



行政院及所屬各機關出國報告

(出國類別：實習)

九十一年度生物技術與智慧財產權跨領域  
人員培訓計畫赴美國研習報告

服務機關：經濟部智慧財產權

出國人職稱：專利審查官兼科長

姓名：余華

出國地區：美國

出國期間：91/05/27~91/09/03

91/10/08~91/12/26

報告日期：民國九十二年四月

B0 / 009104334

出國報告名稱：九十一年度生物技術與智慧財產權跨領域人員培訓計

畫赴美研習報告

頁數 含附件：是 否

出國計畫主辦機關/聯絡人/電話

經濟部智慧財產局/彭瑀/27380007 轉 2920

出國人員姓名/服務機關/單位/職稱/電話

余 華/經濟部智慧財產局/專利二組第五科/

專利審查官兼科長/27380007 轉 8043

出國類別：1 考察2 進修3 研究4 實習5 其他

出國期間：民國 91/05/27~91/09/03，91/10/08~91/12/26

出國地區：美國

報告日期：民國 91 年 4 月

分類號/目

關鍵詞：實用性，非顯而易見性，組合化學

內容摘要：(二百至三百字)

九十一年度生物技術與智慧財產權跨領域人員培訓計畫參訓人員分赴歐洲、美國及日本接受為期一個月至六個月不等的研習。本報告對於美國之生技醫藥專利的實用性及非顯而易見性的演進做一討論，並對組合化學的基本概念及審查方法略做敘述。

## 目錄

前言	2
美國生技醫藥專利之審查	3
前言	3
第一章基礎技術介紹	5
一、藥物來源	5
二、獲得藥物之方法	5
三、組合化學	9
第二章生技醫藥專利之實用性及非顯而易見性	18
一、實用性	18
二、非顯而易見性	26
第三章組合化學之審查	51
一、檢索	51
二、組合化合物可專利性的判斷	65
建議	76
附件：美國專利 6251689 號及其公開案 US2001/0024833A1 之申請專利範圍	85

## 前言

生物技術是二十一世紀產業發展重點，亦是我國經貿拓展的一個契機，尤其是人類基因圖譜完成之後基因時代，各國莫不競相投入，政府亦將其列為重點發展產業。我國高科技產業在發展及擴大規模中，最大之瓶頸即為智慧財產權的保護，如何培養知識經濟時代具生物技術及智慧財產權跨領域之全方位專利審查人才，實為當務之急。惟囿於國際政治環境，我國一直無法加入國際性組織，相關國際性的培育亦待加強推動實施，為順利配合政府政策之執行，建立一個國外培訓的機制與管道，提升審查的品質，故本局於「生物技術專利保護計畫」下分列「生物技術與智慧財產權跨領域人員培訓計畫」安排專利審查人員分赴歐洲、美國及日本接受為期一個月至六個月不等的研習。此次奉派至美國為期六個月的研習，期間由委辦單位政治大學安排至Franklin Pierce Law Center、CASRIP 2002 Patent & IP Law & Practice Summer Institute及喬治華盛頓大學選修智慧財產權相關課程，並參加美國專利商標局所舉辦的訪問學者計畫(The Visiting Scholars Program)，參觀訪問美國聯邦巡迴上訴法院(CAFC)及美國菌種保存中心(ATCC)等，對於美國學界、法界及官方有關智慧財產權的運作及保護，有著初步的了解。

# 美國生技醫藥專利之審查

## 前言

二十世紀末期的人類基因圖譜初稿的公佈，使得在基因及蛋白質研究的方法有了重大的突破，二十一世紀儼然是生技醫藥的新紀元。二十世紀科學家研究的方法都是以控制模式在進行，也就是說科學家首先確認問題的所在，然後展開研究這個問題的原因並且創造一個特定的模形來解決這個問題。例如：在疾病治療方面，第一先了解在相關情況下缺失的發生，這個步驟包括了生化和基因的分析-即決定生化的缺失與因為這個缺失在生理造成的結果，如果答案是肯定的，那麼是否有基因與這些現象相關聯，也就是說先由疾病產生的現象來決定致病基因在染色體的位置，然後將此基因找出，最後了解這個突變基因產生疾病的原因。然而，這種直接對病因的研究方式，近年來因為電腦計算、數據庫、虛擬工具及組合化學各項技術的進步，愈來愈需藉重這些非直接的研究方法所產生的訊息來提升對人類疾病的研究。

在研究藥物時，科學家及廠商最困難的地方就是測定那些蛋白質或化合物是對疾病有效的，他們必須投入大量的金錢、時間及勞力，但成功的機率卻是很小，根據以往的經驗，每次對 5,000 至 10,000 的化合物做藥物活性篩選僅能得到約 250 個前導藥物，而這其中可能僅有

一個化合物可通過食品藥物管理局(FDA)的核可，從最初的篩選到FDA的核准，所花費的時間平均長達十三年之久。廠商為了確保所投入的金錢、時間及勞力，一方面必須找尋最有效的篩選方法，以縮短研究的時間，另一方面必需尋求專利的保護，以確保研究的成果。故對於最新醫藥篩選的方法及對於相關專利要件的演進若能掌握必能增加成功的可能性，再者，既然這是生技醫藥的趨勢，身為審查人員必定面臨相關的申請案，所以對於生技醫藥技術及國際專利的走向也必須有所了解才對。

本報告對於美國之生技醫藥專利的實用性及非顯而易見性的演進做一討論，並對組合化學的基本概念及審查方法略做敘述。

## 第一章基礎技術介紹

### 一、藥物的來源

藥物之所以會在身體發生作用，是因為它和位於生物體細胞表面的受體發生結合現象。任何分子能與受體結合者我們稱之為配位基 (ligand)。從幾世紀以前到現代，藥物的重要來源都是自然界中的有機分子及它們的衍生物，依照衍化的理論，自然界的產物其本身都具有可與生物系統發生作用的功能。因此我們可以在微生物、植物、動物或人體中發現一些具有藥物或藥理作用的物質。例如從青黴菌屬中發現抗生素盤尼西林，從植物中發現抗癌藥物紫杉醇及人體中的酵素、荷爾蒙等。除了自然界的產物外，對於新藥的來源就是現有的化合物。在這些現存的化合物中，若其具有生物活性，則可做為先導藥物，經由結構的修飾產生新的藥物。另外有一些藥物是人類自行合成，經由藥理測試篩選得到的。例如從合成染料中篩選得到可抗瘧疾及錐體蟲之藥物。

### 二、獲得藥物之方法

不管藥物的來源，獲得藥物之方法傳統上有三種：隨機獲得 (serendipity)、篩選 (screening) 及循理設計 (rational drug-design)。

## 1、隨機獲得

隨機獲得雖然不具有學理的方法，但在藥物發現的歷史上佔有重要的地位。隨機獲得並不一定是在實驗室中發現，例如當在公眾面前證明笑氣具有令人產生歡愉的現象時，發覺受試者對於他受傷的腳沒有感覺，因此意外發現笑氣可做為麻醉藥劑之使用。最常見的例子是在從事治療或藥物試驗過程時，對於一些藥物副作用的意外查覺，例如抗組織胺原先是用於減輕蕁麻疹的症狀，但是病人施用時並無改善的現象，反而對病人旅行暈車的症狀有極大的幫助。另一個有名的例子就是威爾剛，威爾剛原設計是用於治療心血管疾病，但在臨床試驗時，發現它的副作用比原先預計的主要用途更具有療效。雖然以上所舉之例子不是在實驗室中發現，但是大部分的隨機獲得的藥物，都是在實驗室中從事藥理或毒理試驗時，意外發現具有不同的性質。但是隨機獲得的藥物，必竟是可遇而不可求的。

## 2、篩選

所謂篩選是在眾多的化合物中，有系統的從事試驗並觀查其效果選取的行為。篩選化合物通常有兩種不同的形態，第一種是所謂的最佳化的選取，就是在與前導藥物類似結構的衍生物中，選取藥理效果最好的化合物。在此過程中須有一先導藥物為依據，並有計畫的合成



先導藥物系列的衍生物，通常是將其結構做特定的修飾，然後檢測它們在化學及生物學上的性質。最佳化的選取方式在藥物的獲取而言已是一門成熟的技術。另一種是所謂的先導藥物確認，與最佳化的選取不同的是，它不是事先存有一已知結構化合物為依據，以往是隨意從事選取的行為。現在進行先導藥物確認的方法已非隨意毫無目標的篩選行為，須經由一些物化性質、藥物關係等前篩選行為，先行決定範圍及選取標準。而經篩選確認的先導藥物則可做為最佳化藥物選取的依據。

以篩選的方式在歷史曾獲得許多有用的藥物，例如從泥土或微生物培養基中篩選具有抗生素的物質，或從含氮染料獲取治療性病藥物等。但是以篩選的方法來獲得藥物是很費勞力、時間及金錢的，並且很沒有效率。此種方法就好像是以磁鐵在稻草堆中找尋針一樣。以往分析的方法是以動物模式做為篩選的系統，這種體內分析藥物作用的標的是完整的生物體，由於體內的生理及病理的作用機轉太過複雜，人們根本無法完全了解，因此此種方法太費時及金錢，根本無法滿足第一階段選取的目的。另一種傳統的分析方法為體外試驗，是藉由器官、部分組織、分離活的細胞或細胞的組成做為分析的系統，但是與體內分析一樣，被分析化合物會與組織不同部位發生作用，而這些部位的藥理及生理作用機制各不同，所以所得到的訊息只是一個局部的結

果，亦即這些用來分析的系統不具專一的特質。

隨著人類對於疾病生化機制的了解及基因工程技術的成熟，人類不但可以分離一些受體，也可以自行大量製造受體，不用再仰賴自然界中生物體的組織做為分析的系統。由於被分析化合物與受體是藉由互相結合來顯示其活性，所以不但具有專一性且非常迅速，因此受體常被製藥界用來做為第一階段篩選分析的工具。

### 3、循理設計

藥物能在人體產生功效，其機制就是和體內的某個標的物產生作用，其原理就像鑰匙與鎖一般，特定的鑰匙只與特定的鎖相結合，兩者之間是非常契合的。若藥物的形狀有些微的變化，這將會影響與標的物的結合力，也就是我們觀察到藥物活性的改變現象。因此，若能事先了解標的物的結構，並找出能與它特異結合的藥物是藥學家首要的工作。通常他們都是透過生物細胞學的研究，找出在疾病中扮演重要角色的標的，接著藉由 X 光繞射或 NMR 的方法，解出這個標的物的結構之後，再透過電腦的模擬觀察這個標的物的立體結構，找出那些活性原子基團是扮演重要的角色，根據這幾個原子基團空間所在的位置及特性，設計出能和這個標的物作用的一系列小分子，並做實驗測試這些小分子的活性，從中選取活性佳的小分子做為先導化合物，再解出這些小分子與標的物結合的結構，探討小分子中可能影響活性的原子

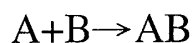
是什麼，也就是進行所謂的構效分析(structure activity relationship, SAR)。這樣不斷的調整小分子的結構，直到找到一個具有最佳活性的化合物。由於在這整個過程的每一步驟都是有其理論支持，故吾人稱之為循理藥物設計。

### 三、組合化學

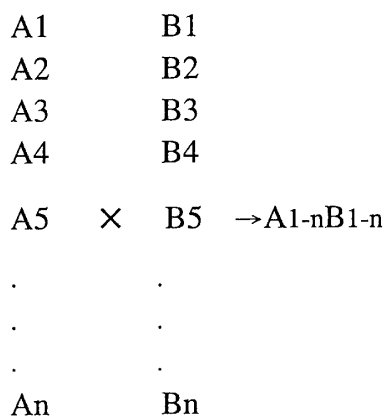
基於上述所提三種傳統獲得藥物的方法，目前有一種更新的方式，即是組合化學。如同前述新藥研發主要的瓶頸是如何尋找出一個新而具有生物活性的先導化合物。雖然過去大部分的生物活性化合物都是從自然界取得，但是天然物種類繁多，要篩選出具有特定生物活性的天然物，仍然存在著許多困難。若是以一般傳統有機合成方式來進行藥物分子的製作、修飾及篩選，則需要耗費龐大的研究經費和眾多的人力，這個工程不但耗時而且昂貴，它可能要花上數年的時間，花費數億元的經費，才可能使一個先導化合物成為可上市的藥品。由於生活水準的提高及生物醫學技術的進步，對於醫療的品質的要求也不斷的增進，因此，如何能獲得最有效的醫藥，乃是今日最迫切的課題。為了快速有效的研發新藥，科學家需要篩選大量經修飾過的化合物，以期更有效率的縮短新藥商品化的時間。

組合化學是一種技術，它把化學合成、藥物化學、分析化學、電腦計

算技術結合為一體，能同時產生許多種結構相關但有序變化的化合物，然後用高速篩選的方法，如高靈敏度的生物學方法等對這些化合物同時進行篩選，來確認其中具有生物活性的物質，然後再經結構的測定，以期找到全新的先導化合物。有人以堆樂高積木來比擬組合化學，各種不同的化學試劑就好像是不同顏色大小的積木，透過精心設計的合成步驟，可以組成各式各樣大小不同形式的產物。積木愈多它能組合的態樣也就愈多。因為組合化學的目的是以最少的時間來得到最多不同的化合物，所以也稱為分子多樣性(Molecular diversity)。



傳統的合成方法



組合化學

組合化學中所合成的化合物組成一個集合體，稱為化合物庫

(chemical library)。一般組合化學的研究可分為三個階段：分子多樣性化合物庫的合成；化合物庫的篩選(library screening)；活性分子結構的分析。今分別簡要敘述如下：

### 1、分子多樣性化合物庫的合成

要建立一個化合物庫，如同傳統有機合成之設計，事先必須考慮許多事項例如，如何設計核心分子，要選擇那些構建單元體(building block)，要使用那些合成方法及如何完成自動合成途徑等。

自 1960 年代 Merrifield 開拓固相多肽(polypeptide)的合成後，到了 80 年代中期以後這一技術迅速發展，不僅有肽庫、肽衍生庫等，也出現了許多有機小分子的化合物庫。小分子化合物庫其核心分子依其化學結構可分為四大類：非環狀化合物庫(acyclic compound library)、單環狀化合物庫(monocyclic compound library)、螺環及雙環狀化合物庫(spiro and bicyclic compound library)及聚環分子庫(polycyclic compound library)。因此，在確定核心分子後，接下來的策略就是將藥性原子(pharmacophore)導入分子中，進而架構出具有生物活性的特別結構的化合物庫。

組合化學的合成技術包括生物合成及化學合成兩種；生物合成主要是利用表面顯示技術。表面顯示技術是一種新的基因技術，可使具表達

的異體胜肽或蛋白質的結構區域以融合的形式顯示在噬菌體或細胞的表面，被顯示的胜肽或蛋白質可以保持相對獨立的空間結構和生物活性。化學合成又分為固相式(solid phase)合成及液相式(solution phase)合成兩種，其原理都是一致的。固相式合成技術是在 Merrifield 的早期利用化合物連接在樹脂上合成胜肽(peptide)的基礎上發展出來的，其包括四個部分：固定相、連接基團(linker)、選擇活性官能基團的保護基和脫保護基的策略、化學反應及最佳化。固相式的合成法是將反應物與帶有側鏈之聚合物(固相樹脂)結合，然後再接續的和其他反應物反應，生成的產物仍連接於聚合物上。因聚合物不溶於有機溶液，因此，不需用傳統的方法層析純化，只需以過濾或沖洗就可分離出不可溶的高分子聚合物，而再進行下一步反應。待所設計的反应全部完成後，切斷最終產物與聚合物之鍵結，便可得到最終產物。

由於固相式合成反應在反應中是不均相的情形，此會造成產率偏低及反應不完全的問題，進而發展出液相式均相合成，理論上可以提高產率及反應程度，但是液相式反應在產物上的分離及純化上遭遇許多困難。

而在化學合成中，其組合庫組合的策略又有很多種，如平行合成(parallel synthesis or one cell, one compound)，分裂混合合成

法(split and mix synthesis)，光控合成法及索引組合庫法等。

### 平行合成法

所謂的平行合成法是將反應試劑分別放入各自的反應槽中(如圖所示)，此法一般使用 96 個槽(well) (8 列 x12 行)的微量反應盤(microtitre plate, M. T. P)作為反應器。由於反應槽排列成行，可以讓構建單元體 (即反應試劑)依序編組，並應用位置編碼的方式迅速鑑定每一個特定槽中的化合物。

•	•	•	•
•	•	•	•
•	•	•	•
•	•	•	•

1、在一 4x4 陣列中準備試劑，將固體支撐物置入反應槽中

•A	•B	•C	•D
•A	•B	•C	•D
•A	•B	•C	•D
A	•B	•C	•D

2、第一合成步驟：將反應試劑 A、B、C、D 加入行之反應小槽中。

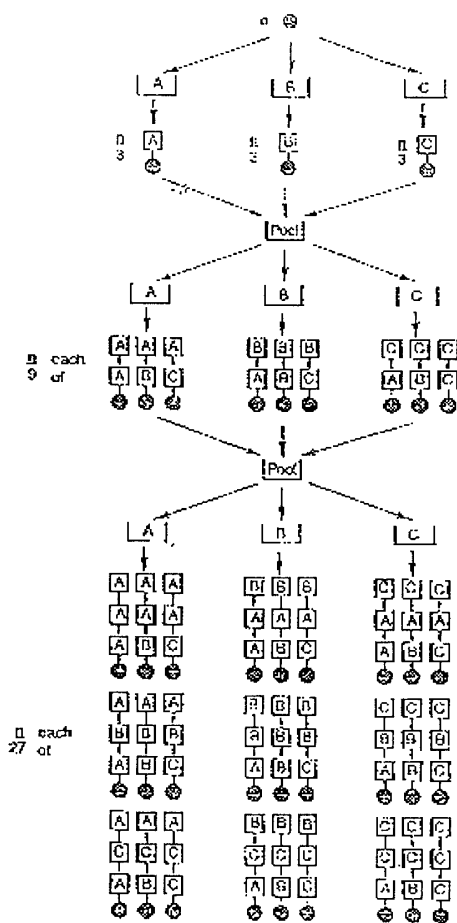
•AA	•BA	•CA	•DA
•AB	•BB	•CB	•DB
•AC	•BC	•CC	•DC
•AD	•BD	•CD	•DD

3、第二合成步驟：將反應試劑 A、B  
C、D 加入列之反應小槽中完成反  
應後，將產物從高分子模板切下即  
可。

### 分裂混合合成法

分裂混合合成法是 Arpad Furka 等於 1988 年提出的，相對於平行合  
成法將每一個化合物留在反應槽內及為了克服因為各反應之反應動  
力學不同所產生產物的不等性現，使各小組先分別反應，再將所有的  
生成產物合併、均分，再繼續重覆相同的反應、合併、均分的步驟，  
直到反應完全進行為止。圖是分裂混合合成法的過程





平行合成法與分裂混合合成法之差異

	平行合成法	分裂混合合成法
合成形式	只適用固相	回液相皆可
產物	混合物	單一化合物
產物結構之鑑定	複雜	簡單
反應物之數量與種類	很多	與反應器相等之數量

## 2、化合物庫的篩選

化合物庫的篩選可分為隨機篩選和定向篩選，但無論是隨機篩選亦或定向篩選，都要考慮的是所選定的篩選模式是固相篩選或是液相篩選

或是兩者的混合；是用何種方法來進行篩選，例如細胞功能篩選、受體篩選、抗體篩選等；是用何種指示劑，例如，同位素標記、螢光標記及染料染色等。

固相篩選主要是依據分子水平的篩選模式，將所合成的固相化合物庫直接與活性蛋白或受體反應，再用蛋白染色或標記的方法將活性珠挑出。而液相篩選模式是將合成的庫分子，從固定相切入溶液中再進行生物篩選，從大量混合的化合物庫中確定出最具有生物活性的分子。通常一般用在組合化學的篩選在三個方面要求較為嚴格：群集篩選(massive screening)或稱為庫篩選(library screening)；實時篩選(real time screening)及高效率篩選(high throughput screening)。例如對於高效率篩選而言，由於組合化學具有高效率、分子多樣合成的特點，其在短時間內可以合成成千上萬個化合物，因此如果沒有一個與之相對應具有高效率篩選的方法，組合化學是無法發展的。這種篩選過程完全採用自動化程序進行，其基本模式是標的物與化合物結合，產生反應並採用特定的方法來進行檢測。例如，應用蛋白質激酶做為標的物來篩選抗腫瘤藥物。

### 3、化合物庫的分析

應用組合化學的成功與否，取決於用來識別和鑑定化合物的測試方法

的靈敏度與專一性。對於多肽和單核苷酸之組合庫可由氨基酸或核苷基順序加以分析。對於小分子化合物庫而言，若以平行合成法所得到的化合物，其分析與一般傳統化合物分析方法相同。若以分裂混合合成法所得的化合物庫，就很難找到可靠的分析方法，其常用的方法如高磁場核磁共振(NMR)，紅外線光譜(IR)或質譜(MS)，就以質譜為例，當分子庫化合物之分子量小於 20 時，可用 HPLC-MS、GC-MS 測定其化合物的結構；而對於更高分子量的化合物庫混合物，可用電子噴霧離子質譜(ESI-MS)和基質輔助雷射脫附離子質譜(MALDI-MS)。

## 第二章生技醫藥專利之實用性及非顯而易見性

### 一、實用性

回顧歷史，因為過去的發明類型是以機械為主，故美國專利法第 101 條中之要求實用性並未引起很大的爭論。美國專利法第 101 條之規定為”任何人發明或發現任何新而有用的方法、機器、制品或者組合物質，或者任何它們新而有用的改進，可以根據本法的要求與條件取得專利”。就可專利性之審查，專利法第 101 條依不同的時間有二個重要的觀念介入，第一個觀念就是可專利的標的(eligibility of the subject matter)，就可專利之標的為方法、機器、製品或者組合物質，或者任何它們新而有用的改進。隨著不同技術領域的發展，有一些可專利的標的卻引起很大的爭論，例如具生命形態的物質及軟體程式，但在 1980 及 1990 年代一些劃時代的判決，確定了這些都是可為專利之標的，由於這些判決直接刺激了相關技術領域膨脹快速的發展。第二個介入的觀念為這些可專利的標的須要有實用性，才能符合可專利性之要求。如同前述實用性的要求在大部分的技術領域不具實質意義，但是在醫藥及生物技術上則有些不同，由美國最高法院在 Brenner v. Manson 之判決中則明白顯示，實用性在化學及醫藥的實踐上乃是重要的決定因素之一，尤其對於在人類基因圖譜計劃完成後之後基因體時代，醫藥工業大量提出先導化合物之專利申請更具有重

大的意義。

1、先導化合物(lead compounds)的實用性及醫藥化學實用性的演進對於一些完全開發且在市場販售的藥物而言，其具有實用性是無庸置疑的。一般藥物的研發是從找尋先導化合物(lead compound)開始，先導化合物的找尋是在眾多的化合物中篩選具有特定活性的物質，這就是所謂的先導確定程序(lead identification process)。此先導化合物再經過第二次的合成(secondarily synthesized)，結構相關化合物之找尋(structure-related compounds)，藥理實驗的測試(undergoes extensive pharmacological testing)及構效關係的研究(structurally-activity relationship(SAR) studies)之後，即為所謂的先導最佳化程序(lead optimization process)。此化合物若再經過臨床試驗，確認它的有效及安全性後，就成為所謂的新藥。就先導化合物與新藥物之專利實用性來比較，新藥在經過上述眾多程序之證明對人體的療效後，具有實用性是無庸置疑的，但先導化合物僅是用於新藥研發的前導步驟，一般作法是大量篩選組合化學庫(mass-screening of combinatorial libraries)或經由電腦輔助之藥物設計來找尋，其確認活性僅為與受體(receptor)親和力之大小，依目前美國專利法之規定，似乎尚難認為具有實用性。我們從以下數

個判例，來觀看美國實用性歷史的演進：

*Isensted v. Wstson* 法院認為專利的給予是須經公眾的認可，專利局不能發給沒有經過人體藥效及安全測試的藥物。

*Brenner v. Manson* 是涉及有關化學製法的專利；在判決中認為在沒有證明最終產物的實用性前，其中間產物是不具有實用性的，即最高法院認為，若化合物仍須再進一步的研究，則表示此化合物不具有實用性；所謂的實用性是指特定及實質的有用(*specific and substantial*)而言。

*In re Krimmel* 關稅與專利上訴法院(CCPA)認為，只要在動物實驗證明化合物有藥理作用即認為具有實用性，即使後來發現在人體無效亦不影響之前實用性的判斷。

*Nelson v. Bowley* 關稅與專利上訴法院(CCPA)認為以刺激沙鼠結腸的平滑肌組織及測試血壓為有效實用性的證明，在此本案施實例中揭露了活體(*in vivo*)及非活體(*in vitro*)兩種的試驗。法院認為實用性證明的門檻只要以分離的身體組織證明具有藥理活性即可，此判決向前推進，只要證明實驗具有活體及非活體的活性即具有實用性。

Cross v. Iizuka 聯邦巡迴上訴法院(CAFC) 認為化合物只要具有活體試驗能抑制酵素活性即符合專利之實用性。在此期間美國專利商標局(USPTO)之專利審查作業手冊(MPEP)內之規定為：where the disclosed in vitro utility is supplemented by the similar in vitro and in vivo pharmacological activity of structurally similar compounds, the in vitro utility is sufficient to comply with the practical utility requirement of 35 U.S.C. §101；其似乎意涵著化合物的可專利之實用性，除了非活體活性試驗外，尚須具有類似化合物的活體試驗予以證明支持。

In re Brana 為申請一種抗腫瘤化合物，申請者以老鼠癌症模式測試其效用，專利申訴與衝突委員會(USPTO Board) 支持審查員的意見，認為僅動物試驗尚不足支持專利法第 101 條要求的實用性，聯邦巡迴上訴法院(CAFC) 否決了前者的看法，法院分析了在 Cross v. Iizuka 中所適用的實用性標準，認為本案以動物模式試驗足以證明實用性。化合物是否具有專利法第 101 條的實用性，並不須要美國食品及藥物管理局(FDA)核准實驗的事先證明，兩者條件不同，不應該與之混淆。此判決確立了只要活體與非活體實驗之間的關聯是合理相關的，僅以非活體實驗即能符活體實用性的要求，。在此之後美國專利商標局也

修改了專利審查作業手冊(MPEP)有關完備的實用性 (wellestablished utility) 及被相關領域熟此技藝人士所確信 (credible by person of ordinary skill in the art)的規定。

由整個判決歷史過程來看，如何證明醫藥的實用性，其實是與生物技術的發展及分析技術(assay techniques)的演變習習相關，從最早要求須以人體實驗證明安全及有效性，之後是要求有動物活體實驗結果的證明，然後只要求以分離的器官、組織或細胞的證明，最後僅僅只要顯示有酵素的抑制作用即可。

人體→動物活體實驗→器官、組織或細胞→酵素

Isensted v. Watson, 157 F. Supp. 7→In re Krimmel, 292 F. 2d948  
→Nelson v. Bowley, 626 F. 2d 853→Cross v. Iizuka, 753 F. 2d 1040

目前一般醫藥界慣用且能接受篩選前導藥物的方法是用生理之受體 (receptor)與分子產生結合的現象來判斷。若依照上面判例判斷實用性的標準可知，除了證明有受體及酵素的結合外，還須有與篩選分子類似結構化合物的活體試驗引證，才能證明有實用性，這對組合庫 (combinatorial libraries)或電腦輔助設計藥物(computer-aided



design)而言，可能之前沒有相似結構化合物的活體試驗，而無法符合實用性的證明。

美國專利商標局在1995年7月14日公佈了最後的實用性審查基準(final utility examination guidelines)，其判斷發明實用性是依循兩個方向考慮：第一，是否已對一個特定目標具體的描述用途。第二，該用途是否是可信的？依照此判斷標準，對於以表達基因標籤ESTs(Expressed Sequence Tags)作為探針使用的專利申請案是符合可專利的實用性，因此將第一個ESTs專利授予Incyte製藥公司。此結果引起了廣泛的討論與爭議，有些人認為ESTs只是用來作為探針的使用，其相對應的核糖核酸序列是什麼以及其功能為何皆不清楚的情況下，實在沒有實用性可言。在眾多的爭議下，美國專利商標局在2001年1月5日公佈了新的實用性審查基準，其判斷的方法採三個方向來考慮：

第一、發明是否具有特定的實用性(Specific Utility)？

第二、發明是否具有實質的實用性(Substantial Utility)？

第三、申請人所描述的發明內容是否為可信的(Credible)？

若符合這三個要件，則此發明具備實用性。或者，若該發明的內容，經所屬技術領域人士基於該發明的特性，立刻了解該發明的用途並且該發明是特定的、實質的和可信的，則也被視為具備實用性，此即完

備的實用性(Well established Utility)。

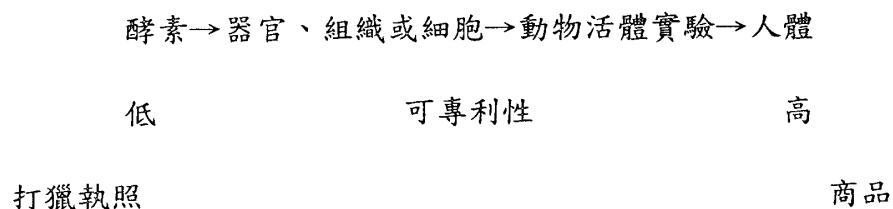
## 2、計時器假說

有一理論認為實用性就像一計時器，只允許發明已確定為成熟(ripe)時，才准予專利保護。該計時器理論尤其適合用來描述生物技術及醫藥發明之實用性的要求，例如，對 ESTs 專利的申請案，實用性可以將那些尚須更進一步研究且未成熟的案件與已具體描述施用範圍之成熟案件區分出，而給予後者專利之保護。

在十九世紀初期，Story 法官認為實用性的要求，只要發明有一些實用上的利益，而不會危害社會的福利、政策或良好的道德即可。他更進一步的指出，市場會發揮它的機制，沒有實用性的產品其商業行為必定失敗，而社會大眾也不會注意到核發過此類專利。這寬鬆的要求標準對於當時傳統機械的發明是適用的，但是對於現今有關電腦及生物科技之發明而言，發明者及研究者對於那些很重要且有用的，尚須更進一步再研究之發明或是可做為未來研究工具之發明，通常在未成為商品之前會申請專利的保護。一旦獲得專利，專利權人不但可以利用專利權來控制他人進行的研究，而且他的專利根本不會受市場篩選機制作用的影響，不會因為他的發明不具備有用的性質，而自然淘汰，這對於專利的本質而言是相反的。在人類基因圖譜計劃完成之後

基因時代，大部分利用此基因資訊從事發明之專利申請內容，都是與可做為未來研究工具用途或須更進一步的研究有關。因此，如何分配私有領域與公有領域(可專利與不可專利)的比例，對於政府相關部門是一項重要的工作。政府相關部門須決定可專利性的基準點在那裡，因為對於這些無法由市場機制作用的發明專利，當私有領域太多時(即可專利性的標準太低)，可能會危及基礎科學的研究發展；但是當公有領域太多時(即可專利性的標準過於嚴苛)，對於那些已投下大量資金與勞力的廠商與研究者而言，將得不到對等的保護。

如同前述，可專利性標準中的實用性要求，可有效的做為發明內容成熟的判斷基準點。我們可以在不同的技術領域，依其性質畫出一個實用性揭露信息“時間表”，無論專利局在審查案件、定訂基準或法院在審理爭訟時，可以依據各國的國情、工業發展的狀況或專利制度選取適當的“時刻”，做為發明成熟的判斷點。例如在醫藥方面我們以不同程度的藥理試驗為一個時刻表如下：



因此到底選擇那一時間點為恰當？是當發明人以酵素證明化合物有活性時即具有實用性，亦或須有動物活體實驗證明的揭露才視為具有實用性，依照時刻表來判斷，可以有系統一致的做法。

## 二、非顯而易見性

### 1、通論

1793 年的專利法僅規定可專利性的要件為新穎性及實用性，並沒有非顯而易見性的要求。從 1836 至 1952 年專利法中的程序法條，間接的建議可專利性的要件除了新穎性及實用性外應還須具備其他的要件才對。1952 年國會呼應 Hotchkiss v. Greenwood 判決的精神，創設了一個新的法條，該法條規定為：

「一項發明雖然沒有如本法第 102 條規定那樣被揭露或被描述過，如果要尋求專利保護的發明標的在發明作出時，從整體發明與先前技術之間的差異，對於所屬相關技術領域內一般水平技術人員而言，是顯而易見的話，則不能獲得專利。」

從法條的規定對某些技術領域而言，不易判斷非顯而易見性的，例如在生技醫藥發明的領域，因為生技醫藥界的發展過於快速，如何去定位這個抽象的規定“一般技術水平的人員”(ordinary skill in the

art)，而且此定位也都是依個人主觀的認知。1966 年最高法院在 *Graham v. John Deere Co.* 案中做出歷史性的判決，在該案中最高法院解釋了如何依據專利法第 103 的規定來判斷非顯而易見性的步驟：先確定在先前技術的範圍及內容，再確定先前技術及申請專利範圍爭議點的差異，以及相關技術領域內一般技術人員的水平。在這個前題之下，來決定申請標的顯而易見性或非顯而易見性。再者，Clark 法官在寫給法院的意見敘明：諸如在商業上的成功、長期希望解決而未解決的需求、他人的失敗等等之輔助考慮因素 (secondary consideration) 能夠被用來說明說原本要求申請專利標的週遭的情況，而這些用來顯示作為顯而易見性或非顯而易見性的要求是必須有關聯的。

聯邦上訴巡迴法院主張依個案不同的情形，這些輔助考慮因素及客觀的證明應該被參酌；而在化學及生物技術的領域中，並發展出表徵顯而易見性 (prima facie obviousness) 的理論。表徵顯而易見性是用來將申請案具顯而易見的舉證責任轉移給申請人，即在非顯而易見性的審查過程中，首先專利審查員承擔舉證責任，表明申請人所提交之發明內容具有表徵顯而易見性，此時提供證據或論訴說明來推翻表徵顯而易見的責任就由申請人承擔，申請人用來提出推翻表徵顯而易見性的證據往往就是輔助考慮因素的證明。如果專利審查員未能舉證申

請案中的發明具有表徵顯而易見性，那麼該申請案就是非顯而見的。

## 2、傳統化合物非顯而易見性的判斷

化學科學從 250 年前發展至今，對於一些在試管層級的反應，已有一些理論及測試方法可以了解並預測反應的進行及產物的發生。但是當化合物應用在複雜系統中時例如生物體內，如何評估其所產生的現象，到現在仍然沒有一個確定可預測的方法，由於生命體系實在太複雜了，常常出現一些化合物依其結構判斷違反其應具有的特性，由於這種情況時常發生，因此認為化合物的性質是不可預測的。亦即化學反應具有不可預測的性質，而使化學家不能直接根據化學的結構得知其應具有的性質。

在傳統機械發明，發明者是針對欲解決的問題，事先構思其裝置須具備那些功能才能克服當前的問題，亦即發明的順序是功能在先結構在後。並且，一些元件本身就具有機械的意義或獨立的功能且為習知者，發明者只不過將其組合而已。但當想尋求什麼樣的化合物是在生命體系內有用時，發明者無法直接依其化合物之結構來決定那些化合物是具有他需要的性能，發明者僅能從已知的化合物開始，藉助它的結構及性質來尋求擁有類似結構及性質的新化合物，其發明的順序是先結構後功能，且這些用來增減結構的取代基團與機械元件不同，本

身並沒有獨立的性能，故在從事化學發明時不僅策略及應用的方法與傳統機械發明是大大的不同，而且在可專利性的非顯而易見上之判斷亦有所區別。

在藥物的發明雖然可以以篩選隨機的方式來獲得所需的化合物，但是那樣太不經濟且成功的機會太少，因此大部分都是從已知的化合物著手，雖然化合物的結構與其功能之間的關係並不是很清楚，但是相似的結構通常具有類似相關的性質，可藉由增減已知化合物的取代基來尋找特殊性能的化合物。因此在以增減取代基研究化合物的性質時，先前技術中的化合物已隱含者建議或動機給發明者如何去獲取相關新的化合物之訊息。

美國專利商標局及法院在非顯而易見性之判斷上，並非一開始就已確立原則，而是經由各種不同的判決累積建立一些觀念，但是對於化學及生物技術之發明而言，即使至今乃然會出現分歧的判決，可見在判斷上困難度極高。以下列出相關判例來說明：

#### 相關判決

#### Hass-Henze 學說(The Hass-Henze Doctrine)

傳統化合物在判斷顯而易見性第一個考慮的重要因素，為申請專利範圍所請之化合物在先前技術是否有類似結構者，這個理論的建立是在

In re Hass 和 In re Henze 的判決。這兩個判決都是申請的化合物與先前技術所揭示之化合物結構式相類似，為同系列物(homologous series，只是相差 CH<sub>2</sub> 基團)，因而推及其與前案化合物具有相同的化性。從此案之後的幾個判決，也是應為有類似結構的前案，而被認為結構相似而引用表徵顯而易見性，視為顯而易見。這些判決之所以被認為具表徵顯而易見性，是因為化學家基於化學理論，對於先前技術所揭示之類似結構化合物系列，具有相似之性質是可以推測或預測的。亦即化學發明雖不能由其化學結構直接推知其具有之特性，但結構相近的化合物，具有相近的性質，這是化學家基本的規則。如同在 In re Hoch 中所敘述「在結構上非常近似之化合物，通常可期待彼此間具有類似的性質」。

#### In re Papesh

在 In re Hass 和 In re Henze 的判決中，雖然法院嘗試著以化合物的性質來做為顯而易見的判斷，但在其後的判決 In re Stemniski 被否定。在 In re Papesh 中再度澄清 Hass-Henze 中的理論化合物的性質與顯而易見是相關的，該法院認為化合物與它的性質是不可分離的，再者，證明非顯而易見或意想不到利益的性質沒有揭露於先前技術之化合物中，是可用來反駁表徵顯而易見性。亦即申請者對於審查



人員引用表徵顯而易見性核駁其申請，是可以以其申請發明之化合物，事實上是化學上特性的不同，具有意想不到的性質來反駁。

### In re Stemniski

在 In re Stemniski 法院所面對的問題與 In re Papesh 是不同的，申請案的化學結構與性質與先前技術所揭露之化合物是相同的，若依 In re Papesh 判決的理論是顯而易見的。但是先前技術並未揭露有關化合物可做為那些的應用或它的性質。法院因此認為由於先前技術並未揭露有關化合物可做為那些的應用或它的性質，所以沒有提供足夠的動機或建議(motivation or suggestion)來合成此新類似的化合物，故此申請具有可專利性。

有關動機或建議後來在 In re Dillon 有更加成熟的運用。Lourie 法官寫給聯邦上訴巡迴法院之意見認為，已知先前技術所揭露的性質與申請案新的類似化合物無關，除非先前技術有提供充分的動機來合成此新的化合物，否則不認為是有顯而易見性的。在生物技術的申請案很難使用動機或建議的理論，因為大部分特定的產物已在先前技術中被確認和指出亦即是屬於明顯可以一試(obvious to try)。所謂明顯可以一試是以所屬技術人員之觀點，對於某項發明用以解決問題的方法，只需結合或修正一下現有之技術即能達成。明顯可以一試缺乏所

謂的創造性。

In re O'Farrell

巡迴法院想制定一個安全的判斷標準，來區分非顯而易見性和明顯可以一試。亦即若前案已有明白的建議即已具有明顯可以一試，此時法院應考慮的是申請人是否有合理的成功機會來進行這個發明。當發明人從前案的教示有合理成功的機會時，是不具可專利性的，然而此合理期待成功(reasonable expectation of success)並不是絕對的。在此判決之後，合理期待成功的標準，常被用來做為生物技術案件非顯而易見性的判斷。在此之前，少部分的化學發明案件中，亦有合理期待成功的觀念，但在判斷上則有些不同。僅僅是從先前技術中有建議或動機的揭露而認為一個申請案為顯而易見是不夠的，前案還必須揭示要如何來實踐才行，也就是說要有可實施性的揭露(enabling disclosure)。此可實施性是根據專利法 35U. S. C. §112 之規定，要讓熟此技藝人士，依其揭露而不用過度實驗就能實行此發明。也就是說它必須提供確實足以成功的事證，來建立合理期待成功的教示。此判決亦解釋為何有時判斷非顯而易見性時須參酌製造它們的方法。(此觀念並不一致，如 In re Bell 及後來之判決 In re Deuel)。

通常依標的的不同，顯而易見的判斷亦有所不同，傳統化學很少專注

在可實施性的揭露要求上，因為有機化學合成已是一門成熟的技術。相反的，生物技術之產物很少專注在先前技術之建議或有突出的性能，那是因為先前技術除了性能外，都有技術上或製造上的一般提示。總而言之顯而易見(obviousness)的中心概念，就是可預見性(predictability)。相似化學結構之間是有關連的，因為相似的化合物無可置疑的具有類似的性質。在先前技術中的建議或動機在製造上是可期待成功，但在性能上是無法顯而易見因為一般熟此技藝人士無法預測的到。類似化合物具有類似之性質，因為修飾結構是尋找新化合物最主要的方法，因此，只要有類似結構的前案出現，就先類推表徵顯而易見，認為發明者是根據習知之化合物去修飾其結構，亦即，類似結構之前案化合物已提供建議或動機來進行此系列化合物之探討。

## 傳統化學顯而易見之判斷

發明態樣	法條之引用	假如先前技術已揭露某些要件，則此發明為顯而易見（表徵顯而易見）	通常再被視為具有可專利性的因素
傳統化學	35U. S. C. §103	<ol style="list-style-type: none"> <li>1、與前案化合物具有類似的結構</li> <li>2、製造此化合物的建議或動機（即在前案技術之化合物具有的性質）</li> <li>3、充分可實施性的揭露製造此新化合物的方法</li> </ol>	新化合物具有異想不到的性質或根本與前案化合物不類似或前案沒有建議或動機或沒有揭露相關技術訊息

美國專利商標局及法院在判斷一個化合物案子時，通常是以下面幾個步驟來進行

1 申請專利範圍化合物與習知的前案化合物是否具有類似的結構

2 先前技術中是否有建議或動機來製造此化合物

3 先前技術中是否已揭露製造所請化合物的方法或提供使發明人確信步驟方式

如果有不符合上面任一項之情形者，則所請化合物不具顯而易見性，符合可專利性之規定。若上面三種條件皆符合時，則被認為具表徵顯而易見，此時申請者必須說明其發明的特性例如具有特殊的性能等，

來反駁美國專利商標局或法院的表徵顯而易見性的假設。而一般用來反駁表徵顯而易見假設可以相同性質不同程度的差別或在共同的特性外增加新的性質等方式為之。

### 3、重組式發明的類形(Recombinant inventions typology)

#### 非顯而易見性的判斷

雖然基因和蛋白質皆可視為化合物，但用來判斷傳統化合物非顯而易知的方法，不完全能適用於重組式的發明，像在第一步驟，是否與前案化合物具有類似之結構，就要調整為是否與前案化合物具有傳達相類似之訊息。

重組式的發明又可分為三種：

(一)、調整分子結構式之發明 (molecular modification invention)。

(二)、轉譯式之發明(translation invention)。

(三)、結合式之發明(combination invention)。

#### (一)、調整分子結構式之發明

調整分子結構式之發明又稱為第二代蛋白質或修飾核醣酸產物發

明，典型的例子就是藉由修飾天然荷爾蒙之結構，以增加在體內的存活率及效力。其與傳統化學發明的研究過程相同，都是從前案已知的化合物出發，藉由增加或減少其取代基，來發現具有特異性質的產物，只不過在傳統化學是從小分子有機化合物出發，而調整分子結構式之發明則是從蛋白質或核糖核酸出發。因為蛋白質或核糖核酸為大分子化合物，在大多數情況下，增減其基團仍然可維持其本身的性質，故符合類似結構擁有類似性質的假設。再者單獨之胺基酸或核糖核酸基團與小分子取代基具有相同情形，即在主結構分子式之外，本身不具有化學性質，因此無法預測當其加入主結構分子式中會產生何種效能。總而言之，傳統化學在判斷非顯而易知的方法，皆可適用於調整分子結構式之發明。

我們現在依傳統化學判斷的順序來檢視調整分子結構式之發明：

因為是以先前已知的分子式做為修飾結構的基礎，依 Hass-Henze 之判決，符合結構相似的要件。再者，依 Stemninsky-Dillon 判決的精神，先前已知之蛋白質其在生物體內所產生之功能，提供了在此領域人士以修飾結構來找尋特殊性質之第二代產物的建議或動機。最後，依 In re Hoeksema 之原則，前案須有教示合理期待成功的方式，依現有之技術無論是以定位突變或全新合成方法，皆能達到所欲得之結構分子式。

由於一般調整分子結構式之發明，皆符合傳統化學表徵顯而易見性的分析不具備非顯而易見性，那麼有以下這些判決可印證這個判斷模式：

#### Ex parte Anderson

申請人所提交的發明是有關於人類的介白素-3(interleukin-3)蛋白質的對應核醣核酸序列，與先前技術所公開的序列幾乎相同，僅是在第 8 個位置以脯氨酸(proline)代替絲氨酸(serine)。美國專利商標局以 Watson 教科書內的教示為核駁引證，該書提到，僅僅是單一改變蛋白質其對應的胺基酸結構，並不會改變蛋白質本身的活性及性質，除非改變的地方是關鍵性的區域。因此，本案僅是結構相差一個胺基酸，其對應的核醣核酸序列為具有表徵顯而易見性。申請人並未以其蛋白質對應的產物或核醣核酸具有突出的性質來反駁美國專利商標局表徵顯而易見假設的核駁意見，因此到了申訴與衝突委員會(PTO Board)仍然維持原處分。

#### Ex parte Thim

人類的胰導素是由 A 和 B 兩個肽鏈組成並藉由硫原子將其串連，但是當身體在製造胰導素時，是先製造出前胰導素，它是單一鏈結構由 A 和

B<sub>1</sub>藉由C<sub>1</sub>連結，C<sub>1</sub>連結鍵在轉譯後期階段將會被切除。本案發明系有關一個前胰導素其C<sub>1</sub>是由Arg-Lys、Lys-Lys和Lys-Arg選擇其一的兩個胺基酸所組成，而前案的C<sub>1</sub>是自然界的產物，由三個胺基酸而組成。申請人辨稱此種具兩個胺基酸較短的C<sub>1</sub>在酵母菌中有較佳的產率。申訴與衝突委員會(PTO Board)否決了申請人的說明理由，認為僅是產率的差別並不構成異想不到的性質。

Ex parte Gray

本案發明係關於一種人類貝他-神經生長因子( $\beta$ -nerve growth factor)，與自然界中貝他-神經生長因子比較，其在蛋白質胺基酸序列N端增加了一個甲硫氨酸(methionyl)取代基，美國專利商標局再度以類似結構具有類似性質的表徵顯而易見性核駁此案，申訴與衝突委員會亦支持了美國專利商標局的處分，認為本案僅是在一百多個胺基酸序列中增加一個甲硫氨酸取代基，並沒證明此種新的胺基酸序列具有突出的性質。

由上判決分析可知，僅是稍微改變結構的調整分子結構式發明，若與原來前案所具有的性質類似，並無突出的改變是不具非顯而易見性的。

(二)、轉譯式發明



所謂的轉譯式發明就是獲取自然界產生的核醣核酸序列，發明者從已知之胺基酸序列及核醣核酸庫(DNA libraries)或電腦資料庫(data base)獲取與蛋白質胺基酸序列相對應的核醣核酸序列，最典型的例子就是從紅血球生成蛋白(EPO)尋求與其對應的基因序列式。因為此發明不是新合成一個新的化合物，他僅僅是從已知的胺基酸序列，尋求自然界中與其本身具有之訊息轉譯之核醣核酸序列而已，所以將其稱之轉譯式之發明。

在此相同的訊息僅是存在不同的分子式中-胺基酸及核醣核酸。因為自然界中未以有用的形式存在，所以將該核醣核酸序列取出其具有實用性。又因為之前並未有人發現，所以其具有新穎性。但是是否具非顯而易見性則有很大的問題，因為依照傳統化學判斷方式：

- 1、類似結構：已知胺基酸序列。
- 2、依照前案已知之性質提供發明者建議或動機來修改或合成新化合物：胺基酸序列本身之訊息提供發明者尋求相對應之核醣核酸序列。
- 3、提供明顯可以一試：核醣核酸序列可依一般方法從核醣核酸庫或電腦資料庫去獲取。

依照非顯而易見性判斷流程分析可以發現從已知蛋白質去獲取其相對應之核醣核酸序列之發明是不具進步性。我們也可從申訴與衝突委員會的決定來看，也可知專利商標局在面對此類發明申請案之審查時，

也大都是持相同的看法。

#### Ex parte Hudson

本案之發明係關於一種豬蛋白質( preprorelaxine)對應基因，由於先前技術中已知道這個蛋白質的部分胺基酸序列，申訴與衝突委員會維持了專利商標局的處分，認為此部分胺基酸序列已建議並提供可實施的方法，使得本案可合理預期的成功。

#### Ex parte Deuel

申訴與衝突委員會認為，由於先前技術已揭露了蛋白質部分胺基酸序列及一般克隆的方法，兩者結合在一起，整體否認了申請人所提交之發明有關人類肝素結合生長因子(heparin-binding growth factor, HBGF)之對應核醣核酸序列為非顯而易見性。此決定後來遭到上訴巡迴法院的否決。

#### Ex parte Movva

申訴與衝突委員會重申了它在 Ex parte Hudson 及 Ex parte Deuel 一貫的觀點，因為部分豬的生長激素(swine growth hormone, sGH)胺基酸序列為已知及利用核醣核酸探針分離完整基因序列為一般常用

之方法，不管基因碼的退化性(degeneracy)，仍然判定本案為顯而易見。

但是聯邦巡迴上訴法院在轉譯式發明的判決之認定常背離一般判斷之方式，因為傳統判斷轉譯式發明的重心，是在用於分離該 DNA 序列的方法是否為合理期待的成功，而不是該序列本身的非顯而易見性。

#### Amgen v. Chugi

Amgen 擁有編碼的人體紅血球生成素(erythropoietin)的基因專利，地區法院駁回了 Chugi 對 Amgen 的專利無效訴訟，理由是 Amgen 用二組採針在基因組的去氧核糖核酸庫(genomic DNA library)去篩選，但先前技術都是在互補去氧核糖核酸庫(cDNA library)篩選，依 1983 年先前技術而言，僅是明顯可以一試，而沒有合理期待成功。聯邦巡迴上訴法院亦維持相同的判決。

#### In re Bell

Bell 所提交審查的發明是有關編碼人類類胰導素生長因子(IGFs)的 DNA 及 RNA 序列，因先前技術已揭露 IGFs 之核糖核酸序列及利用探針分離 DNA 序列之方法，專利商標局以顯而易見駁回 Bell 之申請。專利商標局認為一但部分胺基酸序列為已知，分離特定蛋白質對應 DNA

序列之方法就是顯而易見，即簡單製備和利用該胺基酸對碼的核糖核酸探針去分離全長的 DNA。因此，當基因相對應的胺基酸序列在先前技術能夠找到時，該基因的完整核糖核酸系列就是顯而易見性的。聯邦巡迴上訴法院不認同專利商標局的觀點，法院認為雖然人們一但知道蛋白質的結構後，可以利用遺傳編碼去猜測相對應基因可能的結構，因此有可能獲得該基因，但是由於遺傳編碼的簡併性，對於一個特定的蛋白質而言，存在可能的編碼核糖核酸序列則有無數多個。法院認為「不是說當編碼蛋白質的胺基酸序列為已知時，相對應的胺基酸永遠不是顯而易見的」，但這不是本案的情形。在先前技術只是建議使用短探針，但是本案為獲得所要的基因，申請人明確的選擇了長探針，因此是採取與先前技術完全相反的教導，故為非顯而易見。

In re Deuel

聯邦巡迴法院重申了在 In re Bell 案中的基本原則：雖然當一般分離 cDNA 或者 DNA 的方法存在，但在缺乏其他先前技術暗示該申請專利範圍的 DNA 時，該一般方法實質上與特定的 DNA 分子本身是否具顯而易見性無關。

公開了蛋白質和可用於確定編碼該蛋白質的 DNA 序列的存在，並不使得編碼該蛋白質的特定 DNA 序列成為顯而易見。由於遺傳編碼的重複

性(redundance)，部分蛋白質序列的公開，並不意味的該編碼蛋白質的具體 DNA 序列。

從以上判決的分析可以清楚的發見，雖然專利商標局與法院的見解不同，但兩者都是將焦點放在獲得 DNA 的方法是否為合理可預期的成功，因為案件發生的時期約 80 年代中期，有關從胺基酸序來獲取其相對應的 DNA 序列技術尚未完全成熟，

由於遺傳編碼具有重複性，因此發明人在轉譯式發明中，先利用前案所揭露的胺基酸序列製造出重複性 DNA 採針(degenerate DNA probe)，接著在適當的核糖核酸庫或電腦資料庫進行雜交步驟，以便獲取其想要的全長 DNA，這種可實施性的方法(enabling method)，是否已充分提供給發明人，其能成功製造此產物合理期待的訊息？隨者生物技術的進步，現今已經不用人力一個個的去雜交試驗，只要透過電腦程式的比對即可獲取可能的序列，故熟悉該項技術人士不用過度實驗，只要依造一般的方法即可獲取 DNA 序列。因此，類似此類案件若在今日申請，縱使有之前的判例，但是若依專利法的規定是依當時技藝人士的水平時，其考量的方向會完全的不同。

生物技術內還有其他發明具有轉譯式之態樣，例如，DNA 採針之發明，抗體抗原之發明以及組合庫化合物篩選的發明等。今以抗體抗原之發

明來檢視非顯而易見性的判斷原則。

### 單株抗體(monoclonal antibodies)

抗體是一種蛋白質，而蛋白質為一巨分子化合物，故其可專利性的審查常也是依化合物的標準來評量。如果抗原是新的且具有先前意想不到的性質，它是具有可專利性。經由此抗原反應所產生的抗體縱然製造方法為此技藝人士所習知的，也一併具非顯而易見性。如果抗原是習知的，一般技藝人士很容易依其知識製造出抗體，縱使是經由隨機篩選方法產生之新的抗體，亦不具非顯而易見性。我們可以依先前的判例來審視為何不具非顯而易見性：依判例顯而易見性的判斷要素有結構類似、明顯可試性、預期成功可試性等。

傳統化學為了獲得新化合物須以已知類似結構化合物為基礎來從事研究，在單株抗體的例子中，抗原扮演者類似結構化合物的角色來產生最終目的的產物-抗體，因此，若抗原已存在習知技術前案中，那麼顯而易見性的判斷與傳統化學領域以類似結構判斷的方式相同。

第二有關建議或動機的要件，在此技術領域人士皆知在免疫系統內一抗原必有一特定抗體的存在，因此只要有一個具有病理活性的抗原存在，依一般免疫學知識，已立即提供了建議或動機去找尋其相對應的抗體。

第三個有關要件為可實施的揭露(enabling disclosure), 有關單株抗體都是依照 Kohler-Milstein 所揭露的方法製造，因此一般依照此方法來製造通常皆無問題，亦即 Kohler-Milstein 的方法提供了合理預期的成功要素。

由上面的分析可知由習知的抗原所製造的抗體是不具非顯而易見性的。相同的若是僅僅以單株抗體來取代多株抗體，也是不符合非顯而易見性。但是為何專利商標局還是通過許多的專利?那是因為申請者證明了他的抗體，是依現有融合方法無法得到的，僅能依新的經改良非顯而易見的 Kohler-Milstein 方法獲得或者提出抗原具有可專利性或者所得之抗體具有意想不到的性質。

今來審視一些相關判例來印證此判斷方法：

Ex parte Old 的案子其申請專利範圍是有關單株抗體及融合細胞株，因為他較習知技術多株抗體具有意想不到的性質且發明當時 Kohler-Milstein 方法尚未普遍，雖然依當時的先前技術水平是有明顯可試性但沒有預期成功可試性，所以本案具有非顯而易見性。

Ex parte Erlich

本案發明係有關對抗纖維組織母細胞干擾素(fibroblast

interferons)的單株抗體，申訴與衝突委員會認為，在1975年Kohler及Milstein兩位學者發表了有關抗體製做的一般技術後，本案發明人在發明當時，以其方法作為參考技術來製作干擾素的單株抗體是具合理預期可成功的，專利法103條的顯而易見性並不要求絕對的可預測性。因此維持了原處分本案不具非顯而易見性。

#### Ex parte Song

本案發明係有關對抗人類巨噬移轉抑制因子(macrophage migration inhibition factor)的單株抗體。專利商標局在本案的處分與Ex parte Erlich相同，在沒有其他相關製做類似單株抗體的前案下，僅引用Kohler-Milstein的一般方法核駁了本案，而申訴與衝突委員會也維持了專利商標局的見解。

#### Hybritech v. Monoclonal Antibodies

本案其爭議點在以單株抗體取代多株抗體的免疫測試套組是否具有非顯而易見性。地方法院認為以抗體辨認抗原並結合抗原來決定血液及尿液等體液中的分析方法，為顯而易知的，因為在發明當時，Hybritech所使用的方法為熟此技藝人士所廣泛使用。然而聯邦巡迴上訴法院卻認為本案是非顯而易見的，因為引證案中並未有製造本案



發明的改良建議，且本案在商業上的成功也顯示其非顯而易見。

### (三)、結合式之發明

如同上述傳統化學及調整分子結構式之發明，都是藉由取代、增加或減少基團之方式來尋找所需要之產物。這些取代、增加或減少之基團與整個母結構相比，都是小分子，即在整體化合物結構所佔的比率非常小，且取代基團本身也無獨立之化學性能，所以經由修飾後之新產物與母結構類似並擁有類似的性質；因此只要發現有任何改變的性質就可用來反駁表徵顯而易見之假設。但是結合式之發明與傳統化學及調整分子結構式之發明不同，用以結合的分子機團本身具有獨立之性能或生物功能意義，例如核糖核酸的調節序列、胺基酸的功能區或抗原確認區等，一般常見的有 DNA 載體(DNA vectors)、結合不同功能區域的 DNA (DNAs combining heterogeneous functional domains)或第二代產生蛋白質(second generation proteins)等。發明者不像上述之發明者，能以不同的取代基團修飾母結構，經測試性能後來找尋特殊性能之產物。他事先已構思好產物，須具備那些功能才能解決面對的問題，然後才在已知基團中選取所須要的功能基團，再與母結構結合。此發明與機械發明相同，都是先功能後結構。雖然經結合所產生之大分子為化學物質，但是因為發明的手段與傳統化學不同，所以

在非顯而易見性之判斷也不同；依傳統化學在非顯而易見性之判斷是建立在類似結構及已知性質的建議或動機下，但在結合式之發明，因為母結構與經結合不同功能基團所產生之大分子性質完全不同，故無法以原先假設的理論：類似結構有類似的性質之表徵顯而易見之步驟來判斷。聯邦巡迴法院對於結合舊有元件發明之非顯而易見性判斷標準是，前案中須有建議或動機明確的將此種結合指出，若前案並沒有提供足夠的此種結合之建議或動機，則此發明明具非顯而易見性。再者，由於重組技術在此領域已非常成熟，提出前案並無給予合理期待成功的方法，來反駁非顯而易見性似乎無多大實益。相同的，結合式發明之產物是結合幾個不同的功能並將其表現出，故提出其具有意想不到的性質來反駁非顯而易見性也無多大幫助。

#### In re O'Farrell

本案發明係關於一種利用新的質體在細菌體內製造蛋白質的方法，此質體擁有一個同源核醣酸調節區及一個異源蛋白質對應核醣酸序列，調節區可以控制異源蛋白質的產生。由於發明者在一年前已事先在雜誌發表相關的技術，因此，被審查員用來當核駁之引證。發明者辯稱，專利商標局錯用明顯可一試的標準，因為事先揭露的方法，無法確定連接異源基因是否能成功的產生其對應之蛋白質，但法院認為

發明者在先前的文章內已敘明，根據所產生的貝他糖解酶分子量較正常者增加，表示所連接之異源基因，能被正常的讀取而產生其對應之蛋白質，進而預測其他真核細胞內的核醣核酸序列，亦可利用其教示方法產生異源蛋白質。換句話說，法院認為前案之建議藉由同源核醣核酸調節區來控制異源核醣核酸序列產生其對應之蛋白質之重組基因方法，已提供建議或動機給發明者。並回應顯而易見的標準，是不要求對成功的絕對可預見，而是對成功合理的可預見。

#### In re Vaeck

本發明為一種在藍綠菌(cyanobacterium)內的雜交 DNA 序列，它是結合了桿菌屬編碼殺蟲蛋白質基因及一個可在異源基因表現的啟動因子。由於兩種基因已分別揭示先前技術中且也有人以不同的啟動因子用在相同的藍綠菌中，因此，申訴與衝突委員會維持了專利商標局的看法，認為這種僅僅是將桿菌屬編碼殺蟲蛋白質基因取代藍綠菌者為顯而易見者。但是聯邦巡迴法院推翻了前者的看法，法院認為有關於結合基因的發明，若於先前技術沒有明確的建議將這些功能基因結合在一起的話，並不視為顯而易見，此判決與 In re O'Farrell 的見解不同，前者並不認為先前技術必須有明確的結合建議。

綜述以上之討論，可簡單歸納出下面之表格：

發明的形態	引用法條	假如先前技術已揭露某些要件，則此發明為顯而易見（表徵顯而易見）	通常再被視為具有可專利性的因素
調整分子結構式之發明	35U. S. C. §103	<ol style="list-style-type: none"> <li>1、與前案的化合物具有類似結構</li> <li>2、製造此化合物之建議或動機（即在前案技術之化合物其具有的性質）</li> <li>3、充分可實施性的揭露製造此新化合物的方法</li> </ol>	新化合物具有異想不到的性質
轉譯式之發明	35U. S. C. §103	<ol style="list-style-type: none"> <li>1、基本的訊息(蛋白質序列結構)</li> <li>2、轉譯的方法</li> </ol>	對於轉譯的方法不具備合理可期待的成功
結合式之發明	35U. S. C. §103	<ol style="list-style-type: none"> <li>1、所有結合的元素</li> <li>2、做此結合的建議或動機</li> </ol>	先前並未有如此的建議或動機

### 第三章 組合化合物之審查

如同前述，組合化學是一門新興的科學，審查人員在面對此類的申請案件要如來審查呢？與一般技術領域的審查方式是否一樣呢？茲將審查時須注意的事項，從檢索至專利要件：可專利標的、說明書的記載、實用性、新穎性及及進步性，逐一討論：

#### 一、檢索

對審查人員而言，其檢索策略的第一步，應該由研究申請專利範圍開始，因為申請專利範圍是揭露整個專利申請案的技術特徵核心所在，發明的內容與範圍是由申請專利範圍來解釋，在弄清楚整個申請專利範圍的意涵之後，才能規劃適當檢索的策略。在研究申請專利範圍之後，緊接著對於說明書、實施例及具體的參考引證等也應一併考量，因為這些部分都會透露檢索時所需的元素，通常這些元素為：

分類，例如：EC(歐洲專利分類)，ICO(索引碼)，IC(國際專利分類)，UC(美國專利分類)。

關鍵字，同義字，不同拼法的字句，各國使用的詞彙，例如：英國，美國，德國，日本等。

申請人。

發明人。

化合物名稱，註冊號碼，分子結構式，商品名。

引用及被引用的參考文獻。

公開日期及優先權日期的限制。

專家的知識(不管是自己亦或他人)。

選擇適當的資料庫。

## 1、分類

對於組合化學及化合物庫之技術領域而言，並無適當的國際專利分類 (IPC) 可以將其全部納入，再者，由於各國專利局對於申請案之發明主題分類的認定也不一致，相同的申請案在不同等國家可能會被分到不同的技術類別，因此，只是單獨使用國際專利分類來檢索，將會發生很大的誤差。例如表一是以歐洲專利分類(ECLA)之 B01J19/00C 檢索之數量其分散在國際專利分類 IPC 之情形：

【其 B01J19/00C 之定義為：序列式或平行合成反應，例如，為合成多肽或聚核苷酸；為製做組合化學或分子多樣性陣列之儀器、設備(合成方法本身見 C07B61/00L) Sequential or parallel reactions, e. g. for the synthesis of polypeptides or polynucleotides; Apparatus and devices for combinatorial chemistry or for making molecular arrays (synthesis methods per se C07B61/00L)】

[N9907]】

從此表可知，組合化學的發明標的分散很廣，僅單一的使用國際專利分類做為檢索值，很可能會遺漏許多，但是若用歐洲專利分類及索引碼情況可能較為妥當，另表二提供了歐洲專利分類、索引碼及美國專利分類與組合化學有關的分類碼訊息。由於目前國際專利分類對於組合化學技術尚不及反應調整，預定在 2005 年第八版將會新增如表三的项目。

## 2、關鍵字(key word)

關鍵字在檢索時是一項重要訊息的來源，精準的關鍵字可以正確查出所須要的資料，但組合化學技術領域涵蓋實在太廣了，從化合物、生物物質、製造方法、儀器設備及電腦程式等等，因此必須先行了解該申請案是所屬那個技術領域，才能正確的挑出適當的詞彙。下面列出一些組合化學常用的關鍵字：

Library: Collection; array; microarray; multi-component; chip;

biochip; matrix; repertoire; set; subset, plurality。

Combinatorial: combinatorial; combinations; sequential;

successively; ordered; binary。

Split and Pool: Split / Pool; split and mix; divide; couple;

recombine; portion / mix °

solid support / supported: linker, resin, bead, tag °

High throughput: High speed; massively parallel; en masse;

large scale; rapid; multi-dimensional,

deconvolution, iterative °

Addressable: addressed; positional; positioned;

microlocations °

某些的關鍵字在不同的領域有不同的定義，例如：

Combinatorial：此字可能是指數學的運算，重量的秤量，訊號的傳

輸等。

High throughput：可能跟咖啡濾過器有關。

Parallel 及 Sequential：兩個字的定義都非常的廣泛，不能單獨做

為檢索的關鍵字。



表一：以歐洲專利分類檢索在 IPC 分佈之情形

Rank	EP	No.	%wt.
1	B01J	771	29.3
2	G01N	956	36.3
3	C12Q	566	21.5
4	B01L	377	14.3
5	C07H	362	13.8
6	C12N	96	3.7
7	C07B	83	3.2
8	C12M	252	9.6
9	C12P	80	3.0
10	C08F	65	2.5
11	A61K	55	2.1
12	C07K	239	9.1
13	B01D	54	2.1
14	C07D	23	0.9
Total no. of		3979	
B01J19/00C		2630	
%wt. Is calculated as no.×100/2630			
檢索數值以 3 月 10 日 2003 年為準			

表二：有關組合化學及化合物庫之歐洲專利分類，索引碼及美國專利分類

EC class	Aspect	ICO index	Aspect
B01J19/00C	Apparatus, general methods	L01J219/00C+	Features relating to apparatus and general methods
C07B61/00L	Synthesis of chemical libraries in general	M0761/00L	Chemical libraries in general
C07C21/00C4	Oligonucleotides		
C07K1/04	Peptide synthesis		
C07K1/04A			
C07K1/04B			
C07K1/04C			
C07K14/00B	Polypeptides		
C07K14/00B1			
C12N15/10C	Screening DNA or RNA libraries		
C12N15/10C1			
C12N15/10D			
C12Q/68B10A	Nucleic acid chips or arrays	M12Q220/731A	Immobilised probe arrays
G01N33/68A10	Identify protein-protein interactions in libraries		
G06F19/00A3D	Pharmacogenomics, lead discovery,	S01N35/00C7D	Elements containing microarrays. i.e. "biochips"
G06F19/00A3G	E.g. DNA microarrays		
US Class Relating to			
435/DIG.1-435/DIG.51	Combinatorial chemistry and library technology		
435/FOR/205	Gene library manipulation		

表三：國際專利分類第八版有關組合化學可能新增之項目

C04B	組合化學；庫 例如：化合物庫
1/00	庫
3/00	庫的製造方法，例如：組合合成
5/00	篩選庫的方法
7/00	特別適用於確認庫之方法
9/00	特別適用於組合化學或化合物庫之儀器設備
9/02	特別適用於製造庫、篩選庫及確認庫分子之儀器設備
9/04	特別適用於製造及篩選庫之儀器設備
9/06	特別適用於製造庫及確認庫分子之儀器設備
9/08	特別適用於篩選庫及確認庫分子之儀器設備
9/10	用於製造庫
9/12	用於篩選庫
9/14	用於確認庫分子
11/00	發明標的未見於 1/00 至 9/00 但與組合化學或化合物庫相關者

再者，某些關鍵字在某些年代以後才開始使用的，例如，第一個使用 combinatorial libraries 做為與化學合成技術有關的詞彙見於 Iterex Pharmaceuticals Partnerish 所申請的 WO-A-92/09300 專利案中，在此之前，combinatorial libraries 一詞通常都是指有關 DNA 及抗原結核蛋白質如 WO-A-90/14443 專利所示者。而有些關鍵字只限於某一申請者或某一段時期才使用，例如，以”binary synthesis”一詞來代表組合化學合成僅見於 Food SPA 之少量的申請案中，如 WO-A-90/15070 所示者。當然除了英文的詞彙外，其他各國也有其主要用語，有時也必須去了解。反觀國內有關組合化學相關的用語，確實非常混亂，例如 chemical libraries 一詞，有人稱為化合物庫，化學庫，組合化學庫，小分子庫，組合庫等，在檢索國內案時必須非常的小心。現今也有一些程式設計，可以將檢索出的專利依統計對比的方式將其分群，並列出一些共同的詞句，藉由這個功能運作的結果，不僅可以找出類似案件的群組，也可獲知相關的關鍵字。圖一及圖二是以本局生技醫藥資料庫之專利探勘引擎以 combinatorial 做為關鍵字所得到的群組分析結果，其中共得 187 篇專利，分為 26 個叢集，7 個群組並可看出各篇關鍵字及其相似度。

### 3、申請人

同一申請人之專利申請案，通常都屬於同一系列技術範圍之衍生者，因此，若知到其相關技術，利用申請人來檢索也可達到不錯的效果，但有些事項必須注意：

過多的產生值：某些廠商非常的積極研發申請或其涉及的技術領域非常廣泛，因此當輸入申請人名時，將會得到大量的專利；例如以 BASF 查詢共有 10 萬篇專利。

過少的產生值：若申請人更改名字時，例如申請人原為 Cambridge Combinatorial 改為 Millenium Pharmaceuticals，若以舊名查詢僅有 7 篇專利，若以新名稱查詢時共有 103 篇。

不足代表：當廠商的生命期過短或研發能力過低時，如 Otter Coast Automation 其僅有兩篇的專利申請。

突然消失：某些廠商在檢索時會發現從某個時間點突然不見了，其可能是被合併或被收購，例如 Irori 自 1998 年申請後就消失了。

衍生分裂：與前面相反的，有些廠商是從大公司分出或是因共同投資成立新的廠商，例如：HTE(High-Throughput Experimentation Company)是從 BASF 分出的公司。

另闢蹊徑：某些廠商因經營策略的變動，也開始從事組合化學研究的

領域，例如，Motorola，Corning Glass，General Electric Company 等。

#### 4、發明人

由於用申請人做為檢索的策略，會有如上面所提到的限制，若發明的標的是確定，有時改用發明人也會有不錯的結果，尤其是對於公司名稱經常變動者，或者是對非專利文獻的搜尋。表四蒐集了申請人、發明人及發明技術主題的一些例子。

#### 5、引用文件及被引用文件

在大多數的情形，從申請案的說明書之相關前案資料可以追溯出一些相關訊息，若不斷的回溯引證案，則可以得知此申請案的技術的源頭。再者，若一篇專利或文章被大量引用表示此專利或文章所揭示的技術非常重要，若是不斷的被引用，表示此技術乃不斷的在發展；相反的，若是無人引用那麼不是此技術不成熟就是此發明為最先進者。圖三為利用本局生技醫藥資料庫之專利雷達分析美國專利案 5646285 號之引證他人的專利及被他人引證的情形。

#### 6、選擇適當的資料庫

資料內所含的資料種類及數量也會左右檢索的結果，審查人員對某些含特殊結構式的案件，他可能會用 STN 或 Beilstein 去進行檢索，找尋前案比對，而不會選擇純文字檔的資料庫。雖然各種專利資料庫是審查人員在做檢索時必需查尋運用的，但是對某些技術領域而言，因為技術進步太快及各國審查速度太慢，技術訊息的揭露往往是在各專業期刊或網站中先出現，因此不能忽略在這些地方來進行檢索。以下列出一些與組合化學相關的網站及期刊，以供檢索時參考：

### 搜尋引擎

[www.northernlight.com](http://www.northernlight.com)

[www.metacrawler.com](http://www.metacrawler.com)

[www.altavista.com](http://www.altavista.com)

[www.google.com](http://www.google.com)

### 組合化學相關網站

<http://www.5z.com/>

<http://www.tdl.com/~adb/>

<http://www.combinatorial.com/>

<http://www.orgsyn.riken.go.jp/CombiChem/link.html>

<http://www.combichem.net/home/index.asp>

<http://www.ec-combicat.org/>

<http://www.chemsoc.org/NETWORKS/CCN/index.htm>

### 組合化學相關期刊

Journal of Combinatorial Chemistry (American Chemistry Society)

Biotechnology and bioengineering-Combinatorial Chemistry (Wiley)

Combinatorial Chemistry and High- Throughput Screening (Bentham Science Publishers)

Molecular Diversity (Kluwer)

Combinatorial Chemistry: An Online Journal (Elsevier)

Solid-Phase Organic Syntheses (John Wiley & Sons)

Focus on Combinatorial Chemistry, March 1996 - January 1998

*(Selection of articles from Tetrahedron family)*

*Tetrahedron (Elsevier)*

Angewandte Chemie International Edition (VCH Publishers)

Science (American Association for Advancement of Science)

Nature (Macmillan Journals)

Drug Discovery Today (Elsevier)

Laboratory Robotics and Automation (VCH Publishers)

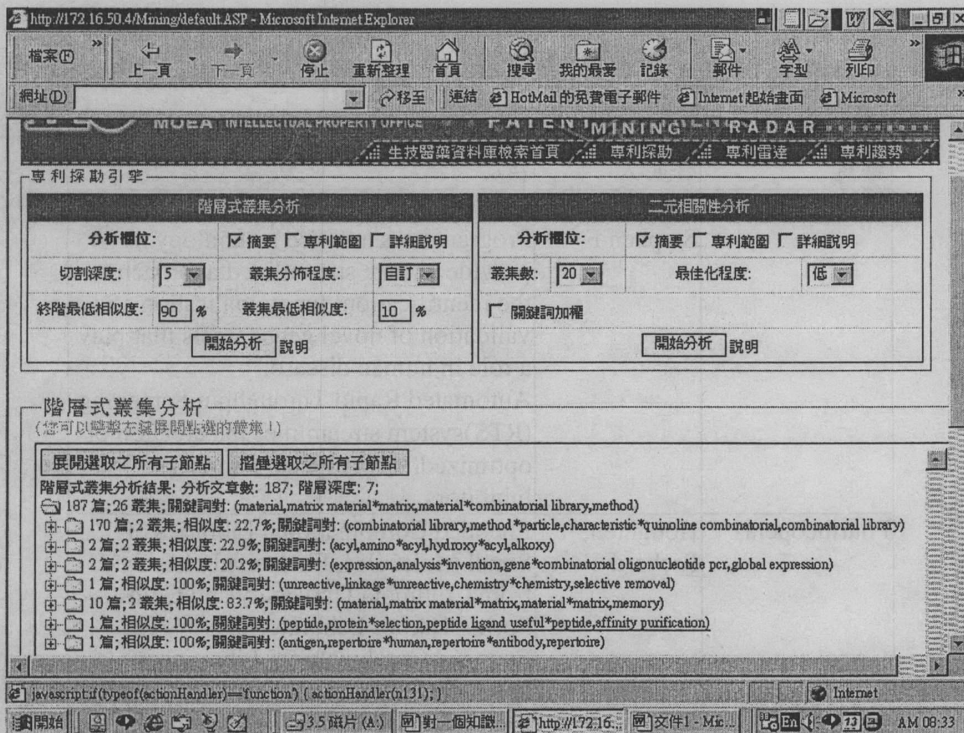
Modern Drug Discovery (American Chemical Society)

Today's Chemist at Work (American Chemical Society)



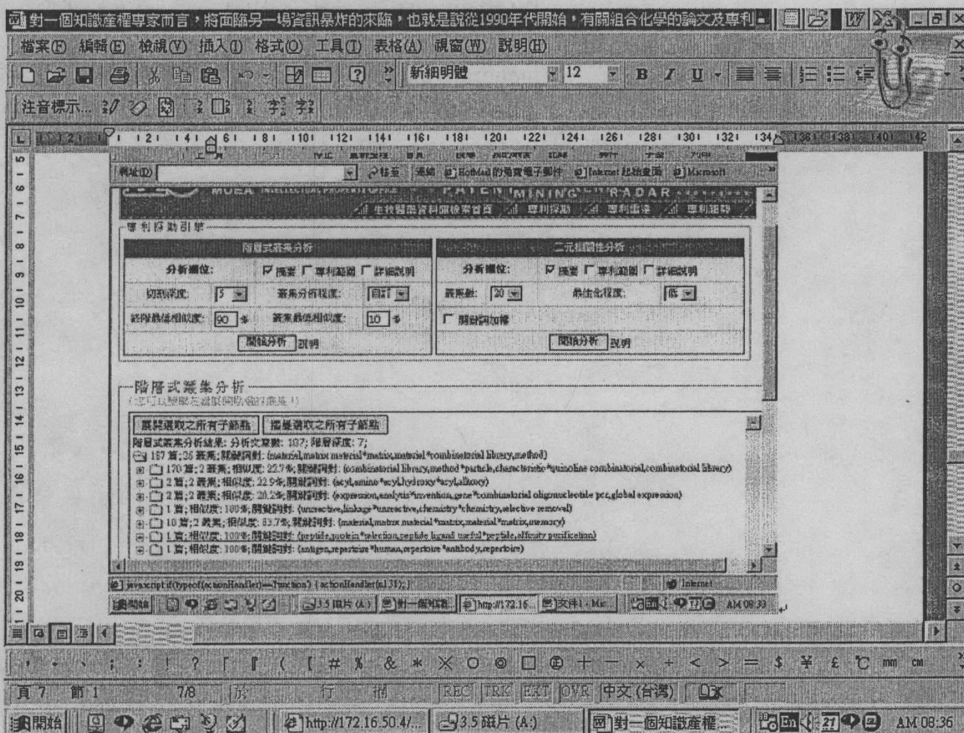
表四

廠商	發明人	核心技術
Isis Pharm.	Fodor, Stephen F	Isis's Antisense Target Validation(ATV) Program uses antisense technology to provide a more streamlined approach to the identification, functionalisation and validation of novel gene targets that play a role in human disease. Automated Rapid Throughput Screening (RTS)system streamlines the creation of optimized, target specific antisense inhibitors.
Pharmcopeia	Houghten, Richard	Encoded Combinational Libraries of Small Molecules, Exclusively licensed from Columbia University and Cold Spring Harbor Laboratories. Encoded Combinatorial Libraries in Polymeric Support(ECLiPS)
Symyx Technologies	Nicolaou, Kyriacos	Proprietary discovery systems that create And screen materials up to 100,000 times faster than conventional 'small batch' procedures. Miniaturisation and parallel processing merged with solid-state chemistry to generate and evaluate diverse 'libraries' Of chemical compounds.

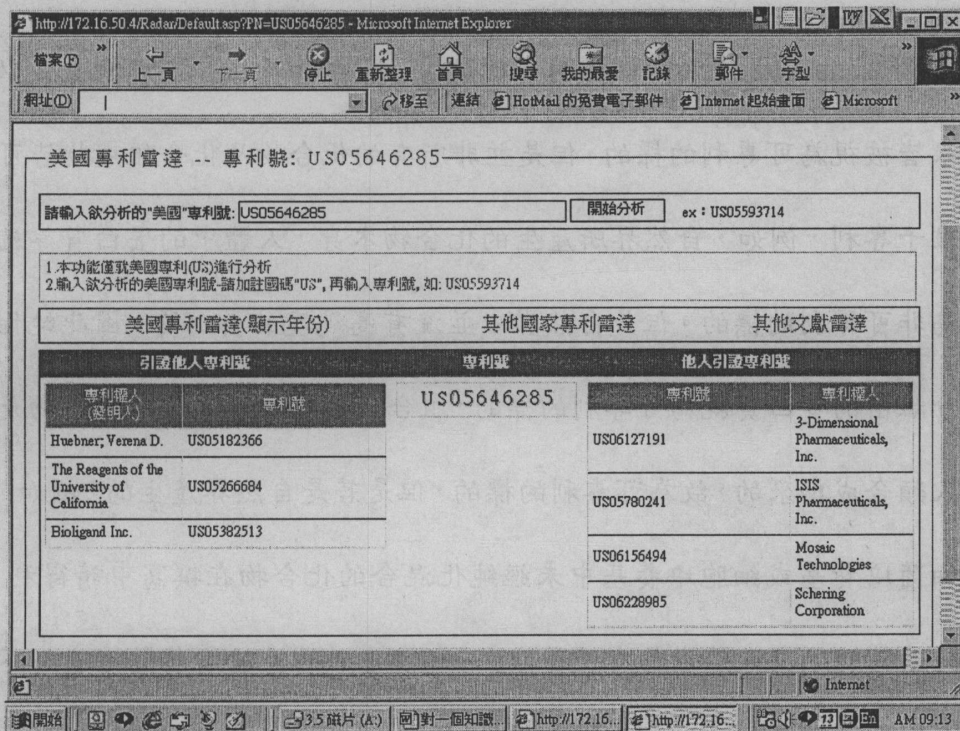


圖一

圖二



圖三



## 二、組合化合物可專利性的判斷

### 1、可專利的標的

組合化學的領域非常的廣泛，除了化合物外尚包括合成試劑、固相支撐物、合成方法、檢測鑑定方法、儀器設備、軟體程式等等。依 Diamond v. Chakrabaty 之判決認為：太陽底下，任何人製造的事物皆為可專

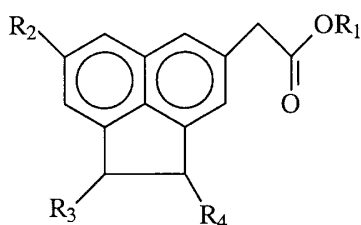
利的標的。美國最高法院也確認了三種形態的標的是不符合可專利的要件：自然法則、自然現象和抽象的概念(laws of nature, natural phenomena, abstract ideas)。無疑的，化合物及化合組成物長久以來皆被視為可專利的標的，但是並非所有的化合物及化合組成物皆可准予專利，例如，自然界所產生的化合物本身，人體中的蛋白質等就為非可專利的標的。但是自然界中並沒有高純度的蛋白質，因此純化分離出的蛋白質就為可專利的標的。組合化合物庫及混合的化合物是人類合成出來的，故為可專利的標的，但是若是自然界產生的，例如，細菌培養基或細胞培養基中未經純化混合的化合物在撰寫申請專利範圍時就須與天然產物有所區分，一般皆會敘述此培養基懸浮液為不含細胞者或將須人為的處理條件步驟加入。

對於組合庫的合成儀器或篩選鑑定的設備其所涉及的軟體控制程式等，在撰寫申請專利範圍時須注意應符合判例法的規定(如 State Street Bank & Trust Co.)，避免以算術(mathematical algorithms)的形態出現，因為純粹的電腦程式僅是算術運算，係屬於抽象的概念，並非產生有用的、具體有形的結果(a useful, concrete and tangible result)，一般為了能將其結果可具體的呈現出，都須與硬體結合形式來敘述。另外有關以電腦虛擬方式，模擬、修飾、篩選所產生的化合物，是否為可專利的標的目前仍有所爭論。

## 2、說明書的記載(written description)

美國專利法明白的規定，有關發明必須以文字清楚的敘述，這對於混合的多樣性化合物是一種考驗，滿足說明書的記載必須：列出部分混合的所有化合物或是以一個或多個通式來描述這些化合物，而這些化合物是在結構上是相關的，例如，它們可能是源自相同系列的反應或是有共同的中心基團。一般可以用一個簡單的通式來表示如：

一種下列通式 I 之混合化合物：



式 I

其中 R<sub>1</sub> 為 H 或低烷基，R<sub>2</sub> 是 OH 或 NO<sub>2</sub>，R<sub>3</sub> 及 R<sub>4</sub> 分別是 COOH，COOR 或者為 CN 而其中 R 是 H 或低烷基；其中所謂的混合化合物係指至少含 N 個式 I 化合物。

在某些情況，化合物庫的組成份子可以數個通式來表示，例如，一個化合物庫，其含有至少兩個混合化合物，係選自下列群組者：通式 1 化合物，通式 2 化合物及通式 3 化合物。

在某些情況下化合物庫的申請專利範圍亦可以方法界定產物

(product by process)的形式來描述，但是方法界定產物其權利範圍如何界定，依目前判例法仍不甚明確，若依 *Scripps Clinic & Research Foundation v. Genentech, Inc.* 之判決，申請專利範圍中只有最終產物才是重要限制元素，亦即只要與最終產物相同就構成侵權。但若依 *Atlantic Thermoplastics Co. Inc. v. Faytex Corp.* 之判決，申請專利範圍中之方法為重要限制元素，亦即僅有最終產物相同並且是由方法產生者才構成侵權。

假如在說明書中沒有定義組合庫(library)這個名詞時，則必須以最廣的範圍來解釋，也就是說它包含了兩種態樣的化合物：陣列化合物(array of compound)以及個別的化合物(individual compounds)。雖然申請專利範圍所包括權利大小的認定可由法院來解釋，但是說明書仍然必須符合專利法所規定，應明確且充分的揭露，使該發明所屬技術領域中具有通常知識者，能了解其內容，並可據以實施。審查人員最重要的任務就是對於組合庫之申請專利範圍是排除對個別化合物的保護的認知，除非說明書中有足夠理化數據記載該相關個別的化合物。

若申請人對於所請之組合物庫之某些化合物做刪減或增加某些化合物之修正時，這些都將會導至新物質(new matter)的現象，除非說明書中原本已清楚記載支持此類的修正。

下面例舉一些例子來說明：

某一申請專利範圍為：

1、一組合化學庫其系由式 X-R 之化合物所組成，其中 R 是能抑制標的受體的配位基而 X 是官能基團。

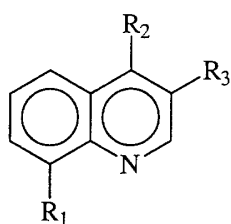
其在說明書中僅描述 X 是一些特定基團其具有可與特殊受體結合的性質，而 R 是官能基團。

則此例子是否符合美國專利法 112 條第一項之專利要件？即由說明書的記載可使熟此技藝人士明白特定的基團如何製造及如何使用。

答案是此並不符合美國專利法 112 條之可專利要件，因為他僅以籠統概括的描述，並沒有揭露代表的結構式(如同上述，組合化學須以一個核心結構 core structure 來描述)，也沒有具體描述申請專利範圍代表化合物的物理、化學的性質或功能。若改為下面方式可能可避免被以 12 條來核駁。

申請專利範圍：

一具式 1 之苯駢吡啶化合物之組合庫，其中 R1，R2 和 R3 為獨立的選自下面各基團.....



式 1

而在說明書中描述了組合庫中式 1 功能化合物的物性及與特定受體抑制的性質。

## 2、申請專利範圍獨立項與附屬項依附的關係

第一項：一個具式 X-A 的化合物，係選自下面之基團………

第二項：一個組合化合物庫，其係由申請專利範圍第一項之化合物所組成者。

第三項：如申請專利範圍第一項式 X-A 化合物，其係組合化合物庫。

由於第一項是以馬庫西形式表現者，是式 X-A 個別化合物之簡潔表示方法，即所表示的是各別個體；第三項欲表示者為一組合庫係一集合體，兩者之表現概念物體完全不同，故不得依附之。

若為下列之申請項，則其相互間的關係為正確者：

第一項：一組合化合物庫，其包含二個或多個式 X-A 化合物。

第二項：一式 X-A 化合物，其係選自申請專利範圍第一項之組合化合物庫者。



### 3、實用性(utility)

就美國專利法而言，一發明必須是有用的，所謂的有用就是對於一般社會大眾有所助益及至少能達成一項實際的目標。在化學領域的實踐中，這意味者一個新的化合物必須具有一個狀態的用途，例如做為潤滑油，填充劑或化學治療劑等，而且陳述的用途，必須能夠符合審查基準中實用性的規定。專利審查人員是以申請人在說明書中選擇何種用途之陳述，來作為實用性的判斷，例如，一申請案之申請專利範圍，主張一化合物可以抑制細胞激活素(cytokine)與受體(receptor)的結合。對此，審查人員只要判斷其說明書之實施例中，揭露適當的非活體(in vitro) 實驗數據即認為其具有實用性，但是相同的化合物若是申請哺乳動物之癌症治療劑時，實用性的判斷可能就要依照其活體(in vivo)的藥理活性數據。有二種用途可能是所有組合化合物庫具備的：第一個是組合化合物庫分子本身可做為研究的工具，例如，什麼樣結構的分子可以和標的化合物結合，也就是說藉由組合化合物庫分子與標的化合物結合與不結合的訊息，來判斷標的化合物活性基團的構形。第二，組合化合物庫它是包含兩個以上的混合化合物，經由事先的合成路徑的設計，是可以篩選出具有活性先導化合物。

對於組合庫的實用性其必須構成庫的元素整體符合特定、實質及可信的實用性要件(specific, substantial, credible)，但是對於庫的

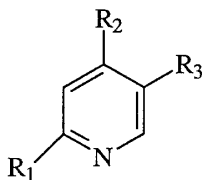
個別元素而言，不一定要符合實用性的三個要件。另外依據美國的判例法及專利商標局的審查基準，一個僅做為基礎研究諸如在一個方法中，使用一個物質做為研究此物質本身具有的性質或是其他可能的機轉時，這種發明並不符合特定、實質及可信的實用性的三要件。這也就是所謂的 Reach-Through 形態的申請專利範圍，所謂

Reach-Through 就是以目前揭露的發明來主張未來的發明(claims to future inventions based on currently disclosed inventions)，這包括在申請專利範圍直接主張藉由基礎篩選方法可能會被確認的候選化合物或下游技術會用到的化合物；由於此種申請專利範圍的主張，將未來所有可能會被試驗確認的藥學候選化合物以及這些化合物的使用方法全都包含在內，此已明顯超越了發明人對此發明標的範圍的貢獻。

下面例舉一些例子來說明實用性：

某一申請專利範圍為：

一個含式 1 二氫吡啶化合物之組合庫，基中 R1，R2 和 R3 各獨立選自……



其在說明書中僅是敘述式 1 組合庫之化合物可供作生物活性的篩選，

而此類化合物之前並沒有完備的(well-established)實用性存在，則不符合 35 USC 101 實用性的規定。但是若說有書中清楚的教示組合庫式 I 的化合物可做為某一特定生物活性的篩選，並提供了以此組合庫做為篩選的例子而且顯示該庫某些化合物確實具有特定的生物活性，則此是符合實用性的要件。

#### 4、新穎性(novelty)

所有的專利案必須具備新穎性，也就是說發明前沒有相同的專利或在單一篇的先前資料中揭露。因此，只要申請專利範圍之發明主題主要技術元素皆已見於公共領域中，則不具新穎性。例如，一醫藥組合物，其含有有效量之水楊酸及其醫藥可容許之鹽。由於一般社會大眾及文獻中可知阿斯匹靈藥錠內含有水楊酸，因此此為明顯可預期的(anticipated)，不具新穎性。組合化合物庫其新穎性的判斷與其內的組成成份有者密切相關，亦即，組成中若具有新的化合物或包含舊有已知的化合物，但先前並未有如此之結合者，則可能具有新穎性。例如一申請專利範圍為：一化學組合物，其包含式 I 及至少其他三種化合物。若式 I 化合物是新穎者，則此發明具有新穎性。但若式 I 化合物是習知者，則此可能會被認為明顯可預期的，因為其他三種化合物可能為未被反應之起始物及溶劑等。

有關組合庫新穎性的判斷必須依各案來認定，但首先必需釐清有關馬庫西型式(Markush type)之申請專利範圍與組合庫之申請專利範圍有何不同；馬庫西型式之申請專利範圍是化學類案件有關化合物的申請，其為了簡化眾多的申請項次，故將其同類型的化合物以通式列出，並在一個申請項中來表示，因此，其申請專利範圍的解讀為A或B或C等不同各別的化合物，不是一個混合組成，亦即它不可能為A和B和C等之集合體。而組合庫是藉由一化學反應同時產生許多種結構相關但有序的化合物，它是一個集合體，因此，它的範圍猶如一個組成物，須以一個整體來看。

當在判斷新穎性時，審查員若能從前案資料可隱含的、且無歧異的推定出的技術內容，並且必然達到申請專利範圍技術特徵的範籌時，則此申請案不具新穎性。因此，對於所屬技術領域的技術人員來說，無法從前案的說明書中有關馬庫西型式的描述馬上獲知組合庫陣列化合物，因為兩者產生的方式是不同的，馬庫西型式中的化合物是個別合成分離純化鑑定，而組合庫中是一次產生所有的化合物。再者，新穎性的判斷是比對實質的物體，縱使其用途不同，只要是相同的物體，仍然不具新穎性，例如，申請X物質用來做為催化劑的使用，但在先前技術已揭示此物質做為染料，則此物質仍不具新穎性。但在判斷組合庫與馬庫西型式時，縱使馬庫西型式揭露之化合物與組合庫完

全相同，仍不破壞組合庫的新穎性，好比前案揭露個別成份 A、B、C，而本案所申請的為含 A、B、C 的組合物，組合物和個別物質本來就是不同的物體，個別物質的揭露並不會破壞組合物的新穎性。

## 5、非顯而易見性(Non-obviousness)

可專利性除了實用性及新穎性外，尚須具備非顯而易見性，亦即，雖然一發明對於先前技術及參考文獻具有新穎性，但是若它只是無意義的修改或僅是結合數個先前技術，而熟悉該項技術之人能輕易推知者，則不具備非顯而易見性。對於組合化學庫而言，發展初期，無庸置疑其具有非顯而易見性，因為以往之技術都是用單一的化合物去篩選生物活性分子；而組合化學庫卻是以合成混合未經分離的化合物來做為篩選生物活性分子，兩者的觀念正好完全相反。但是隨者組合化學的技術日益純熟，一些組合化學庫與習知的化合物為表徵的顯而易見，且依據組合化學的定義，也使得其提供動機或建議來設計合成此類群組的化合物，因此為明顯的可試不具備非顯而易見性，如同前述，此時申請人必須證明其發明具有意想不到的性質，例如，證明為獲得混合物中各個單獨化合物具有合理範圍的濃度，其修飾舊有的合成方法是非顯而易見的。

## 建議

本次有此機會赴美接受生物科技智慧財產權相關議題訓練，除了參與各大學智慧財產權的課程外，也到一些生技公司及美國專利商標局參訪觀摩，對於他們在新興科技相關專利申請案的處置方法及對於審查人員的訓練做法，相較於我國的現狀，提供下列建議以供參考。

建議一、應仿倣美國專利商標局對於新興科技審案的處理模式，成立  
本局的配套機制

### (一)源起

隨著人類基因圖譜的完成定序，各種生物技術的開發研究如雨後春筍般蓬勃發展，尤其在遺傳基因工程、蛋白質工程、生物資訊、幹細胞應用、奈米技術及微機電等關鍵技術，各先進國家莫不競相投入以確由於科技快速的發展，保其市場競爭力及維持經濟的發展，因此，申請專利保護成為他們確保其研發成果最有效的方法，如此一來，專利局的審查人員是首當其衝面對這一波波的新興科技；就以組合化學為例，這是一個新興的技術領域，短短十年內向美國專利商標局申請的專利案有上萬件，而所發表的期刊論文更不計其數。它所包括的範圍非常的廣泛，其申請的標的可

為大分子的胺基酸序列、小分子化合物、反應試劑、合成方法、分析鑑定及篩選方法、儀器設備、軟體程式等等，其申請專利範圍的外觀與傳統化學非常類似，但實質技術內容卻完全不同，若不小心判斷，往往容易造成審查上的錯誤。再者如奈米科技，相同的材料，因顆粒大小的不同而顯現不同的化性及物性，是否符合專利要件呢？因此要如何正確的審理這些洶湧而至的案件，必須有一個正確的運作模式來處置。

## (二) 美國專利商標局的做法

美國專利商標局對於新興科技案件一開始也是面臨無此專長人員可審查，但是他們除了增加薪資來招聘此類專長人員外，並有一套積極的做法，此做法為：

### 1、資料庫的建立及分群、歸類、分析

相關單位發覺某些新的技術在學術界引起熱烈討論，或各審查技術小組反應某些新興科技申請案出現時，他們一開始會蒐集相關的期刊、論文及申請中的案件先建立資料庫，然後對所蒐集的資料加以分析，將相關技術分類分群，然後再將這些技術找尋適當的專利分類位置，因為這會涉及往後資料庫建置之正確性及影響審查人員檢索的結果，故專利分類是非常重要的。由於科學進步的快速，國際分類(IPC)現有版本根本無法滿足現狀，若參照國

際分類往往沒有適當的位置將其歸類，但美國、歐洲及日本等先進國家有其自己的分類系統，他們可機動的調整分類項目以符合所需，尤其以歐洲專利局最精確，不但可機動的增加正確的分類項目，並且還有技術用語之建立；因此經由資料中技術的分析及歸類，對應本身的專利分類系統，不但可以完全掌握正確的資訊，亦可知道整個技術的走向。

## 2、建立可專利性要件判斷原則

建立可專利性要件判斷的原則，是接續先前將資料分群分類的步驟，對蒐集來的資料做對比分析，在相同群組中的技術特徵與傳統習知的技術做比較，找出異同之處，並針對每個專利要件做一通則的指導方針，如在實用性、新穎性、進步性及說明書的揭示等列出審查時應注意的事項，使相關技術小組的審查人員有所依循。

## 3、招開小型會議

美國專利商標局非常強調團隊的精神，任何一個方案不可能僅依靠一兩個人就能完成，因此他們鼓勵互相討論，互通訊息及分享知識；在前述兩個階段進行中，不僅各審查技術小組在內部自行討論，也會不定期的與外界學者、律師、產業界等招開小型會議，藉由彼此的溝通連繫，不斷的修正及建立正確的觀念。



### (三)、我國現況與改善方法

我國對新興科技案件並沒有一套處理模式，因為智慧局本身沒有獨立的專利分類系統，皆採國際專利分類，而國際專利分類往往須時五年才會改版，對於新技術的掌握不夠機動，因此僅能依照個別案件屬性進行分類，如此，往往將相同技術領域群組案件散居各類或次類中，使得往後審查人員檢索困難，很容易遺漏，造成審查判斷的錯誤。再者，由於新興技術案件之內容一般不易了解，我們又沒有像美國專利商標局，對於該類案件尚未大量申請時，就蒐集相關資料，進行制定初步的審查注意事項，讓審查人員有所依循，因此審查人員在審查時之認定標準非常分歧，經年累月之後，待本局要增訂基準而回顧相關案例時，發現在已核准案件中，常有與理論違背而造成自相矛盾的現象，此時想要彌補為時已晚，因此，我們應仿效美國專利商標局對於新興科技審案的處理模式，成立本局的配套措施，建立自己的處理機制，各組室互相配合及交換心得，並與外界交流訊息，以使新興科技相關案件的審查更加完善。

### 建議二、審查人員出國培訓方式應採主題式的學習方法

#### (一)、背景

在這邁入二十一世紀之時，世界已成為一個地球村，由於各國之間交往頻繁，使得專利制度法規更需要互相修正及調和。由於我國的國際地位處境特殊，一則與世界先進國家皆無邦交，再則也非世界智慧財產權組織(WIPO)之會員國，因此對於審查人員的訓練無法獲得世界組織的援助，且欲透過官方與相關國家互相交流學習也困難重重，惟審查人員本身的專業素養及對專利相關規定的認知是決定審查品質重要的因素，故如何突破當前國際的困境，讓審查人員獲取最好的訓練機會，擴大國際的視野及培養敏銳的審案技巧，是局內長官一直努力的目標。

## (二)、相關國家的培訓方法

出國培訓方法究竟採用何種方式，才可達到最大效益？從日本派往美國大學學習的專利審查官得知，日本在制度上似乎非常的靈活，各審查單位若認為有需要時，對於相當年資之人員即可派往國外學習，短則數天，長則可達三年，一切視情況而定；而中國大陸除了在其國內各地有訓練場所外，亦可利用國際組織的訓練課程，學習智慧財產權的課題且人數日漸趨多，此外官方也開始固定在美國辦理類似技術處的培訓團，設定課程，邀請美國政府官員及大學教授對其相關人員授課。因此，整體而言，對於中國大陸在智慧財產權各方面能力的提升，有莫大的助益。

### (三)、審查人員出國培訓方式分析與建議

專利審查人員出國培訓方式，究竟是以到大學去選修課程亦或參加智慧財產權研討會，何種較佳，這必須視情況而定。若到大學選修課程，需要花費的時間較長，雖然課程選擇性較多，但必須配合學校所開的課程，若學期有跨年度的情形，對於國內會計結算制度還會有所抵觸，造成困擾；而智慧財產權研討會是將課程濃縮，可在短時間內獲取資訊，但是大多為綜合性的課程，也就是將專利、商標及著作權三種課程混合，相同的，授課的對象也包含前述三種的審查人員或代理人，並不具專一性；而不論是到大學選修課程亦或參加智慧財產權研討會都有一共通的缺點，就是課程內容皆為基礎通論概述，並非是針對專利審查人員量身定作，因此對於審查實務之幫助並不顯著。因此，對於前往國外培訓的人員，可針對實務上所遭遇到的問題，做為學習的主題，若以大學修課方式，可與教授商量，請求協助指導這主題的研究；若以參加智慧財產權研討會的方式，可針對欲了解之主題，蒐集相關的資料，做為爾後撰寫報告的參考，如此，對於審查實務問題的解決，較有實益。

建議三、應設立專職負責專利審查人員訓練單位及培訓機制，以加強  
專利人員的專業能力

(一)、背景

無庸置疑的，縮短待審期間及提高審案品質是各國專利局最迫切的工作，而審查人員的訓練正是關鍵所在，一個對專利法規熟稔及具有合乎時勢專業知識的審查人員，不但可加快審案速度且能維持一定的品質；就以美國專利商標局而言，2002年之專利申請案超過330,000件，也就是平均每天有1000件的專利申請案湧入專利商標局，而同年也核准了155,000件的專利，平均待審時間約為15個月。整個專利商標局在阿靈頓(Arlington)地區超過六千個員工，其中專利商標審查員就佔了四千人左右，在一個組織這麼龐大及處理業務是這麼繁雜的情況下，如何將人員訓練妥當以使運作順暢，確實須有一套完好的機制。

(二)、美國專利商標局現況

在進入二十一世紀時，美國專利商標局訂下了四個工作目標：遷移新辦公場所的五年計劃；增進審案的品質；電子化的完備；縮短待審期間。除了第一項外，其他的三項，似乎是其他各國專利局的共同目標。就以增進審案的品質目標項目而言，是在局長之下設立品質覆核室，以推動專利審查品質的計劃，其實早在1967

年就開始抽取各種不同的案件，進行品管之稽核，而這個計劃一直延續到今天不但沒有停止，反而更是加強，其中有一工作就是對於審查人員的知識、技巧及能力(knowledge, skill & ability)的認證及再認證的項目，美國審查人員其職等是從 12 階以下至 15 階，而對於審案能力及專利制度的了解之要求是隨著年資而增進，其 15 階人員的工作量是 12 階人員的 150%，年資 1 年了解程度約 31%，而 8 年以上是百分之百，也就是培養出一位完全的審查人員須時八年。審查人員每經過一個層級，須通過考試及認證的程序，例如 GS-13 級的測試不僅包括了專利法、證據課程、法律知識等課目，並且將他們經覆核案件的品質列入考量；因此很多審查人員都在他們的辦公室中懸掛他們所通過的認證證書，並以此為榮。

### (三)、智慧局現狀及改進方法

局內對於新進人員並沒有一套完整訓練計劃及認證程序，現今的做法是新進人員進入局內三個月後就要達到績效的要求，有些人可能要等上一兩年才有機會去受初級審查官的訓練課程，而在此期間都是指定一些資深人員帶領其熟悉審查業務，然而師徒制會有盲點的存在，新人所接受的資訊不夠完整，再則經過一兩年後再去受訓對於他們也失去意義；對於新聘的外審人

員而言更是離譜，他們通常只受一天的講習就披掛上陣，因此審案的品質很難去掌控。近一兩年來局內陸續接受一些國防訓練儲役人員到局服務，而對於這些人員所建立的訓練機制反而較正規審查人員來的完善，因此，若能以此訓練機制為藍本並針對不同階段之需求予於補充加強，設立專職負責專利審查人員的訓練單位及培訓機制，相信對於審查人員審案的能力及審案的品質必能有所提升。

## 附件

美國專利 6251689 號公告本及其公開案 US2001/0024833A1 之申請專

利範圍



US006251689B1

(12) **United States Patent**  
**Laborde et al.**(10) **Patent No.: US 6,251,689 B1**  
(45) **Date of Patent: Jun. 26, 2001**(54) **METHODS FOR THE SOLID PHASE SYNTHESIS OF COMBINATORIAL LIBRARIES OF BENZIMIDAZOLES BENZOAZOLES BENZOTHIAZOLES AND DERIVATIVES THEREOF**(75) Inventors: **Edgardo Laborde; Yukiharu Matsumoto**, both of Foster City, CA (US)(73) Assignee: **TELIK, Inc.**, San Francisco, CA (US)

(\*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) Appl. No.: **09/313,568**(22) Filed: **May 14, 1999****Related U.S. Application Data**

(60) Provisional application No. 60/085,465, filed on May 14, 1998.

(51) Int. Cl.<sup>7</sup> ..... **G01N 33/543**(52) U.S. Cl. .... **436/518; 548/180; 548/222; 548/224; 548/307.4; 548/310.7; 525/383; 436/7.1; 436/518; 436/536; 436/DIG. 22; 436/DIG. 34; 436/DIG. 40; 436/DIG. 42; 436/DIG. 46; 436/DIG. 48; 436/DIG. 49**(58) **Field of Search** ..... 548/126, 180, 548/222, 224, 307.4, 310.7; 436/7.1, 518, 536, DIG. 22, DIG. 34, DIG. 40, DIG. 42, DIG. 46, DIG. 48, DIG. 49; 525/383(56) **References Cited****U.S. PATENT DOCUMENTS**

4,258,198	3/1981	Gyurik et al. .
5,840,500	11/1998	Pei et al. .
5,847,150	12/1998	Dorwald .
5,852,028	12/1998	Suto et al. .
5,856,107	1/1999	Ostresh et al. .
5,856,496	1/1999	Fagnola et al. .
5,859,027	1/1999	Kruse et al. .
5,861,532	1/1999	Brown et al. .

**OTHER PUBLICATIONS**Sun et al., "Single Bead IR Monitoring of a Novel Benzimidazole Synthesis," *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8: 361-4, 1998.\*Lown et al., "Convenient Routes to Substituted Benzimidazoles and Imidazo[4,5-b]Pyridines Using Nitrobenzene as Oxidant," *Synthetic Comm.*, 20(7), 955-963, 1990.\*Gordon et al., "Applications of Combinatorial Technologies to Drug Discovery. 2. Combinatorial Organic Synthesis, Library Screening Strategies and Future Directions," *J. Med. Chem.*, vol. 37, No. 10, 1385-1401, 1994.\*Sharma et al., "2-Aminobenzimidazoles in Organic Synthesis," *Synthesis*, 861-882, 1983.\*Katsura et al., "Studies On Antiulcer Drugs. II. Synthesis and Antiulcer Activities of Imidazo [1,2-a] Pyridinyl-2-Alkylaminobenzoxazoles and 5,6,7,8-Tetrahydroimidazo[1,2-a]Pyridinyl Derivatives", *Chem. Pharm. Bull.*, 40(2): 371-80, 1992.Ben-Alloum et al., "Nouvelle Voie de Synthese des 2-Arylbenzothiazoles Transfert d'Electrons Active par Micro-ondes," *Tetrahedron Lett.*, vol. 38, No. 36, 6395-6396, 1997.Balkenhohl, F., et al., "Combinatorial Synthesis Of Small Organic Molecules," *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, (1996) 35:2288-337.Cereda, E., et al., "Anti-Secretory and Anti-Ulcer Activities of Some New 2-(2-Pyridylmethyl-Sulfinyl)-Benzimidazoles," *Eur. J. Med. Chem.*, (1987) 22:527-37.Chaney, M.O., et al., "Crystal Parameters For Antibiotic A23187," *J. Am. Chem. Soc.*, (1974) 96:1933. *Chem. Abstr.*, (1981) 95:692.Chikashita, H., et al., "In Situ Generation And Synthetic Application Of 2-Phenylbenzimidazole to the Selective Reduction Of Carbon-Carbon Double Bonds Of Electron-Deficient Olefins," *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, (1987) 60:737-46.David, L., et al., "Production By Controlled Biosynthesis Of A Novel Ionophore Antibiotic, Cezomycin (Demethylamino A23187)," *J. Antibiotic.*, (1982) 35(10):1409-11.Dunwell, D.W., et al., "Synthesis And Antiinflammatory Activity Of Some 2-Heteroaryl-a-Methyl-5-Benzoxazoleacetic Acids," *J. Med. Chem.*, (1975) 18(11):1158-9.Dunwell, D.W., et al., "2-Aryl-5-Benzoxazolealkanoic Acid Derivatives With Notable Antiinflammatory Activity," *J. Med. Chem.*, (1975) 18(1):53-58.Dunwell, D.W., et al., "Synthesis And Antiinflammatory Activity Of Some 2-Aryl-6-Benzoxazoleacetic Acid Derivatives," *J. Med. Chem.* (1977) 20(6):797-801.Edwards, P.D., et al., "Peptidyl a-Ketoheterocyclic Inhibitors Of Human Neutrophil Elastase. In Vitro And In Vivo Potency Of A Series Of Peptidyl a-Ketobenzoxazoles," *J. Med. Chem.*, (1995) 38:3972-82.Edwards, P.D., et al., "Design, Synthesis, and Kinetic Evaluation Of A Unique Class Of Elastase Inhibitors, the Peptidyl a-Ketobenzoxazoles, and the X-Ray Crystal Structure of the Covalent Complex Between Porcine Pancreatic Elastase and Ac-Ala-Pro-Val-2-Benzoxazole," *J. Am. Chem. Soc.* (1992) 114:1854-63.

(List continued on next page.)

*Primary Examiner*—Bennett Celsa*Assistant Examiner*—Grace Hsu(74) *Attorney, Agent, or Firm*—Morrison & Foerster, LLP(57) **ABSTRACT**

The present invention provides an efficient and versatile method for the synthesis and screening of combinatorial libraries of benzimidazoles, benzoxazoles, benzothiazoles, and derivatives thereof. In order to expedite the synthesis of large arrays of compounds possessing these core structures, a general methodology for solid phase synthesis of these derivatives is provided. Arrays of benzimidazoles, benzoxazoles, benzothiazoles, and derivatives thereof useful as peptidomimetics and for the identification of agents having antifungal, antiviral, antimicrobial, anticoagulant, and antiulcer activity, or use in the treatment of inflammation, hypertension, cancer, and other conditions can be prepared by this method.

**15 Claims, 2 Drawing Sheets-**



## OTHER PUBLICATIONS

- Edwards, P.D., et al., "Peptidyl  $\alpha$ -Ketoheterocyclic Inhibitors Of Human Neutrophil Elastase. Effect of Varying the Heterocyclic Ring on In Vitro Potency," *J. Med. Chem.*, (1995) 38:76-85.
- Evans, D., et al., "Synthesis and Antiinflammatory Activity Of Some 2-Substituted 4- and 7-Benzoxazoleacetic and  $\alpha$ -Methylacetic Acids," *J. Med. Chem.*, (1977) 20(1):169-71.
- Haugwitz, R.D., et al., "Antiparasitic Agents. 3. Synthesis And Anthelmintic Activities Of Novel 2-Pyridinyl-5-isothiocyanatobenzimidazoles," *J. Med. Chem.*, (1979) 22(9):1113-8.
- Haugwitz, R.D., et al., "Antiparasitic Agents. 5. Synthesis and Anthelmintic Activities Of Novel 2-Heteroaromatic-Substituted Isothiocyanatobenzoxazoles And Benzothiazoles," *J. Med. Chem.*, (1982) 25:969-74.
- Hermkens, P.H.H., et al., "Solid-Phase Organic Reactions: A Review of the Recent Literature," *Tetrahedron*, (1996) 52(13):4527-54.
- Hunger, A., et al., "Synthese Basisch Substituierter Analgetisch Wirksamer Benzimidazol-Derivate," *Experientia*, (1957) 13:400-1.
- Janssens, et al., "27-Heterocycles," *Chem. Abstr.*, (1981) 94(5):30580.
- Jerchel, D., et al., "Zur Darstellung Der Benzimidazole," *Liebigs Annalen Der Chemie*, (1952) 575:162-73.
- Jung, G., et al., "Organic Chemistry On Solid Supports," *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, (1996) 35:17-42.
- Katsura, Y., et al., "Studies On Antiulcer Drugs. II. Synthesis And Antiulcer Activities Of Imidazo [1,2-a] pyridinyl-2-alkylaminobenzoxazoles And 5,6,7,8-Tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridinyl Derivatives," *Chem. Pharm. Bull.*, (1992) 40(2):371-80.
- Katsura, Y., et al., "Studies On Antiulcer Drugs. III. Synthesis And Antiulcer Activities Of Imidazo[1,2-a]pyridinylethyl-benzoxazoles And Related Compounds. A Novel Class Of Histamine H<sub>2</sub>-Receptor Antagonists," *Chem. Pharm. Bull.*, (1992) 40(6):1424-38.
- Kugishima, H., et al., "Synthesis of 3-[(2-Benzimidazolyl)thio]methyl-1-methyl-1,8-dihydrocycloheptapyrazol-8-ones," *J. Heterocyclic Chem.*, (1994) 31:1557-9.
- Kusumi, T., et al., "Structure Of The Novel Antibiotics Boxazomycins A, B, and C," *J. Am. Chem. Soc.*, (1988) 110:2954-8.
- Mayer, J.P., et al., "Solid-Phase Synthesis Of Benzimidazoles," *Tetrahedron Lett.*, (1998) 39:6655-8.
- Meyers, H.V., et al., "Multiple Simultaneous Synthesis Of Phenolic Libraries," *Molecular Diversity*, (1995) 1:13-20.
- Nefzi, A., et al., "The Current Status of Heterocyclic Combinatorial Libraries," *Chem. Rev.*, (1997) 97:449-72.
- Pätzold, F., et al., "Dehydrogenations Using Benzofuroxan As Oxidant," *Synth. Commun.*, (1992) 22(2):281-8.
- Phillips, G.B., et al., "Solid Phase Synthesis Of Benzimidazoles," *Tetrahedron Lett.*, (1996) 37(28): 4887-90.
- Preston, P.N., "Synthesis Of Benzimidazoles," *Benzimidazoles and Congeneric Tricyclic Compounds*, (1981) 40(1):6-60.
- Rastogi, R., et al., "2-Aminobenzimidazoles in Organic Syntheses," *Synthesis*, (1983) 861-62.
- Saluja, S., et al., "Structure-Activity Relationships Among 2-Substituted 5,6-Dichloro-, 4,6-Dichloro-, and 4,5-Dichloro-1-[(2-hydroxyethoxy)methyl]- and -1[(1,3-dihydroxy-2-propoxy)methyl]benzimidazoles," *J. Med. Chem.*, (1996) 39(4):881-891.
- Sun, Q., et al., "Single Bead IR Monitoring Of A Novel Benzimidazole Synthesis," *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, (1998) 8:361-4.
- Suto, M.J., et al., "Synthesis Of Boxazomycin B And Related Analogs," *Tetrahedron Lett.*, (1995) 36(40):7213-6.
- Thompson, L. A., et al., "Synthesis and Applications of Small Molecule Libraries," *Chem. Rev.*, (1996) 96:555-600.
- Vanden Eynde, J.J., et al., "2,3-Dichloro-5,6-Dicyano-1,4-Benzoquinone, a Mild Catalyst for the Formation of Carbon-Nitrogen Bonds," *Tetrahedron*, (1995) 51(20):5813-8.
- Wang, F., et al., "Solid-Phase Synthesis Of Benzoxazoles via Mitsunobu Reaction," *Tetrahedron Lett.*, (1997) 38(37):6529-32.
- Westly, J.W., et al., "Isolation and Characterization Of A Novel Polyether Antibiotic of the Pyrroloether Class, Antibiotic X-14885A," *J. Antibiotics*, (1983) 36(10):1275-8.
- Yadagiri, B., et al., "Convenient Routes To Substituted Benzimidazoles and Imidazo[4,5-b]Pyridines Using Nitrobenzene As Oxidant," *Synth. Commun.*, (1990) 20(7):955-63.

\* cited by examiner

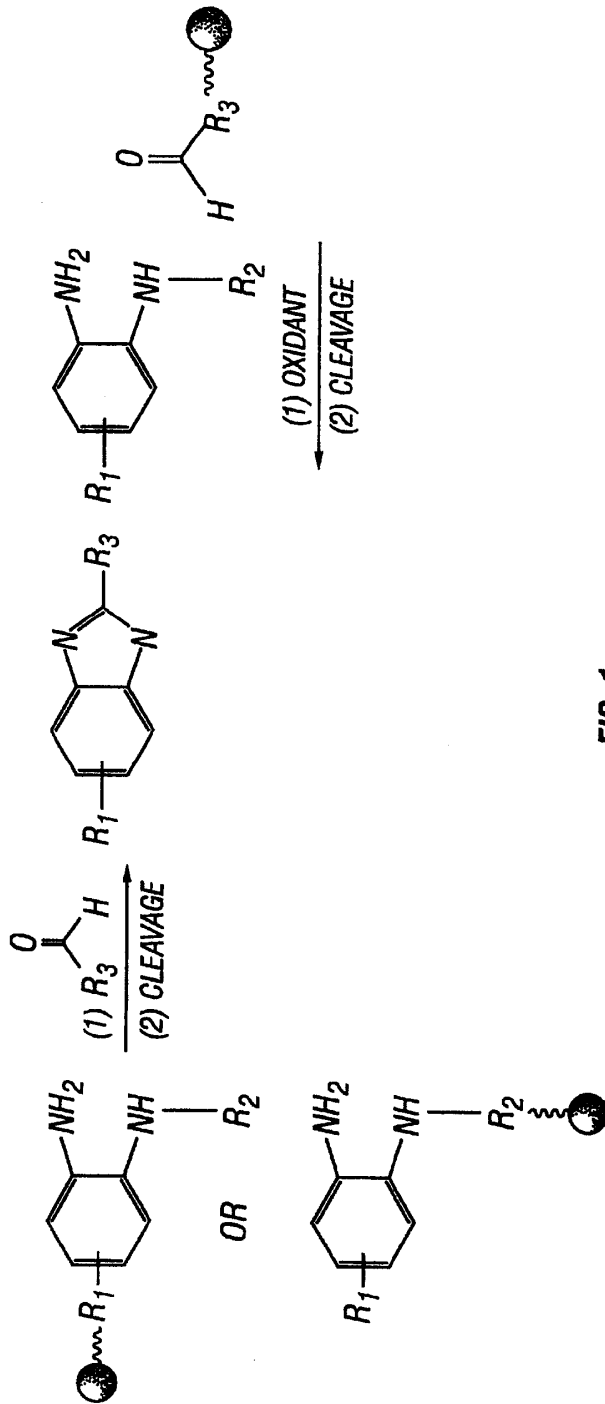


FIG. 1

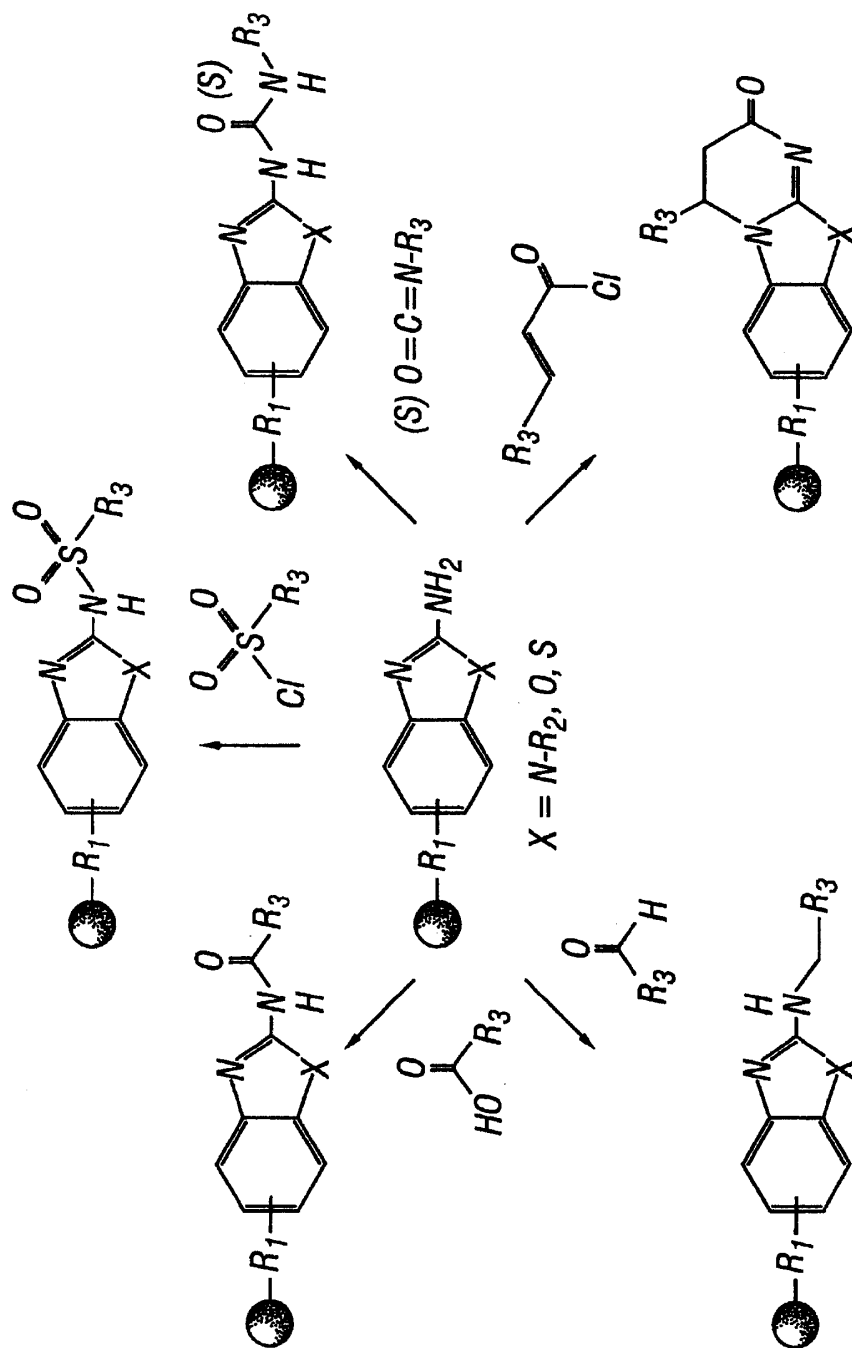


FIG. 2

**METHODS FOR THE SOLID PHASE  
SYNTHESIS OF COMBINATORIAL  
LIBRARIES OF BENZIMIDAZOLES  
BENZOXAZOLES BENZOTHAZOLES AND  
DERIVATIVES THEREOF**

This application claims priority to U.S. Provisional Serial Application No. 60/085,465 filed May 4, 1998, the contents of which are incorporated herein by reference.

**TECHNICAL FIELD**

The present invention provides a method for the combinatorial synthesis and screening of libraries of benzimidazoles, benzoxazoles, benzothiazoles, and derivatives thereof. In order to expedite the synthesis of compound libraries possessing these core structures, the present invention also provides a general method for the solid phase synthesis of benzimidazoles, benzoxazoles, benzothiazoles, and derivatives thereof. The method involves a cyclization reaction between a 1,2-arylenediamine, 2-aminophenol, or 2-aminothiophenol and an aldehyde or cyanogen bromide, respectively. Either the 1,2-arylenediamine, 2-aminophenol, or 2-aminothiophenol component, or the aldehyde component, may be covalently attached to the solid support.

**BACKGROUND ART**

The synthesis and screening of small molecule combinatorial libraries is an important tool in drug discovery. A convenient format for the generation of these libraries is the preparation of compounds on a solid support. Solid-phase organic synthesis (SPOS) is especially useful for many synthetic transformations, since reagents can be used in large excess to drive reactions to completion, and any unreacted amount of reagents and soluble byproducts can be easily removed by filtration (see Thompson and Ellman 1996, *Chem. Rev.* 96:555; Herkens et al. 1996, *Tetrahedron* 52:4527; Früchtel and Jung 1996, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 35:17-42; Balkenhold et al. 1996, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 35:2288-2337).

Substituted heterocyclic compounds offer a high degree of molecular diversity and have proven to be broadly useful as therapeutic agents. The benzimidazole, benzoxazole, and benzothiazole ring systems, in particular, are present in many known herbicides, fungicides, and drugs used in human as well as veterinary medicine. The generic structure and numbering system of these compounds are shown below.



Benzimidazoles, benzoxazoles, and benzothiazoles have been shown to exhibit antiviral (Salluja et al. 1996, *J. Med. Chem.* 39:881-891), antiulcer (Cereda et al. 1987, *Eur. J. Med. Chem.* 22:527-537; Kugishima et al. 1994, *Heterocyclic Chem.* 31:1557-1559), antihistaminic (Jerchee et al. 1952, *Liebigs Annalen der Chemie* 575:173; Janssens et al. 1981, *Chem. Abstr.* 94:30579), analgesic (Hunger et al. 1957, *Experientia* 13:400), antihelminthic (Gyurik et al. 1981, U.S. Pat. No. 4,258,198; 1981, *Chem. Abstr.* 95:7284), antibacterial (Kusumi et al. 1988, *J. Am. Chem. Soc.* 110:2954; Suto et al. 1995, *Tetrahedron Lett.* 36:7213;

Chaney et al. 1974, *J. Am. Chem. Soc.* 96:1932; David et al. 1982, *J. Antibiotic.* 35:1409; Westly et al. 1983, *J. Antibiotic.* 36:1275), antiparasitic (Haugwitz et al. 1979, *J. Med. Chem.* 22:1113; Haugwitz et al. 1982, *J. Med. Chem.* 25:969), and antiinflammatory properties (Dunwell et al. 1975, *J. Med. Chem.* 18:53; Dunwell et al. 1975, *J. Med. Chem.* 18:1158; Evans et al. 1977, *J. Med. Chem.* 20:169; Dunwell et al. 1977, *J. Med. Chem.* 20:797), or other biologically relevant actions such as inhibition of elastase (Edwards et al. 1992, *J. Am. Chem. Soc.* 114:1854; Edwards et al. 1995, *J. Med. Chem.* 38:87; Edward et al. 1995, *J. Med. Chem.* 38:3972), and H<sub>2</sub>-antagonist properties (Katsura et al. 1992, *Chem. Pharm. Bull.* 40:371; Katsura et al. 1992, *Chem. Pharm. Bull.* 40:1424).

In spite of their importance as pharmacophoric scaffolds, there has been a lack of mild and efficient techniques for synthesizing benzimidazoles, benzoxazoles, and benzothiazoles on a solid support and, particularly, for producing libraries of derivatives for biological screening. Thus, the development of strategies for the solid phase synthesis of these heterocyclic systems and derivatives thereof is not only highly desirable, but also economically advantageous (see Nefzi et al. 1997, *Chem. Rev.* 97:449-472).

Benzimidazoles, benzoxazoles, and benzothiazoles are usually prepared in solution by heating a 1,2-arylenediamine, 2-aminophenol, or 2-aminothiophenol with carboxylic acids or their derivatives (chlorides, anhydrides, esters, amides, imino esters) at elevated temperatures and/or in the presence of strong acids (see Preston, P. N. *Benzimidazoles and Congeneric Tricyclic Compounds*. In *Heterocyclic Compounds*; Preston, P. N., Ed.; John Wiley & Sons, NY, 1981, Vol. 40, pp 6-60). These conditions, however, are not always suitable for solid phase organic synthesis, particularly when thermally sensitive polymeric supports and/or acid-labile linkers are employed. In spite of this fact, the current methods for the solid phase synthesis of benzimidazoles and benzoxazoles are for the most part based on the above general approach and, therefore, subjected to its limitations. For example, Phillips and Wei (*Tetrahedron Lett.* 37 (1996) pp.4887-4890) disclose a process for the solid phase synthesis of benzimidazoles that includes heating an immobilized 1,2-arylenediamine with an imino ester. Although the use of an imino ester allows one to carry out the reaction under essentially neutral conditions, a large excess of the reagent (ca. 30 eq.) and prolonged heating (ca. 55-90° C. for 24-40 h) are still needed to induce heterocycle ring formation. Imino esters, on the other hand, are not readily available reagents and must be individually prepared, isolated, and purified by conventional methods before they can be used in the synthesis of combinatorial libraries.

Wang and Hauske (*Tetrahedron Lett.* 38 (1997) pp.6529-6532) disclose a method for the solid phase synthesis of benzoxazoles that involves a two-step reaction, in which a carboxylic acid is first amidated with a 2-aminophenol, and the resulting amidophenol is then cyclized intramolecularly. This method relies on the selective amidation of the resin-bound carboxylic acid with a 2-aminophenol without concomitant esterification, and in the intramolecular nature of the process.

Benzimidazoles have also been obtained in solution by treatment of a 1,2-arylenediamine with aldehydes and an oxidizing agent (see Chikashita et al. 1987, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 60:737-746; Yadagiri and Lown 1990, *Synth. Commun.* 20:955-963; Patzold et al. 1992, *Synth. Commun.* 22:281-288; Vanden Eynde et al. 1995, *Tetrahedron* 51:5813-5818), or by treatment of a 1,2 arylenediamine

with cyanogen bromide (see Rastogi and Sharma 1983, *Synthesis* 861-882). Although not as widely publicized as the thermal cyclization of 1,2-arylenediamines with carboxylic acids or their derivatives, these alternative methods are known to afford benzimidazoles under very mild conditions.

A few of these methods have been applied to the solid phase synthesis of benzimidazoles from either immobilized aldehydes (see Sun et al. 1998, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 8:361-364) or immobilized 1,2-arylenediamines (see Mayer et al. 1998, *Tetrahedron Lett.* 39:6655-6658), but not both. In the first case, the oxidizing agent used is nitrobenzene and the reaction is still performed at high temperature (ca. 130° C.); in the second case, the oxidizing agent is DDQ and the reaction is carried out at or near room temperature.

#### DESCRIPTION OF THE INVENTION

The description of the invention is provided according to the following outline.

#### OUTLINE

1. Terminology
2. Disclosure of the Invention
  - 2.1. Overview
  - 2.2. The 1,2-Arylenediamine, 2-Aminophenol and 2-Aminothiophenol Component
  - 2.3. The Aldehyde Component
3. The Reaction Conditions
  - 3.1. Immobilization of the Arylenediamine, Aminophenol, Aminothiophenol, or Aldehyde Component
  - 3.2. Reaction of Solid-Supported 1,2-Arylenediamines, 2-Aminophenols, or 2-Aminothiophenols with Cyanogen bromide
  - 3.3. Reaction of Solid-Supported 1,2-Arylenediamines, 2-Aminophenols, or 2-Aminothiophenol with Aldehydes
  - 3.4. Reaction of Solid-Supported Aldehydes with 1,2-Arylenediamines, 2-Aminophenols, or 2-Aminothiophenols
4. Preparation of Derivatives of Benzimidazoles, Benzoxazoles, and Benzothiazoles
5. Cleavage and Analysis of Products
6. Preparation of Arrays of Benzimidazoles, Benzoxazoles, and Benzothiazoles

##### 1. Terminology

Unless otherwise stated, the following terms, abbreviations, and pictorial representations used in the description, specifications, and claims of the invention have the meanings given below:

"Alkyl" refers to a straight chain, branched, or cyclic chemical group containing only carbon and hydrogen, such as methyl,  $-(CH_2)_n-$ , tert-butyl, and cyclopentyl. Alkyl groups can be either unsubstituted or substituted with one or more substituents, e.g., halogen, hydroxy, alkoxy, amino, mercapto, acyloxy, carboxy, aryl, heteroaryl, or other functionality which may be suitably blocked, if necessary for purposes of the invention, with a protecting group. Typically, alkyl groups will comprise 1 to 12 carbon atoms, preferably 1 to 10, and more preferably 1 to 8 carbon atoms.

"Alkoxy" refers to the group  $alkyl-O-$ .

"Aryl" or "Ar" refers to an aromatic carbocyclic group having a single ring (e.g., phenyl) or multiple condensed rings (e.g., naphthyl), which can be either unsubstituted or substituted with alkyl, halogen, hydroxy, alkoxy, mercapto,

amino, nitro, cyano, carboxy, and carboalkoxy. Preferred aryl groups include phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, biphenyl, and the like.

"Aryloxy" refers to the group  $aryl-O-$ .

"Heteroaryl" or "HetAr" refers to a monovalent unsaturated aromatic carbocyclic group having a single ring (e.g., furanyl, pyridyl, thiophenyl) or multiple condensed rings (e.g., benzimidazolyl, indoliziny) and containing at least one heteroatom, such as N, O, or S, within the ring, which can optionally be unsubstituted or substituted with alkyl, halogen, hydroxy, alkoxy, mercapto, amino, nitro, cyano, carboxy, and other substituents.

"Arylalkyl" refers to the groups  $-R^1-Ar$  and  $-R^1-HetAr$ , where  $R^1$  is an alkyl group, Ar is an aryl group, and HetAr is a heteroaryl group. Examples of arylalkyl groups include benzyl (Bn) and furfuryl.

"Amino" or "amine" refers to the group  $-NR^1R^2$ , where  $R^1$  and  $R^2$  are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, aryl, arylalkyl, and heteroaryl. In a primary amino group, both  $R^1$  and  $R^2$  are hydrogen, whereas in a secondary amino group, either, but not both,  $R^1$  and  $R^2$  is hydrogen.

"Carboxy" or "carboxyl" refers to the group  $-COOH$ .

"Carboalkoxy" refers to the group  $-COOR^1$ , where  $R^1$  is an alkyl group.

"Carboaryloxy" refers to the groups  $-COOAr$  and  $-CO-HetAr$ , where Ar is an aryl group and HetAr is a heteroaryl group.

"Carboalkyl" refers to the group  $-CO-R^1$ , where  $R^1$  is an alkyl group.

"Carboaryl" refers to the groups  $-CO-Ar$  and  $-CO-HetAr$ , where Ar is an aryl group and HetAr is a heteroaryl group.

"Chemical library" or "combinatorial library" or "compound library" or "array" is an intentionally created collection of different compounds, usually prepared in parallel, and screened for biological activity in a variety of different formats (e.g., in solution or tethered to resin beads, silica chips, or other solid supports).

"Building block" refers to any molecule that can be covalently attached to other molecules to generate structurally different compounds.

"Combinatorial chemistry" or "combinatorial synthesis" refers to an ordered strategy for the parallel synthesis of diverse molecular entities which leads to the generation of chemical libraries. The strategy consists of the systematic and repetitive covalent connection of structurally different building blocks to each other to yield large arrays of compounds.

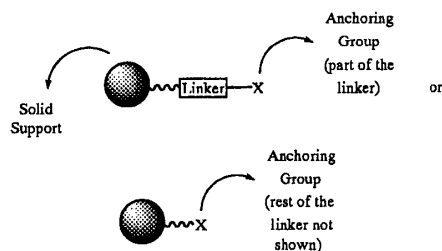
"Linker" refers to a molecule or group of molecules covalently attached to the solid support on one end and to the first building block on the other end. Linkers have different molecular structures and, therefore, different lengths, shapes, sizes, degree of hydrophobicity and hydrophilicity, steric bulk, and chemical reactivity. The selection of a linker in solid phase synthesis is dependent on both the synthetic scheme and the biological screening format.

"Solid support" refers to a material or group of materials having a rigid or semi-rigid surface, appropriate size, shape, and porosity, and high chemical resistance. Examples of solid supports are glass, silica, cellulose, polystyrene cross-linked with divinylbenzene, polystyrene-polyethyleneglycol copolymer, and other support materials commonly used in peptide, polymer, and small-molecule solid phase synthesis.

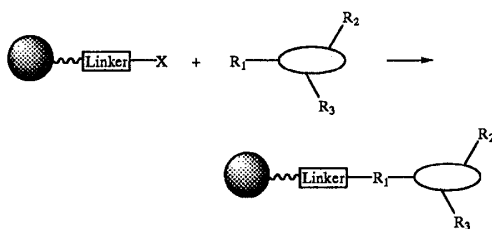
"Resin" refers to a solid support material which has been grafted with a linker for attachment of the first building block. Examples of preferred resins are Wang resin (a

polystyrene-based resin with a 4-alkoxybenzyl alcohol linker), Rink amide resin (a polystyrene-based resin with a 4-(2',4'-dimethoxyphenylaminomethyl)phenoxymethyl linker), and Sasrin resin (a polystyrene-based resin with a 2-methoxy-4-alkoxybenzyl alcohol linker). Other preferred resins are described in the *Combinatorial Chemistry & Solid Phase Organic Chemistry Handbook* published by NovaBiochem, La Jolla, Calif.; the *Solid Phase Sciences* catalog published by Solid Phase Sciences, San Rafael, Calif., or the *Rapp Polymere* catalog published by Rapp Polymere GmbH, Tübingen, Germany.

Resins are usually depicted as follows:



Immobilization of a building block onto a resin is usually depicted as follows:



wherein the type of functional group used for attachment will depend on the nature of both the compound to be synthesized and the resin employed.

"Protecting group" or "PG" refers to a chemical group that exhibits the following characteristics: (a) reacts selectively with the desired functionality to give a derivative that is stable to the ensuing reactions to which it will be subjected; (b) can be selectively removed from the derivative to afford the desired functionality in good yield, and (c) the conditions for its removal do not compromise the integrity of other functional groups.

Examples of protecting groups can be found in Greene et al. 1991, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd. Ed., John Wiley & Sons, Inc., New York.

Abbreviations: The following abbreviations are intended to have the following meaning:

API=Atmospheric Pressure Ionization  
 DCC=Dicyclohexylcarbodiimide  
 DCM=Dichloromethane  
 DIC=Diisopropylcarbodiimide  
 DIEA=Diisopropylethylamine  
 DMA=Dimethylacetamide  
 DMAP=4-Dimethylaminopyridine  
 DMF=Dimethylformamide  
 DMSO=Dimethylsulfoxide

ES=Electrospray

EtOH=Ethanol

Fmoc=Fluorenylmethoxycarbonyl

HBTU = O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate

HOBt=1-Hydroxybenzotriazole

HPLC=High-Performance Liquid Chromatography

MeCN=Acetonitrile

MeOH=Methanol

MS=Mass Spectrum

MSNT=1-(Mesitylene-2-sulfonyl)3-nitro-1,2,4-triazole

NMI=1-Methylimidazole

NMR=Nuclear Magnetic Resonance

PG=Protecting group

SPOS=Solid Phase Organic Synthesis

TBTU = O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate

TCNE=Tetracyanoethylene

TEA=Triethylamine

TFA=Trifluoroacetic acid

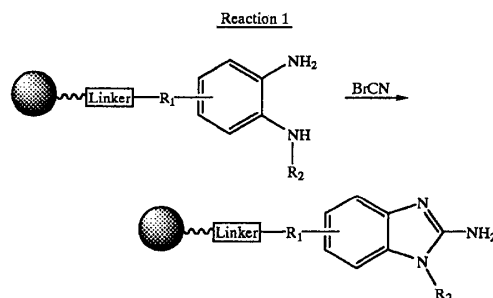
THF=Tetrahydrofuran

2. Disclosure of the Invention

2.1. Overview

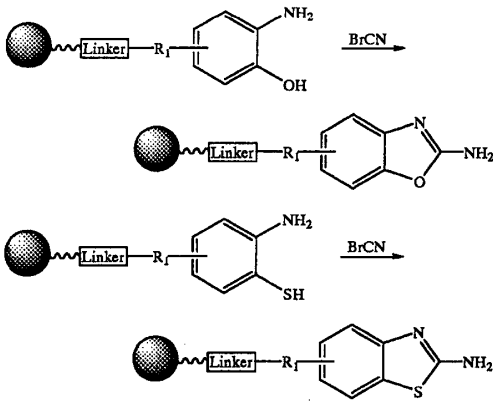
The present invention discloses an efficient and versatile approach for the combinatorial synthesis and screening of libraries of benzimidazoles, benzoxazoles, benzothiazoles, and derivatives thereof. In order to expediently synthesize a combinatorial library of benzimidazoles, benzoxazoles, benzothiazoles, and derivatives thereof, a generalized methodology for the solid phase synthesis of these compounds is also provided. This methodology overcomes the limitations of previous approaches for the solid phase synthesis of benzimidazoles and benzoxazoles, and provides the first example of a solid phase synthesis of benzothiazoles.

In one aspect of the invention, the method of synthesizing benzimidazoles, benzoxazoles, benzothiazoles, and derivatives thereof, comprises the steps of first immobilizing a 1,2-arylenediamine, 2-aminophenol, 2-aminothiophenol, or a synthetic precursor thereof, onto a solid support; removing any protecting groups or performing other operations upon said synthetic precursor to unmask the amino, hydroxy, and mercapto functionalities, and fletting the resulting 1,2-arylenediamine, 2-aminophenol, or 2-aminothiophenol with cyanogen bromide to form the corresponding heterocycles, which is depicted below:



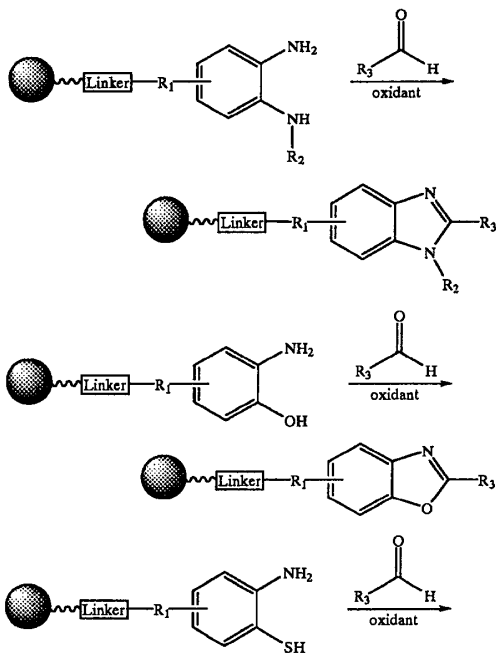
7

-continued



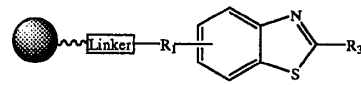
In another aspect of the invention, the method of synthesizing benzimidazoles, benzoxazoles, benzothiazoles, and derivatives thereof, comprises the steps of first immobilizing a 1,2-arylenediamine, 2-aminophenol, 2-aminothiophenol, or a synthetic precursor thereof, onto a solid support; removing any protecting groups or performing other operations upon said synthetic precursor to unmask the amino, hydroxy, and mercapto functional groups, and treating the resulting 1,2-arylenediamine, 2-aminophenol, or 2-aminothiophenol, either sequentially or simultaneously, with an aldehyde and an oxidizing agent to form the corresponding heterocycles, which is depicted as follows:

Reaction 2

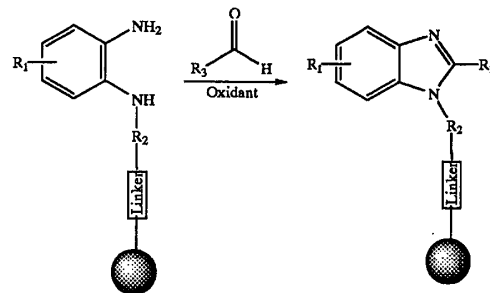


8

-continued

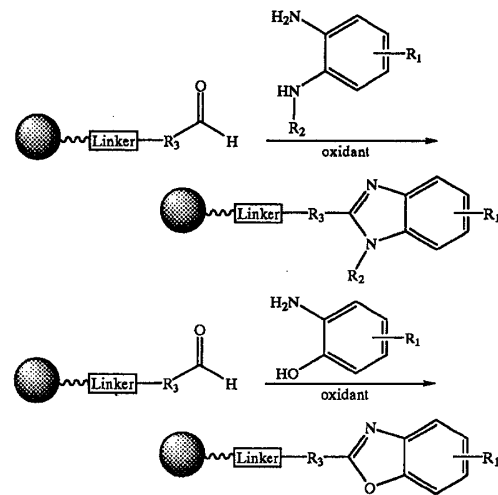


In "Reaction 2", the resin-bound 1,2-arylene diamine can be attached to the solid support through a linker off the aromatic ring as shown in the scheme (first reaction), or through a substituent off one of the nitrogens as shown below:

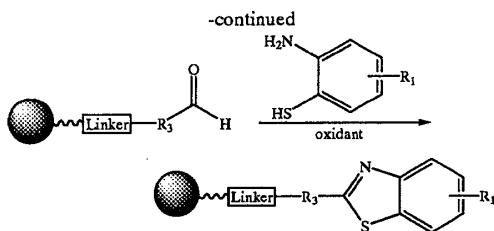


In yet another aspect, the method of synthesizing benzimidazoles, benzoxazoles, benzothiazoles, and derivatives thereof, comprises the steps of first immobilizing an aldehyde, or a synthetic precursor thereof, onto a solid support, removing any protecting groups or performing other operations upon said synthetic precursor to unmask the aldehyde functional group, and treating the resulting aldehyde, either sequentially or simultaneously, with an 1,2-arylenediamine, 2-aminophenol, or 2-aminothiophenol and an oxidizing agent to form the corresponding heterocycles, which is depicted as follows:

Reaction 3

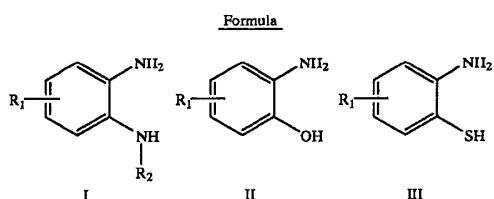


9



### 2.2. The 1,2-Arylenediamine, 2-Aminophenol, and 2-Aminothiophenol Component

According to the above embodiments, the 1,2-arylenediamine, 2-aminophenol, and 2-aminothiophenol component preferably comprises compounds of formula I, II, and III, respectively:



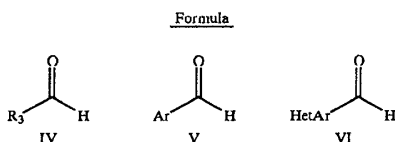
wherein  $R_1$  is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, halogen, hydroxy, alkoxy, aryloxy, amino, carboxy, carboalkoxy, cyano, and nitro, and  $R_2$  is selected from the group consisting of alkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl, or substituted arylalkyl.

Depending on the combinatorial or synthetic scheme, the 1,2-arylenediamine, 2-aminophenol, and 2-aminothiophenol component may contain additional substituents on the phenyl ring. If necessary, these substituents can be protected with an appropriate protecting group.

In a more preferred embodiment, the 1,2-arylenediamine, 2-aminophenol, and 2-aminothiophenol component is selected from the group consisting of, but not limited to, 1,2-phenylenediamine; N-methyl-1,2-phenylenediamine; 2,3-diaminonitrobenzene; 3,4-diaminobenzoic acid; 3-amino-4-(N-benzylamino)benzoic acid; 2,3-diaminophenol; 3,4-diaminophenol; 2-aminophenol; 3-amino-4-hydroxybenzoic acid; 4-amino-3-hydroxybenzoic acid; 2-aminothiophenol; 3-amino mercaptobenzoic acid; 4-amino-3-mercapto-benzoic acid. The 1,2-arylenediamine, 2-aminophenol, and 2-aminothiophenol component, if not commercially available, can be prepared by standard chemical procedures.

### 2.3. The Aldehyde Component

According to the above embodiments, the aldehyde component preferably comprises a compound of formula IV, V, or VI:



wherein  $R_3$  is an alkyl or arylalkyl group, Ar is an aryl group, and HetAr is a heteroaryl group, either unsubstituted or preferably substituted with one or more substituents selected

10

from the group consisting of alkyl, halogen, hydroxy, alkoxy, mercapto, amino, nitro, cyano, carboxy, and carboalkoxy. If necessary, these substituents can be protected with an appropriate protecting group.

In a more preferred embodiment, the aldehyde component is selected from the group consisting of, but not limited to, benzaldehyde; 2-formylbenzenesulfonic acid; 5-formyl-2-furansulfonic acid; 4-fluorobenzaldehyde; 2-hydroxybenzaldehyde; 3-hydroxybenzaldehyde; 4-hydroxybenzaldehyde; 3,4-dihydroxybenzaldehyde; 3,5-dihydroxybenzaldehyde; 2-nitrobenzaldehyde; 4-nitrobenzaldehyde; 4-dimethylaminobenzaldehyde; 4-hydroxy-3-nitrobenzaldehyde; 5-nitro-2-furaldehyde; 5-nitro-2-thiophenecarboxaldehyde; 2-carboxybenzaldehyde; 3-carboxybenzaldehyde; 4-carboxybenzaldehyde; 4-formylcinnamic acid. The aldehyde component, if not commercially available, can be prepared by standard chemical procedures.

### 3. The Reaction Conditions

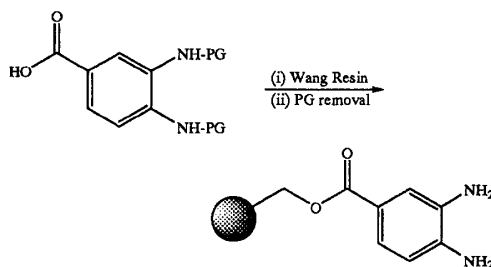
#### 3.1. Immobilization of the Arylenediamine, Aminophenol, or Aldehyde Component

According to the present invention, a 1,2-arylenediamine, 2-aminophenol, or 2-aminothiophenol component is reacted with either cyanogen bromide or an aldehyde component and an oxidant component, to yield a benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, or a derivative thereof. The 1,2-arylenediamine, 2-aminophenol, or 2-aminothiophenol component, or the aldehyde component, can be utilized in a soluble format or can be attached to a solid support.

According to the latter embodiment, the 1,2-arylenediamine, 2-aminophenol, or 2-aminothiophenol component, or the aldehyde component, will include a functionality which can covalently bind the molecule to the solid support. This functionality will be present in the molecule in addition to the 1,2-diamino, 2-amino-1-hydroxy, or 2-amino-1-mercapto groups, or to the aldehyde group, or protected derivatives or synthetic precursors thereof.

The choice of functionality used for attaching the 1,2-arylenediamine, 2-amino-phenol, or 2-aminothiophenol component, or the aldehyde component, to the solid support will depend on the nature of the compound to be synthesized and the type of resin employed. Preferred functionalities include, but are not limited to, halogen, hydroxy, amino, and carboxy. Conditions for coupling monomers and polymers to solid supports through these functional groups are known in the art; illustrative examples are given in reaction scheme 4.

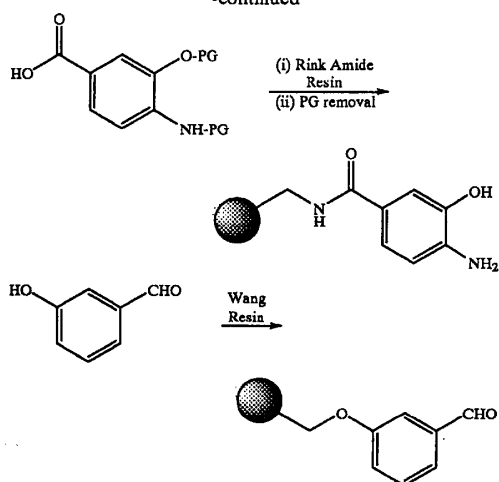
#### Reaction 4





11

-continued



### 3.2. Reaction of Solid-Supported 1,2-Arylenediamines, 2-Aminophenols, or 2-Aminothiophenols with Cyanogen bromide

In a preferred embodiment, an immobilized 1,2-arylenediamine, 2-aminophenol, or 2-aminothiophenol component is treated with a solution of cyanogen bromide, usually at ambient temperature, and for a period of 2 to 24 h. However, depending on the nature of the components, those skilled in the art will recognize that it may be necessary to perform the reaction at temperatures other than ambient and for periods of time longer than 24 h.

The reaction is typically performed in an organic solvent, such as acetonitrile, dichloromethane, tetrahydrofuran, methanol, aqueous methanol, dimethylformamide, or dimethylacetamide. Most preferably, acetonitrile and dichloromethane are used. The ratio of 1,2-arylenediamine, 2-aminophenol, or 2-aminothiophenol component to cyanogen bromide component will typically range from about 1:1.1 to about 1:100, preferably from about 1:1.1 to about 1:25.

Hydrogen bromide is formed as a secondary product of the reaction. In some instances, it may be necessary to neutralize the hydrogen bromide formed by addition of an exogenous base. In a preferred embodiment, the exogenous base will be soluble in the reaction solvent. Particularly preferred exogenous bases include tri(lower alkyl)amines, such as diisopropylethylamine (DIEA) or triethylamine (TEA).

### 3.3. Reaction of Solid-Supported 1,2-Arylenediamines, 2-Aminophenols, or 2-Aminothiophenols with Aldehydes

In a preferred embodiment, an immobilized 1,2-arylenediamine, 2-aminophenol, or 2-aminothiophenol component is treated, either sequentially or simultaneously, with an aldehyde component and an oxidant component, usually at ambient temperature, and for a period of 2 to 24 h. However, depending on the nature of the components, those skilled in the art will recognize that it may be necessary to perform the reaction at temperatures other than ambient and for periods of time longer than 24 h.

The oxidant employed in the reaction is selected from a group consisting of p-chloranil (CA); 7,7,8,8-tetracyanoquinodimethane (TCNQ); benzylidenemalonitrile (BMCN); tetracyanoethylene (TCNE); 2,3-dicyano-1,4-benzoquinone (DCBQ), or 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ). Most preferably, TCNE is used.

12

The ratio of 1,2-arylenediamine, 2-aminophenol, or 2-aminothiophenol component to aldehyde component and to oxidant component will typically range from about 1:1.1:1.1 to about 1:100:100, preferably from about 1:1.1:1.1 to about 1:25:25, and most preferably from about 1:1.1:1.1 to about 1:10:10.

The reaction is typically performed in an organic solvent, such as tetrahydrofuran, dichloromethane, methanol, acetonitrile, dimethylformamide, dimethylacetamide, or combinations thereof. Most preferably, dichloromethane and dimethylacetamide are used.

In some instances, the reaction is performed in the presence of a dehydrating agent which is some embodiment may serve to catalyze the condensation reaction. Preferred dehydrating agents include molecular sieves, magnesium sulfate, trimethyl orthoformate, and the like.

### 3.4. Reaction of Solid-Supported Aldehydes with 1,2-Arylenediamines, 2-Aminophenols, or 2-Aminothiophenols

In a preferred embodiment, an immobilized aldehyde is treated, either sequentially or simultaneously, with a 1,2-arylenediamine, 2-aminophenol, or 2-aminothiophenol component and an oxidant component, usually at ambient temperature, and for a period of 2 to 24 h. However, depending on the nature of the components, those skilled in the art will recognize that it may be necessary to perform the reaction at temperatures other than ambient and for periods of time longer than 24 h.

The oxidant employed in the reaction is selected from a group consisting of p-chloranil (CA); 7,7,8,8-tetracyanoquinodimethane (TCNQ); benzylidenemalonitrile (BMCN); tetracyanoethylene (TCNE); 2,3-dicyano-1,4-benzoquinone (DCBQ), or 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ). Most preferably, TCNE is used.

The ratio of aldehyde component to 1,2-arylenediamine, 2-aminophenol, or 2-aminothiophenol component and to oxidant component will typically range from about 1:1.1:1.1 to about 1:100:100, preferably from about 1:1.1:1.1 to about 1:25:25, and most preferably from about 1:1.1:1.1 to about 1:10:10.

The reaction is typically performed in an organic solvent, such as tetrahydrofuran, dichloromethane, methanol, ethanol, acetonitrile, dimethylformamide, dimethylacetamide, or combinations thereof. Most preferably, dichloromethane and dimethylacetamide are used.

In some instances, the reaction is performed in the presence of a dehydrating agent which is some embodiment may serve to catalyze the condensation reaction. Preferred dehydrating agents include molecular sieves, magnesium sulfate, trimethyl orthoformate, and the like.

### 4. Preparation of Derivatives of Benzimidazoles, Benzoxazoles, and Benzothiazoles

The benzimidazoles, benzoxazoles, or benzothiazoles prepared according to the method described in the present invention can be further manipulated using any one or more of a variety of transformations to increase the molecular diversity of the final products.

For example, the 2-amino group of the benzimidazoles, benzoxazoles, or benzothiazoles formed in the reaction of 1,2-arylenediamines, 2-aminophenols, or 2-aminothiophenols with cyanogen bromide, respectively, can be acylated with carboxylic acids or their acyl derivatives (e.g., chlorides or anhydrides) to form amides; sulfonylated with sulfonyl chlorides to form sulfonamides; reacted with isocyanates or isothiocyanates to form ureas or thioureas; condensed with  $\alpha,\beta$ -unsaturated carboxylic acid chlorides or esters to yield fused 2-oxo-pyrimidyl

derivatives, or alkylated with aldehydes in the presence of a reducing agent (e.g.,  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{NaCN}(\text{BH}_2)$ ,  $\text{Na}(\text{OAc})_2\text{BH}$ ), to give secondary amines. These examples are illustrated in FIG. 1. Other preferred transformations of 2-aminobenzimidazoles, which may be applied to their congeneric heterocyclic compounds, are described in Rastogi and Sharma 1983, *Synthesis* 861-882.

The above examples are illustrative; other transformations, such as oxidation of the sulfur atom of benzothiazoles, alkylation of the heterocyclic nitrogens of benzimidazoles, and the like, will be apparent to those skilled in the art.

For purposes of simplicity, FIG. 1 shows benzimidazoles, benzoxazoles, and benzothiazoles obtained from resin-bound 1,2-arylenediamines, 2-aminophenols, or 2-aminothiophenols and cyanogen bromide; however, the corresponding benzimidazoles, benzoxazoles, or benzothiazoles obtained from resin-bound 1,2-arylenediamines, 2-aminophenols, or 2-aminothiophenols and aldehydes, or from resin-bound aldehydes and 1,2-arylenediamines, 2-aminophenols, or 2-aminothiophenols can also be further derivatized.

#### 5. Cleavage and Analysis of Products

For some applications, it may be desirable to have a "support-free" or "soluble" library of molecules. Soluble molecules can be useful for a variety of purposes, including structural analysis and screening for activity in a particular assay. The generation of support-free molecular libraries and the solubilization of compounds synthesized on a solid support can be accomplished by techniques known in the art.

Typically, the linkers employed to immobilize a molecule to a solid support can be cleaved under a variety of conditions, including treatment with acid, base, nucleophiles (i.e., groups capable of donating electrons), oxidants, reducing agents, and light. Examples of resins with cleavable linkers are described in the *Combinatorial Chemistry & Solid Phase Organic Chemistry Handbook* published by NovaBiochem, La Jolla, Calif.

In a preferred embodiment, acid-sensitive linkers such as those present in Wang resin, Sasrin resin, and Rink amide resin can be employed in the solid phase synthesis of benzimidazoles, benzoxazoles, benzothiazoles, and derivatives thereof, described in the present invention. Thus, if desired, the immobilized products can be cleaved from the solid support by treatment with an acid, and the support-free benzimidazoles, benzoxazoles, benzothiazoles, and derivatives thereof, released into solution.

The nature and amount of acid used in the cleavage step will depend on the specific resin employed in the solid phase synthesis, and on the chemical stability of the products. Preferably, the acid will be selected from the group consisting of acetic acid ( $\text{AcOH}$ ), trifluoroacetic acid (TFA), hydrochloric acid ( $\text{HCl}$ ), and hydrofluoric acid ( $\text{HF}$ ). Most preferably, trifluoroacetic acid is used.

The acid is usually employed in solution, with water and dichloromethane being the preferred solvents. The amount of acid in the solution will typically range from about 1% (v/v) to about 95% (v/v), preferably from about 1% (v/v) to about 50% (v/v), and most preferably from about 1% (v/v) to about 25% (v/v).

The support-free benzimidazoles, benzoxazoles, and benzothiazoles, or derivatives thereof, can be analyzed by standard analytical methods, such as thin-layer chromatography (TLC), high-performance liquid chromatography (HPLC), nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR), infrared spectroscopy (IR), and mass spectrometry (MS). Combinatorial libraries are preferably analyzed by a com-

bination of HPLC and MS, herein referred to as "LC/MS," which provides information on the identity as well as the purity of the cleaved products.

#### 6. Preparation of Arrays of Benzimidazoles, Benzoxazoles, and Benzothiazoles

The method for the solid phase synthesis of benzimidazoles, benzoxazoles, benzothiazoles, and derivatives thereof, disclosed in the present invention can be used to prepare and screen large numbers of compounds, in the hundreds, the thousands, and even in the ten thousands in a reasonable period of time. Synthesis may be coordinated with screening in various different ways to assay compounds from unusually large libraries in a timely manner.

Accordingly, the method of synthesis described above is preferably used to prepare more than 2, preferably more than 10, preferably more than 40, and more preferably more than 90 different compounds simultaneously. Moreover, the method described herein can be utilized in a stepwise fashion as well as in a one step condensation reaction, thereby decreasing significantly the number of reactions required for the preparation of a combinatorial library. For example, a 288-component library can be readily prepared in one step by condensing a solid supported 1,2-arylenediamine, a 2-aminophenol, and a 2-aminothiophenol each with a set of 96 different aldehydes under the conditions described in this invention. Alternatively, a 288-component combinatorial library can be prepared in two steps by condensing a solid supported 1,2-arylenediamine, a 2-aminophenol, and a 2-aminothiophenol each with cyanogen bromide under the conditions described in this invention, and then reacting the 2-aminobenzimidazole, 2-aminobenzoxazole, or 2-aminobenzothiazole with 96 different carboxylic acids or their acyl derivatives. The 2-aminobenzimidazole, 2-amino-benzoxazole, or 2-aminobenzothiazole prepared in the first step can also be reacted with different sulfonyl chlorides, isocyanates, thioisocyanates, or aldehydes and a reducing agent, to increase the total number of library components.

Those skilled in the art will recognize the above format as one that can be performed on any array, e.g. 96-well filtration plate, preferably with but also without the aid of automated liquid dispensing equipment.

The method of synthesis of benzimidazoles, benzoxazoles, benzothiazoles, and derivatives thereof, described in the present invention is particularly suitable for the generation of combinatorial libraries because of the following attributes: (a) the synthesis of benzimidazoles, benzoxazoles, benzothiazoles, and derivatives thereof, takes place at room temperature and under neutral conditions; (b) reaction times are usually 1 day or less; (c) most reagents are commercially available; (d) chemical yield and purity of the products are very high, thereby requiring small amounts of solid supported starting material; (e) the oxidative cyclization reaction between 1,2-arylenediamines, 2-aminophenols, or 2-aminothiophenols and aldehydes is highly chemoselective and tolerates a wide range of substituents on either component, which enhances the structural diversity of the compounds that can be prepared by this method; (f) in the oxidative cyclization process, either the 1,2-arylenediamine, 2-aminophenol, or 2-aminothiophenol component, or the aldehyde component, can be immobilized onto the solid support, which also contributes to increase the structural diversity of the compounds that can be prepared by this approach; (g) the method provides a general and uniform protocol for the synthesis of all three classes of heterocycles, i.e., benzimidazoles, benzoxazoles, and benzothiazoles. Furthermore, compound libraries possessing

15

these core structures can be prepared from a common resin-bound aldehyde, thereby maximizing the value and efficiency of the synthetic process

## BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

FIG. 1 illustrates the versatility of our approach towards benzimidazoles, in particular, the preparation from either resin-bound diamines or resin-bound aldehydes. This enhances molecular diversity of the combinatorial libraries that may be prepared.

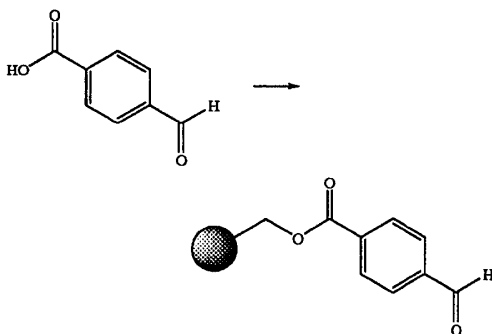
FIG. 2 illustrates the possible reactions associated with a multi-step process for creating diverse libraries.

## EXAMPLES

The following examples are included for the purpose of illustrating the invention and are not intended to limit its scope in any matter.

## Example 1

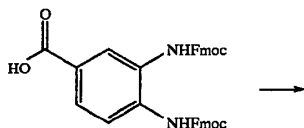
## Preparation of Resin-Bound 4-Carboxybenzaldehyde



4-Carboxybenzaldehyde (2.61 g, 17.4 mmol), DCC (2.19 g, 17.4 mmol), HOBt (1.17 g, 8.7 mmol), and DMAP (1.06 g, 8.7 mmol) were dissolved in dry DMA (8.1 mL). The solution was added to Wang resin (15.0 g, subn. 0.58 mmol/g, 8.7 mmol), and the resulting suspension was shaken at room temperature for 24 h. The resin was filtered, washed successively with DMA, DCM, and dried under high vacuum. The loading of the resin was determined by direct cleavage of an aliquot with 20% (v/v) TFA in DCM, and subsequent analysis of the product by HPLC.

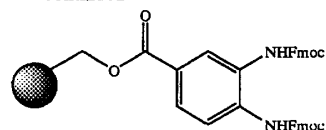
## Example 2

## Preparation of Resin-Bound N,N'-Fmoc-3,4-Diaminobenzoic Acid



16

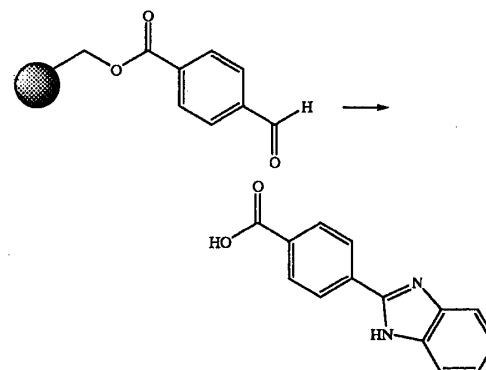
-continued



A solution of N,N'-Fmoc-3,4-diaminobenzoic acid (3.76 g, 6.3 mmol), MSNT (1.40 g, 4.7 mmol), and NMI (1.03 g, 12.6 mmol) in 6:1 DMA-DCM (35 mL) was added to Wang resin (5.00 g, subn. 0.63 mmol/g, 3.2 mmol), and the suspension was shaken at room temperature for 24 h. The resin was filtered, washed successively with DMA and DCM, and dried under high vacuum. The substitution of the resin was determined by direct cleavage of an aliquot with 20% (v/v) TFA in DCM, and subsequent analysis of the product by HPLC.

## Example 3

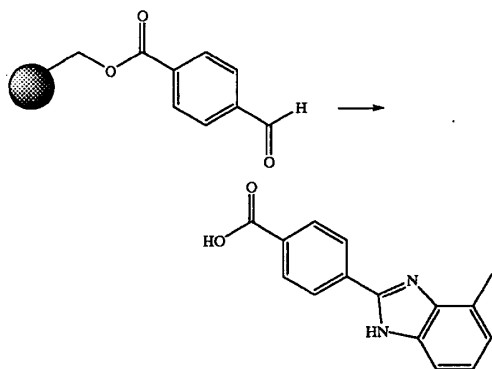
## 2-(4-Carboxyphenyl)benzimidazole



Resin-bound 4-carboxybenzaldehyde (subn. 0.65 mmol/g, 400 mg, 0.26 mmol) was suspended in DMA (3 mL) and treated with 1,2-phenylenediamine (2.6 mmol) and TCNE (2.6 mmol). The suspension was sonicated for 1 h and shaken at 25° C. for an additional 22 h. The resin was filtered, washed with DMA, DCM, and dried under high vacuum. The benzimidazole was cleaved from the solid support with 20% (v/v) TFA in DCM (2x5 mL, 15 min) and the combined filtrates were evaporated to give the title compound. <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 7.35-7.43 (m, 2H), 7.69-7.78 (m, 2H), 8.19 (d, 2H, J=8.3 Hz), 8.26-8.34 (m, 2H), 12.50-14.20 (br s, CO<sub>2</sub>H). MS (API-ES<sup>+</sup>) m/z 239 (M+H).

**17**  
Example 4

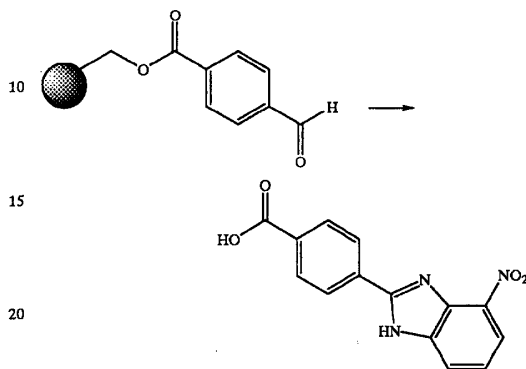
2-(4-Carboxyphenyl) methylbenzimidazole



This compound was prepared according to the procedure described in Example 3.  $^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  2.64 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.15-7.37 (m, 2H), 7.50-7.62 (m, 1H), 8.12-8.25 (m, 2H), 8.30-8.43 (m, 2H), 12.30-14.10 (br s, 1H, CO<sub>2</sub>H). MS (API-ES<sup>+</sup>)  $m/z$  253 (M+H).

**18**  
Example 6

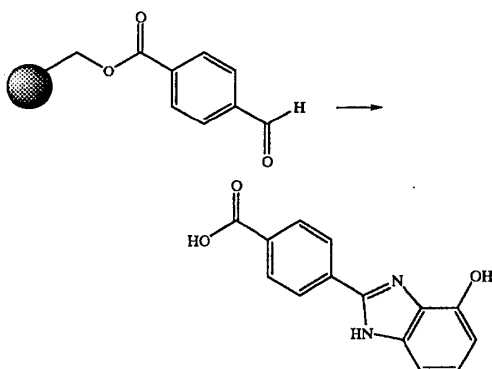
2-(4-Carboxyphenyl)4-nitrobenzimidazole



This compound was prepared according to the procedure described in Example 3.  $^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  7.47 (t, 1H,  $J=8.1$  Hz), 8.10-8.15 (m, 3H), 8.16 (d, 1H,  $J=8.1$  Hz), 8.48 (d, 2H,  $J=8.4$  Hz), 12.40-14.00 (br s, 1H, CO<sub>2</sub>H). MS (API-ES<sup>+</sup>)  $m/z$  284 (M+H).

**Example 5**

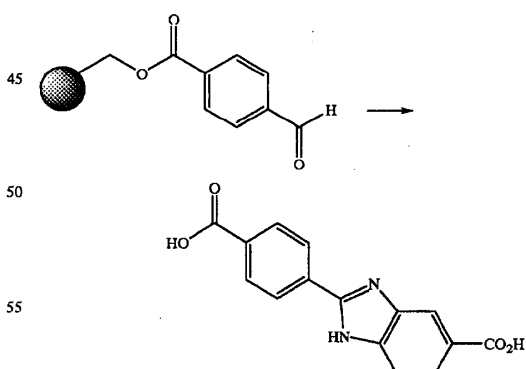
2-(4-Carboxyphenyl)-4-hydroxybenzimidazole



This compound was prepared according to the procedure described in Example 3.  $^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  6.81 (d, 1H,  $J=7.7$  Hz), 7.10-7.30 (m, 2H), 8.17 (d, 2H,  $J=8.3$  Hz), 8.34 (d, 2H,  $J=7.8$  Hz), 10.2-10.9 (br s, 1H, OH), 12.40-13.80 (br s, 1H, CO<sub>2</sub>H). MS (API-ES<sup>+</sup>)  $m/z$  255 (M+H).

**Example 7**

2-(4-Carboxyphenyl)-5-benzimidazolylcarboxylic acid

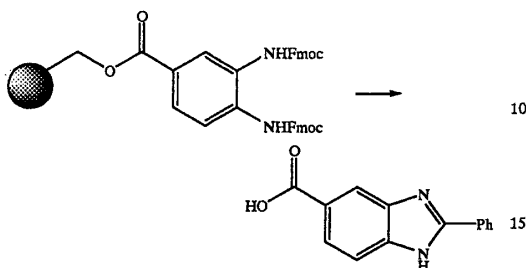


This compound was prepared according to the procedure described in Example 3.  $^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  7.72 (d, 1H,  $J=8.4$  Hz), 7.89 (dd, 1H,  $J=8.5, 1.6$  Hz), 8.14 (d, 2H,  $J=8.4$  Hz), 8.23 (br s, 1H), 8.32 (d, 2H,  $J=8.4$  Hz), 12.20-13.80 (br s, 2H, CO<sub>2</sub>H). MS (API-ES<sup>+</sup>)  $m/z$  283 (M+H).

## 19

## Example 8

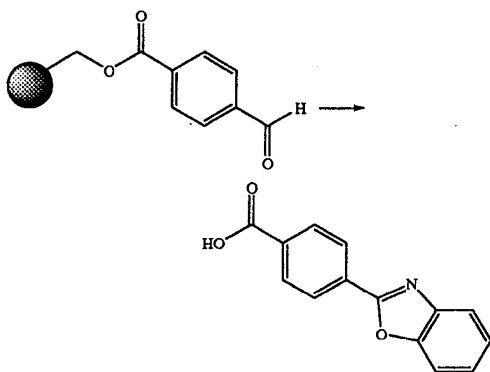
## 2-Phenyl-4-benzimidazolylcarboxylic acid



Resin-bound N,N'-Fmoc-3,4-diaminobenzoic acid (subn. 0.23 mmol/g, 350 mg, 0.081 mmol) was treated with 20% (v/v) piperidine in DMA (3x2 mLx5 min.) to remove the Fmoc protecting groups. After the third treatment, the resin was washed with DMA and DCM, and then treated with a suspension of benzaldehyde (17.4 mg, 0.164 mmol) and TCNE (21.0 mg, 0.164 mmol) in DMA (3 mL). The mixture was sonicated for 1 h, and shaken at room temperature for an additional 23 h. The resin was filtered, washed with DMA, DCM, and dried under high vacuum. The benzimidazole was cleaved from the solid support with 20% (v/v) TEA in DCM (2x5 mL, 15 min) and the combined filtrates were evaporated to give the title compound. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 7.50-7.80 (m, 3H), 7.64 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.97 (d, 2H, J=8.4 Hz), 8.05-8.20 (m, 2H), 8.38 (s, 1H). MS (API-ES<sup>-</sup>) m/z 237 (M-H).

## Example 9

## 2-(4-Carboxyphenyl)benzoxazole



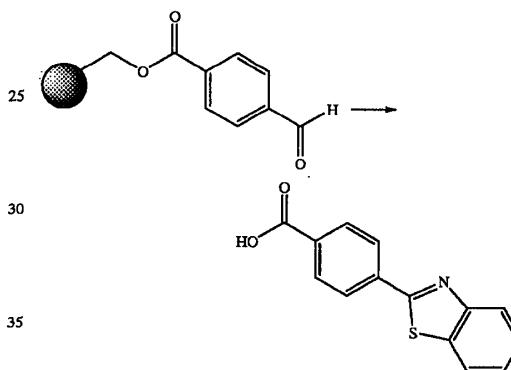
Resin-bound 4-carboxybenzaldehyde (subn. 0.60 mmol/g, 400 mg, 0.24 mmol) was treated with a solution of 2-aminophenol (262 mg, 2.4 mmol) in DMA (3 mL). The suspension was shaken at room temperature for 24 h. Tetracyanoethylene (307 mg, 2.4 mmol) was added, and the mixture stirred at room temperature for an additional 24 h.

## 20

The resin was filtered, washed with DMA and DCM, and dried under high vacuum. The benzoxazole was cleaved from the solid support with 20% (v/v) TFA in DCM (2x5 mL, 15 min) and the combined filtrates were evaporated to give the title compound. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 7.36-7.45 (m, 2H), 7.62-7.67 (m, 1H), 7.72-7.77 (m, 1H), 8.17 (d, 2H, J=8.3 Hz), 8.29 (d, 2H, J=8.3 Hz). MS (API-ES<sup>+</sup>) m/z 240 (M+H).

## Example 10

## 2-(4-Carboxyphenyl)benzothiazole



A solution of 2-aminothiophenol (300 mg, 2.4 mmol) in DMA (3 mL) was added to resin-bound 4-carboxybenzaldehyde (subn. 0.60 mmol/g, 400 mg, 0.24 mmol), followed by TCNE (307 mg, 2.4 mmol). The suspension was shaken at 25° C. for 24h. The resin was filtered, washed with DMA and DCM, and dried under high vacuum. The resin-bound benzothiazole was cleaved from the solid support with 20% (v/v) TFA in DCM (2x5 mL, 15 min) and the combined filtrates were evaporated to give the title compound. <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 7.52 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.60 (t, 1H, J=7.0 Hz), 8.12 (d, 2H, J=8.4 Hz), 8.23 (d, 2H, J=8.4 Hz), 8.00-8.40 (m, 2H). MS (API-ES<sup>+</sup>) m/z 256 (M+H).

Representative structures, yields, and purities of cleaved products obtained from the condensation of resin-bound 1,2-arylenediamines, 2-aminophenols, or 2-aminothiophenols with aldehydes or cyanogen bromide, or from the condensation of resin-bound aldehydes with 1,2-arylenediamines, 2-aminophenols, or 2-aminothiophenols, are given in Table 1.

TABLE 1

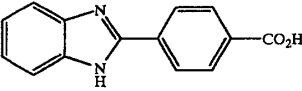
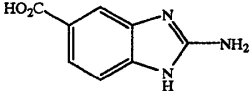
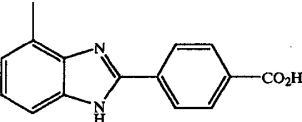
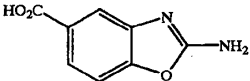
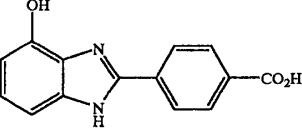
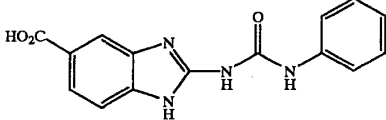
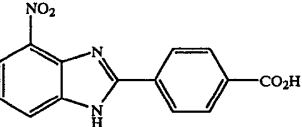
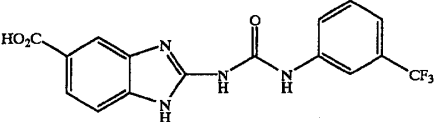
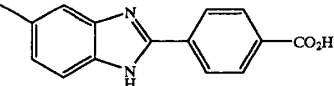
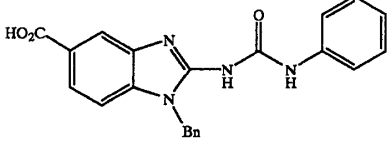
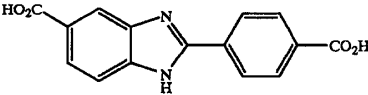
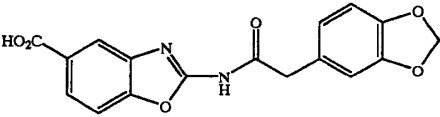
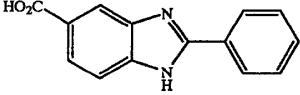
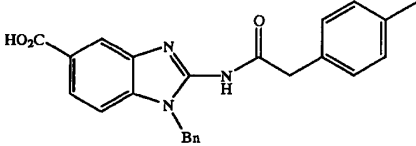
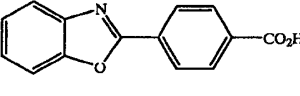
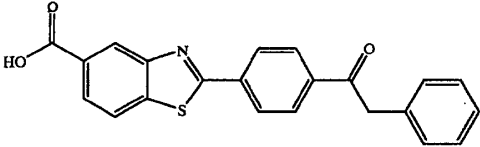
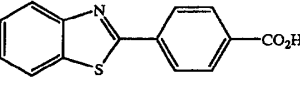
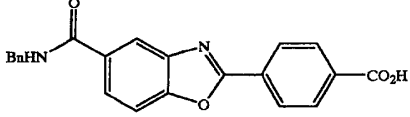
Structure	Yield	Purity
	99	81
	95	93
	99	78
	85	91
	81	60
	47	84
	90	91
	63	74
	94	79

TABLE 1-continued

Structure	Yield	Purity
	77	81
	88	74
	61	80
	99	65
	79	78
	66	91
	85	88
	99	74
	88	85

\*Purity refers to percent of product in the cleaved material, determined by HPLC.

<sup>b</sup>Yield refers to percent amount of product relative to the substitution level of the resin, corrected for purity.

The above description is illustrative and not restrictive. Many variations of the invention will become apparent to those skilled in the art upon review of this disclosure. Merely by way of example a range of suitable process times, reaction temperatures, and other reaction conditions may be utilized, as well as additional reaction types for creating a diverse array of compounds. The scope of the invention should therefore be determined not merely with reference to the above description, but instead with reference to the appended claims along with a full scope of equivalents.

#### Synthesis of Combinatorial Libraries

A number of techniques for the creation of combinatorial libraries having desired degrees of molecular diversity exist, one of which involves the use of combinatorial techniques. Suitable combinatorial techniques include those described in U.S. Pat. Nos. 5,840,500, 5,847,150, 5,852,028, 5,856,107, 5,856,496, 5,859,027 and 5,861,532. These techniques can be performed on solid or in solution phase.

The preferred process of the present invention is a solid phase synthesis (SPS) based approach. The reaction is carried out on macroscopic particles made of material insoluble in the reaction medium. The scaffold is generally linked to the surface of the support to form the scaffold-support reagent. This link is selected so that it places the compound in the reaction medium. The chemistry of the link is selected so that it can be selectively cleaved in a subsequent step, thereby releasing the synthesized product. Suitable SPS supports can be selected from commercially available resins. The scaffold-support reagent can be prepared batch wise prior to placement in the array, if desired. Each synthetic modification of the scaffold compound is prepared in sufficient quantity to permit its screening and analysis using conventional methodology, e.g., HPLC, mass spectral analysis and the assays described in the references cited in the background section.

The array of synthesized compounds is screened using conventional methodology and scored. The compounds can be chemically characterized using conventional techniques, e.g. mass spec and HPLC, before or after the screening process. The assay and individual synthetic steps can be automated. Adjustments in the synthetic approach are possible on a real-time basis.

Typically, synthesis in a 96-well plate (an 8 by 12 array) permits eight or twelve distinct scaffold resins to be distributed across the rows or down the columns, respectfully. These resins can then be reacted sequentially with any desired series of reactants. The diversity of the molecular array can be controlled to achieve any desired degree of diversity.

Typically, synthesis in a 96-well plate (an 8 by 12 array) permits eight or twelve distinct scaffold resins to be distributed across the rows or down the columns, respectfully (see Meyers et al. 1995, *Molecular Diversity* 1:13-20). These resins can then be reacted sequentially with any desired series of reactants. The diversity of the molecular array can be controlled to achieve any desired degree of diversity.

The reactions can be monitored and products characterized at each synthetic step, if desired. Reaction conditions can also be varied. Appropriate blocking groups can be added and removed to direct a desired synthesis route. These

methods are capable of constructing, tens of thousands of molecules in a relatively short time span.

#### Incorporation by reference

To the extent necessary to understand or complete the disclosure of the present invention, all publications, patents, and patent applications mentioned herein are expressly incorporated by reference therein to the same extent as though each were individually so incorporated.

#### What is claimed is:

1. A process for the solid phase organic synthesis (SPOS) of substituted heterocycles selected from the group consisting of 2-substituted benzimidazoles, 2-substituted benzoxazoles, and 2-substituted benzothiazoles comprising, contacting a resin-bound aldehyde with a 1,2-arylenediamine, 2-aminophenol, 2-aminothiophenol, or substituted derivatives thereof in the presence of an oxidant in a solvent at a temperature and for a time sufficient to form a resin-bound substituted heterocycle selected from the group consisting of 2-substituted benzimidazole, 2-substituted benzoxazole, and 2-substituted benzothiazole and optionally contacting the formed resin-bound substituted heterocycle selected from the group consisting of 2-substituted benzimidazole, 2-substituted benzoxazole, or 2-substituted heterocycle selected from the group consisting of 2-substituted benzimidazole, 2-substituted benzoxazole, or 2-substituted benzothiazole from the resin, wherein 1) either the aldehyde or the precursor is covalently bound to a resin, forming the solid phase, 2) the oxidant is selected from the group consisting of p-chloranil (CA), 7,7,8,8-tetracyanoquinodimethane (TCNQ), benzyldiene-malononitrile (BMCN), tetracyanoethylene (TCNE), 2,3-dicyano-1,4-benzoquinone (DCBQ), or 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) and 3) the mild conditions include a reaction temperature of room temperature or a temperature of about 40-60° C. and a reaction time of 48 hours or less.
2. The method of claim 1 wherein the reaction temperature is room temperature.
3. The method of claim 1 wherein the reaction temperature is about 40-60° C.
4. The method of claim 1 wherein the solvent is selected from the group consisting of methanol (MeOH), ethanol (EtOH), acetonitrile (MeCN), dimethylformamide (DMF), dimethylacetamide (DMA) and mixtures thereof.
- 5.
6. The method of claim 1 wherein the reaction temperature is room temperature, the solvent is dimethylacetamide (DMA), and the oxidant is tetracyanoethylene (TCNE).
7. The method of claim 1, wherein the acid is trifluoroacetic acid (TFA) in dichloromethane (DCM).
8. The method of claim 1 wherein the resin-bound aldehyde is 4-carboxybenzaldehyde.
9. The method of claim 1 wherein the resin-bound precursor is N,N'-Fmoc-3,4-diaminobenzoic acid.
10. The method of claim 1 wherein the benzimidazole is selected from the group consisting of 2-(4-Carboxyphenyl) benzimidazole; 2-(4-Carboxyphenyl)-4-methylbenzimidazole; 2-(4-Carboxyphenyl)-4-hydroxybenzimidazole; 2-(4-Carboxyphenyl)-4-nitrobenzimidazole; 2-(4-Carboxyphenyl)-5-methylbenzimidazole; 2-(4-Carboxyphenyl)-5-



27

benzimidazolylcarboxylic acid; 2-Phenyl-4-benzimidazolylcarboxylic acid; and 2-(4-Carboxyphenyl)benzoxazole; 2-(4-Carboxyphenyl)benzothiazole.

11. The method of claim 1 wherein the precursor is present relative to the aldehyde and the oxidant in a ratio from about 1:1.1:1.1 to about 1:100:100.

12. The method of claim 1, wherein the ratio is from about 1:1.1 to about 1:25.

28

13. The method of claim 1, wherein the ratio is from about 1:1.1:1.1 to about 1:25:25.

14. The method of claim 13, wherein the ratio is from about 1:1.1:1.1 to about 1:10:10.

15. The method of claim 7, wherein the acid is trifluoroacetic acid (TFA) in dichloromethane (DCM).

\* \* \* \* \*

1. A process for the SPOS preparation of 2-substituted benzimidazoles, benzoxazoles, or benzothiazoles comprising

reacting a resin-bound 1,2-arylenediamine, 2-aminophenol, 2-aminothiophenol, or substituted derivative thereof with cyanogen bromide, or

reacting a resin-bound 1,2-arylenediamine, 2-aminophenol, 2-aminothiophenol, or substituted derivative thereof with an aldehyde in the presence of an oxidant, or

reacting a support-bound aldehyde with a 1,2-arylenediamine, 2-aminophenol, 2-aminothiophenol, or substituted derivative thereof in the presence of an oxidant

to form a support-bound substituted benzimidazole, benzoxazole, or benzothiazole, respectively.

2. The method of claim 1 wherein the reaction is carried out at room temperature or slightly above room temperature.

3. The method of claim 1 wherein the reaction is carried out at about 40°-60° C.

4. The method of claim 1 wherein the reaction is carried out in a solvent selected from the group consisting of methanol (MeOH), ethanol (EtOH), acetonitrile (MeCN), dimethylformamide (DMF), dimethylacetamide (DMA), or combinations thereof.

5. The method of claim 1 wherein the reaction is carried out for a period of 2 to 48 h.

6. The method of claim 1 wherein the oxidant is selected from a group consisting of p-chloranil (CA), 7,7,8,8-tetracyanoquinodimethane (TCNQ), benzylidene-malononitrile (BMCN), tetracyanoethylene (TCNE), 2,3-dicyano-1,4-benzoquinone (DCBQ), or 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ).

7. The method of claim 1 wherein the reaction is carried out at room temperature, with DMA as the solvent, and TCNE as the oxidant.

8. The method of claim 1 further comprising cleaving the solid support with a suitable acid, preferably trifluoroacetic acid (TFA) in dichloromethane (DCM), to form substituted benzimidazoles, benzoxazoles, or benzothiazoles.

9. The method of claim 1 wherein the support-bound aldehyde is resin-bound 4-carboxybenzaldehyde.

10. The method of claim 1 wherein the support-bound 1,2-arylenediamine is resin-bound N,N'-Fmoc-3,4-diaminobenzoic acid.

11. The method of claim 1 wherein the benzimidazole is selected from the group consisting of 2-(4-Carboxyphenyl)benzimidazole; 2-(4-Carboxyphenyl)-4-methyl-benzimidazole; 2-(4-Carboxyphenyl)-4-hydroxybenzimidazole; 2-(4-Carboxyphenyl)-4-nitrobenzimidazole; 2-(4-Carboxyphenyl)-5-ethylbenzimidazole; 2-(4-Carboxyphenyl)-5-benzimidazolylcarboxylic acid; 2-Phenyl-4-benzimidazolylcarboxylic acid; and 2-(4-Carboxyphenyl) benzoxazole; 2-(4-Carboxyphenyl) benzothiazole.

12. The method of claim 1 wherein the ratio of 1,2-arylenediamine, 2-aminophenol, or 2-aminothiophenol component to cyanogen bromide component will typically range from about 1:1.1 to about 1:100, preferably from about 1:1.1 to about 1:25.

13. The method of claim 1 wherein the ratio of 1,2-arylenediamine, 2-aminophenol, or 2-aminothiophenol

component to aldehyde component and to oxidant component will typically range from about 1:1.1:1.1 to about 1:100:100, preferably from about 1:1.1:1.1 to about 1:25:25, and most preferably from about 1:1.1:1.1 to about 1:10:10.

14. In a process for the preparation of benzimidazole, benzoxazole, or benzothiazole libraries wherein the improvement comprises a step selected from the group consisting of

reacting a support-bound 1,2-arylenediamine, 2-aminophenol, 2-aminothiophenol, or substituted derivative thereof with cyanogen bromide under mild conditions,

reacting a support-bound 1,2-arylenediamine, 2-aminophenol, 2-aminothiophenol, or substituted derivative thereof with an aldehyde in the presence of an oxidant,

reacting a resin-bound aldehyde with a 1,2-arylenediamine, 2-aminophenol, 2-aminothiophenol, or substituted derivative thereof in the presence of an oxidant,

to form a support bound substituted benzimidazole, benzoxazole, or benzothiazole, respectively.

15. The process for the preparation of benzimidazole, benzoxazole, or benzothiazole libraries of claim 14 wherein the improvement further comprises one or more subsequent reactions manipulated to increase the molecular diversity of the final products selected from the group consisting of acylation with carboxylic acids or their acyl derivatives, sulfonylation with sulfonyl chlorides, reaction with isocyanates or thiocyanates, condensations with  $\alpha,\beta$ -unsaturated carboxylic acid chlorides or esters, and alkylations with aldehydes in the presence of a reducing agent.

16. The process for the preparation of benzimidazole, benzoxazole, or benzothiazole libraries of claim 14 or 15 wherein the improvement further comprises cleaving the solid support with trifluoroacetic acid (TFA) in dichloromethane (DCM) to form the final product.

17. A library of benzimidazoles, benzoxazoles, or benzothiazoles or derivatives thereof comprising a plurality of different compounds prepared in accordance with the methods of any one of claims 14, 15 and 16.

18. A library of benzimidazoles, benzoxazoles, or benzothiazoles or derivatives thereof comprising a plurality of different compounds, each compound covalently linked to a solid support, wherein each of said compounds comprises at least one substituted benzimidazole group, benzoxazole group, or benzothiazole group, or a group derived from a substituted benzimidazole, benzoxazole, or benzothiazole group which group is prepared by

reacting a support-bound 1,2-arylenediamine, 2-aminophenol, 2-aminothiophenol, or substituted derivative thereof with cyanogen bromide under mild conditions,

reacting a support-bound 1,2-arylenediamine, 2-aminophenol, 2-aminothiophenol, or substituted derivative thereof with an aldehyde in the presence of an oxidant,

reacting a resin-bound aldehyde with a 1,2-arylenediamine, 2-aminophenol, 2-aminothiophenol, or substituted derivative thereof in the presence of an oxidant,

to form a support bound substituted benzimidazole, benzoxazole, or benzothiazole, respectively.

19. A library of benzimidazoles, benzoxazoles, or benzothiazoles or derivatives thereof comprising a plurality of different compounds, each compound covalently linked to a solid support, wherein each of said compounds comprises at least one substituted benzimidazole group, benzoxazole group, or benzothiazole group, or a group derived from a substituted benzimidazole, benzoxazole, or benzothiazole group which group is prepared by

reacting a support-bound 1,2-arylenediamine, 2-aminophenol, 2-aminothiophenol, or substituted derivative thereof with cyanogen bromide under mild conditions,

reacting a support-bound 1,2-arylenediamine, 2-aminophenol, 2-aminothiophenol, or substituted derivative thereof with an aldehyde in the presence of an oxidant,

reacting a resin-bound aldehyde with a 1,2-arylenediamine, 2-aminophenol, 2-aminothiophenol, or substituted derivative thereof in the presence of an oxidant,

to form a support bound substituted benzimidazole, benzoxazole, or benzothiazole, respectively, and

cleaving the support bound substituted benzimidazole, benzoxazole, or benzothiazole, respectively, with a suitable acid, preferably trifluoroacetic acid (TFA) in dichloromethane (DCM), to form the library of benzimidazoles, benzoxazoles, or benzothiazoles or substituted derivatives thereof.

\* \* \* \* \*