ผลการตรวจสอบคำขอรับสิทธิบัตร ครั้งที่..2...

(Notification for patent application examination)

เลขที่คำขอ (Appl. No): .....0501005795.....
วันรับคำขอ (National Filed Date) :.....8/12/2548.....
วันยื่นคำขอ (Filed Date): .....8/12/2548.....
วันยื่นคำขอครั้งแรก (Priority Date): .....24/12/2547.....
วันประกาศโฆษณา (Pub. Date): .....12/10/2549.....
เลขที่ประกาศโฆษณา (Pub. No): .....80291.....
วันคำวินิจฉัยเป็นที่สุด (Final decision Date): .....-.....
วันยื่นตรวจสอบการประดิษฐ์ (Request for Exam. Date).11/10/2554

<u>ส่วนที่ 1</u> คำขอเป็นไปตามหลักเกณฑ์และวิธีการตามมาตรา 17

(The application for patent under Article 17)

มีรายละเอียดต่อไปนี้

(1) ชื่อที่แสดงถึงการประดิษฐ์ (The title of the invention)

☑ เป็นไปตามหลักเกณฑ์ที่กำหนด (YES)

☐ ไม่เป็นไปตามหลักเกณฑ์ที่กำหนด (NO)

ระบุเหตุผล -

(2) ลักษณะและความมุ่งหมายของการประดิษฐ์ (Brief statement of its nature purposes)

☑ เป็นไปตามหลักเกณฑ์ที่กำหนด (YES)

☐ ไม่เป็นไปตามหลักเกณฑ์ที่กำหนด (NO)

ระบุเหตุผล -

(3) รายละเอียดการประดิษฐ์ (Description of the application) ที่มีข้อความสมบูรณ์ รัดกุม และชัดแจ้ง อันจะทำให้ผู้มีความชำนาญในระดับสามัญในศิลปะหรือวิทยาการที่เกี่ยวข้องสามารถทำและปฏิบัติการตามการประดิษฐ์นั้นได้ และต้องระบุวิธีการในการประดิษฐ์ที่ดีที่สุดที่ผู้ประดิษฐ์จะพึงทราบได้

☑ เป็นไปตามหลักเกณฑ์ที่กำหนด (YES)

☐ ไม่เป็นไปตามหลักเกณฑ์ที่กำหนด (NO)

ระบุเหตุผล -

(4) ข้อถือสิทธิโดยชัดแจ้ง/ข้อถือสิทธิสอดคล้องกับรายละเอียดการประดิษฐ์ (clear and concise claims / supported by description)

☑ เป็นไปตามหลักเกณฑ์ที่กำหนด (YES)

☐ ไม่เป็นไปตามหลักเกณฑ์ที่กำหนด (NO)

ระบุเหตุผล -

<u>ส่วนที่ 2</u> การประดิษฐ์ไม่ได้รับความคุ้มครองตามมาตรา 9 (Exclusions from patentability under Article 9)

☑ ไม่มีข้อถือสิทธิใดขัดต่อมาตรา 9 (Patentable invention)

☐ มีข้อถือสิทธิขัดต่อมาตรา 9 (Un-patentable invention)

เนื่องจากเป็นการประดิษฐ์ดังต่อไปนี้

ม.9 (1) จุลชีพและส่วนประกอบส่วนใดส่วนหนึ่งของจุลชีพที่มีอยู่ตามธรรมชาติ สัตว์ พืช หรือสารสกัดจากสัตว์หรือพืช (Naturally occurring microorganisms and their components, animals, plants or extracts from animals or plants) **ข้อถือสิทธิ** (Claims) .....

ม.9 (2) กฎเกณฑ์และทฤษฎีทางวิทยาศาสตร์และคณิตศาสตร์ (Scientific or Mathematical rules or Theories) **ข้อถือสิทธิ** (Claims) .....

ม.9 (3) ระบบข้อมูลสำหรับการทำงานของเครื่องคอมพิวเตอร์ (Computer programs) **ข้อถือสิทธิ** (Claims) .....

ม.9 (4) วิธีการวินิจฉัย บำบัด หรือรักษาโรคมนุษย์ หรือสัตว์ (Methods of diagnosis, treatment or cure of human and animal diseases) **ข้อถือสิทธิ** (Claims) .....

ม.9 (5) การประดิษฐ์ที่ขัดต่อความสงบเรียบร้อย หรือศีลธรรมอันดี อนามัยหรือสวัสดิภาพของประชาชน (Inventions contrary to public order, morality, health or welfare) **ข้อถือสิทธิ** (Claims) .....

ระบุเหตุผล -

<u>ส่วนที่ 3</u> การประดิษฐ์อย่างเดียวตามมาตรา 18 (Unity of the invention)

☑ เป็นการประดิษฐ์อย่างเดียวกัน (Unity)

☐ ไม่เป็นการประดิษฐ์เดียวกัน (Lack of unity)

ระบุเหตุผล –

<u>ส่วนที่ 4</u> การประดิษฐ์ตามมาตรา 5 (Reason statement under Article 5 with regard to novelty, inventive step and industrial applicability)

1. **รายการงานที่ปรากฏอยู่แล้ว (List of citations under Article 5)**

เอกสาร (Documents)	งานที่ปรากฏอยู่แล้ว (Prior art)	วันที่เผยแพร่ (Pub. Date)
D1	WO2004/011436 (TH 0301002749)	5/02/2004
D2	Journal "Latent tuberculosis infection"	Vol.25,no.3,pages 317-336 (2004-06)
D3	Journal "A Diarylquinoline Drug Active on the ATP Systhase of Mycobacterium tuberlosis"	Vol.307,pp 223-227 (2005-01-14)

2. **การประดิษฐ์ที่ขอรับสิทธิบัตรนี้ประกอบด้วยลักษณะดังต่อไปนี้ (Statement)**

ม.5 (1) การประดิษฐ์ขึ้นใหม่ (Novelty)

ข้อถือสิทธิ (Claims) .....1-7.....เป็น (Yes)

ข้อถือสิทธิ (Claims) .....ไม่เป็น (No)

ม.5 (2) ขั้นการประดิษฐ์สูงขึ้น (Inventive step)

ข้อถือสิทธิ (Claims) .....-.....เป็น (Yes)

ข้อถือสิทธิ (Claims) .....1-7.....ไม่เป็น (No)

ม.5 (3) สามารถประยุกต์ใช้ได้ในทางอุตสาหกรรม (Industrial applicability)

ข้อถือสิทธิ (Claims) .....1-7.....เป็น (Yes)

ข้อถือสิทธิ (Claims) .....-.....ไม่เป็น (No)

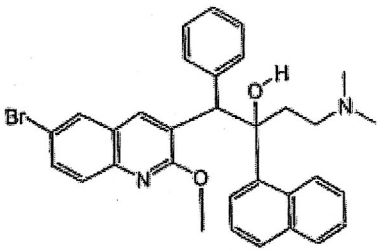
3. **เหตุผลในการพิจารณาตรวจสอบ (Reason for consideration under Article 5)**

3.1 การประดิษฐ์ขึ้นใหม่ (Novelty) ตามมาตรา 6

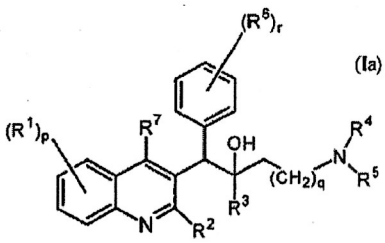
<u>การประดิษฐ์ตามข้อถือสิทธิ 1-7 นี้เป็นการขอความคุ้มครองในสารผสมทางเภสัชกรรมสำหรับใช้ในการผลิตยาสำหรับการรักษาวัณโรคแฝง (TB) ซึ่งประกอบรวมด้วย สารประกอบ ที่ซึ่งสารประกอบถูกคัดเลือกจากกลุ่มที่ประกอบด้วย</u>

1-(6-โบรโม-2-เมทอกซี-ควิโนลิน-3-อิล)-2-(2,3-ไดฟลูออโร-เฟนิล)-4-ไดเมทิลอะมิโน-1-เฟนิล-บิวแทน-2-ออล;

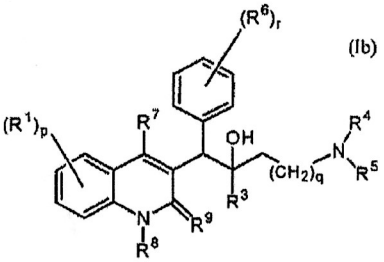
1-(6-โบรโม-2-เมทอกซี-ควิโนลิน-3-อิล)-4-ไดเมทิลอะมิโน-2-แนฟทาลีน-1-อิล- 1-เฟนิล-บิวแทน-2-ออล ซึ่งสอดคล้องกับ 6-โบรโม-α-[2-(ไดเมทิลอะมิโน)เอทิล]-2-เมทอกซี-α-1-แนฟทาลีนิค-β-เฟนิล-3-ควิโนลีนเอทานอล หรือ (αS,βR)-6-โบรโม-α-[2-(ไดเมทิลอะมิโน)เอทิล]-2-เมทอกซี-α-1-แนฟทาลีนิค-β-เฟนิล-3-ควิโนลีนเอทานอล เกลือที่เกิดจากการเติมกรดที่เกิดจากการเติมกรดหรือเบส ซึ่งเป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมของสารดังกล่าว,N-ออกไซด์ของสารดังกล่าว หรือรูปแบบไอโซเมอริกเชิงสเตอริโอเคมีของสารดังกล่าว โดยมีสูตรโครงสร้างดังรูป



การประดิษฐ์ตามเอกสารD1 เปิดเผยถึงอนุพันธ์ควิโนลินและการใช้สารดังกล่าวในการยับยั้งมายโคแบคทีเรีย โดยมีสูตรโครงสร้างดังรูป หรือเกลือที่ยอมรับได้ทางเภสัชกรรม,ควอเทอร์นารีเอมีน,N-ออกไซด์,ทอโทเทอริก,ไอโซเมอริกเชิงสเตอริโอเคมีของสารดังกล่าว โดยที่มีหมู่แทนที่ R1,p,R2,R3,q,R4,R5,R6,r,R7,R8,R9,แอลคิล,Ar,Het,ฮาโล,ฮาโลแอลคิล เป็นไปตามเอกสาร D1 เพื่อนำมาใช้บำบัดรักษาโรคที่เกิดจากแบคทีเรียดังกล่าว เช่น โรควัณโรค (D1,บทคัดย่อ,ข้อถือสิทธิ)



(Ia)

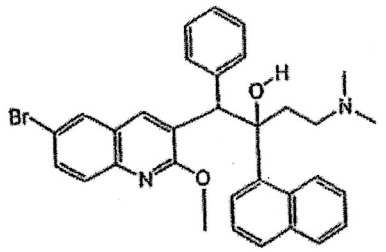
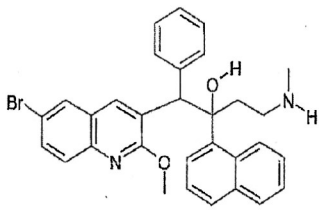


(Ib)

การประดิษฐ์ตามเอกสารD2 เปิดเผยถึงการติดเชื้อวัณโรคแฝง นั้นสามารถดูได้จากมายโคแบคทีเรียที่มีอยู่ในเชื้อวัณโรค เนื่องจากการตรวจพบและการรักษาโรควัณโรคแฝงดังกล่าวและความเสี่ยงสูงในการพัฒนาการเกิดเป็นวัณโรคผลดังกล่าวเกิดจากการควบคุมการกระจายเชื้อวัณโรค และการเข้าใจการทำงานของ โฮส-พาโกเจน และความสัมพันธ์กับผลของการติดเชื้อวัณโรคแฝง เพื่อนำไปพัฒนาให้ได้ผลในการนำไปเป็นยาและวัคซีนในอนาคตต (บทคัดย่อ)

การประดิษฐ์ตามเอกสารD3 เปิดเผยถึงยาที่ได้จากสารไดเอริลควิโนลินเป็นสารออกฤทธิ์บน ATP ซินเทสของมายโคแบคทีเรียของเชื้อวัณโรค โดยกล่าวถึงยาที่ใช้รักษาโรควัณโรคที่มีสารริฟแอมปิน,ไอโซไนอะซิด และไพราไซนาไมด์ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเชื้อวัณโรคที่เกิดจากมายโคแบคทีเรีย (บทคัดย่อ)

จากการพิจารณาข้อมูลข้างต้นสามารถกล่าวได้ว่า มีเอกสารการประดิษฐ์หรือเอกสารอ้างอิงใดที่เปิดเผยการใช้สารประกอบตามสูตร (Ia) หรือ (Ib) ในการผลิตยาสำหรับรักษาผู้ป่วยโรควัณโรค หรือเกลือที่ยอมรับได้ทางเภสัชกรรม,ควอเทอร์นารีเอมีน,N-ออกไซด์,ทอโทเทอริก,ไอโซเมอริกเชิงสเตอริโอเคมีของสารดังกล่าว โดยที่มีหมู่แทนที่ R1,p,R2,R3,q,R4,R5,R6,r,R7,R8,R9,แอลคิล,Ar,Het,ฮาโล,ฮาโลแอลคิล โดยเอกสาร D1 เป็นงานที่ปรากฏที่เหมือนกับการประดิษฐ์นี้กล่าวคือเป็นสูตรโครงสร้างเดียวกันมีหมู่แทนที่เดียวกันและตำแหน่งการเกาะของหมู่แทนที่เดียวกัน และมีการนำไปใช้กับการรักษาโรควัณโรคเช่นเดียวกัน แตกต่างกันเพียงการประดิษฐ์นี้เป็นการนำไปใช้ผลิตยารักษาเชื้อวัณโรคแฝง ซึ่งหากเปรียบเทียบกับแล้วไม่มีข้อแตกต่างใดๆในการใช้สารเดิมที่เอกสารตามงานที่ปรากฏแล้วไปผลิตยาเพื่อรักษาโรควัณโรค รวมทั้งมีข้อสังเกตุว่ายาปฏิชีวนะทุกชนิดต้องอาศัยการแบ่งตัวของแบคทีเรียในการออกฤทธิ์ แต่วัณโรคแฝงจะไม่มีการแบ่งตัวของแบคทีเรีย ดังนั้นยาต้านวัณโรคตามการประดิษฐ์นี้จะไม่มีผลต่อการรักษาโรควัณโรคแฝงได้ และหากทำการเปรียบเทียบการประดิษฐ์นี้กับ D1 เพื่อให้เห็นความชัดเจนว่าตรงกันส่วนใดบ้างเป็นไปตามตารางนี้

การประดิษฐ์ 0501005795	D1
ข้อถือสิทธิ 1-5 สารผสมทางเภสัชกรรมสำหรับใช้ในการผลิตยาสำหรับการรักษาวัณโรคแฝง (TB) ซึ่งประกอบรวมด้วย สารประกอบ ที่ซึ่งสารประกอบถูกคัดเลือกจากกลุ่มที่ประกอบด้วย 1-(6-โบรโม-2-เมทอกซี-ควิโนลิน-3-อิล)-2-(2,3-ไดฟลูออโร-เฟนิล)-4-ไดเมทิลอะมิโน-1-เฟนิล-บิวแทน-2-ออล; 1-(6-โบรโม-2-เมทอกซี-ควิโนลิน-3-อิล)-4-ไดเมทิลอะมิโน-2-แนฟทาลีน-1-อิล- 1-เฟนิล-บิวแทน-2-ออล ซึ่งสอดคล้องกับ 6-โบรโม-α-[2-(ไดเมทิลอะมิโน)เอทิล]-2-เมทอกซี-α-1-แนฟทาลีนิค-β-เฟนิล-3-ควิโนลีนเอทานอล เกลือที่เกิดจากการเติมกรดที่เกิดจากการเติมกรดหรือเบสซึ่งเป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมของสารดังกล่าว,N-ออกไซด์ของสารดังกล่าว หรือรูปแบบไอโซเมอริกเชิงสเตอริโอเคมีของสารดังกล่าว โดยมีสูตรโครงสร้างดังรูป (ตามข้อถือสิทธิ1-5) 	ข้อถือสิทธิ 1 สารประกอบตามสูตร (Ia) หรือ (Ib) หรือเกลือที่ยอมรับได้ทางเภสัชกรรม,ควอเทอร์นารีเอมีน,N-ออกไซด์,ทอโทเทอริก,ไอโซเมอริกเชิงสเตอริโอเคมีของสารดังกล่าว โดยที่มีหมู่แทนที่R1,p,R2,R3,q,R4,R5,R6,r,R7 ,R8,R9,แอลคิล,Ar,Het,ฮาโล,ฮาโลแอลคิล และ ข้อถือสิทธิ 6 สารประกอบตามข้อถือสิทธิ 1 มีลักษณะเฉพาะที่สารประกอบถูกคัดเลือกจากกลุ่มเดียวกันกับการประดิษฐ์ 0501005795 ดังรูป 6. A compound according to claim 1, characterized in that the compound is : o 1-(6-bromo-2-methoxy-quinolin-3-yl)-2-(3,5-difluoro-phenyl)-4-dimethylamino-1-phenyl-butan-2-ol ; o 1-(6-bromo-2-methoxy-quinolin-3-yl)-4-dimethylamino-2-naphthalen-1-yl-1-phenyl-butan-2-ol ; o 1-(6-bromo-2-methoxy-quinolin-3-yl)-2-(2,5-difluoro-phenyl)-4-dimethylamino-1-phenyl-butan-2-ol ; o 1-(6-bromo-2-methoxy-quinolin-3-yl)-2-(2,3-difluoro-phenyl)-4-dimethylamino-1-phenyl-butan-2-ol ; o 1-(6-bromo-2-methoxy-quinolin-3-yl)-4-dimethylamino-2-(2-fluoro-phenyl)-1-phenyl-butan-2-ol ; o 1-(6-bromo-2-methoxy-quinolin-3-yl)-4-dimethylamino-2-naphthalen-1-yl-1-p-tolyl-butan-2-ol ; o 1-(6-bromo-2-methoxy-quinolin-3-yl)-4-methylamino-2-naphthalen-1-yl-1-phenyl-butan-2-ol ; and (รายละเอียดการประดิษฐ์ หน้า 30) Example B13 Preparation of final compound 111 and 112  final compound 111 (A) final compound 112 (B)
	ข้อถือสิทธิ 9 การใช้สารประกอบตามข้อถือสิทธิ 1-7 ข้อใดข้อหนึ่งหรือองค์ประกอบตามข้อถือสิทธิ 8 สำหรับการผลิตยาเพื่อรักษาโรคที่เกิดจากโรคที่มีสาเหตุมาจากมายโคแบคทีเรีย
ข้อถือสิทธิ 6-7 (αS,βR)-6-โบรโม-α-[2- (ไดเมทิลอะมิโน)เอทิล]-2-เมทอกซี-α-1-แนฟทาลีนิค-β-เฟนิล-3-ควิโนลีนเอทานอล เกลือที่เกิดจากการเติมกรดที่เกิดจากการเติมกรด (ตามข้อถือสิทธิ 6-7)	**คำว่า "รูปไอโซเมอร์ทางสเตอริโอเคมี" ดังได้ใช้ในที่นี้ ให้คำจำกัดความ รูปไอโซเมอร์ที่เป็นไปได้ทั้งหมด ซึ่งสารประกอบของแต่ละสูตร (Ia) และ (Ib) อาจมี เว้นแต่ กล่าวไว้ หรือ ระบุไว้เป็นอย่างอื่น, ตำแหน่งทางเคมีของสารประกอบแสดงถึงของผสมของรูปไอโซเมอร์ทางสเตอริโอเคมีที่เป็นไปได้ทั้งหมด, ของผสมดังกล่าวซึ่งมี ไดอะสเตริโอเมอร์ และ อีแนนชิโอเมอร์ทั้งหมดของโครงสร้างโมเลกุลพื้นฐาน โดยเฉพาะมากกว่า, สเตอริโอเจนิก เซนเตอร์ (stereogenic centers) อาจมีคอนฟิกิวเรชันแบบ R- หรือ S- ; หมู่แทนที่ บนอนุมูลที่อิ่มตัว (บางส่วน) ซึ่งเป็นวงชนิดไบวาเลนท์ อาจมีคอนฟิกิวเรชันแบบ ซิส- หรือไม่กี่ ทรานส์- รูปไอโซเมอร์ทางสเตอริโอเคมีของสารประกอบของแต่ละสูตร (Ia) และ (Ib) อย่างเห็นได้ชัดคือ ได้มีความมุ่งหมายในการนำมารวมเข้าไว้ภายในขอบเขตของการประดิษฐ์นี้** (รายละเอียดการประดิษฐ์ หน้า 9-10)

จากตารางดังกล่าวและเหตุผลข้างต้น รวมทั้งสารผสมทางเภสัชกรรมสำหรับใช้ในการผลิตยาสำหรับการรักษาวัณโรคแฝง (TB) ซึ่งประกอบรวมด้วย สารประกอบ ที่ซึ่งสารประกอบถูกคัดเลือกจากกลุ่มที่ประกอบด้วย

1-(6-โบรโม-2-เมทอกซี-ควิโนลิน-3-อิล)-2-(2,3-ไดฟลูออโร-เฟนิล)-4-ไดเมทิลอะมิโน-1-เฟนิล-บิวแทน-2-ออล; 1-(6-โบรโม-2-เมทอกซี-ควิโนลิน-3-อิล)-4-ไดเมทิลอะมิโน-2-แนฟทาลีน-1-อิล- 1-เฟนิล-บิวแทน-2-ออล ซึ่งสอดคล้องกับ 6-โบรโม-α-[2-(ไดเมทิลอะมิโน)เอทิล]-2-เมทอกซี-α-1-แนฟทาลีนิค-β-เฟนิล-3-ควิโนลีนเอทานอล หรือ (αS,βR)-6-โบรโม-α-[2-(ไดเมทิลอะมิโน)เอทิล]-2-เมทอกซี-α-1-แนฟทาลีนิค-β-เฟนิล-3-ควิโนลีนเอทานอล เกลือที่เกิดจากการเติมกรดที่เกิดจากการเติมกรดหรือเบส ซึ่งเป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมของสารดังกล่าว,N-ออกไซด์ของสารดังกล่าว หรือรูปแบบไอโซเมอริกเชิงสเตอริโอเคมีของสารดังกล่าวนั้น เมื่อเทียบกับการประดิษฐ์ D1 ที่เป็นงานที่ปรากฏแล้วที่ใกล้เคียงกับการประดิษฐ์นี้ที่สุด พบว่า D1 นั้นมีความแตกต่างที่ สารผสมทางเภสัชกรรมที่ใช้สำหรับผลิตยารักษาวัณโรค แต่การประดิษฐ์นี้ตามคำขอรับสิทธิบัตรนี้เป็นสารผสมทางเภสัชกรรมที่ใช้สำหรับรักษาวัณโรคแฝงเท่านั้น ซึ่งเมื่อพิจารณาแล้วคือสารประกอบเดิมที่พบในงานที่ปรากฏแล้วตามตารางเปรียบเทียบข้างต้นและเป็นการเลือกเฉพาะสารออกฤทธิ์บ้างตัวที่ปรากฏใน D1 มาใช้เป็นสารออกฤทธิ์ในสารผสมทางเภสัชกรรมเพื่อที่ใช้รักษาโรคใหม่ (วัณโรคแฝง) ดังนั้นจึงถือได้ว่าการประดิษฐ์ดังกล่าวตาม ข้อถือสิทธิ 1-7 เป็นการประดิษฐ์ขึ้นใหม่ตามมาตรา 5 (1) ประกอบมาตรา 6 แห่งพรบ.สิทธิบัตร พ.ศ.2522 และที่แก้ไขเพิ่มเติม

ข้อสังเกต ตัวเลข พร้อม จัดลำดับ

3.2 การประดิษฐ์ที่มีขั้นการประดิษฐ์สูงขึ้น (Inventive Step) ตามมาตรา 7

ตามที่ท่านได้ยื่นชี้แจงมาเมื่อวันที่ 16 เมษายน 2564 มีเนื้อหาที่กล่าวว่า ยารักษาวัณโรคแฝงนั้นเป็นการใช้ยาเพื่อการรักษาเชื้อมายโคแบคทีเรีย Mycobacterium tuberculosis ที่ไม่มีการเจริญเติบโตและไม่มีการแบ่งตัว แต่การประดิษฐ์ที่มีมาก่อนการประดิษฐ์คำขอรับสิทธิบัตรนี้ หรือในงานที่ปรากฏแล้วใช้รักษาโรควัณโรคที่มีนั้นเป็นเชื้อที่มีการเจริญเติบโตและมีการแบ่งตัว ซึ่งยาปฏิชีวนะทุกชนิดต้องอาศัยการแบ่งตัวของแบคทีเรียในการออกฤทธิ์ ดังนั้น ยาปฏิชีวนะที่มีมาก่อนหน้าคำขอรับสิทธิบัตรการประดิษฐ์นี้ไม่สามารถใช้กับวัณโรคแฝงได้ อีกทั้งการประดิษฐ์นี้สอนให้รู้ว่าสารประกอบนั้นมี 2 การทำงานคือ ต่อการแบ่งตัวของไมโครแบคทีเรีย (เชื้อวัณโรค)และต่อแบซิลลัสที่สงบอยู่ (เชื้อวัณโรคแฝง) และมีการยื่นแก้ไขข้อถือสิทธิตามข้อถือสิทธิ 1-7 ข้างต้น ดังนั้น จึงพิจารณาอีกครั้งได้ดังนี้

จากการพิจารณาเอกสาร D1 –D3 รวมกับความรู้สามัญของผู้มีศิลปะวิทยาการ และคำชี้แจงดังกล่าว พบว่าอนุพันธ์ของควิโนลินนั้นสามารถยับยั้งการทำงานของเชื้อวัณโรคที่เกิดจากมายโคแบคทีเรียที่จะแบ่งตัวในร่างกายทำให้เป็นโรควัณโรคได้ ซึ่งโรควัณโรคแฝงนั้นเมื่ออยู่ในร่างกายจะไม่มีการแบ่งตัวของเซลล์แบคทีเรีย แต่สามารถพัฒนาจากการเป็นพาหะไปแสดงออกในการเป็นโรควัณโรคได้ จากเหตุผลข้างต้นจึงสรุปได้ว่าผู้ชำนาญระดับสามัญในสาขานี้ย่อมประจักษ์ได้โดยง่ายในการเลือกใช้สารที่ส่งผลต่อการยับยั้งเชื้อมายโคแบคทีเรียที่จะก่อให้เกิดโรควัณโรค แต่อาจไม่ส่งผลต่อโรควัณโรคแฝงซึ่งไม่มีการแบ่งตัวของเซลล์แบคทีเรียหรือเจริญเติบโต เนื่องจากยาปฏิชีวนะทุกชนิดจะสามารถออกฤทธิ์ได้ต้องอาศัยการแบ่งตัวของเซลล์ ดังนั้นยาต้านวัณโรคแฝงอาจต้องใช้ในระยะที่เซลล์มีการแบ่งตัวแต่ยังไม่แสดงอาการวัณโรค จึงเป็นความรู้เดียวกันกับยารักษาโรควัณโรคดังคำแนะนำของ D1 และคำแนะนำของ D3 อีกทั้งเมื่อพิจารณาถึงคำชี้แจงและการแก้ไขข้อถือสิทธิมาเมื่อวันที่ 16 เมษายน 2564 ที่แก้ไขเป็นสารผสมทางเภสัชกรรมสำหรับผลิตยาในการรักษาวัณโรคแฝง ที่ประกอบรวมด้วย 1-(6-โบรโม-2-เมทอกซี-ควิโนลิน-3-อิล)-2-(2,3-ไดฟลูออโร-เฟนิล)-4-ไดเมทิลอะมิโน-1-เฟนิล-บิวแทน-2-ออล; 1-(6-โบรโม-2-เมทอกซี-ควิโนลิน-3-อิล)-4-ไดเมทิลอะมิโน-2-แนฟทาลีน-1-อิล- 1-เฟนิล-บิวแทน-2-ออล ซึ่งสอดคล้องกับ 6-โบรโม-α-[2-(ไดเมทิลอะมิโน)เอทิล]-2-เมทอกซี-α-1-แนฟทาลีนิค-β-เฟนิล-3-ควิโนลีนเอทานอล หรือ (αS,βR)-6-โบรโม-α-[2-(ไดเมทิลอะมิโน)เอทิล]-2-เมทอกซี-α-1-แนฟทาลีนิค-β-เฟนิล-3-ควิโนลีนเอทานอล เกลือที่เกิดจากการเติมกรดที่เกิดจากการเติมกรดหรือเบส ซึ่งเป็นที่ยอมรับทางเภสัชกรรมของสารดังกล่าว,N-ออกไซด์ของสารดังกล่าว หรือรูปแบบไอโซเมอริกเชิงสเตอริโอเคมีของสารดังกล่าวนั้น จะพบว่าเป็นสารเป็นสารประกอบเดียวกับที่ได้เปิดเผยไว้แล้วในงานที่ปรากฏ D1 หรือได้รับสิทธิบัตรในประเทศไทยแล้ว เลขที่คำขอ 0301002749 แม้ว่าจะมีคำกล่าวว่าใช้กับวัณโรคแฝงเท่านั้นก็ตาม แต่ยังคงเป็นสารผสมของยาที่มีสารประกอบเดิมเพื่อไปรักษาโรคใหม่เท่านั้น หรืออีกกล่าวอีกนัยหนึ่งคือการประดิษฐ์ตามคำขอรับสิทธิบัตรนี้เป็นเพียงผลการทดสอบเพิ่มเติมของ D1 เท่านั้น ถึงแม้ว่าการประดิษฐ์ตามคำขอรับสิทธิบัตรนี้มีการเทียบผลการทดสอบของสารประกอบ 12 เทียบกับผลของยาชนิดต่างๆ แต่ก็ยังคงเป็นสารที่มีหมู่เกาะแทนที่และตำแหน่งหมู่เกาะเดียวกับที่ได้เปิดเผยแล้วในงานที่ปรากฏแล้ว (D1 หน้า 34) ดังนั้น จึงถือได้ว่าการประดิษฐ์นี้ตามข้อถือสิทธิที่ 1 -7 ไม่เป็นการประดิษฐ์ที่มีขั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น ตามมาตรา 5 (2) ประกอบมาตรา 7 แห่งพรบ.สิทธิบัตร พ.ศ.2522 และที่แก้ไขเพิ่มเติม อนึ่ง การพิจารณาดังกล่าวอยู่บนพื้นฐานของตัวแปรที่ถูกกำหนดว่าไม่มีขั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น คือ (1) มีความเกี่ยวข้องกันในสาขาทางเทคนิคเดียวกัน (2) การแก้ไขปัญหาอย่างเดียวกันหรือเหมือนกัน (3) การทำงานหน้าที่การทำงานอย่างเดียวกันหรือเหมือนกัน (4) ข้อเสนอหรือข้อแนะนำแสดงไว้ในเนื้อหาสาระในงานที่ปรากฏอยู่แล้ว

3.3 การประดิษฐ์ที่สามารถประยุกต์ในทางอุตสาหกรรม (Industrial Applicability) ตามมาตรา 8

เมื่อพิจารณาการประดิษฐ์นี้พบว่าที่มีประโยชน์ในส่วนของสารผสมทางเภสัชกรรมสำหรับใช้ในการผลิตยาสำหรับการรักษาวัณโรคแฝง (TB) จึงถือได้ว่าเป็นการประดิษฐ์ที่สามารถประยุกต์ในทางอุตสาหกรรมตามมาตรา 5 (3) ประกอบมาตรา 8 แห่งพรบ.สิทธิบัตร พ.ศ.2522 และที่แก้ไขเพิ่มเติม

ส่วนที่ 5 สรุปผลการตรวจสอบ

ซึ่งพิจารณาได้ว่าคำขอรับสิทธิบัตรการประดิษฐ์ "สารผสมทางเภสัชกรรมสำหรับการรักษาวัณโรคแฝง" ไม่ชอบด้วยมาตรา 5 (2) ประกอบมาตรา 7 จึงเห็นควรเสนอยกคำขอรับสิทธิบัตร โดยอาศัยอำนาจตามมาตรา 30 แห่งพระราชบัญญัติดังกล่าว

ลงชื่อ.....

(.....อารยา อิทธิประทีป.....)

นักวิชาการตรวจสอบสิทธิบัตรชำนาญการ

วันพิจารณา 20 /12 / 65

ผลการตรวจสอบคำขอรับสิทธิบัตร ครั้งที่..1...

(Notification for patent application examination)

เลขที่คำขอ (Appl. No): .....0501005795.....
วันรับคำขอ (National Filed Date) :.....8/12/2548.....
วันยื่นคำขอ (Filed Date): .....8/12/2548.....
วันยื่นคำขอครั้งแรก (Priority Date): .....24/12/2547.....
วันประกาศโฆษณา (Pub. Date): .....12/10/2549.....
เลขที่ประกาศโฆษณา (Pub. No): .....80291.....
วันคำวินิจฉัยเป็นที่สุด (Final decision Date): .....-.....
วันยื่นตรวจสอบการประดิษฐ์ (Request for Exam. Date).11/10/2554

<u>ส่วนที่ 1</u> คำขอเป็นไปตามหลักเกณฑ์และวิธีการตามมาตรา 17

(The application for patent under Article 17)

มีรายละเอียดต่อไปนี้

(1) ชื่อที่แสดงถึงการประดิษฐ์ (The title of the invention)

☐ เป็นไปตามหลักเกณฑ์ที่กำหนด (YES)

☑ ไม่เป็นไปตามหลักเกณฑ์ที่กำหนด (NO)

ระบุเหตุผล <u>ชื่อที่แสดงถึงการประดิษฐ์ "การรักษาวัณโรคแฝง" ชื่อการประดิษฐ์ดังกล่าวนั้นหมายถึงวิธีการบำบัดรักษาโรค แต่การประดิษฐ์ของท่านเป็น "การใช้สารประกอบที่มีอนุพันธ์ควิโนลินในการผลิตยาสำหรับรักษาโรควัณโรคแฝง" ดังนั้นจึงให้ท่านแก้ไขชื่อที่แสดงถึงการประดิษฐ์ใหม่โดยให้สอดคล้องกับการประดิษฐ์ที่ขอถือสิทธิ</u>

(2) ลักษณะและความมุ่งหมายของการประดิษฐ์ (Brief statement of its nature purposes)

☑ เป็นไปตามหลักเกณฑ์ที่กำหนด (YES)

☐ ไม่เป็นไปตามหลักเกณฑ์ที่กำหนด (NO)

ระบุเหตุผล -

(3) รายละเอียดการประดิษฐ์ (Description of the application) ที่มีข้อความสมบูรณ์ รัดกุม และชัดแจ้ง อันจะทำให้ผู้มีความชำนาญในระดับสามัญในศิลปะหรือวิทยาการที่เกี่ยวข้องสามารถทำและปฏิบัติการตามการประดิษฐ์นั้นได้ และต้องระบุวิธีการในการประดิษฐ์ที่ดีที่สุดที่ผู้ประดิษฐ์จะพึงทราบได้

☑ เป็นไปตามหลักเกณฑ์ที่กำหนด (YES)

☐ ไม่เป็นไปตามหลักเกณฑ์ที่กำหนด (NO)

ระบุเหตุผล -

(4) ข้อถือสิทธิโดยชัดแจ้ง/ข้อถือสิทธิสอดคล้องกับรายละเอียดการประดิษฐ์ (clear and concise claims / supported by description)

☐ เป็นไปตามหลักเกณฑ์ที่กำหนด (YES)

☑ ไม่เป็นไปตามหลักเกณฑ์ที่กำหนด (NO)

ระบุเหตุผล ข้อถือสิทธิ 19 "**การใช้ตามข้อถือสิทธิก่อนหน้านี้ข้อใดข้อหนึ่งโดยที่แอลคิลแทน C1-6 แอลคิล**" ข้อความดังกล่าวย้อนแย้งกับข้อถือสิทธิ 12 และ 13 เนื่องจากเป็นการระบุว่า "**แอลคิลแทน C1-4 แอลคิล**" ซึ่งทั้ง 2 ข้อเป็นข้อถือสิทธิที่ก่อนหน้าข้อ 19 จึงให้ท่านพิจารณาการเขียนข้อถือสิทธิอีกครั้ง รวมทั้งให้สอดคล้องกับ ข้อถือสิทธิหน้า 3 บรรทัดที่ 2 ด้วย

<u>ส่วนที่ 2</u> การประดิษฐ์ไม่ได้รับความคุ้มครองตามมาตรา 9 (Exclusions from patentability under Article 9)

☑ ไม่มีข้อถือสิทธิใดขัดต่อมาตรา 9 (Patentable invention)

☐ มีข้อถือสิทธิขัดต่อมาตรา 9 (Un-patentable invention)

เนื่องจากเป็นการประดิษฐ์ดังต่อไปนี้

ม.9 (1) จุลชีพและส่วนประกอบส่วนใดส่วนหนึ่งของจุลชีพที่มีอยู่ตามธรรมชาติ สัตว์ พืช หรือสารสกัดจากสัตว์หรือพืช (Naturally occurring microorganisms and their components, animals, plants or extracts from animals or plants) **ข้อถือสิทธิ** (Claims) .....

ม.9 (2) กฎเกณฑ์และทฤษฎีทางวิทยาศาสตร์และคณิตศาสตร์ (Scientific or Mathematical rules or Theories) **ข้อถือสิทธิ** (Claims) .....

ม.9 (3) ระบบข้อมูลสำหรับการทำงานของเครื่องคอมพิวเตอร์ (Computer programs) **ข้อถือสิทธิ** (Claims) .....

ม.9 (4) วิธีการวินิจฉัย บำบัด หรือรักษาโรคมนุษย์ หรือสัตว์ (Methods of diagnosis, treatment or cure of human and animal diseases) **ข้อถือสิทธิ** (Claims) .....

ม.9 (5) การประดิษฐ์ที่ขัดต่อความสงบเรียบร้อย หรือศีลธรรมอันดี อนามัยหรือสวัสดิภาพของประชาชน (Inventions contrary to public order, morality, health or welfare) **ข้อถือสิทธิ** (Claims) .....

ระบุเหตุผล -

<u>ส่วนที่ 3</u> การประดิษฐ์อย่างเดียวตามมาตรา 18 (Unity of the invention)

☑ เป็นการประดิษฐ์อย่างเดียวกัน (Unity)

☐ ไม่เป็นการประดิษฐ์เดียวกัน (Lack of unity)

ระบุเหตุผล –

<u>ส่วนที่ 4</u> การประดิษฐ์ตามมาตรา 5 (Reason statement under Article 5 with regard to novelty, inventive step and industrial applicability)

1. **รายการงานที่ปรากฏอยู่แล้ว (List of citations under Article 5)**

เอกสาร (Documents)	งานที่ปรากฏอยู่แล้ว (Prior art)	วันที่เผยแพร่ (Pub. Date)
D1	WO2004/011436	5/02/2004
D2	Journal "Latent tuberculosis infection"	Vol.25,no.3,pages 317-336 (2004-06)
D3	Journal "A Diarylquinoline Drug Active on the ATP Systhase of Mycobacterium tuberlosis"	Vol.307,pp 223-227 (2005-01-14)

2. **การประดิษฐ์ที่ขอรับสิทธิบัตรนี้ประกอบด้วยลักษณะดังต่อไปนี้ (Statement)**

ม.5 (1) การประดิษฐ์ขึ้นใหม่ (Novelty)

ข้อถือสิทธิ (Claims) .....เป็น (Yes)

ข้อถือสิทธิ (Claims) .....1-29.....ไม่เป็น (No)

ม.5 (2) ขั้นการประดิษฐ์สูงขึ้น (Inventive step)

ข้อถือสิทธิ (Claims) .....-.....เป็น (Yes)

ข้อถือสิทธิ (Claims) .....1-29.....ไม่เป็น (No)

ม.5 (3) สามารถประยุกต์ใช้ได้ในทางอุตสาหกรรม (Industrial applicability)

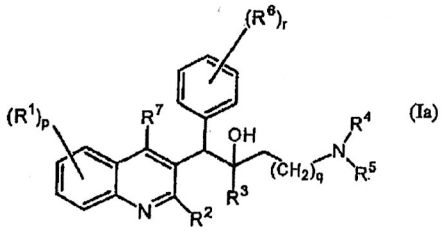
ข้อถือสิทธิ (Claims) .....1-29.....เป็น (Yes)

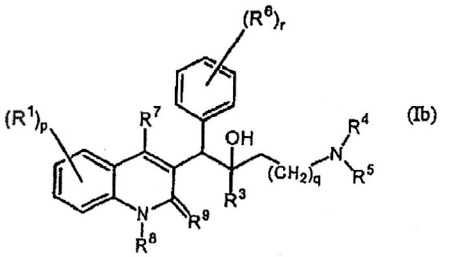
ข้อถือสิทธิ (Claims) .....-.....ไม่เป็น (No)

3. **เหตุผลในการพิจารณาตรวจสอบ (Reason for consideration under Article 5)**

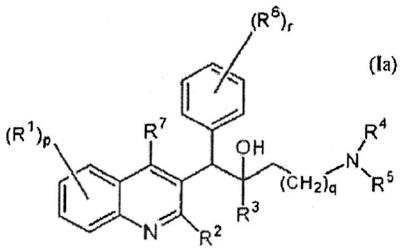
3.1 การประดิษฐ์ขึ้นใหม่ (Novelty) ตามมาตรา 6

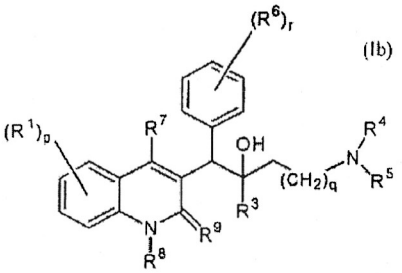
การประดิษฐ์ตามข้อถือสิทธิ 1-29 นี้เป็นการขอความคุ้มครองในกรรมวิธีการใช้สารประกอบตามสูตร (Ia) หรือ (Ib) ในการผลิตยาสำหรับรักษาผู้ป่วยโรควัณโรคแฝง หรือเกลือที่ยอมรับได้ทางเภสัชกรรม,ควอเทอร์นารีเอมีน,N-ออกไซด์,ทอโทเทอริก,ไอโซเมอริกเชิงสเตอริโอเคมีของสารดังกล่าว โดยที่มีหมู่แทนที่ R1,p,R2,R3,q,R4,R5,R6,r,R7,R8,R9,แอลคิล,Ar,Het,ฮาโล,ฮาโลแอลคิล เป็นไปตามข้อถือสิทธิ 1-29





การประดิษฐ์ตามเอกสารD1 เปิดเผยถึงอนุพันธ์ควิโนลินและการใช้สารดังกล่าวในการยับยั้งมายโคแบคทีเรีย โดยมีสูตรโครงสร้างดังรูป หรือเกลือที่ยอมรับได้ทางเภสัชกรรม,ควอเทอร์นารีเอมีน,N-ออกไซด์,ทอโทเทอริก,ไอโซเมอริกเชิงสเตอริโอเคมีของสารดังกล่าว โดยที่มีหมู่แทนที่ R1,p,R2,R3,q,R4,R5,R6,r,R7,R8,R9,แอลคิล,Ar,Het,ฮาโล,ฮาโลแอลคิล เป็นไปตามเอกสาร D1 เพื่อนำมาใช้บำบัดรักษาโรคที่เกิดจากแบคทีเรียดังกล่าว เช่น โรควัณโรค (D1,บทคัดย่อ,ข้อถือสิทธิ)

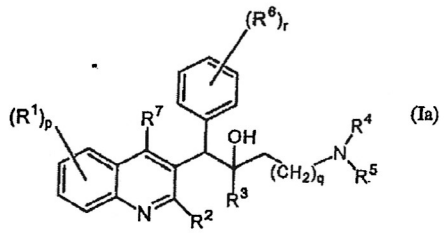
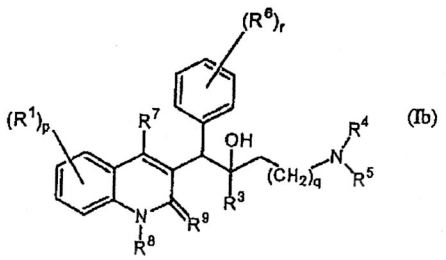
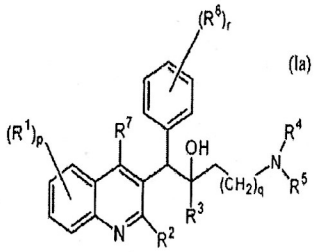
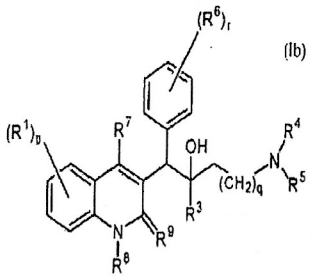




การประดิษฐ์ตามเอกสารD2 เปิดเผยถึงการติดเชื้อวัณโรคแฝง นั้นสามารถดูได้จากมายโคแบคทีเรียที่มีอยู่ในเชื้อวัณโรค เนื่องจากการตรวจพบและการรักษาโรควัณโรคแฝงดังกล่าวและความเสี่ยงสูงในการพัฒนาการเกิดเป็นวัณโรคผลดังกล่าวเกิดจากการควบคุมการกระจายเชื้อวัณโรค และการเข้าใจการทำงานของ โฮส-พาโกเจน และความสัมพันธ์กับผลของการติดเชื้อวัณโรคแฝง เพื่อนำไปพัฒนาให้ได้ผลในการนำไปเป็นยาและวัคซีนในอนาคตต (บทคัดย่อ)

การประดิษฐ์ตามเอกสารD3 เปิดเผยถึงยาที่ได้จากสารไดเอริลควิโนลินเป็นสารออกฤทธิ์บน ATP ซินเทสของมายโคแบคทีเรียของเชื้อวัณโรค โดยกล่าวถึงยาที่ใช้รักษาโรควัณโรคที่มีสารริฟแอมปิน,ไอโซไนอะซิด และไพราไซนาไมด์ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเชื้อวัณโรคที่เกิดจากมายโคแบคทีเรีย (บทคัดย่อ)

จากการพิจารณาข้อมูลข้างต้นสามารถกล่าวได้ว่า มีเอกสารการประดิษฐ์หรือเอกสารอ้างอิงใดที่เปิดเผยการใช้สารประกอบตามสูตร (Ia) หรือ (Ib) ในการผลิตยาสำหรับรักษาผู้ป่วยโรควัณโรค หรือเกลือที่ยอมรับได้ทางเภสัชกรรม,ควอเทอร์นารีเอมีน,N-ออกไซด์,ทอโทเทอริก,ไอโซเมอริกเชิงสเตอริโอเคมีของสารดังกล่าว โดยที่มีหมู่แทนที่ R1,p,R2,R3,q,R4,R5,R6,r,R7,R8,R9,แอลคิล,Ar,Het,ฮาโล,ฮาโลแอลคิล โดยเอกสาร D1 เป็นงานที่ปรากฏที่เหมือนกันการประดิษฐ์นี้กล่าวคือเป็นสูตรโครงสร้างเดียวกันมีหมู่แทนที่เดียวกันและตำแหน่งการเกาะของหมู่แทนที่เดียวกัน และมีการนำไปใช้กับการรักษาโรควัณโรคเช่นเดียวกัน แตกต่างกันเพียงการประดิษฐ์นี้เป็นการนำไปใช้ผลิตยารักษาเชื้อวัณโรคแฝง ซึ่งหากเปรียบเทียบกับแล้วไม่มีข้อแตกต่างใดๆในการใช้สารเดิมที่เอกสารตามงานที่ปรากฏแล้วไปผลิตยาเพื่อรักษาโรควัณโรค รวมทั้งมีข้อสังเกตุว่ายาปฏิชีวนะทุกชนิดต้องอาศัยการแบ่งตัวของแบคทีเรียในการออกฤทธิ์ แต่วัณโรคแฝงจะไม่มีการแบ่งตัวของแบคทีเรีย ดังนั้นยาต้านวัณโรคตามการประดิษฐ์นี้จะไม่มีผลต่อการรักษาโรควัณโรคแฝงได้ และหากทำการเปรียบเทียบการประดิษฐ์นี้กับ D1 เพื่อให้เห็นความชัดเจนว่าตรงกันส่วนใดบ้างเป็นไปตามตารางนี้

การประดิษฐ์ 0501005795	D1
ข้อถือสิทธิ 1 การใช้สารประกอบตามสูตร (Ia) หรือ (Ib) ในการผลิตยาสำหรับรักษาผู้ป่วยโรควัณโรคแฝง หรือเกลือที่ยอมรับได้ทางเภสัชกรรม,ควอเทอร์นารีเอมีน,N-ออกไซด์,ทอโทเทอริก,ไอโซเมอริกเชิงสเตอริโอเคมีของสารดังกล่าว โดยที่มีหมู่แทนที่R1,p,R2,R3,q,R4,R5, R6,r,R7 ,R8,R9,แอลคิล,Ar,Het,ฮาโล,ฮาโลแอลคิล (ตามข้อถือสิทธิ1)  	ข้อถือสิทธิ 1 สารประกอบตามสูตร (Ia) หรือ (Ib) หรือเกลือที่ยอมรับได้ทางเภสัชกรรม,ควอเทอร์นารีเอมีน,N-ออกไซด์,ทอโทเทอริก,ไอโซเมอริกเชิงสเตอริโอเคมีของสารดังกล่าว โดยที่มีหมู่แทนที่R1,p,R2,R3,q,R4,R5,R6,r,R7 ,R8,R9,แอลคิล,Ar,Het,ฮาโล,ฮาโลแอลคิล  

	ข้อถือสิทธิ 9 การใช้สารประกอบตามข้อถือสิทธิ 1-7 ข้อใดข้อหนึ่ง หรือองค์ประกอบตามข้อถือสิทธิ 8 สำหรับการผลิตยาเพื่อรักษาโรคที่เกิดจากโรคที่มีสาเหตุมาจากมายโคแบคทีเรีย
ข้อถือสิทธิ 2 การใช้สารประกอบตามข้อถือสิทธิ 1 โดยมีหมู่แทนที่ R1,p,R2,R3,q,R4,R5, R6,r,R7 ,R8,R9,แอลคิล,Ar,Het,ฮาโล ซึ่งหมู่แทนที่ p=1,2 (ตามข้อถือสิทธิ2)	ข้อถือสิทธิ 2 สารประกอบตามข้อถือสิทธิ 1 โดยมีหมู่แทนที่ R1,p,R2,R3,q,R4,R5, R6,r,R7 ,R8,R9,แอลคิล,Ar,Het,ฮาโล (ตามข้อถือสิทธิ2) ซึ่งหมู่แทนที่ p =0,1,2,3 หรือ 4
ข้อถือสิทธิ 3 –17 คือ ข้อถือสิทธิรองของข้อถือสิทธิหลัก 1 หรือ 2 ซึ่งมีการกล่าวแล้วในข้อถือสิทธิหลัก	ข้อถือสิทธิ 1 หรือ 2 ที่มีหมู่แทนที่เดียวกันกับการประดิษฐ์ 0501005795
ข้อถือสิทธิ 18	ข้อถือสิทธิ 3 ที่มีหมู่แทนที่เดียวกันกับการประดิษฐ์ 0501005795
ข้อถือสิทธิ 19-21	ข้อถือสิทธิ 1 หรือ 2 ที่มีหมู่แทนที่เดียวกันกับการประดิษฐ์ 0501005795
ข้อถือสิทธิ 22-23	ข้อถือสิทธิ 6 ที่มีลักษณะเฉพาะที่สารประกอบถูกคัดเลือกจากลุ่มเดียวกันกับการประดิษฐ์ 0501005795
ข้อถือสิทธิ 24-29	ข้อถือสิทธิ 1 หรือ 2 เมื่อทำการแทนที่ด้วยหมู่แทนที่เดียวกันกับการประดิษฐ์ 0501005795

จากตารางดังกล่าวและเหตุผลข้างต้น รวมทั้งกรรมวิธีการใช้สารประกอบดังกล่าวไม่มีกล่าวถึงลักษณะสำคัญการเทคนิคที่เป็นขั้นตอนกรรมวิธีการใช้ที่แตกต่างไปจากเดิมอย่างไรในการผลิตยา ดังนั้นจึงถือได้ว่าการประดิษฐ์ดังกล่าวตาม ข้อถือสิทธิ 1-29 ไม่เป็นการประดิษฐ์ขึ้นใหม่ตามมาตรา 5 (1) ประกอบมาตรา 6 แห่งพรบ.สิทธิบัตร พ.ศ.2522 และที่แก้ไขเพิ่มเติม

3.2 การประดิษฐ์ที่มีขั้นการประดิษฐ์สูงขึ้น (Inventive Step) ตามมาตรา 7

จากการพิจารณาเอกสาร D1 –D3 รวมกับความรู้สามัญของผู้มีศิลปะวิทยาการดังกล่าว พบว่า อนุพันธ์ของควิโนลินนั้นสามารถยับยั้งการทำงานของเชื้อวัณโรคที่เกิดจากมายโคแบคทีเรียที่จะแบ่งตัวในร่างกายทำให้เป็นโรควัณโรคได้ ซึ่งโรควัณโรคแฝงนั้นเมื่ออยู่ในร่างกายจะไม่มีการแบ่งตัวของเซลล์แบคทีเรีย แต่สามารถพัฒนาจากการเป็นพาหะไปแสดงออกในการเป็นโรควัณโรคได้ จากเหตุผลข้างต้นจึงสรุปได้ว่าผู้ชำนาญระดับสามัญในสาขานี้ย่อมประจักษ์ได้โดยง่ายในการเลือกใช้สารที่ส่งผลต่อการยับยั้งเชื้อมายโคแบคทีเรียที่จะก่อให้เกิดโรควัณโรค แต่อาจไม่ส่งผลต่อโรควัณโรคแฝงซึ่งไม่มีการแบ่งตัวของเซลล์แบคทีเรียหรือเจริญเติบโต เนื่องจากยาปฏิชีวนะทุกชนิดจะสามารถออกฤทธิ์ได้ต้องอาศัยการแบ่งตัวของเซลล์ ดังนั้นยาต้านวัณโรคแฝงอาจต้องใช้ในระยะที่เซลล์มีการแบ่งตัวแต่ยังไม่แสดงอาการวัณโรค จึงเป็นความรู้เดียวกันกับยารักษาโรควัณโรคดังคำแนะนำของ D1 และคำแนะนำของ D3 จึงถือได้ว่าการประดิษฐ์นี้ตามข้อถือสิทธิที่ 1 -29 ไม่เป็นการประดิษฐ์ที่มีขั้นการประดิษฐ์ที่สูงขึ้น ตามมาตรา 5 (2) ประกอบมาตรา 7 แห่งพรบ.สิทธิบัตร พ.ศ.2522 และที่แก้ไขเพิ่มเติม

3.3 การประดิษฐ์ที่สามารถประยุกต์ในทางอุตสาหกรรม (Industrial Applicability) ตามมาตรา 8

เมื่อพิจารณาการประดิษฐ์นี้พบว่าที่มีประโยชน์ในส่วนของกรรมวิธีการใช้สารประกอบตามสูตร (Ia) หรือ (Ib) ในการผลิตยาสำหรับรักษาผู้ป่วยโรควัณโรคแฝง หากเริ่มมีการแบ่งตัวของเซลล์มายโคแบคทีเรียจะทำให้ยาปฏิชีวนะสามารถออกฤทธิ์ได้ในระยะที่ยังไม่แสดงอาการของโรควัณโรค จึงถือได้ว่าเป็นการประดิษฐ์ที่สามารถประยุกต์ในทางอุตสาหกรรม ตามมาตรา 5 (3) ประกอบมาตรา 8 แห่งพรบ.สิทธิบัตร พ.ศ.2522 และที่แก้ไขเพิ่มเติม

ส่วนที่ 5 สรุปผลการตรวจสอบ

ซึ่งพิจารณาได้ว่าคำขอรับสิทธิบัตรการประดิษฐ์ "การรักษาวัณโรคแฝง" ได้ตรวจสอบตามมาตรา 24 โดยไม่ชอบด้วยตามมาตรา 17 และ/หรือ มาตรา 5 แห่ง พระราชบัญญัติสิทธิบัตร พ.ศ. 2522 จึงเห็นควรมีคำสั่งให้ผู้ขอฯ ชี้แจง และ/หรือ แก้ไขคำขอฯ ดังกล่าว โดยอาศัยอำนาจตามมาตรา 27 วรรคหนึ่ง แห่งพระราชบัญญัติดังกล่าว

ลงชื่อ.....

(.....อารยา อิทธิประทีป.....)

นักวิชาการตรวจสอบสิทธิบัตรชำนาญการ

วันพิจารณา 11 /09 / 63

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
5 February 2004 (05.02.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/011436 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 215/22, A61K 31/47, A61P 31/06, C07D 409/06, 215/36, 405/06, 401/06, 405/04, 215/48, 409/04, 401/12, 471/04 // (C07D 471/04, 235:00, 221:00)

(21) International Application Number: PCT/EP2003/050322

(22) International Filing Date: 18 July 2003 (18.07.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/398,711 25 July 2002 (25.07.2002) US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. [BE/BE]; Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(71) Applicant and
(72) Inventor: GUILLEMONT, Jérôme, Emile, Georges [FR/FR]; C/O Janssen-Cilag S.A., 1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003, F-92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 (FR).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): VAN GESTEL, Jozef, Frans, Elisabetha [BE/BE]; c/o Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). VENET, Marc, Gaston [FR/FR]; 10, Square de Bourgogne, F-76240 Le Mesnil-Esnard (FR). POIGNET, Hervé, Jean, Joseph [FR/FR]; C/O Janssen-Cilag S.A., 1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003, F-92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 (FR). DECRANE, Laurence, Françoise, Bernadette [FR/FR]; C/O Janssen-Cilag S.A., 1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003, F-92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 (FR). VERNIER, Daniel, F., J. [FR/FR]; C/O Janssen-Cilag S.A., 1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003, F-92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 (FR).

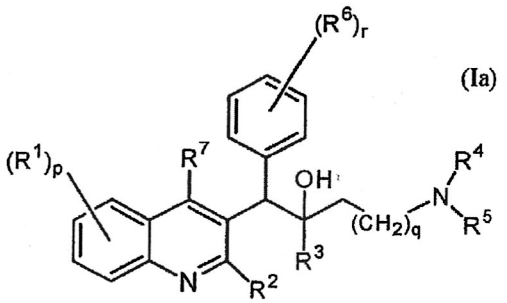
(74) Common Representative: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.; Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

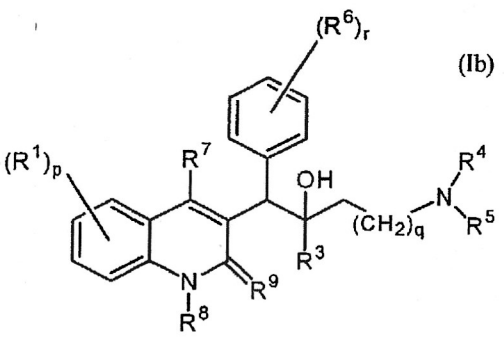
(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,

[Continued on next page]

(54) Title: QUINOLINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS MYCOBACTERIAL INHIBITORS



(Ia)



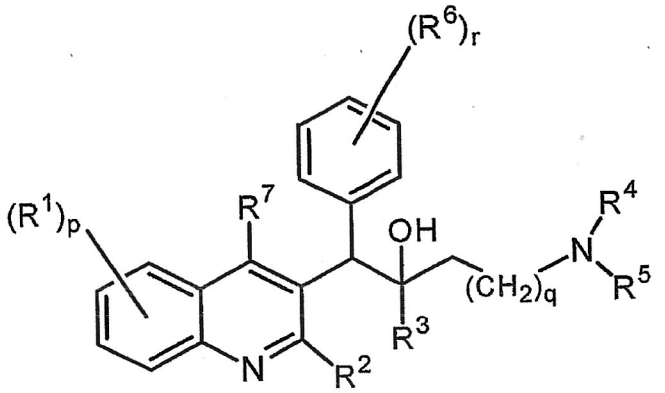
(Ib)

(57) Abstract: The present invention relates to novel substituted quinoline derivatives according to the general Formula (Ia) or the general Formula (Ib), the pharmaceutically acceptable acid or base addition salts thereof, the stereochemically isomeric forms thereof, the tautomeric forms thereof and the *N*-oxide forms thereof. The claimed compounds are useful for the treatment of mycobacterial diseases, particularly those diseases caused by pathogenic mycobacteria such as *Mycobacterium tuberculosis, M. bovis, M. avium and M. marinum.* In particular, compounds are claimed in which, independently from each other, R^1 is bromo, p=1, R^2 is alkyloxy, R^3 is optionally substituted naphthyl or phenyl, q=1, R^4 and R^5 each independently are hydrogen, methyl or ethyl, R^6 is hydrogen, r is equal to 0 or 1 and R^7 is hydrogen. Also claimed is a composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier and, as active ingredient, a therapeutically effective amount of the claimed compounds, the use of the claimed compounds or compositions for the manufacture of a medicament for the treatment of mycobacterial diseases and a process for preparing the claimed compounds.

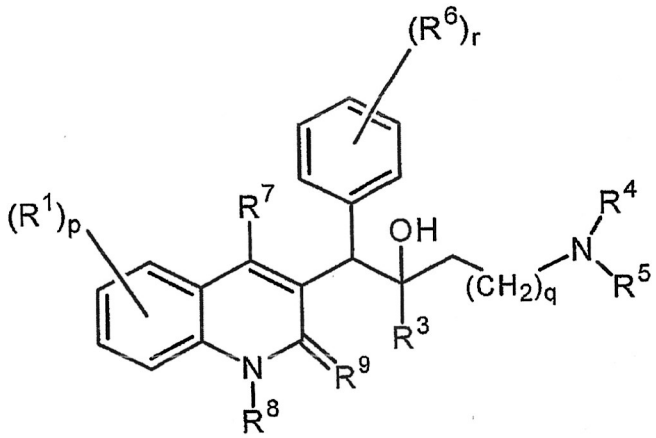
WO 2004/011436 A1

CLAIMS

1. A compound according to the general Formula (Ia) or the general Formula (Ib)

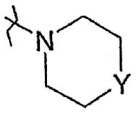


(Ia)



(Ib)

the pharmaceutically acceptable acid or base addition salts thereof, the stereochemically isomeric forms thereof, the tautomeric forms thereof and the *N*-oxide forms thereof, wherein :

R^1	is hydrogen, halo, haloalkyl, cyano, hydroxy, Ar, Het, alkyl, alkyloxy, alkylthio, alkyloxyalkyl, alkylthioalkyl, Ar-alkyl or di(Ar)alkyl ;
p	is an integer equal to zero, 1, 2, 3 or 4 ;
R^2	is hydrogen, hydroxy, thio, alkyloxy, alkyloxyalkyloxy, alkylthio, mono or di(alkyl)amino or a radical of formula  wherein Y is CH_2, O, S, NH or N-alkyl ;
R^3	is alkyl, Ar, Ar-alkyl, Het or Het-alkyl;
q	is an integer equal to zero, 1, 2, 3 or 4 ;
R^4 and R^5	each independently are hydrogen, alkyl or benzyl; or

R^4 and R^5 together and including the N to which they are attached may form a radical selected from the group of pyrrolidinyl, 2H-pyrrolyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, pyrrolyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, 2-imidazolinyl, 2-pyrazolinyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, piperidinyl, pyridinyl, piperazinyl, imidazolidinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, morpholinyl and thiomorpholinyl, optionally substituted with alkyl, halo, haloalkyl, hydroxy, alkyloxy, amino, mono- or dialkylamino, alkylthio, alkyloxyalkyl, alkylthioalkyl and pyrimidinyl ;

R^6 is hydrogen, halo, haloalkyl, hydroxy, Ar, alkyl, alkyloxy, alkylthio, alkyloxyalkyl, alkylthioalkyl, Ar-alkyl or di(Ar)alkyl ; or

two vicinal R^6 radicals may be taken together to form a bivalent radical of formula =C-C=C=C- ;

r is an integer equal to 0, 1, 2, 3, 4 or 5 ; and

R^7 is hydrogen, alkyl, Ar or Het ;

R^8 is hydrogen or alkyl ;

R^9 is oxo ; or

R^8 and R^9 together form the radical =N-CH=CH- .

alkyl is a straight or branched saturated hydrocarbon radical having from 1 to 6 carbon atoms ; or is a cyclic saturated hydrocarbon radical having from 3 to 6 carbon atoms ; or is a a cyclic saturated hydrocarbon radical having from 3 to 6 carbon atoms attached to a straight or branched saturated hydrocarbon radical having from 1 to 6 carbon atoms ; wherein each carbon atom can be optionally substituted with halo, hydroxy, alkyloxy or oxo ;

Ar is a homocycle selected from the group of phenyl, naphthyl, acenaphthyl, tetrahydronaphthyl, each optionally substituted with 1, 2 or 3 substituents, each substituent independently selected from the group of hydroxy, halo, cyano, nitro, amino, mono- or dialkylamino, alkyl, haloalkyl, alkyloxy, haloalkyloxy, carboxyl, alkyloxycarbonyl, aminocarbonyl, morpholinyl and mono- or dialkylaminocarbonyl ;

Het is a monocyclic heterocycle selected from the group of N-phenoxypiperidinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, furanyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl and pyridazinyl; or a bicyclic heterocycle selected from the group of quinolinyl, quinoxalinyl, indolyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxinyl or benzo[1,3]dioxolyl ; each monocyclic and bicyclic heterocycle may optionally be substituted on a carbon atom with 1, 2 or 3 substituents selected from the group of halo, hydroxy, alkyl or alkyloxy ;

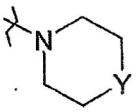
halo is a substituent selected from the group of fluoro, chloro, bromo and iodo and

haloalkyl is a straight or branched saturated hydrocarbon radical having from 1 to 6 carbon atoms or a cyclic saturated hydrocarbon radical having from 3 to 6 carbon atoms, wherein one or more carbonatoms are substituted with one or more halo-atoms.

2. A compound according to claim 1, characterized in that

R^1 is hydrogen, halo, cyano, Ar, Het, alkyl, and alkyloxy ;

p is an integer equal to zero, 1, 2, 3 or 4 ;

R^2 is hydrogen, hydroxy, alkyloxy, alkyloxyalkyloxy, alkylthio or a radical of formula  wherein Y is O ;

R^3 is alkyl, Ar, Ar-alkyl or Het ;

q is an integer equal to zero, 1, 2, or 3 ;

R^4 and R^5 each independently are hydrogen, alkyl or benzyl; or

R^4 and R^5 together and including the N to which they are attached may form a radical selected from the group of pyrrolidinyl, imidazolyl, triazolyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrazinyl,morpholinyl and thiomorpholinyl, optionally substituted with alkyl and pyrimidinyl ;

R^6 is hydrogen, halo or alkyl ; or

two vicinal R^6 radicals may be taken together to form a bivalent radical of formula =C-C=C=C- ;

r is an integer equal to 1 ; and

R^7 is hydrogen ;

R^8 is hydrogen or alkyl ;

R^9 is oxo ; or

R^8 and R^9 together form the radical =N-CH=CH- .

alkyl is a straight or branched saturated hydrocarbon radical having from 1 to 6 carbon atoms ; or is a cyclic saturated hydrocarbon radical having from 3 to 6 carbon atoms ; or is a a cyclic saturated hydrocarbon radical having from 3 to 6 carbon atoms attached to a straight or branched saturated hydrocarbon radical having from 1 to 6 carbon atoms ; wherein each carbon atom can be optionally substituted with halo or hydroxy ;

Ar is a homocycle selected from the group of phenyl, naphthyl, acenaphthyl, tetrahydronaphthyl, each optionally substituted with 1, 2 or 3 substituents, each substituent independently selected from the group of halo, haloalkyl, cyano, alkyloxy and morpholinyl ;

Het is a monocyclic heterocycle selected from the group of N-phenoxypiperidinyl, furanyl, thienyl, pyridinyl, pyrimidinyl ; or a bicyclic heterocycle selected from the group of benzothienyl, 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxinyl or benzo[1,3]-dioxolyl; each monocyclic and bicyclic heterocycle may optionally be substituted on a carbon atom with 1, 2 or 3 alkyl substituents ; and

halo is a substituent selected from the group of fluoro, chloro and bromo.

18

3. A compound according to any one of claims 1 and 2, characterized in that, independently from each other, R^1 is hydrogen, halo, Ar, alkyl or alkyloxy, p = 1, R^2 is hydrogen, alkyloxy or alkylthio, R^3 is naphthyl, phenyl or thienyl, each optionally substituted with 1 or 2 substituents selected from the group of halo and haloalkyl, q = 0, 1, 2 or 3, R^4 and R^5 each independently are hydrogen or alkyl or R^4 and R^5 together and including the N to which they are attached form a radical selected from the group of imidazolyl, triazolyl, piperidinyl, piperazinyl and thiomorpholinyl, R^6 is hydrogen, alkyl or halo, r is equal to 0 or 1 and R^7 is hydrogen.

4. A compound according to claim 3, characterized in that, independently from each other, R^1 is bromo, R^2 is alkyloxy, R^3 is naphthyl or phenyl, q=1, R^4 and R^5 each independently are hydrogen, methyl or ethyl and R^6 is hydrogen.

5. A compound which is degraded in vivo to yield a compound according to any one of claims 1 to 4.

22

6. A compound according to claim 1, characterized in that the compound is :

- 1-(6-bromo-2-methoxy-quinolin-3-yl)-2-(3,5-difluoro-phenyl)-4-dimethylamino-1-phenyl-butan-2-ol ;
- 1-(6-bromo-2-methoxy-quinolin-3-yl)-4-dimethylamino-2-naphthalen-1-yl-1-phenyl-butan-2-ol ;
- 1-(6-bromo-2-methoxy-quinolin-3-yl)-2-(2,5-difluoro-phenyl)-4-dimethylamino-1-phenyl-butan-2-ol ;
- 1-(6-bromo-2-methoxy-quinolin-3-yl)-2-(2,3-difluoro-phenyl)-4-dimethylamino-1-phenyl-butan-2-ol ;
- 1-(6-bromo-2-methoxy-quinolin-3-yl)-4-dimethylamino-2-(2-fluoro-phenyl)-1-phenyl-butan-2-ol ;
- 1-(6-bromo-2-methoxy-quinolin-3-yl)-4-dimethylamino-2-naphthalen-1-yl-1-p-tolyl-butan-2-ol ;
- 1-(6-bromo-2-methoxy-quinolin-3-yl)-4-methylamino-2-naphthalen-1-yl-1-phenyl-butan-2-ol ; and

- 1-(6-bromo-2-methoxy-quinolin-3-yl)-4-dimethylamino-2-(3-fluoro-phenyl)-1-phenyl-butan-2-ol,

the pharmaceutically acceptable acid or base addition salts thereof, the stereochemically isomeric forms thereof, the tautomeric forms thereof and the *N*-oxide forms thereof.

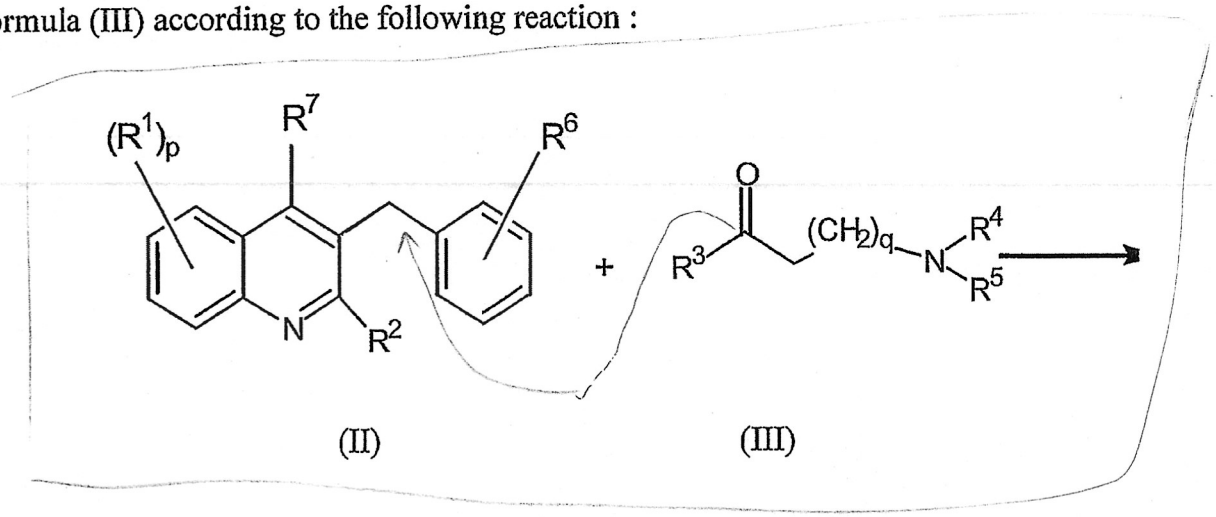
7. A compound according to any one of claims 1 to 6 for use as a medicine.

8. A composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier and, as active ingredient, a therapeutically effective amount of a compound as defined in any one of claims 1 to 7.

9. Use of a compound according to any one of claims 1 to 7 or a composition according to claim 8 for the manufacture of a medicament for the treatment of mycobacterial diseases.

10. Method of treating a patient suffering from, or at risk of, a mycobacterial disease, which comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 7 or pharmaceutical composition according to claim 8.

11. A process for preparing a compound according to any one of claims 1 to 7, characterized in that a compound of Formula (II) is reacted with a compound of Formula (III) according to the following reaction :



wherein R^1, p, R^2, R^3, q, R^4, R^5, R^6 and R^7 are defined as in Formula (Ia).

Semin Respir Crit Care Med 2004; 25(3): 317-336
DOI: 10.1055/s-2004-829504

Latent Tuberculosis Infection

Eric Nuermberger[1] , William R. Bishai[1] , Jacques H. Grosset[1]

[1]Center for Tuberculosis Research, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland

Further Information

Abstract | Full Text (/products/ejournals/html/10.1055/s-2004-829504) | References

(https://www.thieme-connect.de/media/srccm/200403/lookinside/10.1055-s-2004-829504-1.j

Latent tuberculosis infection (LTBI) is a clinical condition characterized by a positive tuberculin skin test in the absence of clinical or radiological signs of active tuberculosis disease. It has been estimated that one third of the world's population is latently infected with *Mycobacterium tuberculosis* and serves as an enormous reservoir for future cases of active tuberculosis. The detection and treatment of individuals with LTBI and a high risk of progression to active tuberculosis are effective means to control the spread of tuberculosis. Furthermore, a better understanding of the host-pathogen interactions that result in latent infection could provide important insights for future drug or vaccine development. This chapter reviews recent developments in the molecular genetics, natural history, diagnosis, and treatment of LTBI within its historical context, including the impact of human immunodeficiency virus infection. Current treatment recommendations are also summarized.

KEYWORDS

Tuberculosis - latency - preventive therapy - dual TB + HIV infection

Latent Tuberculosis Infection

Eric Nuermberger, M.D.,[1] William R. Bishai, M.D., Ph.D.,[1] and Jacques H. Grosset, M.D.[1]

ABSTRACT

Latent tuberculosis infection (LTBI) is a clinical condition characterized by a positive tuberculin skin test in the absence of clinical or radiological signs of active tuberculosis disease. It has been estimated that one third of the world's population is latently infected with *Mycobacterium tuberculosis* and serves as an enormous reservoir for future cases of active tuberculosis. The detection and treatment of individuals with LTBI and a high risk of progression to active tuberculosis are effective means to control the spread of tuberculosis. Furthermore, a better understanding of the host–pathogen interactions that result in latent infection could provide important insights for future drug or vaccine development. This chapter reviews recent developments in the molecular genetics, natural history, diagnosis, and treatment of LTBI within its historical context, including the impact of human immunodeficiency virus infection. Current treatment recommendations are also summarized.

KEYWORDS: Tuberculosis, latency, preventive therapy, dual TB + HIV infection

Objectives: Upon completion of this article, the reader should be able to: (1) accurately diagnose latent tuberculosis infection; (2) appropriately treat individuals with latent tuberculosis infection; and (3) adequately monitor patients for drug toxicity during treatment of latent tuberculosis infection.

Accreditation: The University of Michigan is accredited by the Accreditation Council for Continuing Medical Education to sponsor continuing medical education for physicians.

Credits: The University of Michigan designates this educational activity for a maximum of 1 category 1 credit toward the AMA Physician's Recognition Award.

Latent tuberculosis infection (LTBI) is a clinical condition characterized by a positive tuberculin skin test in the absence of clinical or radiological signs of active tuberculosis (TB) disease. Individuals with LTBI have been exposed to an infectious source, typically a person with pulmonary TB, and are assumed to harbor viable tubercle bacilli that exist in a state of relative dormancy yet retain the potential to reactivate and cause disease. Although these latent bacilli are believed to reside primarily in the lung as a population of limited size and metabolic activity, they are difficult to study. As a result, the exact location and size of the population, as well as the mechanisms involved in survival and reactivation, remain largely unknown and are subject to both speculation and active investigation.[1] The pace of discovery is slow because LTBI is a human condition that has yet to be reproduced in any experimental model.

It has been estimated that one third of the world's population has LTBI, including as many as 11 million persons co-infected with human immunodeficiency virus (HIV).[2,3] Because the majority of active TB cases result from reactivation of latent infection, persons with LTBI

Tuberculosis and Other Mycobacterial Infections; Editor in Chief, Joseph P. Lynch, III, M.D.; Guest Editor, Leonid Heifets, M.D., Ph.D., Sc.D. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, volume 25, number 3, 2004. Address for correspondence and reprint requests: Jacques H. Grosset, M.D., Center for Tuberculosis Research, Johns Hopkins University School of Medicine, 1503 E. Jefferson St., Baltimore, MD 21231-1002. E-mail: jgrosse4@jhmi.edu. [1]Center for Tuberculosis Research, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland. 1069-3424,p;2004,25,03, 317,336,ftx,en;srmt00302x.

D 3

RESEARCH ARTICLE

A Diarylquinoline Drug Active on the ATP Synthase of *Mycobacterium tuberculosis*

Koen Andries[1,*], Peter Verhasselt[1], Jerome Guillemont[2], Hinrich W. H. Göhlmann[1], Jean-Marc Neefs[1], Hans Winkler[1], Jef Van...

† Present address: Center for Tuberculosis Research, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD 21231, USA.

+ See all authors and affiliations

Science 14 Jan 2005:
Vol. 307, Issue 5707, pp. 223-227
DOI: 10.1126/science.1106753

Abstract

The incidence of tuberculosis has been increasing substantially on a worldwide basis over the past decade, but no tuberculosis-specific drugs have been discovered in 40 years. We identified a diarylquinoline, R207910, that potently inhibits both drug-sensitive and drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in vitro (minimum inhibitory concentration 0.06 μg/ml). In mice, R207910 exceeded the bactericidal activities of isoniazid and rifampin by at least 1 log unit. Substitution of drugs included in the World Health Organization's first-line tuberculosis treatment regimen (rifampin, isoniazid, and pyrazinamide) with R207910 accelerated bactericidal activity, leading to complete culture conversion after 2 months of treatment in some combinations. A single dose of R207910 inhibited mycobacterial growth for 1 week. Plasma levels associated with efficacy in mice were well tolerated in healthy human volunteers. Mutants selected in vitro suggest that the drug targets the proton pump of adenosine triphosphate (ATP) synthase.

View Full Text

Science
Vol 307, Issue 5707
14 January 2005

Table of Contents