

420770

公告本 A4 C4

申請日期	84 年 9 月 26 日
案 號	84109873
類 別	G06F17/50 Int. Cl. ⁶

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	自動生產具有預期性質之化學化合物的系統及方法
	英 文	System and method of automatically generating chemical compounds with desired properties
二、發明 創作人	姓 名	(1) 狄米崔斯·亞桂費帝斯 Agrafiotis, Dimitris K. (2) 羅傑·波恩 Bone, Roger F. (3) 法蘭西斯·莎蘭 Salemme, Francis R.
	國 籍	(1) 希臘 (2) 美國 (3) 美國
住、居所	(1)	美國賓州·艾克東·林登伍德大道三十八號 38 Lindenwood Drive, Exton, Pennsylvania 19341, USA
	(2)	美國新澤西州·布利姬渥特·加菲街七九七號 797 Garfield Avenue, Bridgewater, New Jersey 08807, USA
(3)		美國賓州·雅德萊·汀柏湖大道一九七〇號 1970 Timber Lakes Drive, Yardley, Pennsylvania 19067, USA
	姓 名 (名稱)	(1) 三次方製藥股份有限公司 3-Dimensional Pharmaceuticals, Inc.
三、申請人	國 籍	(1) 美國
	住、居所 (事務所)	(1) 美國賓州·艾斯頓·史塔頓大道六六五號鷹野 公司中心 Eagleview Corporate Center, 665 Stockton Drive, Exton, Pennsylvania 19341, USA
代 表 人 姓 名	(1)	史考特·哈維茲 Horvitz, Scott M.

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

420779

申請日期	84 年 9 月 26 日
案 號	84109873
類 別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	
	英 文	
二、發明 創作人	姓 名	(4) 理察·索爾 Soll, Richard M.
	國 籍	(4) 美國
	住、居所	(4) 美國新澤西州·羅倫斯維爾·加倫街三二四號 324 Glenn Avenue, Lawrenceville, New Jersey 08648, USA
三、申請人	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

420779

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，有 無主張優先權

美國 1994年9月16日 08/306,915 無主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

本發明之背景

本發明之範圍

通常，本發明係關於產生具有經界定之物理，化學及／或生物活性等性質之化學實體且係特別關於經由以計算機為基礎之，重複自動裝置之合成及分析定向之分集化學程式館而自動產生藥物導程。

相關之技藝

傳統上，具有有用之性質之新穎之化學實體係經由識別具有某些預期之性質或活性之一種化學化合物（稱為「導程化合物」），創造該導程化合物之變體及評估此等變體化合物之性質和活性予以產生。具有有用之性質之化學實體的實例包括塗料，整理劑，塑化劑，界面活化劑，香氣，香料和生物活性化合物，但是亦可包括具有基於化學構造，組成或物理狀態之任何其他有用之性質之各種化學化合物。具有預期性生物學上活性之化學實體包括藥物，除草劑，農藥，獸醫產物等。關於導致產生之此種傳統上方法有許多缺點，尤其因為它與生物活性化合物之發現有關。

一個缺點與該傳統式方法的第一步驟有關，即，識別導程化合物。傳統上，尋求導程化合物受限為分析化合物庫，舉例而言，可供利用之商業上，慣例或天然產物等化學程式館。因此，傳統式方法的基本限制是基於此等化學程式館的利用率，大小和結構上參差。雖然各個化學程式

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(2)

館累積總數評估為9百萬種經識別之化合物，但是彼等反映僅具有分子量小於1200之所有可能之有機化合物的小規模樣品。而且，僅小子集的此等程式館通常能接近供生物學上試驗用。因此，傳統式方法經由可予以篩選來識別新穎導程化合物之相當小儲庫的先前所識別之化學化合物予以限制。

又，化學程式館中之各化合物傳統上係使用經驗科學和化學直感之聯合予以篩選（其目的為識別新穎導程化合物）。然而，如 Rudy M. Baum 在其論文“組合之步驟”提供醫藥化學方面之新穎導程“刊載於1994年2月7日之 C & E N, p. 20-26 上中說：“至少到目前為止，“化學直感”並未證明其是其藥物發現過程用之導程化合物的一個特佳來源。

另外之缺點係與傳統方法之第二步驟有關，即，創造導程化合物之各種變體。傳統上，導程化合物變體係經由化學家使用傳統式化學合成程序予以產生。此等化學合成程序經由化學家予以人工式實施。因此，導程化合物變體之產生是極為勞力密集且耗時。舉例而言，典型地需要許多化學家許多年才製造出單一導程化合物之甚至小子集的化合物變體。Baum 在上述之論文中說明：“使用傳統之合成技術，醫藥化學家決不可能合成一種所指定之有前途之導程化合物的所有可能之類似物”（加強語氣）。因此，使用傳統式，人工程序來產生導程化合物變體之操作加諸一個限制在可被評估為新穎藥物導程之化合物的數目上。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(3)

總言之，使用傳統式方法來產生新穎導程是有限制範圍的效能差，勞力密集，耗時之作業過程。

最近，注意力集中在使用組合之化學程式館來協助產生新穎化學化合物導程。一種組合之化學程式館是經由化學合成或利用聯合許多的化學之“結構單元”例如試劑之生物學上合成所產生之不同化學化合物之收集品。舉例而言，一種線型組合之化學程式館例如多肽程式館係經由以每種可能之方式聯合被稱為胺基酸之一組的化學之結構單元達一個指定之化合物長度（即：多肽化合物中胺基酸的數目）予以形成。理論上，上百萬的化學化合物可透過化學之結構單元的此項組合式混合予以合成。舉例而言，一位評論員觀察到：系統式組合式混合100個可互換之化學結構單元導致理論上合成一億個四聚體之化合物或10個 \times 10⁹之五聚體之化合物（1994年4月29日出版之“醫藥化學期刊”，第37卷第9號，p. 1233-1250上，Gallop等之論文“應用組合之技術於藥物發現，背景及肽組合之程式館”。

到現在為止，為了識別生物活性劑之目的，使用組合之化學程式館之大部份工作僅受限為肽類和低核苷酸。甚少研究使用非肽類，非核苷酸為基礎之組合之化學程式館予以實施。業經顯示在以肽類和低核苷酸為基礎之組合之化學程式館中之各化合物可被分析來識別具有生物活性性質之化合物。然而，對於如何可以使用此等化合物（經識別為具有預期性生物活性性質及供醫藥使用之預期性外形

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (4)

) 並不一致。

某些評論員推測可以使用此等化合物作為口服上有效力之藥物。然而，因為許多原因，這是不大可能。首先，此等化合物有可能缺乏新陳代謝穩定性。第二，此等化合物之製造可能極為昂貴，因為化學之結構單元（彼等自此等化學結構單元所造成）最有可能構成高價格之試劑。第三，此等化合物可能傾向於具有大分子量因此使彼等可能具有生物有效使用率問題（即：彼等僅可經由注射予以吸收）。

其他者咸信：可以使用來自組合之化學程式館之各種化合物（彼等被識別為具有預期性之生物學上性質）作為導程化合物。此等導程化合物之變體可依照傳統式程序予以產生及評估以便產生上述之新穎生物活性化合物導程。然而，以此種方式使用組合之化學程式館不能解決與傳統式導程產生程式相關聯之所有問題。特別，與該等導程化合物的人工合成之變體相關聯之問題未被解決。

事實上，使用組合之化學程式館來產生導程化合物加深了這個問題。在組合之化學程式館方面，愈來愈大之不同時常經由使用愈來愈大之化合物予以實現（即，具有較大數目的可變更之亞單元之化合物，例如在多肽類之情況，五聚之化合物代替四聚之化合物）。然而，合成較大化合物之變體是更加困難，耗時且昂貴。此外，結構上和功能基團不同的真正爭論問題仍未被直接述及；生物活性劑例如藥物及農業產物具有差異，使用可供利用之肽類和低

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(5)

核苷酸程式館絕不可能實現此種差異因為可供利用之肽類和低聚核苷酸組份僅具有有限之功能團差異及通過可供利用之組份的固有特性所施加之有限之拓撲學。因此，與合成導程化合物的變體相關連之困難經由使用典型之肽類和低聚核苷酸組合之化學程式館來製造此類導程化合物而加重。上述之爭論問題並非受限為生物活性劑而毋寧是受限為產生任何導程之範例，關於此，需要具有經界定且特定之活性之化學劑。

因此，依然須要一種系統和方法用來效率高且有效產生適合指定應用所設計之新穎導程。

本發明之概略

本發明係關於用來自動產生具有預期性物理，化學及／或生物學等性質之化學實體的一種以計算機為基礎之系統和方法。本發明亦係關於經由此種系統和方法所產生之化學實體。為了舉例說明之目的，此處，本發明係關於製造藥物導程予以敘述。然而，本發明並非受限為此種具體實施例。

特別，本發明係關於用以產生具有所規定一組的物理，化學及／或生物學等性質之新穎化學化合物之重覆方法及關於完成此方法之一種系統。在該方法的每次重複期間，(1)一種定向之分集化學程式館依照自動裝置合成指令以自動裝置方式予以產生；(2)在計算機控制下，分析該定向之分集化學程式館中之各化合物並構成／或精鍊

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(6)

結構－活性／結構－性質模型（下文中將集體稱為結構－活性模型）及（3）產生新的自動裝置之合成指令來控制下一個重覆之定向之分集化學程式館之合成。

更特別者，在該方法的每次重覆期間，本發明的系統依照自動裝置合成指令而合成包括許多化學化合物之一個定向之分集化學程式館。此等化學化合物以自動裝置方式予以合成而獲得與它相關的結構－活性／結構－性質資料（下文中集體稱為結構－活性資料）。將該結構－活性資料儲存在結構－活性／結構－性質資料庫中（下文中稱為結構－活性資料庫）。該結構－活性資料庫亦儲存與先前所合成之化合物相關之結構－活性資料在其中。

在計算機控制下，本發明的系統評估自所有先前重覆所獲得之各化學化合物的結構－活性資料（舉例而言，或一子集的所有前述重覆如經由使用人輸入所指定者）及構成與所觀察之資料大體上相一致之結構－活性模型。

然後本發明的系統在計算機控制下識別來自一個試劑資料庫之各種試劑，當予以聯合時，此等試劑將產生各種化合物，預測此等化合物（1）顯示改良之活性／性質，（2）測試目前結構－活性模型的確實性及／或（3）區別各個不同之結構－活性模型。在本發明之系統下，可以平行測試和評估許多結構－活性模型。

因此，本發明的系統在計算機控制下產生新的自動裝置合成指令，當予以執行時，此等指令能自經識別之試劑的所選擇之聯合而以自動裝置合各種化學化合物。在下一

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明(7)

個重複期間，使用此等新的自動裝置合成指令來產生一個新穎定向之分集化學程式館。

本發明的另外特徵和優點以及本發明的各種具體實施例之構造和操作參照所附隨之圖式予以詳述如下。在各圖式中，相同參考數字指示相同或功能上相似之元件。又，各參考數字的最左數字識別將相關聯之元件首先引入至其中之各圖式。

圖式之簡單敘述

本發明將參照附隨之圖式予以敘述，其中：

圖 1 是根據本發明之較佳具體實施例之導程產生系統之方框圖；

圖 2 是流程圖敘述本發明的導程產生系統之元件中的資料和材料之較佳流程；

圖 3 - 6 是流程圖敘述根據本發明之一個較佳具體實施例之導程產生系統的操作；

圖 7 是形成本發明的一部份之導程產生系統之結構 - 活性資料庫的較佳方框圖；

圖 8 舉例說明結構 - 活性資料庫中共通之記錄的一種較佳資料庫記錄格式；

圖 9 是係為一部份之本發明的導程產生系統之分析自動裝置之較佳方框圖；

圖 10 舉例說明本發明之一個具體實施例，其中各候選化合物係根據其所預測之三維受納體配合予以分等級；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (8)

圖 1 1 被使用來敘述本發明之較佳，高位準操作；及圖 1 2 是一個實例凝血酶定向之分集化學程式館的示意圖。

較佳具體實施例之詳述

1. 一般觀察

本發明係關於經由以計算機為基礎之重複自動裝置之合成和分析定向之分集化學程式館來使用計算機協助產生具有經規定之一組的物理，化學及／或生物活性等性質之化學實體。本發明亦係關於經由本發明之操作所產生之新穎化學實體。

根據本發明，定向之分集化學程式館與組合之化學程式館不同。如以上所討論，一種組合之化學程式館包括許多的化學化合物，此等化合物係經由以每一種可能方式，聯合一組的化學結構單元達指定之化合物長度（即，一化合物中之結構單元的數目）予以形成。舉例而言，假定使用三個化學結構單元（以 A，B 和 C 代表）來產生一個組合之化學程式館。亦假定該組合之化學程式館中之各化合物的長度等於二。在此情況，可能產生下列各化合物：

A A，A B，A C，B A，B B，B C，C A，C B 和 C C。

反之，一個定向之分集化學程式館包括許多的化學化合物，此等化合物係經由選擇性聯合特別一組的化學結構單元予以形成。因此，雖然使用組合之化學程式館之發現

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(9)

趨於廣泛且無規則(基本上構成一種“乾草堆中之針”研究範例),但是使用本發明之定向之分集化學程式館則導致限制於小區域且予以定向之最適宜化方法。

如圖11中所示,本發明包括一個化學合成自動裝置112,此自動裝置112依照自動裝置合成指令204而操作來合成一個定向之分集化學程式館208。該化學合成自動裝置112係經由依照自動裝置合成指令204選擇性混合來自試劑儲庫114中之一組的化學結構單元而合成該定向之分集化學程式館208。

在本發明的一個實例中,此處予以討論來一般舉例說明本發明,此等化學之結構單元包括適合於產生凝血酶抑制劑之大概100種商業上可供應之試劑。然而,應了解者,本發明並非受限為此實例。化學合成自動裝置112宜使用眾所周知之合成化學技術來聯合此等試劑而合成凝血酶的抑制劑。每種抑制劑通常係由三個化學之結構單元所組成(但不受限為三個)。因此,定向之分集化學程式館208宜包括通常由可變更構造的三個位置(即三聚物)所組成許多個凝血酶抑制劑,但不受限為此。

然而,再,應了解者:本發明並非受限為此凝血酶實例。本發明同樣適應且意欲產生具有其他所需要之性質的化學化合物(除去凝血酶抑制劑以外),例如塗料,整理劑,塑化劑,界面活化劑,香氣,香料,生物活性化合物,藥物,殺草劑,農藥,獸醫產物等及/或任何上述者之導程化合物。事實上,本發明適應且意欲產生具有基於構

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(10)

造，組成或狀態之任何有用性質之化學化合物。

仍述及圖 1 1，將經由化學合成自動裝置 1 1 2 所產生之定向之分集化學程式館 2 0 8 提供至一具分析自動裝置 1 1 6。該分析自動裝置 1 1 6 分析（化學方式，生化方式，物理方式及／或生物物理方式）定向之分集化學程式館 2 0 8 中之各化合物而獲得與此等化合物有關之結構－活性／結構－性質資料（此處稱為結構－活性資料）2 1 0。此等結構－活性／結構－性質資料 2 1 0 包括與一個化合物之活性／性質與其化學構造間之（各）關係相關的眾所周知之結構－活性／結構－性質關係資料（下文中集體稱為結構－活性關係或 S A R）。該分析自動裝置 1 1 6 宜分析定向之分集化學程式館 2 0 8 中之各化合物來獲得與此等化合物相關之舉例而言，酶活性資料，細胞質活性資料，毒物學資料及／或生物可利用率等資料。選擇性，該分析自動裝置 1 1 6 亦分析各化合物來識別此等化合物的那一者予以充分合成及此等化合物的那一者未予充分合成。這個資料可能有用因為並非化學之結構單元的所有聯合可如所預期的相互作用。該分析自動裝置 1 1 6 另外分析各化合物來獲得其他相關之資料例如與化合物之組成，構造和電子構造等相關之資料。

經由分析自動裝置 1 1 6 所獲得之此等資料（即，物理資料，合成資料，酶活性資料，細胞質活性資料，毒物學資料，生物可利用率資料等）集體代表圖 1 1 中所示之結構－活性資料 2 1 0。將該等結構－活性資料庫 2 1 0

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (11)

儲存入結構 - 活性資料庫 1 2 2 中並予以供給至合成議定發生器 1 0 4 。

該合成議定發生器 1 0 4 使用定向之分集化學程式館 2 0 8 中之各化學化合物之結構 - 活性資料 2 1 0 以及與先前予以合成 (或熟知) 之化學化合物相關之歷史性結構 - 活性資料 2 1 2 來衍生或改善與所觀察之資料大體上相一致之結構 - 活性模型。

然後該合成議定發生器在計算機控制下，識別來自試劑儲庫 1 1 4 之各種試劑，當相互予以混合時，此等試劑可產生 (經由結構 - 活性模型) 經預測具有下列特性之各種化合物：(1) 顯示改良之活性 / 性質) (2) 測試目前結構 - 活性模型的確實性及 / 或 (3) 區別各種結構 - 活性模型。在本發明之系統下，可以平行測試和評估一個或多個結構 - 活性模型。

另外，該合成議定發生器 1 0 4 將具有預期性活性 / 性質之任何化合物分類成新穎導程 (導程化合物) 2 1 6 。

在實施此項分析後，該合成議定發生器 1 0 4 產生新的自動裝置合成指令 2 0 4，此指令與自所識別之試劑的聯合而合成各種化學化合物有關。將此等新的自動裝置合成指令 2 0 4 提供至化學合成自動裝置 1 1 2 。

然後，重複上述之過程。尤其，該化學合成自動裝置 1 1 2 係依照新的自動裝置合成指令 2 0 4 而操作，經由選擇性聯合各種所識別之試劑來合成一個新的定向之分集

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

水

五、發明說明 (12)

化學程式館 2 0 8 。該分析自動裝置 1 1 6 分析新的定向之分集化學程式館 2 0 8 而獲得與新的定向之分集化學程式館 2 0 8 中之各化合物有關之結構 - 活性資料 2 1 0 。合成議定發生器 1 0 4 分析與新的定向之分集化學程式館 2 0 8 中之各化合物相關之結構 - 活性資料 2 1 0 來改良結構 - 活性模型並產生新的自動裝置合成指令 2 0 4 。

因此，本發明是用來產生具有向著一個指定之目標最適化之一組的物理，化學及 / 或生物學上等性質之新穎化學實體之一種重覆方法。在每次重覆期間，產生一個定向之分集化學程式館 2 0 8 ，該分析該定向之分集化學程式館 2 0 8 中之各化合物，衍生並詳細說明結構 - 活性模型並產生自動裝置合成指令 2 0 4 來控制下一個重覆之定向之分集化學程式館 2 0 8 之合成。

本發明的各個元件宜經由一個資料處理裝置予以控制，例如依照軟體而操作之一具計算機。因此，在本發明中，可能儲存大量的資料並利用此資料在目前重覆中來產生下一次重覆之自動裝置合成指令 2 0 4 。尤其，因為本發明各個元件係經由一具資料處理裝置予以控制，所以可能儲存在每一次重覆期間所獲得之結構 - 活性資料 2 1 0 。亦可能利用在先前重覆期間所獲得之歷史性結構 - 活性資料 2 1 2 以及經由其他實驗所獲得之其他相關之結構 - 活性資料來產下一次重覆之自動裝置合成指令 2 0 4 。換言之，下一次重覆之定向之分集化學程式館 2 0 8 的合成經由所有先前重覆的結果予以導引（或任何子集的前述重覆

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

不

五、發明說明 (13)

，舉例而言，如經由使用人輸入予以測定)。以另種方式來說，本發明自其過去性能而“學習”因此使本發明是“可執行部份電腦工作”。其結果是，隨後重覆中所識別之導程 2 1 6 是優於較早之重覆中所識別之各個導程 2 1 6 (即，顯示更接近於所規定之數值的物理，化學及/或生物學等性質)。

根據本發明之一個較佳具體實施例，在每一重覆期間使用一個或多個自動裝置(即，化學合成自動裝置 1 1 2)來以自動裝置方式合成定向之分集化學程式館 2 0 8。又，在每次重覆期間，使用一具或多具自動裝置(即，分析自動裝置 1 1 6)來以自動裝置方式分析經包含在定向之分集化學程式館 2 0 8 中之各化合物。如本文中所使用者，術語“自動裝置”係述及任何自動化裝置，此自動化裝置自動化實施經由指令所特定之各種功能例如自動裝置合成指令 2 0 4，此指令 2 0 4 係化學合成自動裝置 1 1 2 接收自合成議定發生器 1 0 4。本發明中，資料處理裝置(即，合成議定發生器 1 0 4)和自動裝置(即，化學合成自動裝置 1 1 2 及分析自動裝置 1 1 6)的結合使用能自動化且可執行部份電腦工作式合成及篩選極大數目的化學化合物。

本發明的構造及操作現在予以更詳細敘述。

2. 本發明之構造

圖 1 是根據本發明之一個較佳具體實施例之導程產生

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

水

五、發明說明 (14)

／最適化系統 1 0 2 的結構之方框圖。該藥物導程產生系統 1 0 2 包括一個中央處理單元 (C P U) 例如處理機 1 0 6 此處理機根據控制邏輯 (電路) 1 0 8 而操作。根據本發明，處理機 1 0 6 和控制邏輯 (電路) 1 0 8 集體代表一個合成議定發生器 1 0 4 。

該控制邏輯 (電路) 1 0 8 宜代表一個計算機程式因此使處理機 1 0 6 根據經包含在控制邏輯 (電路) 1 0 8 中之軟體指令而操作。另種方式，處理機 1 0 6 及／或控制邏輯 (電路) 1 0 8 係作為一個硬體狀態機器予以實行。

處理機 1 0 6 之一種適當形式是由加州，景觀山的矽圖形有限公司所製造之 Indigo, Indy, Onyz, Challenge 或 Power Challenge 計算機。處理機 1 0 6 之另種適合形式是由麻州，波士頓的 Thinking 機器公司所造之一種 Connection Machine 計算機。另種方式，可以使用任何其他適當之計算機系統。

一個通信介質 1 1 0 其中包括一個或多個資料匯流排及／或 I O (輸入／輸出) 界面等裝置連接合成議定發生器 1 0 4 至許多周邊裝置例如一個輸入裝置 1 2 1，一個輸出裝置 1 2 3，一個化學合成自動裝置 1 1 2，一個或數個分析自動裝置 1 1 6 及一個資料儲存裝置 1 1 8。

輸入裝置 1 2 1 接收來自人類操作員之輸入 (例如資料，命令等) 並經由通信介質 1 1 0 推進此輸入至合成議定發生器 1 0 4。可以使用任何眾所周知之適當輸入裝置

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

外

五、發明說明 (15)

例如鍵盤，指向裝置（滑鼠，滾軸球，軌道球電光筆等），接觸屏等。亦可儲存使用人輸入，然後，視適當，自數據命令檔中取還。

輸出裝置 1 2 3 輸出資訊給人類操作員。合成議定發生器 1 0 4 經由通信介質 1 1 0 轉移此訊息至輸出裝置 1 2 3。可以使用任何眾所周知之適當輸出裝置在本發明中例如監控器，印字機，一具軟性磁碟推動機構，一具本文／語言合成器等。

化學合成自動裝置 1 1 2 經由通信介質 1 1 0 自合成議定發生器 1 0 4 接收自動裝置合成指令。化學合成自動裝置 1 1 2 根據自動裝置合成指令而操作來選擇性聯合來自試劑儲庫 1 1 4 之一特別組的試劑而藉以產生結構上和功能上不同之化學化合物。此等化學化合物形成一個定向之分集化學程式館 2 0 8。

該化學合成自動裝置 1 1 2 宜能混合和分開固態化學以便偶合化學之結構單元。該化學合成自動裝置 1 1 2 宜實施選擇性微規模固態合成定向之分集程式館化合物的特定組合之程式館。化學合成自動裝置 1 1 2 宜自支持樹脂上裂開並分離定向之分集化學程式館 2 0 8（圖 2）之各化合物並宜分佈此等化合物入 9 6 個阱中以每個阱自 1 至 2 0 個定向之分集程式館化合物，相當於每合成之循環重覆，9 6 至 1 9 2 0 化合物之輸出。此功能另外可經由一具眾所周知之液體轉移自動裝置（圖中未示）予以實施。適合於連同本發明而使用之化學合成自動裝置是眾所周知

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (16)

且自許多製造商商業上可供應，例如下列：

表 1

製造商	城市	州	模型
Advanced ChemTech	Louisville	KY	357 MPS
			390 MPS
Rainin	Woburn	MA	交響樂
Perkin-Elmer Corporation Applied Biosystems Division	Foster City	CA	433A
Millipore	Bedford	MA	9050加

表 1 中所列之所有儀器僅實施以固體支持為基之肽類合成。所應用之 Bio systems 及 Millipore 儀器是單一肽類合成器。Rainin Symphony 是能同時產生多至 20 個肽類之多肽合成器。Advanced Chem Tech 儀器亦是多肽合成器但是 357 MPS 具有利用一種自動化混合和分開工業技術之特徵。於製造與本發明相關聯之定向之分集程式館時以該肽類合成工業技術為佳。舉例而言，參閱 Gallop, M.A. 等 醫藥化學期刊，37，1233 至 1250 (1994)，併入本文以供參考。

肽類合成絕不是唯一所展望且意欲供連同本發明而使用之方法。亦可以使用用來產生化學分集程式館之其他化

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (17)

學。舉例而言，下列是適合：類肽 (P C T 公告案 N o . W O 9 1 / 1 9 7 3 5 ， 1 9 9 1 年 1 2 月 2 6 日) ；編碼之肽類 (P C T 公告案 N o . 9 3 / 2 0 2 4 2 ， 1 9 9 3 年 1 0 月 1 4 日) ；無規生物低聚物 (P C T 公告案 W O 9 2 / 0 0 0 9 1 ， 1 9 9 2 年 元 月 9 日) ， 苯並二氮雜草 (美國專利案 N o . 5 , 2 8 8 , 5 1 4) ， 各種發散體例如乙內醯脲，苯並二氮雜草和二肽類 (Hobbs De Witt, S. 等，Proc. Nat. Acad. Sci 美國 9 0 : 6 9 0 9 - 6 9 1 3 (1 9 9 3) ， 插烯物之多肽類 (Hagihara 等，美國化學協會期刊，1 1 4 : 6 5 6 8 (1 9 9 2)) ， 非肽之肽基擬態具有 β - D - 葡萄糖支架 (Hirschmann, R. 等 美國化學協會期刊，1 1 4 : 9 2 1 7 - 9 2 1 8 (1 9 9 2)) ， 小化合物程式館的類似有機合成 (Chen, C. 等 美國化學協會期刊，1 1 6 : 2 6 6 1 (1 9 9 4)) ， 低聚胺基甲酸酯 (Cho, C.Y. 等，科學 2 6 1 : 1 3 0 3 (1 9 9 3)) 及 / 或磷酸肽基酯 (Campbell, D. A. 等 有機化學期刊 5 9 : 6 5 8 (1 9 9 4)) 。 通常，參閱 Gordon, E.M. 等 藥物化學期刊 3 7 : 1 3 8 5 (1 9 9 4) 。 所有前述各公告案之內容併入本文以供參考。

亦業已發展出許多眾所周知之自動裝置系統之供溶液相化學用。此等系統包括自動化工作台像經由 (日本，大坂) 之 Tokeda 化學工業有限公司所發展之自動化合成裝置及利用自動裝置臂之許多自動裝置系統 (Zymate II ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(18)

Zymark公司，Hopkinton, MA; Orca, Hewlett-Packard, Palo Alto, CA)，它模擬經由化學家所實施之人工合成操作。

任何上述裝置均適合於連同本發明而使用。此等裝置之變型(如有的話)的性質和實行以便如本文中所討論，此等變型裝置可操作，對於精於相關技藝之人士係顯然可見。

分析自動裝置116接收經由化學合成自動裝置112所合成之各種化學化合物。此經由箭頭113予以指示。該分析自動裝置116分析此等化合物而獲得與此等化合物相關之結構-活性資料。

圖9是分析自動裝置116的更詳細之結構方框圖。該分析自動裝置116包括一個或多個分析模組902，例如一個酶活性分析模組904，一個細胞活性分析模組906，一個毒物學分析模組908及/或一個生物有效利用率分析模組910。該酶活性分析模組904使用眾所周知之程序來分析經由化學合成自動裝置112所合成之各化合物而獲得與各化合物有關之酶活性資料。該細胞活性分析模組906使用眾所周知之程序來分析各化合物而獲得與各化合物有關之細胞活性資料。毒物學分析模組908使用眾所周知之程序來分析各化合物而獲得與各化合物有關之毒物學資料。該生物有效利用率分析模組910使用眾所周知之程序來分析各化合物而獲得與各化合物有關之生物有效利用率資料。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (19)

酶活性分析模組 9 0 4 , 細胞活性分析模組 9 0 6 , 毒物學分析模組 9 0 8 及生物有效利用率分析模組 9 1 0 係以眾所周知之方式予以實施來便利於製備溶液, 起始生物學或化學分析, 終止分析 (選擇性基於分析之形式) 並測量各種結果, 一般係使用計數裝置, 分光光度計, 螢光計或放射性探測裝置。此等步驟之每一者可以眾所周知方式以手工為之, 或經由自動裝置而為之。在計算機控制下, 收集原始資料並儲存在磁介質上或以人工方式輸入一具計算機中。然後可將有用之測量參數例如離解常數或 5 0 % 抑制濃度自所觀察之資料以人工方式或自動方式予以計算, 儲存在磁介質上並輸出至一個有關之資料庫中。

該分析自動裝置 1 1 6 選擇性包括一個結構和組成分析模組 9 1 4 來獲得與該等化合物有關之二維構造和組成資料。該構造和組成分析模組 9 1 4 宜使用一只液相色譜裝置及 / 或一具質譜儀予以實施。在一個具體實施例中, 一具取樣之自動裝置 (圖中未示) 轉移來自 9 6 個阱之積分至一具偶合之液相色譜儀—質譜儀系統而實施樣品分析。

可以利用該構造和組成分析模組 9 1 4 來測定產生組成及監控反應進展, 係經由將實驗之結果與經由合成議定發生器 1 0 4 所預測之理論上結果相比較而進行。該分析模組可使用但並非受限為紅外分光術, 解碼一個分子標籤, 質譜儀 (M S) , 氣相色譜法 (G C) , 液相色譜法 (L C) 或此等技術之聯合 (即, G C - M S , L C - M S

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (20)

或 M S - M S) 。該結構和組成分析模組 9 1 4 宜使用一種質譜之技術予以實施，例如快速原子撞擊質譜術 (F A B S M S) 或三重四極離子噴射質譜術，視情形予以偶合至一個液相色譜儀上，或矩陣協助之雷射解吸離子化飛行時間質譜儀 (M A L D I - T O F M S) 。

M A L D I - T O F M S 是眾所周知並以記述許多參考文獻中，例如：Brummell等，科學 2 6 4 : 3 9 9 (1 9 9 4) ；Zambias 等，Tetrahedron Lett. 3 5 : 4 2 8 3 (1 9 9 4) 兩者均併入本文以供參考。

適合於連同本發明而使用之液相色譜儀裝置，氣相色譜儀裝置及質譜儀是眾所周知且商業上自許多廠商可供應，例如下列：

表 2 : 氣相色譜儀

製造商	城市	州	型
Hewlett-Packard Company	Palo Alto	CA	5890
Varian Associates	Palo Alto	CA	
Shimadzu Scientific Inst.	Columbia	MD	GC-17A
Fisons Instruments	Beverly	MA	GC 8000

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(21)

表 3 : 液相色譜儀

製造商	城市	州	型
Hewlett-Packard Company	Palo Alto	CA	1050, 1090
Varian Associates Inc.	Palo Alto	CA	
Rainin Instrument CO.	Woburn	MA	
Shimadzu Scientific Inst.	Columbia	MD	LC-10A
Waters Chromatography	Milford	MA	Millennium
Perkin-Elmer Corporation	Norwalk	CT	
Hitachi Instruments Inc.	San Jose	CA	

表 4 : 質譜儀

製造商	城市	州	型
Hewlett-Packard Company	Palo Alto	CA	
Varian Associates	Palo Alto	CA	
Kratos Analytical Inc.	Ramsey	NJ	MS80RFAQ
Finnigan MAT	San Jose	CA	視覺 2000, TSQ-700
Fisons Instruments	Beverly	MA	API LC/MS, AutoSpec
Perkin-Elmer Sciex	Norwalk	CT	API-III

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(22)

此等裝置之變型可能必須以便完全自動化裝載樣品在系統上以及比較實驗之結果和預測結果。變型之程序可能各個儀器間不同。此等變型之特徵和實施對於精於此項技藝之人士將係顯然可見。

該分析自動裝置 1 1 6 可視情形另外包括一具化學合成徵候發生器 9 1 2，此發生器 9 1 2 分析經由結構和組成步驟 9 1 4 所獲得之結構和組成資料來測定那一種化合物經由化學合成自動裝置 1 1 2 予以充分合成及那一種化合物經由化學合成自動裝置 1 1 2 未予充分合成。該化學合成徵候發生器 9 1 2 宜使用依照適當之控制邏輯電路例如控制邏輯(電路) 1 0 8 操作之一具處理機例如處理機 1 0 6 予以實施。該控制邏輯(電路) 1 0 8 宜代表一個計算機程式因此使處理機 1 0 6 依照控制邏輯(電路) 1 0 8 中之指令操作來測定那一種化合物經由化學合成自動裝置 1 1 2 予以充分合成及那一種化合物經由化學合成自動裝置 1 1 2 未予充分合成。精於相關之技藝的人士將基於本文中所包含之化學合成徵候發生器 9 1 2 的討論而能產生此種控制邏輯(電路) 1 0 8。

分析自動裝置 1 1 6 亦可包括一個三維(3D)受納體變換模組 9 1 8 來獲得與一個受納體結合位置相關之三維構造。該 3D 受納體變換模組 9 1 8 宜經驗上通過 X 光晶體學及/或核磁共振光譜學來測定受納體結合位置的三維構造及/或由於應用廣泛之 3D Q S A R (定量構造-活性關係)及受納體場分析程序的結果，此程序為精於

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (23)

此項技藝之人士眾所周知並記述於藥物研究，第十卷第四號 p . 4 7 5 - 4 8 6 (1 9 9 3) 上之 Gilda H. Loew 等之論文“間接計算機協助之藥物設計之策略”；藥物科學之趨勢，9 : 2 8 5 - 2 8 9 (1 9 8 8) 上 G.R. Marshall 等之“三維構造活性關係”。兩種文獻均併入本文以供參考。

該分析自動裝置 1 1 6 可另外包括一個物理及 / 或電子性質分析模組 9 1 6，此模組 9 1 6 分析經由化學合成自動裝置 1 1 2 所合成之各化合物來獲得與此等化合物有關之物理及 / 或電子性質。此等性質可包括水 / 辛醇分配係數，克分子折射率，偶極矩，螢光性等。此等性質可以實驗方式來測量或使用為精於此項技藝之人士眾所周知之各種方法予以計算。

再度述及圖 1，該資料儲存裝置 1 1 8 是一具讀 / 寫高儲存容量裝置例如一個帶驅動單元或一個硬碟單元。適合於隨同本發明而使用之資料儲存裝置係眾所周知且商業上自許多製造商可供應例如 2×10^9 數元組差作用制盤，零件號碼 F T O - S D 8 - 2 N C 及 10×10^9 數元組 D L T 帶驅動，零件號碼 P - W - D L T 均係由加州，景觀山市之 Silicon Graphics 公司所造。將一個試劑資料庫 1 2 0 和一個結構 - 活性資料庫 1 2 2 儲存在該資料儲存裝置 1 1 8 中。

試劑資料庫 1 2 0 含有與試劑儲庫 1 1 4 中之各個試劑相關之資訊。尤其，該試劑資料庫 1 2 0 含有與試劑儲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (24)

庫 1 1 4 中之各個試劑的化學輔助構造，化學性質，物理性質，生物學性質和電子性質等相關之資訊。

結構－活性資料庫 1 2 2 儲存與經由化學合成自動裝置 1 1 2 所合成之各化合物相關之結構－活性資料 2 1 0，2 1 2 (圖 2)。如上所述，此結構－活性資料 2 1 0，2 1 2 係由於經由分析自動裝置 1 1 6 所實施之分析各化合物的結果予以獲得。將經由該分析自動裝置 1 1 6 所獲得之結構－活性資料 2 1 0，2 1 2 經由通信介質 1 1 0 予以轉移至並儲存在結構－活性資料庫 1 2 2 中。

圖 7 是結構－活性資料庫 1 2 2 的更詳細之方框圖。該結構－活性資料庫 1 2 2 包括一個結構和組成資料庫 7 0 2，(各)物理和電子性質資料庫 7 0 4，一個化學分析資料庫 7 0 6，一個化學性質資料庫 7 0 8，一個 3 D 受納體變換資料庫 7 1 0 和一個生物學性質資料庫 7 1 2。該結構和組成資料庫 7 0 2 儲存與經由化學合成自動裝置 1 1 2 所合成及經由分析自動裝置 1 1 6 所分析之各化合物相關之結構和組成資料 7 1 4。相似地，物理和電子性質資料庫 7 0 4，化學分析資料庫 7 0 6，化學性質資料庫 7 0 8，3 D 受納體變換資料庫 7 1 0 和生物學性質資料庫 7 1 2 各自儲存與經由化學合成自動裝置 1 1 2 所合成及經由分析自動裝置 1 1 6 所分析之各化合物相關之物理和電子性質資料 7 1 6，化學合成徵候 7 1 8 化學性質資料 7 2 0 3 D 受納體變換資料 7 2 2 和生物學性質資料 7 2 4。結構和組成資料 7 1 4，電子性質

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

號

五、發明說明 (25)

資料 7 1 6 ，化學合成徵候 7 1 8 ，化學性質資料 7 2 0 ，受納體變換資料 7 2 2 和生物學性質資料 7 2 4 集體代表結構—活性資料 2 1 0 ， 2 1 2 。

結構和組成資料庫 7 0 2 ，物理和電子性質資料庫 7 0 4 ，化學合成資料庫 7 0 6 ，化學性質資料庫 7 0 8 ，3 D 受納體變換資料庫 7 1 0 和生物學性質資料庫 7 1 2 每一者包括關於經由化學合成自動裝置 1 1 2 所合成及經由分析自動裝置 1 1 6 所分析之每種化學化合物之一個記錄。(另種方式，可使用他資料庫結構。圖 8 敘述此等記錄之一個較佳資料庫記錄格式 8 0 2 。

每一個資料庫記錄包括：(1) 含有識別化合物之資訊之第一欄 8 0 4 ；(2) 含有識別來自試劑儲庫 1 1 4 之各試劑(將彼等聯合而產生該化合物)之資訊之第二欄 8 0 6 ；(3) 含有指示化合物的所預測質量和結構之資訊及識別經指定予化合物之標籤之資訊的第三欄 8 0 8 (經包含在第三欄 8 0 8 中之資訊予以敘述如下)；(4) 指示指定予化合物之定級因數(下述)之第四欄 8 1 0 ；及(5) 含有結構/活性資料之第五欄 8 1 2 。經儲存在第五欄 8 1 2 中之資訊是特定資料庫(又，第五欄 8 1 2 可包括一個或數個子欄)。舉例而言，結構和組成資料庫 7 0 2 的記錄中之第五欄 8 1 2 儲存結構和組成資料 7 1 4 而電子性質資料庫 7 0 4 的記錄中之第五欄 8 1 2 則儲存電子性質資料 7 1 6 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (26)

3 . 本發明之操作

現在，導程產生 / 最適宜化系統 1 0 2 的操作將參照圖 3 中所示之流程圖 3 0 2 及圖 2 中所示之流程圖 2 0 2 予以詳細敘述。流程圖 3 0 2 代表本發明的較佳操作。流程圖 2 0 2 敘述導程產生系統 1 0 2 的各元件間之資料和材料的較佳流程。

如上所述，該導程產生 / 最適化系統 1 0 2 實施一個重覆過程，於此過程中，在每次重覆期間，(1) 產生定向之分集化學程式館 2 0 8 ；(2) 分析定向之分集化學程式館 2 0 8 中各化合物並將新的導程化合物 2 1 6 分類，構造具有加強之預測和區別能力之結構 - 活性 / 結構 - 性質模型及在下一個重覆期間，識別經預測顯示改良之活性 / 性質之各化合物以便合成；及 (3) 產生自動裝置合成指令 2 0 4 來控制下一個重覆之定向之分集化學程式館 2 0 8 之合成。流程圖 3 0 2 的各個步驟 (即 3 0 4 至 3 1 6 等步驟) 係在此重覆方法的每一次重覆期間予以實施如流程圖 3 0 2 中之控制線 3 1 7 所示。通常，(2) 定向之分集化學程式館 2 0 8 係在步驟 3 0 4 予以產生；(2) 分析定向之分集化學程式館 2 0 8 中各化合物並將新的導程化合物 2 1 6 分類，構造具有加強之預測和區別能力之結構 - 活性 / 結構 - 性質模型及在步驟 3 0 6 至 3 1 4 期間在下一個重覆期間，識別經預測顯示改良之活性 / 性質之各化合物以便合成；及 (3) 產生自動裝置合成指令 2 0 4 來控制在步驟 3 1 6 期間，下一個重覆之定

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

紙

五、發明說明 (27)

向之分集化學程式館 2 0 8 之合成。根據流程圖 3 0 2 之各個步驟，導程產生 / 最適宜化系統 1 0 2 之操作現在予以詳細討論。

如經由步驟 3 0 4 所代表者，化學合成自動裝置 1 1 2 依照自動裝置合成指令 2 0 4 (圖 2 中之流程箭頭 2 5 2) 以自動裝置合成許多化學化合物。該化學合成自動裝置 1 1 2 宜經由依照自動裝置合成指令 2 0 4 選擇性混合來自試劑儲庫 1 1 4 之各種試劑 2 0 6 (圖 2 中之流程箭頭 2 7 4 和 2 7 6) 來合成各種化學化合物。經由化學合成自動裝置 1 1 2 所合成之各種化學化合物集體代表一個定向之分集化學程式館 2 0 8 (圖 2 中之流程箭頭 2 5 4) 。

自動裝置合成指令 2 0 4 係以下述之方 (圖 2 中之流程箭頭 2 5 0) 經由合成議定發生器 1 0 4 予以產生。自動裝置合成指令 2 0 4 識別來自試劑儲庫 1 1 4 之那些試劑 2 0 6 欲經由化學合成自動裝置 1 1 2 予以混合。此等自動裝置合成指令 2 0 4 亦識別將此等試劑 2 0 6 經由化學合成自動裝置 1 1 2 予以混合之方式 (即，欲將那些試劑 2 0 6 混合在一起及在何種化學及 / 或物理狀況下，例如溫度，時間長度，攪拌等) 。

如經由步驟 3 0 6 所代表者，分析自動裝置 1 1 6 接收經由化學合成自動裝置 1 1 2 所產生之定向之分集化學程式館 2 0 8 (圖 2 中之流程箭頭 2 5 6) 。此等分析自動裝置 1 1 6 以自動裝置分析定向之分集化學程式館 2 0

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

號

五、發明說明(28)

8中之各化學化合物而獲得與此等化合物相關之結構-活性資料210(圖2中之流程箭頭258)。

如經由步驟308所代表者,分析自動裝置116儲存經包含在資料儲存裝置118中之結構-活性資料庫122中之結構-活性資料210(圖2中之流程箭頭260)。此結構-活性資料庫122亦儲存與經由化學分析自動裝置112和各個分析自動裝置116在先前各次重複中各自予以合成及分析之化學化合物相關之結構-活性資料,以及自獨立之實驗所獲得之其他相關之結構-活性資料。

導程產生/最適宜化系統102的操作同時實施各個步驟306和308現在將予以更詳細討論。

在步驟306期間,各分析模組902(圖9)以自動裝置分析定向之分集化學程式館208中之各化學化合物而獲得與各個化學化合物相關之物理性質資料716,化學性質資料720和生物學之性質資料724(圖7)。

舉例而言,酶活性分析模組904使用眾所周知之分析技術以自動裝置分析各化學化合物而獲得與各化合物相關之酶活性資料。此等酶活性資料包括抑制常數 K_i ,最大速度 V_{max} 等。細胞活性分析模組906使用眾所周知之分析技術以自動裝置分析各化合物而獲得與各化合物相關之細胞活性資料。毒物學分析模組908使用眾所周知之分析技術以自動裝置分析各化合物,而獲得與各化合物相關之毒物學資料。生物有效使用率分析模組910使用眾

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

詠

五、發明說明 (29)

所周知之分析技術以自動裝置分析各化合物而獲得與各化合物相關之生物有效使用率資料。此等酶活性資料，細胞活性資料，毒物學資料和生物有效使用率資料代表圖 7 中所示之物理性質資料 7 1 6，化學性質資料 7 2 0 和生物學之性質資料 7 2 4。另種方式是，物理性質資料 7 1 6 可以經由物理和電子性質分析模組 9 1 6 予以獲得。在步驟 3 0 8 中，將物理性質資料 7 1 6 儲存在物理性質資料庫 7 0 4 中，將化學性質資料 7 2 0 儲存在化學性質資料庫 7 0 6 中並將生物學性質資料 7 2 4 儲存在生物學性質資料庫 7 1 2 中。

亦在步驟 3 0 6 期間，電子性質分析模組 9 1 6 自動化分析經包含在定向之分集化學程式館 2 0 8 中之各化學化合物而獲得與各化學化合物相關之電子性質資料 7 1 6。在步驟 3 0 8 期間，將此電子性質資料 7 1 6 儲存在電子性質資料庫 7 0 4 中。

另外，在步驟 3 0 6 期間，3 D 受納體變換模組 9 1 8 獲得代表與受試驗之一個受納體結合位置有關之三維構造之受納體變換資料 7 2 2。該 3 D 受納體變換模組 9 1 8 宜實驗上透過 X 射線晶體學，核磁共振光譜學及／或由於應用廣泛 3 D Q S A R 和受納體場分析等程序之結果來測定受納體連合位置之三維構造。在步驟 3 0 8 期間，將此受納體變換資料 7 2 2 儲存在 3 D 受納體變換資料庫 7 1 0 中。

又，在步驟 3 0 6 期間，一個選擇性結構和組成分析

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

認

420779

五、發明說明 (30)

模組 9 1 4 分析經包含在定向之分集化學程式館 2 0 8 中之各化學化合物而獲得與該化學化合物相關之結構和組成資料 7 1 4。在步驟 3 0 8 期間，將此結構和組成資料 7 1 4 儲存在結構和組成資料庫 7 0 2 中。

在步驟 3 0 6 與 3 0 8 期間，結構和組成分析模組 9 1 4 (和化學合成徵候發生器 9 1 2) 的操作現在將參照圖 4 中所述之流程圖予以更進一步敘述。

如經由步驟 4 0 4 所代表者，結構和組成分析模組 9 1 4 分析定向之分集化學程式館 2 0 8 中各化學化合物而獲得與此等化合物相關之結構和組成資料 7 1 4。該結構和組成分析模組 9 1 4 宜使用眾所周知之質譜技術來分析各化合物。

如經由步驟 4 0 5 所代表者，將結構和組成資料 7 1 4 儲存在形成一部份的結構-活性資料庫 1 2 2 之結構和組成資料庫 7 0 2 中 (圖 7)。

如經由步驟 4 0 6 所代表者，化學合成徵候發生器 9 1 2 接收結構和組成資料 7 1 4。該化學合成徵候發生器 9 1 2 亦自結構-活性資料庫 1 2 2 中取還與定向之分集化學程式館 2 0 8 中之各化合物相關之經預測的質量和結構資料。宜將此等資料 (即，經預測之質量和結構資料) 自與定向之分集化學程式館 2 0 8 中各化合物相關之結構-活性資料庫 1 2 2 的記錄之第三欄 8 0 8 (圖 8) 取還。產生經預測之質量和結構資料之方式及儲存在結構-活性資料庫 1 2 2 中之方式在與圖 5 的各步驟 5 0 4 和

(請先閱讀請背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (31)

5 0 8 相關之後繼討論中予以考慮。

如經由步驟 4 0 8 所代表者，化學合成徵候發生器 9 1 2 將結構和組成資料 7 1 4 (經由結構和組成分析模組 9 1 4 所獲得)與經預測之質量和結構之資料(自結構-活性資料庫 1 2 2 中所取還者)相比較而產生化學合成徵候 7 1 8。該化學合成徵候 7 1 8 指示來自定向之分集化學程式館 2 0 8 之那些化學化合物業已充分合成及那些未予充分合成。

就每種化合物而論，在步驟 4 0 8 期間，化學合成徵候發生器 9 1 2 宜將化合物的所測量之質量(它是結構與組成資料 7 1 4 的一部份)與所預測之化合物的質量相比較。如果所測量之質量與所預測之質量相差大約小於一個經預定之數量，則化學合成徵候發生器 9 1 2 決定該化學化合物已予充分合成。如果所測量之質量與所預測之質量相差大約超過經預定之數量，則化學合成徵候發生器 9 1 2 決定該化學化合物未予以充分合成。此經預定之數量基於使用於結構和組成分析之儀器的靈敏度。

如經由步驟 4 1 0 所代表者，化學合成徵候發生器 9 1 2 產生與定向之分集化學程式館 2 0 8 中之各化合物相關之化學合成徵候 7 1 8 並儲存此化學合成徵候 7 1 8 在化學合成資料庫 7 0 6 中。如果將化合物充分合成(如步驟 4 0 8 中所測定)則每一化合物之此化學合成徵候 7 1 8 是第一數值(例如 "1")而如果没有將化合物充分合成則是第二數值(例如 "0")。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

號

五、發明說明 (32)

在完成步驟 4 1 0 後，步驟 3 0 6 和 3 0 8 的執行已完成。在完成步驟 4 1 0 後，控制前進至步驟 3 1 0 (圖 3)。

如經由步驟 3 1 0 所代表者，將與定向之分集化學程式館 2 0 8 中之各化合物相關之結構 - 活性資料 2 1 0 提供至合成議定發生器 1 0 4 (圖 2 中之流程箭頭 2 6 2)。
該合成議定發生器 1 0 4 亦接收與預期性活性 / 性質 2 1 4 相關之資料 (圖 2 中之流程箭頭 2 7 2)。此亦被稱為「預期性結構 / 性質輪廓 2 1 4 或「經預定之組」。與預期性活性 / 性質 2 1 4 相關之此等資料先前經由人類操作員使用輸入裝置 1 2 1 予以輸入或自檔中讀出。合成議定發生器 1 0 4 將定向之分集化學程式館 2 0 8 中之各化合物的結構 - 活性資料 2 1 0 與預期性活性 / 性質 2 1 4 相比較來測定是否此等化合物之任何一者大致與預期性活性 / 性質 2 1 4 相一致。

步驟 3 1 2 中，該合成議定發生器 1 0 4 宜指定一個定級因數予定向之分集化學程式館 2 0 8 中之每一化合物，此項指定係基於化合物之活性 / 性質如何密切匹配預期性活性 / 性質輪廓 2 1 4。該定級因數可以經由數字數值或語言數值予以代表。數字之定級因數代表一個低值 (相當於遠離所預定之組 2 1 4 的活性 / 性質輪廓) 與一個高值 (相當於與所預定之組 2 1 4 相同或相似之活性 / 性質輪廓) 間之一個滑動級別。語言之定級因數採用各種音質例如「劣」，「平均」，「佳」，「極佳」等。該合成議

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

詠

五、發明說明 (33)

定發生器 1 0 4 宜儲存各化合物的定級因數在結構 - 活性資料庫 1 2 2 中其各自之記錄的第四欄 8 1 0 (圖 8) 中。

又，在步驟 3 1 2 中，將大體上與預期性活性 / 性質輪廓 2 1 4 相一致之來自定向之分集化學程式館 2 0 8 之任何化合物分類成爲新穎導程化合物。如果發現不充分數目的化合物大體上顯示預期性活性 / 性質 2 1 4，則亦可使用該定級因數來選擇新的導程 (化合物)。

如經由步驟 3 1 4 所代表者，合成議定發生器 1 0 4 自結構 - 活性資料庫 1 2 2 中取還與在先前重複中所合成之各化學化合物相關之歷史性結構 - 活性資料 2 1 2 (流程箭頭 2 6 4 和 2 6 6)。亦在步驟 3 1 4 期間，合成議定發生器 1 0 4 接近試劑資訊資料庫 1 2 0 並取還與經包含在試劑儲庫 1 1 4 中之各種試劑相關之資料 2 1 8 (圖 2 中之流程箭頭 2 6 8 和 2 7 0)。該合成議定發生器在計算機控制下使用試劑資料 2 1 8 和結構 - 活性資料 2 1 0，2 1 2 來識別來自試劑儲庫 1 1 4 之各種試劑，當予以聯合時，彼等可產生各種化合物，經預測此等化合物 (1) 顯示改良之活性 / 性質，(2) 測試目前結構 - 活性模型的確實性及 / 或 (3) 區別各種結構 - 活性模型。在本發明之系統下，可以平行測試並評估一個或多個結構 - 活性模型。

在流程圖 3 0 2 之最先重複期間，該合成議定發生器 1 0 4 宜使用結構之，電子和物理化學之分集標準及選擇

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

訂

五、發明說明 (34)

性，受納體配合標準來產生一個起始定向之分集化學程式館 2 0 8。該項起始之選擇目的在使在具重要性之分域以內所產生之化學程式館的資訊含量達到極大，如由於化學功能度，氫鍵特性，電子性質，拓樸學和外形等參數的存在所測量者。

合成議定發生器 1 0 4 的操作同時實施步驟 3 1 4 現在將參照圖 6 中所示之流程圖予以更進一步敘述。

如經由步驟 6 0 2 所代表者，該合成議定發生器 1 0 4 分析與定向之分集程式館 2 0 8 中各化合物相關之結構－活性資料 2 1 0 及自先前各次重複所獲得之歷史性結構－活性資料 2 1 2 並構造具有加強之預測和區別能力之結構－活性模型。

在本發明之一個較佳具體實施例中，步驟 6 0 2 包括構造功能之結構－活性模型，尤其是各種模型，其中活性予以表示為一種或多種分子特徵的基本功能之線型聯合。此等分子特徵可包括拓樸學之索引，物理化學之性質，靜電場參數，體積和表面等參數等等而其數目範圍可能自數十至數萬。各種係數宜使用線型回歸技術予以測定。如果使用許多特徵，則可將線型回歸與主要之組份分析相聯合，這是以自大表中選擇最重要組的特徵之一種眾所周知技術。

在本發明的一個較佳具體實施例中，線型回歸程序中所使用之基本函數係使用一種眾所周知之遺傳功能近似 (G F A) 演算法予以選擇如 Rogers 和 Hopfinger 在 J.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

評

五、發明說明 (35)

Chem. Inf. Comput. Sci. 34 : 854 (1994) 中所述，將它併入本文以供參考。在 G F A 演算法中，結構-活性模型予以表示成一個線型串，此線串將各特徵和經由模型所採用之基本函數編碼。然後全體之線型編碼之構造-活性模型經由一種隨機過程予以起始並容許通過基因操作員之重複應用而進展，例如交雜，突變和選擇。選擇係基於模型的相對適當如經由最小平方誤差程序所測量者，舉例而言，Friedman之缺少配合演算法，記述於 1988年11月加州史坦福市史坦福大學統計學系，計算機之統計之實驗室技術公報 No. 102 (作者 J. Friedman) 將它併入本文以供參考，或亦可使用為精於此項技藝人士眾所周知之其他適當測量法。G F A 可以使用線型多項式以及高次多項式花鍵和高士建造模型。於完成時，該程序產生根據其適合性得分所分級之許多的模型。

本發明利用許多分析濾器 (經由步驟 604 和 606 予以代表) 來明智地選擇各種試劑 (自試劑儲庫 114) 在下一次重複期間來使用及更明智地選擇各種化合物在下一次重複期間來合成。使用此等分析濾器增加該項可能性即，在下一次重複期間，為了分析最後所選擇之各化合物將顯示改良之活性/性質。因為該方法僅合成並分析具有具有預期性活性/性質 214 的高可能率之各種化合物，所以本發明較各種傳統式導程產生方法更有效率，有效且方便。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

以

五、發明說明 (36)

如經由步驟 6 0 4 所代表者，合成議定發生器 1 0 4 應用第一序列的分析濾器來識別來自試劑儲庫 1 1 4 中之候選試劑此等試劑關於產生下次重複之定向之分集化學程式館係適當。此等濾器可以基於許多因數而識別及選擇試劑，此等因數包括（但並非受限為）試劑之成本，某些官能團及／或氫鍵等特性之存在或不存在，構形之機動性，經預測之受納體配合等。

如經由步驟 6 0 6 所代表者，合成議定發生器 1 0 4 基於步驟 6 0 4 中所選擇之各種試劑而產生一單子的化合物。此等化合物的每一者結合在步驟 6 0 4 中所識別之一種或多種試劑。在本發明之一個具體實施例中，該合成議定發生器 1 0 4 經由以每種可能之方式聯合此等試劑達一指定之化合物長度而產生該列入單中之化合物例如 3（在此情況列入單中之化合物可能是三聚物）。

在下一個重複期間，並非單子中所有的此類化合物可被合成。步驟 6 0 6 中，合成議定發生器 1 0 4 應用第二序列之分析濾器自該單上之化合物來識別候選化合物，此等化合物對於產下一個重複之定向之分集化學程式館 2 0 8 係適當。此等分析濾器其分析係基於許多因數包括（但並非受限為）總體積和表面面積，構形之機動性，受納體互補性等。此等分析濾器其分析亦可基於是否一種化合物先前予以成功或未成功地合成（如上述，經由化學分析徵候 7 1 8 所指示）。根據本發明之一個具體實施例，經由操作第一和第二序列之濾器所識別之候選化合物在下

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (37)

一個重複期間予以合成而產生新的定向之分集化學程式館 208。

根據本發明之另外具體實施例，第一和第二系列的濾器的主要用途，尤其是採用於步驟 606 中之各濾器是自更進一步考慮來消除不適合之化合物而非選擇一組的化合物以便下一個重複時來合成。在此另外具體實施例中，選擇一組的化合物以便下一個重複時來合成係在步驟 608 中予以實施。步驟 608 中所測定之該組的化合物是最適宜或接近最適宜者。

如經由步驟 608 所代表者，合成議定發生器 104 根據其所預測之能力，將步驟 606 中所識別之候選化合物個別或聯合分等級，所預測之能力為 (1) 顯示改良之活性 / 性質，(2) 測試目前結構 - 活性模型之確實性及 / 或 (3) 區別各種結構 - 活性資模型。各種候選化合物亦可根據其所預測之三維受納體配合予以分級。術語“個別地”或“聯合地”意指合成議定發生器 104 獨立地分析並分級此等候選化合物之每一者，或另種方式，分析並分級各組的候選化合物。

在本發明之較佳具體實施例中，使用步驟 602 中所識別之最高等級之模型在步驟 608 中來選出一組的化合物作為最能滿足下列要求之一組：(1) 顯示改良之活性如經由最高等級之結構 - 活性模型所預測者，(2) 測試最高等級之結構 - 活性資模型之確實性及 / 或 (3) 區別各種最高等級之結構 - 活性模型。(2) 和 (3) 兩項之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明（38）

要求容許選擇不一定必須顯示改良活性之各化合物但毋寧是證明或反駁某些最高等級之結構－活性模型或最有效地區別彼等。換言之，（2）和（3）等項要求使模型之精緻或改良能自一次重複繼續至下一次重複。最後組的化合物可能含有滿足上列之一，二或所有三種狀況之各種化合物。此項要求基於結構－活性資料之數量和品質，目前結構－活性模型的預測之能力及最後定向之分集化學程式館中各化合物的活性／性質如何密切匹配預期性活性／性質在任何重複中予以強調。典型，因為愈來愈多之定向之分集化學程式館予以產生，所以強調將自（2）和（3）項之要求轉移至（1）項之要求。

步驟608中，選擇適合下一個定向之分集化學程式館之最適宜組的化合物之任務涉及尋求遍及整個集的各子集之候選化合物（步驟606期間所識別），其中每一個子集具有K個份子，此處K可自一個子集變更至下一個子集且宜在下列範圍以內： $1000 \leq K \leq 5000$ 。假設在步驟606期間所產生之一列單子的n化合物，則在步驟608中本發明識別那一個子集的K化合物最能滿足以上所概述之（1），（2）和（3）等項要求。一個n集S的不同之K－子集的數目經由式1示之：

式 1

EQ. 1

$$N = \sum_{k=K_1}^{K_2} \frac{n!}{k!(n-k)!}$$

其中 K_1 和 K_2 各自代表子集中各份子的最小和取大數目

五、發明說明 (39)

。如上文所指示， K_1 宜等於 1 0 0 0 而 K_2 宜等於 5 0 0 0。此項任務是組合的極易引起爭論的，即，在所有但除去最簡單情況中， N 是極為太大以致不能容許構成和評估每一個別子集指定之目前資料處理工業技術。其結果是，可以採用各種的隨機模型製造技術，此等技術能提供對於在現實時框中之組合的問題之良好之近似解決。然而，一旦計算機工業技術進展至一個近似點，本發明預見並包括構成和評估每一個別之子集。

在本發明的一個較佳具體實施例中，在步驟 6 0 8 中，將每一子集的候選化合物予以表示為一個二進位串，此二進串獨特地編碼包含構成該子集之該等候選化合物的數目和索引。因此，許多的二進位經編碼之子集經由隨機處理予以創始並容許通過重複式應用遺傳算符而進展例如交雜，突變和選擇。選擇係基於各個子集的相對配合性如經由其滿足上文所討論之 (1)，(2) 和 (3) 等項要求所測得者。於完成時，本發明產生根據其滿足 (1)，(2) 和 (3) 等項要求之能力予以分等級之全體子集。然後最高等級之集依照步驟 6 1 0 予以處理。

在本發明之一個較佳具體實施例中，候選化合物亦可根據其所預測之三維受納體配合予以分等級。此方式概念式舉例說明於表 1 0 中，其中候選三聚物化合物係在步驟 6 0 6 中自可供利用之結構單元 (試劑) A，B 和 C (步驟 6 0 4 中所識別者予以產生) 來產生列入單中之各候選化合物。然後此等候選化合物在步驟 6 0 8 中基於其三維

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (40)

受納體互補性以及其他標準 (如本文中所述) 予以評估及分等級。爲了舉例說明之目的, 圖 1 0 敘述與三維受納體圖 1 0 0 2 相互作用一個實例候選化合物 1 0 0 4。然後將最高等級之集 1 0 0 6 的化合物依照步驟 6 1 0 予以處理。

如經由步驟 6 1 0 所代表者, 基於步驟 6 0 8 中所測定之等級合成議定發生器 1 0 4 產生在下一個重複期間欲予合成之一單子的化合物及一單子的試劑, 當予以聯合時, 此等試劑可產生此等化合物及此等試劑欲予聯合之方式。該合成議定發生器 1 0 4 亦產生敘述關於如何欲將此等化合物予以分佈在定向之分集化學程式館 2 0 8 的各個別阱中。於創造資料時, 步驟 3 1 4 即完成而控制進行至步驟 3 1 6 (圖 3)。

再度述及圖 3, 在步驟 3 1 6 中, 合成議定發生器 1 0 4 產生自動裝置合成指令 2 0 4 (圖 2 中之流程箭頭 2 5 0), 當經由化學合成自動裝置 1 1 2 予以執行時此等指令使化學合成自動裝置 1 1 2 能自來自試劑儲庫 1 1 4 之特殊試劑 2 0 6 的所選擇之聯合體, 以自動裝置合成 (流程圖 3 0 2 的下一個重複之步驟 3 0 4 期間) 此等化學化合物。此等化學化合物集體代表一個新的定向之分集化學程式館 2 0 8。該合成議定發生器 1 0 4 之操作同時實施步驟 3 1 6 現在將參照圖 5 中所示之流程圖予以敘述。

如經由步驟 5 0 4 所代表者, 合成議定發生器 1 0 4

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (41)

使用眾所周知之程序來預測分子質量及步驟 3 1 4 中所識別之各化合物的構造。

如經由步驟 5 0 8 所代表者，合成議定發生器 1 0 4 指定一個獨特標籤給每一種化合物。宜將各化合物儲存在 9 6 個阱板中，且使每一獨特標籤與述及儲存化合物在其中的各阱和各板之一個碼相關聯。此等標籤的目的是追蹤每一個別化合物的合成，分析和儲存及其相關聯之資料。關於每一種化合物，合成議定發生器 1 0 4 創造一個記錄在結構 - 活性資料庫 1 2 2 中。實際上，關於每一種化合物，該合成議定發生器 1 0 4 創造一個記錄在結構 - 活性資料庫 1 2 2 的每一資料庫中（見圖 7）。此等記錄宜具有圖 8 中所示之格式。合成議定發生器 1 0 4 儲存與此等新記錄的第三欄 8 0 8 中各化合物相關聯之各標籤和經預測之質量及構造資訊（步驟 5 0 4 中所測定）。

在步驟 5 1 0 中，合成議定發生器 1 0 4 產生自動裝置合成指令 2 0 4 來合成步驟 3 1 4 中所識別之各種化學化合物。合成議定發生器 1 0 4 產生此等自動裝置合成指令 2 0 4 之方式是依賴實行且對於被使用於導程產生系統 1 0 2 中之化學合成自動裝置的特殊特性是隨情況而異。合成議定發生器 1 0 4 產生自動裝置合成指令 2 0 4 之方式對於精於相關之技藝之人士是顯然可見。

在完成步驟 5 1 0 後，步驟 3 1 6 之執行即完成。因此，控制進行至步驟 3 0 4（圖 3）而開始流程圖 3 0 2 之下一個重複。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

派

五、發明說明（42）

總結，本發明是用來自動化產生具有預期性性質之化學化合物之系統和方法。應特別述及者：本文中所使用之術語和成語“自動式”及“受計算機控制”（及其他）意指本發明不須人類干預而能操作。這是經由使用自動化裝置予以實現，例如使用計算機和自動裝置。然而，應了解者：本發明容許並預見人類干預（即，操作員協助，操作員輸入及／或操作員控制），尤其當選擇供下一個重複期間之合成用之各化合物時及當產生自動裝置合成指令時。因此，成語“計算機控制”並不排除視情況，人類干預可被包括在該過程中之可能性。舉例而言，自動裝置合成指令可能依照使用經由合成議定發生器 104 所提供之資訊之眾所周知程序予以人工式產生。容許此項人類干預但係視情況而定；本發明可不須任何人類干預而操作。

在本發明的另外具體實施例中，許多的系統 102 可平行操作來產生和分析各種導程化合物。此方式被稱為分配之定向之分集。系統 102 宜經由一個主計算機系統（圖中未示）予以集中式控制。此種主計算機系統的細節對於精於相關技藝之人士係顯然可見。

實例：導程凝血酶抑制劑之產生

本發明的一個實例係關於產生及分析凝血酶抑制劑的程式館。現在將討論此實例。

凝血酶是經包括在血液凝固級串和血小板活化作用兩者中之絲胺酸蛋白酶，當循環系統受傷害時，則引發階式

五、發明說明（43）

反應而導致產生凝血酶。凝血酶催化纖維蛋白原的轉化成爲纖維蛋白，它形成聚合物和活化因素XIII，此因素催化纖維蛋白交聯而導致形成纖維蛋白血塊。凝血酶亦活化凝血酶受體，此受體連同其他徵象誘發血小板集聚，黏附和活化並形成止血栓子。凝固級聯的迷失之活化或調節是發病率的主要原因及心臟血管系統及其相關聯之外科治療的甚多疾病之死亡率的主要原因。目前醫藥界看法認爲應使用治療生活規則的三徵包括溶解血栓，破壞血小板及抗凝血治療在各種心臟疾病方面包括再發的急性心肌梗塞，周邊動脈疾病，前房的纖維顫動和預防在瓣性的替換，矯形外科和經由表皮之血管形成術期間血栓性栓塞症之併發症。關於深靜脈栓塞方面之口服活性抗凝血劑亦有不交集治療之需要。因爲凝血酶催化凝結之級串中之終端步驟且亦在血小板活化作用方面佔有重要角色，所以凝血酶抑止劑在治療上應證明作爲抗凝血劑有效且另外應具有破壞血小板之活性。

在本文中予以考慮之實例中，預期性生物活性性質是有效抑制經包括在血凝結中之凝血酶。凝血酶的競爭性抑制可防止凝血酶所居間之血液凝固和血小板活化作等過程。然而，血液中和其他組織中之許多其他蛋白質酶具有相似於凝血酶之特殊性輪廓。尤其，胞漿素和組織胞漿素原激活劑，彼等促進纖維蛋白血塊之水解而因此具有對於消除循環系統閉合極重要之功能者是具有相似於凝血酶之主要特殊性之各種蛋白質酶。亦需要者，治療上使用之凝血

五、發明說明 (44)

酶抑制劑並不抑制此等蛋白質酶及經包括在纖維蛋白溶解中之其他酶。因此，欲予以最適化之各種性質包括有效之凝血酶抑制但是弱或不抑制各種酶例如胞漿素，組織胞漿素原激活劑和尿激素。

經由本發明所產生之每種凝血酶抑制劑宜包括可變更構造之三個位置。使用具有三個位置之凝血酶抑制劑是基於在醫學藥物研究方面，獲得許多差異（官能上及結構上兩者）的目的同時將分子之空間和重量減至最小。宜使用三聚物，通常因為三聚物較包含較大數目之單元的化合物例如四聚化合物和五聚化合物較小且較輕。獲得具有極小尺寸和分子量之藥物是一種優點因為通常它將成本減至最小及使口服生物有效使用率達極大。

本實例（圖 1 2 中所顯示者）係關於產生和分析與 D - P h e - P r o - A r g 1 2 0 4 有關之 1 2 0 2 型的凝血酶抑制劑之程式館，其中最初定向之分集程式館係由 Y - 脯胺酸 - Z 所組成，此胺酸中之 Y 可能是 1 0 個 D - P h e 取代基之一而 Z 是來自試劑儲庫 1 1 4 之 1 0 0 至 5 0 0 種商業上可供應之伯胺之一。胺類 Z 和 D - P h e 取代基 Y 的選擇係在計算機控制下使用合成議定發生器 1 0 4 予以測定。D - P h e 取代基可自適合 1 2 0 6 型的化合物之任何羧酸或磺酸中衍生出或，分開地，可能是經連接至肽主鏈上之一種伯胺或仲胺成適合 1 2 0 8 型各化合物之一種脛。1 2 0 6 型各化合物之定向之分集程式館 2 0 8 宜經由化學合成自動裝置 1 1 2 使用眾所周知之

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

不

五、發明說明（45）

固相方法予以組合並依照自合成議定發生器 1 0 4 所接收之自動裝置合成指令 2 0 4。予以放釋呈 9 6 阱格式的每阱 1 0 化合物之混合物。最初定向之分集程式館 2 0 8 係使用每一阱一種胺 Z 及 1 0 個 D - P h e 變體予以組合。可以使用一個以上之 9 6 阱板而所產生之定向之分集程式館 2 0 8 可含有 1 0 0 0 至 5 0 0 0 份子。然後使程式館 2 0 8 歷經分析自動裝置 1 1 6，此裝置 1 1 6 分析該程式館 2 0 8 並產生與它相關之資料，可以使用此資料來評估凝血酶及具有重要性之其他酶的抑制之程度（此資料被稱為結構 - 活性資料 2 1 0）。

基於在預期性活性 / 性質輪廓 2 1 4 中所特舉出之標準（圖 2）及自最初定向之分集程式館所獲得之 S A R 資料 2 1 0，第二重複定向之分集程式館係使用 1 0 種最佳胺類 Z 予以產生。依照自合成議定發生器 1 0 4 所接收之自動裝置合成指令 2 0 4，該第二重複定向之分集程式館 2 0 8 係使用固相法予以合成並予以放釋成呈 9 6 阱格式，每阱一種化合物。該定向之分集程式館 2 0 8 係自 1 0 種所選擇之胺類 Z（每阱一種胺）使用 D - P h e 和 D - P h e 取代 Y 產生每阱一個 D - P h e 或 D - P h e 變體而予以產生。因此此定向之分集程式館 2 0 8 含有 1 0 0 個份子。然後使程式館 2 0 8 歷經分析自動裝置 1 1 6 來評估凝血酶和具有重要性之其他酶的抑制程度（如經由 S A R 資料 2 1 0 所代表）。此方式建立定向之分集程式館 2 0 8 的最具活性份子如經由預期性性質輪廓 2 1 4 所

五、發明說明 (46)

特舉出之標準予以界定者。

然後，第三重覆定向之分集程式館基於自第二重覆程式館所獲得之 S A R 資料 2 1 0 如經由預期性性質輪廓 2 1 4 中所特舉出之標準予以界定者，在計算機控制下，使用 1 0 種最佳胺類 Z 及所選擇之另外之 1 0 0 至 5 0 0 D - P h e 取代 Y 予以組合。該 D - P h e 取代 Y 可以自各種羧酸或磺酸中衍生出。該定向之分集程式館 2 0 8 係依照自合成議定發生器 1 0 4 所接收之自動裝置合成指令 2 0 4，使用眾所周知之固相方法予以組合並放釋成爲呈 9 6 阱格式，每阱 1 0 種化合物之混合物。因此，該第三重覆定向之分集程式館 2 0 8 係以類似於首次重覆定向之分集程式館之方式自 1 0 種胺類和 1 0 0 至 5 0 0 種 D - P h e 取代予以組合而產生 1 0 0 0 至 5 0 0 0 份子之程式館。然後使該第三重覆程式館 2 0 8 歷經分析自動裝置 1 1 6 來評估凝血酶和具有重要性之其他酶的抑制程度（如經由 S A R 資料 2 1 0 所代表者）。

基於預期性活性 / 性質輪廓 2 1 4 中所特舉出之標準及自第三重覆定向之分集程式館所獲得之 S A R 資料 2 1 0，因此，第四重覆定向之分集程式館自第三重復定向之分集程式館中之 1 0 種最具活性之混合物予以產生。該第四重覆定向之分集程式館 2 0 8 係根據自合成議定發生器 1 0 4 所接收之自動裝置合成指令 2 0 4 使用類似於首次重復定向之分集程式館之固相方法予以合成並予以放釋呈 9 6 阱格式，每阱一種化合物。該第四重復定向之分

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (47)

集程式館 2 0 8 係使用來自第三重復定向之分集程式館之 1 0 種胺類 Z，自 1 0 種所選擇之 D - P h e 變體予以產生。然後使該第四重覆式程式館 2 0 8 歷經分析自動裝置 1 1 6 來評估凝血酶和具有重要性之其他酶的抑制程度（如經由 S A R 資料 2 1 0 所代表者）。因此該第四重復定向之分集程式館 2 0 8 含有 1 0 0 個份子並建立程式館 2 0 8 的最具活性份子如經由預期性性質輪廓 2 1 4 中所特舉出之標準予以界定者。

可以在計算機控制下，重覆此項過程任何次（舉例而言，例如經由使用人輸入所指定）。

另外，關於化合物 1 2 0 8，可重覆此種重復過程。定向之分集程式館 2 0 8 的新重復與 D - P h e 取代有關，其中將伯胺或仲胺連接至肽類主鏈上成爲一個脛一部份。使用此等新 D - P h e 取代，定向之分集程式館的四代如上予以實施而產生新穎化學上不同之系列的化學導程。

雖然本發明的各種具體實施例業經敘述如上，但應予解者：此等具體實施例係僅經由實現予以陳述而非限制。因此，本發明的幅度和範圍不應受任何上述之例示具體實施例予以限制而應僅依照下列之申請專利範圍及其同義詞予以界定。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱:)

自動生產具有預期性質之化學化合物的系統及方法

本發明係關於用來產生具有經界定之物理、化學及/或生物活性等性質之化學實體之一種以計算機為基礎之重覆方法。在該方法之每次重覆期間，(1)一種定向之分集化學程式館依照自動裝置合成指令以自動裝置方式予以產生；(2)分析該定向之分集化學程式館中之各化合物來識別具有預期性質之化合物；(3)使用結構-性質資料來選擇在下一個重覆中欲予合成之化合物；及(4)自動產生的自動裝置之合成指令來控制下一個重覆之定向之分集化學程式館之合成。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要(發明之名稱:)

System and Method of Automatically Generating Chemical Compounds with Desired Properties

Abstract

A computer based, iterative process for generating chemical entities with defined physical, chemical and/or bioactive properties. During each iteration of the process, (1) a directed diversity chemical library is robotically generated in accordance with robotic synthesis instructions; (2) the compounds in the directed diversity chemical library are analyzed to identify compounds with the desired properties; (3) structure-property data are used to select compounds to be synthesized in the next iteration; and (4) new robotic synthesis instructions are automatically generated to control the synthesis of the directed diversity chemical library for the next iteration.

訂

線

六、申請專利範圍

1. 一種自動化產生具有經規定一組的性質之化合物之以計算機為基礎之方法，包括下列步驟：

(1) 依照自動裝置合成指令，以自動裝置合成包含許多化學化合物之定向之分集化學程式館；

(2) 以自動裝置分析此等化學化合物而獲得與此等化合物相關之結構－活性資料；

(3) 在計算機控制下，比較各化學化合物的結構－活性資料與所規定之組的性質來識別大致與該所規定組之性質相一致之任何化學化合物；

(4) 在計算機控制下，分類所識別之化學化合物成為導程化合物；

(5) 在計算機控制下，分析該等化合物的結構－活性資料和與在過去時所合成與所分析之各化合物相關之歷史性結構－活性資料而衍生出具有加強之預測和區別能力之結構－活性模型；

(6) 在計算機控制下，並依照各結構－活性模型來識別來自試劑資料庫之各種試劑，當予以聯合時，此等試劑可產生經預測顯示更密切匹配所規定之該組的性質之活性／性質的一組化合物；

(7) 在計算機控制下，產生自動裝置合成指令，當予以執行時，此指令使自動裝置能合成該組之化合物；及

(8) 重複步驟(1)至(7)，其中步驟(1)係使用所產生之自動裝置合成指令予以重複。

2. 如申請專利範圍第1項之方法，其中步驟(6)

(請先閱讀請背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍

包括下列步驟：

在計算機控制下，並依照結構－活性模型來識別來自試劑資料庫之各種試劑，當予以聯合時，此等試劑可產生經預測具有優良能力來證實各結構－活性模型之第二組化合物，其中第一組和第二組的化合物並非相互互斥；

其中步驟（7）包括在計算機控制下，產生自動裝置合成指令的步驟，當予以執行時，此等指令使自動裝置能合成第二組的化合物。

3. 如申請專利範圍第1項之方法，其中步驟（6）包括下列步驟：

在計算機控制下並依照結構－活性模型，識別來自試劑資料庫之各種試劑，當予以聯合時，此等試劑可產生經預測具有優良能力來區別各結構－活性模型之第二化合物，其中第一組和第二組的化合物並非相互互斥；

其中，步驟（7）包括在計算機控制下，產生自動裝置合成指令之步驟，當予以執行時，此等指令使自動裝置能合成第二組的化合物。

4. 如申請專利範圍第1項之方法，其中步驟（6）包括下列步驟：

在計算機控制下，並依照結構－活性模型，識別來自試劑資料庫之各種試劑，當予以聯合時，此等試劑可產生經預測具有優良能力來證實各結構－活性模型之第二組化合物及可產生經預測具有優良能力來區別各結構－活性模型之第三組化合物，其中第一，第二和第三各組的化合物

六、申請專利範圍

並非相互互斥；

其中步驟（7）包括在計算機控制下，產生自動裝置合成指令，當予以執行時，此等指令使自動裝置能合成第二組及第三組之化合物。

5. 如申請專利範圍第1項之方法，其中步驟（6）包括下列步驟：

在計算機控制下，並依照結構－活性模型，識別來自試劑資料庫之各種試劑，當予以聯合時，此等試劑可產生經預測具有優良之三維受納體配合之第二組化合物，其中第一組與第二組等化合物並非相互互斥；

其中步驟（7）包括在計算機控制下，產生自動裝置合成指令，當予以執行時，此等指令使自動裝置能合成第二組的化合物。

6. 如申請專利範圍第1項之方法，其中步驟（6）包括下列步驟：

在計算機控制下，識別來自試劑資料庫之各種試劑，當予以聯合時，此等試劑可產生具有相似於結構－活性資料庫中各化合物的特性之結構，物理或化學等特性之第二組的化合物，其活性／性質最接近與所規定之該組的活性／性質相一致。

7. 如申請專利範圍第1項之方法，其中步驟（6）包括下列步驟：

（a）產生可能合成之一張單子的潛在性化學化合物，每種的潛在性化學化合物係使用N種的經識別之試劑予

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

記

六、申請專利範圍

以合成；及

(b) 自該張單子的潛在性化學化合物中選擇適合於合成之許多的候選化合物。

8. 如申請專利範圍第7項之方法，其中N是大於或等於1而小於500。

9. 如申請專利範圍第7項之方法，其中N是一個數量因此使所合成之每種化合物含有三個可變更之次單位。

10. 如申請專利範圍第7項之方法，其中步驟(2)包括下列各個步驟：

分析該等化學化合物而獲得與彼等相關之結構和組成資料；

分析此結構和組成之資料而產生化學合成徵候指示那些化學化合物已予以充分合成及那些化學化合物未予充分合成；及

儲存此結構和組成資料及化學合成徵候在結構－活性資料庫中，該結構－活性資料庫亦儲存與先前合成之化學化合物相關之結構和組成資料及化學合成徵候在其中。

11. 如申請專利範圍第10項之方法，其中步驟(6)包括下列各個步驟：

自該結構－活性資料庫中取還與潛在性化學化合物相關之任何化學合成徵候；及

選擇先前予以充分合成之任何潛在性化學化合物作為候選化合物，如經由，若有的話，各自與各潛在性化學化合物相關聯之經取還之化學合成徵候所指示者。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍

1 2 . 如申請專利範圍第 1 0 項之方法，其中步驟（6）包括下列各個步驟：

自該結構－活性資料庫中取還與潛在性化學化合物相關之任何化學合成徵候；及

自考慮為候選化合物中去除先前予以未充分合成之任何潛在性化學化合物如經由，若有的話，各自與各潛在性化學化合物相關聯之經取還之化學合成徵候所指示者。

1 3 . 如申請專利範圍第 7 項之方法，其中步驟（7）包括該項步驟：

在計算機控制下，產生自動裝置合成指令，當予以執行時，此等指令使自動裝置能合成候選化合物。

1 4 . 如申請專利範圍第 7 項之方法，另外包括下列步驟：

（c）基於至少一項的下列因數，選擇一個最適宜組的候選化合物以便合成：

（i）其顯示更接近匹配經預定組之活性／性質的活性／性質之各自所預測之能力如經由結構－活性模型所指示者；

（ii）其確認各結構－活性模型之各自所預測之能力；

（iii）其區別各結構－活性模型各自所預測之能力；

（iv）其具有優良三維受納體配合之各自所預測之能力；

（v）其各自之結構，物理或化學特性與結構－活性

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

六、申請專利範圍

21. 一種用來自動產生具有經規定之組的活性／性質之化合物的以計算機為基礎之系統，包括：

一種或多種化學合成自動裝置，依照自動裝置合成指令而以自動裝置合成包含許多化學化合物之定向之分集化學程式館；

一具或多具分析自動裝置，以自動裝置分析各化學化合物而獲得與它相關之結構－活性資料；

一種合成議定發生器，包括：

比較設備用來比較各化學化合物的結構－活性資料與經預定組的活性／性質來識別大體上與經預定組的活性／性質相一致之任何化學化合物；

分類設備用來分類經識別之化學化合物成為導程化合物；

結構－活性模型衍生設備用來分析各化合物之結構－活性資料及與在過去予以合成並分析之各化合物相關之歷史性結構－活性資料來衍生出具有增強之預測和區別等能力之結構－活性模型；

識別試劑之設備，依照各個結構－活性模型來識別來自試劑資料庫之各種試劑，當予以聯合時，此等試劑可產生經預測顯示更接近匹配所規定組的活性／性質之活性／性質的一組化合物；及

產生自動裝置合成指令之設備用來產生自動裝置合成指令，當予以執行時，此等指令使化學合成自動裝置能以自動裝置合成該組的化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍

資料庫中各化合物的特性間之類似點，其活性／性質最接近與該預定組之活性／性質相一致。

1 5 . 如申請專利範圍第 1 4 項之方法，其中步驟 (c) 包括下列步驟：

經由個別分類基於至少一種的因數 (i) 至 (v) 之此等候選化合物而選擇最適宜之組。

1 6 . 如申請專利範圍第 1 4 項之方法，其中步驟 (c) 包括下列步驟：

經由分類基於至少一種的因數 (i) 至 (v) 之各候選化合物之聯合體而選擇最適宜之組。

1 7 . 如申請專利範圍第 1 4 項之方法，其中步驟 (7) 包括下列步驟：

在計算機控制下，產生自動裝置合成指令，當予以執行時，此等指令使自動裝置能合成最適宜組的候選化合物。

1 8 . 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中步驟 (6) 係根據操作員輸入予以實施。

1 9 . 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中步驟 (7) 包括下列各步驟：

接收與產生自動裝置合成指令相關之操作員輸入；及至少一部份基於該操作員輸入，產生自動裝置合成指令。

2 0 . 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該等試劑包括適合於合成凝血酶抑制劑之各種胺。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

420779

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

具有優良能力來證實各個結構－活性模型之第二組化合物及產生經預測具有優良能力來區別各個結構－活性模型之第三組化合物，其中第一，第二和第三組等的化合物並不相互互斥；

其中該產生自動裝置合成指令之設備包括：

設備用來產生自動裝置合成指令，當予以執行時，此等指令使化學合成自動裝置能以自動裝置合成第二和第三組的化合物。

25. 如申請專利範圍第21項之系統，其中該識別試劑之設備包括：

設備，依照各個結構－活性模型用來識別來自試劑資料庫之各種試劑，當予以聯合時，此等試劑可產生經預測具有優良之三維受納體配合之第二組的化合物，其中第一組和第二組的化合物並不相互互斥；

其中該產生自動裝置合成指令之設備包括：

設備用來產生自動裝置合成指令，當予以執行時，此等指令使化學合成自動裝置能以自動裝置合成第二組之化合物。

26. 如申請專利範圍第21項之系統，其中該識別試劑之設備包括：

設備用來識別來自試劑資料庫之各種試劑，當予以聯合時，此等試劑可產生具有相似於結構－活性資料庫中之各化合物的特性之結構，物理或化學等特性之第二組的化合物，其活性／性質最接近與該經規定之組的活性／性質

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

紙

420779

六、申請專利範圍

相一致，其中第一組和第二組的化合物並非相互互斥；

其中該產生自動裝置合成指令之設備包括：

設備用來產生自動裝置合成指令，當予以執行時，此等指令使化學合成自動裝置能以自動裝置合成第二組之化合物。

27. 如申請專利範圍第21項之系統，其中合成議定發生器另外包括：

設備用來產生可能合成之一張單子的潛在性化學化合物，每種之潛在性化學化合物係使用經由識別試劑之設備所識別之N種試劑予以合成；及

識別候選化合物之設備用來自該張單子的潛在性化學化合物中選出適合於合成之許多的候選化合物。

28. 如申請專利範圍第27項之系統，其中N是一個數量因此使所合成之每種化合物含有三個可變更之次單位。

29. 如申請專利範圍第27項之系統，其中N是大於或等於1而小於500。

30. 如申請專利範圍第27項之系統，其中分析自動裝置包括：

設備用來分析各化學化合物而獲得與各化學化合物相關之結構和組成資料；

設備用來分析結構和組成資料而產生化學合成徵候指示那些化學化合物已予充分合成及那些化學化合物未予充分合成；及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

420779

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

設備用來儲存此結構和組成資料及化學合成徵候在結構-活性資料庫中，該結構-活性資料庫亦儲存與先前合成之化學化合物相關之結構和組成資料及化學合成徵候在其中。

3 1 . 如申請專利範圍第 3 0 項之系統，其中識別候選化合物之設備包括：

設備用來自該結構-活性資料庫中取還與潛在性化學化合物相關之任何化學合成徵候；及

設備用來選擇先前予以充分合成之任何潛在性化學化合物作為候選化合物，如經由，若有的話，各自與各潛在性化學化合物相關聯之經取還之化學合成徵候所指示者。

3 2 . 如申請專利範圍第 2 7 項之系統，其中產生自動裝置合成指令設備包括：

設備用來產生自動裝置合成指令，當予以執行時，此等指令使化學合成自動裝置以自動裝置合成候選化合物。

3 3 . 如申請專利範圍第 2 7 項之系統，其中合成議定發生器另外包括：

選擇最適宜之組的設備，基於至少一項之下列因數用來選擇一個最適宜組的候選化合物以便合成：

(i) 其顯示更接近匹配經預定組之活性/性質的活性/性質之各自所預測之能力如經由結構-活性模型所指示者；

(ii) 其確認各個結構-活性模型之各自所預測之能力；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍

(iii) 其區別各結構 - 活性模型之各自所預測之能力

;

(iv) 其具有優良三維受納體配合之各自所預測之能力;

(v) 其各自之結構，物理或化學特性與結構 - 活性資料庫中各化合物的特性間之類似點，其活性 / 性質最接近與該預定組之活性 / 性質相一致。

34. 如申請專利範圍第33項之系統，其中選擇最適宜組之設備包括：

設備經由個別分類基於至少一種的因數 (i) 至 (v) 之此等候選化合物，用來選擇最適宜之組。

35. 如申請專利範圍第33項之系統，其中該選擇最適宜組之設備包括：

設備經由分類基於至少一種的因數 (i) 至 (v) 之各候選化合物之聯合體，用來選擇最適宜之組。

36. 如申請專利範圍第33項之系統，其中產生自動裝置合成指令設備包括：

產生自動裝置合成指令之設備，當予以執行時，此等指令使化學合成自動裝置能以自動裝置合成最適宜組的候選化合物。

37. 如申請專利範圍第21項之系統，其中識別試劑之設備係根據操作員輸入而操作。

38. 如申請專利範圍第21項之系統，其中產生自動裝置合成指令之設備包括：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍

用來接收與產生自動裝置合成指令相關之操作員輸入之設備；及

至少一部份基於該操作員輸入，用來產生自動裝置合成指令之設備。

39. 如申請專利範圍第21項之系統，其中該等試劑包括適合於合成凝血酶抑制劑之各種胺。

40. 一種重復式產生許多定向之分集化學程式館（每一化學程式館包括許多化學化合物）的以計算機為基礎之方法，其中在每一連續之重復期間，各定向之分集化學程式館中之化學化合物更接近與經規定之組的活性／性質相一致，該方法包括下列各步驟：

(1) 依照自動裝置合成指令而以自動裝置合成包含許多化學化合物之定向之分集化學程式館；

(2) 以自動裝置分析各化學化合物而獲得與它相關之結構－活性資料；

(3) 在計算機控制下，分析此等化合物的結構－活性資料及與在各較早重復期間所合成及所分析之各化合物相關之歷史性結構－活性資料而衍生出具有加強之預測和區別等能力之結構－活性模型；

(4) 在計算機控制下，並依照各個結構－活性模型，識別來自試劑資料庫之各種試劑，當予以聯合時，此等試劑可產生經預測顯示更接近匹配所規定組之活性／性質之活性／性質的一組化合物；

(5) 在計算機控制下，產生自動裝置合成指令，當

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍

予以執行時，此等指令能以自動裝置合成該組的化合物；
及

(6) 重復步驟(1)至(5)，其中步驟(1)係使用所產生之自動裝置合成指令予以重復。

41. 如申請專利範圍第40項之方法，其中步驟(4)包括下列步驟：

在計算機控制下，並依照各個結構-活性模型，識別來自試劑資料庫中之各個試劑，當予以聯合時，此等試劑可產生經預測具有優良能力來證實結構-活性模型之第二組的化合物，其中第一組和第二組的化合物並不相互互斥；

其中步驟(5)包括在計算機控制下，產生自動裝置合成指令之步驟，當予以執行時，此等指令能以自動裝置合成第二組的化合物。

42. 如申請專利範圍第40項之方法，其中步驟(4)包括下列步驟：

在計算機控制下，並依照各個結構-活性模型，識別來自試劑資料庫中之各個試劑，當予以聯合時，此等試劑可產生經預測具有優良能力來區別各個結構-活性模型之第二組化合物，其中第一組和第二組的化合物並不相互互斥；

其中步驟(5)包括在計算機控制下，產生自動裝置合成指令之步驟，當予以執行時，此等指令能以自動裝置合成第二組的化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

420779

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

4 3 . 如申請專利範圍第 4 0 項之方法，其中步驟（4）包括下列步驟：

在計算機控制下，並依照各個結構－活性模型，識別來自試劑資料庫中之各種試劑，當予以聯合時，此等試劑可產生經預測具有優良能力來證實各個結構－活性模型之第二組化合物及具有優良能力來區別各個結構－活性模型之第三組化合物，其中第一，第二和第三等組的化合物並不相互互斥；

其中步驟（5）包括在計算機控制下，產生自動裝置合成指令之步驟，當予以執行時，此等指令能以自動裝置合成第二組和第三組之化合物。

4 4 . 如申請專利範圍第 4 0 項之方法，其中步驟（4）包括下列步驟：

在計算機控制下，並依照各個結構－活性模型，識別來自試劑資料庫中之各種試劑，當予以聯合時，此等試劑可產生經預測具有優良三維受納體配合之第二組化合物，其中第一組和第二組的化合物並不相互互斥；

其中步驟（5）包括在計算機控制下，產生自動裝置合成指令之步驟，當予以執行時，此等指令能以自動裝置合成第二組之化合物。

4 5 . 如申請專利範圍第 4 0 項之方法，其中步驟（4）包括下列步驟：

在計算機控制下，識別來自試劑資料庫中之各種試劑，當予以聯合時，此等試劑可產生具有相似於結構－活性

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

420779

六、申請專利範圍

資料庫中之各化合物的特性之結構，物理或化學等特性之第二組的化合物，其活性／性質最接近與該經規定之組的活性／性質相一致，其中第一組和第二組的化合物並非相互互斥；

其中步驟（5）包括下列步驟：

在計算機控制下，產生自動裝置合成指令之步驟，當予以執行時，此等指令能以自動裝置合成第二組之化合物。

46. 如申請專利範圍第40項之方法，另外包括在步驟（4）與步驟（5）間予以實施之下列步驟：

（a）產生可能合成之一張單子的潛在性化學化合物，每種之潛在性化學化合物係使用N種的所識別之試劑予以合成；及

（b）自該單子的潛在性化學化合物中選出適合於合成之許多的候選化合物。

47. 如申請專利範圍第46項之方法，其中步驟（5）包括下列步驟：

在計算機控制下，產生自動裝置合成指令，當予以執行時，此等指令能以自動裝置合成各候選化合物。

48. 如申請專利範圍第46項之方法，另外包括下列步驟：

（c）基於至少一項的下列因數，選擇一個最適宜組的候選化合物以便合成：

（i）其顯示更接近匹配經預定組之活性／性質的活

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

六、申請專利範圍

性／性質之各自所預測之能力，如經由結構－活性模型所指示者：

(ii) 其確認各個結構－活性模型之各自所預測之能力；

(iii) 其區別各結構－活性模型之各自所預測之能力；

(iv) 其具有優良三維受納體配合之各自所預測之能力；

(v) 其各自之結構，物理或化學等特性與結構－活性資料庫中各化合物的特性間之類似點，其活性／性質最接近與該預定組之活性／性質相一致。

49. 如申請專利範圍第48項之方法，其中步驟(c)包括下列步驟：

經由個別分類基於至少一種的因數(i)至(v)之此等候選化合物，選擇最適宜之組。

50. 如申請專利範圍第48項之方法，其中步驟(c)包括下列步驟：

經由分類基於至少一種的因數(i)至(v)之各候選化合物之聯合體，選擇最適宜之組。

51. 如申請專利範圍第48項之方法，其中步驟(5)包括下列步驟：

在計算機控制下，產生自動裝置合成指令，當予以執行時，此等指令能以自動裝置合成最適宜組之候選化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍

5 2 . 一種供使用於自動產生具有經規定之組的活性／性質之各種化合物之系統中之合成議定發生器，該系統包括至少一個化學合成自動裝置來依照自動裝置合成指令而以自動裝置合成包含許多化學化合物之一個定向之分集化學程式館及至少一具分析自動裝置來以自動裝置分析各化學化合物而獲得與此等化合物相關之結構－活性資料，該合成議定發生器包括：

結構－活性模型衍生設備用來分析此等化合物的結構－活性資料及與在過去所合成及所分析之化合物相關之歷史性結構－活性資料而衍生出具有加強之預測和區別等能力之結構－活性模型；

識別試劑之設備，依照各個結構－活性模型，用來識別來自試劑資料庫之各種試劑，當予以聯合時，此等試劑可產生經預測顯示更接近匹配所規定組之活性／性質之活性／性質的一組化合物；及

產生自動裝置合成指令之設備用來產生自動裝置會成指令，當予以執行時，此等指令使化學合成自動裝置能以自動裝置合成該組之化合物。

5 3 . 如申請專利範圍第 5 2 項之合成議定發生器，另外包括：

比較設備用來比較各個化學化合物的結構－活性資料與經規定之組的活性／性質來識別大體上與經規定組的活性／性質相一致之任何化學化合物；及

分類設備用來分類經識別之化學化合物成爲導程化合

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍

物。

5 4 . 如申請專利範圍第 5 2 項之合成議定發生器，其中識別試劑之設備包括：

設備，依照各個結構－活性模型用來識別來自試劑資料庫之各種試劑，當予以聯合時，此等試劑可產生經預測具有優良能力來證實結構－活性模型之第二組的化合物，其中第一組和第二組的化合物並不相互互斥；

其中該產生自動裝置合成指令之設備包括：

用來產生自動裝置合成指令之設備，當予以執行時，此等指令化學合成自動裝置能以自動裝置來合成第二組的化合物。

5 5 . 如申請專利範圍第 5 2 項之合成議定發生器，其中識別試劑之設備包括：

設備，依照各個結構－活性模型用來識別來自試劑資料庫之各種試劑，當予以聯合時，此等試劑可產生經預測具有優良能力來區別各個結構－活性模型之第二組的化合物，其中第一組和第二組之化合物並不相互互斥；

其中該產生自動裝置合成指令之設備包括：

用來產生自動裝置合成指令之設備，當予以執行時，此等指令使化學合成自動裝置能以自動裝置來合成第二組之化合物。

5 6 . 如申請專利範圍第 5 2 項之合成議定發生器，其中識別試劑之設備包括：

設備，依照各個結構－活性模型用來識別來自試劑資

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

420779

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

料庫之各種試劑，當予以聯合時，此等試劑可產生經預測有優良能力來證實各個結構－活性模型之第二組化合物及生經預測具有優良能力來區別各個結構－活性模型之第三組化合物，其中第一，第二和第三等組之化合物並不相互互斥；

其中該產生自動裝置合成指令之設備包括：

用來產生自動裝置合成指令之設備，當予以執行時，此等指令使化學合成自動裝置能以自動裝置來合成第二組和第三組之化合物。

57. 如申請專利範圍第52項之合成議定發生器，其中識別試劑之設備包括：

設備，依照各個結構－活性模型用來識別來自試劑資料庫之各種試劑，當予以聯合時，此等試劑可產生經預測有優良三維受納體配合之第二組化合物，其中第一組與第二組等化合物並不相互互斥；

其中該產生自動裝置合成指令之設備包括：

用來產生自動裝置合成指令之設備，當予以執行時，此等指令使化學合成自動裝置能以自動裝置來合成第二組之化合物。

58. 如申請專利範圍第52項之合成議定發生器，其中識別試劑之設備包括：

設備，在計算機控制下，用來識別來自試劑資料庫之各種試劑，當予以聯合時，此等試劑可產生具有相似於結構－活性資料庫中之各化合物的特性之結構，物理或化學

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍

等特性之第二組化合物，其活性／性質最接近與經預測之組的活性／性質相一致，其中第一組和第二組的化合物並不相互互斥；

其中該產生自動裝置合成指令之設備包括：

在計算機控制下，用來產生自動裝置合成指令之設備，當予以執行時，此等指令能以自動裝置合成第二組的化合物。

59. 如申請專利範圍第52項之合成議定發生器，另外包括：

用來產生可能合成之一張單子的潛在性化學化合物之設備，每種潛在性化學化合物包含N種的經由識別試劑之設備所識別之試劑；及

識別候選化合物之設備以便自該單子上之潛性化學化合物中選出適合於合成之許多候選化合物。

60. 如申請專利範圍第59項之合成議定發生器，其中該產生自動裝置合成指令之設備包括：

用來產生自動裝置合成指令之設備，當予以執行時，此等指令使該化學合成自動裝置能以自動裝置來合成各候選化合物。

61. 如申請專利範圍第59項之合成議定發生器，其中該合成議定發生器另外包括：

選擇最適宜組之設備以便基於至少一種之下列因數來選擇最適宜組的候選化合物以便合成：

(i) 其顯示更接近匹配經預定組之活性／性質的活

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍

性 / 性質之各自所預測之能力如經由結構 - 活性模型所指示者：

(ii) 其確認各個結構 - 活性模型之各自所預測之能力；

(iii) 其區別各結構 - 活性模型之各自所預測之能力；

(iv) 其具有優良三維受納體配合之各自所預測之能力；及

(v) 其各自之結構，物理或化學特性與結構 - 活性資料庫中各化合物的特性間之類似點，其活性 / 性質最接近與該預定組之活性 / 性質相一致。

6 2 . 如申請專利範圍第 6 1 項之合成議定發生器，其中選擇最適宜組之設備包括：

設備，經由個別分類基於至少一種的因數 (i) 至 (v) 之此等候選化合物選擇最適宜之組。

6 3 . 如申請專利範圍第 6 1 項之合成議定發生器，其中選擇最適宜組之設備包括：

設備，經由分類基於至少一種的因數 (i) 至 (v) 之各候選化合物之聯合體來選擇最適宜之組。

6 4 . 如申請專利範圍第 6 1 項之合成議定發生器，其中產生自動裝置合成指令之設備包括：

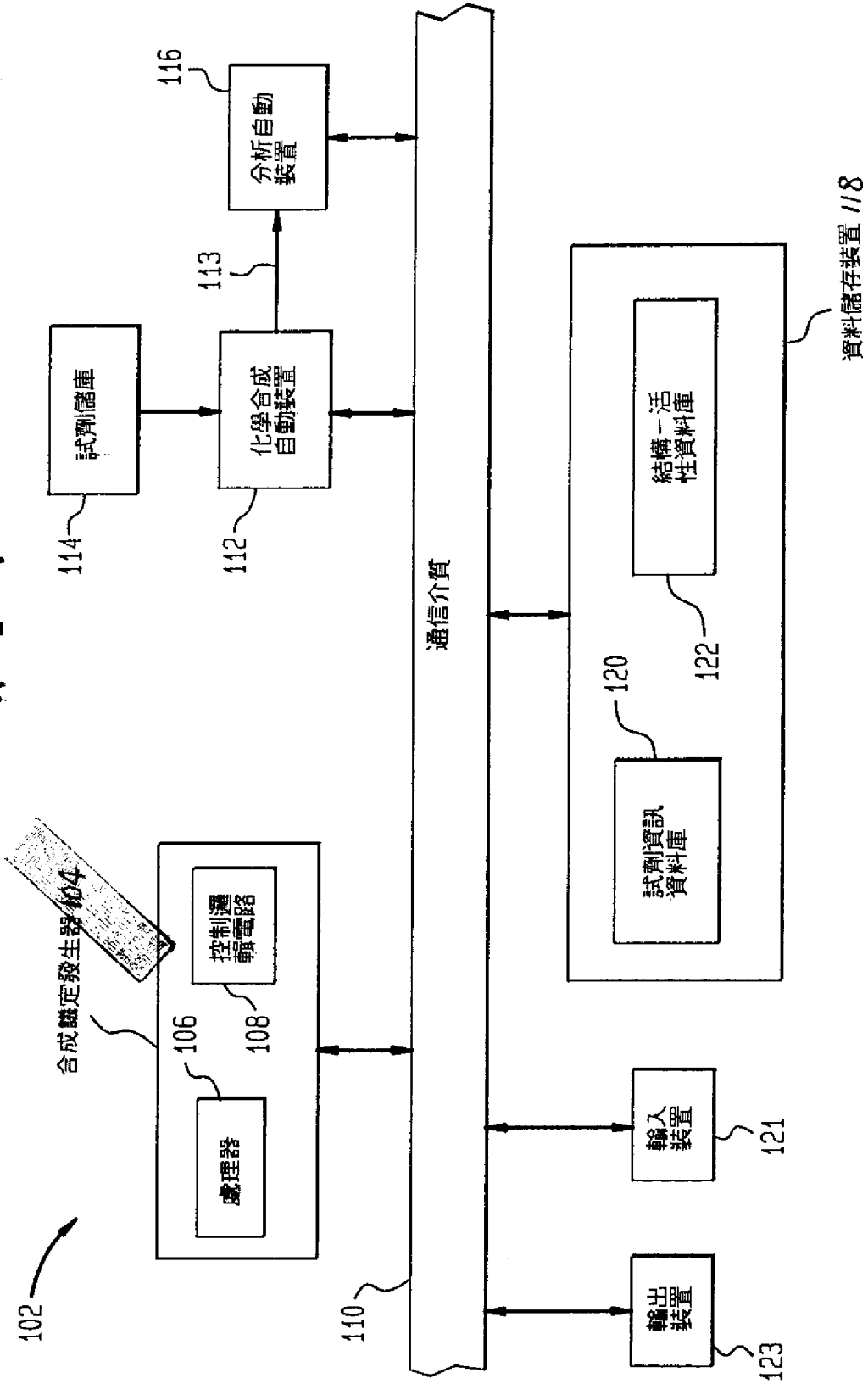
用以產生自動裝置合成指令之設備，當予以執行時，此等指令使化學合成自動裝置能以自動裝置合成最適宜組的候選化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

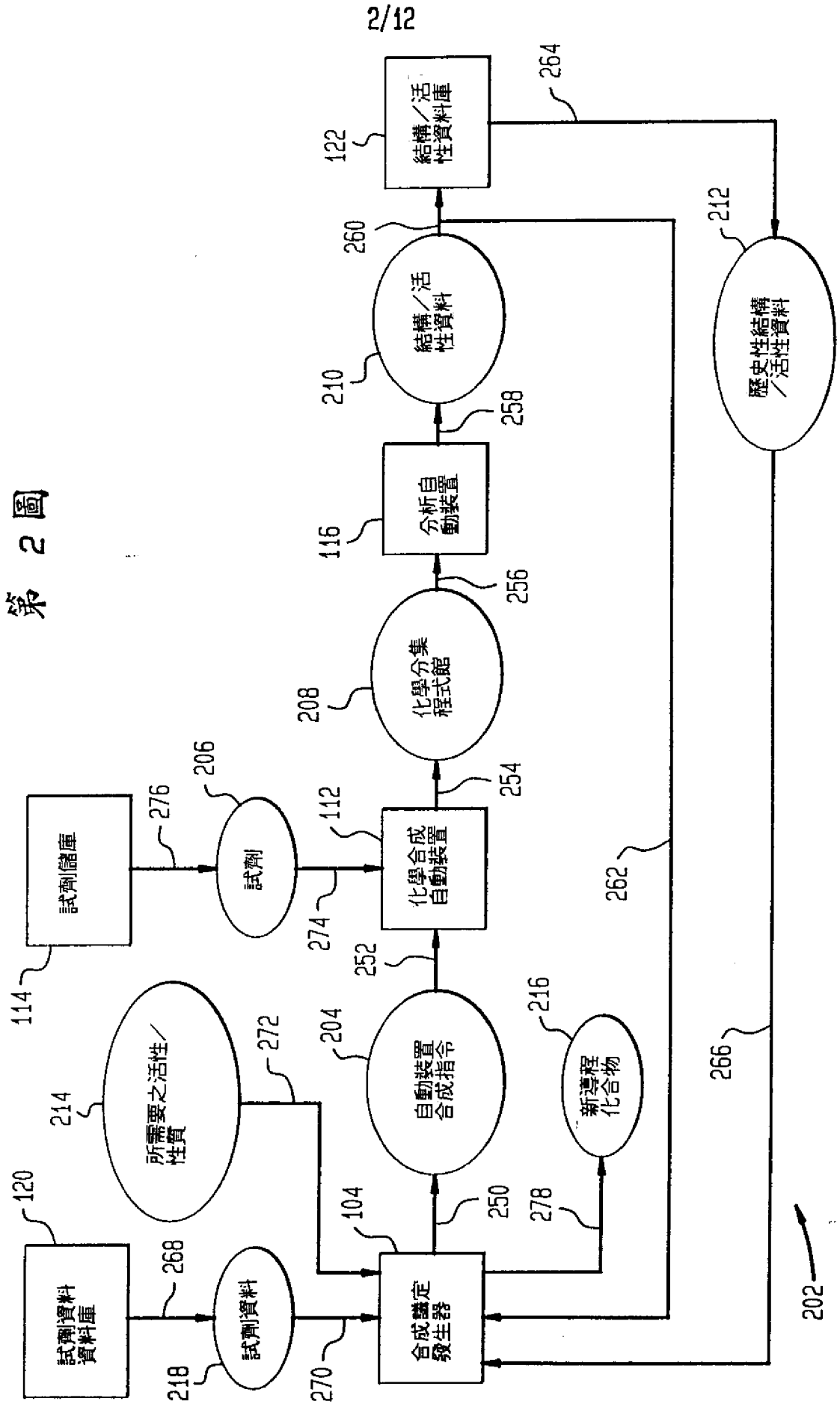
裝

訂

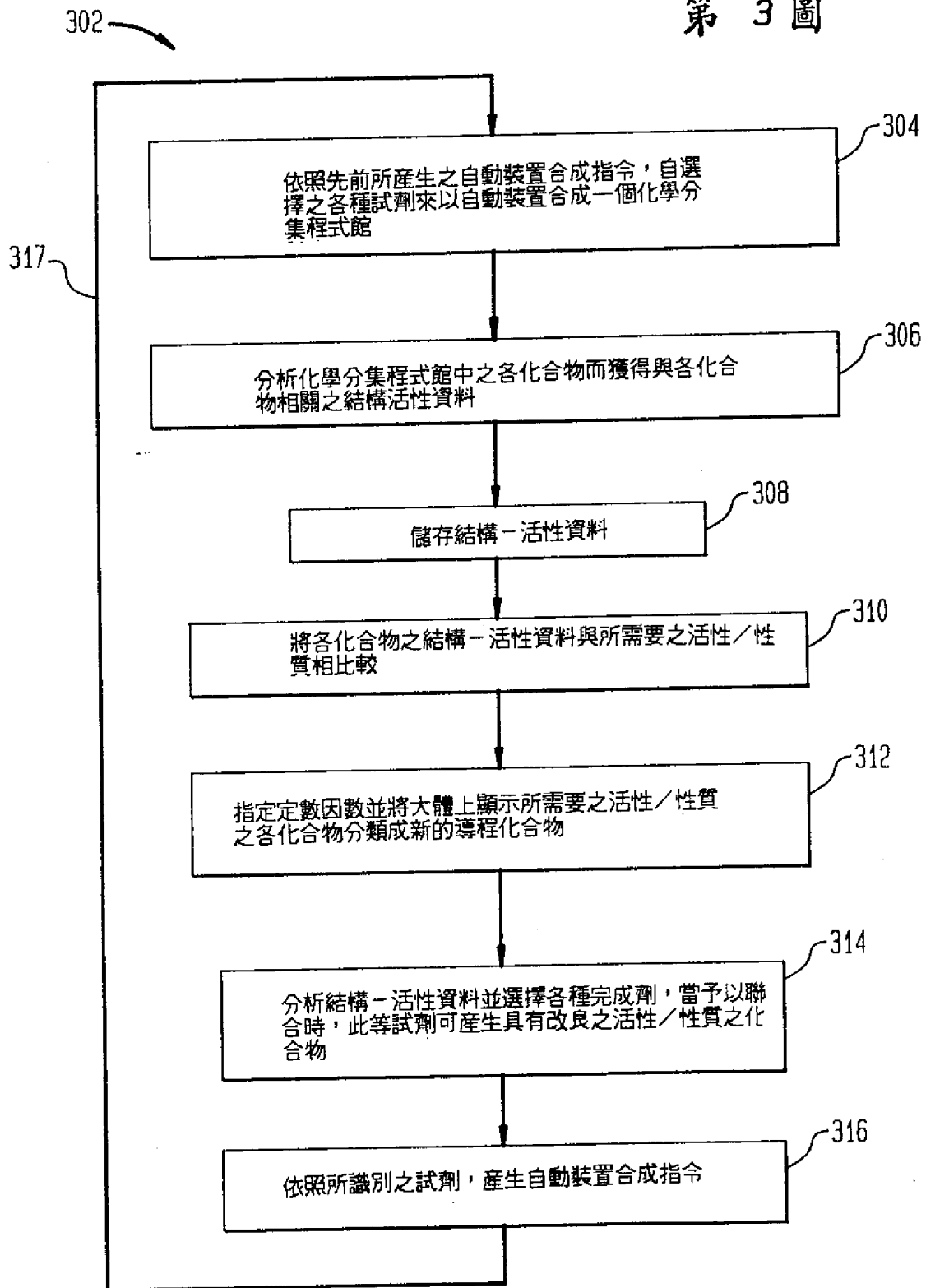
第 1 圖



第 2 圖

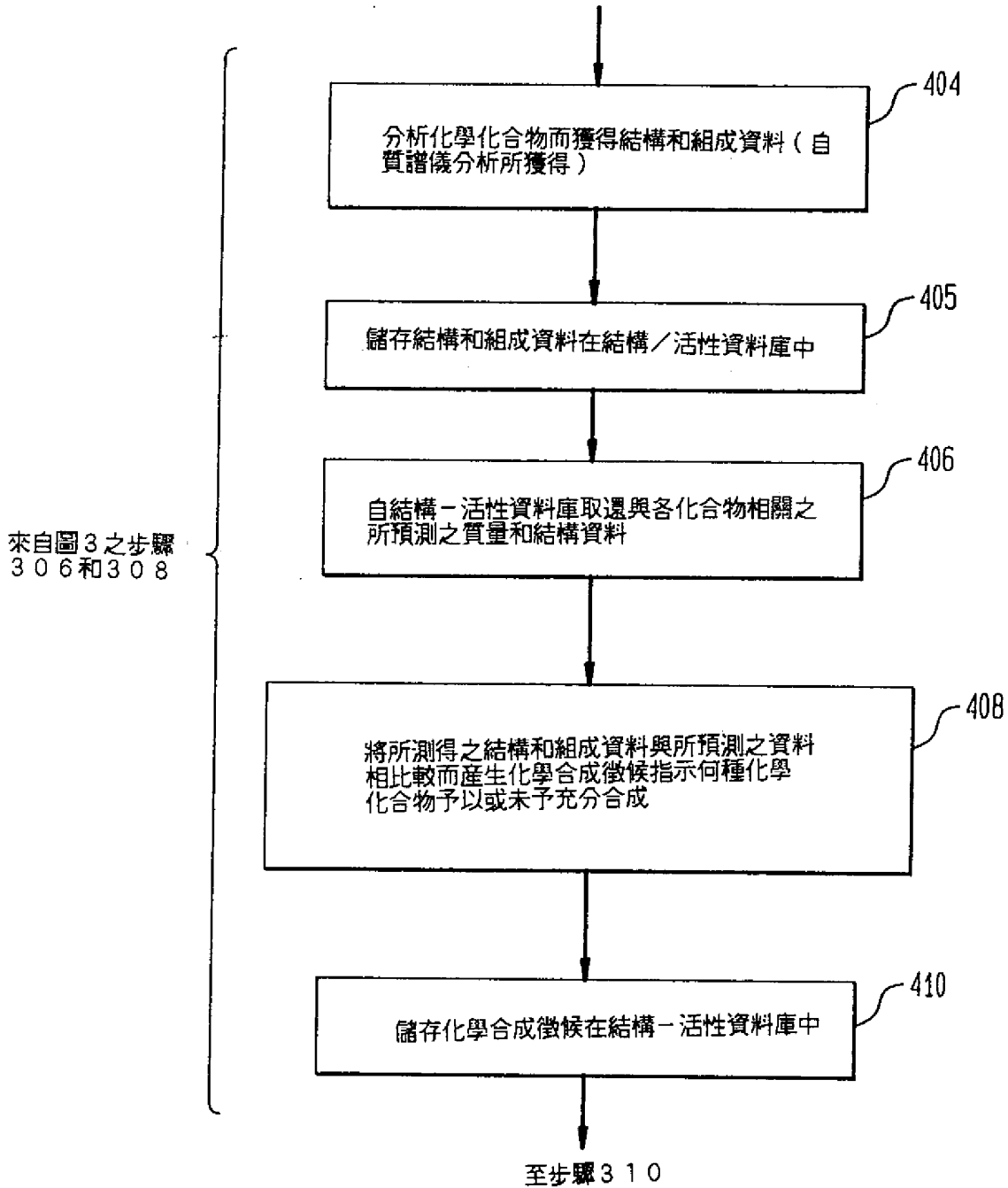


第 3 圖



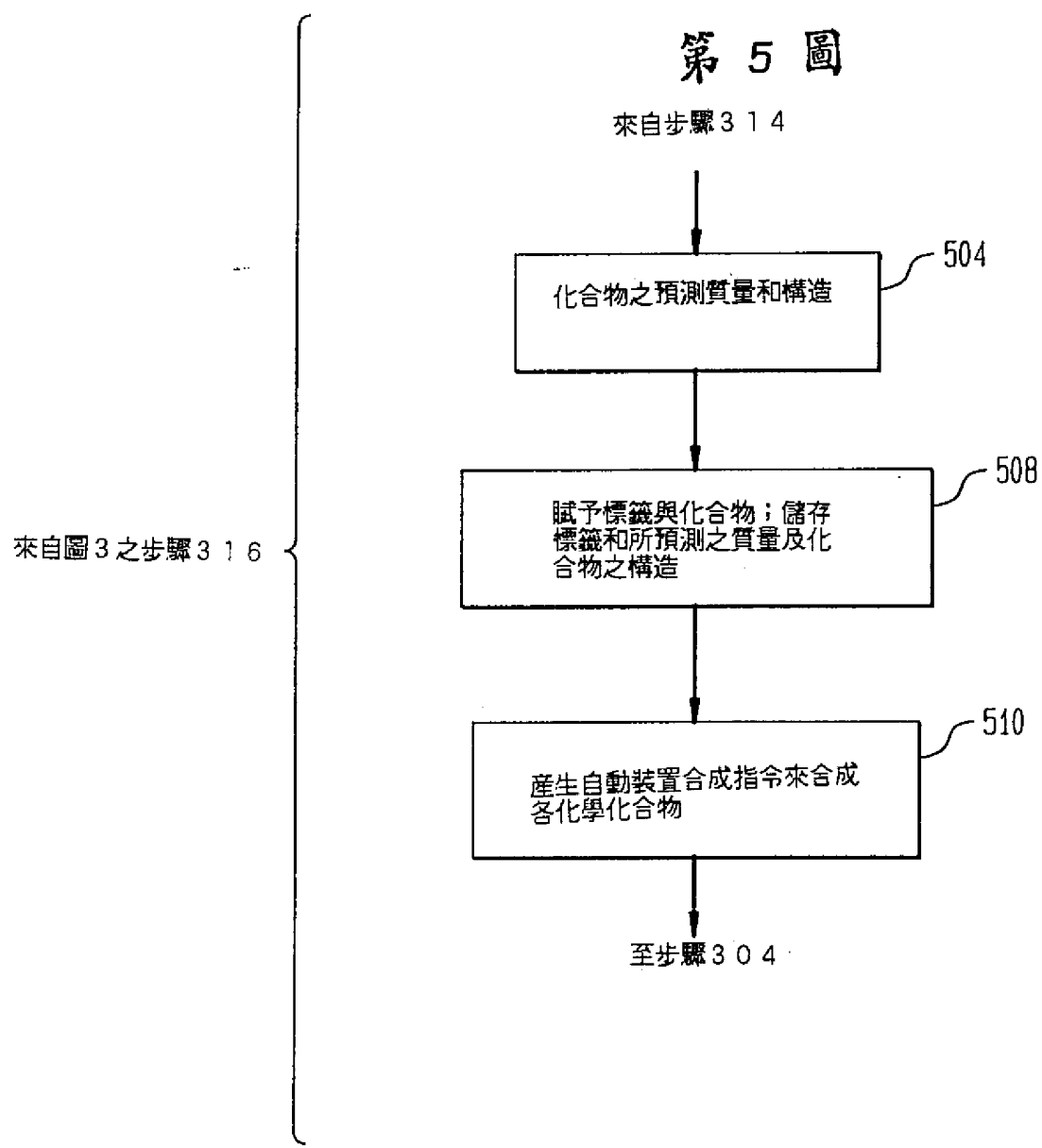
第 4 圖

來自步驟 304

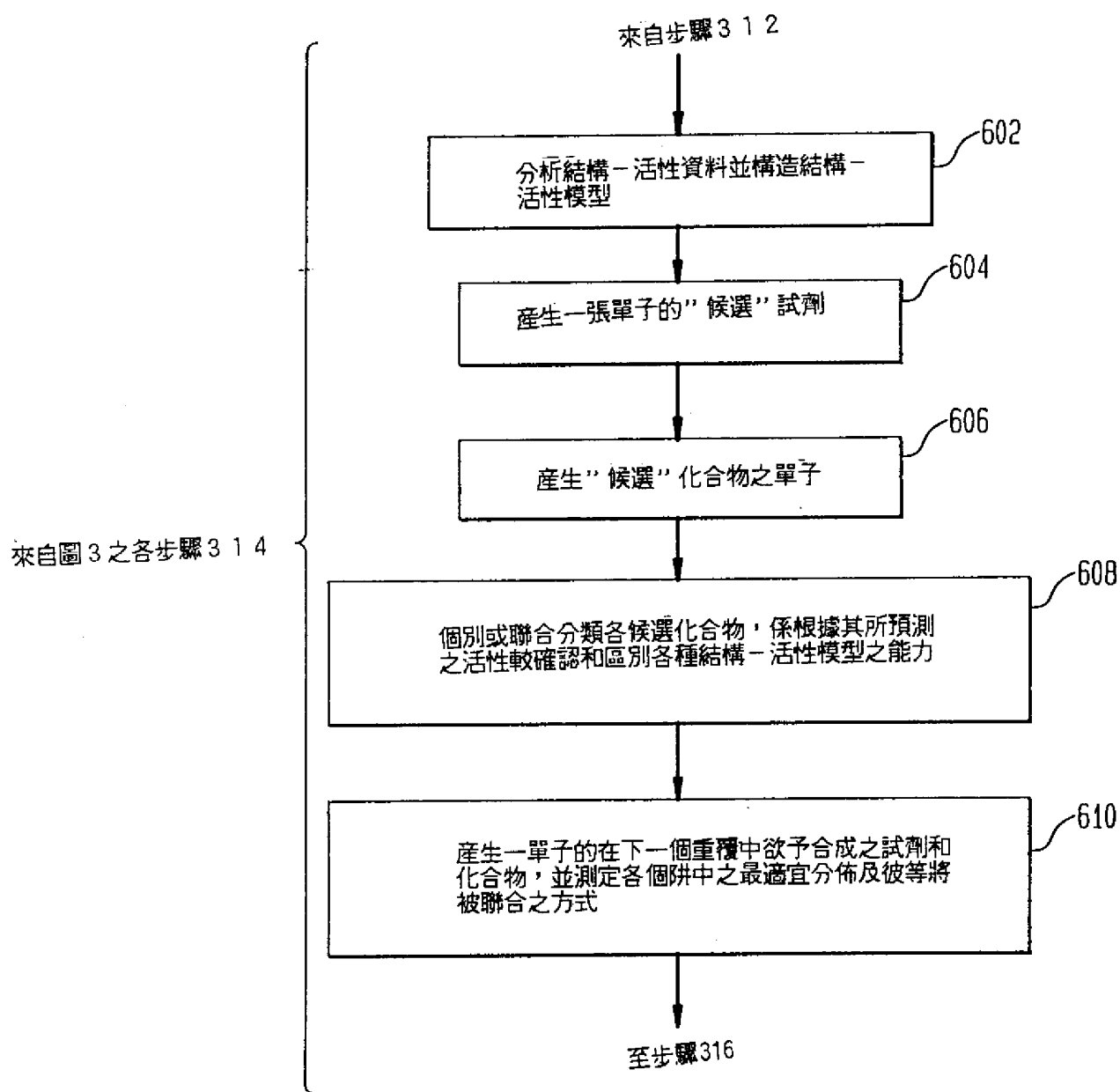


第 5 圖

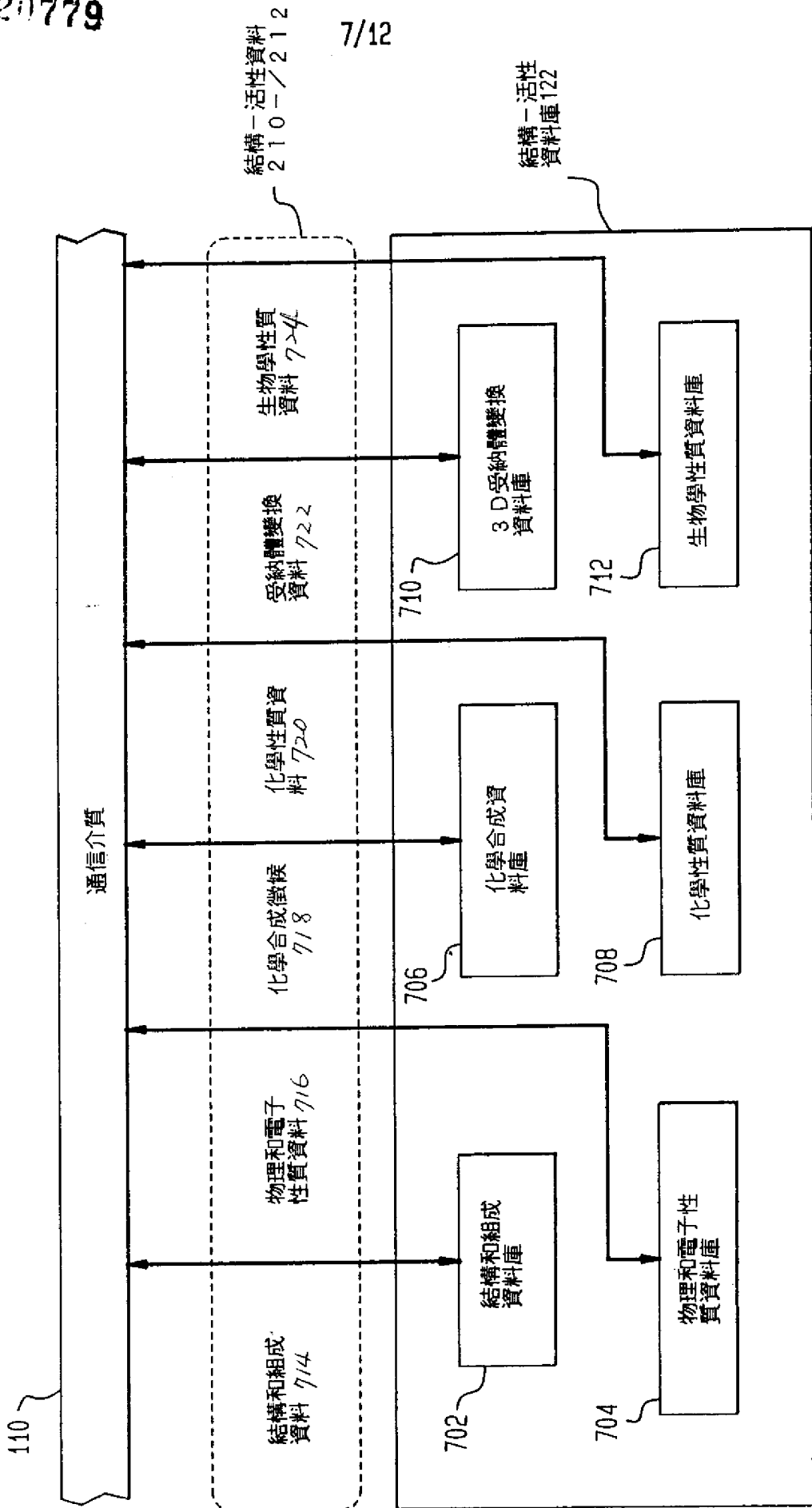
來自步驟 3 1 4



第 6 圖



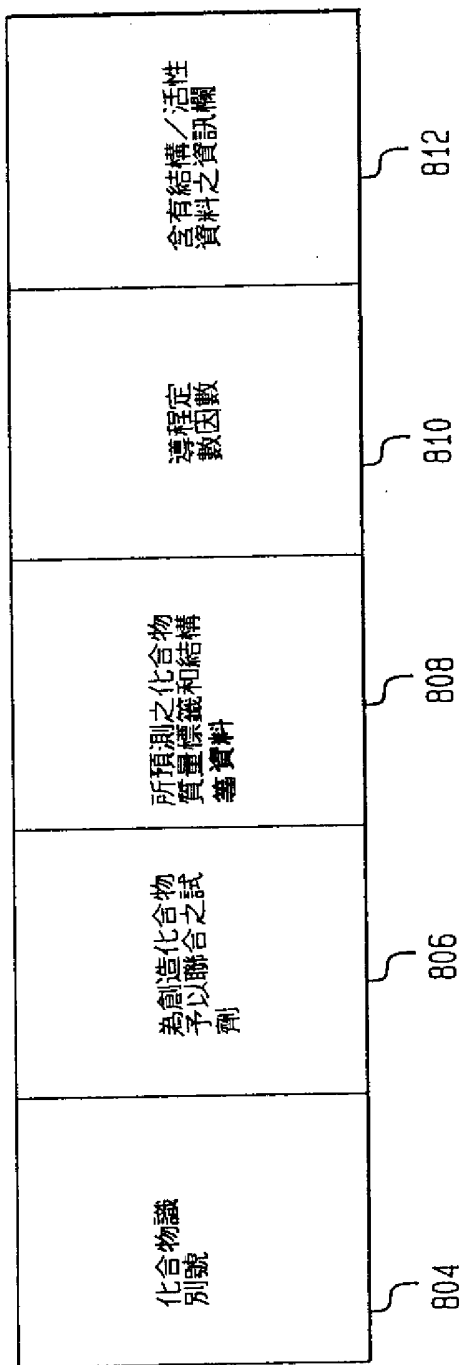
第 7 圖



第 8 圖

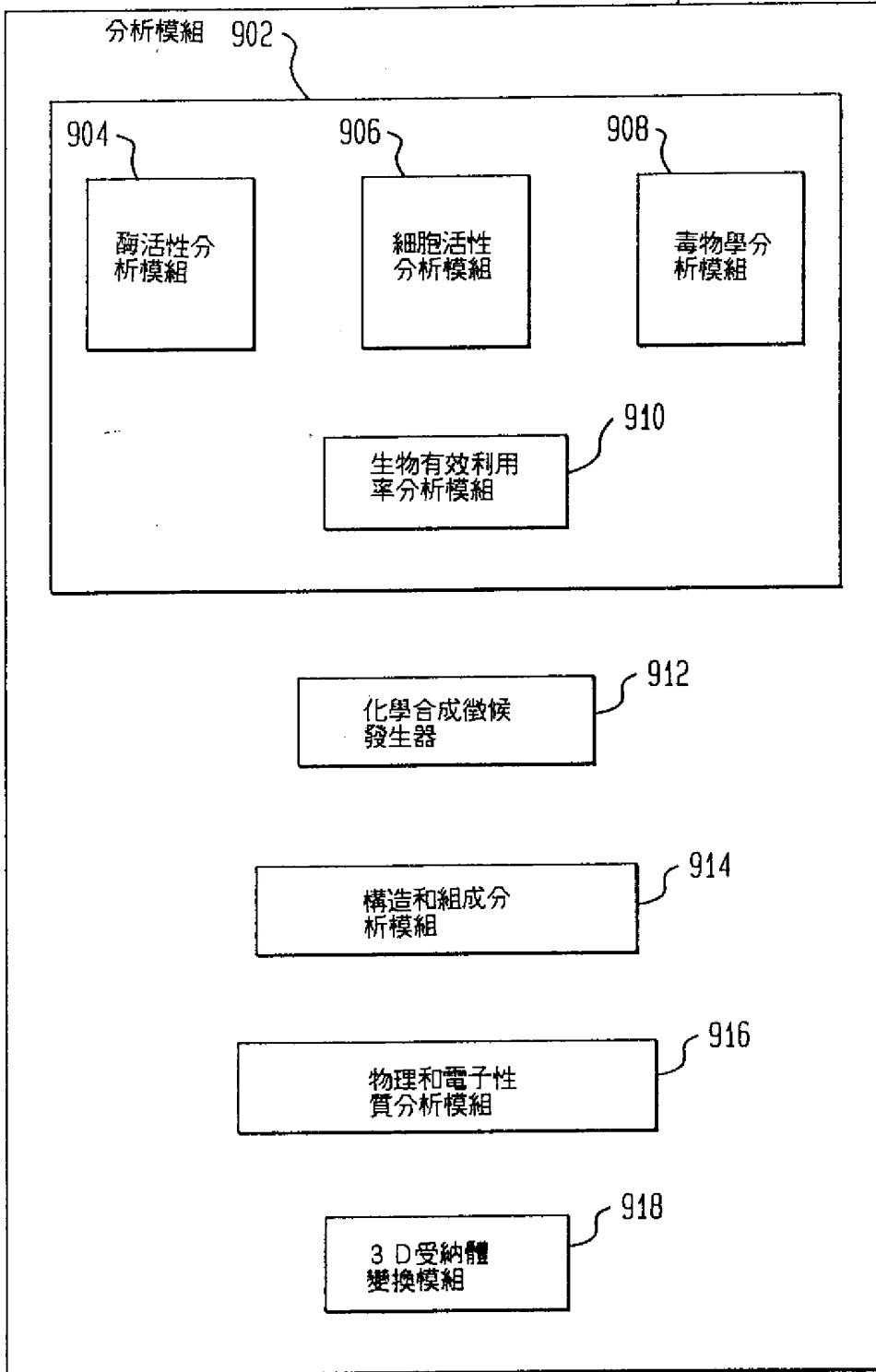
資料庫記錄
格式

802



第 9 圖

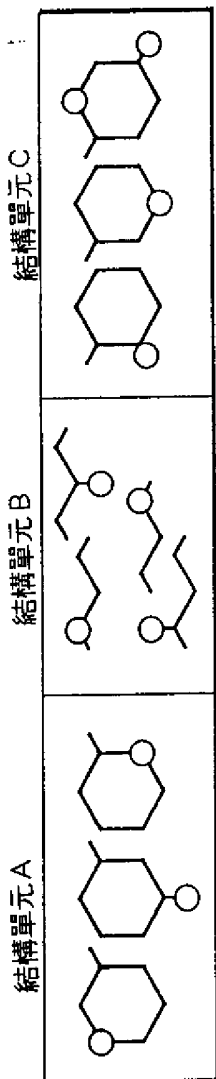
分析自動裝置



第 10 圖

來自步驟 604

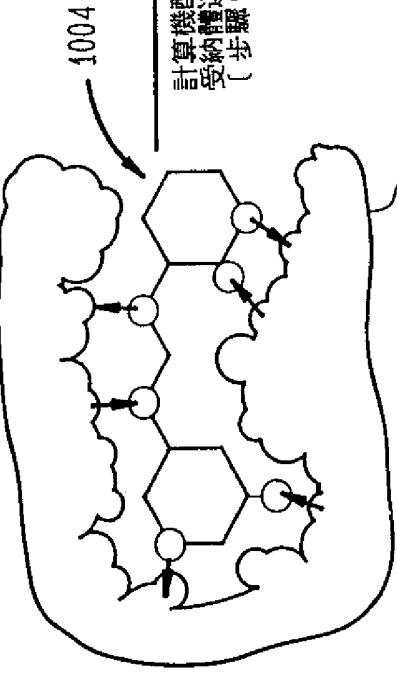
候選試劑表



[步驟 606]

候選化合物表

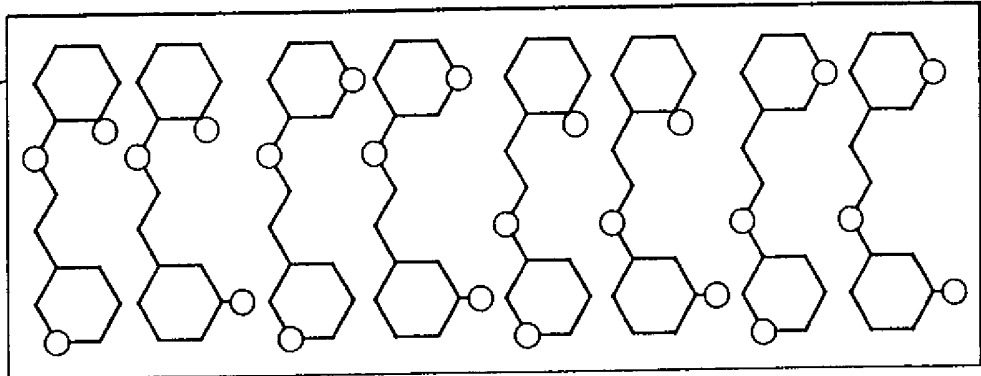
[步驟 608]



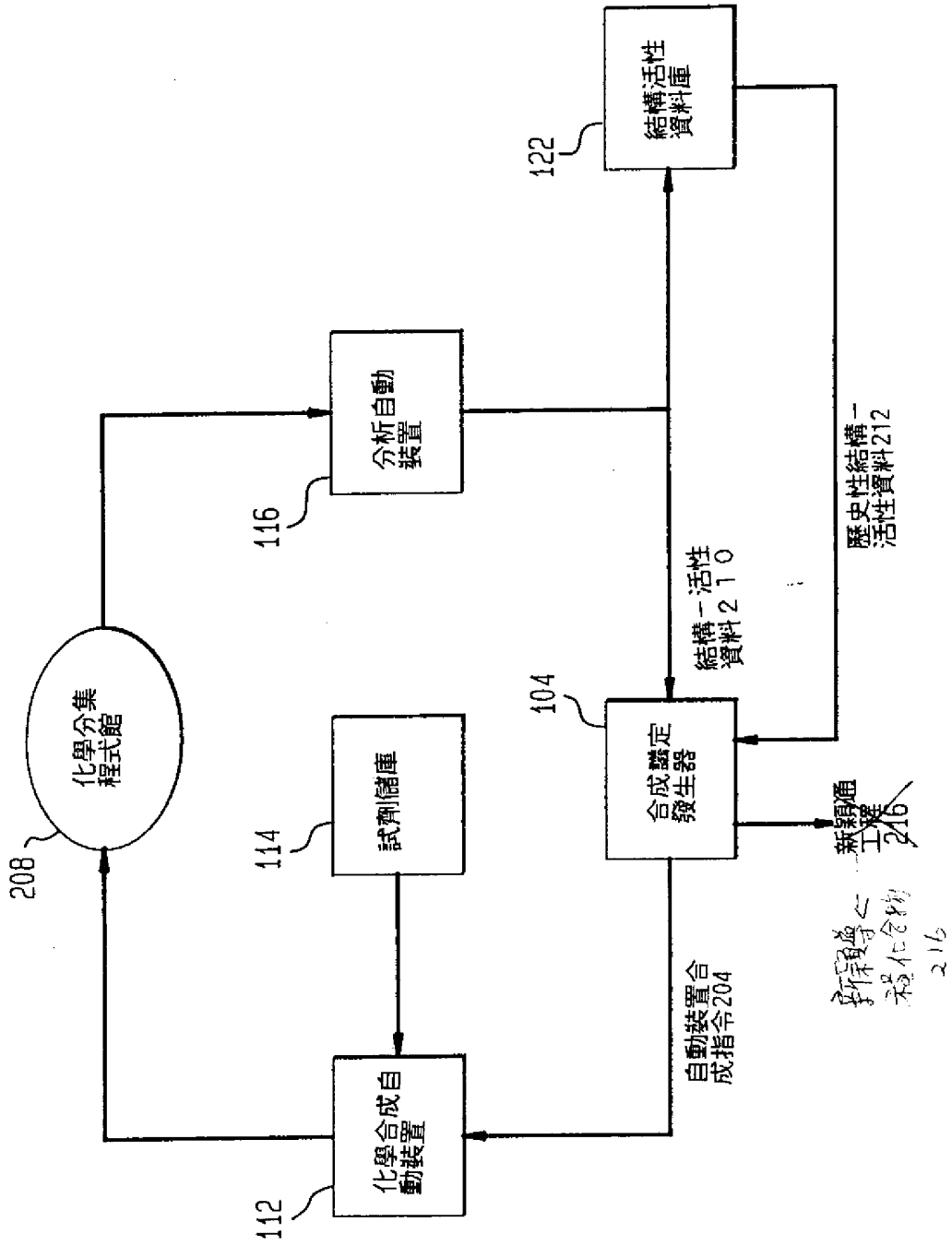
計算機配合至藥物受納體位置 [步驟 608]

三維之受納體圖 1002

最高分級之集的候選化合物 1006



第 11 圖



第 12 圖

