개의 추가의 헤테로 원자를 함유하는 5 또는 6원의 포화 고리를 형성하고,

R^9 는 각 경우에 H, C_{1-6} 알킬 및 $(\text{CH}_2)_n\text{-페닐}$ 로부터 선택되고,

n은 각 경우에 0, 1, 2 및 3으로부터 선택되고,

m은 각 경우에 0, 1 및 2로부터 선택되고,

p는 각 경우에 0, 1 및 2로부터 선택되고,

r은 각 경우에 0, 1, 2 및 3으로부터 선택되고,

s는 각 경우에 0, 1 및 2로부터 선택되고,

t는 각 경우에 0, 1, 2 및 3으로부터 선택된다.

기술 분야 (1면 5~9행)

본 발명은 일반적으로 트립신형 세린 프로테아제 효소, 특히 Xa 인자의 억제제인 질소 함유 헤테로비시클릭 화합물, 이 화합물을 함유한 제약 조성물, 및 혈전색전증계 질환의 치료 및 예방을 위한 항응고제로서의 상기 화합물의 사용 방법에 관한 것이다.

발명의 요약 (3면 1~21행)

따라서, 본 발명의 목적은 Xa 인자 억제제로서 유용한 신규한 질소 함유 헤테로비시클릭 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 그의 염 또는 그의 프로드러그(prodrug)를 제공하는

것이다.

본 발명의 다른 목적은 제약학적으로 허용되는 담체 및 치료 유효량의 본 발명의 화합물 1종 이상 또는 제약학적으로 허용되는 그의 염 또는 그의 프로드러그 형을 포함하는 제약 조성물을 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 목적은 혈전색전증계 질환의 치료가 필요한 수용자에게 본 발명의 화합물 1종 이상 또는 제약학적으로 허용되는 그의 염 또는 그의 프로드러그 형을 치료 유효량으로 투여하는 것을 포함하는 혈전색전증계 질환의 치료 방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 목적은 치료에 사용되는 신규한 비시클릭 화합물을 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 목적은 혈전색전증계 질환 치료용 약제의 제조를 위한 신규 한 비시클릭 화합물의 용도를 제공하는 것이다.

하기의 상세한 설명으로부터 명백하게 될 상기 목적 및 다른 목적은, 본 명세서에서 청구된 비시클릭 화합물, 또는 제약학적으로 허용되는 그의 염 또는 그의 프로드러그 형이 효과적인 Xa 인자 억제제라는 본 발명자들의 발견에 의해 달성되었다.

발명의 상세한 설명

정의

본 명세서에서 사용된 "헤테로사이클" 또는 "헤테로시클릭계"란 포화, 부분 불포화 또는 불포화 (방향족)이고, 탄소 원자 및 N, NH, O 및 S로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자로 구성되고, 임의의 헤테로시클릭 고리가 융합되어 벤젠 고리가 되는 비시클릭계를 포함하는 안정한 5, 6 또는 7-원의 모노시클릭 또는 비시클릭 또는 7, 8, 9 또는 10-원의 비시클릭 헤테로시클릭 고리를 의미한다. 질소 및 황 헤테로 원자는 임의로 산화될 수 있다. 헤테로시클릭 고리는 임의의 헤테로 원자 또는 탄소 원자에서 그의 펜던트기에 부착되어 안정한 구조로 될 수 있다. 본 명세서에 기재된 헤테로시클릭 고리는 얻어지는 화합물이 안정하기만 하면 탄소 또는 질소 원자 상에서 치환될 수 있다. 헤테로사이클 중의 질소는 임의로 4가화될 수 있다. 헤테로사이클 중의 S 및 O 원자의 총수가 1을 초과하면, 이들 헤테로원자가 서로에게 인접하지 않는 것이 바람직하다. 헤테로사이클 중의 S 및 O 원자의 총수가 1 이하인 것이 바람직하다. ...(중략)... 헤테로사이클의 예로는 아크리디닐, 아조시닐, ...(중략)... 피리미디닐, 페난트리디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사티닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 피페라지닐, **피페리디닐**, 피페리도닐, 4-피

페리도닐, 피페로닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도옥사졸, 피리도이미다졸, 피리도티아졸, 피리디닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴누클리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라졸릴, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 티안트레닐, 티아졸릴, 티에닐, 티에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티오펜릴, 트리아지닐, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴, 및 크산테닐을 들 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 또한, 예를 들어 상기 헤테로 고리를 함유하는 융합 고리 및 스피로 화합물이 포함된다. (59면 25행~60면 31행)

"치료 유효량"이란 Xa 인자를 억제하기에 효과적인 것으로 청구된 본 발명의 화합물의 양 또는 화합물의 조합량을 의미한다. 화합물의 조합은 바람직하게는 상승 작용을 갖는 조합이다. 조합되어 투여된 화합물의 효과(이 경우에, Xa 인자의 억제 효과)가 단일 약제로서 단독 투여된 화합물의 부가적 효과에 비해 더 클 때, 예를 들어 추(Chou)와 탈라레이(Talalay)의 문헌[Adv. Enzyme Regul. 1984, 22:27-55]에 기재된 상승 작용이 일어난다. 일반적으로, 화합물이 최적 농도 미만일 때 상승 효과가 가장 명백하게 나타난다. 상승 효과는 개별 성분에 비해 조합물의 낮은 세포독성, 증가된 항바이러스성, 또는 일부 다른 유리한 효과로 표현될 수 있다. (62면 21~30행)

유용성

본 발명의 화합물은 포유류의 혈전색전증계 질환의 치료 또는 예방을 위한 항응고제로서 유용하다. 본 명세서에서 사용된 "혈전색전증계 질환"이라는 용어는, 예를 들어 불안정 협심증(angina), 제1 또는 재발 심근경색, 허혈성 돌연사, 일과성 허혈성 발작, 스트로크(stroke), 아테롬성 동맥경화증, 정맥 혈전증, 심정맥 혈전증, 혈전성 정맥염, 동맥 색전증, 관상동맥 및 뇌동맥 혈전증, 뇌색전증, 신장색전증, 및 폐색전증을 포함하는 동맥 또는 정맥 심장혈관 또는 뇌혈관 혈전색전증계 질환을 포함한다. 본 발명의 화합물의 항응고 효과는 Xa 인자 또는 트롬빈의 억제에 기인하는 것으로 여겨진다. Xa 인자의 억제제로서의 본 발명의 화합물의 효과는 정제된 인간 Xa 인자 및 합성 기질을 사용하여 결정되었다. 색소생 산성 기질 S2222(미국 오하이오주 프랭크린 소재의 Kabi Pharmacia)의 Xa 인자 가수분해

속도는 본 발명의 화합물 부재 및 존재시 모두에서 측정되었다. 기질 가수분해에 의해 pNA가 방출되는데, 이는 405nm에서의 흡광도를 측정함으로써 분광광도계에 의해 측정되었다. 억제제 존재시에 405nm에서의 흡광도 변화 속도의 감소는 효소 억제제의 지표이다. 이 분석의 결과는 억제 상수 K_i 로서 표현된다. (263면 1~18행)

Xa 인자의 결정은 0.20 M NaCl과 0.5% PEG 8000을 함유하는 pH 7.5의 0.10 M 인산나트륨 완충액에서 행해진다. 기질 가수분해에 대한 미켈리스(Michaelis) 상수 K_m 은 라인워버 앤드 버크(Lineweaver and Burk) 법을 사용하여 25°C에서 결정된다. K_i 값은 억제제 존재하에 0.2-0.5nM 인간 Xa 인자(인디아나주 사우쓰 벤드 소재의 Enzyme Research Laboratories)가 기질(0.20mM-1mM)과 반응하도록 함으로써 결정되었다. 반응은 30분 동안 진행되었고, 속도(흡광도 변화 대 시간의 비)를 25-30분의 시간 동안 측정하였다. 하기 관계를 사용하여 K_i 값을 계산하였다.

$$(v_o - v_s)/v_s = I/(K_i(1 + S/K_m))$$

(상기 식에서,

v_o 는 억제제 부재하의 제어 속도이고,

v_s 는 억제제 존재하의 속도이고,

I는 억제제 농도이고,

K_i 는 효소: 억제제 착물의 해리 상수이고,

S는 기질 농도이고,

K_m 은 미켈리스 상수이다.)

상기 방법을 사용하여, 본 발명의 화합물의 수는 $\leq 10\mu\text{M}$ 의 K_i 를 나타내는 것으로 밝혀졌으며, 이에 따라 본 발명의 화합물의 효과적인 Xa 억제제로서의 유용성을 확인하였다. 상기 분석에서 시험된 화합물이 $\leq 10\mu\text{M}$ 의 K_i 를 나타내면 활성인 것으로 간주된다. 본 발명의 바람직한 화합물은 $\leq 1\mu\text{M}$ 의 K_i 를 갖는다. 본 발명의 보다 바람직한 화합물은 $\leq 0.1\mu\text{M}$ 의 K_i 를 갖는다. 본 발명의 보다 더 바람직한 화합물은 $\leq 0.01\mu\text{M}$ 의 K_i 를 갖는다. 본 발명의 더욱더 바람직한 화합물은 $\leq 0.001\mu\text{M}$ 의 K_i 를 갖는다. (263면 19행~264면 10행)

본 발명의 화합물은 단독으로 또는 1종 이상의 추가의 치료제와 조합 투여될 수 있다. 이들은 다른 항응고제 또는 응고 억제제, 항혈소판제 또는 혈소판 억제제, 트롬빈 억제제, 또는 혈전용해제 또는 섬유소용해제를 포함한다.

화합물이 포유류에 치료 유효량으로 투여된다. "치료 유효량"이란, 포유류에 단독으로 또는 추가의 치료제와 조합 투여될 때 혈전색전증계 질병 증상 또는 이런 질병의 진행을 억제하거나 개선시키는데 효과적인 화학식 I의 화합물의 양을 의미한다.

"조합 투여" 또는 "조합 요법"이란, 화학식 I의 화합물과 1종 이상의 추가의 치료제가 치료될 포유류에 동시에 투여되는 것을 의미한다. 조합 투여될 때, 각 성분은 동시에 또는 시간상 다른 시점에서 임의의 순서로 연속 투여될 수 있다. 즉, 각 성분은 개별 투여되지만 목적하는 치료 효과가 제공되도록 시간상 충분히 밀접하게 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물과 조합 사용될 수 있는 다른 항응고제(또는 응고 억제제)로는 와파린(warfarin) 및 헤파린, 뿐만 아니라 상기한 발명의 배경 란에서 언급한 문헌에 기재된 것과 같은 다른 Xa 인자 억제제를 들 수 있다.

본 명세서에 사용된 항혈소판제(또는 혈소판 억제제)라는 용어는, 예를 들어 혈소판을 응집, 접착 또는 과립상 분비시킴으로써 혈소판의 기능을 억제하는 약제를 의미한다. 이런 약제로는 아스피린, 이부프로펜, 나프록센, 숀리다크, 인도메타신, 메페나메이트, 드록시캄, 디클로페낙, 숀피라존 및 피록신남, 및 이들의 제약상 허용되는 염 또는 프로드러그와 같은 각종의 공지된 비스테로이드계 항염증성 약물(NSAIDs)을 들 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. NSAIDs 중에서, 아스피린(아세틸살리실산 또는 ASA) 및 피록시캄이 바람직하다. 다른 적합한 항혈소판제로는 티클로피딘 및 이의 제약상 허용되는 염 또는 프로드러그를 들 수 있다. 티클로피딘은 사용중인 위장관에 대해 부드럽게 작용하기 때문에 이 또한 바람직한 화합물이다. 또다른 적합한 혈소판 억제제로는 IIb/IIIa 길항제, 트롬복산-A2-수용체 길항제 및 트롬복산-A2-신테타제 억제제, 뿐만 아니라 이들의 제약상 허용되는 염 또는 프로드러그를 들 수 있다.

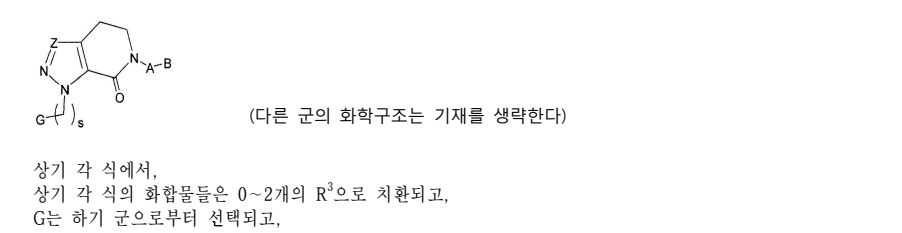
본 명세서에 사용된 트롬빈 억제제(또는 항트롬빈제)라는 용어는, 세린 프로테아제 트롬빈 억제제를 의미한다. 트롬빈을 억제함으로써, 트롬빈 매개 혈소판 활성화(즉, 예를 들어 혈소판 응집 및(또는) 플라스미노겐 활성화 억제제-1 및(또는) 세로토닌의 과립상 분비) 및(또는) 피브리 형성과 같은 각종의 트롬빈 매개 프로세스가 분열된다. 다수의 트롬빈 억제제가 당업자에게 알려져 있고, 이들 억제제는 본 발명의 화합물과 조합 사용되는 것으로 간주된다. 이런 억제제로는 보로 아르기닌 유도체, 보로펩티드, 헤파린, 히루딘 및 아르가트로반, 및 이들의 제약상 허용되는 염 및 프로드러그를 들 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 보로

아르기닌 유도체 및 보로펩티드로는 리신, 오르니틴, 아르기닌, 호모아르기닌 및 이들의 상응하는 이소티오우로늄 유사체의 C-말단 α-아미노산 유도체와 같은 봉산의 N-아세틸 및 펩티드 유도체를 들 수 있다. 본 명세서에 사용된 히루딘이라는 용어는 디술포히루딘과 같은 히루딘의 적합한 유도체 또는 유사체(본 명세서에서 히루로그라고 칭함)를 포함한다. 보로펩티드 트롬빈 억제제로는, 그 개시 내용이 본 명세서에 참고로 인용된 케트너(Kettner) 등의 미국 특허 제5,187,157호 및 유럽 특허 출원 공개 제293 881 A2호에 기재된 화합물을 들 수 있다. 다른 적합한 보로아르기닌 유도체 및 보로펩티드 트롬빈 억제제로는, 그 개시 내용이 본 명세서에 참고로 인용된 PCT 출원 공개 제92/07869호 및 유럽 특허 출원 공개 제471,651 A2호에 개시된 것을 들 수 있다.

본 명세서에 사용된 혈전용해(또는 섬유소용해) 약제(또는 혈전용해제 또는 섬유소용해제)라는 용어는, 혈괴(트롬비)를 용해하는 약제를 의미한다. 이런 약제로는 조직 플라스미노겐 활성화제, 아니스트레프라제, 우로키나제 또는 스트렙토키나제, 및 이들의 제약상 허용되는 염 또는 프로드러그를 들 수 있다. 본 명세서에 사용된 아니스트레프라제라는 용어는, 예를 들어 본 명세서에 그 개시 내용이 참고로 인용된 유럽 특허 출원 제028,489호에 기재되어 있는 바와 같이 아니졸와 플라스미노겐 스트렙토키나제 활성화제 착물을 의미한다. 본 명세서에 사용된 우로키나제라는 용어는 이중쇄 및 단쇄 우로키나제(단쇄 우로키나제는 또한 본 명세서에서 프로우로키나제라고도 함) 둘 다를 의미한다.

이런 추가의 치료제와 조합하여 본 발명의 화학식 I의 화합물을 투여하면 화합물 및 약제 단독으로 투여하는 것에 비해 효능상의 이점이 제공될 수 있고, 각 투여량을 적게 하면서도 효능상이 이점이 제공될 수 있다. 보다 적은 투여량에 의해 부작용의 가능성이 최소화되어서, 안전 문제로 인한 한계값이 증가된다. (265면 17행~267면 15행)

3) 선행발명의 대응 대한민국 특허(제0628407호)의 청구항 1은 다음과 같다. (갑 제4호증의 2, 197~200면)
 하기 군으로부터 선택된 화합물 또는 그의 입체 이성질체 또는 제약학적으로 허용되는 그의 염.



다. 이 사건 심결의 경위(갑 제3호증)

1) P 주식회사⁴⁾, 피고 주식회사 D, 피고 주식회사 인트로파마는 2015. 3. 20. 2015당 1184호, 2015당1185호, 2015당1186호로, 피고 H 주식회사, 피고 주식회사 J는 2015. 4. 2. 2015당1774호, 2015당1775호로 특허심판원에 "이 사건 특허발명은 선택발명으로서 그 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자(이하 '통상의 기술자'라 한다)가 용이하게 그 효과를 파악하여 실시할 수 있을 정도로 이질적인 효과나 양적으로 현저한 차이가 있음을 확인할 수 있는 정량적인 기재가 상세한 설명에 기재되어 있지 않으므로 진보성이 부정된다."라는 이유로 이 사건 특허발명에 대한 등록무효심판을



(다른 군의 화학구조는 기재를 생략한다)

- Z는 CR^{1a}이고,
 Z²는 H이고,
 R^{1a}는 H 또는 -(CH₂)_r-R¹이고,
 R¹는 H, C₁₋₃ 알킬, -CN, (CF₂)₂CF₃, NR²R^{2a}, C(O)R^{2c}, NR²C(O)R³, 0~2개의 R^{4a}로 치환된 이미다졸릴 및 0~2개의 R^{4a}로 치환된 테트라졸릴로 구성된 군으로부터 선택되고,
 R²는 각 경우에 H, C₁₋₆ 알킬 및 0~2개의 R^{4b}로 치환된 C₃₋₆ 카르보시클릭-CH₂-잔기로 구성된 군으로부터 선택되고,
 R^{2a}는 각 경우에 H 또는 C₁₋₆ 알킬이고,
 R^{2c}는 각 경우에 OH 또는 C₁₋₄ 알콕시이거나,
 또는 R²와 R^{2a}는 이들이 부착되는 원자와 함께 결합하여, 0~2개의 R^{4b}로 치환된 피롤리디닐, 모르폴리닐 또는 이미다졸릴을 형성하고,
 R³은 각 경우에 H 또는 C₁₋₄ 알킬이고,
 A는 0~2개의 R⁴로 치환된 페닐이고,
 B는 CH₂NR²R^{2a} 또는 CH₂CH₂NR²R^{2a}이거나,
 또는 B는 페닐, 이미다졸릴, 이미다졸리닐 또는 벤조이미다졸릴이고, 0~2개의 R^{4a}로 치환되고,
 R⁴는 각 경우에 H, F, Cl, Br 및 I로 구성된 군으로부터 선택되고,
 R^{4a}는 각 경우에 H, (CH₂)_pOR², C₁₋₄ 알킬, (CH₂)_rNR²R^{2a}, (CH₂)_rN=CHOR³, SO₂NR²R^{2a} 및 S(O)_pR⁵로 구성된 군으로부터 선택되고,
 R^{4b}는 각 경우에 H, (CH₂)_qOR³ 및 C₁₋₄ 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고,
 R⁵는 각 경우에 C₁₋₄ 알킬이고,
 p는 각 경우에 0, 1 및 2로부터 선택되고,
 r은 각 경우에 0, 1, 2 및 3으로부터 선택되고,
 s는 각 경우에 0, 1 및 2로부터 선택된다.
- 4) 원고는 이 사건 소송계속 중이던 2018. 3. 26. P 주식회사에 대한 소를 취하하였다.

각 청구(이하 '이 사건 각 심판청구'라 한다)하였다.

2) 이에 특허심판원은 이 사건 각 심판청구를 병합하여 심리한 다음, 2018. 2. 28. "이 사건 특허발명은 선행발명에 구성요소가 상위개념으로 기재되어 있고 위 상위개념에 포함되는 하위개념만을 구성요소 중의 일부로 하는 선택발명으로서 선행발명의 효과에 비하여 질적인 차이가 없을 뿐만 아니라 양적으로도 현저한 차이가 있다고 볼 수 없으므로 그 진보성이 부정된다."라는 이유로 이 사건 각 심판청구를 인용하는 이 사건 심결을 하였다.

【인정 근거】 각 다툼 없는 사실, 갑 제1~4호증(가치번호 있는 것은 가치번호 포함, 이하 별도로 특징하는 경우를 제외하고는 같다), 변론 전체의 취지

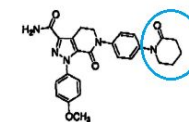
2. 당사자 주장의 요지

가. 원고의 주장

아래와 같은 이유로 이 사건 특허발명은 그 진보성이 부정되지 않는데도, 이와 달리 판단한 이 사건 심결은 위법하다.

1) 선행발명은 다양한 조합이 가능한 화합물을 일반식 형태로만 개시하면서, 락탐 고리⁵⁾를 포함하는 화합물을 구체적으로 개시하고 있지 않을 뿐만 아니라 바람직한 실시태양에서 아픽사반을 배제하고 있어 이 사건 특허발명을 도출해 내기 위한 아무런 동기를 제시하지 아니하므로, 이 사건 특허발명은 통상의 기술자가 선행발명의 기재로부

5) 락탐 구조란 고리식(환형) 화합물로 고리 내에 -CONH-인 원자단을 포함하는 구조를 의미한다. 아픽사반의 락탐 고리(옥소피페리디닐기)는 오른쪽 화학구조식에서 파란색 원으로 표시한 부분이다.



터 상위개념을 인식할 수 있고 그로부터 용이하게 도출할 수 있는 경우에 해당하지 아니한다 할 것이어서, 선택발명에 해당한다고 볼 수 없다.

2) 설명 이 사건 특허발명이 선택발명에 해당한다고 하더라도, 선행발명은 수십억 개 이상의 화합물을 일반식으로만 개시하고 있고, 실시예를 통해서도 이 사건 특허발명의 아픽사반의 존재를 확인할 수 있는 기재를 전혀 포함하고 있지 않아 통상의 기술자가 선행발명으로부터 이 사건 특허발명의 아픽사반을 도출하는 것은 극히 곤란하므로 이 사건 특허발명은 선행발명과 대비하여 구성의 곤란성이 인정된다고 할 것이어서, 종래 선택발명에 대한 엄격한 효과 기재요건이 적용되어서는 아니 된다.

3) 이 사건 특허발명은 선행발명과 대비하여 ① 뛰어난 약동학적 특성, ② 병용투여 효과가 명세서에 기재되어 있음에 반하여 선행발명에는 이러한 효과에 관한 기재가 없으므로 위 효과는 선행발명과 대비하여 이질적 효과에 해당하고, 또한 이 사건 특허발명은 선행발명과 대비하여 ③ 인자 Xa 친화력(낮은 Ki 값)에 관한 효과가 현저하며, 이러한 효과들은 추가로 제출된 실험자료를 통해서도 확인할 수 있다.

나. 피고들⁶⁾ 및 피고들 보조참가인의 주장

아래와 같은 이유로 이 사건 특허발명은 그 진보성이 부정되고, 이와 결론을 같이한 이 사건 심결은 적법하다.

1) 이 사건 특허발명은 선행발명에 상위개념으로 기재된 구성요건에 포함되는 하위 개념만을 구성요건으로 하는 선택발명에 해당하고, 따라서 이 사건 선택발명의 진보성을 판단함에 있어 구성의 곤란성은 고려될 여지가 없다.

6) 피고 주식회사 D은 이 사건 소송에서 답변서나 준비서면을 제출하는 등의 소송행위를 하지 않았으나, 유사필수적 공동소송 관계에 있는 다른 피고들이 한 진보성 부정 주장 등의 소송행위는 위 피고에 대하여도 이익이 되므로 그 효력이 있다.

2) 설명 구성의 곤란성을 고려하더라도 선행발명의 실시예에는 아픽사반의 모핵 구조 및 치환기가 이미 개시되어 있으므로 선행발명으로부터 아픽사반의 상위개념을 쉽게 도출할 수 있다.

3) 이 사건 특허발명은 선택발명으로서 그 진보성을 인정받기 위해서는 명세서에 발명의 이질적이거나 현저한 효과가 명확히 기재되어 있어야 하는데 이 사건 특허발명의 명세서에는 선행발명과 비교하였을 때 이질적이거나 양적으로 현저한 발명의 효과가 명확히 기재되어 있다고 할 수 없다.

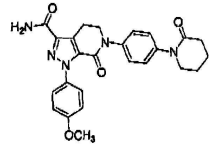
3. 이 사건 심결의 적법 여부

가. 이 사건 제1항 발명이 선택발명에 해당하는지 여부

1) 판단 기준

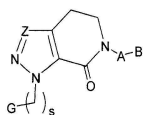
선택발명은 선행 또는 공지의 발명에 구성요소가 상위개념으로 기재되어 있고, 위 상위개념에 포함되는 하위개념만을 구성요소 중의 전부 또는 일부로 하는 발명을 말한다(대법원 2017. 5. 11. 선고 2014후1631 판결, 대법원 2014. 5. 16. 선고 2012후3664 판결 등 참조).

2) 구성 대비

이 사건 제1항 발명(갑 제2호증)	
하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.	
	【화학식 1】

선행발명(갑 제4호증의 1)

【청구항 1】 하기 군으로부터 선택된 화합물 또는 그의 입체 이성질체 또는 제약학적으로 허용되는 그의 염:



(다른 군의 화학구조는 기재를 생략한다)

상기 각 식에서,

상기 각 식의 화합물들은 0~2개의 R³으로 치환되고,

G는 하기 화학식 I 또는 II의 기이고,



상기 식에서,

고리 D는 -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -CH₂N=CH-, -CH₂CH₂N=CH-, 및 N, O 및 S의 군으로부터 선택된 0~2개의 헤테로원자를 함유하나, 단 0~1개의 O 및 S 원자가 존재하는 5~6원 방향족계로부터 선택되고,

고리 D는 존재하는 경우에 0~2개의 R로 치환되고,

E는 0~1개의 R로 치환된, 페닐, 피리딜, 피리미딜, 피라지닐 및 피리다지닐로부터 선택되고,

R은 Cl, F, Br, I, OH, C₁₋₃ 알콕시, NH₂, NH(C₁₋₃ 알킬), N(C₁₋₃ 알킬)₂, CH₂NH₂, CH₂NH(C₁₋₃ 알킬), CH₂N(C₁₋₃ 알킬)₂, CH₂CH₂NH₂, CH₂CH₂NH(C₁₋₃ 알킬) 및 CH₂CH₂N(C₁₋₃ 알킬)₂로부터 선택되거나,

또는, 고리 D가 부재하고,

고리 D가 부재하는 경우에, 고리 E는 페닐, 피리딜, 피리미딜, 피라지닐 및 피리다지닐로부터 선택되고, 고리 E는 R¹ 및 R²으로 치환되고,

R¹은 F, Cl, Br, I, OH, C₁₋₃ 알콕시, CN, C(=NR⁸)NR⁷R⁹, NHC(=NR⁸)NR⁷R⁹, NR⁸CH(=NR⁷), C(O)NR⁷R⁸, (CR⁸R⁹)_t, NR⁷R⁸, SH, C₁₋₃ 알킬-S, S(O)R^{3b}, S(O)₂R^{3a}, S(O)₂NR²R^{2a} 및 OCF₃로부터 선택되고,

R¹은 H, F, Cl, Br, I, SR³, CO₂R³, NO₂, (CH₂)_tOR³, C₁₋₄ 알킬, OCF₃, CF₃, C(O)NR⁷R⁸ 및 (CR⁸R⁹)_tNR⁷R⁸로부터 선택되거나, 또는, R¹과 R²은 결합하여 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시를 형성한다.

Z는 N 또는 CR^{1a}이고,

Z¹은 S, O 또는 NR³이고,

Z²는 H, C₁₋₄ 알킬, 페닐, 벤질, C(O)R³ 및 S(O)_pR^{3c}로부터 선택되고,

R^{1a}는 H, -(CH₂)_r-R¹, -CH=CH-R¹, NHCH₂R¹, OCH₂R¹, SCH₂R¹, NH(CH₂)₂(CH₂)_tR¹, O(CH₂)₂(CH₂)_tR¹ 및 S(CH₂)₂(CH₂)_tR¹로부터 선택되고,

R¹은 H, C₁₋₃ 알킬, F, Cl, Br, I, -CN, -CHO, (CF₂)_rCF₃, (CH₂)_rOR², NR²R^{2a}, C(O)R^{2c}, OC(O)R², (CF₂)_rCO₂R^{2c}, S(O)_pR^{2b}, NR²(CH₂)_rOR², C(=NR^{2c})NR²R^{2a}, NR²C(O)R^{2b}, NR²C(O)R³, NR²C(O)NHR^{2b}, NR²C(O)₂R^{2a}, OC(O)NR^{2a}R^{2b}, C(O)NR²R^{2a}, C(O)NR²(CH₂)_rOR², SO₂NR²R^{2a}, NR²SO₂R^{2b}, 0~2개의 R^{4a}로 치환된 C₃₋₆ 카르보시클릭 잔기, 및 N, O 및 S로 구성된 군에서 선택된 1~4개의 헤테로원자를 함유하고 0~2개의 R^{4a}로 치환된 5~10원의 헤테로시클릭계로부터 선택되고,

R¹은 H, CH(CH₂OR²)₂, C(O)R^{2c}, C(O)NR²R^{2a}, S(O)R^{2b}, S(O)₂R^{2b} 및 SO₂NR²R^{2a}로부터 선택되고,

R²은 각 경우에 H, CF₃, C₁₋₆ 알킬, 벤질, 0~2개의 R^{4b}로 치환된 C₃₋₆ 카르보시클릭 잔기, 0~2개의 R^{4b}로 치환된 C₃₋₆ 카르보시클릭-CH₂-잔기, 및 N, O 및 S로 구성된 군에서 선택된 1~4개의 헤테로원자를 함유하고 0~2개의 R^{4b}로 치환된 5~6원의 헤테로시클릭계로부터 선택되고,

R^{2a}는 각 경우에 H, CF₃, C₁₋₆ 알킬, 벤질, 0~2개의 R^{4b}로 치환된 C₃₋₆ 카르보시클릭 잔기, 및 N, O 및 S로 구성된 군에서 선택된 1~4개의 헤테로원자를 함유하고 0~2개의 R^{4b}로 치환된 5~6원의 헤테로시클릭계로부터 선택되고,

R^{2b}는 각 경우에 CF₃, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₆ 알킬, 벤질, 0~2개의 R^{4b}로 치환된 C₃₋₆ 카르보시클릭 잔기, 및 N, O 및 S로 구성된 군에서 선택된 1~4개의 헤테로원자를 함유하고 0~2개의 R^{4b}로 치환된 5~6원의 헤테로시클릭계로부터 선택되고,

R^{2c}는 각 경우에 CF₃, OH, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₆ 알킬, 벤질, 0~2개의 R^{4b}로 치환된 C₃₋₆ 카르보시클릭 잔기, 및 N, O 및 S로 구성된 군에서 선택된 1~4개의 헤테로원자를 함유하고 0~2개의 R^{4b}로 치환된 5~6원의 헤테로시클릭계로부터 선택되거나,

또는, R²과 R^{2a}는 이들이 부착되는 원자와 함께 결합하여, 0~2개의 R^{4b}로 치환되고 N, O 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 0~1개의 추가의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 포

화, 부분 포화 또는 불포화 고리를 형성하고,

R³은 각 경우에 H, C₁₋₄ 알킬 및 페닐로부터 선택되고,

R^{3a}는 각 경우에 H, C₁₋₄ 알킬 및 페닐로부터 선택되고,

R^{3b}는 각 경우에 H, C₁₋₄ 알킬 및 페닐로부터 선택되고,

R^{3c}는 각 경우에 C₁₋₄ 알킬 및 페닐로부터 선택되고,

A는 0~2개의 R⁴로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릭 잔기, 및 N, O 및 S로 구성된 군에서 선택된 1~4개의 헤테로원자를 함유하고 0~2개의 R⁴로 치환된 5~10원의 헤테로시클릭계로부터 선택되고,

B는 X-Y, C(=NR²)NR²R^{2a}, NR²C(=NR²)NR²R^{2a}, 0~2개의 R^{4a}로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릭 잔기, 및 N, O 및 S로 구성된 군에서 선택된 1~4개의 헤테로원자를 함유하고 0~2개의 R^{4a}로 치환된 5~10원의 헤테로시클릭계로부터 선택되고,

X는 C₁₋₄ 알킬렌, -CR²(CR²R^{2b})(CH₂)_t-, -C(O)-, -C(=NR¹)-, -CR²(NR¹R²)-, -CR²(OR²)-, -CR²(SR²)-, -C(O)CR²R^{2a}-, -CR²R^{2a}C(O)-, -S(O)_p-, -S(O)_pCR²R^{2a}-, -CR²R^{2a}S(O)_p-, -S(O)₂NR²-, -NR²S(O)₂-, -NR²S(O)₂CR²R^{2a}-, -CR²R^{2a}S(O)₂NR²-, -NR²S(O)₂NR²-, -C(O)NR²-, NR²C(O)-, -C(O)NR²CR²R^{2a}-, -NR²C(O)CR²R^{2a}-, -CR²R^{2a}C(O)NR²-, -CR²R^{2a}NR²C(O)-, -NR²C(O)O-, -OC(O)NR²-, -NR²C(O)NR²-, -NR²-, -NR²CR²R^{2a}-, -CR²R^{2a}NR²-, O, -CR² R^{2a}O- 및 -OCR²R^{2a}-로부터 선택되고,

Y는 CH₂NR²R^{2a}, CH₂CH₂NR²R^{2a}, 0~2개의 R^{4a}로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릭 잔기, 및 N, O 및 S로 구성된 군에서 선택된 1~4개의 헤테로원자를 함유하고 0~2개의 R^{4a}로 치환된 5~10원의 헤테로시클릭계로부터 선택되고,

R⁴는 각 경우에 H, =O, (CH₂)_rOR², F, Cl, Br, I, C₁₋₄ 알킬, -CN, NO₂, (CH₂)_rNR²R^{2a}, (CH₂)_rC(O)R^{2c}, NR²C(O)R^{2b}, C(O)NR²R^{2a}, NR²C(O)NR²R^{2a}, C(=NR²)NR²R^{2a}, C(=NS(O)₂R⁵)NR²R^{2a}, NHC(=NR²)NR²R^{2a}, C(O)NHC(=NR²)NR²R^{2a}, SO₂NR²R^{2a}, NR²SO₂NR²R^{2a}, NR²SO₂-C₁₋₄ 알킬, NR²SO₂R⁵, S(O)_pR⁵, (CF₂)_rCF₃, NHCH₂R¹, OCH₂R¹, SCH₂R¹, NH(CH₂)₂(CH₂)_tR¹, O(CH₂)₂(CH₂)_tR¹ 및 S(CH₂)₂(CH₂)_tR¹로부터 선택되거나, 또는, 하나의 R⁴는 N, O 및 S로 구성된 군에서 선택된 1~4개의 헤테로원자를 함유하는 5~6원의 방향족 헤테로 고리이고,

R^{4a}는 각 경우에 H, =O, (CH₂)_rOR², (CH₂)_r-F, (CH₂)_r-Br, (CH₂)_r-Cl, Cl, Br, F, I, C₁₋₄ 알킬, -CN, NO₂, (CH₂)_rNR²R^{2a}, (CH₂)_rC(O)R^{2c}, NR²C(O)R^{2b}, C(O)NR²R^{2a}, (CH₂)_rN=CHOR³, C(O)NH(CH₂)₂NR²R^{2a}, NR²C(O)NR²R^{2a}, C(=NR²)NR²R^{2a}, NHC(=NR²)NR²R^{2a}, SO₂NR²R^{2a}, NR²SO₂NR²R^{2a}, NR²SO₂-C₁₋₄알킬, C(O)NHSO₂-C₁₋₄알킬, NR²SO₂R⁵, S(O)_pR⁵ 및 (CF₂)_rCF₃로부터 선택되거나,

또는, 하나의 R^{4a}는 N, O 및 S로 구성된 군에서 선택된 1~4개의 헤테로원자를 함유하고 0~1개의 R⁵로 치환된 5~6원의 방향족 헤테로 고리이고,

R^{4b}는 각 경우에 H, =O, (CH₂)_rOR³, F, Cl, Br, I, C₁₋₄ 알킬, -CN, NO₂, (CH₂)_rNR³R^{3a}, (CH₂)_rC(O)R³, (CH₂)_rC(O)OR^{3c}, NR³C(O)R^{3a}, C(O)NR³R^{3a}, NR³C(O)NR³R^{3a}, C(=NR³)NR³R^{3a}, NR³C(=NR³)NR³R^{3a}, SO₂NR³R^{3a}, NR³SO₂NR³R^{3a}, NR³SO₂-C₁₋₄알킬, NR³SO₂CF₃, NR³SO₂-페닐, S(O)_pCF₃, S(O)_p-C₁₋₄알킬, S(O)_p-페닐 및 (CF₂)_rCF₃로부터 선택되고,

R⁵는 각 경우에 CF₃, C₁₋₆ 알킬, 0~2개의 R⁶로 치환된 페닐 및 0~2개의 R⁶로 치환된 벤질로부터 선택되고,

R⁶은 각 경우에 H, OH, (CH₂)_rOR², 할로, C₁₋₄알킬, CN, NO₂, (CH₂)_rNR²R^{2a}, (CH₂)_rC(O)R^{2b}, NR²C(O)R^{2b}, NR²C(O)NR²R^{2a}, C(=NH)NH₂, NHC(=NH)NH₂, SO₂NR²R^{2a}, NR²SO₂NR²R^{2a} 및 NR²SO₂-C₁₋₄ 알킬로부터 선택되고,

R⁷은 각 경우에 H, OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬카르보닐, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₄ 알콕시카르보닐, (CH₂)_n-페닐, C₆₋₁₀ 아릴옥시, C₆₋₁₀ 아릴옥시카르보닐, C₆₋₁₀ 아릴메틸카르보닐, C₁₋₄ 알킬카르보닐옥시, C₁₋₄ 알콕시카르보닐, C₆₋₁₀ 아릴카르보닐옥시, C₁₋₄ 알콕시카르보닐, C₁₋₆ 알킬아미노카르보닐, 페닐아미노카르보닐 및 페닐 C₁₋₄ 알콕시카르보닐로부터 선택되고,

R⁸은 각 경우에 H, C₁₋₆ 알킬 및 (CH₂)_n-페닐로부터 선택되거나,

또는, R⁷과 R⁸은 결합하여 N, O 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 0~1개의 추가의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원의 포화 고리를 형성하고,

R⁹는 각 경우에 H, C₁₋₆ 알킬 및 (CH₂)_n-페닐로부터 선택되고,

n은 각 경우에 0, 1, 2 및 3로부터 선택되고,

m은 각 경우에 0, 1 및 2로부터 선택되고,

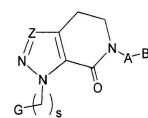
p는 각 경우에 0, 1 및 2로부터 선택되고,

r은 각 경우에 0, 1, 2 및 3로부터 선택되고,

s는 각 경우에 0, 1 및 2로부터 선택되고,

t는 각 경우에 0, 1, 2 및 3로부터 선택된다.

[2] 바람직한 실시태양⁷⁾에서, 본 발명은 하기 군으로부터 선택되는 신규한 화합물을 제공한다.



(다른 군의 화학구조는 기재를 생략한다)

상기 각 식에서,

상기 각 식의 화합물들이 0~2개의 R³으로 치환되고,

G가 하기 군으로부터 선택되고,



(다른 군의 화학구조는 기재를 생략한다)

A가 0~2개의 R⁴로 치환된, 페닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피리딜, 피리미딜, 푸라닐, 모르폴리닐, 티오펜, 피롤릴, 피롤리디닐, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오푸라닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈티아졸릴, 인다졸릴, 벤즈이소옥사졸릴, 벤즈이소티아졸릴 및 이소인다졸릴로 구성된 카르보시클릭 및 헤테로시클릭계 중 하나로부터 선택되고,

B가 H, Y 및 X-Y로부터 선택되고,

X가 C₁₋₄ 알킬렌, -C(O)-, -C(=NR)-, -CR²(NR²R^{2a})-, -C(O)CR²R^{2a}-, -CR²R^{2a}C(O), -C(O)NR²-, -NR²C(O)-, -C(O)NR²CR²R^{2a}-, -NR²C(O)CR²R^{2a}-, -CR²R^{2a}C(O)NR²-, -CR²R^{2a}NR²C(O)-, -NR²C(O)NR²-, -NR²-, -NR²CR²R^{2a}-, -CR²R^{2a}NR²-, O, -CR²R^{2a}O- 및 -OCR²R^{2a}-로부터 선택되고,

Y가 CH₂NR²R^{2a} 또는 CH₂CH₂NR²R^{2a}이거나,

또는, Y가 0~2개의 R^{4a}로 치환된, 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실, 페닐, **피페리디닐**, 피페라지닐, 피리딜, 피리미딜, 푸라닐, 모르폴리닐, 티오펜, 피롤릴, 피롤리디닐, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 이소옥사졸리닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오푸라닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈티아졸릴, 인다졸릴, 벤즈이소옥사졸릴, 벤즈이소티아졸릴 및 이소인다졸릴로 구성된 카르보시클릭 및 헤테로시클릭계 중 하나로부터 선택되거나,

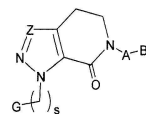
또는, Y가 하기의 비시클릭 헤테로아릴 고리계로부터 선택되고,

(화학구조 기재를 생략한다)

K가 O, S, NH 및 N으로부터 선택되고,

s가 0이다. (15면 14행~21면 25행)

[9] 바람직한 실시태양⁸⁾에서, 본 발명은 하기 군으로부터 선택되는 신규한 화합물을 제공한다.



(다른 군의 화학구조는 기재를 생략한다)

상기 각 식에서,

상기 각 식의 화합물들이 0~2개의 R³으로 치환되고,

G가 하기 군으로부터 선택되고,



(다른 군의 화학구조는 기재를 생략한다)

A가 0~2개의 R⁴로 치환된, 페닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피리딜, 피리미딜, 푸라닐, 모르폴리닐, 티오펜, 피롤릴, 피롤리디닐, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오푸라닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈티아졸릴, 인다졸릴, 벤즈이소옥사졸릴, 벤즈이소티아졸릴 및 이소인다졸릴로 구성된 카르보시클릭 및 헤테로시클릭계 중 하나로부터 선택되고,

B가 H, Y 및 X-Y로부터 선택되고,

X가 C₁₋₄ 알킬렌, -C(O)-, -C(=NR)-, -CR²(NR²R^{2a})-, -C(O)CR²R^{2a}-, -CR²R^{2a}C(O), -C(O)NR²-, -NR²C(O)-, -C(O)NR²CR²R^{2a}-, -NR²C(O)CR²R^{2a}-, -CR²R^{2a}C(O)NR²-, -CR²R^{2a}NR²C(O)-, -NR²C(O)NR²-, -NR²-, -NR²CR²R^{2a}-, -CR²R^{2a}NR²-, O, -CR²R^{2a}O- 및 -OCR²R^{2a}-로부터 선택되고,

Y가 CH₂NR²R^{2a} 또는 CH₂CH₂NR²R^{2a}이거나,

또는, Y가 0~2개의 R^{4a}로 치환된, 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실, 페닐, **피페리디닐**, 피페라지닐, 피리딜, 피리미딜, 푸라닐, 모르폴리닐, 티오펜, 피롤릴, 피롤리디닐, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 이소옥사졸리닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아

디아졸릴, 1,2,3-트리 아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오푸라닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈티아졸릴, 인다졸릴, 벤즈이소옥사졸릴, 벤즈이소티아졸릴 및 이소인다졸릴로 구성된 카르보시클릭 및 헤테로시클릭계 중 하나로부터 선택되거나,

또는, Y가 하기의 비시클릭 헤테로아릴 고리계로부터 선택되고,

(화학구조 기재 생략한다)

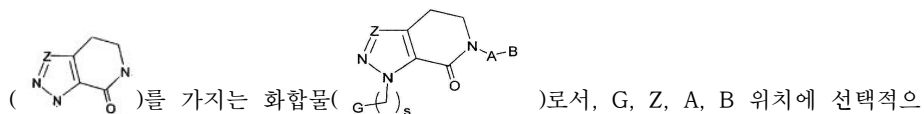
K가 O, S, NH 및 N으로부터 선택되고,

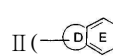

s가 0이다. (50면 1행~56면 25행)

3) 판단

가) 이 사건 제1항 발명과 선행발명은 모두 질소 함유 헤테로비시클릭 화합물에 관한 것이다.

선행발명에 개시된 화합물은 이 사건 제1항 발명의 아픽사반과 동일한 모핵구조



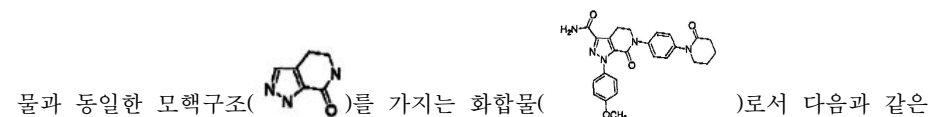
로 치환될 수 있는 구성요소가 병렬적으로 나열된 이른바 마쿠쉬(Markush) 형식으로 기재되어 있는데, 구체적으로 이 사건 제1항 발명의 아픽사반과 대비할 수 있는 화합물은 치환기에 관한 다음의 내용을 포함하는 개념의 것이다. 즉 ① 치환기 Z는 N 또는 CR^{1a}이고, R^{1a}는 H, -(CH₂)_r-R^{1'} 등으로부터 선택되며, 여기서 r은 0, 1, 2, 3으로부터, R^{1'}는 H, C₁₋₃ 알킬, C(O)NR²R^{2a} 등으로부터, R² 및 R^{2a}는 각 H, CF₃ 등으로부터 각 선택된다. ② 치환기 G는 화학식 I() 또는 화학식 II()이고, 여기서 고리

7) 2단계의 바람직한 실시태양은 청구항 2와 동일한 내용이다.

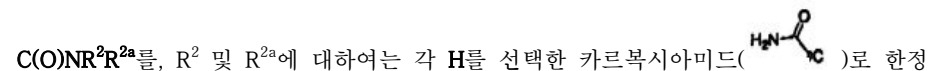
8) 9단계의 바람직한 실시태양은 청구항 9와 동일한 내용이다.


D가 부재하는 경우 고리 E는 페닐, 피리딜 등으로부터 선택되며, 고리 E는 R" 및 R'으로 치환되되, R"는 F, Cl, C₁₋₃ 알콕시 등으로부터, R'는 H, F, Cl 등으로부터 각 선택된다. ③ 치환기 A는 0~2개의 R⁴로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릭 잔기 등으로부터 선택된다. ④ 치환기 B는 C(=NR²)NR²R^{2a} 등과 N, O 및 S로 구성된 군에서 선택된 1~4개의 헤테로원자를 함유하고 0~2개의 R^{4a}로 치환된 5~10원의 헤테로시클릭계로부터 선택되고, 여기서 R^{4a}는 H, =O 등으로부터 선택된다.


이와 대비하여 보건대, 이 사건 제1항 발명의 아픽사반은 선행발명에 개시된 화합




치환기의 선택에 따른 것으로 볼 수 있다. 즉 ① 선행발명의 치환기 Z에 대해서는 CR^{1a}를 선택하면서 R^{1a}는 -(CH₂)_r-R^{1'}(r=0)로 선택하고, 여기서 R^{1'}에 대하여는




되었다. ② 선행발명의 치환기 G에 대하여 화학식 I인()을 선택하고, 다시 고리 D가 부재하는 경우로서 고리 E에 대하여 페닐로 선택하면서 R" 및 R'으로 C₁₋₃ 알

콕시(메톡시9) 및 H를 각 선택한 4-메톡시페닐()로 한정되었다. ③ 선행발명의 치환기 A에 대해서는 0개의 R⁴로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릭 잔기를 선택하고, 그중 C

9) 알콕시기 가운데 탄소 하나인 것을 메톡시기(-OCH₃)라 한다.

가 6개인 페닐()로 한정되었다. ④ 선행발명의 치환기 B에 대해서는 N, O 및 S로 구성된 군에서 선택된 1~4개의 헤테로원자를 함유하고 0~2개의 R^{4a}로 치환된 5~10원의 헤테로시클릭계(1개의 N을 함유한 6원의 헤테로시클릭)를 선택하되, 여기서 1개

의 R^{4a}에 대하여 =O를 선택한 옥소피페리디닐()로 한정되었다.

따라서 이 사건 제1항 발명은 선행발명에 구성요소가 상위개념으로 기재되어 있고 그 상위개념에 포함되는 하위개념만을 구성요소로 하는 것으로서 선택발명에 해당한다 [이러한 점에 관하여는 아래 나.2)가)항에서 더 자세히 살펴보기로 한다].

나) 이에 대하여 원고는, 선택발명에 관한 판례의 법리에 따르면 통상의 기술자가 선행발명의 기재로부터 상위개념을 인식할 수 있고 그로부터 특허발명이 쉽게 도출할 수 있는 것을 합리적으로 기대할 수 있는 경우에만 선택발명이라고 할 수 있는데, 이 사건은 선행발명이 수억 개 이상의 화합물을 일반식으로만 개시하고 있고, 락탐 고리를 포함하는 아픽사반의 구조를 바꿈직한 구조에서 배제하여 이를 도출할 어떠한 동기도 제공하지 않으므로, 이 사건 특허발명은 선행발명으로부터 그 상위개념을 인식하고 이 사건 특허발명을 용이하게 도출할 것을 합리적으로 기대할 수 없어서 선택발명으로 볼 수 없다고 주장한다.

그러나 통상의 기술자가 선행발명으로부터 그 상위개념을 인식하고 선행발명으로부터 선택발명을 용이하게 도출할 수 있는지 여부는 선택발명의 신규성이나 진보성에 관한 판단 사유와 구분하기 쉽지 않을 뿐만 아니라, 이와 별도로 그 이전 단계에서 통상의 기술자의 인식 수준에 따라 선택발명인지 여부를 구분할 필요도 없다. 선택발명

의 개념이 필요하지 않다고 보아 이를 인정하지 않는다면 모르되, 선행 또는 공지의 발명에 구성요소가 상위개념으로 기재되어 있고 위 상위개념에 포함되는 하위개념만을 구성요소 중의 전부 또는 일부로 하는 발명을 선택발명이라고 한다면, 뒤에서 보는 바와 같이 그 특허 요건을 판단함에 있어 일반적인 발명과 달리 취급할 필요가 있다. 따라서 그 구분을 위하여 개념 도입을 한다면, 통상의 기술자의 인식 수준에 따라 선택 발명인지 여부를 구분하는 것은 개념 정의 단계에서 혼란만 부추길 뿐이다. 그렇다면 위와 같은 개념 정의에 부합할 경우 그 자체로 선택발명으로 보면 되고, 원고가 주장하는 사유는 특허의 신규성 내지 진보성 요건을 충족하였는지 판단하는 단계에서 다루면 충분하다. 원고의 위 주장은 받아들이지 아니한다(원고는 특허 대법원 2012. 8. 23. 선고 2010후3424 판결을 들면서 위 판결이 선행발명에 특허발명의 화합물과 구조가 극히 유사한 구체적 화합물이 개시되어 있어 특허발명의 화합물도 선행발명의 일반식으로 표시되는 화합물, 즉 특허발명의 상위개념에 포함된다는 것을 쉽게 알 수 있기에 이를 선택발명이라고 한 것이라고 주장하나, 위 판결은 선행발명에 특허발명의 화합물의 상위개념에 해당하는 화합물의 일반식이 기재되어 있다는 이유만을 들어 이를 선택 발명이라고 하였을 뿐 원고 주장과 같은 이유를 들어 선택발명이라고 한 것이 아니다).

나. 이 사건 제1항 발명의 진보성 유무

1) 판단 기준

가) 선택발명에 있어 정립된 판례의 태도와 취지

(1) 선택발명의 신규성을 부정하기 위해서는 선행발명이 선택발명을 구성하는 하위개념을 구체적으로 개시하고 있어야 하고, 이에선 선행발명을 기재한 선행문헌에 선택발명에 대한 문언적 기재가 존재하는 경우 외에도 통상의 기술자가 선행문헌의 기

재 내용과 출원시의 기술 상식에 기초하여 선행문헌으로부터 직접적으로 선택발명의 존재를 인식할 수 있는 경우도 포함된다(대법원 2013. 4. 25. 선고 2011후2985 판결 등 참조).

선택발명의 진보성이 부정되지 않기 위해서는 선택발명에 포함되는 하위개념들 모두가 선행발명이 갖는 효과와 질적으로 다른 효과를 갖고 있거나, 질적인 차이가 없더라도 양적으로 현저한 차이가 있어야 하고, 이때 선택발명의 명세서 중 발명의 설명에는 선행발명에 비하여 위와 같은 효과가 있음을 명확히 기재하여야 하며, 위와 같은 효과가 명확히 기재되어 있다고 하기 위해서는 발명의 설명에 질적인 차이를 확인할 수 있는 구체적인 내용이나, 양적으로 현저한 차이가 있음을 확인할 수 있는 정량적 기재가 있어야 한다(대법원 2012. 8. 23. 선고 2010후3424 판결 등 참조). 다만 그 효과의 현저함을 구체적으로 확인할 수 있는 비교실험자료까지 기재하여야 하는 것은 아니며, 만일 그 효과가 의심스러울 때에는 출원일 이후에 출원인이 구체적인 비교실험 자료를 제출하는 등의 방법에 의하여 그 효과를 구체적으로 주장·입증하면 된다(대법원 2003. 4. 25. 선고 2001후2740 판결 등 참조).

(2) 선택발명의 진보성 판단에 위와 같이 엄격한 특허요건을 요구하는 이유는, 선행발명에 이미 개시된 특정한 효과를 지닌 상위개념에 포함되는 하위개념만을 구성요소로 선택한 발명에 진보성을 인정하기 위해서는 그와 같은 하위개념의 선택이 선행발명에서 예측할 수 없는 특별한 기술적 효과와 연결되어야 하기 때문이다. 즉 발명을 보호·장려하고 그 이용을 도모함으로써 기술의 발전을 촉진하여 산업발전에 이바지하는 데 특허법의 목적이 있고 특허권자에게 독점적 권리를 부여하는 것은 해당 기술분야의 기술적 기여에 대한 대가라는 점을 고려할 때, 선행발명의 상위개념 중에서 임의

의 하위개념을 선택하기만 한 것만으로는 특별한 사정이 없는 한 선행발명에 대한 중복발명의 범주를 벗어나지 못하여 새로운 기술적 발전에 기여하였다고 보기 어렵기 때문이다. 따라서 선행발명의 상위개념 가운데 특정한 하위개념에서 통상의 기술자가 예측할 수 없는 특별한 기술적 효과를 확인하고 그와 같은 하위개념을 구성요소로 하여 새로운 발명을 도출한 경우에 그와 같은 하위개념 선택의 기술적 의의를 인정할 수 있고, 이 같은 경우에 선택발명의 진보성이 인정된다. 이처럼 선행발명이 예측하지 못한 특별한 효과를 가지는 점에 특허성을 인정하는 선택발명의 특성에 비추어 볼 때, 선행기술과 비교해서도 진보성을 인정할 수 있을 만큼 특별한 효과가 있는지 여부는 엄격하게 판단할 필요가 있다.¹⁰⁾

그리고 발명자는 출원 시점에 자신이 선택한 하위개념에서 특별한 기술적 효과가 발생하리라는 것을 인식하고 있어야 하고, 발명자가 출원 시에 위와 같은 효과를 인식하였음은 명세서 기재를 통해 확인될 수밖에 없으므로 선택발명의 명세서 중 발명의 설명에 이질적이거나 양적으로 현저한 효과의 명확한 기재를 요구하는 것이다.¹¹⁾ 따라서 선택발명의 진보성이 인정되기 위해서 발명자는 구체적으로 확인할 수 있는 실험자료까지 기재하여야 하는 것은 아니더라도 하위개념의 선택으로부터 선행발명과 대비하여 이질적이거나 현저한 효과가 발생할 것을 인식하였다는 점을 명확하게 명세서에 기재하여야 한다. 이와 같은 효과의 명확한 기재 없이 명세서에 선택발명의 효과에 대한 막연한 기대나 추상적인 효과만을 기재한 뒤, 이후 선택발명이 등록무효, 특허권

10) 이처럼 선택발명의 경우 상위개념이 공지되었으나 예측하지 못한 특별한 효과를 가지는 점에 특허성을 인정하는 것이므로, 특허요건 중 진보성 요건에 대해서 엄격한 기준을 적용하는 대신 신규성 요건에 대해서는 구체적 개시라는 다소 완화된 기준을 적용하는 것이라 볼 수 있다.

11) 더욱이 이 사건과 같이 실험의 과학이라고 하는 화학이나 의학 분야의 발명은 당해 발명의 내용과 기술수준에 따라 차이가 있을 수는 있지만 예측가능성이 현저히 부족하므로, 물질의 구성을 안다고 하더라도 명세서에 발명의 구성만을 개시하여서는 발명의 효과를 인식하거나 이해하기 곤란한 경우가 많다.

침해소송 등의 단계에서 그 진보성이 문제가 될 경우에 추후 실험자료 등을 제출함으로써 구체적인 효과를 증명할 수 있도록 한다면, 발명자가 출원 당시에는 인식하지 못한 선행발명의 효과를 추후에 확인하여 발명의 진보성을 인정받을 수 있게 됨으로써 발명의 출원일이 부당하게 소급되는 불합리를 초래하게 된다. 더욱이 선행발명의 특허권자와 선택발명의 특허권자가 동일한 경우라면 위와 같은 방법은 실질적으로 선행발명의 특허권의 존속기간을 부당하게 연장함으로써 기술분야에 대하여 진정한 기여를 하지도 않은 자가 독점적인 우월한 지위를 유지하게 되는 결과를 조장할 우려도 있다.

나) 선택발명의 진보성 판단에 관한 엄격한 특허요건이 완화되는 경우

(1) 그런데 한편으로는 선택발명의 진보성 판단에 있어 위와 같은 엄격한 특허요건을 요구하는 것이 어떠한 경우이든 지켜져야 하는 법리라고 단정하기 어렵다. 앞서 본 판례의 취지는, 선행발명이 목적하는 기술적 효과가 선행발명에 개시된 상위개념 전체에서 나타날 것으로 예상되는 경우라면 상위개념의 크기와 관계없이 상위개념에 속하는 하위개념들은 모두 선행발명이 제시하고 있는 효과를 달성할 수 있는 기술구성으로 동등하게 볼 수 있고, 이 경우 하위개념의 선택발명은 본질상 상위개념의 중복발명으로서 그 선택은 선행발명에서 인식할 수 없는 특별한 효과를 달성한 경우가 아닌 이상 기술적 의의를 인정할 수 없다는 것으로 이해할 수 있다. 이를 반대해석하면, 선택발명이 본질적으로 중복발명이라고 보기 어려운 때는 엄격한 특허요건이 완화될 수 있는 것이다. 그러한 경우는 사실상 특허발명이 선행발명의 기술적 범위 내지 권리범위(이하 구분하지 않고 '권리범위'라고 통칭한다) 내에 속하지 않는다고 볼 수 있으므로 더는 중복발명으로서의 기존 선택발명 법리가 적용될 것이 아니라 일반발명으로 취급하여 구성의 곤란성과 효과를 함께 고려할 필요가 있고, 효과 기재 또한 일

반발명의 그것과 같은 정도만 되면 충분하기 때문이다.

(2) 그렇다면, 선택발명이 본질적으로 중복발명이 아닌 경우가 구체적으로 어떠한 경우인지가 문제 된다. 이에 대하여 원고는 선행발명으로부터 선택발명을 도출하는 것이 용이하지 아니한 경우는 중복발명이라고 볼 수 없으므로, 선택의 곤란성이 인정되는 발명에 대해서는 엄격한 효과 기재를 요구하는 것이 타당하지 않다고 주장한다.

그러나 상위개념의 선행발명이 개시되어 있는 이상 하위개념의 선택발명은 기본적으로 그 권리범위 내에 직접적으로 속하는 것이어서, 선택발명에 있어서 선택의 곤란성이 인정될 경우 이를 모두 중복발명이 아니라고 한다면 선행발명이 특허발명일 경우 그 권리범위를 형해화시킬 수 있다. 즉 선행발명의 실시예 또는 그와 균등범위에 있는 정도로 선행발명의 권리범위를 부당하게 축소시키는 결과를 초래할 수 있고, 특히 선행발명이 마쿠쉬 청구항으로 기재된 경우 그 선행발명의 모든 하위개념의 발명에 대하여 선택의 곤란성을 근거로 진보성을 인정하여 새로이 특허가 부여될 수 있다는 부당한 결론에 이르게 된다. 물론 선행발명 속에서 수많은 선택지를 조합하고 거듭된 시행착오를 거쳐 최적의 조합을 찾아내어 선택발명에 이른 발명자의 노력을 쉽사리 간과하여서는 아니 되나, 단지 구조가 다르거나 예측되지 않은 물질을 만들었다고 하여 산업발전에 기여한 바 없거나 불확실한 경우에 대해서까지 효과 여부를 살피지 않고 진보성을 인정할 수는 없는 것이다. 선택발명이 특히 문제 되는 화학이나 의약분야에 있어서 그 속성상 종래의 물질로부터 유래되 그것과 다양한 구조의 차이를 보이는 무수히 많은 물질이 만들어질 수 있다는 점을 고려할 때, 단지 치환기나 일부 구조를 변경하여 구조가 다른 물질을 만들었다는 이유만으로 효과 여부를 전혀 살피지 않고 진보성을 인정할 수는 없을 것이다. 선택발명의 본질은 어디까지나 새로운 효과의 발

견에 있는 것이다. 따라서 공지된 선행발명의 권리범위에 원칙적으로 속하는 물질의 진보성을 판단함에 있어서는 종래와 다른 새로운 효과의 발견에 더 중점을 두어야 함이 마땅하고, 선택의 곤란성을 가지고 중복발명인지 여부를 판단하는 기준으로 삼을 수는 없다.

(3) 결국, 선택발명이 본질적으로 중복발명인지 여부는 특허발명과 선행발명의 권리범위에 관한 시각에서 접근하여야 한다. 그런데 특허권의 권리범위는 특허출원에 첨부한 명세서의 청구범위에 기재된 사항에 의하여 정하여지고, 청구범위의 기재만으로 기술적 범위가 명백한 경우에는 원칙적으로 명세서의 다른 기재에 의하여 청구범위의 기재를 제한 해석할 수 없지만, 청구범위에 포함되는 것으로 문언적으로 해석되는 것 중 일부가 발명의 설명의 기재에 의하여 뒷받침되고 있지 않거나 출원인이 그중 일부를 특허권의 권리범위에서 의식적으로 제외하고 있다고 보이는 경우 등과 같이 청구범위를 문언 그대로 해석하는 것이 명세서의 다른 기재에 비추어 보아 명백히 불합리할 때에는, 출원된 기술사상의 내용과 명세서의 다른 기재 및 출원인의 의사와 제3자에 대한 법적 안정성을 두루 참작하여 특허권의 권리범위를 제한 해석하는 것이 가능하다(대법원 2003. 7. 11. 선고 2001후2856 판결 참조). 이러한 법리는 발명의 공개에 대한 대가로 부여되는 것이라는 특허권의 본질에 기초한 것이다.

위 법리의 취지에 비추어 볼 때 특허발명이 선행발명의 권리범위 내에 속하지 않는다고 판단할 수 있는 경우라 함은, ① 위 선행문헌에서 당해 특허발명을 배제하는 부정적 교시 또는 시사가 있거나, ② 특허출원 당시의 기술수준에 비추어 상위개념의 선행발명을 파악할 수 있는 선행문헌에 선행발명의 상위개념으로 일반화하여 당해 특허발명의 하위개념으로까지 확장할 수 있는 내용이 개시되어 있지 않는 경우라고 봄이

타당하다. 즉, ① 선행발명이 통상의 기술자로 하여금 그 선행발명을 참작하지 않게끔 가르치거나 특허발명에 이르도록 하는 것을 단념케 한다면 그 선행발명이 특허발명의 상위개념이라 할지라도 그 특허발명의 진보성을 부정할 수 없음은 당연하다. 이 경우에도 진보성을 부정한다는 것은 사후적 고찰이 아니고서는 상정할 수 없기 때문이다. 다만 앞서 본 바와 같이 선행발명의 형해화와 같은 위험성을 고려하면 이러한 요건은 엄격하게 적용되어야 한다. 즉, 단순히 구체적인 실시예가 개시되어 있지 않다는 소극적 사정만으로 위와 같이 배제하는 부정적 교시 또는 시사가 있는 경우라고 할 수는 없고, 선행발명이 명시적으로 특허발명의 특징과 반대되는 교시 또는 시사를 하고 있거나 적어도 특허발명이 채용한 방법과는 다른 방향으로 인도하는 등의 사정이 있어야 할 것이다. 다음으로, ② 상위개념의 선행발명을 파악할 수 있는 선행문헌에 선행발명의 상위개념으로 일반화하여 당해 특허발명의 하위개념으로까지 확장할 수 있는 내용이 개시되어 있지 않는 경우, 즉 선행발명이 수많은 하위개념을 포괄하고 있어 광범위한 하위개념들에서 선행발명이 밝힌 효과가 제대로 확인되지 않은 경우라면 사실상 그 선행발명은 하위개념 중 하나인 특허발명의 상위개념으로서의 역할을 할 수 없는 것이라고 보아야 한다. 선행발명의 청구범위에 포함되는 것으로 문언적으로 해석되는 당해 특허발명에까지 확장할 수 있는 내용이 개시되어 있지 않기 때문이다. 광대하게 넓은 선행발명의 권리범위 영역 가운데 위와 같이 선행발명의 상위개념으로 일반화함으로써 확장할 수 없다고 판단되는 영역은 선행발명의 권리범위가 사실상 미치지 않는 것으로 볼 수 있다. 따라서 이러한 경우는 이를 일반발명과 달리 취급할 이유가 없고, 그 경우 선택발명이 하위개념을 선택하여 비로소 그 효과를 확인한 때에는 선택발명은 그 자체로 기술적 가치가 없다고 보기 어렵다. 또한, 이러한 경우는 선택발명이 특허를 부당하

게 선점하거나 존속기간을 연장하는 부당한 수단으로 활용될 우려가 있다고 볼 수도 없다.

(4) 이상의 점을 정리하면, 선행발명에서 특허발명을 배제하는 부정적 교시 또는 시사가 있는 경우이거나, 특허출원 당시의 기술수준에 비추어 상위개념의 선행발명을 파악할 수 있는 선행문헌에 선행발명의 상위개념으로 일반화하여 당해 특허발명의 하위개념으로까지 확장할 수 있는 내용이 개시되어 있지 않는 경우는 통상의 기술자가 선행발명에 개시된 상위개념에 포함되는 위 특허발명이 동일한 목적을 달성하기 위한 수단으로 동등하게 적합한 것이라고 예상할 수 없다. 따라서 선행발명에서 기술적 의의를 밝힌 하위개념과 공통되는 특성을 가질 것이라고 예상할 수 없는 하위개념인 위 특허발명에까지 선행발명의 내용을 확장할 수 없으므로, 이러한 경우는 선택발명의 진보성 판단에 있어 엄격한 특허요건이 완화되어야 한다. 즉 새로운 발명으로 취급하여 원칙으로 돌아가 일반적인 발명과 같이 진보성을 판단할 필요가 있고, 효과에 대한 명세서 기재 요건이 완화될 필요가 있다.

(5) 한편 원고는, 발명자가 자신의 발명이 선택발명이라는 사실을 인식하지 못한 경우에는 출원 시부터 명세서에 선택발명의 효과를 엄격히 기재하도록 요구하는 것은 옳지 않으므로, 이러한 경우에도 선택발명의 진보성 판단에 있어 엄격한 특허요건이 완화되어야 한다고 주장한다. 이는 발명자가 자신의 발명이 선택발명에 해당한다는 것을 쉽게 확인하고 인식할 수 있는 경우에는 위와 같은 발명의 현저한 효과를 명세서에 기재하도록 하는 것이 타당할 수 있으나, 반대로 선행발명에서 선택발명의 도출이 용이하지 아니하여 발명자가 자신의 발명이 선택발명인지조차 파악하기 어려운 경우에는 실령 발명에 대하여 우수하고 뛰어난 효과를 확인하였다고 하더라도, 이를 명세서

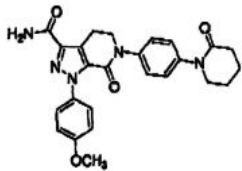
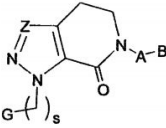

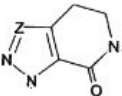
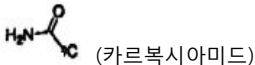
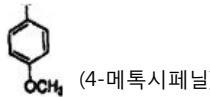
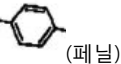
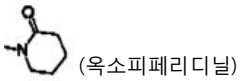
에 구체적으로 기재하지 못하여 특허를 받지 못하게 되는 문제가 발생하고, 자신의 발명이 선택발명이라는 사실을 인식하지 못한 발명자에게 상위개념을 기재한 선행발명보다 자신의 발명이 어떻게 이질적인 효과를 갖는지, 얼마만큼의 현저한 효과를 갖는지를 명세서에 명확히 기재하고, 그에 대한 정량적 효과까지 기재하도록 하는 것은 기대 불가능한 일을 요구하는 것에 다름없다는 취지로 이해된다.

그러나 선택발명이 선행발명과 비교하였을 때 이질적이거나 현저한 효과를 가진다는 점을 발명자가 구체적으로 인식하고 있고 이를 명세서에 명확히 표현하여 통상의 기술자가 그 기술적 의의를 알 수 있게 한다는 것은 출원 당시 발명이 선택발명으로서 기술적 기여를 하였는가의 문제이므로 발명자의 주관적인 사정에 따라 그 판단이 달라질 수 없다. 선택발명이 아닌 일반발명의 경우를 보더라도, 발명자가 모든 선행발명을 인식하고 검토하지 못하였더라도 출원 이전에 반포된 어떠한 간행물에 이미 동일한 발명이 개시되어 있었다면 신규성이 부정되어 발명이 무효로 되는데, 이러한 경우 발명자가 출원 전에 존재하는 모든 선행발명을 주관적으로 인식하기 어려웠다고 하여 달리 보지 않는다. 결국, 특허발명이 선택발명에 해당하는지 여부는 선행발명과 특허발명을 대비하여 그 관계를 기준으로 객관적으로 평가함이 타당하다. 더욱이 이 사건의 경우 이 사건 특허발명과 선행발명 모두 특허권자가 원고인 점은 당사자 사이에 다툼이 없고, 위 1.가. 및 나.항에서 본 바와 같이 발명자 역시 파인토, 도날드(PINTO, Donald), 램, 패트릭(LAM, Patrick) 등이 공동발명자로 동일하며, 이 사건 특허발명 명세서의 '배경기술'에도 선행발명을 구체적으로 열거하고 있어(식별번호 [17]~[19]), 이 사건 특허발명의 발명자가 이 사건 특허발명 출원 당시 선행발명의 존재를 명확히 인식하고 있었던 것으로 보일 뿐, 선행발명을 상위개념으로서 인식하지 못하였다고 볼


수 없다. 따라서 이와 다른 전제에 선 원고의 위 주장은 받아들이지 아니한다[원고는 위 명세서의 '특히, WO 00/39131호에 기재된 화합물들은 본 발명의 일부분으로 고려되지 않는다'(식별번호 [19])라는 기재를 들어 이 사건 특허발명의 발명자가 선행발명을 상위개념으로서 인식하지 못하였다고 주장하나, 앞서 본 사정에 비추어볼 때 위 기재만으로는 위 발명자가 그와 같은 점을 인식하지 못하였다고 보기 어렵다].

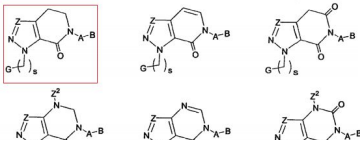
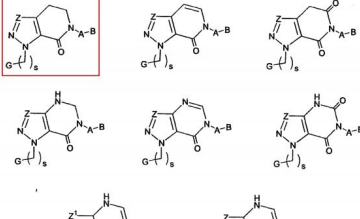
2) 판단

가) 이 사건 제1항 발명과 선행발명 구조 비교

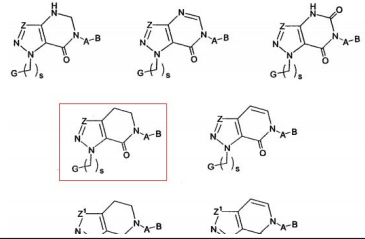
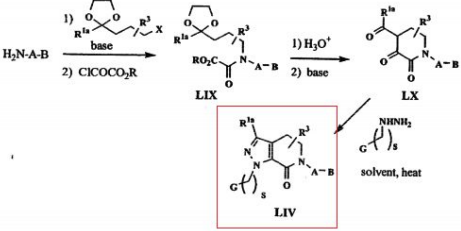
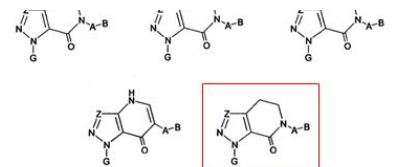
	이 사건 특허발명(아픽사반) (갑 제2호증, 청구항 1)	선행발명 (갑 제4호증의 1, 청구항 1)
전체구조		
선택요소 1	 (모핵 구조)	
선택요소 2	 (카르복시아미드)	Z
선택요소 3	 (4-메톡시페닐)	G
선택요소 4	 (페닐)	A
선택요소 5	 (옥소피페리디닐)	B

(1) 선택요소 1


이 사건 제1항 발명의 아픽사반 모핵 구조인 선택요소 1()은 선행발명에 구체적으로 개시되어 있다. 아래에서 보는 바와 같이 상기 모핵 구조는 선행발명에서 3단계¹²⁾까지 바람직한 모핵 구조를 한정하는 과정에서 지속적으로 포함되고, 7단계의 '보다 더 바람직한 실시태양'에도 구체적으로 개시되어 있을 뿐만 아니라, 선행발명에는 상기 모핵 구조를 포함하는 다수의 실시예(Example)가 합성방법과 함께 기재되어 있고, 한정된 모핵 구조와 치환기의 조합으로 개시된 대표적인 실시예(representative examples)에도 포함되어 있다.

	선행발명 기재	비고
1단계		66개의 모핵 구조를 병렬적으로 개시하고 있는데, 그중 하나로 개시됨
2단계		선택 가능한 모핵 구조를 36개로 축소 개시하고 있는데, 그중 하나로 개시됨

12) 선행발명은 1단계의 일반식으로 기재된 구조를 7단계까지 바람직한 형태로 한정하고 있으나, 각 단계별로 선택이 한정되는 선택요소에 차이가 있다. 2단계는 모핵 구조와 치환기 G, A, B의 선택을 한정하는 단계이고, 3단계는 모핵 구조와 치환기 G의 선택을 한정하는 것이며 4, 5, 6단계는 치환기 G, Z, A, B의 선택을 한정(4단계는 치환기 G를, 5단계는 치환기 Z, A 및 B를, 6단계는 치환기 A, B의 선택을 한정)하는 것이다. 7단계는 일반식으로 기재된 화합물을 구체적인 화학구조로 특정한 실시예를 나열한 것이다. 또한, 선행발명은 8단계의 일반식으로 기재된 구조를 9단계에서 바람직한 형태로 한정하고 있다.

3단계		선택 가능한 모핵 구조를 34개로 축소 개시하고 있는데, 그중 하나로 개시됨
7단계	<p>모핵 구조인 '-1,4,5,6-테트라히드로피라졸로-[3,4-c]-피리딘-7-온' 이 명시적으로 기재되어 있음.</p>	모핵 구조를 가지는 화합물이 명시적으로 기재됨
제조방법		모핵 구조의 제조방법을 설명하고 있음
실시예	17, 18, 19, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 83, 84, 85, 86, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 108, 109	선택요소 1의 구조를 갖는 실시예
대표적인 실시예		14개의 선택 가능한 모핵 구조를 제시하고 있는데, 그중 하나로 개시됨

(2) 선택요소 2


이 사건 제1항 발명의 선택요소 2(; 카르복시아미드)에 대응되는 선행발명의 구조는 치환기 Z인데, 선행발명은 1단계와 5단계를 거치면서 선택요소 2의 선택적으로


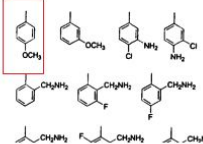
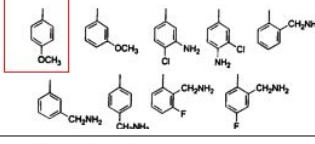
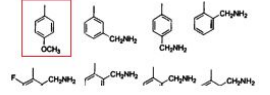
기재된 치환기의 범위를 점차 축소하여 기재하고 있고, 7단계의 '보다 더 바람직한 실시태양'에도 선택요소 2가 구체적으로 개시되어 있다. 또한, 선행발명에는 선택요소 2를 포함하는 실시예도 다수 존재하고, 한정된 모핵 구조와 치환기의 조합으로 개시된 대표적인 실시예에도 선택요소 2가 다수 포함되어 있다.

	선행발명 기재	비고
1단계	<p>Z는 N 또는 CR^{1a}이고, R^{1a}는 H, -(CH₂)_t-R^{1'}, -CH=CH-R^{1'}, NHCH₂R^{1'}, OCH₂R^{1'}, SCH₂R^{1'}, NH(CH₂)₂(CH₂)_tR^{1'}, O(CH₂)₂(CH₂)_tR^{1'} 및 S(CH₂)₂(CH₂)_tR^{1'}로부터 선택되고, ...(이하 생략) R^{1'}는 H, C₁₋₃ 알킬, F, Cl, Br, I, -CN, -CHO, (CF₂)_tCF₃, (CH₂)_tOR², NR²R^{2a}, C(O)R^{2c}, OC(O)R², (CF₂)_tCO₂R^{2c}, S(O)_pR^{2b}, NR²(CH₂)_tOR², C(=NR^{2c})NR²R^{2a}, NR²C(O)R^{2b}, NR²C(O)R³, NR²C(O)NHR^{2b}, NR²C(O)₂R^{2a}, OC(O)NR^{2a}R^{2b}, C(O)NR^{2a}R^{2a}, C(O)NR²(CH₂)_tOR², SO₂NR²R^{2a}, NR²SO₂R^{2b}, 0~2개의 R^{4a}로 치환된 C₃₋₆ 카르보시클릭 잔기, 및 N, O 및 S로 구성된 군에서 선택된 1~4개의 헤테로원자를 함유하고 0~2개의 R^{4a}로 치환된 5~10원의 헤테로시클릭계로부터 선택되고, ...(이하 생략) R²는 각 경우에 H, CF₃, C₁₋₆ 알킬, 벤질, 0~2개의 R^{4b}로 치환된 C₃₋₆ 카르보시클릭 잔기, 0~2개의 R^{4b}로 치환된 C₃₋₆ 카르보시클릭-CH₂-잔기, 및 N, O 및 S로 구성된 군에서 선택된 1~4개의 헤테로원자를 함유하고 0~2개의 R^{4b}로 치환된 5~6원의 헤테로시클릭계로부터 선택되고, R^{2a}는 각 경우에 H, CF₃, C₁₋₆ 알킬, 벤질, 0~2개의 R^{4b}로 치환된 C₃₋₆ 카르보시클릭 잔기, 및 N, O 및 S로 구성된 군에서 선택된 1~4개의 헤테로원자를</p>	선택요소 2(CONH ₂)를 포함하는 일반식 기재

	함유하고 0~2개의 R ^{4b} 로 치환된 5~6원의 헤테로시클릭계로부터 선택되고,																																													
5단계	R ² 가 각 경우에 H , CH ₃ , CH ₂ CH ₃ , 시클로프로필메틸, 시클로부틸 및 시클로펜틸로부터 선택되고, R ^{2a} 가 각 경우에 H 또는 CH ₃ 이거나,	Z를 결정하는 R ² 와 R ^{2a} 치환기 종류 축소																																												
7단계	치환기 Z로 선택요소 2의 '3-(아미노카르보닐)-'이 명시적으로 기재되어 있음	선택요소 2가 명시적으로 기재됨																																												
실시예	3, 6, 10, 13, 28, 29	선택요소 2의 구조를 갖는 실시예																																												
대표적인 실시예	<table> <tr> <th>Ex#</th> <th>R^{1a}</th> <th>A</th> <th>B</th> </tr> <tr> <td>1041</td> <td>CONH2</td> <td>phenyl</td> <td>2-(aminosulfonyl)phenyl</td> </tr> <tr> <td>1042</td> <td>CONH2</td> <td>phenyl</td> <td>2-(methyaminosulfonyl)phenyl</td> </tr> <tr> <td>1043</td> <td>CONH2</td> <td>phenyl</td> <td>1-pyrrolidinocarbonyl</td> </tr> <tr> <td>1044</td> <td>CONH2</td> <td>phenyl</td> <td>2-(methylsulfonyl)phenyl</td> </tr> <tr> <td>1045</td> <td>CONH2</td> <td>phenyl</td> <td>2-(N,N-dimethylaminomethyl)phenyl</td> </tr> <tr> <td>1046</td> <td>CONH2</td> <td>phenyl</td> <td>2-(N,N-dimethylaminomethyl)phenyl</td> </tr> <tr> <td>...</td> <td>...</td> <td>...</td> <td>...</td> </tr> <tr> <td>1143</td> <td>CONH2</td> <td>2,6-diF-phenyl</td> <td>2-(N-(cyclopentyl)aminomethyl)phenyl</td> </tr> <tr> <td>1144</td> <td>CONH2</td> <td>2,6-diF-phenyl</td> <td>2-(N-(3-hydroxypyrrolidinyl)methyl)phenyl</td> </tr> <tr> <td>1145</td> <td>CN</td> <td>phenyl</td> <td>2-(aminosulfonyl)phenyl</td> </tr> </table>	Ex#	R ^{1a}	A	B	1041	CONH2	phenyl	2-(aminosulfonyl)phenyl	1042	CONH2	phenyl	2-(methyaminosulfonyl)phenyl	1043	CONH2	phenyl	1-pyrrolidinocarbonyl	1044	CONH2	phenyl	2-(methylsulfonyl)phenyl	1045	CONH2	phenyl	2-(N,N-dimethylaminomethyl)phenyl	1046	CONH2	phenyl	2-(N,N-dimethylaminomethyl)phenyl	1143	CONH2	2,6-diF-phenyl	2-(N-(cyclopentyl)aminomethyl)phenyl	1144	CONH2	2,6-diF-phenyl	2-(N-(3-hydroxypyrrolidinyl)methyl)phenyl	1145	CN	phenyl	2-(aminosulfonyl)phenyl	<p>선택요소 2를 포함하는 실시예 (1041~1144, 1046개)</p>
Ex#	R ^{1a}	A	B																																											
1041	CONH2	phenyl	2-(aminosulfonyl)phenyl																																											
1042	CONH2	phenyl	2-(methyaminosulfonyl)phenyl																																											
1043	CONH2	phenyl	1-pyrrolidinocarbonyl																																											
1044	CONH2	phenyl	2-(methylsulfonyl)phenyl																																											
1045	CONH2	phenyl	2-(N,N-dimethylaminomethyl)phenyl																																											
1046	CONH2	phenyl	2-(N,N-dimethylaminomethyl)phenyl																																											
...																																											
1143	CONH2	2,6-diF-phenyl	2-(N-(cyclopentyl)aminomethyl)phenyl																																											
1144	CONH2	2,6-diF-phenyl	2-(N-(3-hydroxypyrrolidinyl)methyl)phenyl																																											
1145	CN	phenyl	2-(aminosulfonyl)phenyl																																											


(3) 선택요소 3

이 사건 제1항 발명의 선택요소 3(; 4-메톡시페닐)에 대응되는 선행발명의 구조는 치환기 G인데, 선행발명은 1단계 내지 4단계를 통해 치환기의 구조를 점차 한정해 가면서 이를 명시적으로 개시하고 있고, 7단계의 '보다 더 바람직한 실시태양'에도 선택요소 3이 구체적으로 기재되어 있다. 또한, 선행발명에는 선택요소 3을 포함하는 실시예도 상당수 존재하고, 한정된 모핵 구조와 치환기의 조합으로 개시된 대표적인 실시예에도 치환기 G로 선택가능한 구조 중에 선택요소 3이 포함되어 있다.

	선행발명 기재	비고
1단계	<p>G는 하기 화학식 I 또는 II의 기이고,</p> <p>화학식 I  (중략)</p> <p>또는, 고리 D가 부재하고,</p> <p>고리 D가 부재하는 경우에, 고리 E는 페닐, 피리딜, 피리미딜, 피라지닐 및 피리다지닐로부터 선택되고, 고리 E는 R" 및 R'으로 치환되고,</p> <p>R"는 F, Cl, Br, I, OH, C₁₋₃ 알콕시, CN, C(=NR⁸)NR⁷R⁹, NHC(=NR⁸)NR⁷R⁹, NR⁸CH(=NR⁷), C(O)NR⁷R⁸, (CR⁸R⁹)₂NR⁷R⁸, SH, C₁₋₃알킬-S, S(O)R^{3b}, S(O)₂R^{3a}, S(O)₂NR²R^{2a} 및 OCF₃로부터 선택되고,</p> <p>R'는 H, (중략)로부터 선택되거나, (이하 생략)</p>	선택요소 3을 포함하는 일반식이 추상적으로 기재됨
2단계		54개의 선택 가능한 구조 가운데 선택요소 3이 명시적으로 기재됨
3단계		선택 가능한 구조가 33개로 축소됨
4단계		선택 가능한 구조가 14개로 축소됨
7단계	치환기 G로 선택요소 3의 '[4-메톡시페닐]-'이 명시적으로 기재되어 있음	선택요소 3이 명시적으로 기재됨
실시에	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 21, 23, 24, 26, 27, 28, 29, 30, 33, 34, 35, 44,	선택요소 3의 구조를 갖는 실시예

	45, 66, 68, 69, 70, 89, 90, 91, 97, 98, 99	
대표적인 실시예	G is selected from: 4-(methoxy)phenyl; 2-(aminomethyl)phenyl; 2-(aminomethyl)phenyl;	17개의 선택 가능한 치환기 G 가운데 선택요소 3이 포함됨

(4) 선택요소 4


이 사건 제1항 발명의 선택요소 4(; 페닐)에 대응되는 선행발명의 구조는 치환기 A인데, 선행발명에는 1, 2, 5, 6단계를 통해 치환기의 구조를 점차 한정해 가면서 이를 명시적으로 개시하고 있고, 7단계의 '보다 더 바람직한 실시태양'에도 선택요소 4가 명시적으로 기재되어 있다. 또한, 선행발명에는 선택요소 4를 포함하는 실시예도 상당수 존재하고, 한정된 모핵 구조와 치환기의 조합으로 개시된 대표적인 실시예에도 선택요소 4가 다수 포함되어 있다.


	선행발명 기재	비고
1단계	A는 0~2개의 R ⁴ 로 치환된 C ₃₋₁₀ 카르보시클릭 잔기 및 N, O 및 S로 구성된 군에서 선택된 1~4개의 헤테로원자를 함유하고 0~2개의 R ⁴ 로 치환된 5~10원의 헤테로시클릭계로부터 선택되고,	R ⁴ 구조 및 개수, 카르보시클릭의 고리형, 방향성 여부가 정해지지 않음
2단계	A가 0~2개의 R ⁴ 로 치환된, 페닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피리딜, 피리미딜, 푸라닐, 모르폴리닐, 티오펜, 피롤릴, 피롤리디닐, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, ...(중략)... 중 하나로부터 선택되고,	41개의 선택 가능한 기본구조 중 '페닐'이 명시됨
5단계	A가 페닐, 피리딜 및 피리미딜로부터 선택되고, 0~2개의 R ⁴ 로 치환되고,	기본구조가 3개로 축소

6단계	A가 페닐, 2-피리딜, 3-피리딜, 2-피리미딜, 2-Cl-페닐, 3-Cl-페닐, 2-F-페닐, 3-F-페닐, 2-메틸페닐, 2-아미노페닐 및 2-메톡시페닐로 구성된 군으로부터 선택되고,	선택요소 4가 명시적으로 개시																																				
7단계	치환기 A로 선택요소 4의 페닐 ¹³⁾ 이 명시적으로 기재되어 있음																																					
실시예	4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 25, 31, 32, 33, 35, 36, 37, 38, 39, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 56, 61, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 95, 96, 99, 100, 101, 104, 105, 107	선택요소 4를 포함하는 실시예가 명시적으로 기재됨																																				
대표적인 실시예	<table><tr><th>Ex#</th><th>R^{1a}</th><th>A</th><th>B</th></tr><tr><td>1</td><td>CH₃</td><td>phenyl</td><td>2-(aminosulfonyl)phenyl</td></tr><tr><td colspan="4">...</td></tr><tr><td>1361</td><td>CH₂NH-SO₂CH₃</td><td>phenyl</td><td>2-(dimethylaminomethyl)-1-imidazolyl</td></tr><tr><td>1362</td><td>CH₂NH-SO₂CH₃</td><td>phenyl</td><td>2-(N-(cyclopropylmethyl)aminomethyl)phenyl</td></tr><tr><td>1363</td><td>CH₂NH-SO₂CH₃</td><td>phenyl</td><td>2-(N-(cyclobutyl)aminomethyl)phenyl</td></tr><tr><td>1364</td><td>CH₂NH-SO₂CH₃</td><td>phenyl</td><td>2-(N-(cyclopentyl)aminomethyl)phenyl</td></tr><tr><td>1365</td><td>CH₂NH-SO₂CH₃</td><td>phenyl</td><td>2-(N-(3-hydroxypyrrolidinyl)methyl)phenyl</td></tr><tr><td>1366</td><td>CH₂NH-</td><td>2-pyridyl</td><td>2-(aminosulfonyl)phenyl</td></tr></table>	Ex#	R ^{1a}	A	B	1	CH ₃	phenyl	2-(aminosulfonyl)phenyl	...				1361	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	phenyl	2-(dimethylaminomethyl)-1-imidazolyl	1362	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	phenyl	2-(N-(cyclopropylmethyl)aminomethyl)phenyl	1363	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	phenyl	2-(N-(cyclobutyl)aminomethyl)phenyl	1364	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	phenyl	2-(N-(cyclopentyl)aminomethyl)phenyl	1365	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	phenyl	2-(N-(3-hydroxypyrrolidinyl)methyl)phenyl	1366	CH ₂ NH-	2-pyridyl	2-(aminosulfonyl)phenyl	선택요소 4를 포함하는 실시예가 명시적으로 기재됨 (1~13, 105~117, 209~221, 313~325, 417~429, 521~533, 625~637, 729~741, 833~845, 937~949, 1041~1053, 1145~1157, 1249~1261, 1353~1365, 1827개)
Ex#	R ^{1a}	A	B																																			
1	CH ₃	phenyl	2-(aminosulfonyl)phenyl																																			
...																																						
1361	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	phenyl	2-(dimethylaminomethyl)-1-imidazolyl																																			
1362	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	phenyl	2-(N-(cyclopropylmethyl)aminomethyl)phenyl																																			
1363	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	phenyl	2-(N-(cyclobutyl)aminomethyl)phenyl																																			
1364	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	phenyl	2-(N-(cyclopentyl)aminomethyl)phenyl																																			
1365	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	phenyl	2-(N-(3-hydroxypyrrolidinyl)methyl)phenyl																																			
1366	CH ₂ NH-	2-pyridyl	2-(aminosulfonyl)phenyl																																			

(5) 선택요소 5

13) 7단계의 치환기 중에는 '바이페닐(biphenyl)'로 기재되어 있는 것도 있는데, 이는 2개의 페닐기가 직접 결합한 화합물로 아래에서 살펴보는 선택요소 5의 치환기 B도 페닐기의 모핵을 갖는 경우 결국 -A-B의 구조는 페닐기 두 개가 결합한 형태가 되므로 이와 같이 기재된 실시예 상당수도 선택요소 4를 포함하는 것으로 보인다.

이 사건 제1항 발명의 선택요소 5( ; 옥소피페리디닐)에 대응되는 선행발명의 구조는 치환기 B인데, N, O 및 S로 구성된 군에서 선택된 1~4개의 헤테로원자를 함유하고 0~2개의 R^{4a}로 치환된 5~10원의 헤테로시클릭계(1개의 N을 함유한 6원의 헤테로시클릭)를 선택할 수 있고, 여기서 1개의 R^{4a}에 대하여 =O를 선택할 수 있는

점, 선택적으로 기재된 B의 모핵 구조 가운데 피페리디닐()이 포함되는 점이 선행발명의 기재를 통해 확인된다. 그러나 피페리디닐이 인접하는 치환기 A와 어느 위치에서 연결되는지, 케토기가 피페리디닐의 어느 위치에서 치환되는 것인지 등의 략탐 구조에 관하여 선행발명에 직접적으로 개시되어 있지 않다.

	선행발명 기재	비고
1단계	B는 X-Y, C(=NR ²)NR ² R ^{2a} , NR ² C(=NR ²)NR ² R ^{2a} , 0~2개의 R ^{4a} 로 치환된 C ₃₋₁₀ 카르보시클릭 잔기, 및 N, O 및 S로 구성된 군에서 선택된 1~4개의 헤테로원자를 함유하고 0~2개의 R^{4a}로 치환된 5~10원의 헤테로시클릭계 로부터 선택되고, R ^{4a} 는 각 경우에 H, =O, (CH ₂) _r OR ² , (CH ₂) _r -F, (CH ₂) _r -Br, (CH ₂) _r -Cl, Cl, Br, F, I, C ₁₋₄ 알킬, -CN, NO ₂ , (CH ₂) _r NR ² R ^{2a} , (CH ₂) _r C(O)R ^{2c} , NR ² C(O)R ^{2b} , C(O)NR ² R ^{2a} , (CH ₂) _r N=CHOR ³ , C(O)NH(CH ₂) ₂ NR ² R ^{2a} , NR ² C(O)NR ² R ^{2a} , C(=NR ²)NR ² R ^{2a} , NHC(=NR ²)NR ² R ^{2a} , SO ₂ NR ² R ^{2a} , NR ² SO ₂ NR ² R ^{2a} , NR ² SO ₂ -C ₁₋₄ 알킬, C(O)NHSO ₂ -C ₁₋₄ 알킬, NR ² SO ₂ R ⁵ , S(O) _p R ⁵ 및 (CF ₂) _r CF ₃ 로부터 선택되거나, ... (이하 생략)	다수 개 치환기 선택 필요

2단계	B가 H, Y 및 X-Y로부터 선택되고, ...(중략)... Y가 CH ₂ NR ² R ^{2a} 또는 CH ₂ CH ₂ NR ² R ^{2a} 이거나, 또는, Y가 0~2개의 R ⁴ 로 치환된, 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실, 페닐, 피페리디닐 , ...(중략)로부터 선택된다. (이하 생략)	선택요소 5의 기본구조인 피페리디닐이 명시적으로 기재됨
실시에	없음	

나) 선택발명의 진보성 판단에 관한 엄격한 특허요건이 완화되는 경우에 해당되는지 여부

(1) 먼저, 앞서 살펴본 바에 따르면 선행발명에서 이 사건 제1항 발명인 아픽사만을 배제하는 부정적 교시 또는 시사가 있다고 보기는 어렵다.

(2) 다음으로, 선행발명의 개시 내용을 선행발명의 상위개념으로 일반화하여 이 사건 제1항 발명의 아픽사반과 같은 하위개념으로까지 확장할 수 있는 내용으로 볼 수 있는지에 관하여 본다.

(가) 선행발명은 수많은 조합이 가능한 일반식의 형태로 인자 Xa를 억제할 수 있는 화합물을 개시하고 있고, 여러 단계의 실시태양을 제시하면서 모핵 구조와 치환기의 범위를 축소하고 구체화하고 있다. 따라서 선행발명의 상위개념이 '바람직한 실시태양(2단계)', '보다 바람직한 실시태양(3단계)', '보다 더 바람직한 실시태양(4단계)'과 같이 선택적으로 기재된 모핵 구조 또는 치환기가 구체화된 과정과 선행발명의 실시예 등을 종합하여, 통상의 기술자가 선행발명의 상위개념으로 일반화하여 이 사건 제1항 발명의 아픽사반과 같은 하위개념으로까지 확장할 수 있는지를 판단하여야 한다.

(나) 앞서 든 사실관계와 갑 제2, 4, 21호증의 각 기재 및 변론 전체의 취지에 의하여 알 수 있는 다음과 같은 사정들에 비추어 보면, 통상의 기술자가 선행발명의

상위개념으로 일반화하여 이 사건 제1항 발명의 아픽사반과 같은 하위개념으로까지 확장할 수 있다고 봄이 타당하다.

① 선행발명은 여러 단계에 걸쳐 선택적으로 기재된 하위개념들을 인자 Xa 억제제의 활성을 나타낼 수 있는 화합물에 대해 한정하면서 각 선택요소별로 선택 가능한 후보 집단의 크기를 현저히 감소시켰다. 따라서 통상의 기술자는 적어도 선행발명에 개시된 상위개념들 가운데 개별 단계에서 한정되었거나 또는 실시예에 개시된 하위개념과 구조적으로 유사하거나 비슷한 물리화학적 성질을 가질 것으로 예상되는 하위개념들은 선행발명의 기술적 과제를 달성할 수 있는 것으로 고려할 수 있다.

② 또한, 선행발명 명세서에는 치환기 B를 제외하고는 아픽사반의 모든 선택요소의 구체적인 명칭이 직접 기재되어 있을 뿐만 아니라 실시예에서 각 치환기를 포함하는 화합물을 구체적으로 도시하고 치환기들이 모핵과 어떻게 연결될 수 있는지도 특정되어 있다. 게다가 이 사건 제1항 발명의 아픽사반의 선택요소 2 내지 4를 모두 포함하고 있는 실시예들도 기재되어 있다(실시예 6, 10, 13). 비록 위 실시예들은 아픽사반과 동일한 모핵 구조에 결합된 것은 아니지만 선행발명의 대표적인 실시예(representative examples)로서 아픽사반의 모핵 구조(선택요소 1)와 치환기 G(선택요소 3)를 각각 14개, 17개의 구조식으로부터 선택하여 조합한 것에 치환기로 선택요소 2, 4를 모두 포함하는 조합(실시예 1041~1053)이 짝을 이룰 수 있다는 것이 개시되어 있으므로 아픽사반의 모핵 구조에 선택요소 2 내지 4가 결합한 구조에도 선행발명의 기술적 특징을 확장할 수 있다고 봄이 타당하다.

③ 나아가 이 사건 제1항 발명의 선택요소 5에 대응되는 선행발명의 치환기 B에 대해 선행발명의 구체적인 실시예에는 락탐 구조가 직접적으로 개시되지는 않았

으나, 다음과 같은 이유로 통상의 기술자가 선행발명의 명세서 기재로부터 선행발명의 상위개념으로 일반화하여 선행발명의 치환기 B가 피페리디닐이나 락탐 구조를 갖는 경우로까지 확장하는 데 별다른 어려움이 없다고 봄이 타당하다.

㉞ 선행발명 명세서의 아래와 같은 기재에 의하면 선행발명은 치환기 B의 "헤테로시클릭계"를 구성할 수 있는 헤테로원자, 바람직한 헤테로원자의 총수, 헤테로사이클 중의 위치 등을 정의하면서 바람직한 헤테로시클릭계 화합물을 개시하고 있고 그 예로 피페리디닐을 들고 있음을 알 수 있다.



본 명세서에서 사용된 "헤테로사이클" 또는 "헤테로시클릭계"란 포화, 부분 불포화 또는 불포화 (방향족)이고, 탄소 원자 및 N, NH, O 및 S로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자로 구성되고, 임의의 헤테로시클릭 고리가 융합되어 벤젠 고리가 되는 비시클릭계를 포함하는 안정한 5, 6 또는 7-원의 모노시클릭 또는 비시클릭 또는 7, 8, 9 또는 10-원의 비시클릭 헤테로시클릭 고리를 의미한다. 질소 및 황 헤테로 원자는 임의로 산화될 수 있다. 헤테로시클릭 고리는 임의의 헤테로 원자 또는 탄소 원자에서 그의 펜던트기에 부착되어 안정한 구조로 될 수 있다. 본 명세서에 기재된 헤테로시클릭 고리는 얻어지는 화합물이 안정하지만 하면 탄소 또는 질소 원자 상에서 치환될 수 있다. 헤테로사이클 중의 질소는 임의로 4가화될 수 있다. 헤테로사이클 중의 S 및 O 원자의 총수가 1을 초과하면, 이들 헤테로원자가 서로에게 인접하지 않는 것이 바람직하다. 헤테로사이클 중의 S 및 O 원자의 총수가 1 이하인 것이 바람직하다. ...(중략)... 헤테로사이클의 예로는 아크리디닐, 아조시닐, ...(중략)... 피리미디닐, 페난트리디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사티닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 피페라지닐, **피페리디닐**, 피페리도닐, 4-피페리도닐, 피페로닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도옥사졸, 피리도이미다졸, 피리도티아졸, 피리디닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴누클리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라졸릴, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 티안트레닐, 티아졸릴, 티에닐, 티에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸

릴, 티오페닐, 트리아지닐, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴, 및 크산테닐을 들 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 또한, 예를 들어 상기 헤테로 고리를 함유하는 융합 고리 및 스피로 화합물이 포함된다. (59면 25행~60면 31행)

나아가 2단계의 바람직한 실시태양(청구항 2), 9단계의 바람직한 실시태양(청구항 9)의 가능한 기본구조 중에도 명시적으로 피페리디닐이 포함되어 있고, 또 선행발명의 구체적인 실시예에 치환기 B가 질소(N)를 포함하는 헤테로시클릭 구조를 가진 것¹⁴⁾도 개시되어 있다.

㉑ 선행발명이 2단계에 거쳐 치환기 B의 선택적으로 기재된 하위개념을 한정하면서, 치환기 B의 기본구조에 치환체로 결합할 수 있는 R^{4a}, R^{4b}에 케토(=O)기가 포함될 수 있다는 것이 명시적으로 개시되어 있고, 선행발명의 명세서에는 "치환체가 케토(=O)기이면, 원자 상의 2개의 수소가 대체된다." (58면 3~7행)라는 기재가 있어 케토(=O)기로 치환시키는 경우를 구체적으로 설명하고 있다.¹⁵⁾

㉒ 선행발명에는 치환기 B의 기본구조에 치환체(R^{4a})가 결합된 경우와 치환체가 결합하지 않은 실시예가 모두 기재되어 있다. 위와 같은 선행발명 명세서 중 발명의 설명을 참작하면 통상의 기술자는 적어도 치환기 B가 1개의 R^{4a} 치환체를 갖는 5내지 6원의 질소를 헤테로원자로 하는 헤테로시클릭구조인 경우까지 선행발명의 범위

14) 비록 5원 구조이기는 하나, 피롤리딘(: 실시예 11~14, 24, 27~29, 32, 35, 36, 39~41, 47, 48, 58, 60, 61, 64, 66, 68~70, 74, 77, 79, 82~84, 88, 89, 92, 94, 95, 97, 100, 102, 103), 이미다졸(: 실시예 9, 10, 15, 25, 44, 45, 63, 104~108)을 포함하는 실시예가 다수 개시되어 있다.

15) 또한, 선행발명은 모핵 구조를 합성하는 방법을 개시하고, A-B잔기에 대해서는 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다고 설명하면서 WO 97/23212, WO 97/30971, WO 97/38984, WO 98/06694, WO 98/01428, WO 98/28269 및 WO 98/28282를 인용하고 있는데(96면 1~5행), 그중 WO 98/28269에는 치환기 B에 케토(=O)기가 치환된 것이 개시되어 있기도 하다(참고자료 6 국제공개특허98-028269).

를 확장하는 데 어려움은 없을 것으로 보인다.

㉓ 을 제21호증의 각 기재에 의하면 선행발명은 미국과 캐나다에서 등재의약품 목록(오렌지북)에 아픽사반의 특허로 등재된 사실을 인정할 수 있다. 위 인정 사실에 따르면, 이 사건 특허발명의 특허권자도 선행발명이 아픽사반을 포함한다는 점을 인식하고 있었던 것으로 보인다(다만 원고는 이 사건 특허발명의 발명자가 이 사건 특허발명 출원 당시에는 그러한 사실을 인식하지 못하였고 그 후에 인식하였을 뿐이라고 주장한다. 그러나 원고는, 자신의 주장에 따르면 아픽사반을 도출할 어떠한 암시도 없는 선행발명에서, 발명자가 구체적으로 언제 어떻게 이를 인식하게 되었다는 것인지 법원의 석명에 답변하지 않고 있다).

(다) 원고는 선행발명은 수십억 개 이상의 화합물을 일반식으로 기재하고 있고 실시예를 통해서도 아픽사반을 확인할 수 없으며 아픽사반을 도출할 동기나 암시도 없는 선행발명으로부터 아픽사반을 도출하는 것은 극히 곤란하고, 따라서 선행발명의 상위개념으로 일반화하여 이 사건 제1항 발명의 아픽사반과 같은 하위개념으로까지 확장할 수 없다는 취지로 다툰다.¹⁶⁾ 그러나 다음과 같은 이유로 원고의 주장은 받아들일 수 없다.

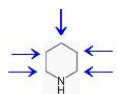
① 통상의 기술자는 선행발명의 상위개념에 포함된 바람직한 하위개념들에 대한 교시, 선행발명의 실시예들과 동등하게 선택적으로 기재된 하위개념들에 대한 개시, 선행발명의 상위개념으로 직접적으로 인식할 수 있는 화합물과 구조적으로 유사한 하위개념을 고려하여 선행발명과 유사한 특성을 가질 것으로 예상되는 하위개념을 파

16) 원고는 선행발명의 기술적 특징을 이 사건 제1항 발명의 아픽사반이 포함되는 하위개념에까지 확장 또는 일반화할 수 없다고 하면서도, 대법원 2006. 5. 11. 선고 2004후1120 판결의 법리에 비추어 선행발명이 기재불비로서 무효인지 여부에 대하여는 각 국가의 법리에 따라 판단이 이루어져야 한다고 하면서 위 대법원 판결 법리가 선행발명에 적용된다고 보기 어렵다고 주장한다. 원고 주장 취지가 분명하지 않으나 전자에 주안점이 있는 것으로 선택하고 판단하기로 한다.

악하고 그 중 향상된 특성을 가지는 것을 찾고자 할 것이다. 따라서 선행발명이 수많은 화합물을 일반식으로 기재하고 있고, 그 실시예에 선택발명의 모든 구성이 모두 명시적으로 개시되지 않았다는 사정만으로 선행발명으로부터 선택발명의 하위개념을 선택할 동기가 부여되지 않았거나 선택발명의 상위개념을 파악할 수 있는 선행문헌에 그 상위개념의 발명 범위까지 확장할 수 있는 내용이 개시되어 있지 않은 경우라고 단정할 수는 없다(오히려 선행발명에 선택발명의 모든 구성이 명시적으로 기재되어 있거나 직접적으로 인식할 수 있는 경우에는 그 선택발명의 신규성이 문제 될 수 있다).

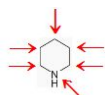
② 앞서 살펴본 바와 같이 선행발명은 여러 단계에 걸쳐 선택 가능한 구조를 한정하면서 바람직한 화합물의 방향을 제시하고 있다. 그리고 이를 통해 선행발명이 사건 제1항 발명의 선택요소를 도출할 수 있는 선행발명의 치환기 후보 집단의 크기를 현저히 감소시켰을 뿐만 아니라 일반식이 아닌 구체적 화학식으로 그 구조를 제시하고 있다.

③ 피페리딘이 인접하는 구조인 치환기 A와 어떻게 연결되는지, 케토(=O)기가 피페리딘의 어느 위치에 도입되는 것인지 선행발명에 명확하게 기재되어 있지 않기는 하다. 그러나 케토(=O)기가 치환될 수 있는 피페리딘의 위치는 5곳뿐이고(



, 파란색 화살표로 표시된 부분) 여기에다가 피페리딘의 대칭 구조를 덧붙

여 고려하면 3가지의 다른 구조를 갖는 치환체가 가능한 점, 피페리딘이 치환기 A와



연결될 수 있는 위치 역시 5곳뿐이라는 점[, 붉은색 화살표로 표시한 6곳의

위치 중 케토(=O)기로 치환되는 하나의 위치 제외], 선행발명의 실시예에서 치환기 B가 헤테로사이클 구조를 갖는 경우 헤테로원자와 치환기 A가 연결된 점 등을 고려하면, 치환기 B로 피페리딘과 케토(=O)기를 도입함에 있어서 경우의 수가 너무 많아 도저히 선택요소 5를 포함하는 하위개념에까지 선행발명을 확장할 수 없다고 보기는 어렵다.

④ 원고는 피페리딘에 하나의 케토(=O)기를 치환하는 것은 원치 않는 반응이 일어날 가능성이 크므로 선택요소 5를 쉽게 예측할 수 없다는 취지로도 주장한다. 그러나 ㉗ 선행발명에 개시된 개별 구조를 선택하는 과정과 실제 선택한 구조를 합성하는 과정을 동일시할 수는 없는 점, ㉘ 피페리딘을 선택하고 개별 치환기로 케토(=O)기를 선택하였다고 하여 실제 합성과정에서도 피페리딘을 도입한 후 케토(=O)기를 치환하여야 한다고 할 수 없는 점,¹⁷⁾ ㉙ 선택요소 5의 옥소피페리딘 구조 화합물이 이미 전 세계적으로 시판되고 있으므로(을 제42호증) 합성과정에서 이를 이용하는 것도 충분히 고려될 수 있는 점 등을 고려하면, 합성의 문제가 선택요소 5를 포함하는 하위개념에까지 선행발명을 확장하는 것을 저해한다고 할 수 없다.

(3) 이상의 점을 종합하면, 선행발명에서 이 사건 제1항 발명의 아픽사만을 배제하는 부정적 교시 또는 시사가 있다고 볼 수 없고, 통상의 기술자가 선행발명의 상위개념으로 일반화하여 이 사건 제1항 발명의 아픽사만과 같은 하위개념으로까지 확장

17) 게다가 선행발명이 반드시 헤테로사이클 고리를 먼저 도입한 다음 케토기를 도입하는 것을 특징으로 하는 발명이라고 보기도 어렵다. 또한, 락탐 구조를 포함하는 구조를 화학식에 도입하는 방법(부호발트 반응 등)은 이미 이 사건 특허발명 우선권 주장일 이전에 유기합성분야에 널리 알려진 합성방법으로 보이므로, 이를 이용하여 옥소피페리딘계 그 자체를 치환기 B에 도입하는 것은 어렵지 않으리라고 보인다. 나아가 이 사건 제1항 발명의 치환기 A와 치환기 B 간의 결합을 만드는 결합반응은 탄소원자와 질소원자 간에 일어나는데, 선행발명의 실시예 9에도 아릴기에 질소를 포함하는 고리가 질소를 통하여 연결된 화합물이 개시되어 있고, 이를 합성하는 방법도 명세서에 기재되어 있는 점에 비추어 볼 때, 그러한 결합을 형성하는 반응이 선행발명에 전혀 개시되어 있지 않다(원고의 2019. 3. 25.자 참고서면)고 볼 수 없다.

할 수 있다고 보아야 하므로, 이 사건은 선택발명의 진보성 판단에 있어 엄격한 특허요건이 완화되어야 하는 경우라고 볼 수 없다.

다) 이질적 또는 현저한 효과의 유무

그렇다면, 앞서 본 선택발명의 정립된 판례 법리로 돌아가, 이 사건 제1항 발명의 진보성 유무를 판단하기 위해서 선행발명에 비하여 이질적이거나 양적으로 현저한 효과를 가지는지를 살펴야 한다.

(1) 이 사건 제1항 발명의 이질적인 효과에 관하여

(가) 약동학적 특성 개선 효과

원고는 아래와 같은 이 사건 특허발명 명세서의 기재에 따르면, 이 사건 제1항 발명은 아래 명세서 기재의 (a)~(g) 효과를 모두 가지고 있고, 선행발명에 전혀 개시되지 않은 약동학적 특성을 개선한 효과가 있음을 알 수 있으며 이러한 이질적 효과는 정성적 기재로 족하므로, 이 사건 특허발명 명세서를 통하여 '낮은 청정률¹⁸⁾, 분포 용적¹⁹⁾, 단백질 결합'에 관한 이 사건 제1항 발명의 이질적 효과를 명확하게 알 수 있다는 취지로 주장한다.

따라서, 효율적이고 특이적인 인자 Xa 억제제는 혈전색전성 장애의 치료를 위해 잠재적으로 유용한 치료제로서 필요하다. 따라서, 새로운 인자 Xa 억제제를 발견하는 것이 바람직하다. 추가로, 공지된 인자 Xa 억제제와 비교하여 개선된 약리학적 특성을 갖는 새로운 화합물을 발견하는 것이 또한 바람직하다. 예를 들어, 인자 Xa 대 기타 세린 프로테아제(즉,

18) 청정률: 청소율, 제거율, 전신 클리어런스라고도 하며, 단위 시간당 약물이 제거되는 혈장의 부피를 의미한다. 인체에 흡수된 약물 및 대사체는 최종적으로 신장, 담즙 등을 거쳐 배설된다. 약물이 체내로부터 제거되는 주요 기전은 신장으로 배설되는 신 클리어런스(C_{LR}), 약물이 대사체로 전환되는 간 대사와 담즙을 통해 배설되는 담즙배설[간 대사와 담즙배설을 합하여 간 클리어런스(C_{LH})라 한다] 등이다. 보통 약물은 이들을 통해 대부분 소실되므로 전신 클리어런스(C_{LT})는 신 클리어런스(C_{LR})와 간 클리어런스(C_{LH})의 합으로 나타낼 수 있다.

19) 분포용적: 약물이 체내 전체에 혈중농도와 같은 농도로 존재한다고 가정하였을 때, 체내 약물의 총량을 함유하는 데 필요한 용적의 크기(V_d)를 의미한다. $V_d = \frac{D(\text{투여량})}{C_0(\text{혈중농도})}$

트립신)에 대한 개선된 인자 Xa 억제 활성 및 선택성을 갖는 새로운 화합물을 발견하는 것이 바람직하다. 또한, 하기 범주 중 하나 이상이지만, 이에 제한되지는 않는 것에서 유리하고 개선된 특성을 갖는 화합물을 발견하는 것이 타당하고 바람직하다: (a) 제약 성질(예를 들어, 서방성 제형에 대한 용해성, 투과성 및 순응성); (b) 투여 요구량(예를 들어, 보다 낮은 투여량 및(또는) 1일 1회 복용량); (c) 혈액 농도 최고-최저(peak-to-trough) 특성을 감소시키는 인자(예를 들어, 청정률 및(또는) 분포용적); (d) 수용체에서 활성 약물의 농도를 증가시키는 인자(예를 들어, 단백질 결합, 분포용적); (e) 임상적 약물-약물 상호작용에 대한 경향을 감소시키는 인자(예를 들어, 사이토크롬 P450 효소 억제 또는 유도); (f) 역부작용에 대한 잠재성을 감소시키는 인자(예를 들어, 세린 프로테아제 이외의 약리학적 선택성, 가능한 화학적 또는 대사적 반응성 및 제한된 CNS 침투성); 및 (g) 제조 비용 또는 타당성을 개선하는 인자(예를 들어, 합성의 어려움, 키랄 중심의 수, 화학 안정성 및 조작 편의성). (식별번호 [49])

<발명의 요약>

따라서, 본 발명은 인자 Xa 억제제로서 유용한 신규 락탐-함유 화합물 및 그의 유도체 또는 제약상 허용되는 그의 염 또는 프로드러그(prodrug)를 제공한다. (식별번호 [51])

그러나 다음과 같은 이유로 이 사건 제1항 발명이 선행발명과 대비할 때 약동학적 특성을 개선한 이질적인 효과를 가진다고 보기 어렵다.

① ㉔ 발명의 효과는 당해 발명이 구체적으로 어떠한 산업적 용도에 사용될 수 있는지를 의미하므로 기본적으로 발명의 효과를 명확하게 하는 정도의 기재는 명세서에 포함되어 있어야 하는데, 이 사건 특허발명 명세서의 문언에 비추어 볼 때 원고가 주장하는 효과 기재는 이 사건 특허발명이 기술에 공헌한 바가 무엇인지 파악함에 있어 여러 해석이 가능하도록 일반적·추상적으로 기재되어 있을 뿐 그 발명의 기술적 의의나 유용성을 구체적으로 명확히 알리지 않고 있는 점, ④ 이 사건 특허발명은 인자 Xa 억제제로 아픽사반뿐만 아니라 그를 포함하는 수많은 일반식 화합물을 개시하

고 있는 점, ㉔ 위 기재는 이 사건 특허발명의 명세서 기재 중 '유용성' 항목이 아니라 '배경기술' 항목에 나와 있는 점, ㉔ 위 기재 중에는 "따라서 효율적이고 특이적인 인자 Xa의 억제제는 혈전색전성 장애의 치료를 위해 잠재적으로 유용한 치료제로서 필요하다. …(중략)… 또한, 하기 범주 중 하나 이상이지만, 이에 제한되지는 않는 것에서 유리하고 개선된 특징을 갖는 화합물을 발견하는 것이 타당하고 바람직하다."라는 기재가 있는 점을 고려할 때, 통상의 기술자가 위 기재만으로 이 사건 제1항 발명의 아픽사반이 상기 단락의 (a)~(g) 가운데 어느 특성을 어떻게 갖게 될 것인지를 명확히 인식할 수 없다. 따라서 이 사건 특허발명 명세서에 '아픽사반만의 이질적 효과로 인정할 수 있는 기재'가 있다고 할 수 없다.

② 원고가 이 사건 제1항 발명의 아픽사반에 관한 것이라고 주장하는 상기 단락에 기재된 특성 가운데 실제로 아픽사반과 일치한다고 보기 어려운 특성이 존재한다. 즉, 아픽사반을 유효성분으로 포함하는 정제인 엘리퀴스 정은 2.5mg 또는 5mg 정제를 1일 2회 복용하는 약물로서(을 제33호증의 1, 2), 상기 기재된 (b) 특성(1일 1회 복용)이 실제 아픽사반의 특성과 일치한다고 보기 어렵고, 나아가 (a) 특성(서방성 제형에 대한 용해성, 투과성 및 순응성) 역시 실제 아픽사반의 특성과 일치한다고 볼 객관적 자료도 없다.

③ 설명 위와 같은 기재 가운데 (c), (d) 특성만을 한정하여 이 사건 제1항 발명인 아픽사반의 '분포용적, 청정률 및 단백질 결합에 관한 효과'를 기재한 것으로 보더라도, 다음과 같은 사정을 고려하면 위 기재들로부터 아픽사반의 바람직한 분포용적, 청정률 및 단백질 결합의 개선효과를 명확히 알 수 있다고 보기 어렵다.

㉔ 갑 제17, 18, 22호증, 을 제24호증의 각 기재에 변론 전체의 취지를

더해보면, 특별한 사정이 없는 한 약물의 혈중농도가 절반으로 감소하는 데 걸리는 시간인 약물의 반감기는 분포용적에 비례하고 청정률에 반비례하는 사실²⁰⁾, 최고-최저 혈중농도 비율은 혈류 내의 약물의 농도가 시간에 따라 어느 정도 변하는지를 나타내는 지표인데, 청정률이 낮을 때 최고-최저 혈중농도 비율은 낮아지고, 한편 약물의 반감기가 길어질수록 약물의 혈중농도가 서서히 감소하므로, 혈액 농도 최고-최저 (peak-to-trough) 특성²¹⁾은 감소하게 되는 사실이 인정된다. 따라서 (c) 특성에 대한 기재를 접한 통상의 기술자는 분포용적이 '높고' 청정률이 낮은 약동학적 특성이 바람직하다고 추론할 것으로 보인다.

㉕ 한편 을 제24, 48호증의 각 기재에 의하면, 약물이 체내 전체에 혈중 농도와 같은 농도로 존재한다고 가정하였을 때, 체내 약물의 총량을 함유하는데 필요한 용적의 크기인 분포용적이 증가할수록 목표한 약물은 체내 조직에 널리 분포하게 되는 사실이 인정된다. 따라서 이 사건 제1항 발명이 표적으로 삼는 단백질이 혈액 중에 존재하는 인자 Xa인 점을 고려할 때 수용체에서 활성 약물의 농도를 증가시키기 위해서는 조직으로 분포되지 않고 혈액에 분포하면서 혈장단백질과 낮은 수준으로 결합하여 활성화된 유리형태로 존재하는 것이 바람직하다고 해석할 수 있다. 그렇다면 (d) 특성에 대한 기재를 접한 통상의 기술자는 분포용적이 '낮고' 혈장단백질 결합률도 낮은 약동학적 특성이 바람직하다고 추론할 것으로 보인다.

㉖ 위 ㉔, ㉕항에 의하면 이 사건 특허발명 우선권 주장일 당시의 기술상식을 고려할 때 (c), (d) 특성에 관한 기재로부터 통상의 기술자가 분포용적에 있어 반

20) $t_{1/2} = \frac{0.693 V_d}{(CL_R + CL_E)}$ [V_d : 분포용적, CL_R : 간 클리어런스, CL_E : 신 클리어런스]

21) 혈액 농도 최고-최저(peak-to-trough) 특성: 혈액 내 최고, 최저 약물 농도가 시간에 따라 변화하는 특성에 관한 것으로 약물의 혈중 최고 농도와 최저 농도의 비율 등을 참작한다.

대방향의 바람직한 특성을 도출할 수 있게 되므로, 위 기재는 이 사건 제1항 발명 아픽사반의 약동학적 특성의 방향성을 명확하게 제시한 것으로 보기 어렵다. 나아가 위 ㉔항에 의하면 아픽사반의 단백질 결합률이 낮을 것으로 추론되는데, 실제 아픽사반의 단백질 결합률이 87%인 점은 원고도 인정하고 있고(2018. 10. 22.자 준비서면 14면), 위 수치는 을 제48호증의 표 3-4에 열거된 일반적으로 높은 단백질 결합률을 가진 약물로 알려진 vinblastine, vincristine 등의 수치(70%)보다 훨씬 더 높음을 알 수 있어 위 추론된 특성이 실제 아픽사반의 특성과 일치한다고 보기도 어렵다.

④ 을 제24, 48호증의 각 기재에 의하면, 약물의 조직분포에 영향을 미치는 요인으로서는 조직에 공급되는 혈액량, 혈장단백질과의 결합성, 조직세포내 성분과의 결합성, 조직세포막 투과성, 조직세포 외액과 조직 세포 내액의 pH 차이, 약물 분자의 지용성 등이 있고, 분포용적은 단순히 혈장단백질 결합에 의해서만 결정되는 것이 아니라 약물분자의 지용성이나 조직성분과의 결합 등에 의해서도 영향을 받게 되는 사실이 인정된다.²²⁾ 그런데 이 사건 특허발명의 명세서에는 아픽사반의 전기적 특성, 지용성 등과 같은 분자특성에 대한 암시조차 존재하지 않는다. 따라서 약물의 분포용적은 혈장단백질 결합률, 약물분자의 지용성, 조직성분과의 결합, 약물수송체를 통한 조직 내로의 유입 등 다양한 인자의 영향을 받는 것으로 약물분자의 전기적 특성, 지용성, 체내에서의 거동 등을 전혀 예측할 수 없는 상태에서 통상의 기술자가 위와 같은 포괄적인 기재만으로 이 사건 제1항 발명의 분포용적, 혈장단백질 결합률 특성을 구체적으로 예측하기 어려울 것으로 보인다.

22) 원고가 변론종결 이후 제출한 갑 제33호증에 의하더라도 분포용적은 혈장의 비결합형분율과 조직의 비결합형분율의 함수로 단백질결합과 분포용적의 관계는 혈중 단백질결합률로만 판단할 수 없으며 조직에서의 비결합형분율에 대한 혈중 비결합분율로 표시해야 한다. 따라서 어떤 물질의 혈장 단백질결합률이 높다고 해서 반드시 분포용적이 낮다고 볼 수는 없다.

⑤ 을 제3, 4, 9호증의 각 기재에 의하면, 이 사건 특허발명 명세서 식별번호 [49]와 동일한 기재가 원고의 다른 출원발명 명세서에도 포함되어 있으며, 그중에는 이 사건 특허발명의 Xa 억제제와는 그 추구하는 약동학적 특성에 대한 목표가 다른 관절염 치료제에 관한 발명에 관한 것도 있다.

⑥ 원고는 출원 당시 통상의 기술자의 상식과 달리 항응고제는 '낮은' 분포용적을 가지는 것이 바람직하다는 것을 밝힌 것이 이 사건 제1항 발명의 이질적 효과라고 주장하고 있다. 만약 원고의 주장과 같이 아픽사반의 약동학적 특성이 통상의 기술자의 상식에 반하는 이질적 효과라면, 특허발명 명세서에 더 구체적이고 명확하게 그 효과를 개시하여야 통상의 기술자가 그와 같은 이질적인 효과를 이해할 수 있을 것이다. 결국, 통상의 기술자가 위 명세서 기재만으로 아픽사반의 약동학적 특성에 대해 충분히 이해할 수 있다는 주장과 통상의 기술상식에 반하는 이질적인 효과라는 주장은 그 자체로 양립될 수 없는 것이다.

⑦ 원고는 이 사건 제1항 발명은 이 사건 특허발명 우선권 주장일 이전의 추가 실험자료(갑 제9, 10호증)에 의하더라도 약동학적 특성을 확인할 수 있다고 주장한다. 그러나 ㉔ 위와 같은 추가 실험자료가 이 사건 특허발명 우선권 주장일 이전에 확인된 것이라고 단정할 수 없는 점, ㉔ 추가 실험자료에서 대비대상으로 삼고 있는 실시예 55, 61, 221 및 1053의 구조는 모핵구조 또는 치환기의 상당 부분이 상이하어 선행발명에 명시적으로 개시된 화합물들 가운데 아픽사반과 가장 유사한 구조일 것이라고 단정하기 어려운 점²³⁾, ㉔ 설령 우선권 주장일 이전에 확인된 것이라 할지라도,

23) 특히 실시예 1053과 관련하여, 실시예 1043은 선택요소 1 내지 4가 모두 동일하고 케토(=O)기와 질소(N)를 포함하는 헤테로사이클을 치환기 B로 포함하는 구조이고, 실시예 1048은 선택요소 1 내지 4가 모두 동일하고 질소(N)를 포함하는 헤테로사이클을 치환기 B로 포함하는 구조인 점에 비추어 볼 때, 실시예 1053이 이 사건 제1항 발명과 가장 유사한 구조라고 단정할 수 없고 달리 이를 인정할 만한 객관적 자료도 없다.

발명의 설명에 질적인 차이를 확인할 수 있는 구체적 내용이 없는 이상 명세서에 포함되지 않은 비교데이터에 기초하여 이 사건 특허발명의 진보성을 인정하는 것은 미완성 발명을 출원 이후 완성하도록 하는 것이고, 이 사건 특허발명이 공개한 내용을 믿고 연구를 진행한 제3자에게 불측의 손해를 입히는 것이며, 제3자에게 발명의 기술내용을 공개하지 않고 특허를 부여하는 것이 되어 허용할 수 없는 점, ㉔ 일반발명에서 요구되는 효과 기재 정도와의 균형을 고려할 때 선택발명에 있어 명확하게 기재되지 않고 추론하기도 어려운 효과를 사후 실험자료만으로 참작하는 것은 부당한 점 등을 종합하면, 원고 제출의 위 증거만으로는 이 사건 제1항 발명의 약동학적 특성을 확인할 수 있다고 보기 어렵다.

(나) 병용투여 효과

원고는 이 사건 제1항 발명은 선행발명에서 밝히지 못한 다양한 약물과의 병용투여 가능성을 확인한 것으로 이질적인 효과가 인정된다는 취지로 주장한다.

그러나 앞서 든 사실관계와 갑 제2, 4, 10, 12호증, 을 제12~14호증, 을 제55호증의 각 기재 및 변론 전체의 취지에 의하여 알 수 있는 다음의 사정 등을 종합해 보면, 이 사건 제1항 발명이 선행발명과 대비할 때 병용투여의 측면에서 이질적인 효과를 가진다고 보기 어렵다.²⁴⁾

① 선행발명 명세서의 "본 발명의 화합물은 단독으로 또는 1종 이상의 추가의 치료제와 조합 투여될 수 있다. 이들은 다른 항응고제 또는 응고 억제제, 항혈소판

제 또는 혈소판 억제제, 트롬빈 억제제, 또는 혈전용해제 또는 섬유소용해제를 포함한다."라는 기재에 의하면, 선행발명은 선행발명의 화합물과 조합 투여될 수 있는 추가의 치료제로 항응고제, 응고억제제, 항혈소판제, 혈소판 억제제, 트롬빈 억제제, 혈전용해제, 섬유소 용해제 등을 제시하면서도 추가의 치료제 범위를 위에서 예시한 것으로만 한정하지는 않았다.

② 이 사건 특허발명의 명세서에는 조합 투여될 수 있는 추가의 치료제에 다른 항응고제 또는 응고 억제제, 항-혈소판제 또는 혈소판 억제제, 트롬빈 억제제, 혈전용해제 또는 섬유소용해제, 항부정맥제, 항고혈압제, 칼슘 채널 차단제(L-타입 및 T-타입), 심장 글리코시드, 이뇨제, 전해질코르티코이드 수용체 길항제, 포스포디에스테라제 억제제, 콜레스테롤/지질 강하제 및 지질 프로파일 요법, 항당뇨제, 항우울제, 항염증제(스테로이드 및 비스테로이드), 항골다공증제, 호르몬 대체 요법, 경구용 피임약, 항비만제, 항불안제, 항증식제, 항종양제, 항궤양제 및 위식도 역류 질환제, 성장 호르몬 및(또는) 성장 호르몬 분비 촉진제, 갑상선 모방제(갑상선 수용체 길항제 포함), 항감염제, 항바이러스제, 항박테리아제 및 항진균제를 포함하는 것으로 개시하면서 구체적 약물을 열거하고 있다. 그러나 약물의 병용투여 가능성은 개별 약물에 따라서 달라질 수 있고 쉽게 예측하기도 어려운 것이어서 위와 같은 막연한 사용가능성에 대한 기재만으로 통상의 기술자가 이 사건 제1항 발명의 아픽사반이 이 사건 특허발명의 명세서에 열거된 모든 약물과 병용투여가 가능하다고 인식하지는 않을 것이다.

③ 을 제11, 12호증의 각 기재에 의하면 원고는 이 사건 제1항 발명과 구조가 상이한 다른 의약품에 대한 출원발명 명세서에도 이 사건 특허발명과 거의 동일하게 병용 약물을 기재하고 있으므로, 이 사건 특허발명 명세서에 열거된 의약품이 아픽

24) 실령 원고 주장과 달리 이를 동질적 효과라고 보아 병용투여에 따라 발생할 수 있는 효과의 정도를 살펴보다라도, 이 사건 특허발명 명세서에는 "본 발명의 화합물(즉, 제1 치료제)을 1종 이상의 추가의 치료제(즉, 제2 치료제)와 함께 투여하는 것은, 바람직하게는 각각을 더 낮은 투여량으로 사용할 수 있도록 하면서(즉, 상승효과 조합물), 바람직하게는 화합물 및 제제를 단독으로 투여한 것에 비해 효능의 이점을 제공한다. 낮은 투여량은 부작용의 가능성을 최소화하여, 안전성을 증가시킨다."("식별번호 [858]"라고 기재되어 있고, 이는 선행발명에도 동일하게 기재되어 있는 점(267면, 11~15행)에 비추어, 병용투여 효과에 있어 양 발명이 양적으로 현저한 차이가 있다고 보기도 어렵다.

사반과 병용이 가능한 것을 실제로 확인하여 기재한 것으로 보기 어렵다.

④ 이 사건 특허발명 명세서(식별번호 [836], [837])에 조합 투여될 수 있는 것으로 열거된 약제 중에는 실제로는 아픽사반과 병용이 권장되지 않는 'GPIIb/IIIa 수용체 저해제, 티에노피리딘(클로피도그렐)(갑 제12호증, 8면 아래에서 12~13행)'도 포함되어 있다.

⑤ 원고는 비판막성 심방세동 환자(AF)에서 뇌졸중과 비중추신경성 전신성 색전증의 위험 여부에 있어 아픽사반과 와파린의 효과를 비교한 다국적, 이중맹검 시험(ARISTOTLE) 결과(갑 제10호증)를 근거로 병용투여 효과가 확인되었다고 주장한다.

그러나 앞서 살펴본 바와 같이 이 사건 특허발명의 명세서에 아픽사반 병용투여에 대한 질적인 차이를 확인할 수 있는 구체적 내용이 없어서 결국 그러한 이질적 효과가 있음이 명확하게 기재되었다고 보기 어려운 이상, 추가 시험결과를 참작하여 진보성 판단의 근거로 할 수 없다. 나아가 설령 위와 같은 시험결과를 고려한다고 하더라도, ㉗ 위 시험결과에서 병용투여 약물에 관한 기재는 ARISTOTLE 시험의 와파린, 아픽사반 복용 환자군들을 병용 투여한 약물로 분류하여 각 분류별 환자의 비율만을 나타내고 있는 점, ㉘ '와파린과 비교하면 출혈을 덜 유발하였고 사망률이 낮았다'는 원고가 주장하는 시험결과를 보태어 보더라도 와파린에 대비한 상대적 안전성을 의미하는 것뿐이어서 아픽사반과 갑 제10호증에 기재된 약물의 병용투여 가능성이 모두 입증된 것이라고 보기 어려운 점, ㉙ 게다가 ARISTOTLE 시험에 대한 논문(을 제55호증, 990면 좌열 3단락)에는 아픽사반을 투여한 군과 와파린을 투여한 군에서 부작용, 심각한 부작용, 간 기능 시험에 대한 이상 비율 및 간과 관련된 심각한 부작용이 유사한 것으로 나타나 있어 위 시험을 통해 아픽사반의 병용투여 안전성이 확인된 것으로

보기도 어려운 점 등을 종합하면, 위 증거만으로 병용투여 약물에 관한 이질적인 효과가 인정된다고 보기 어렵다.

(2) 이 사건 제1항 발명의 현저한 효과에 관하여

(가) 선행발명의 효과

선행발명은 인자 Xa 억제제로서의 질소 함유 헤테로비시클릭 화합물에 관한 것으로 낮은 Ki 값을 가지는 것으로 인자 Xa 친화력이 높은 화합물을 제공하며, 항응고제 또는 응고 억제제 등을 포함하는 추가 치료제와 함께 조합 투여될 수 있는 효과가 있음은 앞서 살펴본 바와 같다.

(나) 이 사건 제1항 발명의 효과

이 사건 특허발명의 명세서에는 이 사건 제1항 발명의 효과에 대하여 아래와 같이 기재하고 있다. 이와 같은 기재에 의하면 이 사건 제1항 발명은 인자 Xa 억제제인 락탐-함유 화합물을 함유하는 제약 조성물 및 혈전색전성 장애 치료용 항응고제에 관한 것으로 이 사건 제1항 발명의 화합물은 다른 약물과 병용투여가 가능하고 인자 Xa 친화력이 높아 인자 Xa 억제제로서 우수한 효과가 있음을 알 수 있다.

본 발명은 일반적으로 트립신-유사 세린 프로테아제 효소, 특히 인자 Xa의 억제제인 락탐-함유 화합물 및 그의 유도체, 이들을 함유하는 제약 조성물 및 혈전색전성 장애 치료용 항응고제로서 상기 물질을 사용하는 방법에 관한 것이다. (식별번호 [1])

상기 분석에서 시험된 화합물은 $K_i \leq 10\mu\text{M}$ 로 나타나는 경우에 활성인 것으로 고려된다. 본 발명의 바람직한 화합물은 $K_i \leq 1\mu\text{M}$ 이다. 본 발명의 더욱 바람직한 화합물은 $K_i \leq 0.1\mu\text{M}$ 이다. 본 발명의 더욱 더 바람직한 화합물은 $K_i \leq 0.01\mu\text{M}$ 이다. 본 발명의 더 더욱 바람직한 화합물은 $K_i \leq 0.001\mu\text{M}$ 이다. 상기 기재된 방법을 사용하여, 본 발명의 다수의 화합물이 $K_i \leq 10\mu\text{M}$ 를 나타내는 것으로 밝혀졌으며, 이로써 본 발명의 화합물의 효과적인 Xa 억제제로서의 유용성이 확인되었다. (식별번호 [828])

본 발명의 화합물은 또한 세린 프로테아제, 특히 인간 트롬빈, 인자 VIIa, 인자 IXa, 인자 XIa, 우로키나제, 혈장 칼리크레인 및 플라스민의 억제제로서 유용하다. 이들의 억제 작용때문에, 이들 화합물은 상기 효소군으로 촉매화되는, 생리적 반응인 혈액 응고 및 염증의 예방 또는 치료에 사용되는 것으로 나타난다. 구체적으로, 화합물은 상승된 트롬빈 활성으로부터 발생하는 질환, 예컨대 심근 경색증 치료용 약물로서, 및 진단 및 다른 상업적 목적을 위한 혈액에서 혈장으로의 처리에서 항응고제로 사용되는 시약으로서의 유용성을 갖는다. (식별번호 [830])

본 발명의 화합물은 단독으로 또는 1종 이상의 추가의 치료제와 함께 투여될 수 있다. "함께 투여" 또는 "조합 치료"는 본 발명의 화합물 및 1종 이상의 추가의 치료제가 치료될 포유동물에게 동시에 투여되는 것을 의미한다. 함께 투여되는 경우, 이러한 성분들은 동일한 시간에 또는 상이한 시점에서 임의의 순서로 순차적으로 투여될 수 있다. 따라서, 각 성분은 별도로 투여될 수 있으나, 목적하는 치료 효과를 제공하도록 충분히 근접한 시간으로 투여될 수 있다. 추가의 치료제는 다른 항응고제 또는 응고 억제제, 항-혈소판제 또는 혈소판 억제제, 트롬빈 억제제, 혈전용해제 또는 섬유소용해제, 항부정맥제, 항고혈압제, 칼슘 채널 차단제(L-타입 및 T-타입), 심장 글리코시드, 이뇨제, 전해질코르티코이드 수용체 길항제, 포스포디에스테라제 억제제, 콜레스테롤/지질 강하제 및 지질 프로파일 요법, 항당뇨제, 항우울제, 항염증제(스테로이드 및 비스테로이드), 항골다공증제, 호르몬 대체 요법, 경구용 피임약, 항비만제, 항불안제, 항증식제, 항종양제, 항궤양제 및 위식도 역류 질환제, 성장 호르몬 및 (또는) 성장 호르몬 분비 촉진제, 갑상선 모방제(갑상선 수용체 길항제 포함), 항감염제, 항바이러스제, 항박테리아제 및 항진균제를 포함한다. (식별번호 [833], [834])

본 발명의 화합물(즉, 제1 치료제)을 1종 이상의 추가의 치료제(즉, 제2 치료제)와 함께 투여하는 것은, 바람직하게는 각각을 더 낮은 투여량으로 사용할 수 있도록 하면서(즉, 상승효과 조합물), 바람직하게는 화합물 및 제제를 단독으로 투여한 것에 비해 효능의 이점을 제공한다. 낮은 투여량은 부작용의 가능성을 최소화하여, 안전성을 증가시킨다. 1종 이상의 치료제를 치료 투여량 미만으로 투여하는 것이 바람직하다. 모든 치료제를 치료 투여량 미만으로 투여하는 것이 더욱 바람직하다. 투여량 미만은 치료제 자체로 치료할 증상 또는 질환에 대해 목적하는 치료 효과를 제공하지 못하는 치료제의 양을 의미한다. 상승 효과 조합은 조합의 관찰된 효과가 단독으로 투여된 개별 제제의 합계보다 더 큰 것을 의미한다. (식별번호

[858])

그렇다면 선행발명과 이 사건 제1항 발명은 모두 인자 Xa 억제제로서 인자 Xa 친화력이 좋고 다른 약제와 병용투여가 가능한 화합물을 제공하고자 하는 점에서 그 효과가 동일하다. 한편 이 사건 특허발명의 명세서에는 선행발명에 비한정적으로 열거된 추가 치료제인 '다른 항응고제 또는 응고 억제제, 항혈소판제 또는 혈소판 억제제, 트롬빈 억제제, 또는 혈전용해제 또는 섬유소용해제' 외에도 항부정맥제, 항고혈압제, 칼슘 채널 차단제(L-타입 및 T-타입) 등의 추가 약제가 더 개시되기는 하였으나, 앞서 살펴본 바와 같이 병용투여에 있어 이질적인 효과나 양적으로 현저한 효과가 있다고 보기는 어렵다. 결국, 이 사건 제1항 발명과 선행발명은 모두 인자 Xa 친화력을 개선하였다는 점에서 효과가 있다고 보이므로 위 효과가 비교의 대상이 된다.

(다) 인자 Xa 친화력에 대한 효과에 대한 평가

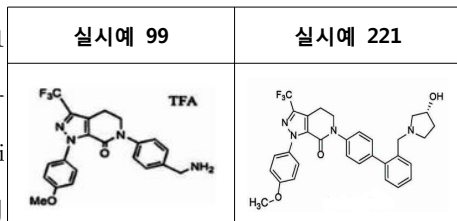
이 사건 특허발명의 명세서에는 K_i 값에 대하여 "상기 분석에서 시험된 화합물은 $K_i \leq 10\mu M$ 로 나타나는 경우에 활성인 것으로 고려된다. 본 발명의 바람직한 화합물은 $K_i \leq 1\mu M$ 이다. 본 발명의 더욱 바람직한 화합물은 $K_i \leq 0.1\mu M$ 이다. 본 발명의 더욱 더 바람직한 화합물은 $K_i \leq 0.01\mu M$ 이다. 본 발명의 더더욱 바람직한 화합물은 $K_i \leq 0.001\mu M$ 이다. 상기 기재된 방법을 사용하여, 본 발명의 다수의 화합물이 $K_i \leq 10\mu M$ 를 나타내는 것으로 밝혀졌으며, 이로써 본 발명의 화합물의 효과적인 Xa 억제제로서의 유용성이 확인되었다." (식별번호 [828])라고 기재되어 있고, 일반적으로 K_i 값이 낮을수록 인자 Xa 친화력이 높다고 평가되는데, 이 사건 제1항 발명의 K_i 값이 앞서 살펴본 선행발명에 개시된 화합물의 바람직한 K_i 값의 범위($\leq 0.001\mu M$)와 유사하므로 인자 Xa 친화력 측면에서 양 발명의 효과가 양적으로 현저한 차이가 있다고

보기 어렵다.

게다가 이 사건 특허발명 명세서에는 개별 화합물의 K_i 값을 확인할 수 있는 기재가 전혀 없고, "본 발명의 더더욱 바람직한 화합물은 $K_i \leq 0.001\mu M$ 이다. 상기 기재된 방법을 사용하여, 본 발명의 다수의 화합물이 $K_i \leq 10\mu M$ 를 나타내는 것으로 밝혀졌으며"라고만 기재하여 K_i 값을 측정하는 일반적인 방법을 개시하고 있을 뿐이어서, 이 사건 특허발명 명세서에 기재된 화합물의 K_i 값이 이 사건 제1항 발명의 아픽사반에 관한 것이라고 단정할 수도 없으므로 이 사건 제1항 발명이 선행발명에 비해 양적으로 현저한 차이가 있음을 확인할 수 있는 정량적 기재가 있다고 보기도 어렵다.

이에 대하여 원고는, 이 사건 제1항 발명은 가장 유사한 구조인 선행발명의 실시예 99와 비교하여 현저하게 낮은 K_i 값을 가지고, 실시예 221과 비교해도 그러하므로, 이 사건 제1항 발명의 우수한 인자 Xa 억제제 효과가 인정되어야 한다는 취지로 주장한다.

그러나 ① 앞서 살펴본 바와 같이 선행발명으로부터 이 사건 제1항 발명과 치환기 1개만 상이한 구조도 직접적으로 인식할 수 있는 이상 두 개의 치환기(선택요소 2, 5)가 상이한 구조인 실시예 99, 221을 이 사건 제1항 발명과 구조가 가장 유사한 것으로 보아 인자 Xa 억제 효과(K_i 값)를 비교할 수 없는 점, ② 더욱이 실시예 99, 221은 치환기 Z에 할로젠원소(F, 불소)를 포함하고 있는 것이어서 치환기 Z에 아미노카르보닐기($-\text{CONH}_2$)를 갖는 이 사건 제1항 발명과 비교하여 그 치환기의 성질이 매우 상이할 것으로 예상되므로 선행발명 화합물 중에서 이 사건 제1항 발명과 대



비하기 위한 화합물로 선정되기에 적절하지 않은 것으로 보이는 점, ③ 앞서 살펴본 바와 같이 이 사건 특허발명의 명세서에 아픽사반의 인자 Xa 친화력에 대한 양적으로 현저한 효과가 명확히 기재되었다고 볼 수 없는 점 등을 고려할 때, 이 사건 제1항 발명이 선행발명에 비해 인자 Xa 억제 효과가 양적으로 현저하다고 보기 어렵다. 원고의 위 주장은 받아들이지 아니한다.

한편 원고는, 선행발명의 실시예 61, 1053이 비록 낮은 K_i 값을 가지더라도 독성, 열등한 약동학적 특성으로 인해 약물로 개발될 수 없는 것이므로 이 사건 제1항 발명의 아픽사반만이 우수한 인자 Xa 억제 효과가 인정되어야 한다고 주장하는 것으로 보인다.

그러나 이 사건 제1항 발명이 선행발명에 비해 인자 Xa 억제 효과가 현저하게 개선되었는지 여부는 인자 Xa 친화력(K_i 값)을 기준으로 판단하면 족하고, 독성 감소 또는 약동학적 특성의 개선은 별도의 효과로서 각각의 효과들이 선행발명에 비해 이질적이거나 양적으로 현저한지 여부를 개별적으로 판단하여야 하므로, 원고의 주장은 그 주장 자체로 이유 없다. 나아가 독성 감소 또는 약동학적 특성 개선의 효과가 이 사건 특허발명 명세서에 기재되어 있지 않음은 앞서 살펴본 바와 같으므로 위와 같은 효과를 이 사건 제1항 발명의 진보성 판단에 있어 고려할 수도 없다. 원고의 위 주장도 받아들이지 아니한다.

(3) 검토 결과

이상과 같은 사정을 종합하여 보면, 이 사건 특허발명 명세서에 이 사건 제1항 발명이 선행발명에 비해 약동학적 특성 및 병용투여 효과 개선이라는 이질적 효과나 인자 Xa 친화력의 양적으로 현저한 효과에 관한 명확한 기재가 있다고 볼 수 없어

이 사건 제1항 발명이 위와 같은 효과를 가지고 있다고 보기 어렵다.

3) 정리

따라서 이 사건 제1항 발명은 선택발명으로서 선행발명에 비하여 이질적 또는 양적으로 현저한 효과를 가지고 있지 않으므로 진보성이 부정된다.

다. 이 사건 제2항 발명의 진보성 유무

이 사건 제2항 발명은 '하기 화학식 1(아픽사반)로 표시되는 화합물'에 이 사건 제1항 발명의 아픽사반을 그대로 포함하고 있을 뿐이고, 새롭게 진보성을 부여할 수 있는 선택요소가 부가되어 있지 않다. 따라서 이 사건 제2항 발명도 선택발명으로서 이 사건 제1항 발명과 같은 이유로 진보성이 부정된다.

라. 소결론

이상을 종합하면, 이 사건 특허발명은 모두 진보성이 부정되므로 그 특허가 무효로 되어야 하고, 이와 결론을 같이한 이 사건 심결은 적법하다.

4. 결론

그렇다면 이 사건 심결의 취소를 구하는 원고의 청구는 이유 없어 이를 모두 기각하기로 한다.

재판장 판사 윤성식

판사 권순민

판사 정택수