

## 国家知识产权局

### 无效宣告请求审查决定(第 580173 号)

案件编号	第 4W117594 号
决定日	2024 年 08 月 30 日
发明创造名称	詹纳斯激酶抑制剂(R)-3-(4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈的盐
国际主分类号	C07D487/04
无效宣告请求人	重庆华森制药股份有限公司
专利权人	因塞特控股公司
专利号	200880102903.3
申请日	2008 年 06 月 12 日
优先权日	2007 年 06 月 13 日
授权公告日	2013 年 09 月 25 日
无效宣告请求日	2024 年 02 月 08 日
法律依据	专利法第 26 条第 3 款和第 4 款、第 29 条、第 22 条第 3 款
<p><b>决定要点：</b>如果本领域技术人员根据优先权文件和在后申请所记载的信息，能够判断二者在技术领域、所解决的技术问题、技术方案和预期的技术效果均相同，则二者属于相同主题的发明创造，在后申请应当享有在先申请的优先权。</p> <p>在判断创造性时，首先要将权利要求保护的技术方案和最接近的现有技术公开的技术方案进行对比，找出二者的区别特征，确定所述技术方案实际解决的技术问题，进而考察现有技术中是否存在将该区别特征引入到所述最接近的现有技术中以解决上述技术问题的启示，如果现有技术中不存在这样的启示，则该权利要求具备创造性。</p>	

## 一、案由

本专利的专利号为 200880102903.3, 优先权日为 2007 年 06 月 13 日, 申请日为 2008 年 06 月 12 日, 授权公告日为 2013 年 09 月 25 日。本专利授权公告时的权利要求书如下:

“1. 盐, 其选自:

(R)-3-(4-(7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈马来酸盐;

(R)-3-(4-(7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈硫酸盐; 和

(R)-3-(4-(7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈磷酸盐。

2. 根据权利要求 1 所述的盐, 其为 (R)-3-(4-(7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈马来酸盐。

3. 根据权利要求 1 所述的盐, 其为 (R)-3-(4-(7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈硫酸盐。

4. 根据权利要求 1 所述的盐, 其为 (R)-3-(4-(7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈磷酸盐。

5. 权利要求 1-4 中任一项所述的盐的制备方法, 其包括使 (R)-3-(4-(7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈与马来酸、硫酸或磷酸化合。

6. 组合物, 其包含至少一种权利要求 1-4 中任一项所述的盐以及至少一种药学上可接受的载体。

7. 根据权利要求 6 所述的组合物, 其适合于口服或局部施用。

8. 根据权利要求 6 所述的组合物, 其适合于局部施用。

9. 权利要求 1-4 中任一项所述的盐在制备调节 JAK 活性的药物中的用途。

10. 根据权利要求 9 所述的用途, 其中所述调节为抑制。

11. 权利要求 1-4 中任一项所述的盐在制备用于在患者中治疗疾病的药物中的用途, 其中所述疾病与 JAK 活性相关。

12. 根据权利要求 11 所述的用途, 其中所述疾病为同种异体移植物排斥或移植物抗宿主病。

13. 根据权利要求 11 所述的用途, 其中所述疾病为自身免疫性疾病。

14. 根据权利要求 13 所述的用途, 其中所述自身免疫性疾病为皮肤病、多发性硬化、类风湿性关节炎、幼年性关节炎、I 型糖尿病、狼疮、炎性肠病、克罗恩病、重症肌无力、免疫球蛋白肾病、心肌炎或自身免疫性甲状腺病。

15. 根据权利要求 13 所述的用途, 其中所述自身免疫性疾病为大疱性皮肤病。

16. 根据权利要求 15 所述的用途, 其中所述大疱性皮肤病为寻常性天疱疮或大疱性类天疱疮。

17. 根据权利要求 11 所述的用途, 其中所述疾病为皮肤病。

18. 根据权利要求 17 所述的用途, 其中所述皮肤病为特应性皮炎、牛皮癣、皮肤致敏、皮肤刺激、皮疹、接触性皮炎或过敏性接触性致敏。

19. 根据权利要求 11 所述的用途，其中所述疾病为病毒性疾病。
20. 根据权利要求 19 所述的用途，其中所述病毒性疾病为埃巴病毒、乙型肝炎、丙型肝炎、HIV、HTLV1、水痘-带状疱疹病毒或人乳头状瘤病毒。
21. 根据权利要求 11 所述的用途，其中所述疾病为癌症。
22. 根据权利要求 21 所述的用途，其中所述癌症为实体瘤。
23. 根据权利要求 21 所述的用途，其中所述癌症为前列腺癌、肾癌、肝癌、乳腺癌、肺癌、甲状腺癌、卡波西肉瘤、卡斯尔曼病或胰腺癌。
24. 根据权利要求 23 所述的用途，其中所述癌症为前列腺癌。
25. 根据权利要求 21 所述的用途，其中所述癌症为血液癌。
26. 根据权利要求 25 所述的用途，其中所述癌症为淋巴瘤、白血病或多发性骨髓瘤。
27. 根据权利要求 21 所述的用途，其中所述癌症为皮肤癌。
28. 根据权利要求 27 所述的用途，其中所述皮肤癌为皮肤 T 细胞淋巴瘤或皮肤 B 细胞淋巴瘤。
29. 根据权利要求 21 所述的用途，其中所述癌症为多发性骨髓瘤。
30. 根据权利要求 11 所述的用途，其中所述疾病表征为突变型 JAK2。
31. 根据权利要求 30 所述的用途，其中所述突变型 JAK2 的至少一种突变位于所述 JAK2 的假激酶结构域中。
32. 根据权利要求 11 所述的用途，其中所述疾病为骨髓增生性病症。
33. 根据权利要求 32 所述的用途，其中所述骨髓增生性病症为真性红细胞增多、自发性凝血细胞增多、伴有骨髓纤维化的骨髓外化生、慢性髓细胞源性白血病、慢性髓单核细胞白血病、嗜酸性细胞增多综合征或系统性肥大细胞病。
34. 根据权利要求 11 所述的用途，其中所述疾病为炎性疾病。
35. 根据权利要求 34 所述的用途，其中所述疾病为眼部炎性疾病。
36. 根据权利要求 35 所述的用途，其中所述疾病为虹膜炎、葡萄膜炎、巩膜炎或结膜炎。
37. 根据权利要求 34 所述的用途，其中所述疾病为呼吸道的炎性疾病。
38. 根据权利要求 34 所述的用途，其中所述炎性疾病涉及上呼吸道。
39. 根据权利要求 34 所述的用途，其中所述炎性疾病涉及下呼吸道。
40. 根据权利要求 34 所述的用途，其中所述炎性疾病为炎性肌病。
41. 根据权利要求 34 所述的用途，其中所述炎性疾病为心肌炎。
42. 根据权利要求 11 所述的用途，其中所述疾病为缺血性再灌注或与缺血性事件相关的疾病。
43. 根据权利要求 11 所述的用途，其中所述疾病为由癌症引起的或与癌症相关的厌食症或恶病质。
44. 根据权利要求 11 所述的用途，其中所述疾病为由癌症引起的或与癌症相关的疲劳。
45. 权利要求 1-4 中任一项所述的盐在制备用于在患者中治疗癌症的药物中的用途。

46. 权利要求 1-4 中任一项所述的盐在制备用于在患者中治疗皮肤病的药物中的用途。
47. 权利要求 1-4 中任一项所述的盐在制备用于在患者中治疗炎症的药物中的用途。
48. 权利要求 1-4 中任一项所述的盐在制备用于在患者中治疗类风湿性关节炎的药物中的用途。
49. 权利要求 1-4 中任一项所述的盐在制备用于在患者中治疗前列腺癌的药物中的用途。
50. 权利要求 1-4 中任一项所述的盐在制备用于在患者中治疗牛皮癣的药物中的用途。
51. 权利要求 1-4 中任一项所述的盐在制备用于在患者中治疗多发性骨髓瘤的药物中的用途。
52. 权利要求 1-4 中任一项所述的盐在制备用于在患者中治疗伴有骨髓纤维化的骨髓外化生的药物中的用途。
53. 权利要求 1-4 中任一项所述的盐在制备用于在患者中治疗真性红细胞增多的药物中的用途。
54. 权利要求 1-4 中任一项所述的盐在制备用于在患者中治疗自发性凝血细胞增多的药物中的用途。
55. 权利要求 1-4 中任一项所述的盐在制备用于在患者中治疗蕈样肉芽肿病的药物中的用途。
56. 权利要求 1-4 中任一项所述的盐在制备用于在患者中治疗血液癌的药物中的用途。
57. 权利要求 1-4 中任一项所述的盐在制备用于在患者中治疗慢性髓细胞源性白血病的药物中的用途。
58. 权利要求 1-4 中任一项所述的盐在制备用于在患者中治疗急性成淋巴细胞白血病的药物中的用途。
59. 权利要求 1-4 中任一项所述的盐在制备用于在患者中治疗慢性髓单核细胞白血病的药物中的用途。
60. (R)-3-(4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈磷酸盐在制备用于在患者中治疗骨髓增生性病症的药物中的用途。
61. 权利要求 60 所述的用途，其中所述骨髓增生性病症为伴有骨髓纤维化的骨髓外化生、真性红细胞增多或自发性凝血细胞增多。”

请求人于 2024 年 02 月 08 日向国家知识产权局提出了无效宣告请求，其理由是本专利说明书未公开充分权利要求 1-61 的技术方案，不符合专利法第 26 条第 3 款的规定；权利要求 1-61 未以说明书为依据，不符合专利法第 26 条第 4 款的规定；权利要求 1-61 不具备创造性，不符合专利法第 22 条第 3 款的规定，请求宣告本专利权利要求 1-61 全部无效，同时提交了如下证据 1-13：

证据 1：本专利优先权文件 US60/943705；

证据 2：US2007/0135461A1，申请日为 2006 年 12 月 12 日，公开日为 2007 年 06 月 14 日，中国同族专利 CN101448826A 作为译文；

证据 3：国家知识产权局第十届创新主体大会的相关报告，2023 年 12 月 05 日；

证据 4：“Synthesis and structure-activity relationship studies of 1,5-isomers of triazole-pyrrolopyrimidine as selective Janus kinase 1(JAK1) inhibitors”，Woo Chan Kim 等人，

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2022 年第 55 卷第 128451 号, 公开日为 2021 年 11 月 11 日;

证据 5: CN114149437A, 公开日为 2022 年 03 月 08 日;

证据 6: “Salt selection for basic drugs”, Philip L.Gould, International journal of pharmaceuticals, 1986 年第 33 卷, 第 201-217 页, 公开日为 1986 年, 及其部分中文译文 1 页;

证据 7: W02006/127587A1, 公开日为 2006 年 11 月 30 日, 中国同族专利 CN101228161A 作为译文;

证据 8: “Pharmaceutical Salts”, STEPHEN M. BERGE 等人, Journal of Pharmaceutical Sciences, 第 66 卷, 第 1 期, 第 1-19 页, 公开日为 1977 年 01 月, 及其部分中文译文;

证据 9: 国家知识产权局针对 200480025043.X 号专利作出的第 48373 号无效宣告请求审查决定书;

证据 10: 国家知识产权局针对 201080062920.3 号专利作出的第 561725 号无效宣告请求审查决定书;

证据 11: 中国上市药品专利信息登记平台网页关于“磷酸芦可替尼片”的相关专利信息截屏;

证据 12: 针对请求人提出的名称为“磷酸芦可替尼片”的境内生产药品注册上市许可申请, 国家食品药品监督管理局发出的仿制药注册申请受理通知书;

证据 13: US2006/0183761A1 及其译文, 公开日为 2006 年 08 月 17 日, 中国同族专利 CN101142218A 作为译文。

经形式审查合格, 国家知识产权局于 2024 年 02 月 27 日受理了上述无效宣告请求并将无效宣告请求书及证据副本转给了专利权人, 同时成立合议组对本案进行审查。

2024 年 03 月 08 日, 请求人提交补充意见陈述书、证据 1 及其全文译文、证据 6 及其部分译文共 3 页, 以及以下证据 14-16:

证据 14: 《药物化学》, 四川医学院主编, 人民卫生出版社出版, 1981 年 1 月第 1 版, 封面、出版信息页、目录等, 正文第 507-522 页;

证据 15: 《现代药剂学》, 平其能等编著, 中国医药科技出版社出版, 1998 年 10 月第 1 版, 封面、出版信息页、正文第 20-37 页;

证据 16: 《药物化学》, 尤启冬主编, 中央广播电视大学出版社, 2002 年 5 月第 1 版, 2002 年 7 月第 1 次印刷, 封面、出版信息页、目录等, 正文第 271-273。

合议组于 2024 年 03 月 14 日将请求人补充的意见陈述书和相关文件转送专利权人。

专利权人针对上述无效宣告请求以及补充意见陈述于 2024 年 04 月 28 日提交了意见陈述书, 并提交了以下反证:

反证 1: Boshan Liao 的声明, 及其中文译文;

反证 2-1: Tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy, Srinivasan Madhusudan 等, Clinical Biochemistry, 第 37 卷, 2004 年第 618-635 页, 及其中文译文;

反证 2-2: Molecular cloning of L-JAK, a Janus family protein-tyrosine kinase expressed in natural killer cells and activated leukocytes, Masaru Kawamura 等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 第 91 卷第 6374-6378 页, 1994 年 07 月, Immunology, 及其部分中文译文;

反证 2-3: Janus kinases and signal transducers and activators of transcription their roles in cytokine signaling, development and immunoregulation, Robert A Ortmann 等, Arthritis Research, 第 2 卷第 1 期, 第 16-32 页, 及其部分中文译文;

反证 2-4: Molecular aspects of primary immunodeficiencies: lessons from cytokine and other signaling pathways, Fabio Candotti 等, J Clin Inves. 2002, 109(10), 第 1261-1269 页, 及其部分中文译文;

反证 2-5: Structural and functional basis for JAK3-deficient severe combined immunodeficiency, Fabio Candotti 等, Blood, 第 90 卷第 10 期, 1997 年 11 月 15 日, 第 3996-4003 页, 及其部分中文译文;

反证 2-6: JAK-STAT signaling in asthma, Alessandra B Pernis 等, The Journal of Clinical Investigation, 2002 年 109 (10), 第 1279-1283 页及其部分中文译文;

反证 2-7: Enhanced Th2 cell-mediated allergic inflammation in Tyk2-deficient mice, Yohei Seto 等, The Journal of Immunology, 2003 年 170(2), 第 1077-1083 页及其部分中文译文;

反证 2-8: Proliferation of adult T cell leukemia lymphoma cells is associated with the constitutive activation of JAK STAT proteins, Shigeki Takemoto 等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 第 94 卷, 第 13897 - 13902 页, 1997 年 12 月, Medical Sciences 及其部分中文译文;

反证 2-9: Regulation of Bcl-2-family proteins in myeloma cells by three myeloma survival factors: interleukin-6, interferon-alpha and insulin-like growth factor 1, M Jourdan 等, Cell Death and Differentiation (2000) 7, 第 1244 -1252 页及其部分中文译文;

反证 2-10 : JAK2 tyrosine kinase inhibitor tyrphostin AG490 downregulates the mitogen-activated protein kinase (MAPK) and signal transducer and activator of transcription (STAT) pathways and induces apoptosis, John De Vos 等, British Journal of Haematology, 2000, 109, 第 823-828 页及其部分中文译文;

反证 2-11: JAKSTAT signaling pathways and cancer, V. Boudny 等, Neoplasma, 第 49 卷第 6 期, 2002 年及其部分中文译文;

反证 2-12: STATs in oncogenesis, Tammy Bowman, Oncogene (2000) 19, 第 2474 - 2488 页及其部分中文译文;

反证 2-13: Prevention of CD40 - triggered dendritic cell maturation and induction of T - cell hyporeactivity by targeting of Janus kinase 3, Marcus D. Saemann, American Journal of Transplantation 2003; 3: 第 1341 - 1349 页及其部分中文译文;

反证 2-14: Targeting JAK3 with JANEX-1 for prevention of autoimmune type 1 diabetes in NOD mice, Marina Cetkovic-Cvrlje, Clinical Immunology 106 (2003) 第 213 - 225 页及其部分中文译文;

反证 2-15: Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis, Ross L. Levine, CANCER CELL:2005 年 04 月, 第 7 卷, 第 387-398 页及其部分中文译文;

反证 2-16: Psoriasis: emerging therapeutic strategies, Alice B. Gottlieb, Nature Reviews, 2005 年 01 月, 第 4 卷, 第 19-35 页及其部分中文译文;

反证 2-17: Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities, Brian J. Nickoloff, The journal of clinical Investigation, 2004 年第 113 卷第 12 期, 第 1664-1675 页及其部分中文译文;

反证 2-18: Cytokines and STAT signaling, Christian Schindler, Hormones and Signaling 及其部分译文;

反证 3: 证据 4 对应文献的补充内容, 以及中文译文。

合议组于 2024 年 05 月 07 日将上述文件转送给请求人, 同时向双方当事人发出口头审理通知书, 定于 2024 年 06 月 24 日举行口头审理。

2024 年 06 月 07 日, 请求人针对专利权人的答复提交了意见陈述书, 以及反证 1-3 的译文更正。合议组于 2024 年 06 月 12 日将上述文件转送给专利权人。

口头审理如期举行, 双方当事人均委托代理人出席了本次口头审理。在口头审理过程中, 合议组调查了无效宣告请求的事实、理由和证据, 确认并记录以下事项:

1. 专利权人认可除证据 3 之外其他证据的真实性和所有外文证据的译文准确性, 请求人确认证据 3 仅作为参考资料使用;

2. 请求人不再坚持意见陈述书中有关“反证 1-3 提交时间超出指定期限”的主张; 认可反证 1 的形式真实性、反证 2 的真实性及反证 3 作为证据 4 补充译文的准确性, 但不认可反证 1 的内容真实性, 理由是反证 1 是证人证言, 公证手续不能证明证言的内容真实性;

在认可请求人对反证 1-3 的译文更正的基础上, 专利权人又当庭提交了反证 1 的译文更正 1 页, 其中修正了包括实验日期在内的多处细节, 合议组当庭转送给请求人, 要求其在庭后意见陈述中一并发表意见;

3. 请求人当庭确认无效宣告理由和证据使用方式与 2024 年 03 月 08 日提交的书面意见相同;

4. 反证 1 的出证人 Boshan Liao 以远程方式出席了口头审理并接受了合议组及双方当事人的询问。

2024年07月04日，请求人提交了庭后意见陈述书和补充参考资料，其中未对专利权人当庭提交的反证1译文更正提出异议。

2024年07月12日，专利权人提交庭后意见陈述书和参考资料。

至此，合议组认为本案事实已经清楚，可以作出审查决定。

## 二、决定的理由

本专利的申请日是2008年06月12日，本案应当适用2000年修正、2001年施行的《专利法》，以及2002年修正、2003年施行的《专利法实施细则》。

### 1. 审查基础

本无效宣告请求审查决定所依据的文本是本专利的授权公告文本。

### 2. 证据认定

请求人放弃证据3；证据1、2、5、7和13为专利文献，证据4、6和8为外文期刊，证据9和10为国家知识产权局作出的无效宣告请求审查决定，证据11和12为网站信息，证据14-16是中文书籍节选。

专利权人认可上述证据的真实性和译文准确性，请求人认可以反证3作为证据4补充译文的准确性。

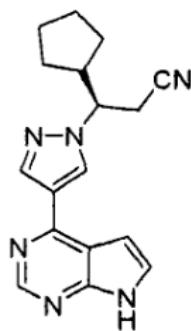
经核实，合议组对上述证据的真实性予以确认，中文译文以双方当事人共同确认的为准。

请求人主张使用证据9证明药物化合物成盐的审查标准，但证据9涉及的化合物与本专利化合物无关；证据10涉及的活性化合物是乌帕替尼，与本专利化合物也无关。并且，无论是无效宣告请求审查决定还是人民法院司法判决，其中的理由和观点均基于具体案件的特定案情，并不能等于或代表审理无效宣告请求案件的法律标准。请求人使用证据11和12仅用于证明提出了四类声明，与创造性评述无关。综上所述，证据9-12与本案的创造性评判不具有关联性，在创造性评判时不作为证据考虑。

### 3. 本专利说明书、优先权文件和引证文件公开的内容

#### 3.1 关于本专利说明书公开的内容

本专利说明书记载，“在JAK激酶水平上阻断信号转导在人类癌症治疗上持有开发前景。抑制JAK激酶也预期对患有诸如牛皮癣和皮肤致敏之类的皮肤免疫病症的患者具有治疗益处。因此，人们广泛地寻找JAK激酶或相关激酶的抑制剂，几篇出版物报道了有效化合物种类，例如2006年12月12日申请的序列号为11/637,545的美国专利申请中报道了某些JAK抑制剂，其包括下文描述的(R)-3-(4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈



因此，持续需要已知詹纳斯激酶抑制剂的新的或改进形式，以用于开发癌症和其它疾病治疗用的新的、改进的、以及更有效的药物制剂。本文描述的盐形式和方法针对这些需求以及其它目标。”“本发明尤其提供 JAK 抑制剂 (R)-3-(4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈的盐，所述盐选自马来酸盐、硫酸盐和磷酸盐。这些盐调节一种或多种 JAK 的活性，且有助于例如治疗与 JAK 的表达或活性相关的疾病。相比于游离碱形式和其它的盐形式，本发明的盐具有众多优点。尤其，这些盐是高度结晶的，其易于制备药物制剂，并改进活性成分的一般处理、操作和储存。相比于游离碱形式，本发明的盐还具有优异的水溶性、解离率、化学稳定性(具有较长的货架期)、与赋形剂的相容性、以及再现性”(参见本专利说明书第[0005]-[0007]、第[0022]-[0023]段)。

关于本专利盐的制备，本专利说明书第[0026]段记载：“可以使用已知技术来制备本发明的盐。常规地，通过以下方式来制备盐形式：在溶液中，使游离碱化合物与含有所需盐形式的阴离子的酸化合，然后从反应溶液中分离(例如通过结晶、沉淀、蒸发等)盐产物固体。也可以使用其它的盐形成技术。”

本专利说明书实施例 1-3 记载了分别以 (R)-3-(4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈和相应的酸为原料，制备马来酸盐、硫酸盐和磷酸盐，并对产物进行分析检测的具体过程和结果。以马来酸盐为例，本专利说明书实施例 1 记载，“向试管中加入 (R)-3-(4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈(153.7mg, 0.5mmol) 和马来酸(61.7mg)，然后加入异丙醇 (IPA) (4mL)。将所得混合物加热至清澈，冷却至室温，之后搅拌另外 2.5 小时。通过过滤收集沉淀物，用 0.8mL 的冷 IPA 洗涤滤饼。真空干燥滤饼至恒重，得到最终的盐产物(173mg)。该马来酸盐经  $^1\text{H-NMR}$  显示为 1:1 的盐，通过 X 射线粉末衍射 (XRPD) 证实结晶度。差示扫描量热法 (DSC) 显示在约 175.96°C (开始于 175.67°C) 处有一个尖锐的熔融峰。产物通过热重分析 (TGA) 显示在高达 150°C 下仅有轻微的重量损失”。

本专利说明书在实施例 A 中提供了体外 JAK 激酶分析方法以及结论，“可以按照以下描述于 Park 等, *Analytical Biochemistry* (分析生物化学) 1999, 269, 94-104 中的体外分析来测试试验化合物对 JAK 靶标的抑制活性。使用杆状病毒在昆虫细胞中表达具有 N 末端的组氨酸标签的人 JAK1 (a. a. 837-1142)、Jak2 (a. a. 828-1132 和 Jak3 (a. a. 781-1124) 的催化结构域，并进行纯化。通过测量生物素化肽的磷酸化来分析 JAK1、JAK2 或 JAK3 的催化活性。通过均相时间分辨荧光 (HTRF) 检测磷酸化的肽。测定化合物对反应液中的每一种激酶的  $\text{IC}_{50}$ ，所述反应液在 50mM Tris (pH 7.8) 缓冲液中含有酶、ATP 和 500nM 肽，所

述缓冲液含有 100mM NaCl、5mM DTT 和 0.1mg/mL(0.01%)的 BSA。反应液中的 ATP 浓度对于 Jak1 为 90  $\mu$  M,对于 Jak2 为 30 $\mu$  M,对于 Jak3 为 3 $\mu$  M。在室温下进行反应 1 小时,之后用分析缓冲液(PerkinElmer, 波士顿, MA)中的 20 $\mu$  L 45mM EDTA、300nM SA-APC、6nM Eu-Py20 终止反应。与铕标记的抗体结合 40 分钟,在 Fusion 读板仪(Perkin Elmer, 波士顿, MA)上测定 HTRF 信号。发现本发明的磷酸盐和相应的游离碱化合物针对 JAK1、JAK2 和 JAK3 中的每一种的 IC<sub>50</sub> 值都小于 50nM”(参见本专利说明书第[0092]-[0094]段)。

### 3.2 关于优先权文件

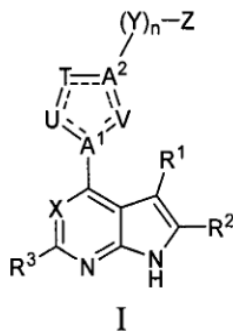
证据 1 是本专利的优先权文件。经查,其与本专利说明书在文字上的区别仅在于缺少本专利说明书前述第[0092]-[0094]段的实施例 A 及其结论。

对这一事实双方当事人均表示认可。

### 3.3 关于引证文件

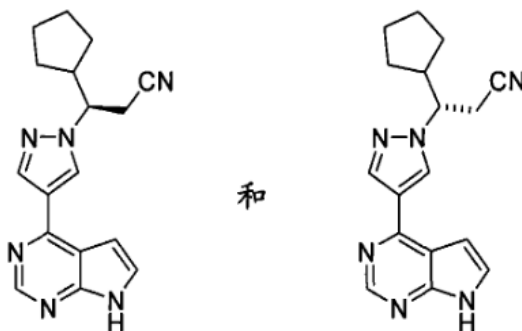
本专利说明书的“发明背景”部分,引用了序列号为 11/637545 的美国专利申请,并指出该文件“已经报道了包括(R)-3-(4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈(下文中也称该 R 构型化合物为芦可替尼)在内的某些 JAK 抑制剂”,该文件即请求人提交的证据 2。

证据 2 涉及下式的杂芳基取代的吡咯并[2,3-b]吡啶和杂芳基取代的吡咯并[2,3-b]嘧啶,



其调节两面神激酶(Janus kinase)的活性,因而用于治疗与两面神激酶的活性相关的疾病,包括例如,免疫-相关的疾病、皮肤病、脊髓增生性疾病、癌症及其它疾病(参证证据 2 说明书译文第 1/334 页第 1 段,第 9/334 页第 2 段)。

证据 2 说明书实施例 67(参见译文第 112-114/334 页)中记载了(3R)-和(3S)-3-环戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]丙腈的制备方法,



其包括如下三个步骤：步骤 1. “(2E) 和 (2Z)-3-环戊基丙烯腈”的制备，……得到“含 24.4g 烯炔异构体的混合物，其无须进一步纯化而使用(89%)”；

步骤 2. “(3R)-和(3S)-3-环戊基-3-[4-(7-[2-(三甲基甲硅烷基)-乙氧基]甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈”的制备，记载有“……得到 19.4g 外消旋加合物(93%)对映体通过制备型-HPLC 分离，(OD-H, 15%乙醇/己烷)并分别用于下一步骤，生成它们的相应的最终产物。源于各个分离的对映体的最终产物(见步骤 3)被发现为活性的 JAK 抑制剂；然而，从制备型-HPLC 洗脱的源于第二个峰的最终产物比其对映体更有活性”；

步骤 3. 向步骤 2 产物“6.5g, 0.015mol, 如上分离的 R 或 S 对映体)的 DCM 溶液(40ML)中加入 TFA (16ML)，将其搅拌 6 小时。真空除去溶剂和 TFA。使残留物溶于 DCM 并使用旋转蒸发器再浓缩两次，以尽可能除去 TFA。此后，使残留物与乙二胺(4mL, 0.06mol)一起在甲醇(30nL)中搅拌过夜。真空除去溶剂，加入水，将产物提取到 3 份乙酸乙酯中。合并的提取物用盐水洗涤，经硫酸钠干燥，倾析并浓缩，得到粗产物，将其经快速柱层析纯化(用甲醇/DCM 的梯度液洗脱)。将得到的混合物通过制备型-HPLC/MS，进一步纯化，得到产物(2.68g, 58%)。

同时，证据 2 说明书(参见译文第 116/334 页)表 5 中将实施例 67 的产物化合物命名为“(3R)-3-环戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈三氟乙酸盐和(3S)-3-环戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]丙腈三氟乙酸盐”。

此外，证据 2 在说明书译文第 330/334 页记载了实施例 A: 体外 JAK 激酶的测定实验，“依据以下 Park 等, *Analytical Biochemistry* 1999, 269, 94-104 描述的体外测定法，测定本文化合物抑制 JAK 靶的活性。人 JAK1 (a. a837-1142)、Jak2 (a. a. 828-1132) 和 Jak3 (a. a. 781-1124) 的带有 N-末端 His 标记的催化结构域用昆虫细胞中的杆状病毒表达并纯化。JAK1、JAK2 或 JAK3 的催化活性通过测定生物素化肽的磷酸化来测定。磷酸化肽通过匀相时间分辨荧光(HTRF)检测。化合物对各种激酶的  $IC_{50}$  在反应物中测定，所述反应物含有在含 100 mM NaCl、5 mM DTT 和 0.1 mg/mL (0.01%) BSA 的 50 mM Tris (pH 7.8) 缓冲液中的所述酶、ATP 和 500 nM 肽。反应物中的 ATP 浓度对于 Jak1 为 90  $\mu$  M，对于 Jak2 为 30  $\mu$  M 和对于 Jak3 为 3  $\mu$  M。反应于室温下进行 1 小时，然后用在测定缓冲液中的 20  $\mu$ L 45 mM EDTA、300 nM SA-APC、6 nMEu-Py20 停止(Perkin Elmer, Boston, MA)。与铕标记的抗体的结合进行 40 分钟，然后在 Fusion 读板仪(Perkin Elmer, Boston, MA)上测定 HTRF 信号。具有 10  $\mu$  M 或小于 10  $\mu$  M 的  $IC_{50}$  的化合物被认为对于任何上述 JAK 靶具有活性。”

针对证据 2 公开的以上内容，专利权人认为，实施例 67 步骤 2 已经明确公开、表征并合成了芦可替尼，并且该实施例是证据 2 明确提及发现化合物是活性 JAK 抑制剂的唯一实施例，根据证据 2 实施例 A 提供的标准，本领域技术人员可以确信芦可替尼的 JAK 抑制活性。

请求人则认为，证据 2 的发明目的是提供一种 JAK 抑制活性的化合物，JAK 激酶至少有四个成员，而证据 2 本身公开的上述内容涵盖了为数众多的化合物，而这些化合物对于 JAK 是否具有活性，以及对

于哪一种 JAK 具有活性均是无法确定的。证据 2 实施例 67 步骤 2 中“被发现具有活性”的表述仅为断言，不能认为是活性验证结果，并且由于步骤 2 分离得到了两种异构体，但证据 2 未证实芦可替尼是其中的 R 构型还是 S 构型，因此该表述也无法认为是芦可替尼的效果。此外，作为在后公开的研究成果，证据 4 和证据 5 也能证明证据 2 实施例 A 的最后一句表述是活性判断标准而非结果。

可见，双方争议之处在于证据 2 实施例 67 获得的产物及其活性。

对此，合议组认为，首先，根据证据 2 的上述记载，其 JAK 活性检测方法与本专利的方法基本一致，但证据 2 并没有记载任何一个化合物的具体检测结果，仅在最后给出了具有 JAK 活性的判断标准，即  $IC_{50}$  值  $\leq 10\mu M$ 。专利权人在口头审理中也承认，此处的表述不是测定结果而是活性标准。

其次，如请求人所称的，“证据 2 的发明目的即为提供一种具有 JAK 抑制活性的化合物”，本领域技术人员通过实施例 67 的以上描述可以判断出该实施例完成了以下工作：在步骤 2 中获得了外消旋混合物，并通过 HPLC 进行了分离，得到 R-构型（即芦可替尼）和 S-构型两种对映体；进而，在步骤 3 中将二者分别与 TFA 反应得到终产物，R-和 S-构型对映体的三氟乙酸盐；以及在 JAK 抑制活性测定中，发现所述两种三氟乙酸盐均具备活性，且其中一个对映体的活性高于另一个。至于是否如专利权人在口头审理中主张的“二者中活性更高的应当是指芦可替尼而非其 S-异构体”，则是本领域技术人员从证据 2 的描述中无法准确获知的。

结合本领域公知的“成盐一般不会使得药物化合物的丧失活性”这一常识，在证据 2 记载了芦可替尼及其 S-异构体的三氟乙酸盐均为 JAK 活性抑制剂的基础上，本领域技术人员能够直接地、毫无疑问地得出这样的结论，芦可替尼具有 JAK 抑制活性。

因此，本领域技术人员也能够确认，本专利说明书第 0005 段对于证据 2 内容的描述是客观的，与证据 2 实际公开的内容一致。

#### 4. 关于优先权

专利法第 29 条第 1 款规定：“申请人自发明或者实用新型在外国第一次提出专利申请之日起十二个月内，或者自外观设计在外国第一次提出专利申请之日起六个月内，又在中国就相同主题提出专利申请的，依照该外国同中国签订的协议或者共同参加的国际条约，或者依照相互承认优先权的原则，可以享有优先权。”

根据该款规定，如果本领域技术人员根据优先权文件和在后申请所记载的信息，能够判断二者在技术领域、所解决的技术问题、技术方案和预期的技术效果均相同，则二者属于相同主题的发明创造，在后申请应当享有在先申请的优先权。

本专利权利要求 1-4 涉及化合物(R)-3-(4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈（下称芦可替尼）的三种盐，具体为马来酸盐、硫酸盐和磷酸盐；权利要求 5 涉及所述盐的制备方法；权利要求 6-8 涉及含有所述的药物组合物；权利要求 9-61 涉及所述盐的制药用途。

请求人认为本专利优先权不能成立，理由为：（1）本专利优先权文件（证据 1）仅提供了三种盐的

制备工艺，未提供这三种盐的任何效果实验及其效果数据；（2）现有技术中没有任何关于芦可替尼盐的定性或定量效果数据的记载，其技术效果也无法根据现有技术进行预测；（3）证据 2 的公开时间不符合《专利审查指南（2006）》关于引证文件的规定，其记载内容不能视为本专利说明书的一部分；优先权文件未记载的技术效果是实现发明所必不可少的内容，不能通过引证文件引入；并且证据 2 本身也未记载确认芦可替尼或其磷酸盐的活性数据，不能证明本专利优先权成立。

专利权人则认为，（1）证据 1 中已经明确描述了本专利权利要求 1 三种具体化合物的制备和表征，从证据 1 中能够直接、毫无疑问地得出本专利的技术方案，二者应当被认定为涉及相同的主题；（2）通过优先权文件对技术效果的描述，能够判断出其已经明确了芦可替尼及其盐是 JAK 抑制剂，且 JAK 抑制活性测定方法是本领域已知的分析方法，例如可参考证据 7 或证据 13；（3）证据 2 作为优先权文件的引证文件，其内容可证明有关 JAK 技术效果；（4）反证 1 的补充实验数据佐证了芦可替尼的 JAK 抑制作用在优先权日之前已得到确认；（5）优先权文件实施例 1-3 还公开了三种盐的热稳定和结晶度的技术效果。

合议组认为，《专利审查指南（2006）》第二部分第三章第 4.1. 节规定了在优先权判断中相同主题的发明创造的定义，即专利法第 29 条所述的相同主题的发明或者实用新型，是指技术领域、所解决的技术问题、技术方案和预期的技术效果相同的发明或者实用新型。从上述规定可以得出这样的结论，判断相同主题的发明创造时，应当对以上四个因素均进行考察，并从整体上予以把握。

在医药化学领域，由于技术效果的不可预期性较高，通常需要在说明书中记载足以证明实现所述用途和/或达到预期效果的定性或定量实验数据，以使得本领域技术人员确信发明能够实现所述用途或者效果。相应地，在该领域“相同主题的发明创造”的判断中，具体到判断在先申请与在后申请是否具备相同的技术效果时，对实验数据的依赖程度较高。

如本专利说明书以及证据 1 在“发明背景”部分所描述，同时也如本决定前文 4.3 部分所分析的，引证文件公开了芦可替尼及其作为 JAK 抑制剂的用途。本专利是在此基础上的改进，通过提供芦可替尼的三种可药用盐，以获得更有效的药物制剂（参见前文 4.1 部分）。在引证文件的基础上，结合本领域“成盐通常不会使得药物化合物活性丧失”这一公知常识，本领域技术人员可以直接地、毫无疑问地确定，这三种可药用盐应当具有 JAK 抑制剂的作用，并且可以采用引证文件所记载的测定方法加以验证，因此请求人所称的证据 1 对技术效果公开不充分的缺陷不能成立。至于本专利较之证据 1 增加的 JAK 抑制活性测定具体结果，则属于对上述内容的进一步补强，不应被认定为新增的技术效果，亦不应视为违反“先申请制”的原则。

因此，作为本专利的优先权文件，即使证据 1 没有提供如本专利说明书记载的 JAK 抑制活性（IC<sub>50</sub>）的测定方法和测定结果，本领域技术人员根据引证文件记载的内容也能够正确理解该在先申请的技术领域、所解决的技术问题、技术方案和预期的技术效果，本专利权利要求 1 的技术方案与之在以上四个方面相同，属于相同主题的发明。基于相同理由，本专利权利要求 2-61 的技术方案也享有在先申请的优先

权。

针对请求人“证据 2 的公开时间不符合《专利审查指南（2006）》对于引证文件的要求”的主张，经查明，《专利审查指南（2006）》在第二部分第二章第 2.2.3 节规定：“引证文件还应当满足以下要求：……（2）所引证的非专利文件和外国专利文件的公开日应当在本申请的申请日之前；所引证的中国专利文件的公开日不能晚于本申请的公开日”。但在《专利审查指南（2023）》中，上述内容已经修改为“……（2）所引证的非专利文件的公开日应当在本申请的申请日之前；所引证的专利文件的公开日不能晚于本申请的公开日”。

本案中，证据 2 是美国专利文献，其公开日为 2007 年 06 月 14 日，晚于本专利优先权日 2007 年 06 月 13 日但早于优先权文件（证据 1）的 PCT 国际公开日 2008 年 12 月 24 日，也就是说，作为引证文件，证据 2 的公开时间不符合《专利审查指南（2006）》的规定，但符合现行《专利审查指南（2023）》的规定。

对此，合议组认为，首先，《专利审查指南》是对《专利法》以及《专利法实施细则》规定的细化，目的是为了更好地落实、执行专利法及其实施细则的规定，在涉及新旧《专利审查指南》适用时，应当遵循“从旧兼有利”的立法法原则；其次，《专利审查指南》作出上述修改的原因在于，《专利审查指南（2006）》对于中外专利文件的公开时间存在差异，即对所引证的外国专利文件和中国专利文件的公开日的要求是不同的。《专利审查指南（2023）》在修改时放宽了对引证的外国专利文件的公开时间的限制，有利于申请人根据实际情况在背景技术部分引证更能反映发明背景和文件，有益于对发明或者实用新型的理解、检索和审查。同时，也使得 PCT 国际申请国家阶段的审查标准与国际阶段协调一致，避免由此引发不必要的审查争议。《专利审查指南（2023）》修改后的规定更有利于落实优先权制度，有利于发明创造的保护，符合专利法的立法本意。

具体到本案，证据 2 是专利权人因赛特公司的在先申请，本专利就是在其基础上作出的改进发明，适用《专利审查指南（2023）》的规定并不会使专利权人获得不当的利益，同时，在本专利说明书的背景技术部分引用证据 2，更能反映本专利的发明背景与技术发展脉络，有助于公众及专利审查部门对发明主旨的理解。因此，在遵循“从旧兼有利”的立法法原则下，考虑《专利审查指南》的定位和修改背景以及本案的具体情况，本案在审理证据 2 是否能够作为本专利引证文件这一具体问题上，适用修改后的《专利审查指南（2023）》的相关规定。

综上所述，本专利权利要求 1-61 的技术方案与优先权文件公开的技术方案属于相同主题的发明，其 2007 年 06 月 13 日的优先权日成立。

#### 5. 关于公开充分，以及以说明书为依据

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

专利法第 26 条第 4 款规定：权利要求书应当以说明书为依据，说明要求专利保护的范围。

根据上述规定，如果本领域技术人员按照说明书记载的内容，能够实现权利要求保护的技术方案，解决技术问题，产生预期的技术效果，则应当认为说明书对技术方案的记载满足了充分公开的要求。

具体到本案，请求人认为本专利说明书对权利要求 1-61 的技术方案公开不充分，不符合专利法第 26 条第 3 款的规定；权利要求 1-61 未以说明书为依据，不符合专利法第 26 条第 4 款的规定。具体理由包括，（1）对三种盐的检测手段和结论均不足以确认结构；（2）关于磷酸盐和游离碱化合物的活性仅为断言性结论，且实验条件中采用的 ATP 浓度对三种 JAK 是不一致的，测试条件不同，结论不可信；而有关马来酸盐和硫酸盐的实验数据则没有记载；（3）没有公开三种盐与任何疾病治疗相关的实验和数据，本领域技术人员基于说明书公开的内容无法确信其可以治疗权利要求 9-61 限定的疾病，而且，疾病和具体的治疗效果也无法基于现有技术进行预期。

对此，合议组认为，第一，根据本专利说明书[0026]段记载的通用方法，本专利涉及的芦可替尼的盐是依据本领域的常规成盐方式，即游离碱化合物与相应的酸反应而制备获得的，所述的三种酸根也没有超出本领域常用的药用盐的范畴；并且，本专利实施例 1-3 也是这样实际操作的。在没有相反证据的情况下，本领域技术人员没有理由怀疑芦可替尼游离碱在形成三种具体盐的过程中存在技术上的困难，从而需要进行更为精准、全面的结构确认数据加以证实；并且，本领域技术人员也没有理由怀疑说明书提供的如  $^1\text{H}$ NMR、XRPD、DSC 等检测手段和结果的真实可靠性。请求人主张的上述理由（1）不能成立。

第二，基于此前相同理由，通过前述引证文件的内容以及本领域公知常识，本领域技术人员能够确信游离碱（芦可替尼）和本专利保护三种盐是具有活性的 JAK 抑制剂，并且可以通过本专利中公开的实验方法来确认 JAK 抑制活性的活性。在无相反证据的情况下，本领域技术人员不会认为本专利说明书记载的磷酸盐和游离碱化合物的活性仅为断言性结论，并且怀疑马来酸盐和硫酸盐不具有类似活性。

至于用于 JAK1、JAK2 和 JAK3 的 ATP 浓度的差异，本领域技术人员能够知晓 ATP 浓度可以根据不同实验目的而确定。例如，在请求人提交的证据 4（参见作为补充译文的反证 3）公开了在 JAK1 和 JAK2 抑制测定中的 ATP 浓度是  $45\mu\text{M}$ ，在 JAK3 测定中的 ATP 浓度是  $10\mu\text{M}$ ；证据 7（参见译文 159-160/175 页）公开了在 JAK3 抑制测定中的 ATP 浓度是  $10\mu\text{M}$ ，在 JAK2 抑制测定中的 ATP 浓度是  $12\mu\text{M}$ 。可见，这些证据在 JAK1、JAK2 和 JAK3 的测定中同样使用了不同的 ATP 浓度，因此，这种 ATP 浓度差异不会使得本领域技术人员对本专利说明书记载的活性数据的真实性产生质疑。

请求人主张的上述理由（2）不能成立。

第三，在本专利以及证据 2 的背景技术部分提供了多篇文献，证明本领域的科研人员关注并研究了 JAK 与多种疾病的关系。尽管本专利说明书关于没有公开三种盐与疾病治疗相关的实验和数据，也不影响本领域技术人员在这些现有技术的基础上，理解权利要求中涉及的具有 JAK 抑制活性的三种盐化合物具有治疗这些疾病的潜在用途。请求人主张的上述理由（3）不能成立。

## 6. 关于创造性

专利法第 22 条第 3 款规定：创造性，是指同申请日以前已有的技术相比，该发明有突出的实质性特

点和显著的进步，该实用新型有实质性特点和进步。

在判断创造性时，首先要将权利要求保护的技术方案和最接近的现有技术公开的技术方案进行对比，找出二者的区别特征，确定所述技术方案实际解决的技术问题，进而考察现有技术中是否存在将该区别特征引入到所述最接近的现有技术中以解决上述技术问题的启示，如果现有技术中不存在这样的启示，则该权利要求具备创造性。

#### 7.1 以证据 2 为最接近的现有技术

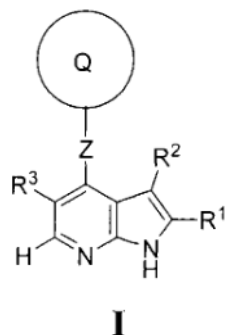
请求人认为，由于本专利优先权不成立，其申请日为 2008 年 6 月 12 日，证据 2 公开日为 2007 年 6 月 14 日，构成本专利的现有技术。权利要求 1 相对于证据 2+证据 8 和/或证据 6 和/或公知常识不具备创造性；在此基础上，权利要求 2-4 保护的盐、权利要求 5 的制备方法、权利要求 6-8 的组合物以及权利要求 9-61 的制药用途均不具备创造性。

如前所述，本专利权利要求 1-61 的优先权成立，证据 2 的公开时间晚于优先权日 2007 年 06 月 13 日，不能构成本专利的现有技术。请求人主张的上述创造性理由因缺乏最接近现有技术而不能成立。

#### 7.2 以证据 7 作为最接近的现有技术

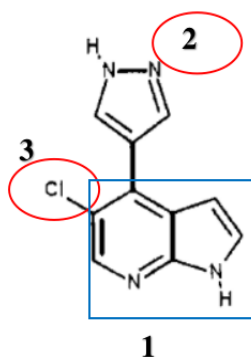
请求人认为，证据 7 公开了一种用作蛋白激酶，尤其是 JAK 家族激酶抑制剂的式 I 化合物，并具体公开了化合物 80，其具有良好的 JAK2 和 JAK3 抑制活性（均为 A 级）。权利要求 1 和证据 7 相比，区别特征为：①化合物结构不同，权利要求 1 是吡唑基取代的吡咯并嘧啶环化合物，证据 7 公开的是吡唑基取代的吡咯并吡啶化合物，且环上的取代基略有不同；②权利要求 1 还限定为化合物的三种盐形式。基于上述区别特征，权利要求 1 实际解决的技术问题是提供一种替代的 JAK 抑制剂。对于上述区别特征①：证据 7 针对通式 I 化合物公开了取代基的调整，且吡啶和嘧啶环为有机化学领域生物电子等排体，二者是本领域公知的常规替换（如证据 16），且证据 13 也公开了吡咯并嘧啶化合物作为 JAK 抑制剂（参见证据 13 第[0002]、[0112]段，即译文说明书第 1 页、第 10 页）；对于区别特征②：马来酸盐、硫酸盐或磷酸盐为本领域公知的药学上可接受的盐种类（例如参见证据 6、证据 8、证据 14 和证据 15），且证据 7 也公开了化合物成盐。因此，证据 7 的基础上结合证据 13 和/或公知常识得到权利要求 1 的技术方案是显而易见的，且本专利相对于证据 7 未产生任何预料不到的技术效果；在此基础上，权利要求 2-61 也不具备创造性。证据 9 用于证明有关化合物成盐的审查标准、证据 10 用于证明化合物的创造性审查中有关技术效果的审查标准。

经查，证据 7 涉及下式 I 的用作蛋白激酶抑制剂的吡咯并吡啶类化合物，

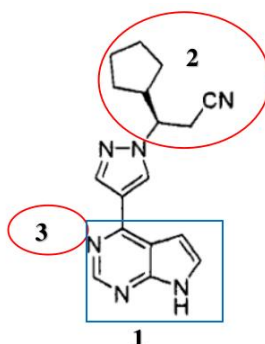


并具体公开了以下化合物 80（参见译文第 33/175 页表格），该化合物的 JAK2 和 JAK3 的抑制活性均为 A 级（参见译文第 163/175 页表格），根据证据 7 说明书译文第 161/175 页给出的定义，“A 表示  $K_i$  小于  $0.5\mu M$ ”。

权利要求 1 的化合物与证据 7 化合物 80 相比，区别特征在于以下所示结构区别 1-3，并且权利要求 1 还限定了化合物是三种具体的盐，



证据 7 化合物 80

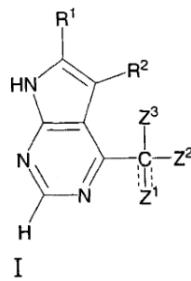


芦可替尼

如前所述，本专利实施例 A 记载了芦可替尼及其磷酸盐的活性对于 JAK1、JAK2 和 JAK3 中的每一种都可以确定为小于 50nM，而证据 7 仅公开了化合物 80 的 JAK2 或 JAK3 抑制活性，因此，本专利权利要求 1 相对于证据 7 的技术方案实际解决的技术问题是提供一种对于 JAK1、JAK2 和 JAK3 均具有活性的化合物。

根据证据 7 说明书的记载，证据 7 涉及“适用作 Janus 激酶(JAK)和 Rho-相关卷曲螺旋形成蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶(ROCK)的抑制剂的化合物。本发明还提供了包含本发明的化合物的药学上可接受的组合物和使用这些组合物治疗不同障碍的方法”。在实施例中，证据 7 提供了 JAK3、JAK2 和 ROCK-1 抑制测定的方法和结果（参见证据 7 说明书译文第 1、159-161/175 页以及表格 5）。可见，证据 7 关注的是所述化合物对于 JAK 激酶家族中 JAK2 和 JAK3 的抑制活性以及 ROCK 激酶抑制活性，没有提及所述化合物是否具备 JAK1 抑制活性的任何信息。无论证据 7 对于化合物通式给出了何种基团变化的教导，本领域技术人员也没有动机在证据 7 公开的化合物 80 的基础上，对其进行结构改进，以解决本专利相对于证据 7 实际解决的技术问题。

关于证据 13，其涉及下式 I 化合物，及其药学上可接受的盐，



所述化合物可以作为蛋白激酶、特别是 JAK 家族激酶的抑制剂是有效的。在某些实施方式中，这些化合物作为 JAK3 蛋白激酶的抑制剂是有效的（参见证据 13 译文说明书第 2/53 页发明内容）。在实施例 11-14 中，证据 13 记载了 JAK3、JAK2、ROCK-1 和 PKA 抑制测定的方法和结果（参见译文 50-53/53 页）。

可见，针对 JAK 激酶家族的活性而言，证据 13 和证据 7 一致，即也同样仅关注了 JAK2 和 JAK3 的抑制活性。因此，即使证据 13 的通式结构具有本专利权利要求 1 化合物的吡咯并嘧啶环，本领域技术人员从证据 13 获得的教导也仅为，在针对 JAK2 和 JAK3 激酶抑制剂的研究中，存在用其替换证据 7 的吡咯并嘧啶环的可能性；而不会获得技术启示，获得本专利的芦可替尼盐，并预期其对于 JAK1、JAK2 和 JAK3 均具有抑制活性。

证据 16 公开了在药物化合物领域进行化合物优化时，可以利用生物等排体原理，“经典的环等价体包括 ‘-CH=CH-’ 和 ‘-N=’ 和 ‘-NH-’ ”（参见证据 16 第 271-272 页）”。可见，作为本领域的公知常识性证据，证据 16 公开的内容仅为本领域的一般规则，并没有给出具体的技术启示，将上述规则应用于证据 7，以解决本专利实际解决的技术问题。

请求人使用证据 6、证据 8、证据 14 和证据 15 仅用于证明药物化合物的一般性成盐规则，经核实，上述证据中的药物化合物并未涉及 JAK 抑制剂，因此，上述证据中也没有关于此类化合物结构改进的教导或启示。

综上，请求人关于本专利权利要求 1 相对于证据 7 结合证据 13 和/或本领域公知常识不具备创造性的理由不能成立；鉴于权利要求 2-61 均直接或间接引用权利要求 1，同理，权利要求 2-61 相对于上述证据结合方式也符合专利法第 22 条第 3 款关于创造性的规定。

综上所述，请求人主张的全部无效理由不成立。合议组作出以下决定。

### 三、决定

维持 200880102903.3 号发明专利权有效。

当事人对本决定不服的，根据专利法第 46 条第 2 款的规定，可以自收到本决定之日起三个月内向北京知识产权法院起诉。根据该款的规定，一方当事人起诉后，另一方当事人作为第三人参加诉讼。

合议组组长：刘洋

主审员：侯曜

参审员：王轶

专利局复审和无效审理部

