

คำอธิบายและเหตุผลที่คำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ 0901000922 ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร

เอกสารอ้างอิงประกอบคำอธิบายฯ มีดังนี้

1. เอกสารหมายเลข 1: US2007135461A “Heteroaryl substituted pyrrolo[2,3-b]pyridines and pyrrolo[2,3-b]pyrimidines as janus kinase inhibitors”. วันยื่นคำขอ: 12/12/2006
2. เอกสารหมายเลข 2: WO2007/117494A1 “Deazapurines useful as inhibitors of janus kinases”. วันยื่นคำขอระหว่างประเทศ 05/04/2007
3. เอกสารหมายเลข 3: WO2006/067529 “Piperidine and azetidine derivatives as GLYT1 inhibitors”. วันยื่นคำขอระหว่างประเทศ 21/12/2005

ตามที่อินไซท์ คอร์ปอเรชั่น ได้ยื่นคำขอรับสิทธิบัตรเรื่อง “อนุพันธ์อะซิติดีนและไฮโคลบิวเทนในฐานะสารยับยั้ง JAK” เลขที่คำขอ 0901000922 ได้ยื่นคำขอเมื่อวันที่ 3 มีนาคม พ.ศ. 2552 เลขที่ประกาศโฆษณา 117361 วันที่ประกาศโฆษณา 15 พฤศจิกายน พ.ศ. 2555 มีข้อถือสิทธิทั้งหมด 25 ข้อ คำขอรับสิทธิบัตรนี้เกี่ยวข้องกับยาบาริซิทิบ (Baricitinib) ซึ่งมีชื่อระบบ IUPAC คือ 2-[1-ethylsulfonyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl) pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl]acetonitrile ถูกพัฒนาขึ้นโดยบริษัท Incyte Co ในชื่อ INCB028050 เมื่อเดือนธันวาคม พ.ศ. 2552 ต่อมาบริษัท Eli Lilly และ Incyte ได้ประกาศใบอนุญาตและข้อตกลงความร่วมมือสำหรับการพัฒนาและการค้าของตัวยาบาริซิทิบและสารประกอบอื่นๆ ที่ตามมา สำหรับใช้ในโรคอัมพาตและภูมิคุ้มกันทำลายตนเอง

เมื่อมีการระบาดของโรคโควิด 19 เกิดขึ้นทั่วโลก ยาบาริซิทิบถูกนำมาใช้เพื่อการรักษาโควิด-19 ด้วยยาบาริซิทิบได้รับอนุญาตจากองค์การอาหารและยาให้ใช้รักษาผู้ป่วยโควิด 19 ในกรณีฉุกเฉิน (EUA) สำหรับผู้ป่วยเด็กอายุ 2-17 ปี ที่ต้องเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลด้วยโรคโควิด-19 ซึ่งจำเป็นต้องได้รับออกซิเจน ต่อมาในเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2565 องค์การอาหารและยาได้อนุมัติยายับยั้ง Janus kinase (JAK) ทางปากสำหรับการรักษาโควิด-19 ในผู้ใหญ่ที่เข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลซึ่งจำเป็นต้องให้ออกซิเจนเสริม การช่วยหายใจ หรือการให้ออกซิเจนผ่านเยื่อหุ้มเซลล์นอกร่างกาย (ECMO) กล่าวโดยสรุป ยาบาริซิทิบเป็นยาจำเป็นสำหรับใช้รักษาผู้ป่วยด้วยโรคโควิด 19 ที่มีอาการรุนแรงจนอาจเสียชีวิตได้

แม้ว่าคำขอรับสิทธิบัตรนี้พ้นกำหนดระยะเวลาที่ยื่นคัดค้านภายใน 90 วันหลังจากวันที่ประกาศโฆษณาแล้วก็ตาม แต่มูลนิธิต่อต้านการผูกขาดการค้าขายผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ ประเทศไทย ซึ่งเป็นองค์กรพัฒนาเอกชนที่ทำงานเพื่อส่งเสริมการเข้าถึงยารักษาโรคและการรักษาพยาบาล พบว่าคำขอรับสิทธิบัตรนี้ขัดต่อพระราชบัญญัติ ดังรายละเอียดต่อไปนี้

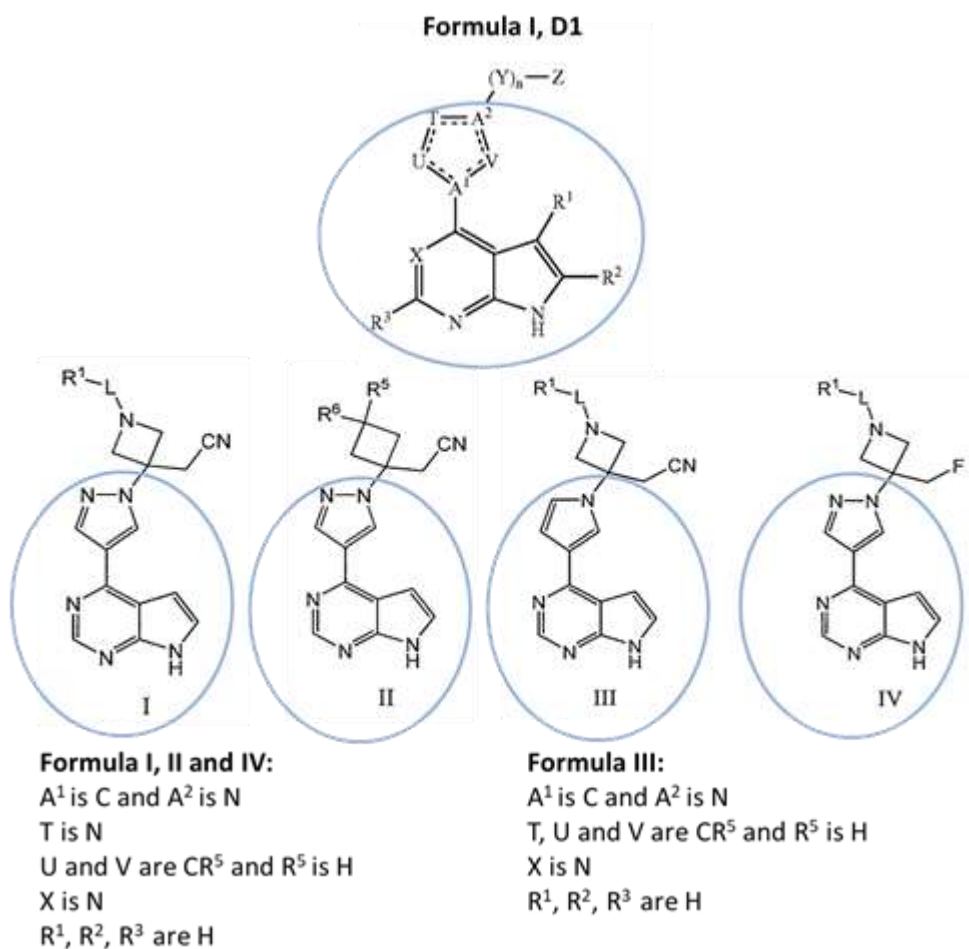
จากการเปิดแฟ้มและวิเคราะห์สิทธิบัตรพบว่าเลขที่คำขอ 0901000922 ตรงกับคำขอรับสิทธิบัตรต่างประเทศ PCT/US2009/036635 ซึ่งตรงกับ WO2009/114512 โดยมีข้อถ้อยสิทธิ 130 ข้อ และพบว่าหลังจากการยื่นขอรับสิทธิบัตรในประเทศไทยแล้วนั้นได้มีการยื่นแก้ไขหลายครั้ง โดยพบว่าข้อถ้อยสิทธิสุดท้ายที่แสดงไว้ในระบบฐานข้อมูลสิทธิบัตรบนเว็บไซต์มีอยู่ 25 ข้อ เมื่อดำเนินการเปิดแฟ้ม เพื่อวิเคราะห์ข้อถ้อยสิทธิ สามารถสรุปได้ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงการวิเคราะห์ข้อถ้อยสิทธิของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องได้ดังนี้

ชนิดของการคุ้มครองสิทธิ	ข้อถ้อยสิทธิ	รายละเอียด	ความเป็นอิสระ/ไม่อิสระของข้อถ้อยสิทธิ
สารประกอบ (Compound)	1-13, 16-19, 23	สารประกอบรูปมาร์คุช (1), สารประกอบที่ระบุหมู่แทนที่ (2-12, 16-18) และ สารประกอบที่ให้เลือก (selective compound) (13,19,23)	<ul style="list-style-type: none"> ข้อถ้อยสิทธิ 1 – อิสระ ข้อถ้อยสิทธิ 2,3, 12, 13,16, 23 – ขึ้นกับข้อถ้อยสิทธิ 1 ข้อถ้อยสิทธิ 4-11 – ขึ้นกับข้อถ้อยสิทธิ 1-3 ข้อถ้อยสิทธิ 17-19 – ขึ้นกับข้อถ้อยสิทธิ 16
สารประกอบ (Compound)	14-15	เปิดเผย baricitinib อย่างชัดเจน (14) และเกลือของ baricitinib (15)	ข้อถ้อยสิทธิ 14,15 – อิสระ
สารประกอบ (Compound)	20-22	เปิดเผยสารหนึ่งอย่างชัดเจน และในรูปซีสและทรานส์ (20-22)	ข้อถ้อยสิทธิ 20-22 – อิสระ
องค์ประกอบ (composition)	24-25	องค์ประกอบที่ประกอบด้วย สารตามข้อถ้อยสิทธิ 1-23 หรือ เกลือที่ยอมรับ ร่วมกับตัวพาที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรม, องค์ประกอบที่เหมาะสมสำหรับใช้เฉพาะที่ (24)	<ul style="list-style-type: none"> ข้อถ้อยสิทธิ 24 ขึ้นกับข้อถ้อยสิทธิ 1-23 ข้อถ้อยสิทธิ 25 ขึ้นกับข้อถ้อยสิทธิ 24

R^5 คือ H , ฮาโล, C_{1-4} อัลคิล, C_{2-4} อัลคีนิล, C_{2-4} อัลคีนิล, C_{1-4} ฮาโลอัลคิล, ฮาโลซัลฟานิล, CN , NO_2 , OR^7 , SR^7 , $C(O)R^8$, $C(O)NR^9R^{10}$, $C(O)OR^7$, $OC(O)R^8$, $OC(O)NR^9R^{10}$, NR^9R^{10} , $NR^9C(O)R^8$, $NR^9C(O)OR^7$, $S(O)R^8$, $S(O)NR^9R^{10}$, $S(O)_2R^8$, $NR^9S(O)_2R^8$ หรือ $S(O)_2NR^9R^{10}$;

ดังนั้น โครงสร้างแกนของสูตร I-IV ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องฉบับนี้จะถูกครอบคลุมโดยสูตร I จากเอกสารหมายเลข 1 ดังต่อไปนี้ (รูปที่ 5):



รูปที่ 5. สูตร I ได้ถูกเปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 1 และหมู่แทนที่ที่เหมาะสมที่นำไปสู่โครงสร้างแกนของสูตรโครงสร้างแบบมาร์คัส I-IV ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องฉบับนี้

เกี่ยวกับส่วนอื่นของโมเลกุล $((Y)_n-Z$ ในเอกสารหมายเลข 1), สูตร I-IV จากคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องฉบับนี้ นำเสนอข้อสันนิษฐานที่เฉพาะเจาะจงหรือไฮโดรอัลคิล ที่ยังได้ถูกเปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 1 เอกสารหมายเลข 1 ขอถือสิทธิในหมู่แทนที่ต่อไปนี้ (ข้อถือสิทธิ 1):

Y คือ C_{1-8} อัลคิลีน, C_{2-8} อัลคีนิลีน, C_{2-8} อัลคีนิลีน, $(CR^{11}R^{12})_p-(C_{3-10}$ ไฮโคลอัลคิลีน) $-(CR^{11}R^{12})_q$ $(CR^{11})^{12})_p$ - $($ ไริลีน) $-(CR^{11}R^{12})_q$ $(CR^{11}R^{12})_p-(C_{1-10}$ เฮเทอโรไฮโคลอัลคิลีน) $-(CR^{11}R^{12})_q$ $(CR^{11}R^{12})_p$ - $($ เฮเทอโรเอริลีน) $-(CR^{11}R^{12})_q$ $(CR^{11}R^{12})_pO(CR^{11}R^{12})_q$ $(CR^{11}R^{12})_pS(CR^{11}R^{12})_q$ $(CR^{11}R^{12})_pC(O)(CR^{11}R^{12})_q$ $(CR^{11}R^{12})_pC(O)N^R(CR^{11}R^{12})_q$ $(CR^{11}R^{12})_pC(O)O(CR^{11}R^{12})_q$ $(CR^{11}R^{12})_pOC(O)(CR^{11}R^{12})_q$ $(CR^{11}R^{12})_pOC(O)N^R(CR^{11}R^{12})_q$ $(CR^{11}R^{12})_pN^R(CR^{11}R^{12})_q$ $(CR^{11}R^{12})_pN^R C(O)N^R(CR^{11}R^{12})_q$ $(CR^{11}R^{12})_pS(O)(CR^{11}R^{12})_q$ $(CR^{11}R^{12})_pS(O)N^R(CR^{11}R^{12})_q$ $(CR^{11}R^{12})_pS(O)_2(CR^{11}R^{12})_q$ หรือ $(CR^{11}R^{12})_pS(O)_2N^R(CR^{11}R^{12})_q$ ที่ซึ่ง C_{1-8} อัลคิลีน, C_{2-8} อัลคีนิลีน, C_{2-8} อัลคีนิลีน, ไฮโคลอัลคิลีน, เอริลีน, เฮเทอโรไฮโคลอัลคิลีน, หรือ เฮเทอโรเอริลีน ดังกล่าว จะถูกแทนที่อย่างเลือกได้ด้วย 1, 2 หรือ 3 หมู่แทนที่ ถูกเลือกได้อย่างเป็นอิสระจาก $-D^1-D^2-D^3-D^4$;

Z คือ H , ฮาโล, C_{1-4} อัลคิล, C_{2-4} อัลคีนิล, C_{2-4} อัลคีนิล, C_{1-4} ฮาโลอัลคิล, ฮาโลซัลฟานิล, C_{1-4} ไฮดรอกซีอัลคิล, C_{1-4} ไฮยานอัลคิล, $=C-R^1$, $=N-R^1$, Cy^1 , CN , NO_2 , OR^3 , SR^3 , $C(O)R^b$, $C(O)N^R R^d$, $C(O)OR^3$, $OC(O)R^b$, $OC(O)N^R R^d$, $N^R R^d$, $N^R C(O)R^b$, $N^R C(O)N^R R^d$, $N^R C(O)OR^3$, $C(=N^R)N^R R^d$, $N^R C(=N^R)N^R R^d$, $S(O)R^b$, $S(O)N^R R^d$, $S(O)_2R^b$, $N^R S(O)_2R^b$, $C(=NOH)R^b$, $C(=NO(C_{1-6}$ อัลคิล) $)R^b$, และ $S(O)_2N^R R^d$, ที่ซึ่ง C_{1-8} อัลคิล, C_{2-8} อัลคีนิล, หรือ C_{2-8} อัลคีนิล ดังกล่าว จะถูกแทนที่อย่างเลือกได้ด้วย 1, 2, 3, 4, 5, หรือ 6 หมู่แทนที่ ถูกเลือกได้อย่างเป็นอิสระจาก ฮาโล, C_{1-4} อัลคิล, C_{2-4} อัลคีนิล, C_{2-4} อัลคีนิล, C_{1-4} ฮาโลอัลคิล, ฮาโลซัลฟานิล, C_{1-4} ไฮดรอกซีอัลคิล, C_{1-4} ไฮยานอัลคิล, Cy^1 , CN , NO_2 , OR^3 , SR^3 , $C(O)R^b$, $C(O)N^R R^d$, $C(O)OR^3$, $OC(O)R^b$, $OC(O)N^R R^d$, $N^R R^d$, $N^R C(O)R^b$, $N^R C(O)N^R R^d$, $N^R C(O)OR^3$, $C(=N^R)N^R R^d$, $N^R C(=N^R)N^R R^d$, $S(O)R^b$, $S(O)N^R R^d$, $S(O)_2R^b$, $N^R S(O)_2R^b$, $C(=NOH)R^b$, $C(=NO(C_{1-6}$ อัลคิล) $)R^b$, และ $S(O)_2N^R R^d$;

ที่ซึ่งเมื่อ Z คือ H , n คือ 1;

หรือ $-(Y)_n-Z$ โมิตี ที่ถูกนำมาพร้อมกับ i) A^2 ที่ซึ่งโมิตีถูกติดด้วย, ii) R^5 หรือ R^6 ของ T หรือ V อย่างใดอย่างหนึ่ง, และ iii) อะตอม C หรือ N ที่ซึ่ง R^5 หรือ R^6 ของ T หรือ V อย่างใดอย่างหนึ่ง ถูกติดเข้าเพื่อสร้างวงแหวน เอริล, ไฮโคลอัลคิล, เฮเทอโรเอริล, หรือเฮเทอโรไฮโคลอัลคิล ที่มี 4 ถึง 20 เหลี่ยม ถูกรวมเข้ากับวงแหวน 5-เหลี่ยม ที่ถูกสร้างขึ้นโดย A^1 , A^2 , U , T , และ V , ที่ซึ่งวงแหวน เอริล, ไฮโคลอัลคิล, เฮเทอโรเอริล หรือเฮเทอโรไฮโคลอัลคิล ที่มี 4 ถึง 20 เหลี่ยม ดังกล่าว ถูกแทนที่อย่างเลือกได้โดย 1, 2, 3, 4 หรือ 5 หมู่แทนที่ ถูกเลือกได้อย่างเป็นอิสระจาก $-(W)_m-Q$;

(...)

Cy^1 และ Cy^2 ถูกเลือกอย่างเป็นอิสระจาก เอริล, เฮเทอโรเอริล, ไฮโคลอัลคิล, และ เฮเทอโรไฮโคลอัลคิล, แต่ละตัว ถูกแทนที่อย่างเลือกได้โดย 1, 2, 3, 4 หรือ 5 หมู่แทนที่ ถูกเลือกได้อย่างเป็นอิสระจาก ฮาโล, C_{1-4} อัลคิล, C_{2-4} อัลคีนิล, C_{2-4} อัลคีนิล, C_{1-4} ฮาโลอัลคิล, ฮาโลซัลฟานิล, C_{1-4} ไฮดรอกซีอัลคิล, C_{1-4} ไฮยาโนอัลคิล, CN , NO_2 , OR^b , SR^b , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^b$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^b$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ และ $S(O)_2NR^cR^d$;

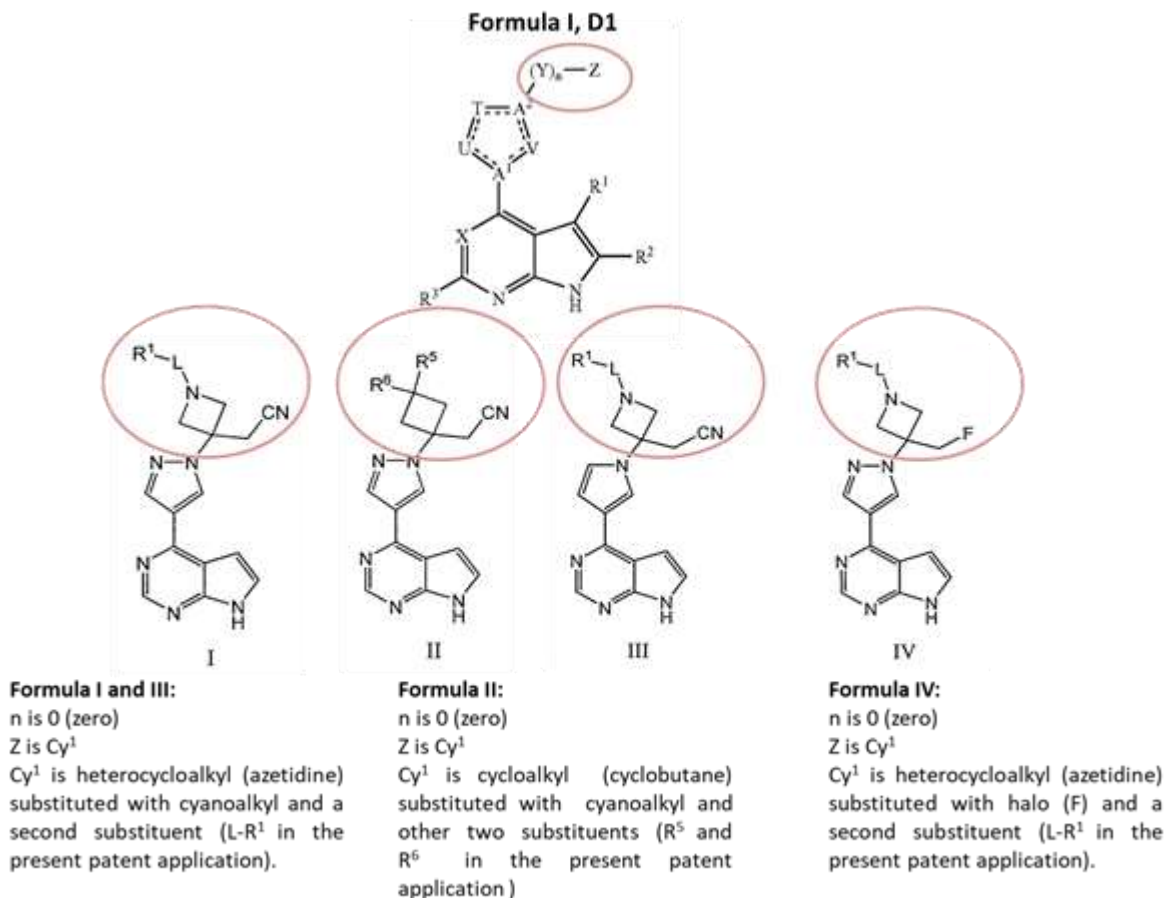
N คือ 0 หรือ 1;

เมื่อ n คือ 0 และ Z คือ Cy^1 , สูตร from คำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้งฉบับนี้จะถูกครอบคลุมโดยสูตร I จากเอกสาร หมายเลข 1 ดังต่อไปนี้ (รูปที่ 6):

สูตร I และ III: Cy^1 คือ เฮเทอโรไฮโคลอัลคิล (azetidine) ถูกแทนที่ด้วยไฮยาโนอัลคิล และ หมู่แทนที่ที่สอง ($L-R^1$ ในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้งฉบับนี้)

สูตร II: Cy^1 คือ ไฮโคลอัลคิล (ไฮโคลบิวเทน) ถูกแทนที่ด้วยไฮยาโนอัลคิล และ other two หมู่แทนที่ (R^5 และ R^6 ในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้งฉบับนี้)

สูตร IV: Cy^1 คือ เฮเทอโรไฮโคลอัลคิล (azetidine) ถูกแทนที่ด้วยฮาโล (F) และ หมู่แทนที่ที่สอง ($L-R^1$ ในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้งฉบับนี้)



รูปที่ 6. สูตร I ได้ถูกเปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 1 และหมู่แทนที่ที่เหมาะสมที่นำไปสู่โครงสร้างที่เหมือนกันของสูตรโครงสร้างแบบมาร์คุซ I-IV ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องฉบับนี้

หมู่แทนที่ $L-R^1$ และ R^5 และ R^6 จากคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องฉบับนี้ถูกเปรียบเทียบกับหมู่แทนที่ที่สอดคล้องกัน ได้ถูกเปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 1 ในตารางที่ 2 และ 3 ตามลำดับ หมู่แทนที่ได้ถูกเปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลขคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องฉบับนี้ยังได้ถูกเปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 1 จะถูกแสดงไว้เป็นตัวอักษรหนา (ตารางที่ 2, 3)

ตารางที่ 2. การเปรียบเทียบหมู่แทนที่ของสูตร I, III และ IV จากคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้งและสิ่งที่ได้ถูกเปิดเผยไว้แล้วในเอกสารหมายเลข 1 (โดยหมู่แทนที่ที่เหมือนกันจะแสดงไว้เป็นตัวอักษรหนา)

คำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้งนี้	เอกสารหมายเลข 1 (US2007135461A1)
L คือ SO ₂ หรือ CO	(Cy ¹ ...) ถูกแทนที่อย่างเลือกได้โดย 1, 2, 3, 4 หรือ 5 หมู่แทนที่ ถูกเลือกได้อย่างเป็นอิสระจาก ฮาโล, C ₁₋₄ อัลคิล, C ₂₋₄ อัลคีนิล, C ₂₋₄ อัลคิโนล, C ₁₋₄ ฮาโลอัลคิล, ฮาโลซัลฟานิล, C ₁₋₄ ไฮดรอกซีอัลคิล, C ₁₋₄ ไฮยาโนอัลคิล, CN, NO ₂ , OR ^a , SR ^a , C(O)R ^b , C(O)NR ^c R ^{d1} , C(O)OR ^{a2} , OC(O)R ^b , OC(O)NR ^c R ^d , NR ^c R ^d , NR ^c C(O)R ^b , NR ^c C(O)OR ^a , NR ^c S(O)R ^b , NR ^c S(O) ₂ R ^b , S(O)R ^b , S(O)NR ^c R ^d , S(O) ₂ R ^b , และ S(O) ₂ NR ^c R ^d ;
<p>R¹ คือ C₁₋₆อัลคิล, C₃₋₇ไซโคลอัลคิล, ฟีนิล, เฮเทอโรเอริลที่มีสมาชิก 5 หรือ 6, อินโดลิล, NR²R³, หรือ OR⁴, ที่ซึ่ง อัลคิล, ไซโคลอัลคิล, ฟีนิล, หรือ เฮเทอโรเอริล ดังกล่าวจะถูกแทนที่อย่างเลือกได้ด้วย 1, 2, หรือ 3 หมู่แทนที่ ถูกเลือกได้อย่างเป็นอิสระจาก F, CN, และ C₁₋₄อัลคิล</p> <p>R² และ R³ ถูกเลือกอย่างอิสระจาก H, C₁₋₄อัลคิล, และ ฟีนิล; และ</p> <p>R⁴ คือ C₁₋₆อัลคิล, ฟีนิล, หรือ เบนซิล; ที่ซึ่งเมื่อ L คือ SO₂, R¹ จะไม่ใช่ OR⁴.</p>	<p>R^b คือ ถูกเลือกได้อย่างเป็นอิสระจาก H, C₁₋₆อัลคิล, C₁₋₆ ฮาโลอัลคิล, C₂₋₆ อัลคีนิล, C₂₋₆ อัลคิโนล, เอริล, ไซโคลอัลคิล, เฮเทอโรเอริล, เฮเทอโรไซโคลอัลคิล, เอริลอัลคิล, เฮเทอโรเอริลอัลคิล, ไซโคลอัลคิลอัลคิล และ เฮเทอโรไซโคลอัลคิลอัลคิล, ที่ซึ่ง C₁₋₆ อัลคิล, C₁₋₆ฮาโลอัลคิล, C₂₋₆อัลคีนิล, C₂₋₆อัลคิโนล, เอริล, ไซโคลอัลคิล, เฮเทอโรเอริล, เฮเทอโรไซโคลอัลคิล, เอริลอัลคิล, เฮเทอโรเอริลอัลคิล, ไซโคลอัลคิลอัลคิล หรือ เฮเทอโรไซโคลอัลคิลอัลคิล ดังกล่าว จะถูกแทนที่อย่างเลือกได้ด้วย 1, 2 หรือ 3 หมู่แทนที่ ถูกเลือกได้อย่างเป็นอิสระจาก OH, CN, อะมิโน, ฮาโล, C₁₋₆ อัลคิล, C₁₋₆ ฮาโลอัลคิล, C₁₋₆</p>

คำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้	เอกสารหมายเลข 1 (US2007135461A1)
	<p>ฮาโลอัลคิล, ฮาโลซัลฟานิล, เอริล, เอริลอัลคิล, เฮเทอโรเอริล, เฮเทอโรเอริลอัลคิล, ไฮโคอัลคิล และ เฮเทอโรไฮโคอัลคิล;</p> <p>R^a เลือกได้จาก H, C_{1-6} อัลคิล, C_{1-6} ฮาโลอัลคิล, C_{2-6} อัลคีนิล, C_{2-6} อัลคีนิล, เอริล, ไฮโคอัลคิล, เฮเทอโรเอริล, เฮเทอโรไฮโคอัลคิล, เอริลอัลคิล, เฮเทอโรเอริลอัลคิล, ไฮโคอัลคิลอัลคิล และ เฮเทอโรไฮโคอัลคิลอัลคิล, ที่ซึ่ง C_{1-6} อัลคิล, C_{1-6} ฮาโลอัลคิล, C_{2-6} อัลคีนิล, C_{2-6} อัลคีนิล, เอริล, ไฮโคอัลคิล, เฮเทอโรเอริล, เฮเทอโรไฮโคอัลคิล, เอริลอัลคิล, เฮเทอโรเอริลอัลคิล, ไฮโคอัลคิลอัลคิล หรือ เฮเทอโรไฮโคอัลคิลอัลคิล ดังกล่าว จะถูกแทนที่อย่างเลือกได้ด้วย 1, 2, หรือ 3 หมู่แทนที่ ถูกเลือกได้อย่างเป็นอิสระจาก OH, CN, อะมิโน, ฮาโล, C_{1-6} อัลคิล, C_{1-6} ฮาโลอัลคิล, ฮาโลซัลฟานิล, เอริล, เอริลอัลคิล, เฮเทอโรเอริล, เฮเทอโรเอริลอัลคิล, ไฮโคอัลคิล และ เฮเทอโรไฮโคอัลคิล;</p> <p>R^c และ R^d ถูกเลือกอย่างเป็นอิสระจาก H, C_{1-10} อัลคิล, C_{1-6} ฮาโลอัลคิล, C_{2-6} อัลคีนิล, C_{2-6} อัลคีนิล, เอริล, เฮเทอโรเอริล, ไฮโคอัลคิล, เฮเทอโรไฮโคอัลคิล, เอริลอัลคิล, เฮเทอโรเอริลอัลคิล, ไฮโคอัลคิลอัลคิล และ เฮเทอโรไฮโคอัลคิลอัลคิล, ที่ซึ่ง C_{1-10} อัลคิล, C_{1-6} ฮาโลอัลคิล, C_{2-6} อัลคีนิล, C_{2-6} อัลคีนิล, เอริล, เฮเทอโรเอริล, ไฮโคอัลคิล, เฮเทอโรไฮโคอัลคิล, เอริลอัลคิล, เฮเทอโรเอริลอัลคิล, ไฮโคอัลคิลอัลคิล หรือ เฮเทอโรไฮโคอัลคิลอัลคิล ดังกล่าว จะถูกแทนที่อย่างเลือกได้ด้วย 1, 2, หรือ 3</p>

คำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้	เอกสารหมายเลข 1 (US2007135461A1)
	หมู่แทนที่ ถูกเลือกได้อย่างเป็นอิสระจาก OH, CN, อะมิโน, ฮาโล, C ₁₋₆ อัลคิล, C ₁₋₆ ฮาโลอัลคิล, ฮาโลซัลฟานิล, C ₁₋₆ ฮาโลอัลคิล, เอริล, เอริลอัลคิล, เฮเทอโรเอริล, เฮเทอโรเอริลอัลคิล, ไฮโคอัลคิล และ เฮเทอโรไฮโคอัลคิล;

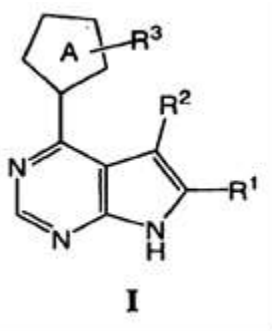
ตารางที่ 3: การเปรียบเทียบหมู่แทนที่ของสูตร II จากคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้และสิ่งที่ได้เปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 1 (หมู่แทนที่ที่เหมือนกันจะแสดงไว้เป็นตัวอักษรหนา)

คำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้	เอกสารหมายเลข 1 (US2007135461A1)
<p>R⁵ และ R⁶ ถูกเลือกอย่างเป็นอิสระจาก H, F, CN, OH, C₁₋₄อัลคิล, เบนซิลออกซี, C₂₋₈ไดอัลคิลอะมิโนซัลโฟนิล, และเฮเทอโรเอริลที่มีสมาชิก 5, ที่ซึ่งอัลคิลดังกล่าวจะถูกแทนที่อย่างเลือกได้โดย 1, 2, หรือ 3 หมู่แทนที่ที่เลือกได้จาก F, OH, CN, และ C₁₋₄alkoxy, และที่ซึ่งเฮเทอโรเอริลที่มีสมาชิก 5 ดังกล่าวจะถูกแทนที่อย่างเลือกได้ด้วย C₁₋₄อัลคิล, ที่ซึ่งเมื่อหนึ่งใน R⁵ และ R⁶ คือ OH, จากนั้น R⁵ และ R⁶ จะไม่ใช่ CN หรือ F</p>	<p>(Cy¹ ...) ถูกแทนที่อย่างเลือกได้โดย 1, 2, 3, 4 หรือ 5 หมู่แทนที่ ถูกเลือกได้อย่างเป็นอิสระจาก ฮาโล, C₁₋₄ อัลคิล, C₂₋₄ อัลคีนิล, C₂₋₄ อัลคีนิล, C₁₋₄ ฮาโลอัลคิล, ฮาโลซัลฟานิล, C₁₋₄ ไฮดรอกซีอัลคิล, C₁₋₄ ไฮยาโนอัลคิล, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, และ S(O)₂NR^cR^d;</p> <p>R^a เลือกได้จาก H, C₁₋₆ อัลคิล, C₁₋₆ ฮาโลอัลคิล, C₂₋₆ อัลคีนิล, C₂₋₆ อัลคีนิล, เอริล, ไฮโคอัลคิล, เฮเทอโรเอริล, เฮเทอโรไฮโคอัลคิล, เอริลอัลคิล, เฮเทอโรเอริลอัลคิล, ไฮโคอัลคิลอัลคิล และ เฮเทอโรไฮโคอัลคิลอัลคิล, ที่ซึ่ง C₁₋₆ อัลคิล, C₁₋₆ ฮาโลอัลคิล,</p>

คำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้	เอกสารหมายเลข 1 (US2007135461A1)
	<p>C₂₋₆ อัลคีนิล, C₂₋₆ อัลคีนิล, เอริล, ไฮโคลอัลคิล, เฮเทอโรเอริล, เฮเทอโรไฮโคลอัลคิล, เอริลอัลคิล, เฮเทอโรเอริลอัลคิล, ไฮโคลอัลคิลอัลคิล หรือ เฮเทอโรไฮโคลอัลคิลอัลคิล ดังกล่าว จะถูกแทนที่อย่างเลือกได้ด้วย 1, 2 หรือ 3 หมู่แทนที่ ถูกเลือกได้อย่างเป็นอิสระจาก OH, CN, อะมิโน, ฮาโล, C₁₋₆ อัลคิล, C₁₋₆ ฮาโลอัลคิล, ฮาโลซัลฟานิล, เอริล, เอริลอัลคิล, เฮเทอโรเอริล, เฮเทอโรเอริลอัลคิล, ไฮโคลอัลคิล และ เฮเทอโรไฮโคลอัลคิล;</p> <p>R^c และ R^d ถูกเลือกอย่างเป็นอิสระจาก H, C₁₋₁₀ อัลคิล, C₁₋₆ ฮาโลอัลคิล, C₂₋₆ อัลคีนิล, C₂₋₆ อัลคีนิล, เอริล, เฮเทอโรเอริล, ไฮโคลอัลคิล, เฮเทอโรไฮโคลอัลคิล, เอริลอัลคิล, เฮเทอโรเอริลอัลคิล, ไฮโคลอัลคิลอัลคิล และ เฮเทอโรไฮโคลอัลคิลอัลคิล, ที่ซึ่ง C₁₋₁₀ อัลคิล, C₁₋₆ ฮาโลอัลคิล, C₂₋₆ อัลคีนิล, C₂₋₆ อัลคีนิล, เอริล, เฮเทอโรเอริล, ไฮโคลอัลคิล, เฮเทอโรไฮโคลอัลคิล, เอริลอัลคิล, เฮเทอโรเอริลอัลคิล, ไฮโคลอัลคิลอัลคิล หรือ เฮเทอโรไฮโคลอัลคิลอัลคิล ดังกล่าว จะถูกแทนที่อย่างเลือกได้ด้วย 1, 2 หรือ 3 หมู่แทนที่ ถูกเลือกได้อย่างเป็นอิสระจาก OH, CN, อะมิโน, ฮาโล, C₁₋₆ อัลคิล, C₁₋₆ ฮาโลอัลคิล, ฮาโลซัลฟานิล, C₁₋₆ ฮาโลอัลคิล, เอริล, เอริลอัลคิล, เฮเทอโรเอริล, เฮเทอโรเอริลอัลคิล, ไฮโคลอัลคิล และ เฮเทอโรไฮโคลอัลคิล;</p>

ความแตกต่างระหว่างสารประกอบสูตร II ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้และสารประกอบตามสูตร I จากเอกสารหมายเลข 1 มีเพียง เอกสารหมายเลข 1 ไม่ได้เปิดเผยเฮเทอโรอิลที่มีวงห้าเหลี่ยม (5-membered heteroaryl) ที่เป็นไปได้ของ R^5 และ R^6 อย่างไรก็ตามสิ่งนี้ได้ถูกเปิดเผยไว้แล้วในเอกสารหมายเลข 2 (WO2007119474) ทั้งนี้ เอกสารหมายเลข 2 ยังอ้างถึงตัวยับยั้ง Janus kinases ของสูตร I ที่มี 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine เหมือนกัน เป็นโครงสร้างหลักที่ซึ่ง (รูปที่ 7):

- R^1 และ R^2 คือ $(C_{1-2} \text{ aliphatic})_p-R^4$ และ $(C_{1-2} \text{ aliphatic})_d-R^5$ ตามลำดับ p และ d คือ O, R^4 และ R^5 คือ H
- A คือ โมโนไซคลิกเฮเทอโรอิลที่มีห้าเหลี่ยม (5-membered monocyclic heteroaryl), ที่มีสองไนโตรเจนอะตอม
- R^3 คือ $-(U)_m-X$;
 - m คือ O;
 - X คือ C_{3-10} ไฮโคโลอะลิฟาติกถูกแทนที่อย่างเลือกได้ด้วย 1 ถึง 4 J^x
 - J^x คือ $-(L)_n-CN$; L คือ C_{1-6} อะลิฟาติก และ n คือ หนึ่ง,
 - J^x คือ $-(L)_n-$ เฮเทอโรอิล 5-10 สมาชิก) และ n คือ ศูนย์



รูปที่ 7. สูตรโครงสร้างแบบมาร์คุซ I จากเอกสารหมายเลข 2, ข้อถือสิทธิ 1

ดังนั้น สารประกอบตามสูตร I, III และ IV ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้จึงได้ถูกเปิดเผยไว้แล้วโดยสูตร I จากเอกสารหมายเลข 1; และสารประกอบตามสูตร II ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้ได้ถูก

เปิดเผยไว้แล้วโดยสูตร I จากเอกสารหมายเลข 1 และในสูตร I จากเอกสารหมายเลข 2 จึงกล่าวได้ว่าคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้ไม่มีความใหม่ ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร

เหตุผลข้อที่ 2: คำขอรับสิทธิบัตรนี้ไม่มีชั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น

ปัญหาที่ได้รับการแก้ไขคือ เพื่อให้มี “สารใหม่หรือสารที่ได้รับการปรับปรุงซึ่งยับยั้งไคเนส เช่น เจนัสไคเนส (Janus kinases)” เพื่อรักษาโรคที่ประกอบด้วย ตัวอย่างเช่น ความผิดปกติของการอักเสบ และความผิดปกติของภูมิแพ้ตนเอง ตลอดจนโรคมะเร็ง สารประกอบประกอบด้วยอนุพันธ์ของอะเซทิดีนและไซโคลบิวเทน ร่วมกับไพร์โรโล[2,3-b]ไพริมิดีน โมอิตี (pyrrolo[2,3-b]pyrimidine moiety)

ตามที่แสดงไว้ข้างต้น สารประกอบตามสูตร I, III และ IV (substituted azetidine moiety) ที่ได้ถูกเปิดเผยไว้ในคำขอรับสิทธิบัตรฉบับนี้นั้นได้ถูกเปิดเผยไว้เรียบร้อยแล้วในเอกสารหมายเลข 1 (สูตร I, ข้อถ้อยสิทธิที่ 1), จึงถือว่าเอกสารหมายเลข 1 เป็นศิลปวิทยาการที่ใกล้เคียงที่สุด และสารประกอบตามสูตร II (substituted cyclobutane moiety) จากคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้ยังได้ถูกเปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 1 และในเอกสารหมายเลข 2 (สูตร I, ข้อถ้อยสิทธิที่ 1) โดยเอกสารหมายเลข 1 และเอกสารหมายเลข 2 ได้แสดงตัวยับยั้งของเฮเทอโรเอริลส์สที่หิวเทตไพร์โรโล[2,3-b]ไพริมิดีน (heteroaryl substituted pyrrolo[2,3-b]pyrimidines) JAK, ซึ่งใช้ประโยชน์ในการรักษาโรค ยกตัวอย่างเช่น โรคที่เกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกัน, ความผิดปกติของผิวหนัง, ความผิดปกติของการเจริญของมัยอีลอยด์, โรคมะเร็ง ยิ่งไปกว่านั้น เอกสารหมายเลข 3 WO2006/067529 ยื่นคำขอระหว่างประเทศเมื่อ 21/12/2005 ได้เปิดเผยอนุพันธ์ของอะเซทิดีน (azetidine) ซึ่งเป็นตัวยับยั้งตัวขนส่ง Glyt1 โกลซีน (สูตร I, ข้อถ้อยสิทธิ 1, เอกสารหมายเลข 3)

ดังนั้นเอกสารหมายเลข 1 และเอกสารหมายเลข 2 จึงได้สอนไว้แล้วว่าสารประกอบ ซับสทิทิวเทต 4-(1H-ไพราโซล-4-อิล)-7H-ไพร์โรโล[2,3-d]ไพริมิดีน มีประโยชน์เป็นตัวยับยั้ง JAK1 และ JAK2 (ปัญหาทางเทคนิคที่จะถูกแก้ไข) ดังนั้น ด้วยการสอนไว้แล้วของเอกสารหมายเลข 1, 2 และ 3 บุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปวิทยาการจะได้รับการกระตุ้นให้ตรวจสอบสารประกอบที่เป็นตัวยับยั้ง JAK จากโครงสร้าง 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine ที่ถูกแทนที่โดยสับสทิทิวเทตอะเซทิดีน/ไซโคลบิวเทน โมอิตี (azetidine/cyclobutane moiety)

ยิ่งไปกว่านั้น คำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้ได้แสดงหนึ่งตารางที่เกี่ยวกับฤทธิ์ยับยั้ง JAK1/2 ของสารประกอบ (ตารางที่ 3, หน้าที่ 155, WO2009/114512). ฤทธิ์ของสารประกอบสามตัวจะถูกแสดงไว้ในการเปรียบเทียบกับสารประกอบ 5 ตัวที่ได้เปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 1 สารประกอบสามตัวที่ถูกนำมาใช้เพื่อทำการทดสอบจากคำขอรับสิทธิบัตรปัจจุบันมีอะเซทิดีน (azetidine) ที่ถูกแทนที่ด้วยหมู่เอทิลซัลโฟนิล (ethylsulfonyl)

- ตัวอย่างที่ 1 หมายถึงเกลือไตรฟลูออโรอะซิติกแอซิด (trifluoroacetic acid) (TFA) ของ Baricitinib
- ตัวอย่างที่ 82 หมายถึง [1-ethylsulfonyl-3-[3-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrrol-1-yl]azetidin-3-yl]acetonitrile
- ตัวอย่างที่ 83 หมายถึงเกลือ TFA ของ 4-{1-[1-(ethylsulfonyl)-3-(fluoromethyl)azetidin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine

สารประกอบเปรียบเทียบจากเอกสาร 1 คือ:

1. {1-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclopentyl}acetonitrile
2. {1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclopentyl}acetonitrile
3. 3-{1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclopentyl}propanenitrile
4. {1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclohexyl}acetonitrile
5. N'-cyano-4-(cyanomethyl)-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboximidate

ตารางที่ 3, หน้า 155, WO2009/114512

สารประกอบ	JAK2 IC ₅₀ (nM)	JAK1 IC ₅₀ (nM)	INA-6 IC ₅₀ (nM)
ตัวอย่างที่ 1	0.3	1.1	148
ตัวอย่างที่ 82	0.3	1.3	NA
ตัวอย่างที่ 83	1.5	5.5	NA
การเปรียบเทียบที่ 1	1.4	7.6	1138
การเปรียบเทียบที่ 2	1.2	2.2	505
การเปรียบเทียบที่ 3	22	93	1900
การเปรียบเทียบที่ 4	2.4	6.3	431
การเปรียบเทียบที่ 5	3.7	1	2250

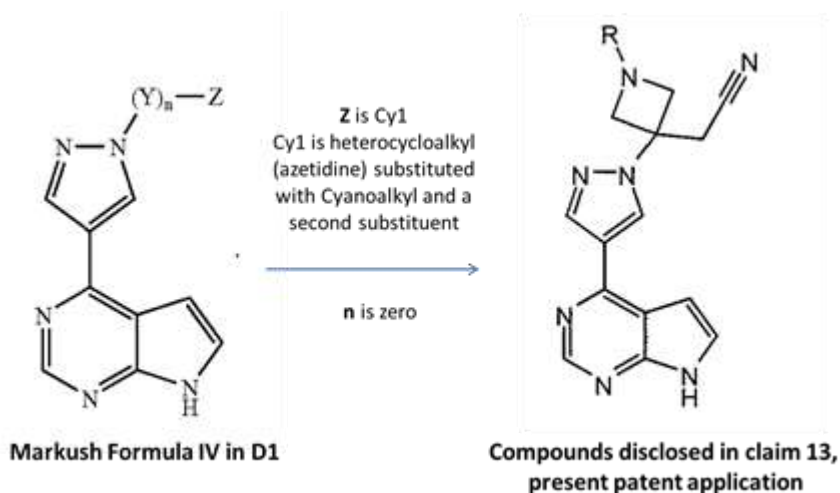
มันไม่เป็นที่ประจักษ์ชัดว่าทำไมผู้ขอรับสิทธิบัตรเลือกเฉพาะสารประกอบ 5 ตัวที่นำมาใช้ในการเปรียบเทียบกับเอกสารหมายเลข 1 ที่เปิดเผยสารประกอบหลายตัวที่มีความคล้ายคลึงกับสารประกอบจากคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้งนี้มากกว่า (ยกตัวอย่างเช่น สารประกอบ 511 จากเอกสารหมายเลข 1) ยิ่งไปกว่านั้นไม่

มีสารประกอบที่ถูกทดสอบที่มีสมบัติทิวเทตไฮโคลบิวเทนโมอิดี้ (สูตร II ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้) ซึ่งไม่ทำให้เชื่อได้ว่าจะอ้างได้ว่าสารประกอบสูตร II นั้นสามารถแก้ปัญหาทางเทคนิค

สรุป: บุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปวิทยาการที่ได้รับความรู้ที่ได้เปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 1, 2 และ 3 จะทำให้ได้มายังสารประกอบตามสูตร I-IV เป็นตัวยับยั้ง JAK อีกนัยหนึ่งสารประกอบที่ถูกอ้างสิทธิที่รวมถึง baricitinib จึงเป็นที่ประจักษ์แก่บุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปวิทยาการในมุมมองของการสอนในศิลปวิทยาการก่อนหน้า ดังนั้น ข้อถ้อยสิทธิ 1, 18 จึงไม่มีขั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร

เหตุผลข้อที่ 3: ข้อถ้อยสิทธิที่ 13 ขาดความใหม่

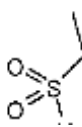
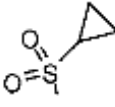
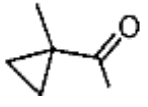
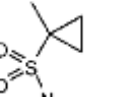
ข้อถ้อยสิทธิที่ 13 อ้างถึงสารประกอบ 38 ตัว ที่ได้จากสูตร I หรือเกลือที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมของมัน สารประกอบทั้งหมดมีโครงสร้างแกนเหมือนกัน, แตกต่างกันตรงการแทนที่ส่วนปลาย (-R, รูปที่ 8) โครงสร้างแกนที่เหมือนกันได้ถูกเปิดเผยไว้เรียบร้อยแล้วในข้อถ้อยสิทธิ 1 และ 45 ของเอกสารหมายเลข 1 ทั้งนี้เอกสารหมายเลข 1 ได้อธิบายสารประกอบเฮเทอโรแอริลซัสสทิทิวเทตไพร์โรโล[2,3-b]ไพริมิดีน (heteroaryl substituted pyrrolo[2,3-b]pyrimidines) ซึ่งเป็นมอดูเลเตอร์ของฤทธิ์ของ Janus kinases และเอกสารหมายเลข 1 ถือได้ว่าเป็นศิลปวิทยาการก่อนหน้าที่ใกล้เคียงที่สุด (เอกสารหมายเลข 1 เปิดเผยสูตร I) ที่มีซัสสทิทิวเทต 4-(1H-ไพราซอล-4-อิล)-7H-ไพร์โรโล[2,3-d]ไพริมิดีน (substituted 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine) เป็นโครงสร้างหลัก (รูปที่ 8, ข้อถ้อยสิทธิที่ 45, หน้า 204 ของเอกสารหมายเลข 1)

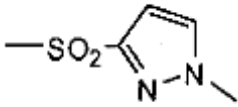
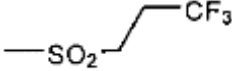


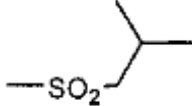
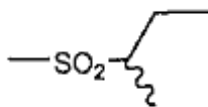
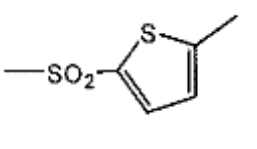
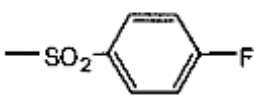
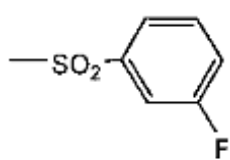
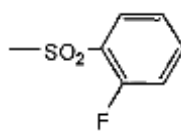
รูปที่ 8 โครงสร้างแกนของสารประกอบตามข้อถ้อยสิทธิ 13 ในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้เหมือนกับสารประกอบที่
ได้ถูกเปิดเผยไว้ในสูตร IV ในเอกสารหมายเลข 1 (ข้อถ้อยสิทธิ 45 และ 1)

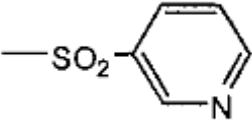
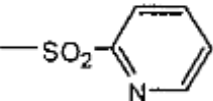
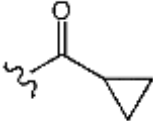
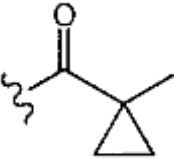
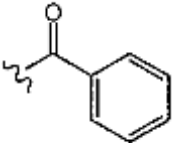
หมู่แทนที่ตัวที่สองของสารประกอบตามข้อถือสิทธิ 13 ในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้ (-R, รูปที่ 8) ยังได้ถูกเปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 1 ดังแสดงไว้ในตารางที่ 4

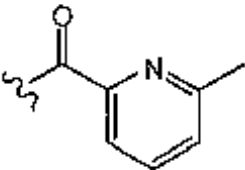
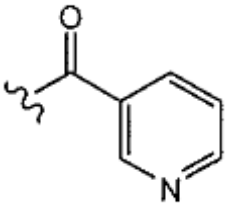
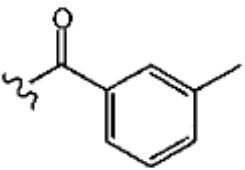
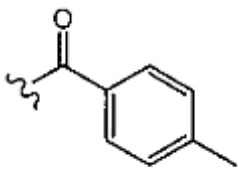
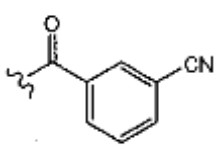
ตารางที่ 4: สารประกอบที่ถูกเปิดเผยไว้ในข้อถือสิทธิ 13 ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้อง และการแทนที่ที่เหมาะสมของสูตร IV ที่ถูกอ้างไว้ในเอกสารหมายเลข 1 (ข้อถือสิทธิที่ 1)

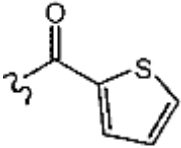
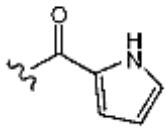
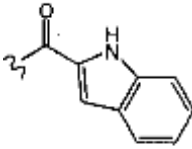
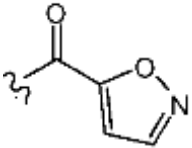
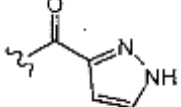
สารประกอบตามข้อถือสิทธิ 13	หมู่แทนที่ -R ในคำขอรับสิทธิบัตรฉบับนี้	หมู่แทนที่ที่ถูกอ้างในเอกสารหมายเลข 1 (ข้อถือสิทธิ 1, หมู่แทนที่ตัวที่สองของ Cy (Z))
{l-(ethylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-lH-pyrazol-l-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile		$S(O)_2R^{b^*}$ และ R^{b^*} คือ C1-6-อัลคิล
l-(cyclopropylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-lH-pyrazol-l-yl]azetidin-3-ylacetonitrile;		$S(O)_2R^{b^*}$ และ R^{b^*} คือ ไซโคลอัลคิล
l-[(l-methylcyclopropyl)carbonyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-lH-pyrazol-l-yl]azetidin-3-ylacetonitrile;		$C(O)R^{b^*}$ และ R^{b^*} คือ ไซโคลอัลคิล ที่ถูกแทนที่ด้วย C_{1-6} อัลคิล
l-[(l-methylcyclopropyl)sulfonyl]-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-lH-pyrazol-l-yl]azetidin-3-ylacetonitrile;		$S(O)_2R^{b^*}$ และ R^{b^*} คือ ไซโคลอัลคิล ที่ถูกแทนที่ด้วย C_{1-6} อัลคิล
l-(methylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-lH-pyrazol-l-yl]azetidin-3-ylacetonitrile;	$-SO_2Me$	$S(O)_2R^{b^*}$ และ R^{b^*} คือ C1-6-อัลคิล
{l-(phenylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-lH-pyrazol-l-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile;	$-SO_2Ph$	$S(O)_2R^{b^*}$ และ R^{b^*} คือ แอริล

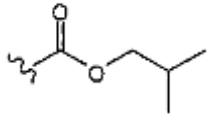
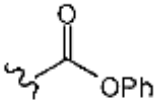
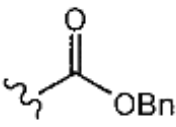
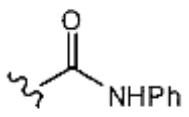
สารประกอบตามข้อถ้อยสิทธิ 13	หมู่แทนที่ -R ในคำขอรับสิทธิบัตรฉบับนี้	หมู่แทนที่ที่ถูกอ้างในเอกสารหมายเลข 1 (ข้อถ้อยสิทธิ 1, หมู่แทนที่ตัวที่สองของ Cy (Z))
{l-(isopropylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-lH-pyrazol-l-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile;	-SO ₂ 'Pr	S(O) ₂ R ^b และ R ^b คือ C1-6-อัลคิล
{l-(propylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-lH-pyrazol-l-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile;	-SO ₂ ''Pr	S(O) ₂ R ^b และ R ^b คือ C1-6-อัลคิล
{l-(butylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-lH-pyrazol-l-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile;	-SO ₂ ''Bu	S(O) ₂ R ^b และ R ^b คือ C1-6-อัลคิล
{l-(tert-butylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-lH-pyrazol-l-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile;	-SO ₂ 'Bu	S(O) ₂ R ^b และ R ^b คือ C1-6-อัลคิล
3-(cyanomethyl)-N,N-dimethyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-lH-pyrazol-1-y 1] azetidine- 1 - sulfonamide;	-SO ₂ NMe ₂	S(O) ₂ NR ^c R ^d และ R ^c R ^d คือ C ₁₋₁₀ อัลคิล
{l-[(l-methyl-lH-pyrazol-3-yl)sulfonyl]-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1 H-pyrazol- 1 -y l]az etidin-3-y 1 } acetonitrile;		S(O) ₂ R ^b และ R ^b คือ เฮเทอโรออร์บิล ที่ถูกแทนที่ด้วย C ₁₋₆ อัลคิล
{3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-lH-pyrazol-l-yl]-l-[(3,3,3-trifluoropropyl)sulfonyl]azetidin-3-yl}acetonitrile;		S(O) ₂ R ^b และ R ^b คือ C1-6-อัลคิล ที่ถูกแทนที่ด้วย ฮาโล

สารประกอบตามข้อถ้อยสิทธิ 13	หมู่แทนที่ -R ในคำขอรับสิทธิบัตรฉบับนี้	หมู่แทนที่ที่ถูกอ้างในเอกสารหมายเลข 1 (ข้อถ้อยสิทธิ 1, หมู่แทนที่ตัวที่สองของ Cy (Z))
{l-(isobutylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-lH-pyrazol-l-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile;		$S(O)_2R^{b^*}$ และ R^{b^*} คือ C1-6-อัลคิล
{l-(sec-butylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-lH-pyrazol-l-yl]azetidin-3-yl} acetonitrile;		$S(O)_2R^{b^*}$ และ R^{b^*} คือ C1-6-อัลคิล
{l-[(5-methyl-2-thienyl)sulfonyl]-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-lH-pyrazol-l-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile;		$S(O)_2R^{b^*}$ และ R^{b^*} คือ เฮเทอโรเอริล ที่ถูกแทนที่ด้วย C ₁₋₆ อัลคิล
{l-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]-3-[4-(7H-pyrrolo[2, 3-d]pyrimidin-4-yl)-lH-pyrazol-l-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile;		$S(O)_2R^{b^*}$ และ R^{b^*} คือ แอริล ที่ถูกแทนที่ด้วย ฮาโล
{l-[(3-fluorophenyl)sulfonyl]-3-[4-(7H-pyrrolo[2, 3-d]pyrimidin-4-yl)-lH-pyrazol-l-yl]azetidin-3-yl} acetonitrile;		$S(O)_2R^{b^*}$ และ R^{b^*} คือ แอริล ที่ถูกแทนที่ด้วย ฮาโล
{l-[(2-fluorophenyl)sulfonyl]-3-[4-(7H-pyrrolo[2, 3-d]pyrimidin-4-yl)-lH-pyrazol-l-yl]azetidin-3-yl} acetonitrile;		$S(O)_2R^{b^*}$ และ R^{b^*} คือ แอริล ที่ถูกแทนที่ด้วย ฮาโล

สารประกอบตามข้อถ้อยสิทธิ 13	หมู่แทนที่ -R ในคำขอรับสิทธิบัตรฉบับนี้	หมู่แทนที่ที่ถูกอ้างในเอกสารหมายเลข 1 (ข้อถ้อยสิทธิ 1, หมู่แทนที่ตัวที่สองของ Cy (Z))
{l-(pyridin-3-ylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-lH-pyrazol-l-y l]azetidin-3-yl} acetonitrile;		$S(O)_2R^{b^*}$ และ R^{b^*} คือ เฮเทอโรเออร์ล
{l-(pyridin-2-ylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-lH-pyrazol-l-y l]azetidin-3-y 1} acetonitrile;		$S(O)_2R^{b^*}$ และ R^{b^*} คือ เฮเทอโรเออร์ล
{l-(cyclopropylcarbonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-lH-pyrazol-l-yl]azetidin-3-yl} acetonitrile;		$C(O)R^{b^*}$ และ R^{b^*} คือ ไชโคลอัลคิล
l-[(l-methylcyclopropyl)carbonyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-lH-pyrazol-l-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile;		$C(O)R^{b^*}$ และ R^{b^*} คือ ไชโคลอัลคิล ที่ถูกแทนที่ด้วย C_{1-6} อัลคิล
{l-benzoyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-lH-pyrazol-l-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile;		$C(O)R^{b^*}$ และ R^{b^*} คือ แอร์ล

สารประกอบตามข้อถ้อยสิทธิ 13	หมู่แทนที่ -R ในคำขอรับสิทธิบัตรฉบับนี้	หมู่แทนที่ที่ถูกอ้างในเอกสารหมายเลข 1 (ข้อถ้อยสิทธิ 1, หมู่แทนที่ตัวที่สองของ Cy (Z))
{l-[(6-methylpyridin-2-yl)carbonyl]-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-lH-pyrazol-l-yl]azetid in-3-yl}acetonitrile;		C(O)R ^b และ R ^b คือ เฮเทอโรเอริล ที่ถูกแทนที่ด้วย C ₁₋₆ อัลคิล
{l-(pyridin-3-ylcarbonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-lH-pyrazol-l-yl]azetid in-3-yl}acetonitrile;		C(O)R ^b และ R ^b คือ เฮเทอโรเอริล
{1-(3-methylbenzoyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)- 1 H-pyrazol- 1 -yl]azetid in-3-yl}acetonitrile;		C(O)R ^b และ R ^b คือ แอริล ที่ถูกแทนที่ด้วย C ₁₋₆ อัลคิล
{l-(4-methylbenzoyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-lH-pyrazol-l-yl]azetid in-3-yl}acetonitrile;		C(O)R ^b และ R ^b คือ แอริล ที่ถูกแทนที่ด้วย C ₁₋₆ อัลคิล
3-({3-(cyanomethyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-lH-pyrazol-l-yl 1] azetid in- 1 -y 1 } carbony l)benzonitrile;		C(O)R ^b และ R ^b คือ แอริล ที่ถูกแทนที่ด้วย CN

สารประกอบตามข้อถ้อยสิทธิ 13	หมู่แทนที่ -R ในคำขอรับสิทธิบัตรฉบับนี้	หมู่แทนที่ที่ถูกอ้างในเอกสารหมายเลข 1 (ข้อถ้อยสิทธิ 1, หมู่แทนที่ตัวที่สองของ Cy (Z))
[3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1 H-pyrazol-1-yl]-1-(2-thienylcarbonyl)azetidin-3-yl]acetonitrile;		C(O)R ^b และ R ^b คือ เฮเทอโรเอрил
[3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1 H-pyrazol-1-yl]-1-(1H-pyrrol-2-ylcarbonyl)azetidin-3-yl]acetonitrile;		C(O)R ^b และ R ^b คือ เฮเทอโรเอрил
{l-(1H-indol-2-ylcarbonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile;		C(O)R ^b และ R ^b คือ เฮเทอโรเอрил
{l-(isoxazol-5-ylcarbonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile;		C(O)R ^b และ R ^b คือ เฮเทอโรเอрил
{ 1 -(1H-pyrazol-3-ylcarbonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1 H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile;		C(O)R ^b และ R ^b คือ เฮเทอโรเอрил

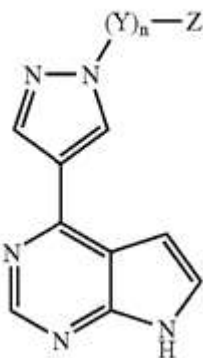
สารประกอบตามข้อถ้อยสิทธิ 13	หมู่แทนที่ -R ในคำขอรับสิทธิบัตรฉบับนี้	หมู่แทนที่ที่ถูกอ้างในเอกสารหมายเลข 1 (ข้อถ้อยสิทธิ 1, หมู่แทนที่ตัวที่สองของ Cy (Z))
isobutyl 3-(cyanomethyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidine-1-carboxylate;		C(O)OR ^a และ R ^a คือ C ₁₋₆ อัลคิล,
phenyl 3-(cyanomethyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidine-1-carboxylate;		C(O)OR ^a และ R ^a คือ C ₁₋₆ แอริล
benzyl 3-(cyanomethyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidine-1-carboxylate; และ		C(O)OR ^a และ R ^a คือ C ₁₋₆ แอริล
3-(cyanomethyl)-N-phenyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidine-1-carboxamide;		C(O)NR ^c R ^d และ R ^c และ R ^d คือ H และ, แอริล,

สรุป: สารประกอบที่ได้รับการคัดเลือกตามที่ถูกอ้างสิทธิในข้อถ้อยสิทธิ 13 ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้งนี้ได้มีการเปิดเผยไว้เรียบร้อยแล้วในเอกสารหมายเลข 1 ดังนั้นจึงขาดความใหม่ ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร

เหตุผลข้อที่ 4: ข้อถ้อยสิทธิที่ 14 ขาดความใหม่

จากข้อถ้อยสิทธิที่ 14 ที่อ้างถึงสารประกอบ [1-ethylsulfonyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl]acetonitrile (Baricitinib) หรือเกลือที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมของมัน

จากสิทธิบัตร US2007135461A (เอกสารหมายเลข 1) ได้อธิบายสารประกอบเฮเทอโรแอริลส์สับสทิทิวเทดไพร์โรโล[2,3-b]ไพริมิดีน (heteroaryl substituted pyrrolo[2,3-b]pyrimidines) ซึ่งเป็นมอดูเลเตอร์ของฤทธิ์ของ Janus kinases และเอกสารหมายเลขหนึ่งถือได้ว่าเป็นศิลปะวิทยาการก่อนหน้าที่ใกล้เคียงที่สุด เอกสารหมายเลข 1 เปิดเผยสารประกอบที่ได้มาจากสูตรแบบมาร์คุซ IV ที่มีสับสทิทิวเทด 4-(1H-ไพราซอล-4-อิล)-7H-ไพร์โรโล[2,3-d]ไพริมิดีน (substituted 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine) เป็นโครงสร้างหลัก (รูปที่ 9, ข้อถ้อยสิทธิที่ 45, หน้า 204 ของเอกสารหมายเลข 1) ที่เป็นหน่วยย่อยของฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่มีอยู่ในสารประกอบ Baricitinib

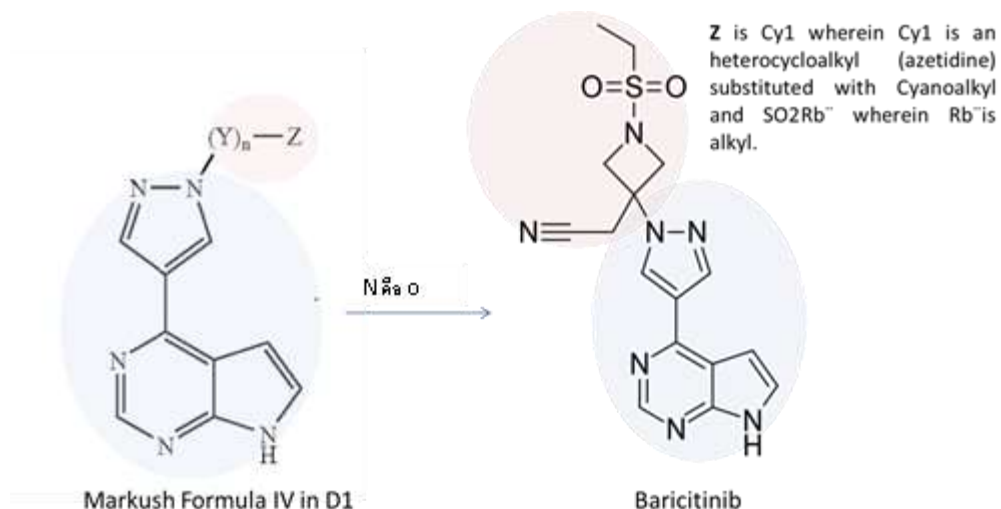


รูปที่ 9. สูตรโครงสร้างแบบมาร์คุซ IV ของเอกสารหมายเลข 1 (ข้อถ้อยสิทธิที่ 45): อนุพันธ์ของ 4-(1H-ไพราซอล-4-อิล)-7H-ไพร์โรโล[2,3-d]ไพริมิดีน (4-(1H-pyrazol-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine)

ที่ซึ่ง:

- n คือ ศูนย์ (หน้าที่ 201)
- Z คือ Cy1 Cy1 คือ heterocycloalkyl ที่ถูกแทนที่ด้วย 2 หมู่แทนที่: ไฮยาโนอัลคิล และ SO₂Rb" และ Rb" คือ C1-6-อัลคิล (หน้าที่ 199)

ดังนั้น เมื่อการแทนที่ที่เหมาะสมเกิดขึ้น (ข้อถ้อยสิทธิที่ 1 และ 45 จากเอกสารหมายเลข 1) สารประกอบ Baricitinib (ถูกอ้างสิทธิโดยเฉพาะในข้อถ้อยสิทธิ 14 ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้) ได้ถูกรวมโดยสูตรโครงสร้างแบบมาร์คุซ IV ของเอกสารหมายเลข 1 (รูปที่ 10)

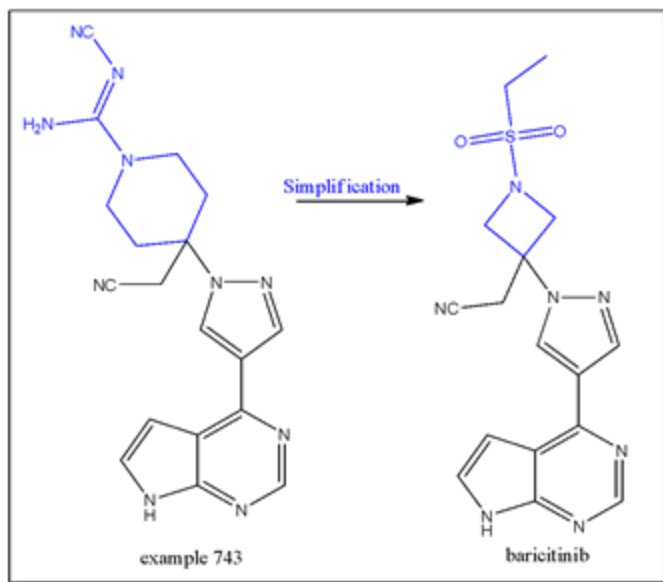


รูปที่ 10 Baricitinib ได้มาจากสูตรโครงสร้างแบบมาร์คุช IV ของเอกสารหมายเลข 1

สรุป: ข้อถ้อยสิทธิ์ที่ 14 ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้งนี้ขาดความใหม่ เนื่องจากสูตรโครงสร้างแบบมาร์คุช IV ของเอกสารหมายเลข 1 ได้เปิดเผยสารประกอบที่มีโครงสร้างเหมือนกับ Baricitinib ไว้แล้ว

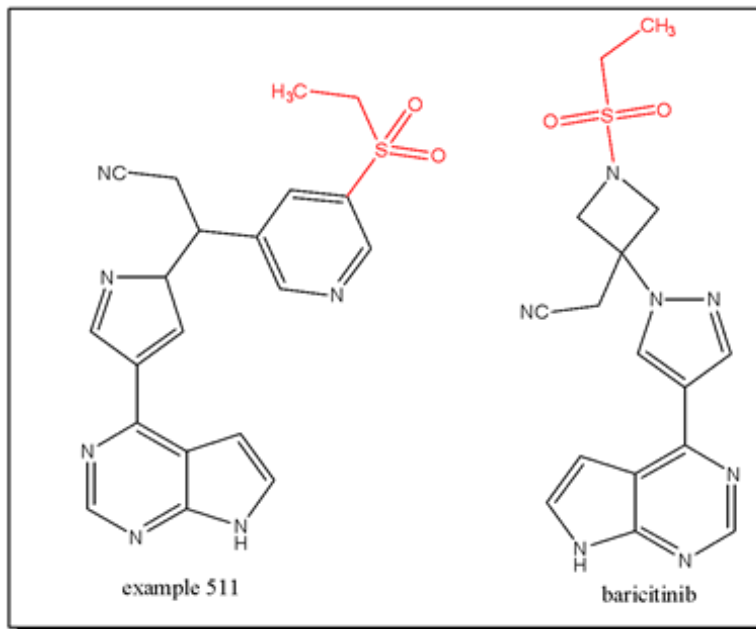
เหตุผลข้อที่ 5: ข้อถ้อยสิทธิ์ที่ 14 ไม่มีขั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น

เนื่องจากเอกสารหมายเลข 1 ยังได้เปิดเผยสารประกอบที่มีความเฉพาะเจาะจง ยกตัวอย่างเช่น สารประกอบที่ได้เปิดเผยไว้ในตัวอย่างที่ 743 (ตารางที่ 14, หน้าที่ 184, เอกสารหมายเลข 1) มีความคล้ายคลึงทางโครงสร้างกับ Baricitinib อย่างมากดังแสดงไว้ในรูปที่ 12 อนุพันธ์นี้มีแกนโครงสร้างเหมือนกัน: 4-(1H-ไพราซอล-4-อิล)-7H-ไพร์โรโล[2,3-d]ไพริมิดีน (4-(1H-pyrazol-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine) ถูกติดเข้ากับเตตระซบสทิติวเทดคาร์บอน (tetrasubstituted carbon) และหนึ่งในการแทนที่ยังเป็น acetonitrile ในการแทนที่อื่นมี วงแหวนหกเหลี่ยม ไพเพอริดีนแทนที่อะเซทิดีน เมื่อการเปรียบเทียบกระทำขึ้นระหว่างไพเพอริดีน (piperidine) และอะเซทิดีน (azetidine) มันเป็นไปได้ที่จะเน้นการทำอย่างง่ายทางโมเลกุล: โดยเริ่มต้น การทำอย่างง่ายของวงแหวนหกเหลี่ยมไปเป็นวงแหวนสี่เหลี่ยมที่มีข้อจำกัดทางโครงสร้างที่มากขึ้น จากนั้นถูกติดเข้ากับวงแหวนที่มีหมู่ไซยาโนฟอร์มิมิดาไมด์ (cyanoformimidamide) แทนที่หมู่เอเทนซัลโฟนาไมด์ (ethane sulfonamide) ใน Baricitinib



รูปที่ 11. การเปรียบเทียบระหว่างสารประกอบที่เปิดเผยไว้
ในตัวอย่างที่ 743 ของเอกสารหมายเลข 1 และสารประกอบ baricitinib

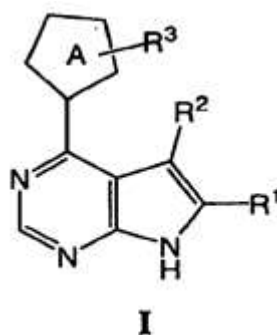
เอกสารหมายเลข 1 ยังเปิดเผยสารประกอบที่โครงสร้างพื้นฐานดังกล่าวที่ถูกเติมด้วยหมู่เอทิลซัลโฟนิล ดังตัวอย่างเช่น ในสารประกอบของตัวอย่างที่ 511 (ตารางที่ 11, หน้าที่ 129 ในเอกสารหมายเลข 1) รูปที่ 12 ให้การเปรียบเทียบระหว่างสารประกอบที่เปิดเผยไว้ในตัวอย่างที่ 511 ในเอกสารหมายเลข 1 และ Baricitinib ยิ่งไปกว่านั้นอีเทนซัลโฟนาไมด์โมอีตี (ethane sulfonamide moiety) ที่เหมือนกันจะถูกครอบคลุมโดยสูตรแบบมาร์คุช I ของเอกสารหมายเลข 1 ที่ซึ่ง Cy1 คือ เฮเทอโรไซโคลอัลคิล (heterocycloalkyl) (azetidine) ถูกแทนที่ด้วย 2 หมู่แทนที่: ไซยาโนอัลคิล (cyanoalkyl) และ SO₂Rb" และ Rb" คือ C1-6-อัลคิล



รูปที่ 12. การเปรียบเทียบระหว่างสารประกอบที่ได้เปิดเผยไว้
ในตัวอย่างที่ 511 ของเอกสารหมายเลข 1 และสารประกอบ baricitinib

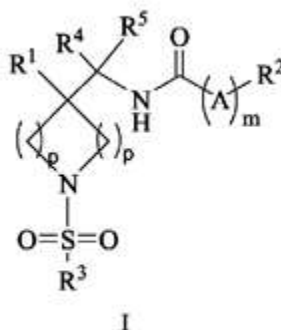
และจากเอกสารหมายเลข 2 (WO2007119474) ยังอ้างถึงตัวยับยั้งของ Janus kinases ตามสูตร I ที่มี 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine เหมือนกันเป็นโครงสร้างหลักที่ซึ่ง (รูปที่ 13) :

- R1 และ R2 คือ (C1-2 aliphatic)p-R4 และ (C1-2 aliphatic)d-R5, ตามลำดับ p และ d เป็น O, R4 และ R5 เป็น H
- A คือ โมโนไซคลิกเฮเทอโรเออร์ลที่มีห้าเหลี่ยม (5-membered monocyclic heteroaryl), ที่มี 2 ไนโตรเจนอะตอม



รูปที่ 13 สูตรแบบมาร์คุช I จากเอกสารหมายเลข 2 ข้อถือสิทธิ 1

เอกสารหมายเลข 3 เปิดเผยอนุพันธ์ของอะเซทิดีน (azetidine derivatives) เป็นตัวยับยั้งตัวขนส่ง Glyt1 ไกลซิน สูตรแบบมาร์คุซ I จากเอกสารหมายเลข 3 เปิดเผยสารประกอบที่มีอะเซทิดีนที่ถูกแทนที่ (substituted azetidine) ที่ไนโตรเจนจะถูกติดเข้ากับหมู่ซัลโฟน (sulfone group) และ R3 สามารถเป็นอัลคิล (alkyl) (รูปที่ 14) ที่มีโมอิตี้อะเซทิดีน-เอทิลซัลโฟนิลที่เหมือนกัน เป็น baricitinib



รูปที่ 14. สารประกอบ Azetidine ได้รับการเปิดเผยในเอกสารหมายเลข 3

เอกสารหมายเลข 1 และ 2 ได้สอนไว้ว่าสารประกอบซัสทีทิวเทต 4-(1H-ไพราซอล-4-อิล)-7H-ไพร์โรโล[2,3-d]ไพริมิดีน (substituted 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine) มีประโยชน์เป็นตัวยับยั้ง Jak1 และ Jak2 (ปัญหาทางเทคนิคที่ได้รับการแก้ไข) ดังนั้น บุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปะวิทยาการที่ได้รับการสอนด้วยเอกสารหมายเลข 1, 2 และ 3 จะได้รับการกระตุ้นให้ตรวจสอบสารประกอบที่เป็นตัวยับยั้ง JAK จากโครงสร้าง 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine ที่ถูกแทนที่โดยหมู่อะเซทิดีน-เอทิลซัลโฟนิล (azetidine-ethylsulfonyl group)

ยิ่งไปกว่านั้น คำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้งนี้แสดงหนึ่งตารางที่เกี่ยวข้องกับฤทธิ์ยับยั้ง JAK1/2 ของสารประกอบ (ตารางที่ 3, หน้า 155, WO2009/114512) ฤทธิ์ของสารประกอบ 3 ตัว จะแสดงไว้ในการเปรียบเทียบกับสารประกอบ 5 ตัวที่ได้เปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 1

ตารางที่ 3, หน้า 155, WO2009/114512

สารประกอบ	JAK2 IC ₅₀ (nM)	JAK1 IC ₅₀ (nM)	INA-6 IC ₅₀ (nM)
ตัวอย่างที่ 1	0.3	1.1	148
ตัวอย่างที่ 82	0.3	1.3	NA
ตัวอย่างที่ 83	1.5	5.5	NA

สารเปรียบเทียบที่ 1	1.4	7.6	1138
สารเปรียบเทียบที่ 2	1.2	2.2	505
สารเปรียบเทียบที่ 3	22	93	1900
สารเปรียบเทียบที่ 4	2.4	6.3	431
สารเปรียบเทียบที่ 5	3.7	1	2250

ตัวอย่างที่ 1 หมายถึง เกลือ trifluoroacetic acid (TFA) ของ Baricitinib ตัวอย่างที่ 82 หมายถึง [1-ethylsulfonyl-3-[3-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrrol-1-yl]azetidin-3-yl]acetonitrile และตัวอย่างที่ 83 หมายถึงเกลือ TFA ของ 4-{1-[1-(ethylsulfonyl)-3-(fluoromethyl)azetidin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine

สารประกอบเปรียบเทียบจากเอกสารหมายเลข 1 คือ:

1. {1-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclopentyl}acetonitrile
2. {1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclopentyl}acetonitrile
3. 3-{1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclopentyl}propanenitrile
4. {1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclohexyl}acetonitrile
5. N'-cyano-4-(cyanomethyl)-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]piperidine-1-carboximidate

Baricitinib ตามที่อ้างสิทธิในข้อถ้อยสิทธิที่ 14 ไม่อยู่ภายใต้การทดสอบทางชีววิทยา ซึ่งมันไม่เป็นที่ชัดเจนว่าทำไมผู้ขอรับสิทธิบัตรจึงเลือกสารประกอบที่มีความเฉพาะเจาะจง 5 ตัวนี้มาเปรียบเทียบ เอกสารหมายเลข 1 ได้เปิดเผยสารประกอบหลายตัวที่มีอนุพันธ์ซัลโฟนิลเป็นหมู่ปลาย (ยกตัวอย่างเช่น สารประกอบ 511 จากเอกสารหมายเลข 1); อย่างไรก็ตาม ไม่มีสารประกอบเหล่านี้ตัวใดเลยที่ถูกเลือกมาเพื่อทำการเปรียบเทียบ

สรุป: บุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปวิทยาการที่ได้รับการสอนตามที่เปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 1, 2 และ 3 จะได้มาซึ่งสารประกอบ baricitinib เป็นตัวยับยั้ง JAK โดยปราศจากความเกี่ยวข้องกับฤทธิ์ที่คิดค้นขึ้น ในอีกนัยหนึ่งสารประกอบ baricitinib เป็นที่ประจักษ์โดยง่ายแก่บุคคลที่มีความชำนาญในศิลปวิทยาการก่อนหน้า ดังนั้น ข้อถ้อยสิทธิ 14 จึงไม่มีขั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร

เหตุผลข้อที่ 6: ข้อถือสิทธิที่ 19-22 ขาดความใหม่

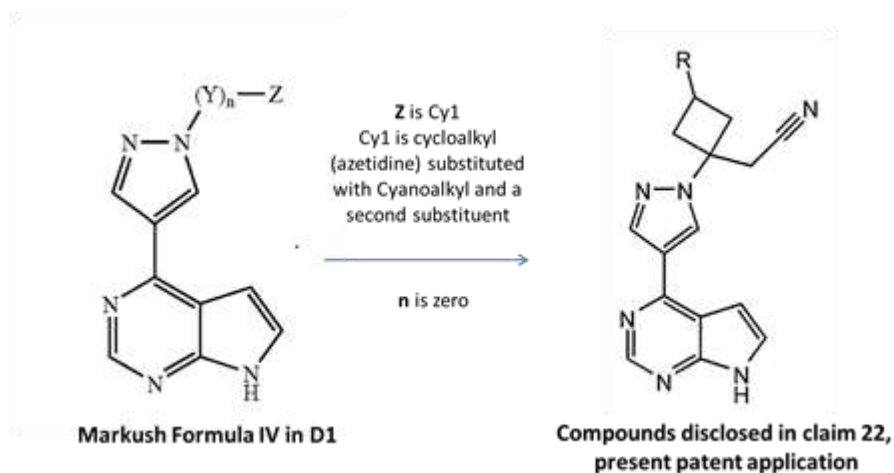
ข้อถือสิทธิที่ 19 กล่าวถึงสารประกอบ 21 ที่ได้จากสูตร II หรือเกลือที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรม

ข้อถือสิทธิ 20 กล่าวถึงหนึ่งในสารประกอบที่ได้เปิดเผยไว้แล้วในข้อถือสิทธิที่ 22 (3-(Cyanomethyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutanecarbonitrile) และ

ข้อถือสิทธิ 21 และ 22 อ้างสิทธิ ชีส และ ทรานส์ ไอโซเมอร์ ของสารประกอบเดียวกัน

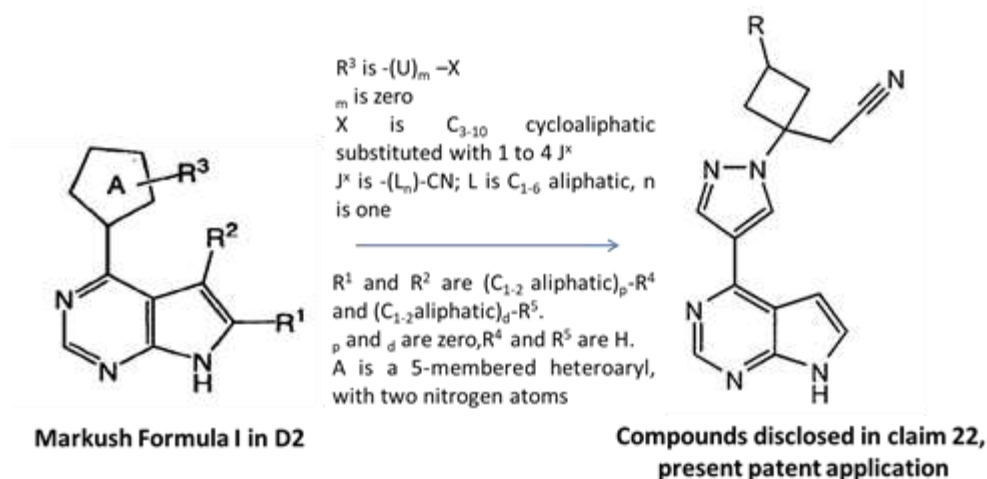
สารประกอบทุกตัวมีโครงสร้างแกนเดียวกัน แตกต่างเพียงการแทนที่ส่วนปลาย (-R, รูปที่ 15 และ 16) ซึ่งโครงสร้างแกนนี้ได้ถูกเปิดเผยไว้แล้วในข้อถือสิทธิ 1 และ 45 ของเอกสารหมายเลข 1 (รูปที่ 16) และในข้อถือสิทธิ 1 ของเอกสารหมายเลข 2 (รูปที่ 17) เอกสารหมายเลข 1 ได้เปิดเผยสารประกอบ heteroaryl substituted pyrrolo[2,3-b]pyrimidines ซึ่งเป็นมอดูเลเตอร์ของฤทธิ์ของ Janus kinases และเอกสารหมายเลข 1 ถือเป็นศิลปะวิทยาการที่ใกล้เคียงที่สุด

เอกสารหมายเลข 1 เปิดเผยสารประกอบที่ได้จากสูตรแบบมาร์คุช I และ IV (ข้อกำหนดเพิ่มเติมของสูตร I) ที่มี ซับสทิทิวเทด 4-(1H-ไพราซอล-4-อิล)-7H-ไพร์โรโล[2,3-d]ไพริมิดีน (substituted 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine) เป็นโครงสร้างหลัก (รูปที่ 15, ข้อถือสิทธิที่ 45, หน้าที่ 204 ของเอกสารหมายเลข 1)



รูปที่ 16 โครงสร้างแกนของสารประกอบตามข้อถือสิทธิ 19 ในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้งนี้เหมือนกับสารประกอบที่ได้เปิดเผยไว้ในสูตร IV ในเอกสารหมายเลข 1 (ข้อถือสิทธิ 45 และ 1)

เอกสารหมายเลข 2 (WO2007119474) ยังกล่าวถึงตัวยับยั้งของ Janus kinases ของสูตร I ที่มี 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine เหมือนกัน เป็นโครงสร้างหลัก (รูปที่ 17)

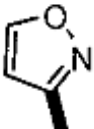
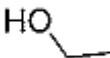

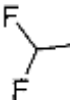
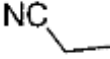







รูปที่ 17 โครงสร้างแกนของสารประกอบตามข้อถ้อยสิทธิ 19 ในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้เหมือนกับสารประกอบที่เปิดเผยไว้ในสูตร I ในเอกสารหมายเลข 2 (ข้อถ้อยสิทธิที่ 1)


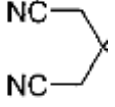
หมู่แทนที่ที่สองของ 19 สารประกอบ (-R, รูปที่ 15 และ 16) ยังได้มีการเปิดเผยไว้แล้วในเอกสารหมายเลข 1 และ/หรือเอกสารหมายเลข 2 ดังแสดงไว้ในตารางที่ 5

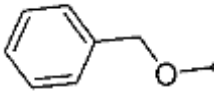
ตารางที่ 5 สารประกอบที่ได้เปิดเผยไว้ในข้อถ้อยสิทธิที่ 19 ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้ และหมู่แทนที่ที่เหมาะสมของสูตร IV ที่ถูกอ้างสิทธิไว้ในเอกสารหมายเลข 1 (ข้อถ้อยสิทธิที่ 1) และสูตร I ที่อ้างสิทธิไว้ในเอกสารหมายเลข 2 (ข้อถ้อยสิทธิที่ 1)

สารประกอบตามข้อถ้อยสิทธิ 19	หมู่แทนที่ -R ในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้	หมู่แทนที่ที่ถูกอ้างสิทธิไว้ในเอกสารหมายเลข 1 (ข้อถ้อยสิทธิ 1, หมู่แทนที่ที่สองของ Cy) และ/หรือ 2 (ข้อถ้อยสิทธิ 1, หมู่แทนที่ Jx ที่สอง)
3-(cyanomethyl)-N,N-dimethyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]clobutanesulfonamide;		เอกสารหมายเลข 1: $S(O)_2N^{\text{R}^{\text{C}}}\text{R}^{\text{D}}$ และ R^{C} และ R^{D} คือ C_{1-10} อัลคิล เอกสารหมายเลข 2: J^{x} คือ $-(\text{L}_n)-\text{N}(\text{R}')_2$, L คือ $\text{S}(\text{O})_2$, n คือ หนึ่ง, R' คือ C_{1-6} อะ

		ลิฟาติก
3-isoxazol-3-yl-l-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-lH-pyrazol-l-yl]cyclobutylacetonitrile;		เอกสารหมายเลข 2: J ^x คือ -(L _n)-(5-10 membered heteroaryl) และ n คือ ศูนย์
l-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-lH-pyrazol-l-yl]cyclobutylacetonitrile;	H	เอกสารหมายเลข 1 และ 2: H (ถูกแทนที่อย่างเลือกได้)
3-(hydroxymethyl)-l-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-lH-pyrazol-l-yl]cyclobutylacetonitrile;		เอกสารหมายเลข 1: C ₁₋₄ ไฮดรอกซีอัลคิล เอกสารหมายเลข 2: J ^x คือ -(L _n)-OH, n คือ หนึ่ง, L คือ C1-6 อะลิฟาติก
3-(fluoromethyl)-l-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-lH-pyrazol-l-yl]cyclobutylacetonitrile;		เอกสารหมายเลข 1: C ₁₋₄ ฮาโลอัลคิล เอกสารหมายเลข 2: J ^x คือ C ₁₋₄ ฮาโลอัลคิล
3-(difluoromethyl)-l-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-lH-pyrazol-l-yl]cyclobutylacetonitrile		เอกสารหมายเลข 1: C ₁₋₄ ฮาโลอัลคิล เอกสารหมายเลข 2: J ^x คือ C ₁₋₄ ฮาโลอัลคิล
2,2'-[l-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-lH-pyrazol-l-yl]cyclobutane-l,3-diyl]diacetonitrile		เอกสารหมายเลข 1: C ₁₋₄ ไซยาโนอัลคิล เอกสารหมายเลข 2: J ^x คือ -(L _n)-CN, L คือ C1-6 อะลิฟาติก, n คือ หนึ่ง

3-(cyanomethyl)-1-methyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutanecarbonitril		เอกสารหมายเลข 1: C ₁₋₄ อัลคิลและ CN เอกสารหมายเลข 2: J ^x คือ L และ L คือ C1-6 อะลิฟาติก; J ^x คือ -(L _n)-CN และ n คือ ศูนย์
3-(cyanomethyl)-l-(methoxymethyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-lH-pyrazol-l-yl]cyclobutanecarbonitrile		เอกสารหมายเลข 2: J ^x คือ L และ L คือ C1-6 อะลิฟาติก ที่ซึ่งหนึ่งหน่วยย่อยเมทิลีนจะถูกแทนที่ด้วย -O-; J ^x คือ -(L _n)-CN และ n คือ ศูนย์
3-(cyanomethyl)-l-(fluoromethyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-lH-pyrazol-l-yl]cyclobutanecarbonitrile;		เอกสารหมายเลข 1: C ₁₋₄ ฮาโลอัลคิลและ CN เอกสารหมายเลข 2: J ^x คือ C ₁₋₄ ฮาโลอัลคิล; J ^x คือ -(L _n)-CN และ n คือ ศูนย์
l,3-bis(cyanomethyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-lH-pyrazol-l-yl]cyclobutanecarbonitrile;		เอกสารหมายเลข 1: CN และ C ₁₋₄ ไฮยาโนอัลคิล เอกสารหมายเลข 2: J ^x คือ -(L _n)-CN และ n คือ ศูนย์; J ^x คือ -(L _n)-CN, L คือ C1-6 อะลิฟาติก, n คือ หนึ่ง
3-(cyanomethyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-lH-pyrazol-l-yl]cyclobutanecarbonitrile;	CN	เอกสารหมายเลข 1: CN เอกสารหมายเลข 2: J ^x คือ -(L _n)-CN และ n คือ ศูนย์
3,3-bis(hydroxymethyl)-l-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-lH-pyrazol-l-yl]cyclobutylacetonitrile;		เอกสารหมายเลข 1: C ₁₋₄ ไฮดรอกซีอัลคิล

		เอกสารหมายเลข 2: Jx คือ $-(L_n)-OR'$, n คือ หนึ่ง, L คือ C1-6 อะลิฟาติก, R' คือ H
3,3-bis(fluoromethyl)-l-[4-(7-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-lH-pyrazol-l-yl]cyclobutylacetonitrile		เอกสารหมายเลข 1: C ₁₋₄ ฮาโลอัลคิล เอกสารหมายเลข 2: J ^x คือ C ₁₋₄ ฮาโลอัลคิล
2,2',2''-[l-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-lH-pyrazol-l-yl]cyclobutane-l,3,3-triyl]triacetonitrile;		เอกสารหมายเลข 1: C ₁₋₄ ไซยาโนอัลคิล เอกสารหมายเลข 2: J ^x คือ $-(L_n)-CN$, L คือ C1-6 อะลิฟาติก, n คือ หนึ่ง
3-hydroxy-l-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-lH-pyrazol-l-yl]cyclobutylacetonitrile;	OH	เอกสารหมายเลข 1: OR ^a , R ^a คือ H เอกสารหมายเลข 2: Jx คือ $-(L_n)-OR'$, n คือ ศูนย์, R' คือ H
3-fluoro- 1 -[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)- 1 H-pyrazol- 1 -yl]cyclobutylacetonitrile;	F	เอกสารหมายเลข 1: ฮาโล เอกสารหมายเลข 2: J ^x คือ ฮาโลเจน
3-methyl-l-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-lH-pyrazol-l-yl]cyclobutylacetonitrile;	Me	เอกสารหมายเลข 1: C ₁₋₄ อัลคิล เอกสารหมายเลข 2: Jx คือ L และ L คือ C1-6 อะลิฟาติก
3,3-dimethyl-l-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-lH-pyrazol-l-yl]cyclobutylacetonitrile;	Me ₂	เอกสารหมายเลข 1: C ₁₋₄ อัลคิล เอกสารหมายเลข 2: J ^x คือ L และ L คือ C1-6 อะลิฟาติก

3~(benzyloxy)-l-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-l H-pyrazol- 1-yl]cyclobutylacetonitrile		<p>เอกสารหมายเลข 1: OR^a, R^a คือ แอร์ล</p> <p>เอกสารหมายเลข 2: J^x คือ -(L_n)-(6-10 aryl), L คือ C1-6 อะลิฟาติก ที่ซึ่งหนึ่งหน่วยย่อยของเมทิลีนจะถูกแทนที่ด้วย -O- ; n คือ ศูนย์</p>
---	---	---

ข้อถ้อยสิทธิ 21 และ 22 กล่าวถึง ซิส และทรานส์ ไอโซเมอร์ ของสารประกอบ (3-(Cyanomethyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutanecarbonitrile) ดังแสดงในตารางที่ 5 สารประกอบขาดความใหม่จากเอกสารหมายเลข 1 และเอกสารหมายเลข 2

เกี่ยวกับไอโซเมอร์ เอกสารหมายเลข 1 แสดงให้เห็นว่า: “สารประกอบที่ได้รับการอธิบายไว้ในที่นี้อาจไม่สมมาตร (ยกตัวอย่างเช่น ที่มีหนึ่งสเตอริโอเซนเตอร์หรือมากกว่า) ทุกสเตอริโอไอโซเมอร์ เช่น อีแนนชิโอเมอร์ และไดแอสเทอริโอเมอร์จะถูกมุ่งหมายถึงยกเว้นแต่จะระบุไว้เป็นอย่างอื่น สารประกอบตามการประดิษฐ์ที่ถูกต้องนี้ที่ประกอบด้วย คาร์บอนอะตอมที่ถูกแทนที่อย่างไม่สมมาตรสามารถถูกยกออกในรูปแอสเทอริโอเมอร์อย่างเลือกได้ วิธีการในการเตรียมรูปที่ออกฤทธิ์อย่างเลือกได้จากสารตั้งต้นที่มีฤทธิ์อย่างเลือกได้เป็นที่รู้จักในศิลปวิทยาการ เช่น โดยการรีโซลูชันสารผสมราเคมิก (racemic mixtures) หรือโดยการสังเคราะห์แบบสเตอริโอซีเลกทีฟ (stereoselective synthesis) จีโอเมทริกไอโซเมอร์จำนวนมากของโอเลฟิน, พันธะคู่ C=N และสิ่งที่คล้าย ยังสามารถมีอยู่ในสารประกอบตามที่อธิบายไว้ในที่นี้ และไอโซเมอร์ที่สแตอริโอไดนามิกส์ทั้งหมดจะถูกไตร่ตรองในการประดิษฐ์ที่ถูกต้องนี้ ซิสและทรานส์ จีโอเมทริก ไอโซเมอร์ ของสารประกอบตามการประดิษฐ์ที่ถูกต้องนี้จะถูกอธิบายไว้และอาจถูกแยกออกเป็นสารผสมของไอโซเมอร์ หรือเป็นรูปไอโซเมอร์ที่ถูกแยกออก” (ย่อหน้าที่ [0233], หน้าที่ 18, เอกสารหมายเลข 1)

ยิ่งไปกว่านั้น เอกสารหมายเลข 2 แสดงว่า: “โครงสร้างที่ปรากฏไว้ในที่นี้ยังหมายความรวมถึงทุก isomeric (ตัวอย่างเช่น อีแนนชิโอเมอร์, ไดแอสเทอริโอเมอร์ และจีโอเมทริก (หรือ การเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้าง)) สร้างโครงสร้าง เว้นแต่จะระบุไว้เป็นอย่างอื่น” (ย่อหน้า [0127], หน้าที่ 9, เอกสารหมายเลข 2)

ดังนั้น ไอโซเมอร์ ซิส และทรานส์ ของสารประกอบยังได้รับการเปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 1 และ 2

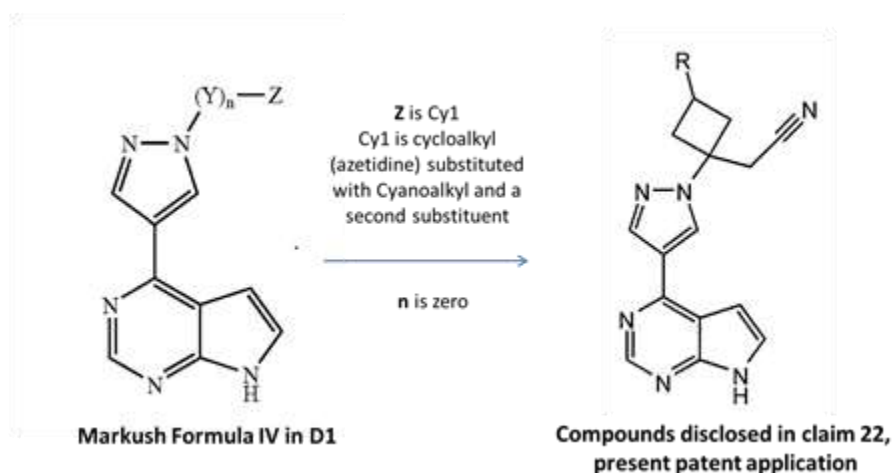
สรุป: สารประกอบที่ถูกเลือกตามที่ข้อถ้อยสิทธิในข้อถ้อยสิทธิ 19-22 ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกโต้แย้งนี้ ได้ถูกเปิดเผยไว้แล้วในเอกสารหมายเลข 1 และ 2 และดังนั้นจึงขาดความใหม่ ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร

เหตุผลข้อที่ 7: ข้อถ้อยสิทธิที่ 19 ไม่มีชั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น

ข้อถ้อยสิทธิที่ 19 กล่าวถึง 22 สารประกอบที่ได้มาจากสูตร II หรือเกลือที่เป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรม จาก 22 สารประกอบนี้พบว่ามี 19 สารประกอบที่ขาดความใหม่เนื่องจากการเปิดเผยไว้แล้วในเอกสารหมายเลข 1 และ 2 ตามที่ได้กล่าวไว้แล้วข้างต้น (สารประกอบสองตัวคือ {3-(3-methyl-L,2,4-oxadiazol-5-yl)-L-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-LH-pyrazol-1-yl]cyclobutyl} acetonitrile และ {3-(3-tert-butyl-L,2,4-oxadiazol-5-yl)-L-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-LH-pyrazol-1-yl]cyclobutyl} acetonitrile)

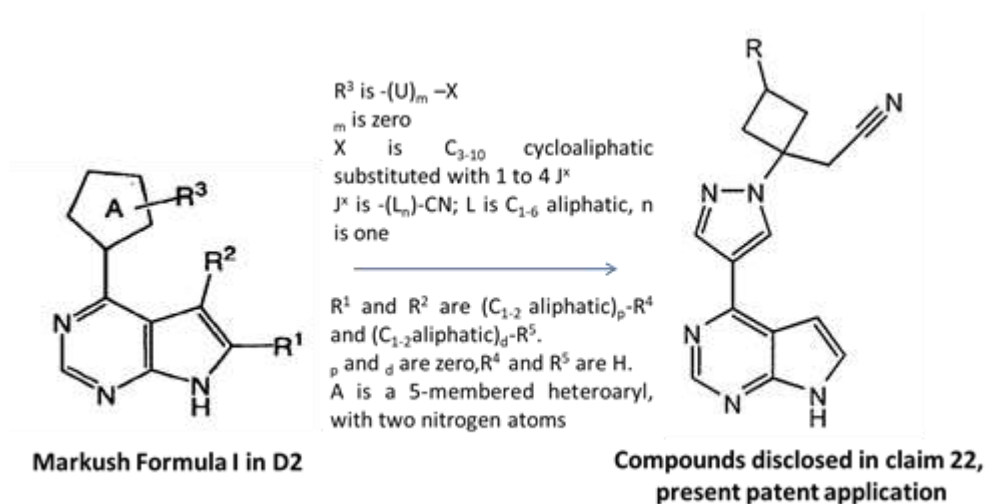
สารประกอบทั้งหมดจากข้อถ้อยสิทธิ 19 มีโครงสร้างแกนที่เหมือนกัน แตกต่างบนการแทนที่ที่ส่วนปลาย (-R, รูปที่ 18 และ 19) โครงสร้างแกนที่เหมือนกันได้ถูกเปิดเผยไว้แล้วในข้อถ้อยสิทธิ 1 และ 45 ของเอกสารหมายเลข 1 (รูปที่ 16) และในข้อถ้อยสิทธิ 1 ของเอกสารหมายเลข 2 (รูปที่ 17) เอกสารหมายเลข 1 อธิบายสารประกอบ heteroaryl substituted pyrrolo[2,3-b]pyrimidines เป็นมอดูเลเตอร์ของฤทธิ์ของ Janus kinases และเอกสารดังกล่าวถือว่าเป็นศิลปวิทยาการที่ใกล้เคียงที่สุด

เอกสารหมายเลข 1 เปิดเผยสารประกอบที่ได้จากสูตรแบบมาร์คุช I และ IV (ข้อกำหนดเพิ่มเติมของสูตร I) ที่มีซัพสทิทิวเทด 4-(1H-ไพราซอล-4-อิล)-7H-ไพร์โรโล[2,3-d]ไพริมิดีน (substituted 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine) เป็นโครงสร้างหลัก (รูปที่ 18, ข้อถ้อยสิทธิ 45, หน้าที่ 204 ของเอกสารหมายเลข 1)



รูปที่ 18. โครงสร้างแกนของสารประกอบตามข้อถ้อยสิทธิ 19 ในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้ เป็นสารประกอบที่เหมือนกันกับสารประกอบที่ได้ถูกเปิดเผยไว้แล้วในสูตร IV ในเอกสารหมายเลข 1 (ข้อถ้อยสิทธิ 45 และ 1)

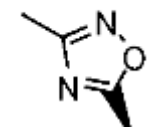
เอกสารหมายเลข 2 (WO2007119474) ยังกล่าวถึงตัวยับยั้ง Janus kinases ของสูตร I ที่มี 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine เหมือนกัน เป็นโครงสร้างหลัก (รูปที่ 19)



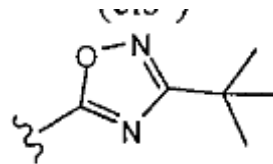
รูปที่ 19 โครงสร้างแกนของสารประกอบตามข้อถ้อยสิทธิ 19 ในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้ เป็นเหมือนกับการประกอบที่ได้เปิดเผยไว้แล้วในสูตร I ในเอกสารหมายเลข 2 (ข้อถ้อยสิทธิ 1)

หมู่แทนที่ที่สองสำหรับสารประกอบสองตัวที่ถูกอ้างถึง เป็น ซับสทิทิวเทดเฮเทอโรเออร์ริดังแสดงไว้ในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 สารประกอบที่เลือกสองตัวได้ถูกเปิดเผยไว้ในข้อถ้อยสิทธิ 19 ของคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้

สารประกอบตามข้อถ้อยสิทธิ 19	หมู่แทนที่ -R ในคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้
{3-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-l-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutyl} acetonitrile;	

{3-(3-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutyl} acetonitrile;



เฮเทอโรเออริล (heteroaryl) ในตำแหน่งนี้จะถูกเปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 2 ที่ซึ่ง J^x คือ $-(L_n)-(5-10 \text{ membered heteroaryl})$ และ n คือ ศูนย์ (ตามชื่อเรียกจากรูปที่ 19) ดังนั้นความแตกต่างเพียงอย่างเดียวระหว่างสองสารประกอบตามคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้และสารประกอบจากสูตร I จากเอกสารเอกสารหมายเลข 2 คือว่าเฮเทอโรเออริลจะถูกแทนที่เพิ่มเติมด้วยหมู่อะลิฟาติก (aliphatic group) หมู่แทนที่นี้ถือว่าเป็นที่ประจักษ์ชัดแก่บุคคลผู้ชำนาญในศิลปวิทยาการ

ดังนั้น เอกสารหมายเลข 1 และ 2 ได้สอนไว้เรียบร้อยแล้วว่าสารประกอบ ซับสทิทิวเทด 4-(1H-ไพราซอล-4-อิล)-7H-ไพโรโรโล[2,3-d]ไพริมิดีน (substituted 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine) มีประโยชน์เป็นตัวยับยั้ง JAK1 และ JAK2 (ปัญหาทางเทคนิคที่ได้รับการแก้ไขแล้ว) ดังนั้น บุคคลผู้มีความชำนาญในระดับสามัญที่ได้รับการสอนโดยเอกสารหมายเลข 1 และ 2 จะคาดการณ์ได้ว่าสารประกอบเป็นตัวยับยั้ง JAK ตามโครงสร้าง 4-(1H-pyrazol-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine ที่ถูกแทนที่โดย cyanoalkyl และ heteroaryl substituted-cyclobutane moiety ที่ซึ่งเฮเทอโรเออริลจะถูกแทนที่เพิ่มเติมด้วยหมู่อะลิฟาติก ยิ่งไปกว่านั้น คำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องนี้ไม่ได้ให้ข้อมูลใดๆ เกี่ยวกับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสารประกอบที่มีไซโคลบิวเทนโมอีตี (cyclobutane moiety) (สารประกอบใดๆ ที่ได้จากสูตร II) ซึ่งไม่ทำให้เชื่อได้ว่าจะอ้างได้ว่าสารประกอบดังกล่าวได้แก้ปัญหาทางเทคนิคแล้ว

สรุป: บุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปวิทยาการที่ได้รับการสอนตามที่เปิดเผยไว้ในเอกสารหมายเลข 1 และ 2 จะทำให้ได้มาซึ่งสารประกอบที่อ้างสิทธิในข้อถ้อยสิทธิ 19 ที่เป็นตัวยับยั้ง JAK อีกนัยหนึ่ง สารประกอบที่อ้างสิทธิเป็นที่ประจักษ์แก่บุคคลผู้มีความชำนาญในศิลปวิทยาการ ดังนั้น ข้อถ้อยสิทธิ 19 ไม่มีชั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร

จากเหตุผลที่กล่าวมาทั้งหมดข้างต้นนี้ สรุปได้ว่าคำขอรับสิทธิบัตรที่ถูกต้องฉบับนี้ไม่มีความใหม่ และไม่มีชั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น ไม่สมควรได้รับสิทธิบัตร