

智慧財產及商業法院行政判決

112年度行專訴字第12號

民國112年12月7日辯論終結

原告 華訊智財顧問有限公司

代表人 侯慶辰  
訴訟代理人 黃雋捷律師  
何柏均專利師

被告 經濟部智慧財產局

代表人 廖承威  
訴訟代理人 簡正芳  
參加人 日商大塚製藥股份有限公司

代表人 井上真  
訴訟代理人 朱百強律師  
洪邦彥專利師

李昆晃律師

上列當事人間因發明專利舉發事件，原告不服經濟部中華民國112年1月31日經訴字第11106309480號訴願決定，提起行政訴訟，並經本院命參加人獨立參加本件訴訟，本院判決如下：

主 文

- 一、原告之訴駁回。
- 二、訴訟費用由原告負擔。

事實及理由

一、依現行智慧財產案件審理法(下稱智審法)第75條第3項之規定，本件係智審法修正施行前繫屬於本院，故應適用修正前即110年12月10日公布施行之智審法規定，合先敘明。

## 二、事實概要：

(一)參加人前於民國(下同)95年4月11日以「雜環化合物」向被告申請發明專利，並聲明以西元2005年4月14日申請之日本第2005-116698號專利案主張優先權，經被告編為第95112842號審查後准予專利，並發給發明第I320783號專利證書(申請專利範圍共13項，下稱系爭專利)。

(二)原告於110年7月9日以系爭專利請求項1至3、7、9至13違反核准時專利法第22條第4項規定，提起舉發，參加人於110年10月25日提出系爭專利申請專利範圍之更正本(刪除請求項1至6、8，並更正請求項7、9、11至13)。案經被告審查認該更正符合規定，依該更正本審查後，並以111年8月30日(111)智專三(四)01082字第11120857420號專利舉發審定書為「110年10月25日之更正事項，准予更正」、「請求項7、9至13舉發不成立」、「請求項1至3舉發駁回」之處分(下稱原處分)。原告對於原處分關於舉發不成立部分不服，提起訴願，經經濟部以112年1月31日經訴字第11106309480號決定駁回(下稱訴願決定)後，向本院提起行政訴訟。又本院因認本件訴訟之結果，倘認應撤銷訴願決定及原處分關於舉發不成立部分，參加人之權利或法律上利益將受損害，爰依職權裁定命參加人獨立參加本件訴訟。

## 三、原告主張及聲明：

(一)系爭專利請求項7、9至13項不具進步性，不符合系爭專利核准時專利法第22條第4項之要件：

1.訴願決定固以系爭專利請求項第7項化合物「7-[4-(4-苯並[b]噻吩-4-基-吡啶(嗟)-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮」(下稱化合物1)與原證2之實施例B47化合物二者之基本核心部分已有差異，非屬結構類似之化合物云云。惟原證2揭示之化合物中，與化合物1最接近之先前技術為原證2揭示之化

01 合物B25'，而非B47，因此判斷系爭專利請求項第7項化合物  
02 1與原證2揭示化合物之整體結構是否相似，應以化合物1  
03 與原證2揭示之化合物B25'進行比對，而非以系爭專利請求  
04 項第7項化合物1與原證2揭示之化合物B47進行比對。

05 2.原證2已揭示整體結構類似之化合物B25'，而系爭專利請求  
06 項7與化合物B25'相較，差異僅在於系爭專利請求項第7項  
07 於其雜環上少一個氮(N)原子，兩者整體結構類似。而原證2  
08 中文譯文說明書上第1頁指出「本發明涉及[1，8]茶啖-2-酮  
09 類和相關化合物、這類化合物的製備方法、含有它們的藥物  
10 組合物和這些化合物在治療精神分裂症和其它中樞神經系統  
11 (CNS)疾病中的應用」，與系爭專利請求項第9項揭露「一種  
12 用於治療或預防中樞神經系統障礙之醫藥組成物，其包含如  
13 申請專利範圍第7項之雜環化合物，作為活性成分和醫藥上  
14 可接受的載體」相比，兩者同樣治療中樞神經系統疾病之用  
15 途，因此原證2作為先前技術，不但證明系爭專利請求項第7  
16 項化合物1之結構與已知化合物類似，且證明系爭專利請求  
17 項第7項化合物1與該已知化合物具有類似用途，足見系爭專  
18 利請求項第7項不具進步性。

19 3.由原證5第83頁表1中列出經典之生物電子等排體，其中包括  
20 「環內等價」；第85頁指出「苯、呋喃、吡啶三者的形狀大  
21 小相似，理化性質也相似，三者的互換在藥物的合成設計中  
22 應用很多」；原證4第10頁「三、吡啶環和苯環的交換」章  
23 節中指出「吡啶和苯是相似的分子。從結構上可以看出，兩  
24 者具有等電子構型，前者的三價氮-N=和後者的次甲基-CH=  
25 的電子數相等。…在研究吩噻嗪類抗精神病藥物中，以稠駢  
26 的吡啶環交換苯環，可由丙嗪(15a)改造成有類似活性的丙  
27 氮嗪(15b)。」基於原證4及5之教示，熟習該項技術者完全  
28 可以選擇以苯環替換原證2揭露化合物B25'之吡啶環，而輕  
29 易完成系爭專利請求項第7項所揭露化合物1，堪認系爭專利  
30 請求項第7項不具進步性。且依照原證2揭示，正因B25'乃

D<sub>2</sub>內在活性較差之化合物，熟知該技術者更有理由嘗試透過一般性原理改良，是以，該發明所屬技術領域中具有通常知識者基於原證4及5之教示，即可選擇以苯環替換原證2揭露化合物B25'之吡啶環，而輕易完成系爭專利請求項第7項所揭露化合物1，故系爭專利請求項第7項即不具進步性。

4.另原證3說明書上第2頁闡述部分多巴胺D<sub>2</sub>受體激動劑及去甲腎上腺素和/或5-羥色胺的重攝取抑制劑各自之特徵，且指出「當兩種活性被結合在一種藥用製劑中時，這樣的製劑允許完全治療所有疾病症狀(如精神分裂症陽性和陰性症狀)」；第3頁指出「在一個分子中具有部分多巴胺D<sub>2</sub>活性和5-羥色胺和/或去甲腎上腺素重攝取抑制活性的化合物…在體內同時顯示了所有三種活性」；第4頁指出「總的說來，本發明證明，在預測抗精神病、抗抑鬱和抗焦慮活性的動物模型中將部分多巴胺D<sub>2</sub>受體激動活性與5-羥色胺和/或去甲腎上腺素重攝取抑制活性結合的藥用製劑的廣泛功效，清楚地強調與5-HT和/或NA抑制活性的抗抑鬱作用結合的多巴胺介導的神經傳遞的動態調節用於治療許多共同發病的精神病學疾病的可能用途」。是以由原證3得推斷於治療精神病學和/或神經病學疾病時，為獲得具有廣泛治療範圍之藥物，熟習該項技術者極易將藥劑或化合物之局部多巴胺D<sub>2</sub>受體促效劑活性與羥色胺重攝取抑制活性同時考慮，完全有動機自此二種活性入手進行化合物之選擇及研究。

5.原證6第447頁指出「Melter等建議用藥物在5-HT<sub>2A</sub>與D<sub>2</sub>受體的pK<sub>i</sub>的比值來劃分：比值大於1.12為非典型抗精神病藥物；比值小於1.09為典型的抗精神病藥物」。此外原證6並列出當時已上市或處於臨床試驗中之主要抗精神病藥物，第449頁「5.2齊拉西酮(ziprasidone)」指出「在體外，本品對多巴胺D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>、5-HT<sub>2C</sub>、5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>1D</sub>和 $\alpha_1$ 腎上腺素受體的親和性都很強…本品與中樞系統多巴胺D<sub>2</sub>受體的親和力是與5-羥色胺(5-HT<sub>2</sub>)受體的11倍」；「5.3呱羅匹隆(

Perospirone)」中指出「本品是以苯並異噻唑為骨架的抗精神病藥，具有抗多巴胺D<sub>2</sub>和抗5-HT<sub>2</sub>作用，即所謂的5-羥色胺-多巴胺拮抗劑(SDA)…對作用機制的研究發現，本品對大腦皮質5-HT<sub>2</sub>、紋狀體D<sub>2</sub>受體和腦內組胺H<sub>1</sub>、5-HT<sub>1A</sub>、腎上腺素  $\alpha_1$ 、D<sub>1</sub> 及  $\alpha_2$  受體均有親和性」；「5.4阿立哌唑(Aripiprazole)」中指出「阿立哌唑與D<sub>2</sub>受體的親和力高，而與D<sub>1</sub>受體的親和力低。阿立哌唑是一個新的非典型抗精神病藥，它與受體的結合較奇特：部分拮抗D<sub>2</sub>和5-HT<sub>1A</sub>受體且潛在地拮抗5-HT<sub>2A</sub>受體」；「5.5 iloperidone」中指出「是一個新的廣譜抗精神病藥，為5-羥色胺-多巴胺拮抗劑(SDA)…iloperidone對5-HT<sub>2</sub>受體具有較高的親和力，對D<sub>2</sub>受體的親和力較弱，對  $\alpha_1$  腎上腺素能受體的親和力很高」。準此，由原證6得推斷熟習該項技術者知曉，不論是非典型抗精神病藥物或是典型抗精神病藥物，其對多巴胺D<sub>2</sub>受體、5-HT<sub>2</sub>受體活性之作用為熟習該項技術者慣常考慮事項，而為獲得廣泛治療範圍之藥物，熟習該項技術者完全有動機自此二種活性入手進行化合物之選擇及研究。

6.原證2中文譯文說明書上第1頁指出「本發明涉及[1,8]萘啶-2-酮類和相關化合物、這類化合物的製備方法、含有它們的藥物組合物和這些化合物在治療精神分裂症和其它中樞神經系統(CNS)疾病中的應用。本發明的[1,8]萘啶-2-酮類和相關化合物結合多巴胺D<sub>2</sub>受體。它們中的某些表現出作為D<sub>2</sub>受體的部分激動藥的活性，而其中的其它化合物表現出作為這類受體的拮抗劑的活性」。因此，原證2實已提供熟習該項技術者治療中樞神經系統疾病之啟示，且同樣自多巴胺D<sub>2</sub>受體方面入手對化合物進行選擇及研究。

7.承上，熟習該項技術者參考原證3及6，可得知於系爭專利申請前，治療中樞神經系統疾病之藥物研發領域之通常知識者，為獲得具有廣泛治療範圍之藥物，有動機選擇例如多巴

01 胺D<sub>2</sub>受體對化合物進行藥物開發之研究。因此，原證2揭示  
02 之B25' 化合物，且同樣揭露自多巴胺D<sub>2</sub>受體方面入手對化  
03 合物進行選擇及研究，於此基礎上，熟習該項技術者當然有  
04 動機結合原證4及5關於吡啶環交換苯環等效替換(即在吡啶  
05 環上少了一個氮(N)原子)之教示，以稠合之苯環替換原證2  
06 揭露化合物B25' 之吡啶環，而輕易完成系爭專利請求項第7  
07 項所揭露化合物1，可證系爭專利請求項第7項不具進步性。  
08 又原證2之中譯說明書第73頁揭示原證2之化合物更優選至少  
09 30%至50%之D<sub>2</sub>內在活性，並於表1、2揭示各化合物表現出2%  
10 至83%之內在活性，其中B25' 化合物之內在活性則為21%，  
11 由於B25' 未達原證2所稱更優選之D<sub>2</sub>內在活性(30%至50%)之  
12 標準，因此熟習該項技術者實有動機於有限選項中，選擇一  
13 內在活性較差之化合物，且結合原證4及5之教示，將原證2  
14 揭示化合物B25' 之吡啶環交換為苯環(即在吡啶環上少了一  
15 個氮(N)原子)，而輕易完成系爭專利請求項第7項所揭露化  
16 合物1，自難認系爭專利請求項第7項有何進步性可言。

17 8.此外，熟習該項技術者既能輕易完成系爭專利請求項第7項  
18 所揭露化合物1，實能預期系爭專利請求項第9至13項所請求  
19 醫藥組合物、製備方法及用途。故系爭專利請求項9至13所  
20 請求之醫藥組合物、製備方法及用途，未能進一步界定有別  
21 於先前技術之技術特徵，同樣不具進步性。

22 (二)原證2、3、6至8之組合足以證明系爭專利請求項7、9至13不  
23 具進步性：

24 1.原證7揭露用於治療精神分裂症之雜環取代哌嗪，其中文譯  
25 文說明書上第1頁公開了式1化合物，該式1中涵蓋了化合物7  
26 -(4-(4-(苯並[b]噻吩-3-基)哌嗪-1-基)丁氧基)喹啉-2(1H)  
27 -酮(當R<sup>4</sup>和R<sup>9</sup>是H，X是S，Y是CH，Z是N，A是-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-，m  
28 是4，R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>是H，R<sup>1</sup>是H，W<sup>1</sup>是CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>且W<sup>2</sup>是CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>，W<sup>1</sup>與W<sup>2</sup>之  
29 間的鍵為雙鍵，R<sup>5</sup>和R<sup>7</sup>不存在，R<sup>6</sup>和R<sup>8</sup>是H)。系爭專利請求  
30 項第7項所揭露化合物1與原證7公開之式1化合物之取代均為

01 相同，及原證7中文譯文上第16頁圖解C(scheme C)及實施例  
02 9和158等提供與系爭專利實例1相同之製備方法。

03 2.原證8揭露一種用於治療精神分裂症之喹諾酮衍生物，其說  
04 明書第12頁公開了通式(I)化合物，與系爭專利請求項第7項  
05 所揭露化合物1與該通式(I)化合物之核心結構一致，且其  
06 取代均為相同，及原證8第13頁之反應式-1及實施例1提供與  
07 系爭專利實例1相同之製備方法。

08 3.由於原證2、7及8均屬醫藥研發之技術領域，具有技術領域  
09 關聯性，且原證2、7及8所欲解決問題均為製備治療中樞神  
10 經疾病之藥物，具有所欲解決問題之共通性，因此系爭專利  
11 所屬技術領域中具有通常知識者具有組合原證2、7及8之動  
12 機，可以嘗試選擇以苯環替換原證2揭露化合物B25'之吡啶  
13 環，輕易完成系爭專利請求項7所請化合物。另由原證2、3  
14 與6之結合可知於系爭專利申請前，治療中樞神經系統疾病  
15 藥物研發領域之通常知識者，為獲得具有廣泛治療範圍之藥  
16 物，均會自例如多巴胺D<sub>2</sub>受體方面入手對化合物進行選擇及  
17 研究。因此，原證2揭露之通式1化合物，且同樣揭露自多巴  
18 胺D<sub>2</sub>受體方面入手對化合物進行選擇及研究，於此基礎上，  
19 系爭專利所屬技術領域中具有通常知識者有動機進一步結合  
20 原證2、7及8之教示，選擇以苯環替換原證2揭露化合物B2  
21 5'之吡啶環，輕易完成系爭專利請求項7所請化合物，故系  
22 爭專利請求項第7項之化合物不具進步性。

23 4.此外，系爭專利請求項第9至第13項所請求之醫藥組合物、  
24 製備方法及用途，並未能進一步界定有別於先前技術之技術  
25 特徵，故同樣不具進步性。

26 (三)聲明：

27 1.訴願決定及原處分關於「請求項7、9至13舉發不成立」部  
28 分，均撤銷。

29 2.被告就第I320783號「雜環化合物」發明專利應為「請求項  
30 7、9至13舉發成立，應予撤銷其發明專利」之處分。

31 四、被告答辯及聲明：

01 (一)原證2至6不足以證明系爭專利請求項7、9至13不具進步性：

02 1.原告雖主張原證2揭示之化合物中，與系爭專利請求項7所請  
03 化合物最接近之先前技術為原證2揭示之化合物B25'，而非  
04 化合物B47，惟依原告111年7月28日所提舉發陳述意見書第2  
05 頁(2)至第5頁記載「系爭專利請求項7與原證2之實施例B47  
06 之區別特徵在於…」可知原告所提舉發之比對基礎確實為化  
07 合物B47，是於舉發及訴願階段之進步性比對基礎化合物確  
08 為B47無誤，原告逕稱比較基礎顯有違誤云云，不足採信。

09 2.比對系爭專利請求項7所請化合物與原證2化合物B25'，可  
10 得二者差異在於烷氧基上連接的結構不同，系爭專利請求項  
11 7所請化合物為1H-喹啉-2-酮，原證2化合物B25' 則為1H-  
12 [1，8] 萘啶-2-酮，即原證2在其雜環上多了一個氮(N)原  
13 子；再者，由原證2請求項1所請範圍可知，通式1中之Z及Q  
14 獨立為N、C或CH，且Z及Q中至少一個必須為N。換言之，原  
15 證2明確排除化合物結構中包含1H-喹啉-2-酮之可能性。由  
16 於原證2揭露的化合物與系爭專利請求項7之化合物在其結構  
17 上有前述差異，故兩者並未具有相同的基本核心部分，亦即  
18 兩者在整體結構上並不類似，原告主張兩者整體結構類似云  
19 云，並不可採。

20 3.原告主張基於原證4、5（即證據5、6）之教示，熟習該項技  
21 術者完全可以選擇以苯環替換原證2揭露化合物B25' 之吡啶  
22 環，輕易完成系爭專利請求項7所請化合物，故不具進步性  
23 云云。惟原證4雖揭露吡啶和苯是相似的分子，在研究吩噻  
24 嗪類抗精神病藥物中，可以稠駢的吡啶環交換苯環；原證5  
25 雖揭露苯、呋喃、吡啶三者的形狀大小相似，理化性質也相  
26 似，三者的互換在藥物的合成設計中應用很多，惟原證4及  
27 原證5為關於生物電子等排原理在藥物分子設計中的應用的一  
28 般性文獻，其等對於電子等排理論作一般性原理的闡述，  
29 僅為一般性之經驗法則，並無揭示或隱含與系爭專利相關之  
30 具體化合物結構與據以可獲致功效之相關內容，其中原證4  
31 僅敘及對於吩噻嗪類抗精神病藥物以稠駢的吡啶環交換苯

環，然而原證2之化合物均不含吩噻嗪的核心結構，由於原證4所述結構與原證2完全不同，該發明所屬技術領域中具有通常知識者無法基於原證4而修飾變更與原證4結構完全不同之原證2之化合物結構，原證5甚至提及「由於分子中所涉及的原子大小、取代基形狀等的改變，該分子在吸收、轉運、代謝等方面也隨之變化，會導致藥效學的複雜情況。此時應作綜合分析，並借助計算機圖像等手段加以確證，而不能輕易下結論，以避免誤導」(第86頁第5點結束語)，亦即原證5已明確敘及生物電子等排理論有其適用限制。因此，該發明所屬技術領域中具有通常知識者縱參考生物電子等排理論，亦無動機將原證2之化合物B25' 中之1H-[1, 8] 萘啶-2-酮變更為系爭專利請求項7所請化合物之1H-喹啉-2酮。

- 4.再者，原證3雖揭露既是部分多巴胺-D<sub>2</sub>激動劑又是特異5-HT重攝取抑制劑的通式(1)苯基哌啶衍生物，惟原證3之化合物的哌啶基左側的苯並噁唑酮(benzoxazolone)片段是通式(1)中的固定結構，此不同於系爭專利的苯並[b]噻吩；另原證3之化合物的哌啶基右側的取代基R亦與系爭專利請求項7所請化合物之1H-喹啉-2-酮的結構不相似(參原證3說明書第5/15頁至第6/15頁)；而原證6係關於非典型抗精神病藥物之一般性文獻，其揭露6種代表性之對多巴胺-D<sub>2</sub>受體、5-HT<sub>2</sub>受體等均有親和力的抗精神病藥物，惟該發明所屬技術領域中具有通常知識者由原證6僅可得知各種化合物均具有哌啶基團，然而哌啶基團左右兩側連接基團與系爭專利請求項7所請化合物並不相同，故該發明所屬技術領域中具有通常知識者根據原證3及6揭露內容，雖會認知到具有多巴胺D<sub>2</sub>受體局部促效活性、5-HT<sub>2</sub>受體拮抗活性等多種活性的廣泛治療範圍藥物在治療精神分裂症和其他中樞神經系統疾病的藥物研發領域之重要性，惟由於原證3及6揭露的藥物與系爭專利請求項7之化合物在整體結構上並不類似，因此，該發明所屬技術領域中具有通常知識者即使進一步參酌原證3及6揭露之內容，仍無動機將原證2之化合物B25' 改變修飾成系爭專利

請求項7之化合物，並預期其可獲致多種活性的廣泛治療範圍功效。

5.另從系爭專利說明書可得知，系爭專利請求項7之化合物(即實例1之化合物)對D<sub>2</sub>受體之親和力K<sub>i</sub>為0.2nM、對5-HT<sub>2A</sub>受體之K<sub>i</sub>為2.3nM以及對羥色胺吸收抑制率為92.4%，該化合物以多種受體為標靶，具有D<sub>2</sub>受體局部促效劑效果、5-HT<sub>2A</sub>受體及拮抗劑效果和羥色胺吸收抑制效果，而具有廣泛治療範圍、對精神分裂症和其他中樞神經系統障礙顯示優異之臨床效果，此並非該發明所屬技術領域中具有通常知識者組合原證2、3、4、5及6所能預期者。

6.綜上，由於原證2、3、4、5及6揭露之化合物與系爭專利請求項7之化合物在整體結構上不類似，不論系爭專利請求項7之化合物是否有無法預期用途或有利效果，皆難謂系爭專利請求項7之化合物不具有進步性。遑論該發明所屬技術領域中具有通常知識者並無動機，根據原證4及5對於電子等排理論作一般性原理的闡述，將原證2之化合物B25'中之1H-[1,8]萘啉-2-酮變更為系爭專利請求項7所請化合物之1H-喹啉-2-酮；該發明所屬技術領域中具有通常知識者即使進一步參酌原證3及6揭露之內容，仍無動機將原證2之化合物B25'改變修飾成系爭專利請求項7的化合物並預期其可獲致之多種活性的廣泛治療範圍功效，故該發明所屬技術領域中具有通常知識者參酌原證2、3、4、5及6所揭露之內容，並無法輕易完成系爭專利請求項7之化合物且預期其具有D<sub>2</sub>受體局部促效劑效果、5-HT<sub>2A</sub>受體拮抗劑效果等多種功效，因此原證2、3、4、5及6之組合不足以證明系爭專利請求項7不具進步性。

7.又系爭專利請求項9所請為一種用於治療或預防中樞神經系統障礙之醫藥組成物，系爭專利請求項10為請求項9之附屬項，系爭專利請求項11所請為一種製備醫藥組成物之方法，系爭專利請求項12所請為一種用途，系爭專利請求項13所請

01 為一種製備雜環化合物之方法，系爭專利請求項9至13為直  
02 接或間接引用記載請求項7之請求項，該等請求項包括其所  
03 引用記載請求項7之所有技術特徵。由於原證2、3、4、5及6  
04 結合既無法證明系爭專利請求項7不具進步性，自不足以證  
05 明具有進一步技術特徵之系爭專利請求項9至13不具進步  
06 性。

07 (二)原證2、3、6至8不足以證明系爭專利請求項7、9至13不具進  
08 步性：

09 1.原告主張原證8揭示一種用於治療精神分裂症之喹諾酮衍生  
10 物，說明書第12頁公開通式(I)化合物，系爭專利請求項7所  
11 揭露化合物1與該通式(I)化合物之核心結構一致，且其取代  
12 基均為1H-喹啉-2-酮。原證8第13頁之反應式-1及實施例1亦  
13 提供與系爭專利實例1相同之製備方法，所屬技術領域中具  
14 有通常知識者於原證2之基礎上，結合具有三種活性之原證3  
15 之苯基哌啶衍生物(即原告所稱之苯基哌啶衍生物)，會得到  
16 啟示進一步根據化合物B25' 的結構進行改進，並結合原證  
17 2、7及8公開之大量化合物和製備方法而得到哌啶環上為苯  
18 並[b]噻吩-4基及烷氧基上連接喹啉酮-7基，亦即系爭專利  
19 請求項7之化合物云云。惟如前述，系爭專利請求項7所請化  
20 合物與原證2化合物B25' 之差異在於烷氧基上連接的結構不  
21 同，系爭專利請求項7所請化合物為1H-喹啉-2-酮，化合物B  
22 25' 則為1H-[1, 8]茶啖-2-酮，即原證2在其雜環上多了一  
23 個氮(N)原子；再者，由原證2請求項1所請範圍可知，通式1  
24 中之Z及Q獨立為N、C或CH，且Z及Q中至少一個必須為N。換  
25 言之，原證2明確排除化合物結構中包含1H-喹啉-2-酮之可  
26 能性。由於原證2揭露的化合物與系爭專利請求項7之化合物  
27 在其結構上有前述差異，故兩者並未具有相同的基本核心部  
28 分，亦即兩者在整體結構上並不類似。原證3雖揭露既是部  
29 分多巴胺-D<sub>2</sub>激動劑又是特異5-HT重攝取抑制劑的通式(1)苯  
30 基哌啶衍生物，惟原證3之化合物的哌啶基左側的苯並噻唑  
31 酮(benzoxazolone)片段是通式(1)中的固定結構，此不同於

01 系爭專利請求項7之化合物的苯並[b]噻吩，另原證3之化合物  
02 物的吡啶基右側的取代基R亦與系爭專利請求項7所請化合物  
03 之1H-喹啉-2\_酮的結構不相似(參原證3說明書第5/15頁至第  
04 6/15頁)。

05 2.又原證7雖揭露具有多巴胺D<sub>2</sub>受體和血清素2A(5HT<sub>2A</sub>)受體拮  
06 抗劑活性之式1化合物，惟原證7之式1化合物的吡啶中的氮  
07 必須與苯並[b]噻吩基中的五員環相連，相對於此，證據1之  
08 化合物B25' 的吡啶中的氮則與苯並[b]噻吩基中的六員環相  
09 連，兩者之喹啉-2(1H)-酮基連接到吡啶環的位點亦不相同，  
10 由於兩者在核心結構上具有差異，該發明所屬技術領域  
11 中具有通常知識者並無動機組合原證2與7。另原證8雖揭露  
12 具有阻斷多巴胺能受體的神經傳導作用活性且帶有弱腎上腺  
13 素阻斷活性之式1化合物，其式1化合物中與吡啶環連接的烷  
14 氧基上連結喹啉-2(1H)-酮基，惟另一側與吡啶環連接的R基  
15 團為經各種取代之苯基，此為單環結構，系爭專利請求項7  
16 之化合物則為苯並[b]噻吩基，即為雙環結構，二者完全不  
17 同。即使進一步參酌原證3及6揭露之內容，仍無動機將原證  
18 2之化合物B25' 改變修飾成系爭專利請求項7之化合物並預  
19 期其可獲致多種活性的廣泛治療功效。準此，該發明所屬技  
20 術領域中具有通常知識者參酌原證2、3、6至8所揭露之內  
21 容，並無法輕易完成系爭專利請求項7之化合物且預期其具  
22 有D<sub>2</sub>受體局部促效劑效果、5-HT<sub>2A</sub>受體拮抗劑效果等多種功  
23 效，因此原證2、3、6至8之結合不足以證明系爭專利請求項  
24 7不具進步性。

25 3.又系爭專利請求項9至13為直接或間接引用記載請求項7之請  
26 求項，該等請求項包括其所引用記載請求項7之所有技術特  
27 徵。由於原證2、3、6至8之結合既無法證明系爭專利請求項  
28 7不具進步性，自不足以證明具有進一步技術特徵之系爭專  
29 利請求項9至13不具進步性。

30 (三)聲明：原告之訴駁回。

31 五、參加人答辯及聲明：

01 (一)原證2至6之組合不足以證明系爭專利請求項7、9至13不具進  
02 步性：

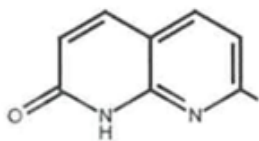
03 1.原告於舉發階段主張之比較基礎確為原證2(即證據1)揭示之  
04 化合物B47，且原告於訴願理由書中亦未明確提及比較基礎  
05 為原證2揭示之「化合物B25'」，故原處分及訴願決定以原  
06 證2揭示之化合物B47作為比較基礎，並無違誤。

07 2.原證2所載通式1範圍極廣，包含成千上萬種潛在之化合物，  
08 且其所揭示之具體化合物結構亦多達數百個之多，原告並未  
09 說明為何所屬技術領域中具有通常知識者於參考原證2後，  
10 可從成千上萬個潛在化合物以及數百個具體化合物中直接著  
11 眼於實施例B25'，故原告主張所屬技術領域中具有通常知  
12 識者可從原證2揭示之眾多化合物中直接著眼於實施例B2  
13 5'云云，顯為後見之明，並不可採。

14 3.縱以原證2揭示之化合物B25' 作為比較基礎，由於該化合物  
15 B25' 與系爭專利請求項7所請化合物在基本核心部分之差異  
16 與系爭專利核准時98年版專利審查基準第二篇第十章5.3.1  
17 化合物請求項一節例示相同，皆為雜環上少一個氮(N)原  
18 子，故依系爭專利核准時之專利審查基準，原證2揭示之化  
19 合物B25' 與系爭專利請求項7所請化合物並不類似，不論系  
20 爭專利請求項7所請化合物是否有無法預期的用途或有利效  
21 果，該化合物具有進步性。原告主張原證2作為先前技術，  
22 足以證明系爭專利請求項第7項化合物1之結構與原證2揭示  
23 之化合物B25' 結構類似云云，顯與上開專利審查基準之規  
24 定抵觸，自無可取。

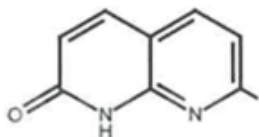
25 4.原告雖主張由於原證2揭示化合物B25' 之D<sub>2</sub>內在活性為2  
26 1%，較原證2中文譯文第73頁所稱優選之30至50%之D<sub>2</sub>內在活  
27 性為差，所屬技術領域中具有通常知識者應更有理由嘗試透  
28 過一般性原理改良云云。惟依原證2之中文譯文說明書第73/  
29 341頁至第87/341頁表1、2揭示之眾多化合物中，除去未測  
30 試D<sub>2</sub>內在活性者，至少有109種化合物之D<sub>2</sub>內在活性較化合

01 物B25' 之21%為低，按原告邏輯，所屬技術領域中具有通常  
02 知識者將具動機針對上述109種化合物進行改良而無任何理  
03 由自其他選項之化合物中選擇化合物B25'，如非參酌系爭  
04 專利請求項7所請化合物產生後見之明，實無可能從原證2例  
05 示為數眾多之化合物中刻意選擇功效不上不下之化合物B2  
06 5' 進行改良。況縱使所屬技術領域中具有通常知識者碰巧  
07 自原證2例示眾多化合物中選擇化合物B25' 進行改良，原告  
08 亦未敘明為何僅針對該化合物B25' 中  
09



10 之右半邊環進行變更而未著眼於左半邊環或化合物B25' 上  
11 其他結構之理由。故原告上開主張顯係參酌系爭專利請求項  
12 7所請化合物後所生後見之明，不足為採。

- 13 5.原證2請求項1已清楚界定通式1化合物中Z及Q中至少一個必  
14 須為N，換言之，原證2已排除Z及Q皆為-CH之情形，所屬技  
15 術領域中具有通常知識者因而不會將原證2揭示之化合物B2  
16 5' 中  
17



18 之右半邊環上之N變更為C，蓋此舉將造成與原證2之技術思  
19 想有所違背。因此，即使所屬技術領域中具有通常知識者真  
20 可從原證2例示之眾多化合物中選擇化合物B25' 進行改良，  
21 按原證2所教示「通式1化合物中Z及Q中至少一個必須為  
22 N」，所屬技術領域中具有通常知識者理應使化合物B25' 中  
23 對應於通式1之Q及Z位置上者之至少一個為N，而不會使化  
24 合物B25' 中對應於通式1之Q及Z位置上者均不為N。故原告所  
25 稱顯為無視原證2明確排除通式1化合物中Z及Q皆不為N之  
26 情形。甚且，原證4、5僅為關於生物電子等排理論之一般性介  
27 紹，並無任何內容涉及系爭專利請求項7所請化合物，亦未  
28 具體論述原證2揭示之化合物B25' 之結構應如何修飾變更，

此外，原證4僅敘及關於吩噻嗪類抗精神病用化合物之技術思想，原證5亦已明確提及對電子等排理論係有限制，且不一定可自一化合物中轉用至另一化合物，尤其係各化合物間存在複數差異之情形，是所屬技術領域中具有通常知識者顯然無法憑藉原證4、5之一般性介紹而產生動機或得知如何對原證2揭示之化合物B25'之結構進行修飾或變更。

6. 原證3、6揭示之化合物結構與系爭專利請求項7所請化合物不同，且原告並未表明所屬技術領域中具有通常知識者會參考整體結構與原證2相異之原證3、6。縱使參考原證3、6至多僅能得知多巴胺D<sub>2</sub>受體局部促效活性等可為潛在地選擇抗精神病藥物之指標，並無法據以針對具有完全不同結構之原證2揭示之化合物B25'進行化合物之選擇或研究，亦無法萌生修飾或變更原證2揭示之化合物B25'之動機，更遑論將其修飾成系爭專利請求項7之化合物。原告完全忽視上述差異，逕稱所屬技術領域中具有通常知識者可據此從揭示無數種化合物之原證2中著眼於化合物B25'，並對其進行結構上之修飾或變更，使其成為系爭專利請求項7所請化合物，實屬後見之明，顯不足採。況原證2已明確排除通式1化合物中Z及Q皆不為N之情形，故所屬技術領域中具有通常知識者將不會修飾或變更原證2揭示之化合物B25'之結構，使其成為系爭專利請求項7所請化合物。

7. 系爭專利請求項7所請化合物至少可同時獲致之D<sub>2</sub>受體局部促效劑效果、5-HT<sub>2A</sub>受體拮抗劑效果和羥色胺吸收抑制效果，相對於此，原證2僅測試化合物對於D<sub>2</sub>受體的親和力和內在活性，並未揭示5-HT<sub>2A</sub>受體拮抗劑效果和羥色胺吸收抑制效果。易言之，因原證2完全未揭示原證2之化合物具有羥色胺吸收抑制效果，所屬技術領域中具有通常知識者於參考原證2後，實可理解原證2之化合物雖然可與其他活性劑一同使用，但原證2之化合物本身並未預期可獲致羥色胺吸收抑制效果。是以，所屬技術領域中具有通常知識者於參考原證

2後，並無動機變更原證2之化合物本身結構以謀求其他效果，當然更無法據以預期當進行該等變更時可獲致何種功效。而原證3至6亦未敘及化合物至少可同時具D<sub>2</sub>受體局部促效劑效果、5-HT<sub>2A</sub>受體拮抗劑效果和羥色胺吸收抑制效果。是以原證2至6均至少未完全揭露系爭專利請求項7所請化合物之D<sub>2</sub>受體局部促效劑效果、5-HT<sub>2A</sub>受體拮抗劑效果和羥色胺吸收抑制效果。故系爭專利請求項7所請化合物並非通常知識者依原證2至6所能輕易完成，應具有進步性。

8.此外，系爭專利請求項9至13所請醫藥組合物、製備方法及用途，因具備系爭專利請求項7之所有技術特徵，基於上述相同理由，相對於原證2至6亦均具進步性。

(二)原證2、3、6至8之組合不足以證明系爭專利請求項7、9至13不具進步性：

1.關於原證2與系爭專利之差異、所屬技術領域中具有通常知識者無法輕易著眼於原證2之實施例B25' 之理由、原證2揭示之化合物B25' 與系爭專利請求項7所請化合物並不類似、所屬技術領域中具有通常知識者並無動機將原證2揭示之化合物B25' 進行改良之理由等等，均如前所述。

2.原證7公開之化合物中Z雖可為N或CH，惟其必須與化合物左側雙環結構中之五員環相連，且原證7公開之所有化合物均具此連結，顯見該連結乃原證7之中心技術思想，對原證7之化合物而言為不可或缺之核心結構，而於哌吡上鍵結單環之苯基結構則為原證8之化合物之必要技術特徵。反觀原證2揭示之化合物B25' 中，哌吡上之氮係與苯並[b]噻吩基中之六員環相連者，且該苯並[b]噻吩基為雙環結構，與原證7、8所示之核心結構皆不相同，所屬技術領域中具有通常知識者顯無動機組合原證2、7、8之技術思想。就算所屬技術領域中具有通常知識者將原證2、7、8強加組合亦會根據原證7之教示，改變化合物B25' 中哌吡與苯並[b]噻吩基之連接位點，或根據原證8之教示，將化合物B25' 中雙環之苯並[b]

噻吩基置換為單環之苯基。原告完全忽視原證7、8之中心技術思想及原證2與原證7、8間之差異，任意擷取化合物中之結構而強加拼湊，無非僅係知悉系爭專利請求項7所請化合物後所產生後見之明。更遑論原證2已明確排除通式1化合物中Z及Q皆不為N之情形，所屬技術領域中具有通常知識者將不會依原證7、8之教示修飾或變更原證2揭示之化合物B2 5' 結構，使其成為系爭專利請求項7所請化合物。而原證2、3、6不具組合動機之理由，及系爭專利請求項7所請化合物之功效，以及所屬技術領域中具有通常知識者基於原證2、3、6無法預期系爭專利請求項7所請化合物功效，均已如前述。原證7、8亦完全未敘及化合物至少可同時具D<sub>2</sub>受體局部促效劑效果、5-HT<sub>2A</sub>受體拮抗劑效果和羥色胺吸收抑制效果，所屬技術領域中具有通常知識者縱使進一步參酌原證7、8，亦無法預期系爭專利請求項7所請化合物之功效。是以系爭專利請求項7所請化合物並非通常知識者依原證2、3、6至8所能輕易完成，應具有進步性。

3. 又系爭專利請求項9至13所請醫藥組合物、製備方法及用途，因具備系爭專利請求項7之所有技術特徵，基於上述相同理由，相對於原證2、3、6至8亦具有進步性。

(三)聲明：原告之訴駁回。

六、本院判斷：

(一)應適用之法令：

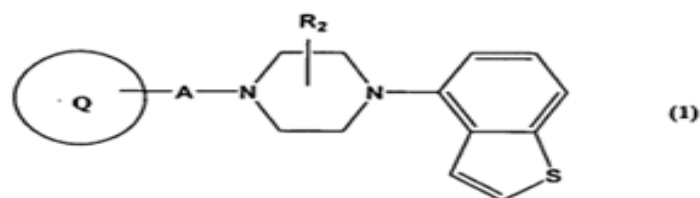
按發明專利權得提起舉發之情事，依其核准審定時之規定，專利法第71條第3項本文定有明文。本件系爭專利申請日為95年4月11日，主張優先權日為94年4月14日，核准審定日為98年12月4日，是系爭專利有無撤銷之原因，自應以其核准審定時所適用之92年2月6日修正公布、93年7月1日施行之專利法(下稱核准時專利法)為斷。

(二)系爭專利技術分析：

1. 系爭專利技術內容：

本發明提供一種以通式(1)表示之化合物：

01



02

其中以下式表示之環Q

03



04

(其中

05



06

表示 $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 或 $-\text{CH}=\text{N}-$ )；該環Q可具有至少一個選自低級烷基基團、低級烯基基團等等之取代基；

08

09

$\text{R}_2$ 表示氫原子或低級烷基基團；

10

和A表示 $-\text{O}-\text{A}_1-$ (其中 $\text{A}_1$ 表示可經羥基基團取代之伸烷基基團

11

〔其中伸烷基基團可包含一個氧原子〕或低級伸烯基基團)

12

或低級伸烷基基團或其鹽。本發明之化合物具有包括中樞神

13

經系統障礙的廣泛治療範圍之精神障礙，沒有副作用且高安

14

全(參系爭專利【摘要】)。

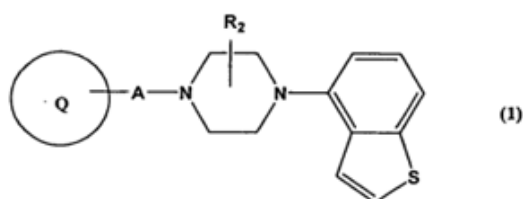
15

本發明提供一種以上述式(1)表示之雜環化合物或其鹽作為藥物的用途。特別提供的是一種以上述式(1)表示之雜環化合物或其鹽作為一種多巴胺 $\text{D}_2$ 受體局部促效劑及/或羥色胺 $5\text{-HT}_2$ 受體拮抗劑及/或腎上腺素 $\alpha_1$ 受體拮抗劑及/或羥色胺吸收抑制劑(或羥色胺再吸收抑制劑)的用途(參系爭專利【發明內容】，說明書第18頁)

21

2.系爭專利主要化學式：

22



23

3.系爭專利申請專利範圍分析：

系爭專利公告時申請專利範圍共計13項，其中請求項1、9、11至13為獨立項，其餘均為附屬項，參加人於系爭專利舉發過程提出110年10月25日更正本，業經被告於舉發審定時准予更正，並於111年10月1日公告(本院卷1第65至72頁)。更正後系爭專利請求項1至6、8業經刪除，而兩造爭執之請求項7、9至13內容如下：

【請求項7】

7-[4-(4-苯並[b]噻吩-4-基-哌咩-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮，或其鹽。

【請求項9】

一種用於治療或預防中樞神經系統障礙之醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第7項之雜環化合物，作為活性成分和醫藥上可接受的載體。

【請求項10】

如申請專利範圍第9項之醫藥組成物，其係用於治療或預防選自下列之中樞神經系統障礙：精神分裂症；難治型、頑固性或慢性的精神分裂症；情緒障礙(emotional disturbance)；精神病性障礙(psychotic disorder)；情緒障礙(mood disorder)；第一型躁鬱症(bipolar I type disorder)；第二型躁鬱症(bipolar II type disorder)；抑鬱症；內發性抑鬱；重度抑鬱症；沮喪(melancholy)和難治型憂鬱症(refractory depression)；輕鬱症(dysthymic disorder)；循環情緒症(cyclothymic disorder)；恐慌發作(panic attack)；驚懼症；廣場恐怖；社交恐懼症(social phobia)；強迫行為疾病；創傷後壓力症(post-traumatic stress disorder)；廣泛性焦慮症(generalized anxiety disorder)；急性壓力症(acute stress disorder)；歇斯底里症；身體化症(somatization disorder)；轉化症(conversion disorder)；疼痛症(pain disorder)；疑病症；偽病症(factitious disorder)；解離

症(dissociative disorder)；性功能障礙；性慾望障礙症(sexual desire disorder)；性興奮障礙症(sexual arousal disorder)；勃起障礙；神經性厭食症；神經性貪食症(bulimia nervosa)；睡眠障礙；適應障礙(adjustment disorder)；酒精濫用(alcohol abuse)；酒精中毒(alcohol intoxication)；藥癮；興奮劑中毒(stimulant intoxication)；麻醉癮；快感缺乏(anhedonia)；性快感缺失；精神或心智肇因之快感缺乏；與抑鬱症有關之快感缺乏；與精神分裂症有關之快感缺乏；譫妄；認知障礙(cognitive impairment)；與阿耳滋海默症、帕金森氏病症和其他神經退化性疾病有關之認知障礙；由阿耳滋海默症、帕金森氏病症和相關之神經退化性疾病引起之認知障礙；精神分裂症之認知障礙；由難治型、頑固性或慢性的精神分裂症引起之認知障礙；嘔吐；動暈症(motion sickness)；肥胖；偏頭痛；痛（疼痛）；心理遲滯；自閉症(autism disorder)(自閉)；杜雷氏症(Tourette's disorder)；抽動障礙(tic disorder)；注意力不足/過動障礙症；行為障礙症(conduct disorder)；和唐氏症候群。

**【請求項11】**

一種製備醫藥組成物之方法，其包含混合如申請專利範圍第7項之雜環化合物或其鹽與醫藥上可接受的載體。

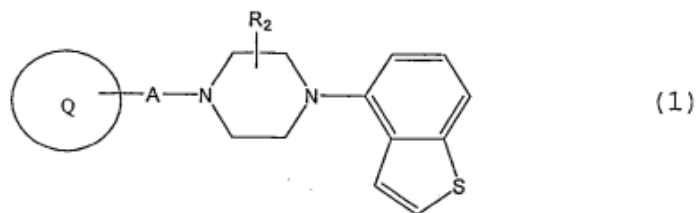
**【請求項12】**

一種如申請專利範圍第7項之雜環化合物或其鹽之用途，其係用於製備作為多巴胺D<sub>2</sub>受體局部促效劑及/或羥色胺5-HT<sub>2A</sub>受體拮抗劑及/或腎上腺素 $\alpha_1$ 受體拮抗劑及/或羥色胺吸收抑制劑及/或羥色胺再吸收抑制劑之藥物。

**【請求項13】**

一種製備以式(1)表示的雜環化合物之方法：

01



02

[其中以下式表示之環Q

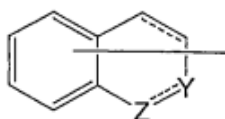
03



04

表示

05



06

(其中

07



08

表示-NH-CH<sub>2</sub>-、-N=CH-、-CH<sub>2</sub>-NH-或-CH=N-；和在包含Z和Y

09

的雜環骨架的3-位置和4-位置之間的碳-碳鍵

10



11

表示單鍵或雙鍵)；環Q可具有至少一個取代基，該取代基

12

係選自C1-C6烷基基團、C2-C6烯基基團、C2-C6炔基基團、

13

羥基基團、C1-C6烷氧基基團、鹵化C1-C6烷基基團、C6-C12

14

芳基基團、C6-C12芳基C1-C6烷基基團、C6-C12芳基C1-C6烷

15

氧基基團、C6-C12芳羰基基團、C2-C6烯氧基基團、C1-C6烷

16

醯基基團、C1-C6烷醯氧基基團、C3-C8環烷基基團、C3-C8

17

環烷基C1-C6烷基基團、鹵素原子、可具有C1-C6烷基基團之

18

胺甲醯基基團、羧基基團、C1-C6烷氧羰基基團、可具有C1-

19

C6烷醯基基團之胺基基團、硝基基團、羥基C1-C6烷基基

20

團、可具有C1-C6烷基基團之胺基C1-C6烷基基團、噻吩基基

21

團、包含1至2個氮原子之飽和3-至8-員雜單環基團-取代之C

22

1-C6烷基基團和酮基基團；R<sub>2</sub>表示氫原子或C1-C6烷基基

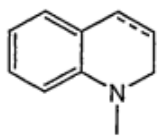
23

團；和A表示-O-A1-(其中A1表示可經羥基基團取代之伸烷基

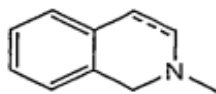
24

基團(其中伸烷基基團可包含一個氧原子)或C2-C6伸烯基基

團)或C1-C6伸烷基基團；其先決條件為當A表示C1-C6伸烷基基團時，該環Q表示選自下列之雙環基團：



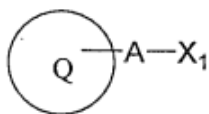
和



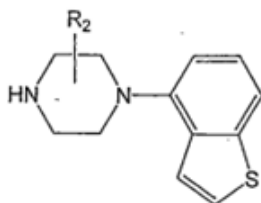
(其中碳-碳鍵

=====

表示單鍵或雙鍵) ]或其鹽，其特徵在於包含一種以下式表示之化合物：



(其中該環Q和A與上述定義相同，和X1表示鹵素原子或其引起與鹵素原子相同取代反應之基團)或其鹽與一種以下式表示之化合物之反應：



(其中R2與上述定義相同)或其鹽，其中上述式(1)化合物如申請專利範圍第7項所定義。

### (三)舉發證據技術分析：

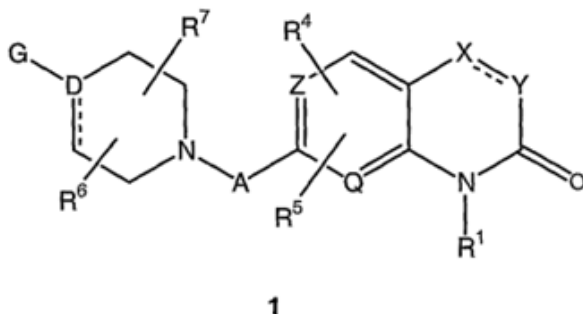
如附表所示舉發證據(原證2至8)之公告或公開日，均早於系爭專利之優先權日(西元2005年4月14日)，故可作為系爭專利優先權日前之先前技術，先予敘明。

#### 1.原證2(即證據1)：

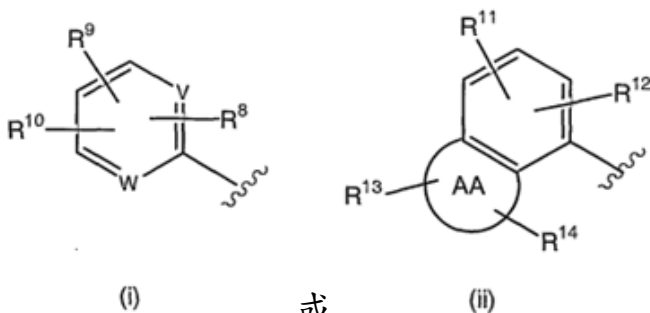
原證2說明書第1頁第6至12行揭示[1,8]萘啶-2-酮類和相關化合物、這類化合物的製備方法、含有它們的藥物組合物和這些化合物在治療精神分裂症和其他中樞神經系統(CNS)疾病中的應用。該等[1,8]萘啶-2-酮類和相關化合物結合多巴胺D<sub>2</sub>受體。它們中的某些表現出作為D<sub>2</sub>受體的部分激動藥

的活性，而其中的其它化合物表現出作為這類受體的拮抗劑的活性。

原證2說明書第1頁第24行至第3頁第20行揭示通式1的化合物及這類化合物的藥物上可接受的鹽：



其中G為：



A為 $-(CH_2)_m-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_mO-$ 或 $-(CH_2)_mNH-$ ，其中m為2-5的整數且其中 $-(CH_2)_m-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_mO-$ 或 $-(CH_2)_mNH-$ 的碳或氮原子之一或兩個可以任選和獨立地被一個或兩個獨立地選自氟和甲基的取代基取代或被與同一碳原子連接的兩個取代基取代，這兩個取代基與它們所連接的碳一起形成螺環丙基或螺環丁基環；

D為N、C或CH，條件是當D為N時，每個與D共價結合的碳原子通過單鍵連接；

Z與Q獨立為N、C或CH，條件是Z和Q中至少一個為N；

$-X---Y-$  為 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-NH-$ 、 $-NH-CH_2-$ 、 $-N=CH-$ 、 $-CH=N-$ 、 $-O-CH_2-$ 或 $-CH_2-O-$ ，其中 $-X---Y-$ 可以在任意可利用的結合位置上任選被1-4個取代基 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^3$ 和 $R^{3'}$ 取代；

V和W獨立為N、C或CH；

環AA為飽和或不飽和的5-、6-或7-元碳環，其中不與基團(i i)的苯并環共有的環AA的碳原子中的1、2或3個可以任選和獨立地被氮、氧或硫原子取代；

$R^1$ 為氫、 $-C(=O)CH_3$ 或 $(C_1-C_3)$ 烷基；

$R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^3$ 和 $R^{3'}$ 獨立地選自氫、鹵素、氰基、氧代、羥基、 $-C(=O)CH_3$ 、 $(C_1-C_4)$ 烷基和 $(C_1-C_4)$ 烷氧基，其中 $(C_1-C_4)$ 烷基、 $(C_1-C_4)$ 烷氧基和 $-C(=O)CH_3$ 的烷基部分可以任選被1-3個氟原子取代且還可以任選被氨基或羥基取代基取代；

$R^4$ 和 $R^5$ 獨立地選自氫、鹵素、氰基、羥基、 $-C(=O)CH_3$ 、 $(C_1-C_4)$ 烷基和 $(C_1-C_4)$ 烷氧基，其中 $(C_1-C_4)$ 烷基、 $(C_1-C_4)$ 烷氧基和 $-C(=O)CH_3$ 的烷基部分可以任選被1-3個氟原子取代且還可以任選被氨基或羥基取代基取代；

$R^6$ 和 $R^7$ 獨立地選自氫和甲基；

$R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 和 $R^{12}$ 獨立地選自氫、鹵素、 $-C(=O)CH_3$ 、 $(C_1-C_4)$ 烷基和 $(C_1-C_4)$ 烷氧基、芳基和芳氧基，其中 $(C_1-C_4)$ 烷基、 $(C_1-C_4)$ 烷氧基和 $-C(=O)CH_3$ 的烷基部分和所述的芳基和芳氧基部分可以任選被1-3個氟原子取代且還可以任選被氨基或羥基取代基取代；

$R^{13}$ 和 $R^{14}$ 獨立地選自氫、鹵素、氰基、氧代、羥基、 $-C(=O)CH_3$ 、 $(C_1-C_4)$ 烷基和 $(C_1-C_4)$ 烷氧基，其中 $(C_1-C_4)$ 烷基、 $(C_1-C_4)$ 烷氧基和 $-C(=O)CH_3$ 的烷基部分可以任選被1-3個氟原子取代且還可以任選被氨基或羥基取代基取代。

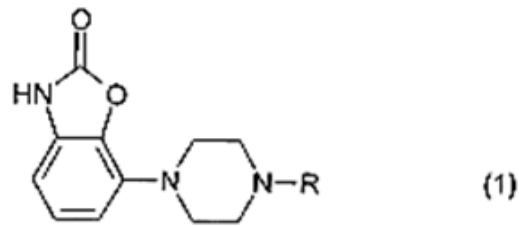
又原證2說明書第70頁第17至23行揭示治療焦慮、抑鬱症、精神分裂症和其它障礙的方法，係將該等新化合物和其它活性劑(例如NK<sub>1</sub>受體拮抗劑、三環抗抑鬱藥、5HT<sub>1D</sub>受體拮抗劑或5-羥色胺再吸收抑制劑)作為同一藥物組合物中的組成部分共同給藥。說明書第73頁第20至24行揭示化合物優選表

現出至少1%-90%的內在活性，更優選至少10%-90%的活性，更優選至少10%-80%的活性，更優選至少20%-60%的內在活性，甚至更優選至少30%-50%的內在活性。說明書第73頁第30行至第343頁第21行記載實施例化合物及多巴胺D<sub>2</sub>受體結合試驗表現出的K<sub>i</sub>值與D<sub>2</sub>內在活性測試結果，其中實施例B47為7-[4-(4-萘-1-基-哌嗪-1-基)-丁氧基]-1H-[1,8]萘啶-2-酮，D<sub>2</sub> K<sub>i</sub>及內在活性分別為0.3nM及44%，實施例B25'為7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)-丁氧基]-1H-[1,8]萘啶-2-酮，D<sub>2</sub> K<sub>i</sub>及內在活性分別為1.0nM及21%。

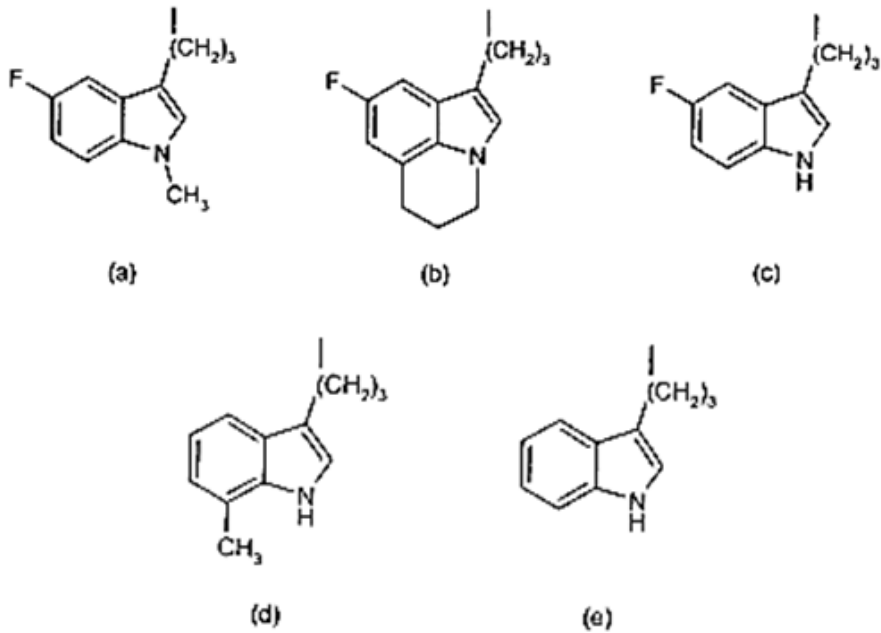
## 2.原證3（即證據2）：

原證3說明書第2/15頁第22行至第3/15頁第2行揭示部分多巴胺-D<sub>2</sub>受體激動劑不僅顯示了靈活的調整作用和有利的副作用特徵，而且它們在相關動物模型中顯示了顯著的抗焦慮藥特徵。去甲腎上腺素和/或5-羥色胺的重攝取抑制劑具有更顯著的抗抑鬱特徵。現已發現，當兩種活性被結合在一種藥用製劑中時，這樣的製劑允許完全治療所有疾病症狀（如精神分裂症陽性和陰性症狀）。說明書第3/15頁第25至29行揭示在一個分子中具有部分多巴胺-D<sub>2</sub>活性和5-羥色胺和/或去甲腎上腺素重攝取抑制活性的化合物，或由具有部分多巴胺-D<sub>2</sub>活性和5-羥色胺和/或去甲腎上腺素重攝取抑制活性的化合物組合組成的藥用製劑，被微量透析試驗證實，在體內同時顯示了所有三種活性（分別兩種活性）。說明書第4/15頁第16至20行揭示在預測抗精神病、抗抑鬱和抗焦慮活性的動物模型中將部分多巴胺-D<sub>2</sub>受體激勵活性與5-羥色胺和/或去甲腎上腺素重攝取抑制活性結合的藥用製劑的廣泛功效，清楚地強調與5-HT和/或NA抑制活性的抗抑鬱作用結合的多巴胺介導的神經傳遞的動態調節用於治療許多共同發病的精神病學疾病的可能用途。說明書第5/15頁第14行至第6/15頁第6行揭示可以使用的單個化合物是既是部分多巴胺-D<sub>2</sub>激動

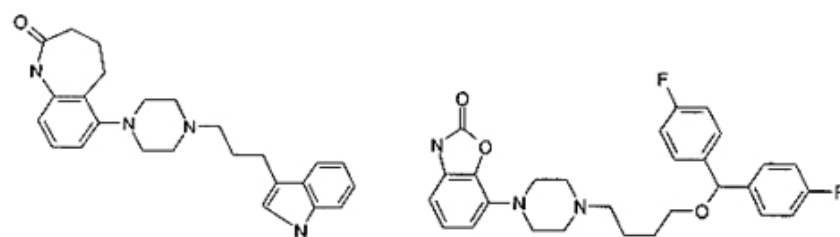
劑、又是特異5-HT重攝取抑制劑的化合物，例如具有通式(1)的苯基哌嗪衍生物以及它們的鹽：



其中R由(a)、(b)、(c)、(d)或(e)部分組成。

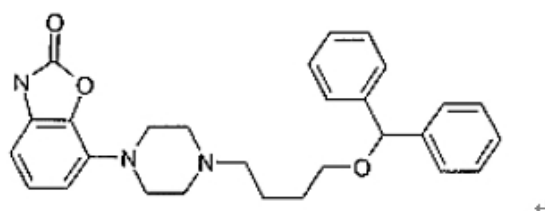


此外，根據本發明可以使用的單個化合物是具有所有三種活性的化合物：部分多巴胺-D<sub>2</sub>激動作用、5-HT重攝取抑制劑作用和NA重攝取抑制作用，例如具有以下給出結構的苯基哌嗪衍生物。



實例 2a

實例 2b



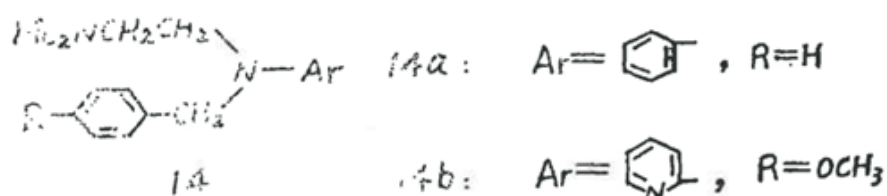
實例 2c

### 3. 原證4（即證據5）：

原證4第7頁左欄第1至5行揭示生物電子等排原理可表述為比較分子或基團的空間、電性和分子軌道得到的相似性的總和。生物電子等排體則是能夠導致廣泛類似的生物性質產生的有著物理和化學類似性的分子或基團。第10頁下半頁接續第2頁下半頁揭示吡啶環與苯環的交換，吡啶與苯是相似的分

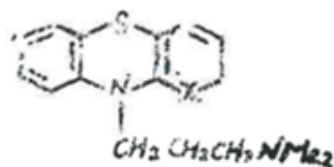
子，從結構上可看出兩者具有等電子構型，前者的三價氮-N=和後者的次甲基-CH=的電子數相等。缺電子吡啶環的電負性較大的氮原子，可以和水形成氫鍵，水溶性較大。這對生理活性有決定作用。

例如，用吡啶環取代苯苄胺(14a)的苯基，得到一種抗組胺藥最強的美吡拉敏(14b)。



在研究吩噻嗪類抗精神病藥物中，以稠駢的吡啶環交換苯環，可由丙嗪(15a)改造成有類似活性的丙氮嗪(15b)。

01

15a :  $\text{X}=\text{CH}$ 15b :  $\text{X}=\text{N}$ 

02

03

04

稠駢的吡啶環與苯環的交換，在非甾體消炎鎮痛藥的分子設計中也得到了應用，例如，普拉洛芬（Pranoprofen）和2-

05

#### 4.原證5（即證據6）：

06

07

08

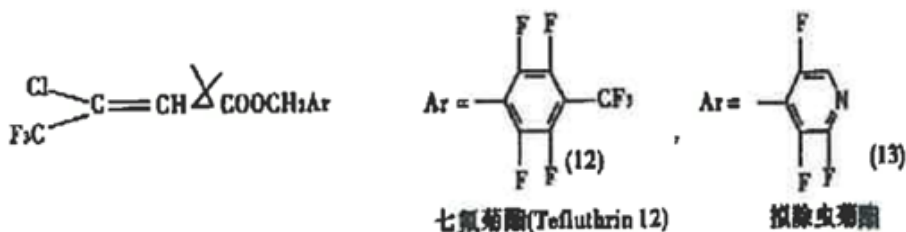
原證5第85頁倒數第3行至第86頁第8行揭示苯、呋喃、吡啶三者的形狀大小相似，理化性質也相似，三者的互換在藥物的合成設計中應用很多。

09

10

七氟菊酯(Tefluthrin 12)(12)和已申請專利的擬除蟲菊酯(13)便是苯基和吡啶基交換的例子之一。

11



12

13

14

在合成多巴胺激動劑中，具有相似氫鍵能力的吡咯環與苯酚上-OH也是一對很好的電子等排體。



15

16

17

18

19

原證5第86頁第11至14行揭示由於分子中所涉及的原子大小、取代基形狀等的改變，該分子在吸收、轉運、代謝等方面也隨之發生變化，會導致藥效學的複雜情況。此時應作綜合分析，並借助計算機圖像等手段加以確證，而不能輕易下結論，以避免誤導。

20

#### 5.原證6（即證據7）：

21

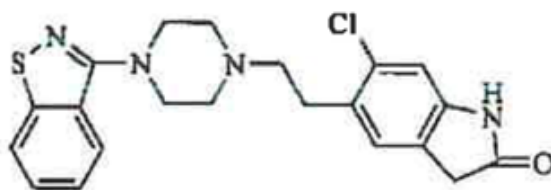
22

23

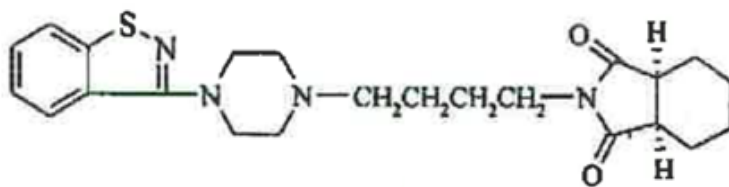
24

原證6第447頁左欄揭示以藥物在5-HT<sub>2A</sub>與D<sub>2</sub>受體的pK<sub>i</sub>的比值來劃分，比值大於1.12為非典型抗精神病藥物，比值小於1.09為典型的抗精神病藥物。第449頁左欄第10行至右欄第25行揭示齊拉西酮（ziprasidone）對多巴胺D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>、5-

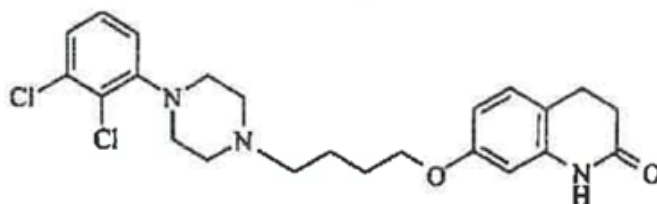
HT<sub>2C</sub>、5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>1D</sub>和  $\alpha_1$  腎上腺素受體的親和性都很強，  
且與中樞系統多巴胺D<sub>2</sub>受體的親和力是與5-羥色胺（5-HT<sub>2</sub>）受體的11倍。



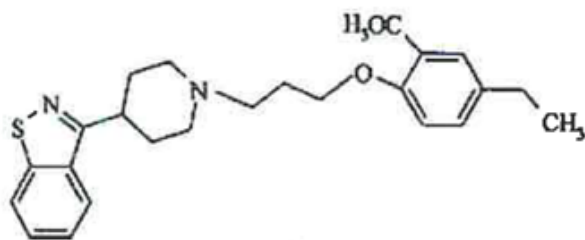
哌羅匹隆（perospirone）是以苯并異噻唑為骨架的抗精神病藥，具有抗多巴胺D<sub>2</sub>和抗5-HT<sub>2</sub>作用，即所謂的5-羥色胺-多巴胺拮抗劑（SDA）。對作用機制的研究發現，其對大腦皮質5-HT<sub>2</sub>、紋狀體D<sub>2</sub>受體和腦內組胺H<sub>1</sub>、5-HT<sub>1A</sub>、腎上腺素  $\alpha_1$ 、D<sub>1</sub>及  $\alpha_2$  受體均有親和性。



阿立哌唑（aripiprazole）為突觸前多巴胺自身受體激動劑，其與D<sub>2</sub>受體的親和力高，而與D<sub>1</sub>受體的親和力低，且與受體的結合較奇特：部分拮抗D<sub>2</sub>和5-HT<sub>1A</sub>受體且潛在地拮抗5-HT<sub>2A</sub>受體。



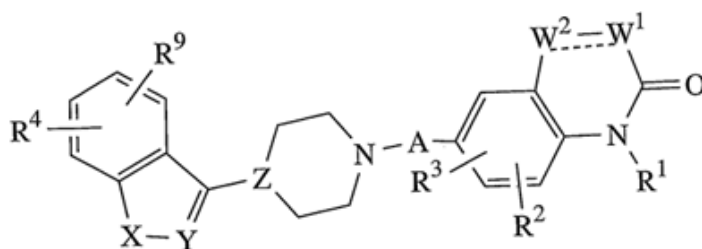
iloperidone是一個新的廣譜抗精神病藥，為5-羥色胺-多巴胺拮抗劑（SDA）。iloperidone對5-HT<sub>2</sub>受體具有較高的親和力，對D<sub>2</sub>受體的親和力較弱，對  $\alpha_1$  腎上腺素能受體的親和力很高。



## 02 6.原證7（即證據3）：

03 原證7說明書第1頁第1行至第4頁第15行揭示用於治療精神分  
 04 裂症的雜環取代的哌嗪，其顯示作為多巴胺D<sub>2</sub>受體和血清素  
 05 2A(5HT<sub>2A</sub>)受體拮抗劑的活性，涉及式1化合物：

06



07

1

08 其中X是S、O、SO、SO<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>或R<sup>10</sup>；Y是N或CH；Z是N或CH；

09 A是-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>11</sup>-或-

10 (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>)-，其中R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>分別選自被1-3個氟原子任  
 11 選取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、被1-3個氟原子任選取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷  
 12 氧基、羥基和氨基烷基；

13 或R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>與和它們相連的碳一起形成羰基；m是1-4的整  
 14 數；

15 R<sup>4</sup>和R<sup>9</sup>分別選自H、被1-3個氟原子任選取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、  
 16 被1-3個氟原子任選取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基、鹵素、硝基、氰  
 17 基、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基氨基和二(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基氨基；

18 或當X是NR<sup>10</sup>時，R<sup>4</sup>和R<sup>9</sup>之一可與和它相連的碳一起，和與R<sup>1</sup>  
 19 <sup>0</sup>和與它相連的N一起形成雜環，該雜環含有4-7個環單元，  
 20 其中1-3個環單元是選自N、O和S的雜原子，其餘環單元是

01 碳，其前提是，當 $R^{11}$ 與 $R^4$ 和 $R^9$ 之一形成環時， $R^4$ 和 $R^9$ 中另一  
02 個不存在；

03  $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 分別選自H、被1-3個氟原子任選取代的 $(C_1-C_4)$ 烷基  
04 和被1-3個氟原子任選取代的 $(C_1-C_4)$ 烷氧基；

05  $R^1$ 是H、被1-3個氟原子取代的 $(C_1-C_4)$ 烷基、芳基、-  
06  $C(O)R^{14}$ ，其中 $R^{14}$ 是芳基、 $(C_1-C_4)$ 烷基、芳基- $(C_1-C_4)$ 烷基-  
07 或雜芳基- $(C_1-C_4)$ 烷基-，其中芳基- $(C_1-C_4)$ 烷基-或雜芳基-  
08  $(C_1-C_4)$ 烷基-的烷基部分可被1-3個氟原子任選取代，和其  
09 中這些基團的芳基和雜芳基部分可被一個或多個取代基，優  
10 選0-2個取代基任選取代，該取代基分別選自鹵素、硝基、  
11 氨基、氰基、被1-3個氟原子任選取代的 $(C_1-C_6)$ 烷基和被1-  
12 3個氟原子任選取代的 $(C_1-C_6)$ 烷氧基；

13  $R^2$ 和 $R^3$ 分別選自H、鹵素、 $(C_1-C_4)$ 烷基、 $(C_1-C_4)$ 烷氧基、芳  
14 基、芳基- $(C_1-C_4)$ 烷基-、雜芳基和雜芳基- $(C_1-C_4)$ 烷基-，  
15 其中 $(C_1-C_4)$ 烷基和 $(C_1-C_4)$ 烷氧基的烷基部分可被1-3個氟原  
16 子任選取代，還可獨立地被氨基或羥基取代基任選取代，其  
17 中芳基- $(C_1-C_4)$ 烷基-和雜芳基- $(C_1-C_4)$ 烷基-的烷基部分可  
18 被1-3個氟原子任選取代，和其中這些基團的芳基和雜芳基  
19 部分可被一個或多個取代基，優選0-2個取代基任選取代，  
20 該取代基分別選自鹵素、硝基、氨基、氰基、被1-3個氟原  
21 子任選取代的 $(C_1-C_6)$ 烷基和被1-3個氟原子任選取代的 $(C_1-$   
22  $C_6)$ 烷氧基；

23 或 $R^2$ 和 $R^3$ 之一可與和它們相連的碳一起，和與 $W^1$ 的喹啉酮環  
24 碳一起形成飽和或不飽和雜環，該雜環含有4-7個環單元，  
25 其中1-3個環單元是選自N、O和S的雜原子，其餘單元是碳，  
26 其前提是，當 $W^1$ 與 $R^2$ 和 $R^3$ 之一形成環時， $R^2$ 和 $R^3$ 中另一個不  
27 存在；

W<sup>1</sup>是CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>和W<sup>2</sup>是CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>，由W<sup>1</sup>-W<sup>2</sup>的虛線表示任選的雙鍵，其前提是當在W<sup>1</sup>和W<sup>2</sup>之間存在雙鍵時，R<sup>5</sup>和R<sup>7</sup>不存在；

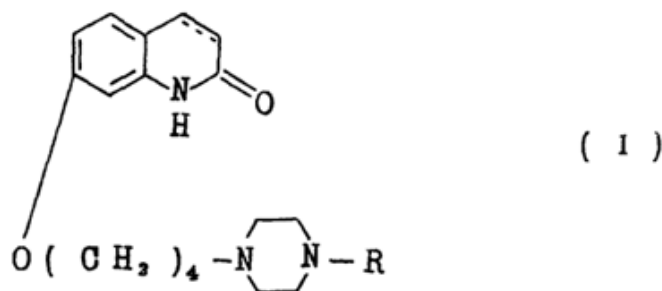
R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>分別選自H、鹵素、硝基、氰基、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基氨基、二(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基氨基、被1-3個氟原子任選取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基和被1-3個氟原子任選取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基；

或連接於碳原子的R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>的任何兩個與和它們相連的碳一起形成(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)飽和或不飽和碳環或(C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)飽和或不飽和雜環，其中一個或兩個環單元選自N、O和S，其前提是W<sup>1</sup>的喹啉酮碳不與R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>中的兩個形成環，而與R<sup>2</sup>或R<sup>3</sup>形成環；和該化合物可藥用的鹽。

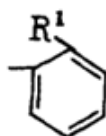
原證7說明書第32頁第13至19行揭示治療焦慮、抑鬱、精神分裂症和其它病症的方法，將該等新化合物和其它活性藥物(例如NK<sub>1</sub>受體拮抗劑、三環抗抑鬱藥、5HT<sub>1D</sub>受體拮抗劑或血清素再攝取抑制劑)作為相同藥物組合物的部分一起給藥。說明書第35頁第30行至第141頁第24行例示化合物及其製備方法，包括實施例45之6-[2-(4-苯并[B]噻吩-3-基-哌嗪-1-基)-乙基]-4S-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮、實施例46之6-[2-(4-苯并[B]噻吩-3-基-哌嗪-1-基)-乙基]-4R-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮等。

## 7.原證8(即證據4)：

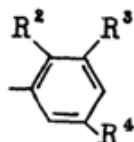
原證8說明書第12頁第8行至第13頁第13行揭示用於治療精神分裂症的喹諾酮衍生物，可用通式(1)表示：



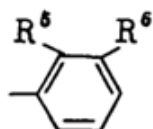
[其中R為一個式



的基團（其中 $R^1$ 是一個 $C_1-C_3$ 的烷氧基團），一個式



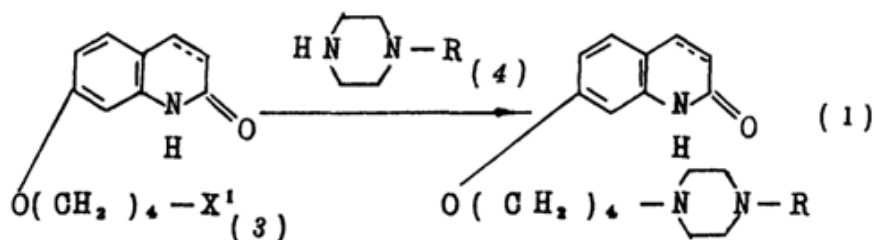
的基團（其中 $R^2$ 和 $R^3$ 每個同時是一個氯原子，一個溴原子；並且 $R^4$ 是一個氫原子或一個氯原子），2-甲基-3-硝基苯基團；3,5-二氯苯基團或一個式



的基團（其中 $R^5$ 是一個氯原子或一個溴原子；並且 $R^6$ 是一個甲基團）；喹諾酮骨架中3-和4-位之間的碳-碳鍵是一個單鍵或雙鍵]。

通式(1)所表示的喹諾酮衍生物及其鹽類對於阻斷多巴胺能受體的神經傳導作用具有很強的活性，在研究和發展大量的喹諾酮衍生物階段中發現帶有弱的 $\alpha$ -阻斷活性。

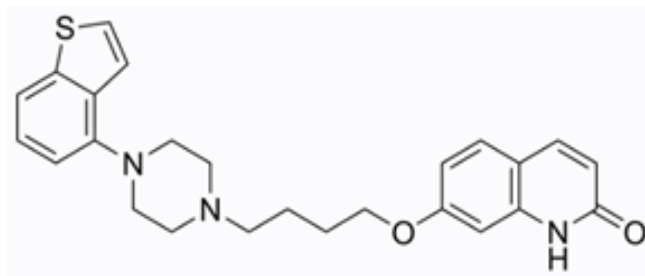
又原證8說明書第13頁第14行至第14頁第4行揭示通式(1)所代表的喹諾酮衍生物能使用各種方法製備，所述方法例如反應式-1：



（其中 $R$ 和喹諾酮骨架中3-和4-位之間的碳-碳鍵定義同上，並且 $X^1$ 是一個鹵原子或是一個類似於一個鹵原子能夠進行取代反應的基團，這種基團的例子是一個2,4,6-三甲苯氧基團和甲苯磺醯氧基團等）。

(四)原證2至6之組合不足以證明系爭專利請求項7、9至13不具進步性：

1.解析系爭專利請求項之技術特徵時，係依請求項之文字記載，將其中能夠獨立執行特定功能、得到特定結果之元件、成分、步驟或其間之關係等設定為「技術特徵」。又一化合物之性質乃取決於整體化學結構，其所具備之個別原子或個別基團無法獨立執行特定功能、得到特定結果，而無從被設定為「技術特徵」。因此，解析系爭專利請求項7時，應將化合物整體結構設定為一個技術特徵。然而為便於比對，仍進一步將系爭專利請求項7之化合物【7-[4-(4-苯並[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮，或其鹽】：

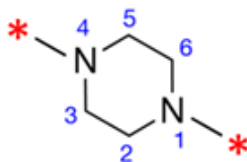


所具有基團分列如下：

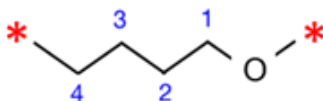
【7A】苯並[b]噻吩-4-基



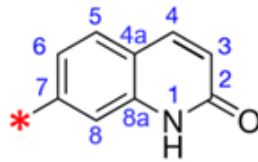
【7B】哌啶-1-基（以其4號位置與苯並[b]噻吩-4-基鍵結）



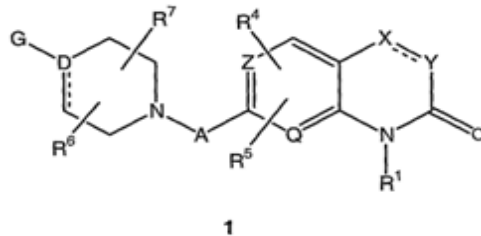
【7C】丁氧基（以其4號位置與哌啶-1-基鍵結）



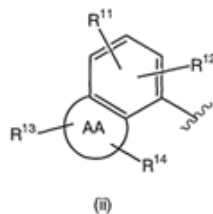
【7D】1H-喹啉-2-酮基（以其7號位置與丁氧基鍵結）



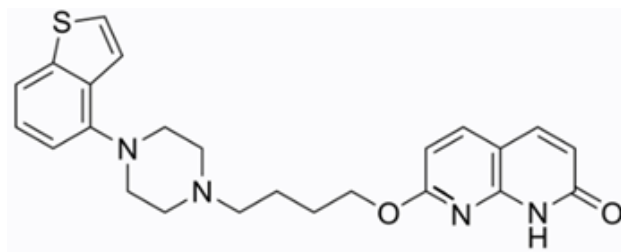
2. 依原證2說明書第1頁第24行至第3頁第20行揭示通式1的化合物及這類化合物的藥物上可接受的鹽：



其中G可為：



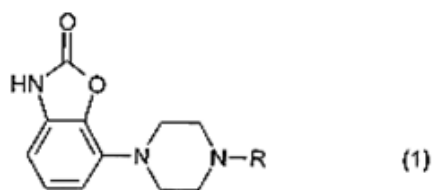
A可為 $-(CH_2)_mO-$ 且m可為4；D可為N；Z與Q獨立為N、C或CH，條件是Z和Q中至少一個為N； $-X-Y-$ 為 $-CH=CH-$ ；環AA可為不飽和的5-元碳環且其中不與基團(ii)的苯并環共有的環AA的碳原子可被硫原子取代； $R^1$ 、 $R^4$ 至 $R^7$ 、 $R^{11}$ 至 $R^{14}$ 可為氫。另說明書第73頁第30行至第343頁第21行例示數百個實施例化合物，其中第316頁第25至29行（本院卷一第389頁）記載實施例B25' 化合物7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)-丁氧基]-1H-[1,8]萘啶-2-酮，化學結構為：



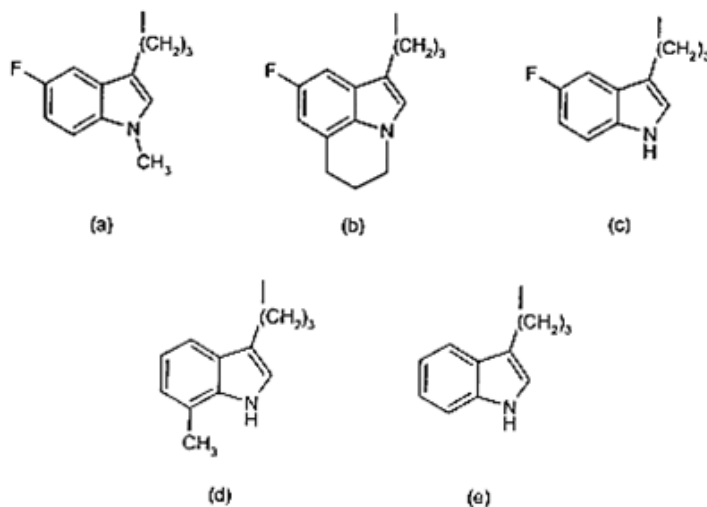
經比對可知，系爭專利請求項7與原證2實施例B25' 化合物均具有苯並[b]噻吩-4-基、哌啶-1-基和丁氧基（【7A】至【7C】），惟系爭專利請求項7之化合物於丁氧基上係連接【7D】1H-喹啉-2-酮結構，原證2實施例B25' 則係連接「1H

-[1,8] 萘啶-2-酮」，亦即原證2實施例B25' 在其雜環上多了一個氮原子N；又依原證2通式1之界定，其要求Z和Q中至少一個為N，顯已排除Z和Q均為CH（即苯環）而使該雜環為1H-喹啉-2-酮之可能性。因此，系爭專利請求項7與原證2所揭示化合物之基團存有上述差異，致兩者並未具有相同的基本核心部分，非屬結構類似的化合物。

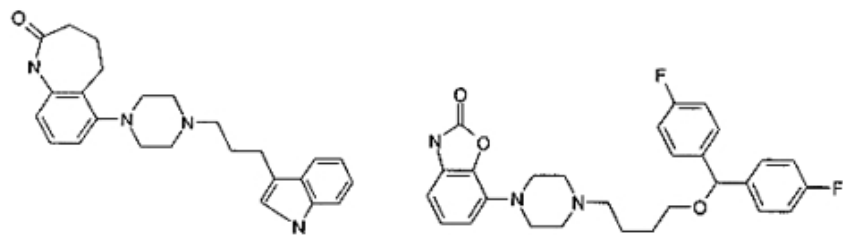
3. 依原證3說明書第5/15頁第14行至第6/15頁第1行（本院卷一第794至795頁）揭示既是部分多巴胺-D<sub>2</sub>激動劑、又是特異5-HT重攝取抑制劑的化合物，例如具有通式(1)的苯基哌嗪衍生物以及它們的鹽：



其中R由(a)、(b)、(c)、(d)或(e)部分組成。

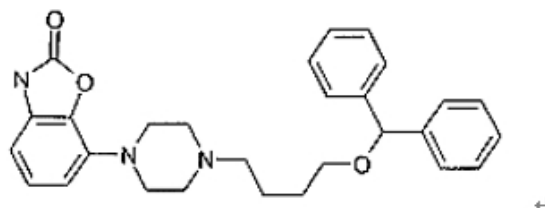


另原證3說明書第6/15頁第2至6行揭示具有所有三種活性的化合物：部分多巴胺-D<sub>2</sub>激動作用、5-HT重攝取抑制劑作用和NA重攝取抑制作用，例如具有以下給出結構的苯基哌嗪衍生物。



實例 2a

實例 2b



實例 2c

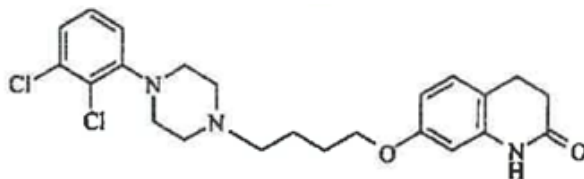
由上可知，原證3所揭示苯基哌嗪衍生物（例如實例2b、實例2c）雖具有同於系爭專利請求項7之哌嗪-1-基和丁氧基，惟該等苯基哌嗪衍生物之哌嗪-1-基係連接苯并噁唑酮（benzoxazolone）基團，有別於系爭專利請求項7之【7A】苯並[b]噻吩-4-基，且該等苯基哌嗪衍生物於丁氧基上所鍵結之基團亦迥異於系爭專利請求項7之【7D】1H-喹啉-2-酮基。由於原證3並未揭示【7D】1H-喹啉-2-酮基或類似基團，且原證2所載「通式1中Z和Q的至少一個為N」已排除該稠環為1H-喹啉-2-酮之可能性，因此，該發明所屬技術領域中具有通常知識者即便參酌原證3揭露之內容，仍無從據以變更原證2所揭示化合物（例如實施例B25'）而使其具有【7D】1H-喹啉-2-酮基，而完成如系爭專利請求項7所界定之化合物。

4. 原證4及原證5均係闡述生物電子等排理論於藥物分子設計中的應用，原證4第10頁下半頁接續第2頁下半頁（本院卷一第810至811頁）揭示吡啶與苯具有等電子構型而為相似的分子，於研究吩噻嗪類抗精神病藥物或非甾體消炎鎮痛藥的分子設計中，可使稠駢的吡啶環交換苯環，以獲得具有類似活性的藥物，並列舉丙嗪(15a)與丙氮嗪(15b)(具有吩噻嗪結

構)，以及普拉洛芬(Pranoprefen)與2-(2-二苯駢呋喃)丙酸等(具有苯并吡喃并吡啶類結構)；原證5第85頁倒數第3行至第86頁第14行(同上卷第816至817頁)揭示苯、吡啶的互換在藥物的合成設計中應用很多，但由於分子中所涉及的原子大小、取代基形狀等的改變，該分子在吸收、轉運、代謝等方面也隨之發生變化，會導致藥效學的複雜情況，此時應作綜合分析，並借助計算機圖像等手段加以確證，而不能輕易下結論，以避免誤導。據上可知，原證4及5所揭示藥物並未包括同於系爭專利請求項7之苯並[b]噻吩-4-基、哌啶-1-基、丁氧基及1H-喹啉-2-酮基。由於原證5已明確敘及分子結構改變會導致藥效學的複雜情況，不能輕易下結論，且於一般藥物設計中，在一系列化合物中是良好的生物等排替代，不一定對另一系列化合物有用(參本院卷二第181至190頁)，可徵將生物電子等排理論應用於藥物分子設計時，確有其限制，並非對於任何化合物均可適用，即便原證4文章敘及吩噻嗪類藥物或苯并吡喃并吡啶類藥物以稠駢的吡啶環交換苯環，仍不表示核心結構不相類之各式藥物均可逕依此模式而於稠環中進行吡啶環與苯環之替換。由於原證2所揭示化合物之1H-[1,8]萘啶-2-酮明顯有別於吩噻嗪結構或苯并吡喃并吡啶類結構，且原證2所載「通式1中Z和Q的至少一個為N」已排除該稠環為【7D】1H-喹啉-2-酮之可能性，因此，該發明所屬技術領域中具有通常知識者即使參酌原證4及5揭露內容，仍無從據以變更原證2所揭示化合物(例如實施例B25')，於1H-[1,8]萘啶-2-酮中進行吡啶環與苯環之替換而得到【7D】1H-喹啉-2-酮基，以完成如系爭專利請求項7所界定之化合物。

5. 原證6第447、449頁(本院卷一第820、822頁)揭示數種抗精神病藥物及其作用，其中阿立哌唑(aripiprazole)為突觸前多巴胺自身受體激動劑，其與D<sub>2</sub>受體的親和力高，而與

D<sub>1</sub>受體的親和力低，且與受體的結合較奇特：部分拮抗D<sub>2</sub>和5-HT<sub>1A</sub>受體且潛在地拮抗5-HT<sub>2A</sub>受體。



經比對可知，原證6所揭示抗精神病藥物阿立哌唑具有同於系爭專利請求項7之【7B】哌啶-1-基及【7C】丁氧基，惟阿立哌唑之哌啶-1-基係鍵結二氯苯基，迥異於系爭專利請求項7之【7A】苯並[b]噻吩-4-基，且阿立哌唑之丁氧基上係連接3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮結構，與系爭專利請求項7之【7D】1H-喹啉-2-酮間亦存在型態差異(部分氫化與否)。因原證6係具體揭露特定非典型抗精神病藥及其作用，並未記載藥物分子結構設計之相關教示，則該發明所屬技術領域中具有通常知識者並無由原證6獲得「變更藥物分子結構」的理由或動機；再者，原證6所揭露阿立哌唑未包括【7A】、【7D】，原證2所載「通式1中Z和Q的至少一個為N」已排除該稠環為【7D】1H-喹啉-2-酮之可能性，則發明所屬技術領域中具有通常知識者為獲得如系爭專利請求項7所界定之化合物，倘需擷取原證6阿立哌唑之3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮結構，將其與原證2實施例B25' 化合物之苯並[b]噻吩-4-基、哌啶-1-基和丁氧基拼湊，再進一步將前開3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮結構變更為非氫化之1H-喹啉-2-酮基，此等任意擷取、強加拼湊並變更基團之舉，顯為後見之明，亦與原證2明確揭示之內容相悖，堪認該發明所屬技術領域中具有通常知識者即使參酌原證6揭露之內容，仍無從據以變更原證2所揭示化合物(例如實施例B25')而使其具有【7D】1H-喹啉-2-酮基，而完成如系爭專利請求項7所界定之化合物。

6. 綜上說明，該發明所屬技術領域中具有通常知識者縱以原證2與原證3至6之任意組合，仍無從據以變更原證2所揭示化合物(例如實施例B25')而使其具有【7D】1H-喹啉-2-酮基，

01 遑論系爭專利藉由特定結構之醫藥化合物而至少可同時獲致  
02 「D<sub>2</sub>受體局部促效劑效果」、「5-HT<sub>2A</sub>受體拮抗劑效果」和  
03 「羥色胺吸收抑制效果」，故原證2至6之組合並無法證明系  
04 爭專利請求項7不具進步性。

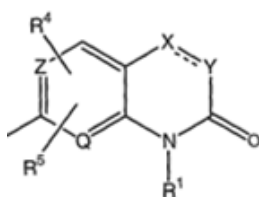
05 7.此外，系爭專利請求項9、11至13係以引用記載形式記載請  
06 求項7之獨立項，系爭專利請求項10為依附請求項9之附屬  
07 項，則系爭專利請求項9至13均包含請求項7之內容而分別再  
08 為進一步界定。由於原證2至6之組合不足以證明系爭專利請  
09 求項7不具進步性，已如前述，是以原證2至6之組合自亦不  
10 足以證明直接或間接引用請求項7並具有進一步技術特徵之  
11 請求項9至13不具進步性。

12 8.原告主張原證2揭示之化合物中，與系爭專利請求項7最接近  
13 者為化合物B25'，原處分及訴願決定以原證2之化合物B47  
14 為比較基礎，顯有違誤云云。惟查，依原告於111年7月26日  
15 所提舉發陳述意見書第2至5、7頁（乙證3卷第91至96頁）表  
16 示：系爭專利請求項7與證據1（即原證2）實施例B47之區別特  
17 徵在於…系爭專利請求項7之化合物之多巴胺D<sub>2</sub>受體結合之K  
18 i相對於該實施例B47…並未表現出更優異之效果等等。可知  
19 原告於舉發階段主張之進步性比較基礎確為原證2之化合物B  
20 47，因此訴願決定書及舉發審定書所論應屬有據，並無原告  
21 所稱之違誤。

22 9.原告主張系爭專利請求項7與原證2之化合物B25' 整體結構  
23 類似，且兩者同樣係治療中樞神經系統疾病之用途，足見系  
24 爭專利請求項第7項不具進步性等等。惟查，系爭專利請求  
25 項7之化合物於丁氧基上係連接【7D】1H-喹啉-2-酮結構，  
26 原證2實施例B25' 係連接「1H-[1,8]茶啖-2-酮結構」，兩  
27 結構差異在於系爭專利請求項7之化合物在雜環上少一個氮  
28 原子，基於判斷二種化合物的結構是否類似，主要考量分子  
29 結構本身是否具有相同的基本核心部分或基本的環結構，則  
30 系爭專利請求項7之化合物與原證2實施例B25' 所具有結構  
31 即不類似，不論系爭專利請求項7之化合物是否有無法預期

01 的功效，相較於原證2實施例B25' 即具有進步性，故原告之  
02 主張並非可採。

- 03 10.原告主張基於原證4及5之教示，熟習該項技術者完全可以選  
04 擇以苯環替代原證2揭露化合物B25' 之吡啶環，而輕易完成  
05 系爭專利請求項7所揭露化合物云云。惟查，如前揭(四)、4.  
06 所述，將生物電子等排理論應用於藥物分子設計時確有其限  
07 制，並非對於任何化合物均可適用。因此，原證4雖以丙嗪  
08 (15a)與丙氫嗪(15b)說明吩噻嗪類藥物可使稠駢的吡啶環交  
09 換苯環，以獲得具有類似活性的藥物，及原證5揭示苯、吡  
10 啶的互換在藥物的合成設計中應用很多等內容，然原證2之  
11 化合物所具有的1H-[1,8]茶啉-2-酮明顯有別於吩噻嗪類結  
12 構，是否亦可循此模式而於稠環中進行吡啶環與苯環之替換  
13 以獲得具有類似活性的藥物，顯非無疑。況原證2記載「通  
14 式1中Z和Q的至少一個為N」之必要條件，表示原證2所揭露  
15 化合物中，與烷氧基鍵結之稠環



17 所具有的兩個環單元結構均必須為含氮環，換言之，原告主  
18 張「以苯環替代原證2揭露化合物B25' 之吡啶環」實已被原  
19 證2明確排除，則該發明所屬技術領域中具有通常知識者顯  
20 無合理動機依此等手段完成系爭專利請求項7所揭露化  
21 合物。故原告此部分之主張亦非可採。

- 22 11.原告主張原證2之化合物B25' 乃D<sub>2</sub>內在活性較差之化合物，  
23 熟知該技術者更有理由嘗試透過一般性原理改良之，即有動  
24 機於有限選項中，選擇一內在活性較差之化合物，且結合原  
25 證4及5之教示，輕易完成系爭專利請求項7所揭露化合物云  
26 云。惟於開發新藥時，一般而言應會自現有技術中選擇具有  
27 足夠良好性質之化合物作為發明起點，再進一步優化使之發  
28 展為理想藥物。該發明所屬技術領域中具有通常知識者以D<sub>2</sub>

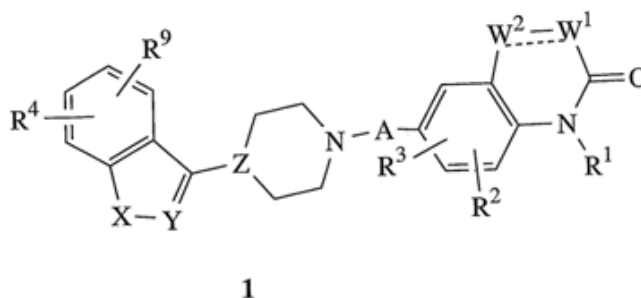
01 受體局部促效為目標，而在原證2所揭露之多個已知化合物  
02 中，是否確會選擇D<sub>2</sub>內在活性較差之化合物作為研發基礎，  
03 非無疑義。縱使熟習該項技術者有理由選擇內在活性較差之  
04 化合物並嘗試進行改良，然原證4所教示「以稠駢的吡啶環  
05 交換苯環」及原證5所述「苯與吡啶之互換」均係為獲得具  
06 有類似活性的藥物，並無敘及可增進藥物活性，是發明所屬  
07 技術領域中具有通常知識者欲對內在活性較差之化合物B2  
08 5' 進行改良以提升其內在活性時，當無從刻意應用原證4及  
09 5教示之「吡啶環與苯環之替換」此一非用以增進藥物活性  
10 之手段，況此等變更已致使化合物違背原證2明確記載之必  
11 要條件「通式1中Z和Q的至少一個為N」，故原告之主張並不  
12 足採。

- 13 12.原告另主張原證3可使熟習該項技術者同時考慮藥劑或藥物  
14 之局部多巴胺D<sub>2</sub>受體促效劑活性與羥色胺重攝取抑制活性；  
15 原證6可使熟習該項技術者考慮藥物對多巴胺D<sub>2</sub>受體、5-HT<sub>2</sub>  
16 受體活性之作用，故參考原證3及6可得知於系爭專利申請  
17 前，治療中樞神經系統疾病藥物研發領域之通常知識者，為  
18 獲得具有廣泛治療範圍之藥物，有動機以同樣揭露自多巴胺  
19 D<sub>2</sub>受體方面入手對化合物進行選擇及研究的原證2為基礎，  
20 結合原證4及5關於等效替換之教示而輕易完成系爭專利請求  
21 項7所揭露化合物等等。惟查，依前揭第(四)、3.點所述，原  
22 證3揭示上開特定結構化合物同時具備部分多巴胺-D<sub>2</sub>激動劑  
23 活性及5-HT重攝取抑制劑活性；又依前揭第(四)、5.點所述，  
24 原證6揭露特定非典型抗精神病藥及其對多巴胺D<sub>2</sub>受體及5-H  
25 T<sub>1A</sub>受體的作用。則該發明所屬技術領域中具有通常知識者  
26 參酌原證3及原證6揭露內容，至多僅能獲知抗精神病藥物的  
27 活性指標包括所列載的D<sub>2</sub>受體局部促效活性、5-HT<sub>2A</sub>受體拮  
28 抗活性、5-HT重攝取抑制活性等，以及所載特定結構化合物  
29 具備特定活性等技術內容，然原證3及原證6並未建議或教示  
30 於考量上開活性指標時，對於它種結構化合物應如何著手進

行選擇及研究。由於原證2所揭示通式1化合物(包括原證2實施例B25' 化合物)整體結構與原證3及原證6所揭示化合物明顯不同，且抗精神病藥物之些許結構差異即可能對其活性造成顯著影響，因此，當該發明所屬技術領域中具有通常知識者以原證2為基礎時，實無從思及應如何進行化合物的選擇與研究以獲得所需活性，例如進行何種結構變更等，遑論將其特定變更為如系爭專利請求項7所請化合物，進而預期同時獲致「D<sub>2</sub>受體局部促效劑效果、5-HT<sub>2A</sub>受體拮抗劑效果和羥色胺吸收抑制效果」之功效。故原告前揭主張亦不足採。

(五)原證2、3、6至8之組合不足以證明系爭專利請求項7、9至13不具進步性：

- 1.原證2、3、6所揭示技術內容，以及原證2、3、6之組合仍無從完成系爭專利請求項7之理由，詳如前述。
- 2.原證7說明書第1頁第1行至第4頁第15行(本院卷一第993至996頁)揭示用於治療精神分裂症的雜環取代的哌嗪，其顯示作為多巴胺D<sub>2</sub>受體和血清素2A (5HT<sub>2A</sub>) 受體拮抗劑的活性，涉及式1化合物：

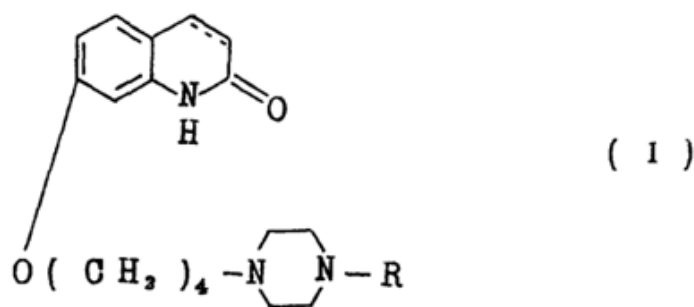


其中X可為S；Y可為CH；Z可為N，A可為-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-；m可為4；R<sup>1</sup>至R<sup>4</sup>和R<sup>9</sup>可為H，W<sup>1</sup>和W<sup>2</sup>可為CH。

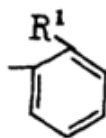
經比對可知，原證7所揭示之雜環取代的哌嗪化合物涵蓋具有同於系爭專利請求項7之【7B】哌嗪-1-基及【7C】丁氧基者，惟哌嗪-1-基所鍵結之苯並[b]噻吩-3-基(連接位點位於苯並[b]噻吩結構的五員環側)，異於系爭專利請求項7之【7A】苯並[b]噻吩-4-基(連接位點位於苯並[b]噻吩結構的六員環側)，且1H-喹啉-2-酮基係以6號位置連接丁氧

基，亦不同於系爭專利請求項7之【7D】7號位置。又原證7所揭示之雜環取代的哌嗪化合物未包括苯並[b]噻吩-4-基及以7號位置與丁氧基鍵結的1H-噻啉-2-酮，原證2所載「通式1中Z和Q的至少一個為N」已排除該稠環為1H-噻啉-2-酮之可能性，則發明所屬技術領域中具有通常知識者為獲得如系爭專利請求項7所界定之化合物，倘需擷取原證7雜環取代的哌嗪化合物之以6號位置與丁氧基鍵結的1H-噻啉-2-酮結構，將其與原證2實施例B25' 化合物之苯並[b]噻吩-4-基、哌啶-1-基和丁氧基拼湊，再進一步將前開1H-噻啉-2-酮結構與丁氧基之鍵結位置變更為7號位置，此等任意擷取、強加拼湊並變更連接位點之舉，顯為後見之明，亦與原證2明確揭示之內容相悖。因此，堪認該發明所屬技術領域中具有通常知識者即使參酌原證7揭露之內容，仍無從據以變更原證2所揭示化合物（例如實施例B25'）而使其具有【7D】1H-噻啉-2-酮基，而完成如系爭專利請求項7所界定之化合物。

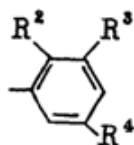
3. 原證8說明書第12頁第8行至第13頁第13行（本院卷一第1112至1113頁）揭示用於治療精神分裂症的喹諾酮衍生物，可用通式(1)表示：



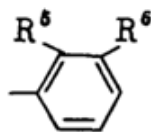
[其中R為一個式



的基團（其中R¹是一個C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>的烷氧基團），一個式



的基團（其中 $R^2$ 和 $R^3$ 每個同時是一個氯原子，一個溴原子；並且 $R^4$ 是一個氫原子或一個氯原子），2-甲基-3-硝基苯基團；3,5-二氯苯基團或一個式



的基團（其中 $R^5$ 是一個氯原子或一個溴原子；並且 $R^6$ 是一個甲基團）；其中喹諾酮骨架中3-和4-位之間的碳-碳鍵可為雙鍵。

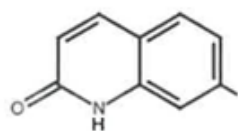
經比對可知，原證8所揭示喹諾酮衍生物具有同於系爭專利請求項7之【7B】哌啶-1-基、【7C】丁氧基及【7D】1H-喹啉-2-酮，惟哌啶-1-基係鍵結特定的經取代苯基（單環），迥異於系爭專利請求項7之【7A】苯並[b]噻吩-4-基（稠環）。又原證8所揭示之雜環取代的哌嗪化合物未包括苯並[b]噻吩-4-基，且原證2所載「通式1中Z和Q的至少一個為N」已排除該稠環為1H-喹啉-2-酮之可能性，則發明所屬技術領域中具有通常知識者為獲得如系爭專利請求項7所界定之化合物，倘需擷取原證8喹諾酮衍生物之1H-喹啉-2-酮結構，將其與原證2實施例B25' 化合物之苯並[b]噻吩-4-基、哌啶-1-基和丁氧基拼湊，此等任意擷取、強加拼湊之舉，顯為後見之明，亦與原證2明確揭示之內容相悖。因此，堪認該發明所屬技術領域中具有通常知識者即使參酌原證8揭露之內容，仍無從據以變更原證2所揭示化合物（例如實施例B25'）而使其具有【7D】1H-喹啉-2-酮基，以完成如系爭專利請求項7所界定之化合物。

4. 綜上說明，該發明所屬技術領域中具有通常知識者縱以原證2與原證3、6至8之組合，仍無從據以變更原證2所揭示化合物（例如實施例B25'）而使其具有1H-喹啉-2-酮基，遑論系爭專利藉由特定結構之醫藥化合物而至少可同時獲致「 $D_2$ 受體局部促效劑效果」、「5-HT<sub>2A</sub>受體拮抗劑效果」和「羥色

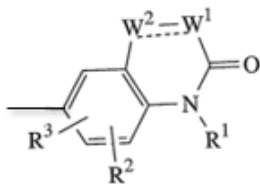
胺吸收抑制效果」，因此原證2、3、6至8之組合無法證明系爭專利請求項7不具進步性。

5.此外，系爭專利請求項9、11至13係以引用記載形式記載請求項7之獨立項，系爭專利請求項10為依附請求項9之附屬項，則系爭專利請求項9至13均包含請求項7之內容而分別再為進一步界定。由於原證2、3、6至8之組合並不足以證明系爭專利請求項7不具進步性，已如前述，是以原證2、3、6至8之組合自亦不足以證明直接或間接引用請求項7並具有進一步技術特徵之請求項9至13不具進步性。

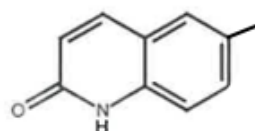
6.原告雖主張原證7揭露式1涵蓋了化合物7-(4-(4-苯並[b]噻吩-3-基)哌嗪-1-基)丁氧基)喹啉-2(1H)-酮，系爭專利請求項7所揭露化合物1與原證7公開之式1化合物之取代均為「



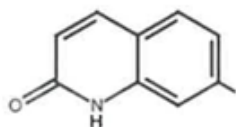
」云云。惟查，依原證7所揭示式1，其右側基團係



亦即原證7已將上開基團的連接位點限定為6號位置，並非原告所指之7號位置；因此，即便如原告所述 $R^2$ 和 $R^3$ 是H， $R^1$ 是H， $W^1$ 是 $CR^5R^6$ 且 $W^2$ 是 $CR^7R^8$ ， $W^1$ 與 $W^2$ 之間的鍵為雙鍵， $R^5$ 和 $R^7$ 不存在， $R^6$ 和 $R^8$ 是H時，原證7公開之式1化合物之取代亦應為

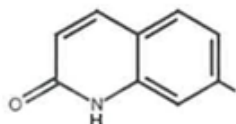


原告稱原證7揭露式1涵蓋了化合物7-(4-(4-苯並[b]噻吩-3-基)哌嗪-1-基)丁氧基)喹啉-2(1H)-酮，以及原證7公開之式1化合物之取代為

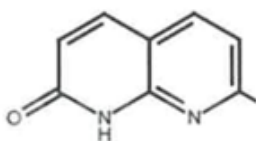


02       ，俱與原證7實際揭示內容不符，自非可採。

03 7.原告雖主張所屬技術領域中具有通常知識者有動機組合原證  
04 2、7、8，可以嘗試將



替換原證2揭示的B25' 化合物的



云云。惟查，縱認該發明所屬技術領域中具有  
07 有通常知識者有動機組合原證2、7、8，然自不同證據所揭  
08 露化合物中任意擷取基團並予以強加拼湊，此舉顯為後見之  
09 明。況原證2所載「通式1中Z和Q的至少一個為N」已排除該  
10 稠環為1H-喹啉-2-酮之可能性，原告所主張之基團替換已與  
11 原證2明確揭示之內容相悖，更可佐證該發明所屬技術領域  
12 中具有通常知識者並無合理依據為此等組合或變更。故原告  
13 之主張並非可採。

14 8.至原告雖主張於系爭專利申請前，治療中樞神經系統疾病之  
15 藥物研發領域之通常知識者，為獲得具有廣泛治療範圍之藥  
16 物，有動機以同樣揭露自多巴胺D<sub>2</sub>受體方面入手對化合物進  
17 行選擇及研究的原證2為基礎，以及所屬技術領域中具有通  
18 常知識者有動機進一步組合原證2、7、8而替換原證2揭示的  
19 B25' 化合物云云，核其所辯並非可採，已如前揭第(四)、12  
20 點所述，爰不再贅述。

21 七、綜上所述，原告所舉原證2至6之組合不足以證明系爭專利請  
22 求項7、9至13不具進步性；原證2、3、6至8之組合亦不足以  
23 證明系爭專利請求項7、9至13不具進步性。從而，被告所為  
24 舉發不成立之原處分，並無違誤，訴願決定予以維持，亦無  
25 不合，原告請求撤銷原處分關於「請求項7、9至13舉發不成  
26 立」部分及訴願決定，並請求被告就系爭專利應為「請求項

7、9至13舉發成立、應予撤銷其發明專利」之處分，均無理由，應予駁回。

八、本件判決基礎已經明確，當事人其餘攻擊防禦方法、證據或訴訟資料經本院斟酌後，認與判決結果沒有影響，無逐一論述必要。

九、結論：本件原告之訴為無理由，依修正前智慧財產案件審理法第1條，行政訴訟法第98條第1項前段，判決如主文。

中 華 民 國 112 年 12 月 29 日

智慧財產第一庭

審判長法 官 蔡惠如

法 官 陳端宜

法 官 吳俊龍

以上正本係照原本作成。

一、如不服本判決，應於送達後20日內，向本院提出上訴狀並表明上訴理由，其未表明上訴理由者，應於提起上訴後20日內向本院補提上訴理由書；如於本判決宣示或公告後送達前提起上訴者，應於判決送達後20日內補提上訴理由書（均須按他造人數附繕本）。

二、上訴未表明上訴理由且未於前述20日內補提上訴理由書者，逕以裁定駁回。

三、上訴時應委任律師為訴訟代理人，並提出委任書（行政訴訟法第49條之1第1項第3款）。但符合下列情形者，得例外不委任律師為訴訟代理人（同條第3項、第4項）。

| 得不委任律師<br>為訴訟代理人<br>之情形   | 所 需 要 件                                                        |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------|
| (一)符合右列情形之一者，得不委任律師為訴訟代理人 | 1. 上訴人或其代表人、管理人、法定代理人具備法官、檢察官、律師資格或為教育部審定合格之大學或獨立學院公法學教授、副教授者。 |

|                                                                            |                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                            | <p>2. 稅務行政事件，上訴人或其代表人、管理人、法定代理人具備會計師資格者。</p> <p>3. 專利行政事件，上訴人或其代表人、管理人、法定代理人具備專利師資格或依法得為專利代理人者。</p>                                                                           |
| (二)非律師具有右列情形之一，經最高行政法院認為適當者，亦得為上訴審訴訟代理人                                    | <p>1. 上訴人之配偶、三親等內之血親、二親等內之姻親具備律師資格者。</p> <p>2. 稅務行政事件，具備會計師資格者。</p> <p>3. 專利行政事件，具備專利師資格或依法得為專利代理人者。</p> <p>4. 上訴人為公法人、中央或地方機關、公法上之非法人團體時，其所屬專任人員辦理法制、法務、訴願業務或與訴訟事件相關業務者。</p> |
| <p>是否符合(一)、(二)之情形，而得為強制律師代理之例外，上訴人應於提起上訴或委任時釋明之，並提出(二)所示關係之釋明文書影本及委任書。</p> |                                                                                                                                                                               |

02 中 華 民 國 113 年 1 月 5 日

03 書記官 蔣淑君

04 附表：

05

| 系爭專利與引證                                                                                                                          | 所 在 頁 碼                                                     | 備 註                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------|
| 系爭第I320783號專利公報暨更正本                                                                                                              | 本院卷一第59-72頁；乙證(舉發卷)3第29-21頁(僅更正本)                           | 原證1(訴訟階段)              |
| 西元(下同)2005年3月3日公開之PCT第2005/019215A1號「[1, 8] NAPHTHYRIDIN-2-ONES AND RELATED COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA」專利案暨中譯本 | 乙證(舉發卷)2第281-102頁；本院卷一第73-784頁；乙證2第101-1頁至乙證1第249-175頁(中譯本) | 原證2(訴訟階段)<br>證據1(舉發階段) |

|                                                                                                            |                              |                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------|
| 2005年3月9日公開之中國大陸第1592614A號「加上5-羥色胺和/或去甲腎上腺素抑制活性的部分多巴胺-D <sub>2</sub> 受體激動劑」專利案                             | 乙證1第174-164頁                 | 原證3(訴訟階段)<br>證據2(舉發階段) |
| 1990年公開之「生物電子等排原理在藥物分子設計中的應用」，胡艾希，《湖南化工》1990年第4期，第2、7-10頁                                                  | 乙證1第9-7頁                     | 原證4(訴訟階段)<br>證據5(舉發階段) |
| 2004年8月公開之「生物電子等排及其在新藥設計中的應用綜述」，歐春艷，《湛江海洋大學學報》，第24卷第4期，第82-86頁                                             | 乙證1第6-4頁                     | 原證5(訴訟階段)<br>證據6(舉發階段) |
| 2004年公開之「非典型精神病藥物的研究進展」，李銘東等人，《藥學進展》，2004年第28卷第10期，第446-450頁                                               | 乙證1第3-1頁                     | 原證6(訴訟階段)<br>證據7(舉發階段) |
| 2004年4月1日公開之PCT第2004/026864A1號「HETEROCYCLIC SUBSTITUTED PIPERAZINES FOR TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA」專利案暨中譯本 | 乙證1第163-85頁；<br>第84-26頁(中譯本) | 原證7(訴訟階段)<br>證據3(舉發階段) |
| 1990年5月30日公開之中國大陸第1042537A號「喹諾酮衍生物」專利案                                                                     | 乙證1第25-10頁                   | 原證8(訴訟階段)<br>證據4(舉發階段) |