發明專利說明書

※申請案號：093138582　　※I P C 分類：A61K 31/404,A61P 31/12

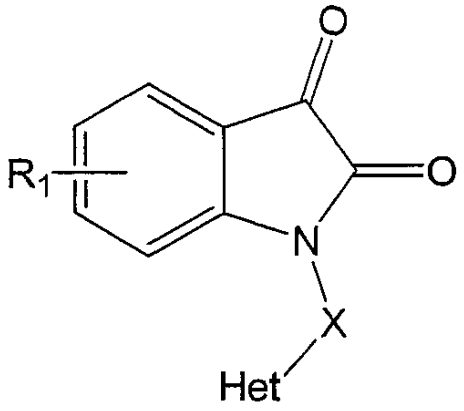
一、發明名稱：

吲哚醌化合物及包含該化合物之醫藥組合物

Isatin compounds and pharmaceutical composition comprising the same

二、中文發明摘要：

本發明係提供一種吲哚醌化合物，具有化學式(I)

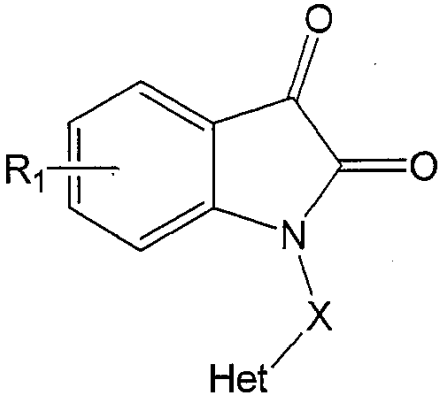


(I)

其中R_1係擇自氫、鹵素、腈基、醯胺基及硝基所組成之族群；X係為一碳數1~5之烷基、烯基或炔基；以及Het係為一有取代或無取代之雜環基。本發明更包括提供一種包含該化合物之醫藥組合物。

三、英文發明摘要：

The invention provides an isatin compound having formula (I),



(I)

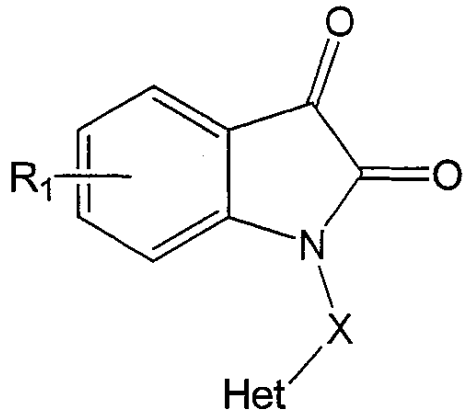
wherein R_1 is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, cyano, amide, and nitro; X is a C1~C5 alkyl, alkenyl, or alkynyl; and Het is a substituted or non-substituted heterocycle group. The invention also provides a pharmaceutical composition including the compound.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為： 第（　　）圖

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)

六、 發明說明：

【發明所屬之技術領域】

[0001] 本發明係有關於一種化合物，特別是有關於一種用於抑制SARS冠狀病毒主要蛋白水解酵素活性之吲哚醌化合物。

【先前技術】

[0002] 2003年初爆發的肺炎，已由國際衛生組織(World Health Organization,WHO)定義為”急性呼吸道症候群(severe acute respiratory syndrome,SARS)”，又稱非典型肺炎。當時在香港及世界多個地區包括中國、越南、新加坡、加拿大、台灣及美國等地相繼發現病例，前五個地方更有死亡個案出現，死亡率達4%。SARS是一種由病毒所導致的呼吸疾病，根據世界衛生組織(WHO)指出，初步研究顯示導致此疾病的主要病源是新變種的冠狀病毒(Coronavirus)，但病毒致病原因仍有待研究，其潛伏期約為二至七天，而美國疾病及預防中心(CDC)更指出有潛伏期長達十日左右的個別病例。SARS的主要症狀包括：發熱(38℃)、乾咳、呼吸急速、呼吸困難、肺部X光檢驗顯示肺炎徵狀，或如頭痛、肌肉寒顫、食欲不振、精神錯亂、出紅疹、肚瀉等病狀。

[0003] 人類冠狀病毒(human coronavirus,HCoV)已被證實為引發SARS的感染源，冠狀病毒為正股RNA(positive-stranded RNA)病毒，其特色是至目前為止最大的病毒RNA genomes。SARS病毒圓環上和外殼表面分佈著大大小小的蛋白質，其中對感染患病有重要影響的可能是以下六種關鍵蛋白，包括E蛋白、S蛋白、M蛋白、N蛋白、多聚酶和3CL蛋白水解酶。當SARS冠狀病毒在複製(replication)及轉錄(translation)過程中，需要蛋 白質水解酵素(main proteinase M^{pro}，或稱3C-like proteinase,3CLpro)將兩個蛋白質(ppla以及pplab)水解成polypeptide。

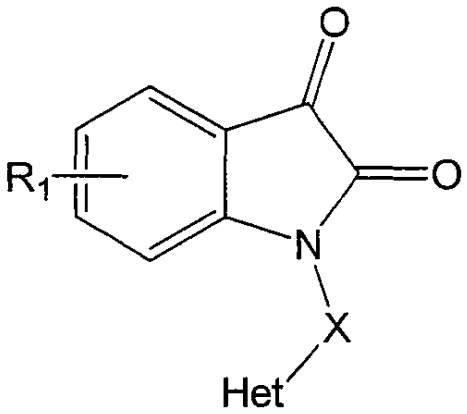
[0004] 德國Lübeck大學Hilgenfeld教授的研究小組，在*Science Express* **2003**,May 13.發表一份研究報告，指出一種人類冠狀病毒HCoV 229E在複製(replication)及轉錄(transcription)過程中，須要使用一種蛋白水解酵素(main proteinase M^{pro}，或稱3C-like proteinase $3CL^{pro}$)將蛋白質(ppla and pplab)水解成polypeptide，且亦發現人類冠狀病毒HCoV 229E、人類普通感冒鼻病毒(human rhinovirus HRV)以及豬類痢疾冠狀病毒(porcine transmissible gastroenteritis coronavirus TGEV)蛋白質水解酵素(M^{pro})的活性部位(active site)結構極為類似，他們也發現，人類SARS冠狀病毒蛋白質水解酵素(SARS-HCoV M^{pro})的活性部位，亦有類似結構，由於人類冠狀病毒與感冒病毒具有類似構造，因此，利用治療感冒病毒現有的藥物加以修改，可視為開發抑制SARS冠狀病毒藥物的途徑。

【發明內容】

[0005] 有鑑於此，本發明之目的係揭露一種新穎化合物，用以抑制SARS冠狀病毒主要蛋白水解酵素之活性。

[0006] 本發明之另一目的係揭露一種包含該化合物之醫藥組合物。

[0007] 為了達成上述目的，本發明係提供一種吲哚醌化合物，具有化學式(I)



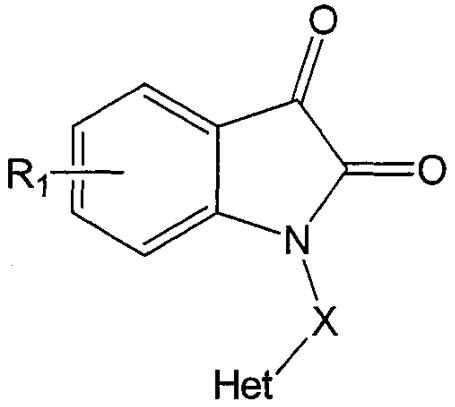
(I)

[0008] 其中R_1係擇自氫、鹵素、腈基、醯胺基及硝基所組成之族群；X係為一碳數1~5之烷基、烯基或炔基；以及Het係為一有取代或無取代之雜環基。

[0009] 本發明另提供一種包含該吲哚醌化合物或其鹽類之醫藥組合物，該醫藥組合物更包含藥學上可接受之賦形劑(excipient)、稀釋劑(diluent)或載體(carrier)。

【實施方式】

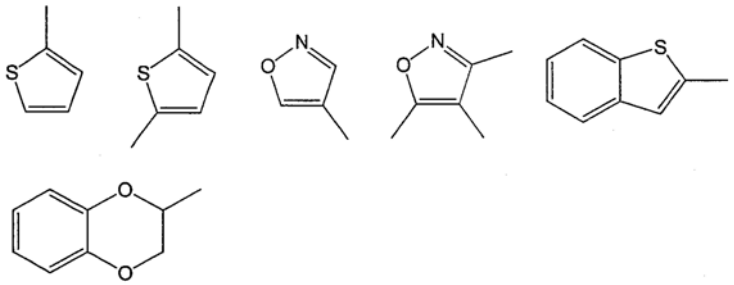
[0010] 本發明具有吲哚醌雜環基之化合物，係由下列化學式(I)表示之：



(I)

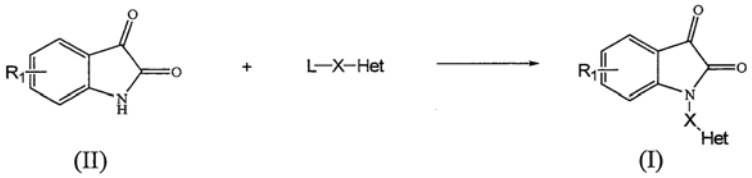
[0011] 其中R_1係擇自氫、鹵素、腈基、醯胺基及硝基所組成之族群；X係為一碳數1~5之烷基、烯基或炔基；以及Het係為一有取代或無取代之雜環基。

[0012] Het係為一有取代或無取代之雜環基，可舉出之具體例子如下，但不限於此：



[0013] 上述化學式(I)之製備方法如反應式(1)所示。

[0014]



反應式(1)：

[0015] 此反應式(1)中，R_1、X及Het範圍均已作如上的詳細界定，而L-X-Het中的L係為一般用於合成反應中的離去基(leaving group)。

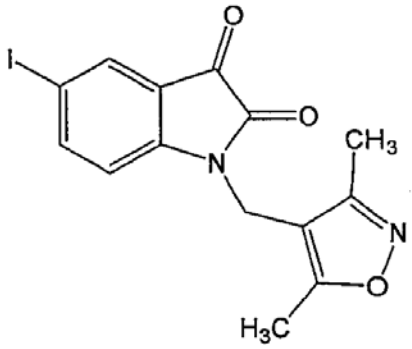
[0016] 合成該吲哚醌化合物(I)的反應步驟及條件如下：首先，取吲哚醌化合物(II)置入例如為無水二甲基甲醯胺(DMF)或二甲基亞碸(DMSO)的溶劑中，在攝氏-5~25度下加入例如為氫化鈉(NaH)或特丁氧基鉀的鹼，在室溫下攪拌反應約0.5~1.5小時，接著，取如上述定義的L-X-Het化合物加入上述溶液中，在室溫下攪拌10~24小時，之後，加水終止溶液中的反應，接著，利用有機溶劑如乙醇或二氯甲烷(CH_2Cl_2)萃取溶液，待有機層乾燥、濃縮後，粗產物再以管柱純化之，即可獲得本發明所需的吲哚醌產物(I)。

[0017] 本發明的範圍尚包括化學式(I)對應的鹽類，例如金屬鹽、胺鹽、酸鹽或有機鹽，形成上述鹽類的方式如后：將化合物(I) 與等當量的共軛酸或共軛鹼置於醇類溶劑中加熱，再以習知方法單離所產生的鹽類。

[0018] 本發明另提供一種包含該吲哚醌化合物或其鹽類的醫藥組合物，該吲哚醌化合物或其鹽類的有效劑量大約佔該組合物總重的1~95%。該組合物更包含藥學上可接受的賦形劑(excipient)、稀釋劑(diluent)或載體(carrier)，其中所使用的賦形劑包括醣類、醇類或醣醇類物質、稀釋劑包括澱粉或糊精、載體包括如固態型式的微脂粒或如液態形式的水溶液、油溶液、水性或油性懸浮液、酒精溶液或其類似物。本發明醫藥組合物包括口服、肌肉內或皮下注射等的劑型可由任何適當方法製作而得，其進入人體後，導致目標區域，也就是感染人體的SARS冠狀病毒主要蛋白水解酵素受到抑制。

[0019] 以下藉由數個實施例以更進一步說明本發明之方法、特徵及優點，但並非用來限制本發明之範圍，本發明之範圍應以所附之申請專利範圍為準。

[0020]



化合物(1)

化合物(1)的合成：

[0021] 合成方法如下：

[0022] 1.取0.5克的5-碘吲哚醌(5-iodoisatin)置入6毫升的無水二甲基甲醯胺中，在攝氏0度下加入60%，0.088克的氫化鈉，於室溫下攪拌1小時。

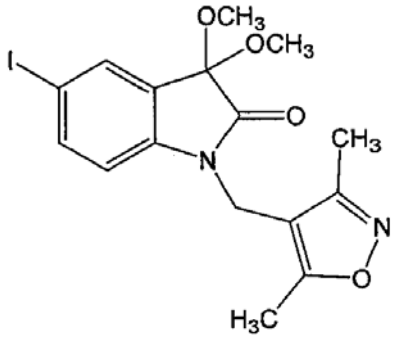
[0023] 2.取0.3毫升(d=1.17)的4-(氯甲基)-3,5-二甲基異唑(4-(chloromethyl)-3,5-dimethylisoxazole)加入步驟1溶液中，於室溫下反應整夜。

[0024] 3.將步驟2溶液倒入冰水中，待沉澱析出後過濾，析出固體用水及異丙醇沖洗並抽乾，即得0.545克的化合物(1)產物，產率為78%。

[0025] 光譜資料：

[0026] ^{1}H NMR($CDCl_3$)δ2.21(3H)2.43(3H)4.66(2H)6.52(1H)7.85(1H)7.91(1H)

[0027]



化合物(2)

化合物(2)的合成：

[0028] 合成方法如下：

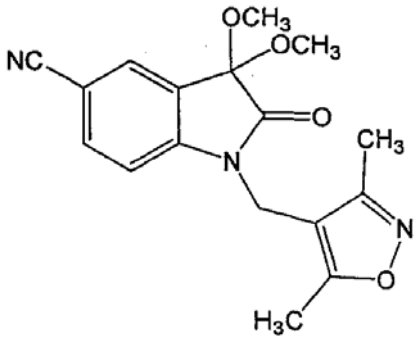
[0029] 1.取350毫克的化合物1與16.6毫克的對-甲苯磺酸(p-toluene sulfonic acid)置入15毫升的無水甲醇中，並加入3.06毫升的三甲基鄰甲酸(trimethyl orthoformate)於攝氏80度下迴流44小時。

[0030] 2.濃縮去除溶劑後，加入二氯甲烷(CH_2Cl_2)及飽和碳酸氫鈉($NaHCO_3$(sat))進行萃取，有機層經乾燥、濃縮後，粗產物再經管柱純化(EA/Hex=1/3)，即得3.17毫克的化合物(2)，產率為81%。

[0031] 光譜資料：

[0032] ^{1}H NMR($CDCl_3$)δ2.19(3H)2.41(3H)3.56(6H)4.95(2H)6.39(1H)7.61(1H)

[0033]



化合物(3)

化合物(3)的合成：

[0034] 合成方法如下：

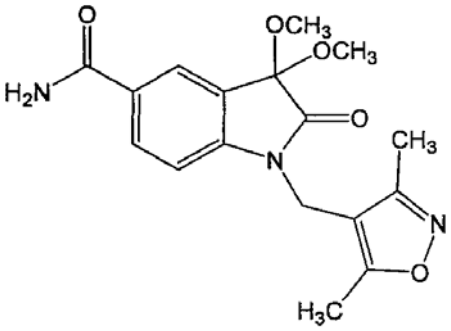
[0035] 1.取269毫克的化合物2置入6毫升的無水四氫呋喃(THF)中，並加入82.8毫克的氰酸鉀(KCN)與13.5毫克的四(三苯基磷)鈀 (Tetrakis(triphenylphosphine)palladium)迴流21小時。

[0036] 2.濃縮去除溶劑後，加入二氯甲烷及水進行萃取，有機層經乾燥、濃縮後，粗產物再經管柱純化(EA/Hex=1/3)，即得201.2毫克的化合物(3)，產率為98%。

[0037] 光譜資料：

[0038] ^{1}H NMR($CDCl_3$)δ2.19(3H)2.43(3H)3.59(6H)4.64(2H)6.69(1H)7.60(1H)7.67(1H)

[0039]



化合物(4)

化合物(4)的合成：

[0040] 合成方法如下：

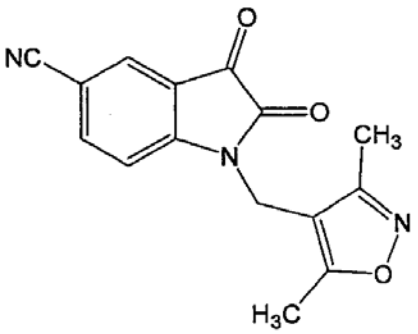
[0041] 1.取134毫克的化合物3置入15毫升的乙醇中，於室溫下加入3N，1.5毫升的碳酸納(Na_2CO_3)與30%，1.3毫升的水反應4小時。

[0042] 2.加水稀釋，再以乙醇萃取，待乙醇層乾燥、濃縮後，即得103毫克的化合物(4)，產率為72.8%。

[0043] 光譜資料：

[0044] ^{1}H NMR($CDCl_3$)δ2.20(3H)2.42(3H)3.60(6H)4.62(2H)6.67(1H)7.78(1H)7.90(1H)

[0045]



化合物(5)

化合物(5)的合成：

[0046] 合成方法如下：

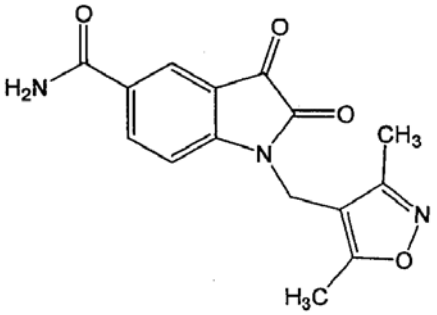
[0047] 1.取53.8毫克的化合物3置入10毫升甲醇與3毫升水的混合溶劑中，水浴下滴入濃硫酸約28滴。

[0048] 2.於攝氏70~75度下反應7小時後，降至室溫並加入飽和碳酸氫納($NaHCO_3$(sat))調整溶液至中性，續以二氯甲烷萃取，待有機層乾燥、濃縮後，粗產物再經管柱純化(EA/Hex=1/1)，即得30毫克的化合物(5)，產率為64%。

[0049] 光譜資料：

[0050] ^{1}H NMR(DMSO)δ2.16(3H)2.47(3H)4.71(2H)7.33(1H)8.25(1H)8.09(1H)

[0051]



化合物(6)

化合物(6)的合成：

[0052] 合成方法如下：

[0053] 1.取103毫克的化合物4置入19.5毫升甲醇與6.5毫升水的混合溶劑中，水浴下滴入濃硫酸約52滴，於攝氏70~75度下反應7小時。

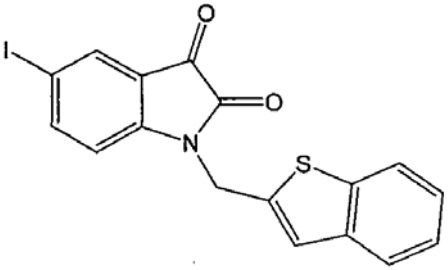
[0054] 2.濃縮去除一半溶劑後，出現橘色沉澱並過濾。

[0055] 3.粗產物經管柱純化，即得30.5克的化合物(6)，產率為34.2%。

[0056] 光譜資料：

[0057] ^{1}H NMR(DMSO)δ2.16(3H)2.47(3H)4.71(2H)7.21(1H)7.40(1H)8.03(1H)8.07(1H)8.17(1H)

[0058]



化合物(7)

化合物(7)的合成：

[0059] 合成方法如下：

[0060] 1.取0.3克的5-碘吲哚醌(5-iodoisatin)置入3毫升的無水二甲基甲醯胺中，在攝氏0度下加入60%，0.053克的氫化納，於室溫下攪拌1小時。

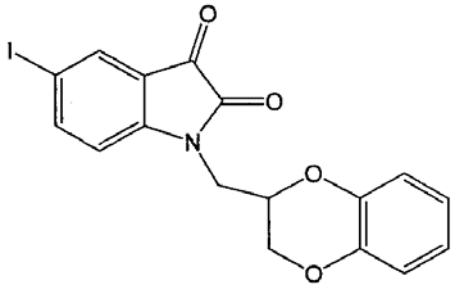
[0061] 2.取0.323克的2-(溴甲基)-苯噻吩(2-(bromomethyl)-benzothiophene)加入步驟1溶液中，於室溫下反應整夜。

[0062] 3.將步驟2溶液倒入冰水中，待沉澱析出後過濾，粗產物經管柱純化，即得0.138克的化合物(7)產物，產率為30%。

[0063] 光譜資料：

[0064] ^{1}H NMR($CDCl_3$)δ5.15(2H)6.76(1H)7.32(3H)7.70(1H)7.75(1H)7.81(1H)7.90(1H)

[0065]



化合物(8)

化合物(8)的合成：

[0066]合成方法如下：

[0067]1.取0.3克的5-碘吲哚醌(5-iodoisatin)置入3毫升的無水二甲基甲醯胺中，在攝氏0度下加入60%，0.0528克的氫化納，於室溫下反應1小時。

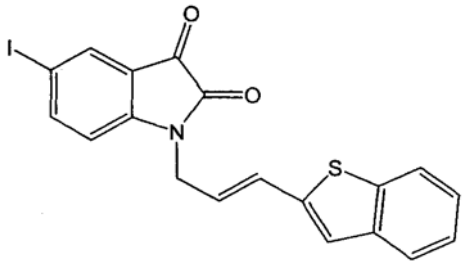
[0068]2.取0.327克的2-(溴甲基)-1,4-苯二啞烷(2-(bromomethyl)-1,4-benzodioxane)加入步驟1溶液中，於室溫下反應整夜。

[0069]3.加水終止步驟2溶液中之反應並利用乙醇萃取，有機層乾燥後濃縮，粗產物經管柱純化，即得143毫克的化合物(8)產物，產率為31%。

[0070]光譜資料：

[0071]^{1}H NMR($CDCl_3$)δ3.97(1H)4.03(2H)4.31(1H)4.60(1H)6.74(2H)6.85(3H)7.84(2H)

[0072]



化合物(9)

化合物(9)的合成：

[0073]合成方法如下：

[0074]1.取0.3克的5-碘吲哚醌(5-iodoisatin)置入3毫升的無水二甲基甲醯胺中，在攝氏0度下加入60%，0.0528克的氫化納，於室溫下反應1小時。

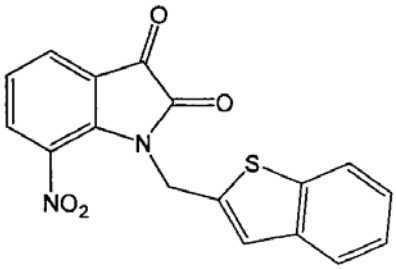
[0075]2.取0.361克的2-(溴丙烯基)-苯噻吩(2-(bromopropenyl)-benzothiophene)加入步驟1溶液中，於室溫下反應整夜。

[0076]3.加水終止步驟2溶液中之反應並利用乙醇萃取，有機層乾燥後濃縮，粗產物經管柱純化，即得342毫克的化合物(9)產物，產率為70%。

[0077]光譜資料：

[0078]^{1}H NMR($CDCl_3$)δ4.41(1H)6.04(1H)6.75(1H)6.84(1H)7.15(2H)7.30(2H)7.66(2H)7.86(2H)

[0079]



化合物(10)

化合物(10)的合成：

[0080]合成方法如下：

[0081]1.取0.184克的7-硝基吲哚醌(7-nitroisatin)置入2毫升的無水二甲基甲醯胺中，在攝氏0度下加入60%，0.033克的氫化納，於室溫下反應1小時。

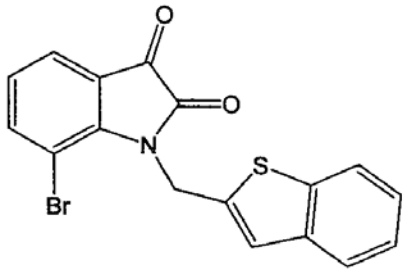
[0082]2.取0.281克的2-(溴甲基)-苯噻吩(2-(bromomethyl)-benzothiophene)加入步驟1溶液中，於室溫下反應整夜。

[0083]3.加水終止步驟2溶液中之反應並利用乙醇萃取，有機層乾燥後濃縮，粗產物經管柱純化，即得177毫克的化合物(10)產物，產率為50%。

[0084]光譜資料：

[0085]^{1}H NMR($CDCl_3$)δ5.50(2H)7.10(1H)7.22(1H)7.28(2H)7.69(2H)7.87(2H)

[0086]



化合物(11)

化合物(11)的合成：

[0087]合成方法如下：

[0088]1.取0.108克的7-溴吲哚醌(7-bromoisatin)置入2毫升的無水二甲基甲醯胺中，在攝氏0度下加入60%，0.017克的氫化納，於室溫下攪拌1小時。

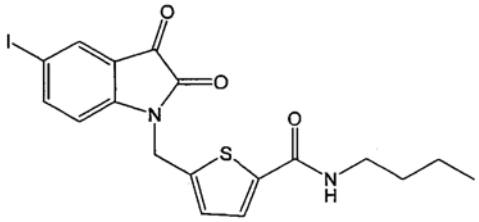
[0089]2.取0.140克的2-(溴甲基)-苯噻吩(2-(bromomethyl)-benzothiophene)加入步驟1溶液中，於室溫下反應整夜。

[0090]3.加水終止步驟2溶液中之反應並利用乙醇萃取，有機層乾燥後濃縮，粗產物經管柱純化，即得53毫克的化合物(11)產物，產率為30%。

[0091]光譜資料：

[0092]^{1}H NMR($CDCl_3$)δ5.60(2H)6.94(2H)7.21(3H)7.54(1H)7.61(2H)7.67(1H)

[0093]



化合物(12)

化合物(12)的合成：

[0094]合成方法如下：

[0095]1.取79毫克的5-碘吲哚醌(5-iodoisatin)置入1毫升的無水二甲基甲醯胺中，在攝氏0度下加入60%，14毫克的氫化納，於室溫下攪拌1小時。

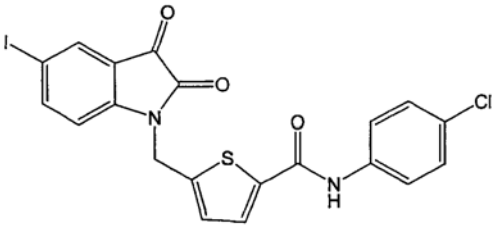
[0096]2.取95毫克的5-溴甲基-噻吩-2-甲酸四醯胺(5-bromomethyl-thiophene-2-carbonylic acid butylamide)加入步驟1溶液中，於室溫下反應整夜。

[0097]3.加水終止步驟2溶液中之反應並利用二氯甲烷萃取，有機層乾燥後濃縮，粗產物經管柱純化，即得11毫克的化合物(12)產物，產率為8.1%。

[0098]光譜資料：

[0099]^{1}H NMR(DMSO)δ0.89(3H)1.24(2H)1.50(2H)3.20(2H)5.07(2H)7.15(1H)7.22(1H)7.56(1H)7.84(1H)7.85(1H)8.45(1H)

[0100]



化合物(13)

化合物(13)的合成：

[0101]合成方法如下：

[0102]1.取58.4毫克的5-碘吲哚醌(5-iodoisatin)置入1毫升的無水二甲基甲醯胺中，在攝氏0度下加入60%，11毫克的氫化納，於室溫下攪拌1小時。

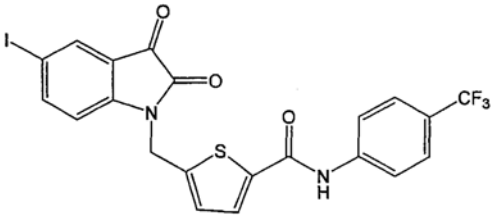
[0103]2.取85毫克的5-溴甲基-噻吩-2-甲酸-4-(氯苯基)醯胺(5-bromomethyl-thiophene-2-carbonylic acid-4-(chlorophenyl)amide)加入步驟1溶液中，於室溫下反應整夜。

[0104]3.加水終止步驟2溶液中之反應並利用二氯甲烷萃取，有機層乾燥後濃縮，粗產物經管柱純化，即得7.7毫克的化合物(13)產物，產率為6.9%。

[0105]光譜資料：

[0106]^{1}H NMR(DMSO)δ5.07(2H)7.15(1H)7.22(1H)7.39(1H)7.41(2H)7.72(2H)7.76(2H)7.86(1H)10.30(1H)

[0107]



化合物(14)

化合物(14)的合成：

[0108]合成方法如下：

[0109] 1.取65毫克的5-碘吲哚醌(5-iodoisatin)置入1毫升的無水二甲基甲醯胺中，在攝氏0度下加入60%，12毫克的氫化納，於室溫下攪拌1小時。

[0110] 2.取104毫克的5-溴甲基-噻吩-2-甲酸-4-(三氟甲基-苯基)醯胺(5-bromomethyl-thiophene-2-carbonylic acid-4-(trifluoromethyl-phenyl)amide)加入步驟1溶液中，於室溫下反應整夜。

[0111] 3.加水終止步驟2溶液之反應並利用二氯甲烷萃取，有機層乾燥後濃縮，粗產物經管柱純化，即得6.2毫克的化合物(14)產物，產率為4.7%。

[0112] 光譜資料：

[0113] ^{1}H NMR(DMSO)δ5.14(2H)7.05(1H)7.31(1H)7.44(1H)7.59(1H)7.86(2H)7.98(2H)8.13(1H)10.47(1H)

[0114] 抑制酵素活性測試

[0115] EDANS(5-(2’aminoethyl)aminonaphthlene sulfonic acid)的螢光發光波長與Dabcyl(4-(4’-dimethyl-aminobenzeneazo)benzoic acid)的吸收波長是相互重疊的，因此，EDANS的螢光會因共振能(resonance energy)作用而轉移至非螢光(non-fluorescence)的Dabcyl上，使該螢光發光效果被抑制。利用此原理，將一段SARS proteinase(3CLpro)的N端及C端分別接上Dabcyl與EDANS，例如”Dabcyl-KTSAVLQSGFRKME-EDANS”，則當3CLpro切斷此段胜肽時，偵測到的螢光強度便會隨此段胜肽被3CLpro切斷的多寡而變化(可利用330/80nm(excitation)及515/30nm(emission)偵測螢光強度(RFU))，因而測得酵素活性，此時，若加入不同濃度的3CLpro抑制劑，即可進一步藉觀察螢光強度變弱的情形，獲得抑制劑抑制蛋白質的效果。

[0116] 為了解哪一個抑制劑在其最低濃度時具有較佳抑制3CLpro活性的效果。首先，測試所有抑制劑，以最終濃度20μM先做篩選，取得抑制效果>50%的抑制劑，再進行不同濃度試驗，測得抑制劑IC50的濃度。試驗的控制組成份包括10mM的Tris(reactive buffer)、50nM的3CLpro、6μM的胜肽、2.5%的DMSO以及稀釋過的H_2O，總體積為100μL。

試驗組成份則包括10mM的Tris(reactive buffer)、50nM的3CLpro、6μM的胜肽、20μM的抑制劑以及稀釋過的H_2O，總體積為100μL，每2分鐘測一次，共10次。所得結果如表一。

[0117]

化合物編號	IC50	化合物編號	IC50
化合物(5)	7.2μM	化合物(8)	13.5μM
化合物(6)	59.1μM	化合物(11)	0.98μM
化合物(7)	0.95μM	化合物(14)	12.57μM

表一

[0118] 由表一可看出，本發明化合物(7)抑制酵素活性的效果為最佳，其在極低濃度例如0.95μM的情況下，即可有效抑制3CLpro的活性。

[0119] 專一性試驗

[0120] 由於人體內有多種酵素，為了確定化合物(7)此一抑制劑具有專一選擇性，只會抑制3CLpro活性而不會抑制其他酵素的活性，遂挑選chymotrypsin、trypsin以及papain作為化合物(7)是否具有選擇性抑制的試驗對照。

[0121] 首先，進行化合物(7)抑制chymotrypsin活性的試驗，試驗組成份包含10mM的Tris(reactive buffer)、5nM的chymotrypsin、200μM的胜肽以及濃度分別為1mM、500μM、250μM、125μM、62.5μM與31.25μM的化合物(7)，總體積為100μL，pH值控制在8.0。比較試驗結果發現，化合物(7)對3CLpro的抑制效果(IC50=1μM)較chymotrypsin(IC50=1mM)明顯為佳，約500~1000倍。

[0122] 相同地，進行化合物(7)抑制trypsin活性的試驗，試驗組成份包含10mM的Tris(reactive buffer)、9nM的trypsin、200μM的胜 肽以及濃度分別為1mM、500μM、250μM、125μM、62.5μM與31.25μM的化合物(7)，總體積為100μL，pH值控制在8.0。比較試驗結果發現，化合物(7)對3CLpro的抑制效果(IC50=1μM)仍較trypsin(IC50=243μM)為佳，約243倍。

[0123] 最後，進行化合物(7)抑制papain活性的試驗，試驗組成份包含50mM的Tris(reactive buffer)、13.3nM的papain、10μM的胜肽以及濃度分別為1mM、500μM、250μM、125μM、62.5μM與31.25μM的化合物(7)，總體積為100μL，pH值控制在6.2。比較試驗結果發現，化合物(7)對3CLpro的抑制效果(IC50=1μM)亦較papain(IC50=87.24μM)為佳，約87倍之多。

[0124] 因此，由上述試驗可知，化合物(7)對3CLpro有極專一的抑制效果，進入人體時不會對體內其他酵素例如chymotrypsin、trypsin以或papain產生不期望的抑制作用，實可發展成為一高特異性、有效的抗SARA冠狀病毒藥物。

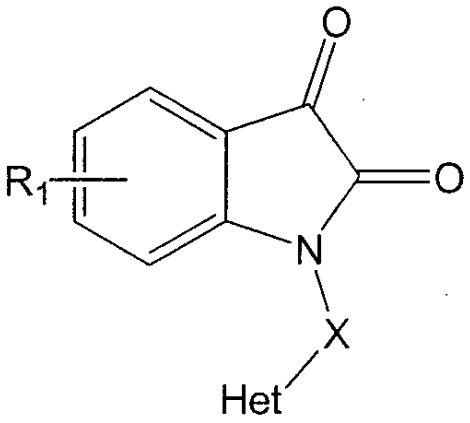
[0125] 雖然本發明已以較佳實施例揭露如上，然其並非用以限制本發明，任何熟習此項技藝者，在不脫離本發明之精神和範圍內，當可做更動與潤飾，因此本發明之保護範圍當以後附之申請專利範圍所界定者為準。

【圖式簡單說明】

【主要元件符號說明】

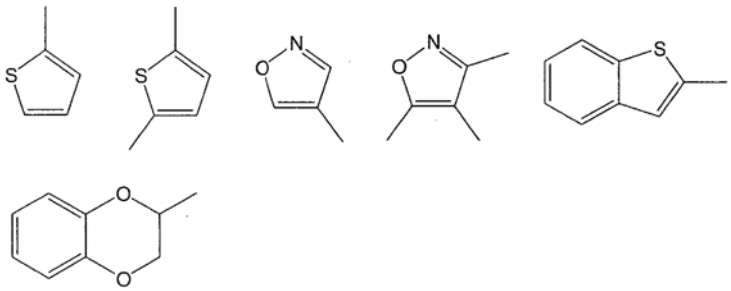
七、申請專利範圍：

1.一種吲哚醌(isatin)化合物，具有化學式(I)之結構或其鹽類：



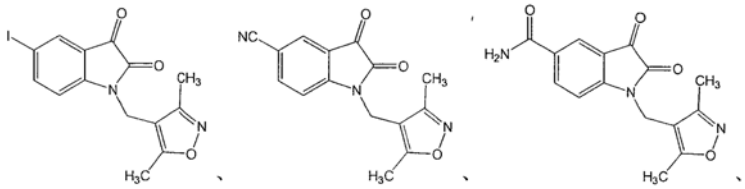
(I)

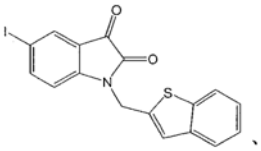
其中R_1係包括腈基或醯胺基；X係為一碳數1~5之烷基、烯基或炔基；以及Het係包括下列其一：

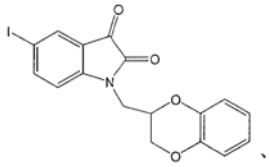


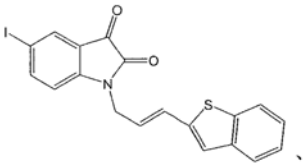
。

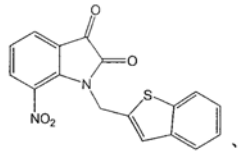
2.如申請專利範圍第1項所述之吲哚醌化合物，其中該化合物係包括

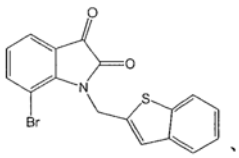


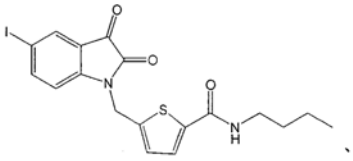


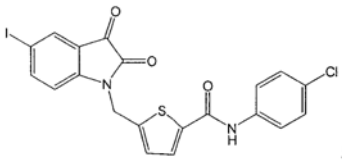




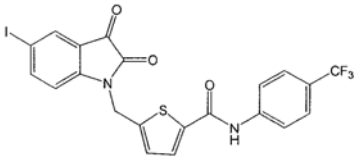








或



。

3.如申請專利範圍第1項所述之吲哚醌化合物，其中該化合物係為一冠狀病毒蛋白水解酵素之抑制劑。

4.如申請專利範圍第3項所述之吲哚醌化合物，其中冠狀病毒係為SARS冠狀病毒。

5.一種醫藥組合物，包括：一如申請專利範圍第1項所述之吲哚醌(isatin)化合物或其鹽類；以及一藥學上可接受之賦形劑(excipient)、稀釋劑(diluent)或載體(carrier)，其中該醫藥組合物係為一SARS冠狀病毒蛋白水解 酵素之抑制劑。

6.如申請專利範圍第5項所述之醫藥組合物，其中該吲哚醌化合物或其鹽類之有效劑量大體為1~95%。

7.如申請專利範圍第5項所述之醫藥組合物，其中該醫藥組合物之劑型係包括口服、肌肉內或皮下注射。

八、圖式：