



(12) **BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ**

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) 
1-0021736

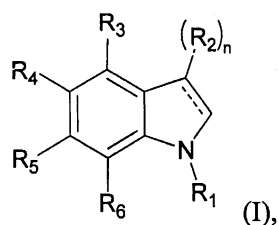
(51)⁷ **C07D 209/20, A61K 31/404, A61P**
35/00, C07D 209/12, 209/18, 209/22

(13) **B**

-
- (21) 1-2012-03186 (22) 29.03.2011
(86) PCT/US2011/030263 29.03.2011 (87) WO2011/126821 13.10.2011
(30) 61/318,715 29.03.2010 US
(45) 25.09.2019 378 (43) 25.07.2013 304
(73) 1. TAIPEI MEDICAL UNIVERSITY (TW)
250 Wu-Hsing Street, Taipei City, 110, Taiwan
2. OHIO STATE UNIVERSITY (US)
1524 North High Street, Columbus, Ohio 43201, United States of America
3. NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY (TW)
No. 1, Sec. 4, Roosevelt Road Taipei, 10617, Taiwan
(72) CHEN, Ching-Shih (US), LIOU, Jing-Ping (TW), LIU, Hsing-Jin (TW), HUNG,
Kuo-Sheng (TW), SHAN, Pei-Wen (TW), CHIU, Wen-Ta (TW), TENG, Che-Ming
(TW)
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)
-

(54) **HỢP CHẤT INDOLYL HOẶC INDOLINYL HYDROXAMAT VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

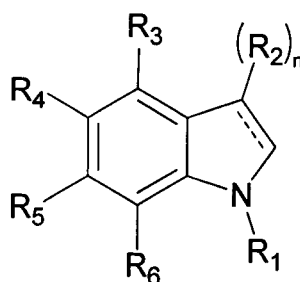
(57) **Sáng chế đề cập đến hợp chất indolyl hoặc indolinyl có công thức (I):**



trong đó **==** là liên kết, n, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ và R₆ được xác định như trong bản mô tả và yêu cầu bảo hộ. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa các hợp chất này. Các hợp chất theo sáng chế là các chất ức chế HDAC và có hoạt tính chống ung thư hiệu nghiệm.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất indolyl hoặc indolinyll có công thức (I):



(I),

trong đó $\equiv$ là liên kết, n, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, và R₆ được xác định như trong bản mô tả và yêu cầu bảo hộ, trong đó các hợp chất này là chất ức chế HDAC và có hoạt tính chống ung thư hiệu nghiệm.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

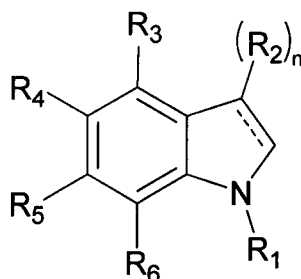
Histon deacetylaza (HDACs) là một họ enzyme điều hòa quá trình axetyl hóa histon và do đó điều hòa sự biểu hiện gen. Chất ức chế HDAC được biết đến là có tác dụng làm ngừng sự phát triển, biệt hóa và chết theo chương trình của tế bào trong tế bào khối u. Do đó, chúng thu hút sự chú ý rất lớn dưới dạng chất trị bệnh ung thư hiệu nghiệm. Ví dụ, xem tài liệu Lu et al., *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 5530-5535; Kulp et al., *Clin. Cancer Res.* **2006**, 12, 5199-5206; và Ryan et al., *J. Clin. Oncol.* **2005**, 23, 3912-3922.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế dựa trên phá hiện bất ngờ rằng một số hợp chất indolyl hoặc indolinyll hydroxamat là chất ức chế HDAC và có hoạt tính chống ung thư hiệu

nghiệm. Do đó, sáng chế đề cập tới hợp chất indolyl hoặc indoliny hydroxamat. Các hợp chất theo sáng chế hữu dụng để điều trị bệnh ung thư.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất indolyl hoặc indoliny hydroxamat có công thức (I):



(I).

Trong công thức này, == là liên kết đơn hoặc liên kết đôi; n bằng 0, 1, hoặc 2; R_1 là H, alkyl tùy ý được thế bằng aryl hoặc heteroaryl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, $C(O)R_a$, hoặc SO_2R_a , trong đó R_a là H, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, hoặc heteroxycloalkenyl; và mỗi nhóm trong số R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , và R_6 , độc lập là, H, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, halo, xyano, nitro, OR_b , SR_b , $S(O)R_b$, $CH=CH-C(O)R_b$, $CH=CH-C(O)NR_cR_d$, $NHC(O)-CH=CH-C(O)R_b$, $NHC(O)-CH=CH-C(O)NR_cR_d$, $SO_2NR_cR_d$, $OC(O)R_b$, $C(O)R_b$, $C(O)OR_b$, $C(O)NR_cR_d$, NR_cR_d , $NHC(O)R_b$, $NHC(O)NR_cR_d$, hoặc $NHC(S)R_c$, trong đó mỗi nhóm trong số R_b , R_c , và R_d , độc lập là H, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, hoặc heteroxycloalkenyl; và nếu R_1 là SO_2R_a , thì ít nhất một trong số các nhóm R_2 , R_3 , R_5 , và R_6 là $CH=CH-C(O)NR_cR_d$, $NHC(O)-CH=CH-C(O)R_b$, hoặc $NHC(O)-CH=CH-C(O)NR_cR_d$, hoặc R_4 là $CH=CH-C(O)R_b$, $CH=CH-C(O)NR_cR_d$, $NHC(O)-CH=CH-C(O)R_b$, hoặc $NHC(O)-CH=CH-C(O)NR_cR_d$, và nếu R_1 là aryl, thì R_4 là $CH=CH-C(O)NHR_c$.

Một nhóm phụ của hợp chất indolyl hoặc indoliny hydroxamat nêu trên bao gồm hợp chất, trong đó R_4 là $CH=CH-C(O)R_b$, $CH=CH-C(O)NR_cR_d$, $NHC(O)-$

$\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{R}_b$, hoặc $\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$. Trong số các hợp chất này, R_4 có thể là $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$, $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$, $\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, hoặc $\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$; R_1 có thể là SO_2R_a , R_a là aryl hoặc heteroaryl (ví dụ, phenyl tùy ý được thế bằng halo, hydroxyl, alkoxy, amino, xyano, hoặc nitro); hoặc ít nhất một trong số các nhóm R_2 , R_3 , R_5 , và R_6 có thể là $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$, $\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{R}_b$, hoặc $\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ (ví dụ, $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$, $\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, hoặc $\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$).

Một nhóm phụ khác của hợp chất indolyl hoặc indolyl hydroxamat nêu trên bao gồm các hợp chất, trong đó ít nhất một trong số các nhóm R_2 , R_3 , R_5 , và R_6 là $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$, $\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{R}_b$, hoặc $\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$. Trong các hợp chất này, ít nhất một trong số các nhóm R_2 , R_3 , R_5 , và R_6 có thể là $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$, $\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, hoặc $\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$. R_1 có thể là SO_2R_a , R_a là aryl hoặc heteroaryl (ví dụ, phenyl tùy ý được thế bằng halo, hydroxyl, alkoxy, amino, xyano, hoặc nitro).

Một nhóm phụ khác của hợp chất indolyl hoặc indolyl hydroxamat nêu trên bao gồm các hợp chất, trong đó R_1 là SO_2R_a và R_a là aryl hoặc heteroaryl. R_a có thể là phenyl tùy ý được thế bằng halo, hydroxyl, alkoxy, amino, xyano, hoặc nitro.

Thuật ngữ “alkyl” được dùng để chỉ hydrocarbon hóa trị 1 mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa, nếu không có quy định khác, từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon (ví dụ, C_1-C_{10}). Ví dụ về alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, *n*-propyl, *i*-propyl, *n*-butyl, *i*-butyl, và *t*-butyl. Thuật ngữ “alkenyl” được dùng để chỉ hydrocarbon hóa trị 1 mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 2 đến 20 nguyên tử cacbon (ví dụ, C_2-C_{10}) và một hoặc nhiều liên kết đôi. Ví dụ về alkenyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etenyl, propenyl, alyl, và 1,4-butadienyl. Thuật ngữ “alkynyl” được dùng để chỉ hydrocarbon hóa trị 1 mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 2 đến 20 nguyên tử cacbon (ví dụ, C_2-C_{10}) và một hoặc nhiều liên kết ba. Ví dụ về alkynyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etynyl, 1-propynyl, 1- và 2-butynyl, và 1-metyl-2-butynyl. Thuật ngữ “alkoxy” được dùng để chỉ gốc -O-alkyl.

Ví dụ về alkoxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, iso-butoxy, sec-butoxy, và tert-butoxy. Thuật ngữ “amino” được dùng để chỉ NH_2 , alkylamino, hoặc arylamino. Thuật ngữ “alkylamino” được dùng để chỉ gốc $-\text{N}(\text{R})\text{-alkyl}$, trong đó R có thể là H, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Thuật ngữ “xycloalkyl” được dùng để chỉ hệ vòng hydrocacbon no hóa trị 1 có từ 3 đến 30 nguyên tử cacbon (ví dụ, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$). Ví dụ về xycloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, 1,4-xyclohexylen, xycloheptyl, xyclooctyl, và adamantyl. Thuật ngữ “xycloalkenyl” được dùng để chỉ hệ vòng hydrocacbon không thơm hóa trị 1 có từ 3 đến 30 nguyên tử cacbon (ví dụ, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$) và một hoặc nhiều liên kết đôi. Ví dụ bao gồm xyclopentenyl, xyclohexenyl, và xycloheptenyl. Thuật ngữ “heteroxycloalkyl” được dùng để chỉ hệ vòng hóa trị 1, không thơm, một vòng có từ 5 đến 8 cạnh, hai vòng có từ 8 đến 12 cạnh hoặc ba vòng có từ 11 đến 14 cạnh chứa một hoặc nhiều dị nguyên tử (như O, N, S, hoặc Se). Ví dụ về nhóm heteroxycloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, piperazinyl, pyrrolidinyl, dioxanyl, morpholinyl, và tetrahydrofuranyl. Thuật ngữ “heteroxycloalkenyl” được dùng để chỉ hệ vòng hóa trị 1 không thơm, một vòng có từ 5 đến 8 cạnh, hai vòng có từ 8 đến 12 cạnh hoặc ba vòng có từ 11 đến 14 cạnh, chứa một hoặc nhiều dị nguyên tử (như O, N, S, hoặc Se) và một hoặc nhiều liên kết đôi.

Thuật ngữ “aryl” được dùng để chỉ hệ vòng thơm hóa trị 1, một vòng có 6 cạnh, hai vòng có 10 cạnh, ba vòng có 14 cạnh. Ví dụ về nhóm aryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phenyl, naphtyl, và antraxenyl. Thuật ngữ “heteroaryl” được dùng để chỉ hệ vòng thơm hóa trị 1, một vòng có từ 5 đến 8 cạnh, hai vòng có từ 8 đến 12 cạnh hoặc ba vòng có từ 11 đến 14 cạnh, chứa một hoặc nhiều dị nguyên tử (như O, N, S, hoặc Se). Ví dụ về nhóm heteroaryl bao gồm pyridyl, furyl, imidazolyl, benzimidazolyl, pyrimidinyl, thienyl, quinolinyl, indolyl, tetrazol, và thiazolyl.

Alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkenyl, amino, aryl, và heteroaryl nêu trên bao gồm cả gốc được thế và không được thế. Nhóm thế có thể trên amino, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkenyl, aryl, và heteroaryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, C₁-C₁₀ alkyl, C₂-C₁₀ alkenyl, C₂-C₁₀ alkynyl, C₃-C₂₀ xycloalkyl, C₃-C₂₀ xycloalkenyl, C₁-C₂₀ heteroxycloalkyl, C₁-C₂₀ heteroxycloalkenyl, C₁-C₁₀ alkoxy, aryl, aryloxy, heteroaryl, heteroaryloxy, amino, C₁-C₁₀ alkylamino, arylamino, hydroxy, halo, oxo (O=), thioxo (S=), thio, silyl, C₁-C₁₀ alkylthio, arylthio, C₁-C₁₀ alkylsulfonyl, arylsulfonyl, axylamino, aminoaxyl, aminothioaxyl, amidino, mercapto, amido, thioureido, thioxyanato, sulfonamido, guanidin, ureido, xyano, nitro, axyl, thioaxyl, axyloxy, carbamido, carbamyl (-C(O)NH₂), carboxyl (-COOH), và este carboxylic. Mặt khác, nhóm thế có thể trên alkyl, alkenyl, hoặc alkynyl bao gồm toàn bộ các nhóm thế nêu trên, ngoại trừ C₁-C₁₀ alkyl. Xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, aryl, và heteroaryl cũng có thể được ngưng tụ với nhau.

Hợp chất indolyl hoặc indolynyl hydroxamat được mô tả ở đây bao gồm chính các hợp chất này, cũng như muối của chúng, solvat của chúng và tiền dược chất của chúng, nếu thích hợp. Muối, ví dụ, có thể được tạo thành giữa anion và nhóm mang điện dương (ví dụ, amino) trên hợp chất indolyl hoặc indolynyl hydroxamat. Anion thích hợp bao gồm clorua, bromua, iodua, sulfat, bisulfat, sulfamat, nitrat, phosphat, xitrat, metansulfonat, trifloaxetat, glutamat, glucuronat, glutarat, malat, maleat, succinat, fumarat, tartrat, tosylat, salixylat, lactat, naphtalensulfonat, và axetat. Tương tự, muối có thể còn được tạo thành giữa cation và nhóm mang điện tích âm (ví dụ, carboxylat) trên hợp chất indolyl hoặc indolynyl hydroxamat. Cation thích hợp bao gồm ion natri, ion kali, ion magie, ion canxi, và cation amoni như ion tetrametylamoni. Hợp chất indolyl hoặc indolynyl hydroxamat còn có thể bao gồm muối chứa nguyên tử nitơ bậc bốn. Ví dụ về tiền dược chất bao gồm este và các dẫn xuất dược dụng khác mà khi được sử dụng cho đối tượng có khả năng tạo ra hợp chất indolyl hoặc indolynyl hydroxamat hoạt tính.

Bản mô tả bộc lộ phương pháp ức chế hoạt tính HDAC bằng cách cho tế bào tiếp xúc với hợp chất indolyl hoặc indolyl hydroxamat nêu trên với lượng hữu hiệu.

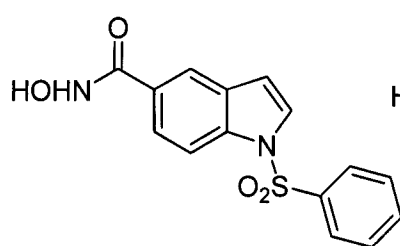
Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp để điều trị bệnh ung thư bằng cách cho đối tượng cần điều trị sử dụng hợp chất indolyl hoặc indolyl hydroxamat nêu trên với lượng hữu hiệu.

Cũng thuộc phạm vi của sáng chế là dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất indolyl hoặc indolyl hydroxamat nêu trên để sử dụng trong điều trị bệnh ung thư. Bản mô tả cũng bộc lộ việc sử dụng trong điều trị này và sử dụng các hợp chất này để sản xuất thuốc để điều trị bệnh ung thư.

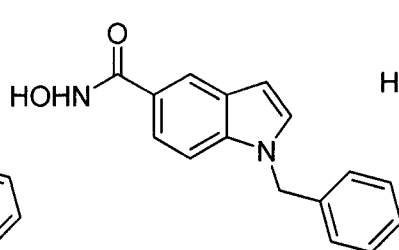
Việc mô tả chi tiết một hoặc nhiều phương án theo sáng chế được thể hiện trong phần dưới đây. Các dấu hiệu, đối tượng và ích lợi khác của sáng chế sẽ trở nên hiển nhiên từ phần mô tả và yêu cầu bảo hộ.

Mô tả chi tiết sáng chế

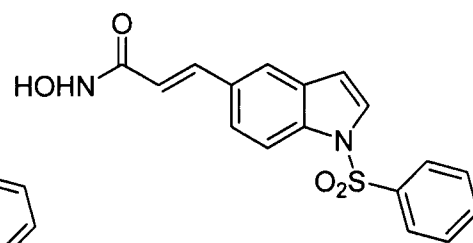
Được thể hiện dưới đây là các hợp chất làm ví dụ được mô tả ở đây:



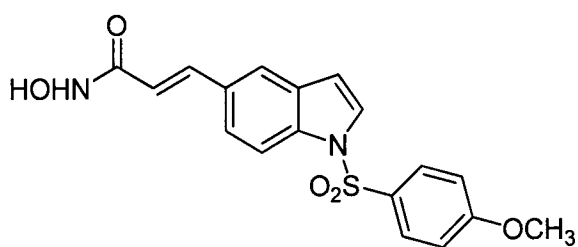
Hợp chất 1



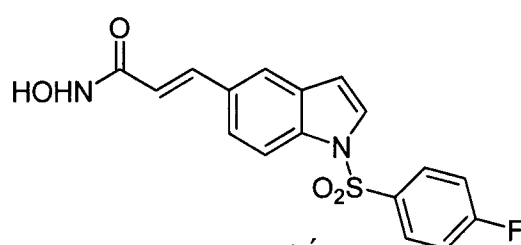
Hợp chất 2



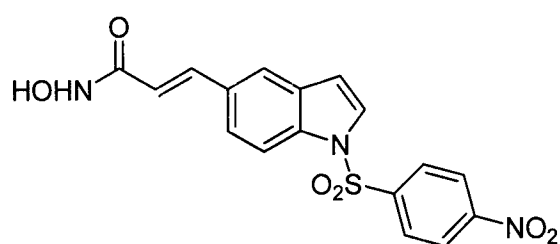
Hợp chất 3



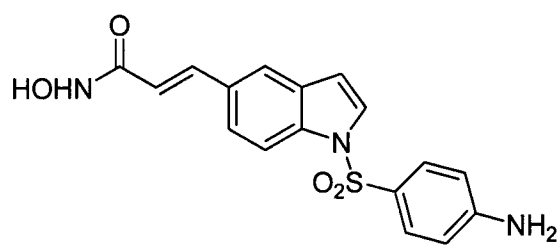
Hợp chất 4



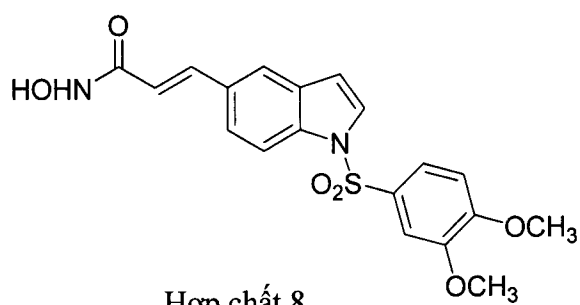
Hợp chất 5



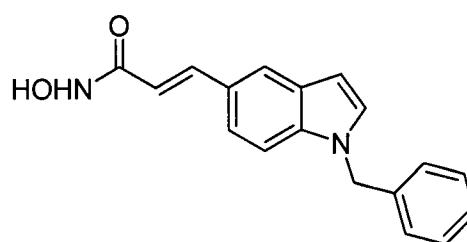
Hợp chất 6



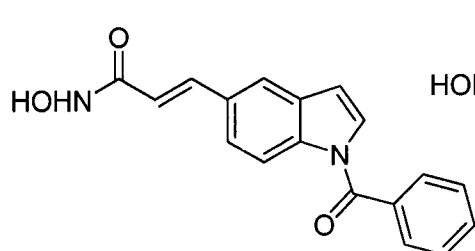
Hợp chất 7



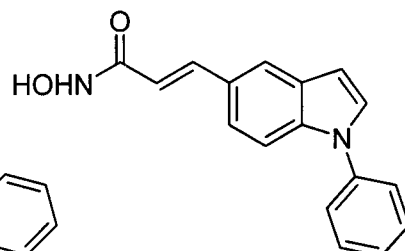
Hợp chất 8



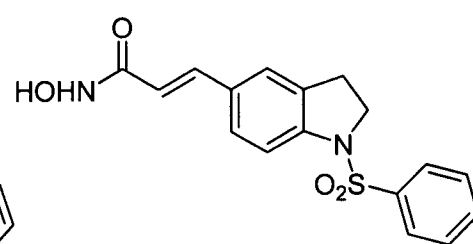
Hợp chất 9



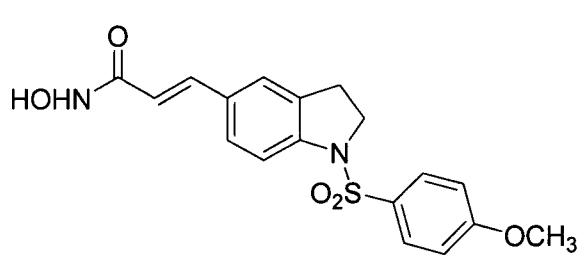
Hợp chất 10



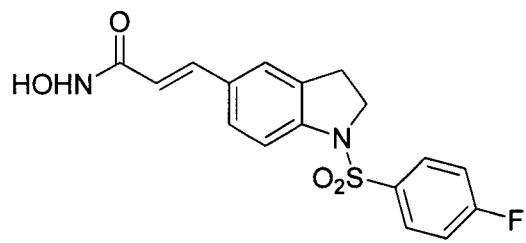
Hợp chất 11



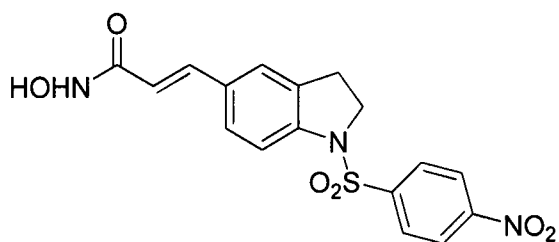
Hợp chất 12



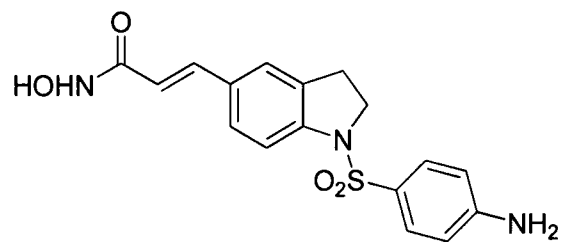
Hợp chất 13



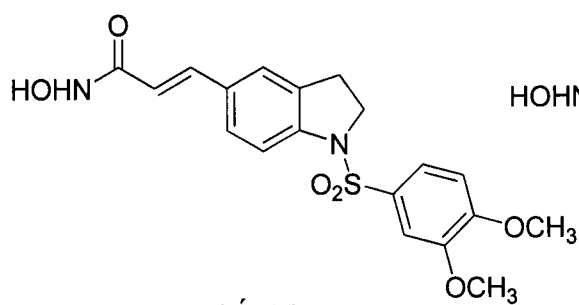
Hợp chất 14



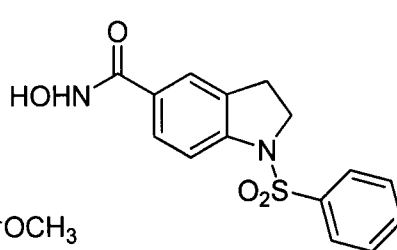
Hợp chất 15



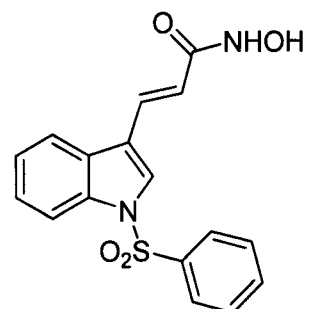
Hợp chất 16



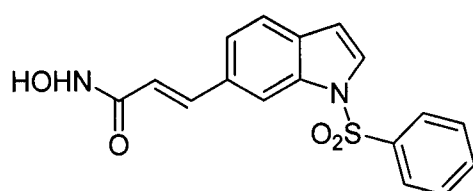
Hợp chất 17



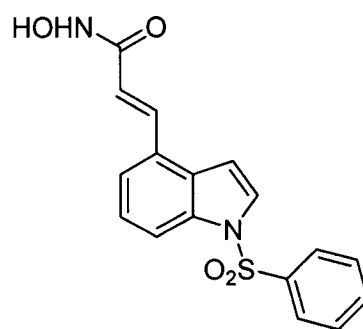
Hợp chất 18



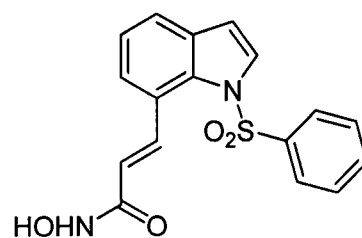
Hợp chất 19



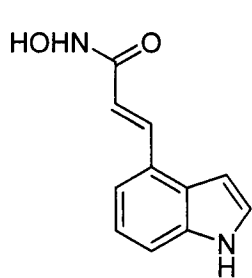
Hợp chất 20



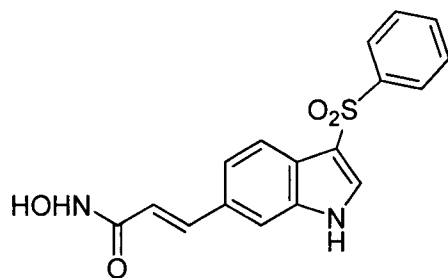
Hợp chất 21



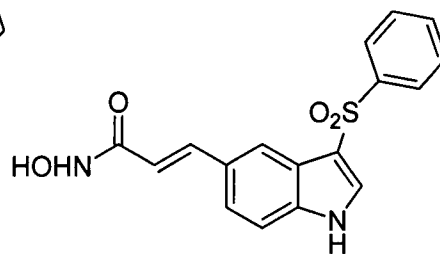
Hợp chất 22



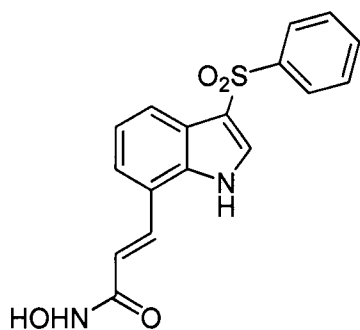
Hợp chất 23



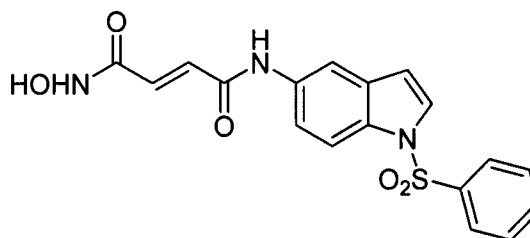
Hợp chất 24



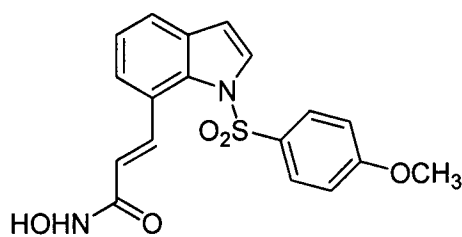
Hợp chất 25



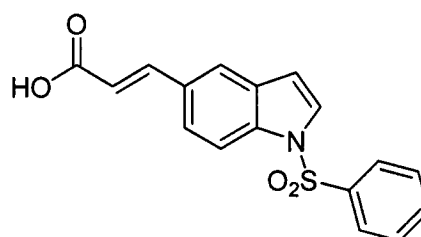
Hợp chất 26



Hợp chất 27



Hợp chất 28



Hợp chất 29

Hợp chất indolyl hoặc indolyl hydroxamat được mô tả ở đây có thể được điều chế bằng các phương pháp chuyển hóa hóa học thông thường (kể cả phương pháp nhóm bảo vệ), ví dụ, các phương pháp được mô tả trong tài liệu R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Chết phản ứng for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); và L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) và các tái bản tiếp theo của chúng.

Do đó, hợp chất indolyl hoặc indolinyl hydroxamat tổng hợp được có thể được tinh chế tiếp bằng phương pháp sắc ký cột nhanh, sắc ký lỏng tính năng cao, kết tinh hoặc phương pháp thích hợp khác bất kỳ.

Hợp chất indolyl hoặc indolinyl hydroxamat được đề cập tới ở đây có thể chứa liên kết đôi không thơm và một hoặc nhiều tâm không đối xứng. Do đó, chúng có thể xuất hiện dưới dạng raxemat và hỗn hợp raxemic, chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ, chất đồng phân không đối quang riêng rẽ, hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, và dạng đồng phân cis hoặc trans. Tất cả các dạng đồng phân này đều được dự tính bởi sáng chế.

Cũng thuộc phạm vi của sáng chế là dược phẩm chứa ít nhất một trong số hợp chất indolyl hoặc indolinyl hydroxamat theo sáng chế với lượng hữu hiệu và chất mang dược dụng. Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị bệnh ung thư bằng cách cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất indolyl hoặc indolinyl hydroxamat.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “điều trị” được dùng để chỉ việc sử dụng hợp chất indolyl hoặc indolinyl hydroxamat cho đối tượng mắc bệnh ung thư, hoặc có triệu chứng hoặc có mầm chất ung thư, với mục đích điều trị, làm liền, làm giảm thiểu, làm nhẹ, thay đổi, chữa trị, cải thiện, cải tạo, tạo ảnh hưởng hoặc làm giảm nguy cơ bệnh tật, triệu chứng hoặc mầm chất ung thư. Thuật ngữ “lượng hữu hiệu” được dùng để chỉ lượng hoạt chất cần thiết để mang lại hiệu quả điều trị dự định ở đối tượng. Lượng hữu hiệu có thể thay đổi, như được thừa nhận bởi chuyên gia trong lĩnh vực này, phụ thuộc vào đường sử dụng, sử dụng tá dược, và khả năng đồng sử dụng với các chất khác.

Bệnh ung thư có thể được điều trị bằng các phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả bao gồm cả khối u rắn và u máu của các cơ quan khác nhau. Ví dụ về khối u rắn bao gồm ung thư tụy; ung thư bàng quang; ung thư kết-trực tràng; ung thư vú, kể cả ung thư vú di căn; ung thư tuyến tiền liệt, kể cả ung thư tuyến tiền liệt phụ thuộc androgen và không phụ thuộc androgen; ung thư thận, ví dụ bao gồm caxinom tế bào thận di căn; ung thư tế bào gan; ung thư phổi, ví dụ bao gồm ung thư phổi tế

bào không nhỏ (NSCLC: non-small cell lung cancer), carcinom vách phế nang (BAC: bronchioloalveolar carcinoma), và adenocarcinom phổi; ung thư buồng trứng, ví dụ bao gồm ung thư biểu mô tiến triển hoặc ung thư màng bụng nguyên phát; ung thư cổ; ung thư dạ dày; ung thư thực quản; ung thư đầu và cổ, ví dụ bao gồm carcinom tế bào vảy của đầu và cổ; u hắc sắc tố; ung thư thần kinh-nội tiết, kể cả khối u thần kinh-nội tiết di căn; khối u não, ví dụ bao gồm u thần kinh đệm, u tế bào thần kinh đệm ít gai mất biệt hóa, nhiều dạng u nguyên bào xóp ở người lớn, và u tế bào hình sao thoái biến ở người lớn; ung thư xương và sụn mô mềm. Ví dụ về bệnh máu ác tính bao gồm bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính (AML: acute myeloid leukemia); bệnh bạch cầu tạo nên ở tủy xương mạn tính (CML: chronic myelogenous leukemia), kể cả CML gia tăng và CML pha bùng nổ (CML-BP); bệnh bạch cầu tạo lymphô bào cấp (ALL: acute lymphoblastic leukemia); bệnh bạch cầu lymphô bào cấp (CLL: chronic lymphocytic leukemia); bệnh Hodgkin (HD: Hodgkin's disease); u lymphô không Hodgkin (NHL: non-Hodgkin's lymphoma), kể cả u lymphô thể nang và u lymphô tế bào vô; u lymphô tế bào B; u lymphô tế bào T; đa u tủy (MM: multiple myeloma); macroglobulin-huyết Waldenstrom; hội chứng loạn sản tủy (MDS: myelodysplastic syndrome), kể cả thiếu máu dai dẳng (RA: refractory anemia), thiếu máu dai dẳng có nguyên bào sắt hình vòng (RARS: refractory anemia with ringed sideroblast), thiếu máu dai dẳng do tăng quá mức tế bào blast (RAEB: refractory anemia with excess blast), và RAEB dạng chuyển cấp (RAEB-T: RAEB in transformation); và hội chứng tăng sinh tủy.

Để thực hiện phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả, dược phẩm nêu trên có thể được sử dụng qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, bằng cách xông hít, khu trú, qua đường trực tràng, qua đường mũi, trong khoang miệng, trong âm đạo hoặc bằng thuốc cấy. Thuật ngữ “ngoài đường tiêu hóa” như được sử dụng ở đây bao gồm các kỹ thuật tiêm hoặc truyền dưới da, qua da, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong khớp, trong động mạch, trong bao hoạt dịch, trong xương ức, nội tủy mạc, trong vết thương, và trong sọ.

Chế phẩm tiêm vô khuẩn, ví dụ, hỗn dịch tiêm trong nước hoặc trong dầu vô khuẩn, có thể được bào chế theo các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực này bằng cách sử dụng chất phân tán hoặc chất thấm ướt (như Tween 80) và chất tạo hỗn dịch thích hợp. Chế phẩm tiêm vô khuẩn còn có thể là dung dịch hoặc hỗn dịch tiêm vô khuẩn trong chất pha loãng hoặc dung môi không độc dùng ngoài đường tiêu hóa, ví dụ, như dung dịch trong 1,3-butandiol. Trong số các chất dẫn và dung môi chấp nhận được có thể được sử dụng là manitol, nước, dung dịch Ringer và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, dầu vô khuẩn không bay hơi thường được sử dụng làm dung môi hoặc môi trường lơ lửng (ví dụ, mono hoặc diglyxerit tổng hợp). Axit béo, như axit oleic và dẫn xuất glyxerit của nó có thể được sử dụng để bào chế thuốc tiêm, như là dầu tự nhiên được dùng, như dầu oliu hoặc dầu thầu dầu, đặc biệt là ở dạng được polyoxyetyl hóa của chúng. Các dung dịch hoặc hỗn dịch trong dầu này còn có thể chứa chất pha loãng hoặc chất phân tán là rượu mạch dài, hoặc carboxymetyl xenluloza hoặc chất phân tán tương tự. Các chất hoạt động bề mặt khác thường được sử dụng như Tweens hoặc Spans hoặc các chất nhũ hóa tương tự khác hoặc chất làm tăng độ sinh khả dụng mà thường được sử dụng trong quá trình bào chế dạng phân liều rắn, lỏng hoặc các dạng phân liều được dùng khác có thể cũng được sử dụng cho mục đích bào chế.

Dược phẩm để sử dụng qua đường miệng có thể ở dạng phân liều chấp nhận dùng qua đường miệng bất kỳ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, viên nang, viên nén, nhũ tương và hỗn dịch trong nước, thể phân tán và dung dịch. Trong trường hợp của viên nén để sử dụng qua đường miệng, chất mang thường được sử dụng bao gồm lactoza và tinh bột ngô. Chất làm trơn, như magie stearat, cũng thường được thêm vào. Để sử dụng qua đường miệng ở dạng viên nang, các chất pha loãng hữu ích bao gồm lactoza và tinh bột ngô khô. Nếu hỗn dịch hoặc nhũ tương trong nước được sử dụng qua đường miệng, hoạt chất có thể được tạo huyền phù hoặc hòa tan trong pha dầu phối với với chất tạo nhũ hoặc chất tạo hỗn dịch. Nếu cần, một số chất tạo ngọt, tạo hương vị hoặc tạo màu có thể được thêm vào. Dược phẩm khí dung hoặc xông hít dùng qua đường mũi có thể được bào chế theo các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực

bào chế dược phẩm. Chế phẩm chứa hợp chất indolyl hoặc indolinyln hydroxamat cũng có thể được sử dụng ở dạng thuốc đạn để sử dụng ở trực tràng.

Chất mang trong dược phẩm phải là “chấp nhận được” theo nghĩa tương hợp với hoạt chất của dược phẩm (và tốt hơn là có khả năng làm ổn định nó) và không độc hại đối với đối tượng được điều trị. Một hoặc nhiều chất hòa tan (ví dụ, xyclodextrin) tạo phức chất tan với hợp chất indolyl hoặc indolinyln hydroxamat hoạt tính có thể được sử dụng dưới dạng chất mang trong dược phẩm để phân phối hợp chất hoạt tính. Ví dụ về các chất mang khác bao gồm silic dioxit dạng keo, magie stearat, natri lauryl sulfat, và D&C Yellow # 10.

Thử nghiệm *in vitro* thích hợp có thể được sử dụng để đánh giá hiệu lực hoạt tính chống ung thư của hợp chất indolyl hoặc indolinyln hydroxamat như ức chế sự phát triển của tế bào ung thư. Hợp chất có thể được kiểm tra tiếp về hiệu lực của chúng trong việc điều trị bệnh ung thư. Ví dụ, hợp chất này có thể được sử dụng cho động vật (ví dụ, mô hình chuột nhắt) mắc bệnh ung thư và hiệu lực điều trị sau đó có thể được đánh giá. Dựa trên các kết quả, liều lượng và đường sử dụng thích hợp có thể được xác định.

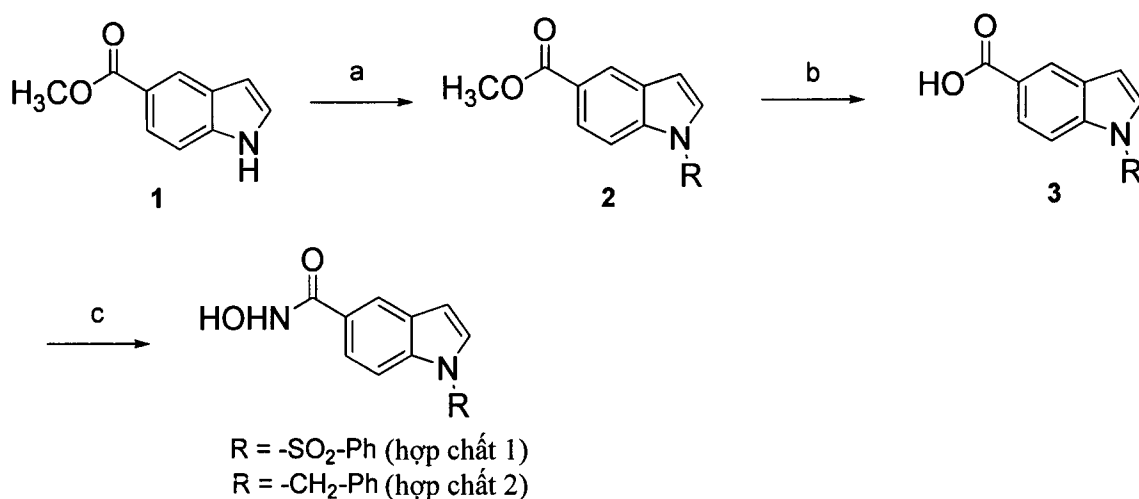
Ví dụ thực hiện sáng chế

Tin được rằng việc mô tả nêu trên là đủ để sáng chế có khả năng được thực hiện. Do đó, các ví dụ dưới đây được hiểu là chỉ dùng để minh họa, và không làm giới hạn phần còn lại của bản mô tả theo bất kỳ cách nào. Toàn bộ các tài liệu được trích dẫn ở đây bằng cách viện dẫn toàn bộ.

Ví dụ 1

Tổng hợp hydroxyamit của axit 1-benzensulfonyl-1H-indol-5-carboxylic (Hợp chất 1)

Sơ đồ 1



Hợp chất 1 được tổng hợp theo cách như được thể hiện trên Sơ đồ 1 nêu trên (chất phản ứng và điều kiện: a) benzyl clorua hoặc benzensulfonyl clorua, *t*-BuOK, KI, DMF; b) LiOH 1M (trong nước), dioxan; c) (i) NH₂OTHP, PyBOP, NEt₃, DMF, nhiệt độ trong phòng; (ii) TFA, MeOH, nhiệt độ trong phòng).

Metyl este của axit 1-benzensulfonyl-1H-indol-5-carboxylic (2): Sau khi huyền phù chứa metyl indol-5-carboxylat (1) (0,30g, 1,71mmol), TBAHS (0,19g, 0,26mmol) và KOH (0,19g, 3,42mmol) trong CH₂Cl₂ (15ml) được khuấy trong 20 phút, benzensulfonyl clorua (0,32ml, 2,57mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm trước khi nó được tôi bằng nước và chiết bằng CH₂Cl₂ (20ml × 3). Phần chiết hữu cơ thu gom được làm khô bằng MgSO₄ khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra bã màu vàng.

Axit 1-benzensulfonyl-1H-indol-5-carboxylic (3): dung dịch LiOH 1M trong nước (3,87ml, 3,87mmol) được cho vào dung dịch chứa hợp chất 2 thô trong dioxan (15ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 40°C qua đêm và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Bã được hòa tan trong nước. Sau đó, HCl đậm đặc được cho vào dung dịch để đạt độ pH <7 để tạo ra chất kết tủa, chất kết tủa này được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất 3 (0,38g) dưới dạng chất rắn màu trắng, hiệu suất 74%. ¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ 6,83 (d, *J* = 3,70Hz, 1H), 7,51-7,54 (m, 2H), 7,60-7,63 (m, 1H), 7,75 (d, *J* = 3,72Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,63Hz, 2H), 7,97 (dd, *J* = 8,83, 1,49Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,86Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 0,82Hz, 1H).

Hydroxyamit của axit 1-benzensulfonyl-1H-indol-5-carboxylic (Hợp chất 1): NH₂OTHP (0,08g, 0,72mmol) được cho vào dung dịch chứa hợp chất **3** (0,18g, 0,60mmol), PyBOP (0,33g, 0,63mmol), và triethylamin (0,20ml, 1,43mmol) trong DMF (1,5ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ trước khi nó được tôi bằng nước và chiết bằng EtOAc (15ml × 3). Phần chiết hữu cơ thu gom được làm khô bằng MgSO₄ khan và cô dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (CH₂Cl₂:CH₃OH = 30:1:1% NH₃ (trong nước)) để tạo ra chất rắn màu trắng, chất rắn này được xử lý bằng TFA (1,70ml, 22,89mmol) với sự có mặt của CH₃OH (31ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng trước khi nó được cô dưới áp suất giảm để tạo ra bã màu trắng. Bã này được tinh chế bằng CH₃OH để tạo ra hợp chất **1** (0,10g). ¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ 6,80 (d, *J* = 3,65Hz, 1H), 7,49-7,52 (m, 2H), 7,59-7,62 (m, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,53Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 3,72Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,52Hz, 2H), 7,94-7,97 (m, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,53Hz, 1H); HRMS (EI) đối với C₁₅H₁₂N₂O₄S (M⁺): theo lý thuyết: 316,0518; theo tính toán: 316,0518.

Ví dụ 2

Tổng hợp hydroxyamit của axit 1-benzyl-1H-indol-5-carboxylic (Hợp chất 2)

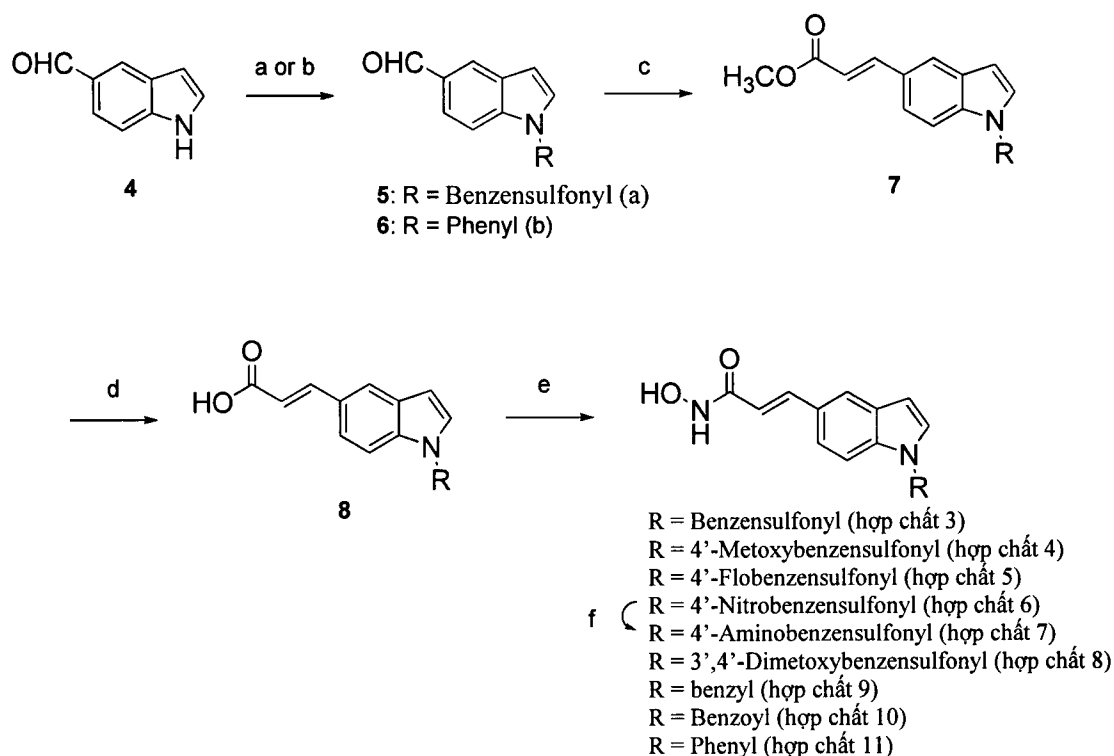
Hợp chất **2** được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ 1.

¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ 5,40 (s, 2H), 6,60 (d, *J* = 3,1Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,2Hz, 2H), 7,21-7,28 (m, 3H), 7,36-7,38 (m, 2H), 7,50 (dd, *J* = 8,5, 1,7Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 1,1Hz, 1H). MS (EI) *m/z*: 266. HRMS (EI) đối với C₁₆H₁₄N₂O₂ (M⁺): theo lý thuyết: 266,1055; theo tính toán: 266,1057.

Ví dụ 3

Tổng hợp **hợp** **3-(1-benzensulfonyl-1H-indol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit**
(Hợp chất **3**)

Sơ đồ 2



Hợp chất 3 được tổng hợp theo cách như được thể hiện trên Sơ đồ 2 nêu trên (chất phản ứng và điều kiện: a) benzyl clorua, benzoyl clorua, benzensulfonyl clorua, 4-metoxybensensulfonyl clorua, 4-flobensensulfonyl clorua, hoặc 4-nitrobensensulfonyl clorua, *t*-BuOK, KI, DMF; b) 4-iodobenzen, K₂CO₃, CuO, DMF; c) Ph₃P = CH-COOCH₃, CH₂Cl₂; d) dung dịch LiOH 1M (trong nước), dioxan; e) (i) NH₂OTHP, PyBOP, NEt₃, DMF; (ii) TFA, MeOH; f) Fe, NH₄Cl, Isopropanol, H₂O).

1-Benzensulfonyl-1H-indol-5-carbaldehyt (5): Sau khi huyền phù chứa metyl indol-5-carboxylat (4) (1,00g, 6,89mmol), tetrabutylamoni bisulfat (0,35g, 1,03mmol) và KOH (0,77g, 13,78mmol) trong CH₂Cl₂ (30ml) được khuấy trong 20 phút, benzensulfonyl clorua (1,32ml, 10,33mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm trước khi nó được tôi bằng nước và chiết bằng CH₂Cl₂ (20ml × 3). Phần chiết hữu cơ thu gom được làm khô bằng MgSO₄ khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra bã màu vàng, bã này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (EtOAc:n-hexan = 1:2) để tạo ra hợp chất 5 (1,79g) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ6,78 (d, *J* =

3,6Hz, 1H), 7,45-7,48 (m, 2H), 7,55-7,58 (m, 1H), 7,67 (d, $J = 3,7\text{Hz}$, 1H), 7,85-7,87 (m, 1H), 7,89 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 2H), 8,06 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 1H), 10,03 (s, 1H).

Metyl este của axit 3-(1-benzensulfonyl-1H-indol-5-yl)-acrylic (7): Metyl (triphenylphosphoranylidene)axetat (2,52g, 7,53mmol) được cho vào dung dịch chứa hợp chất **5** (1,79g, 6,27mmol) trong CH_2Cl_2 (25ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm trước khi nó được tôi bằng nước và chiết bằng CH_2Cl_2 (25ml $\times$ 3). Phần chiết hữu cơ thu gom được làm khô bằng MgSO_4 khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra bã màu vàng, sau đó bã này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel ($\text{EtOAc:n-hexan} = 1:3$) để tạo ra hợp chất **7** (2,08g) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Axit 3-(1-benzensulfonyl-1H-indol-5-yl)-acrylic (8): dung dịch LiOH 1M trong nước (11,72ml, 11,72mmol) được cho vào dung dịch chứa hợp chất **7** (2,00g, 5,86mmol) trong dioxan (20ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 40°C qua đêm và sau đó cô dưới áp suất giảm. Bã được hòa tan trong nước. Sau đó, HCl đậm đặc được cho vào dung dịch để đạt độ pH axit để tạo ra chất kết tủa, chất này được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất **8** (1,72g) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 6,39 (d, $J = 16,1\text{Hz}$, 1H), 6,71 (d, $J = 3,6\text{Hz}$, 1H), 7,45-7,48 (m, 2H), 7,52 (dd, $J = 8,7, 1,4\text{Hz}$, 1H), 7,55-7,58 (m, 1H), 7,61 (d, $J = 3,7\text{Hz}$, 1H), 7,67-7,72 (m, 2H), 7,89 (d, $J = 8,9\text{Hz}$, 2H), 7,96 (d, $J = 8,7\text{Hz}$, 1H).

3-(1-Benzensulfonyl-1H-indol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit (Hợp chất 3): NH_2OTHP (0,43g, 3,67mmol) được cho vào dung dịch chứa hợp chất **8** (1,00g, 3,05mmol), PyBOP (1,69g, 3,24mmol), và triethylamin (1,02ml, 7,33mmol) trong DMF (1,5ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ trước khi nó được tôi bằng nước và chiết bằng EtOAc (20ml $\times$ 3). Phần chiết hữu cơ thu gom được làm khô bằng MgSO_4 khan và cô dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2: \text{CH}_3\text{OH} = 30:1:1\% \text{NH}_3$ (trong nước)) để tạo ra chất rắn màu trắng, chất rắn này được xử lý bằng TFA (6,90ml, 92,90mmol) với sự có mặt của CH_3OH (140ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để

tạo ra bã màu trắng, bã này được kết tinh lại bằng CH₃OH để tạo ra hợp chất 3 (0,85g) dưới dạng chất rắn màu đỏ; điểm nóng chảy: 158-162°C. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 6,42 (d, *J* = 15,8Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 3,5Hz, 1H), 7,49-7,54 (m, 3H), 7,59-7,62 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 15,5Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 3,6Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,7Hz, 2H), 7,98 (d, *J* = 8,6Hz, 1H). MS (EI) *m/z*: 327 (100%), 342 (M⁺, 3%). HRMS (EI) đối với C₁₇H₁₄N₂O₄S (M⁺): theo lý thuyết: 342,0674; theo tính toán: 342,0673.

Ví dụ 4

Tổng hợp N-hydroxy-3-[1-(4-metoxi-benzensulfonyl)-1H-indol-5-yl]-acrylamit (Hợp chất 4)

Hợp chất 4 được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ 3.

¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ 3,79 (s, 3H), 6,43 (d, *J* = 15,8Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 3,5Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 9,1Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,7Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 15,7Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 3,6Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,9Hz, 2H), 7,97 (d, *J* = 8,6Hz, 1H). LC/MS *m/z*: 373 (M⁺). HRMS (EI) đối với C₁₈H₁₆N₂O₅ (M⁺): theo lý thuyết: 372,0780; theo tính toán: 372,0779.

Ví dụ 5

Tổng hợp 3-[1-(4-flo-benzensulfonyl)-1H-indol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (Hợp chất 5)

Hợp chất 5 được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ 3.

¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ 6,45 (d, *J* = 15,9Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 3,5Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,6Hz, 2H), 7,61 (d, *J* = 15,4Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 3,7Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,98-8,02 (m, 3H). LC/MS *m/z*: 361 (M⁺). HRMS (EI) đối với C₁₇H₁₃FN₂O₄S (M⁺): theo lý thuyết: 360,0580; theo tính toán: 360,0580.

Ví dụ 6

Tổng hợp N-hydroxy-3-[1-(4-nitro-benzensulfonyl)-1H-indol-5-yl]-acrylamit (Hợp chất 6)

Hợp chất 6 được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ 3.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD): δ 6,44 (d, $J = 15,7\text{Hz}$, 1H), 6,81 (d, $J = 3,1\text{Hz}$, 1H), 7,56 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 1H), 7,61 (d, $J = 15,7\text{Hz}$, 1H), 7,72 (d, $J = 3,5\text{Hz}$, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 1H), 8,18 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 2H), 8,33 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 2H). HRMS (EI) đối với $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ (M^+): theo lý thuyết: 387,0525; theo tính toán: 387,0523.

Ví dụ 7

Tổng hợp 3-[1-(4-amino-benzensulfonyl)-1H-indol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (Hợp chất 7)

Hợp chất 7 được tổng hợp theo cách được thể hiện trên Sơ đồ 2 trong Ví dụ 3. Huyền phù chứa hợp chất 6 (0,10g, 0,26mmol), bột sắt (0,05g, 0,77mmol) và amoni clorua (0,03g, 0,52mmol) trong rượu isopropylic (5ml) và nước (1ml) được hồi lưu trong 4 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm, nó được tôi bằng nước và chiết bằng CH_2Cl_2 . Phần chiết hữu cơ thu gom được làm khô bằng MgSO_4 khan và cô dưới áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{OH} = 10:1:1\%$ NH_3 (trong nước)) để tạo ra hợp chất 7 (0,06g).

^1H NMR (500MHz, CD_3OD): δ 6,57 (d, $J = 8,9\text{Hz}$, 2H), 6,60 (d, $J = 15,8\text{Hz}$, 1H), 6,69 (d, $J = 3,5\text{Hz}$, 1H), 7,53 (dd, $J = 8,5, 1,4\text{Hz}$, 1H), 7,58 (d, $J = 9,0\text{Hz}$, 2H), 7,60 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 1H), 7,62 (d, $J = 3,8\text{Hz}$, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 1H). HRMS (EI) đối với $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (M^+): theo lý thuyết: 357,0783; theo tính toán: 357,0785.

Ví dụ 8

Tổng hợp 3-[1-(3,4-dimethoxy-benzensulfonyl)-1H-indol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (Hợp chất 8)

Hợp chất 8 được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ 3.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD): δ 3,78 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 6,42 (d, $J = 15,78\text{Hz}$, 1H), 6,73 (d, $J = 3,57\text{Hz}$, 1H), 7,00 (d, $J = 8,61\text{Hz}$, 1H), 7,33 (d, $J = 1,99\text{Hz}$, 1H), 7,52-7,56 (m, 2H), 7,60 (d, $J = 15,75\text{Hz}$, 1H), 7,68 (d, $J = 3,65\text{Hz}$, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 8,66\text{Hz}$, 1H).

Ví dụ 9

Tổng hợp 3-(1-benzyl-1H-indol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit (Hợp chất 9)

Hợp chất 9 được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ 3.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 5,32 (s, 2H), 6,57 (d, $J = 3,1\text{Hz}$, 1H), 7,10 (d, $J = 7,1\text{Hz}$, 2H), 7,14 (d, $J = 3,1\text{Hz}$, 1H), 7,25-7,32 (m, 5H), 7,37 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 1H), 7,80 (s, 1H) 7,85 (d, $J = 15,4\text{Hz}$, 1H). LC/MS m/z : 293 (M^+). HRMS (EI) đối với $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (M^+): theo lý thuyết: 292,1212; theo tính toán: 292,1213.

Ví dụ 10

Tổng hợp 3-(1-benzoyl-1H-indol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit (Hợp chất 10)

Hợp chất 10 được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ 3.

^1H NMR (500MHz, DMSO): δ 6,48 (d, $J = 15,8\text{Hz}$, 1H), 6,78 (d, $J = 3,6\text{Hz}$, 1H), 7,42 (d, $J = 3,6\text{Hz}$, 1H), 7,54-7,61 (m, 4H), 7,67-7,70 (m, 1H), 7,75 (d, $J = 7,3\text{Hz}$, 2H), 7,86 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 1H), 9,00 (s, 1H), 10,73 (s, 1H). MS (EI) m/z : 306. HRMS (EI) đối với $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ (M^+): theo lý thuyết: 306,1004; theo tính toán: 306,1006.

Ví dụ 11

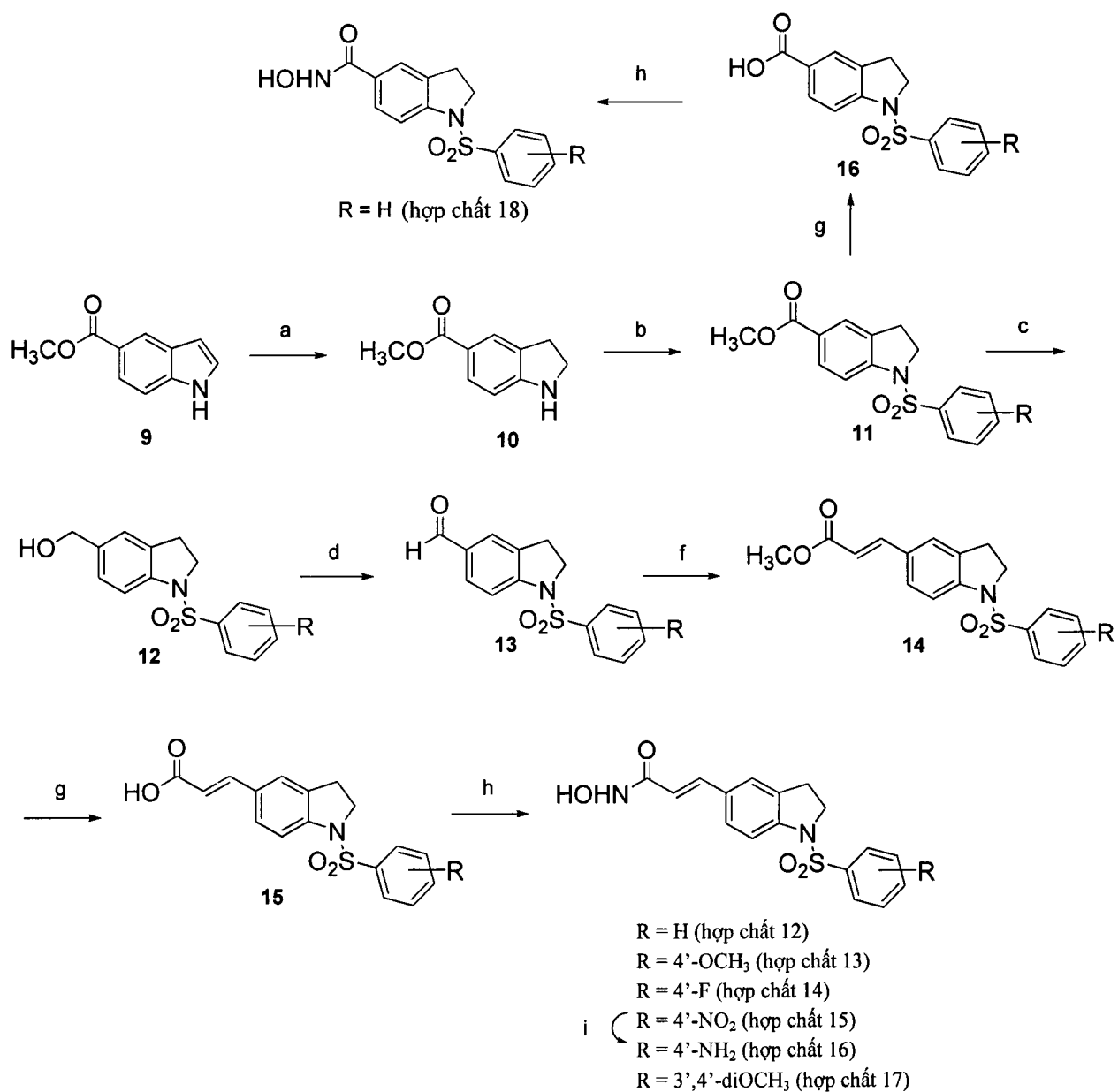
Tổng hợp N-hydroxy-3-(1-phenyl-1H-indol-5-yl)-acrylamit (Hợp chất 11)

1-Phenyl-1H-indol-5-carbaldehyt (6): Huyền phù chứa metyl indol-5-carboxylat (4) (0,70g, 4,82mmol), 4-iodobenzen (0,65ml, 5,79mmol), K_2CO_3 (0,93g, 6,75mmol), CuO (0,04g, 0,48mmol) trong DMF (2ml) được hồi lưu trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng nước, tiếp đó chiết bằng EtOAc (20ml $\times$ 3). Phần chiết hữu cơ thu gom được làm khô bằng $MgSO_4$ khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra bã màu vàng, bã này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (EtOAc:n-hexan = 1:4) để tạo ra hợp chất 6 (0,30g). 1H NMR (500MHz, CD_3OD): δ 6,83 (d, $J = 3,2Hz$, 1H), 7,431-7,44 (m, 1H), 7,42 (d, $J = 3,1Hz$, 1H), 7,49-7,51 (m, 2H), 7,54-7,60 (m, 3H), 7,77 (dd, $J = 8,7, 1,1Hz$, 1H), 10,06 (s, 1H).

Hợp chất 11 được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ 3 bằng cách sử dụng hợp chất 6 thay cho hợp chất 5.

1H NMR (500MHz, CD_3OD): δ 7,18 (d, $J = 15,7Hz$, 1H), 7,49 (d, $J = 3,1Hz$, 1H), 8,15-8,20 (m, 1H), 8,30-8,38 (m, 8H), 8,59 (s, 1H). MS (EI) m/z : 278. HRMS (EI) đối với $C_{17}H_{14}N_2O_2$ (M^+): theo lý thuyết: 278,1055; theo tính toán: 278,1055.

Ví dụ 12**Tổng hợp 3-(1-benzensulfonyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit (Hợp chất 12)**



Hợp chất 12 được tổng hợp theo cách như được thể hiện trên Sơ đồ 3 nêu trên (chất phản ứng và điều kiện: (a) $NaBH_3CN$, $AcOH$; (b) Benzensulfonyl clorua, 4-metoxysulfonyl clorua, 3,4-dimetoxysulfonyl clorua, 4-flobenzensulfonyl clorua, hoặc 4-nitrobenzensulfonyl clorua, pyridin; (c) $LiAlH_4$, THF; (d) PDC, MS, CH_2Cl_2 ; f) $Ph_3P=CH-COOCH_3$, CH_2Cl_2 ; (g) 1M LiOH (trong nước), dioxan; (h) (i) NH_2OTHP , PyBOP, NEt_3 , DMF; (ii) TFA, MeOH; (i) Fe, NH_4Cl , Isopropanol, H_2O).

Metyl este của axit 2,3-dihydro-1H-indol-5-carboxylic (10): natri xyanobohydrua (0,16g, 2,57mmol) được cho vào dung dịch chứa metyl indol-5-

carboxylat (**9**) (0,30g, 1,71mmol) trong AcOH (2ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này làm ấm tới nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ trước khi nó được sôi bằng nước ở 0°C. NaOH đậm đặc được thêm vào để đạt độ pH=10. Lọc nước được chiết bằng CH₂Cl₂ (15ml × 3). Phần chiết hữu cơ thu gom được làm khô bằng MgSO₄ khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra bã màu vàng, bã này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (EtOAc:n-hexan = 1:2) để tạo ra hợp chất **10** (0,28g). ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 3,06 (t, *J* = 8,5Hz, 2H), 3,65 (t, *J* = 8,5Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,53-6,55 (m, 1H), 7,75-7,76 (m, 2H).

Metyl este của axit 1-benzensulfonyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-carboxylic (11): dung dịch chứa hợp chất **10** (0,28g, 1,58mmol) trong pyridin (2ml) được bổ sung benzensulfonyl clorua (0,40ml, 3,16mmol). Hỗn hợp phản ứng này được hồi lưu qua đêm. Sau đó, hỗn hợp này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (EtOAc:n-hexan = 1:3) để tạo ra hợp chất **11** (0,40g). ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 2,99 (t, *J* = 8,6Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,97 (t, *J* = 8,6Hz, 2H), 7,45-7,48 (m, 2H), 7,56-7,59 (m, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,5Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 7,7Hz, 2H), 7,90 (d, *J* = 7,9Hz, 1H).

(1-Benzensulfonyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-metanol (12): LAH (0,10g, 2,52mmol) được cho vào dung dịch chứa hợp chất **11** (0,40g, 1,26mmol) trong THF (10ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này làm ấm tới nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ trước khi nó được sôi bằng nước và sau đó chiết bằng CH₂Cl₂ (15ml × 3). Phần chiết hữu cơ thu gom được làm khô bằng MgSO₄ khan và cô dưới áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (EtOAc:n-hexan = 1:1) để tạo ra hợp chất **12** (0,24g). ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 2,83 (t, *J* = 8,4Hz, 2H), 3,92 (t, *J* = 8,5Hz, 2H), 4,49 (s, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,2Hz, 1H), 7,46-7,49 (m, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,2Hz, 1H), 7,60 (t, *J* = 7,5Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,7Hz, 2H).

1-Benzensulfonyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-carbaldehyt (13): rây phân tử (0,63g) được cho vào dung dịch chứa hợp chất **12** (0,24g, 0,83mmol) trong CH₂Cl₂ (10ml), PDC (0,63g, 1,66mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng

qua đêm trước khi nó được lọc qua xelit. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm, sau đó được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (EtOAc:n-hexan = 1:2) để tạo ra hợp chất **13** (0,19g). ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 3,05 (t, J = 8,6Hz, 2H), 4,01 (t, J = 8,7Hz, 2H), 7,46-7,49 (m, 2H), 7,58-7,62 (m, 2H), 7,71 (d, J = 8,3Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,3Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,8Hz, 2H), 9,85 (s, 1H).

Metyl este của axit 3-(1-benzensulfonyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-acrylic (14): Metyl (triphenylphosphoranylidene) axetat (0,27g, 0,79mmol) được cho vào dung dịch chứa hợp chất **13** (0,19g, 0,66mmol) trong CH_2Cl_2 (10ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ trước khi nó được tôi bằng nước và sau đó chiết bằng CH_2Cl_2 (15ml $\times$ 3). Phần chiết hữu cơ thu gom được làm khô bằng MgSO_4 khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra bã màu vàng, sau đó bã này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (EtOAc:n-hexan = 1:3) để tạo ra hợp chất **14** (0,20g).

Axit 3-(1-benzensulfonyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-acrylic (15): dung dịch LiOH 1M trong nước (1,16ml, 1,16mmol) được cho vào dung dịch chứa hợp chất **14** (0,20g, 0,58mmol) trong dioxan (15ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 40°C qua đêm trước khi được cô dưới áp suất giảm. Bã được hòa tan trong nước và HCl đậm đặc được cho vào để tạo độ pH axit để tạo ra chất kết tủa, chất kết tủa này được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất **15** (0,16g). ^1H NMR (500MHz, CD_3OD): δ 2,92 (t, J = 8,5Hz, 2H), 3,96 (t, J = 8,5Hz, 2H), 6,33 (d, J = 15,9Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,5Hz, 1H), 7,50-7,53 (m, 2H), 7,55 (d, J = 16,1Hz, 1H), 7,58-7,64 (m, 2H), 7,82 (d, J = 7,6Hz, 2H).

3-(1-Benzensulfonyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit (Hợp chất 12): NH_2OTHP (0,05g, 0,44mmol) được cho vào dung dịch chứa hợp chất **15** (0,12g, 0,37mmol), PyBOP (0,20g, 0,39mmol), triethylamin (0,12ml, 0,88mmol) trong DMF (1,5ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ trước khi nó được tôi bằng nước, tiếp đó chiết bằng EtOAc (15ml $\times$ 3). Phần chiết hữu cơ thu gom được làm khô bằng MgSO_4 khan và cô dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (CH_2Cl_2 : CH_3OH =

30:1:1%NH₃ (trong nước)) để tạo ra chất rắn màu trắng, chất rắn này được xử lý bằng TFA (1,13ml, 15,21mmol) với sự có mặt của CH₃OH (25ml) và khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra bã màu trắng, bã này được kết tinh lại bằng CH₃OH để tạo ra hợp chất 12 (0,12g). Mp: 131-132°C. ¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ 2,91 (t, *J* = 8,5Hz, 2H), 3,96 (t, *J* = 8,4Hz, 2H), 6,32 (d, *J* = 15,8Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,37-7,39 (m, 1H), 7,46 (d, *J* = 15,7Hz, 1H), 7,50-7,53 (m, 2H), 7,58-7,64 (m, 2H), 7,82 (d, *J* = 7,8Hz, 2H). MS (EI) *m/z*: 170 (100%), 344 (M⁺, 3,21%). HRMS (EI) đối với C₁₇H₁₆N₂O₄S (M⁺): theo lý thuyết: 344,0831; theo tính toán: 344,0829.

Ví dụ 13

Tổng hợp *N*-hydroxy-3-[1-(4-metoxy-benzensulfonyl)-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl]-acrylamit (Hợp chất 13)

Hợp chất 13 được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ 12.

¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ 2,91 (t, *J* = 8,46Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,92 (t, *J* = 8,49Hz, 2H), 6,31 (d, *J* = 15,78Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,85Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,77Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 15,78Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,36Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,80Hz, 2H).

Ví dụ 14

Tổng hợp 3-[1-(4-flo-benzensulfonyl)-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl]-*N*-hydroxy-acrylamit (Hợp chất 14)

Hợp chất 14 được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ 12.

¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ 2,93 (t, *J* = 8,41Hz, 2H), 3,95 (t, *J* = 8,42Hz, 2H), 6,80 (d, *J* = 15,40Hz, 1H), 7,25 (t, *J* = 8,67Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,17Hz, 1H), 7,86-7,89 (m, 2H).

Ví dụ 15

Tổng hợp N-hydroxy-3-[1-(4-nitro-benzensulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-acrylamit (Hợp chất 15)

Hợp chất 15 được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ 12.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD): δ 2,96 (t, $J = 8,38\text{Hz}$, 2H), 4,02 (t, $J = 8,47\text{Hz}$, 2H), 6,32 (d, $J = 15,78\text{Hz}$, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 8,29\text{Hz}$, 1H), 7,45 (d, $J = 15,71\text{Hz}$, 1H), 7,59 (d, $J = 8,34\text{Hz}$, 1H), 8,06 (d, $J = 8,73\text{Hz}$, 2H), 8,34 (d, $J = 8,82\text{Hz}$, 2H).

Ví dụ 16

Tổng hợp 3-[1-(4-amino-benzensulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (Hợp chất 16)

Hợp chất 16 được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ 7 bắt đầu từ hợp chất 15.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD): δ 2,91 (t, $J = 8,41\text{Hz}$, 2H), 3,87 (t, $J = 8,52\text{Hz}$, 2H), 6,48 (d, $J = 15,75\text{Hz}$, 1H), 6,58 (d, $J = 8,80\text{Hz}$, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 8,21\text{Hz}$, 1H), 7,44 (d, $J = 15,78\text{Hz}$, 1H), 7,45 (d, $J = 8,85\text{Hz}$, 2H), 7,53 (d, $J = 8,37\text{Hz}$, 1H).

Ví dụ 17

Tổng hợp 3-[1-(3,4-dimethoxy-benzensulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-N-hydroxy-acrylamit (Hợp chất 17)

Hợp chất 17 được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ 12.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD): δ 2,90 (t, $J = 8,39\text{Hz}$, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,93 (t, $J = 8,45\text{Hz}$, 2H), 6,33 (d, $J = 15,73\text{Hz}$, 1H), 7,06 (d, $J = 8,54\text{Hz}$, 1H), 7,19 (d, $J = 1,82\text{Hz}$, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,41-7,50 (m, 3H), 7,61 (d, $J = 8,37\text{Hz}$, 1H).

Ví dụ 18

Tổng hợp hydroxyamit của axit 1-benzensulfonyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-carboxylic (Hợp chất 18)

Hợp chất 18 được tổng hợp theo cách như được thể hiện trên Sơ đồ 3 trong Ví dụ 12 nêu trên.

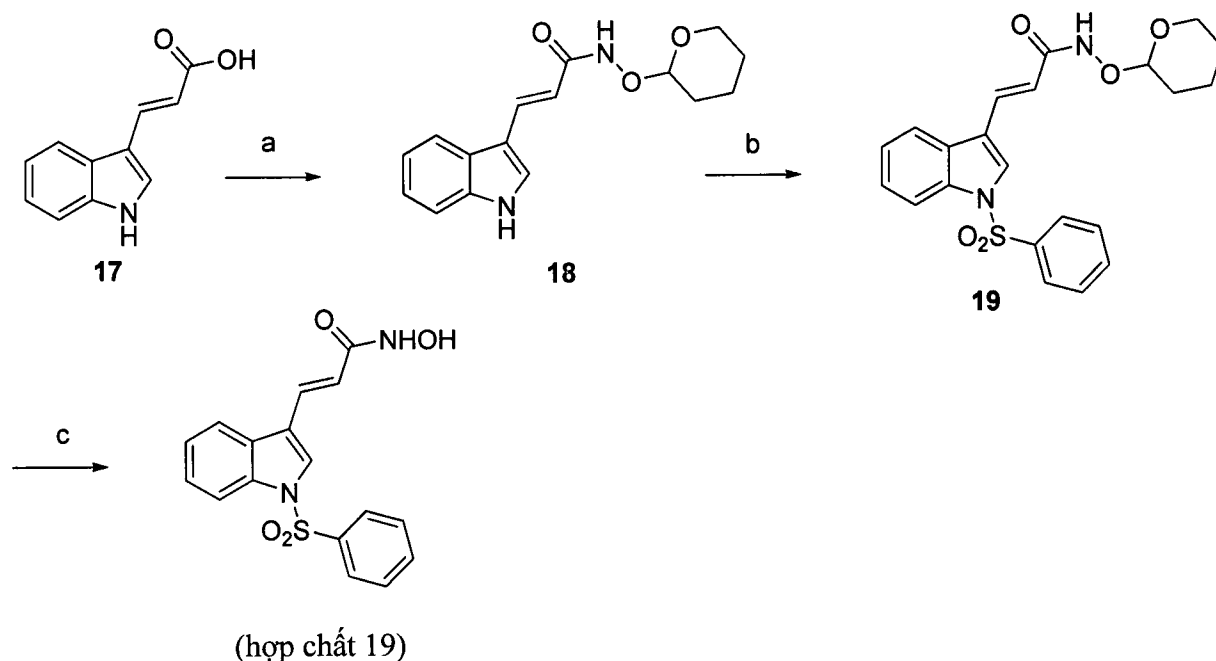
Axit 1-benzensulfonyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-carboxylic (16): dung dịch LiOH 1M trong nước (2,4ml, 2,40mmol) được cho vào dung dịch chứa hợp chất 11 (0,38g, 1,20mmol) trong dioxan (15ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 40°C qua đêm và sau đó cô dưới áp suất giảm. Bã được hòa tan trong nước và HCl đậm đặc được thêm vào tới độ pH axit để tạo ra chất kết tủa, chất kết tủa này được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất 16 (0,34g). ¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ 2,97 (t, *J* = 8,6Hz, 2H), 3,99 (t, *J* = 8,6Hz, 2H), 7,51-7,54 (m, 2H), 7,61-7,64 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,84-7,88 (m, 3H).

Axit 1-benzensulfonyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-carboxylic hydroxyamit (Hợp chất 18): NH₂OTHP (0,12g, 0,99mmol) được cho vào dung dịch chứa hợp chất 16 (0,25g, 0,82mmol), PyBOP (0,46g, 0,87mmol), triethylamin (0,28ml, 1,98mmol) trong DMF (2ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ trước khi được tôi bằng nước, tiếp đó chiết bằng EtOAc (15ml × 3). Phần chiết hữu cơ thu gom được làm khô bằng MgSO₄ khan và cô dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (CH₂Cl₂: CH₃OH = 30:1:1%NH₃ (trong nước)) để tạo ra chất rắn màu trắng, chất rắn này được xử lý bằng TFA (2,7ml, 36,35mmol) với sự có mặt của CH₃OH (52ml) và khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra bã màu trắng, bã này được kết tinh lại bằng CH₃OH để tạo ra hợp chất 18 (0,25g). ¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ 2,95 (d, *J* = 8,49Hz, 2H), 3,97 (d, *J* = 8,52Hz, 2H), 7,48-7,52 (m, 3H), 7,57-7,63 (m, 3H), 7,82 (d, *J* = 7,71Hz, 2H). HRMS (EI) đối với C₁₅H₁₄N₂O₄S (M⁺): theo lý thuyết: 318,0674; theo tính toán: 318,0672.

Ví dụ 19

**Tổng hợp 3-(1-benzensulfonyl-1H-indol-3-yl)-N-hydroxy-acrylamit
(Hợp chất 19)**

Sơ đồ 4



Hợp chất 19 được tổng hợp theo cách như được thể hiện trên Sơ đồ 4 nêu trên (chất phản ứng và điều kiện: a) NH_2OTHP , PyBOP, NEt_3 , DMF; b) Benzensulfonyl clorua, KOH, tetra-*n*-butylamoni bisulfat, CH_2Cl_2 ; c) TFA, MeOH).

3-(1H-Indol-3-yl)-N-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-acrylamit (18): NH_2OTHP (0,38g, 3,21mmol) được cho vào dung dịch chứa axit *trans*-3-indolacrylic (17) (0,50g, 2,67mmol), PyBOP (1,47g, 2,83mmol), trietylamin (0,74ml, 6,41mmol) trong THF (25ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và sau đó cô dưới áp suất giảm. Bã được hòa tan trong EtOAc và tôi bằng nước, tiếp đó chiết bằng EtOAc (20ml $\times$ 3). Phần chiết hữu cơ thu gom được làm khô bằng MgSO_4 khan và cô dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (EtOAc:n-hexan = 1,5:1:1% NH_3 (trong nước)) để tạo ra hợp chất 18. ^1H NMR (500MHz, CD_3OD): δ 1,58-1,70 (m, 3H), 1,79-1,90 (m, 3H), 3,63-3,65 (m, 1H), 4,03-4,08 (m, 1H), 4,97-4,98 (m, 1H), 6,47 (d, $J = 14,9\text{Hz}$, 1H), 7,15-7,21 (m, 2H), 7,41 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,84-7,87 (m, 2H).

3-(1-Benzensulfonyl-1H-indol-3-yl)-N-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-acrylamit
(19): Huyền phù chứa hợp chất **18** (0,52g, 1,82mmol), tetrabutylamoni bisulfat (0,09g, 0,27mmol) và KOH (0,20g, 3,63mmol) trong CH₂Cl₂ (15ml) được khuấy trong 20 phút, benzensulfonyl clorua (0,35ml, 2,72mmol) được thêm vào và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng nước chiết bằng CH₂Cl₂ (20ml × 3). Phần chiết hữu cơ thu gom được làm khô bằng MgSO₄ khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra bã màu vàng, bã này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (EtOAc:n-hexan = 1:2) để tạo ra hợp chất **19** (0,42g)

3-(1-Benzensulfonyl-1H-indol-3-yl)-N-hydroxy-acrylamit (Hợp chất 19): Dung dịch chứa hợp chất **19** thô trong metanol (50ml) được xử lý bằng TFA (2,2ml, 29,8mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra bã màu vàng, bã này được kết tinh lại bằng CH₃OH để tạo ra hợp chất **19** (0,1g); ¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ 6,61 (d, *J* = 16,0Hz, 1H), 7,35-7,43 (m, 2H), 7,55-7,58 (m, 2H), 7,65-7,68 (m, 1H), 6,69 (d, *J* = 16,0Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 7,8Hz, 1H), 8,00-8,05 (m, 3H), 8,27 (s, 1H). MS (EI) *m/z*: 342. HRMS (EI) đối với C₁₇H₁₄N₂O₄S (M⁺): theo lý thuyết: 342,0674; theo tính toán: 342,0673.

Ví dụ 20

Tổng hợp 3-(1-benzensulfonyl-1H-indol-6-yl)-N-hydroxy-acrylamit ***(Hợp chất 20)***

Hợp chất 20 được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ 3.

¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ 6,50 (d, *J* = 15,8Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 3,6Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,1Hz, 1H), 7,50-7,54 (m, 3H), 7,59 (t, *J* = 7,4Hz, 1H), 8,65 (d, *J* = 15,8Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 3,6Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 1,1Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,13 (s, 1H). MS (EI) *m/z*: 342.

Ví dụ 21

***Tổng hợp 3-(1-benzensulfonyl-1H-indol-4-yl)-N-hydroxy-acrylamit
(Hợp chất 21)***

Hợp chất 21 được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ 3.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD): δ 6,54 (d, $J = 15,8\text{Hz}$, 1H), 7,03 (d, $J = 3,6\text{Hz}$, 1H), 7,33 (t, $J = 7,9\text{Hz}$, 1H), 7,49 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,60 (t, $J = 7,5\text{Hz}$, 1H), 7,78 (d, $J = 3,8\text{Hz}$, 1H), 7,88 (d, $J = 15,8\text{Hz}$, 1H), 7,92 (d, $J = 7,7\text{Hz}$, 2H), 8,01 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H). MS (EI) m/z : 342. HRMS (EI) đối với $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (M^+): theo lý thuyết: 342,0674; theo tính toán: 342,0674.

Ví dụ 22

***Tổng hợp 3-(1-benzensulfonyl-1H-indol-7-yl)-N-hydroxy-acrylamit
(Hợp chất 22)***

Hợp chất 22 được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ 3.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD): δ 5,87 (d, $J = 15,1\text{Hz}$, 1H), 6,62 (d, $J = 3,7\text{Hz}$, 1H), 7,07-7,10 (m, 1H), 7,15-7,16 (m, 1H), 7,26-7,30 (m, 2H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,61 (d, $J = 7,9\text{Hz}$, 2H), 7,70 (d, $J = 3,7\text{Hz}$, 1H), 8,34 (d, $J = 15,2\text{Hz}$, 1H). MS (EI) m/z : 342. HRMS (EI) đối với $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (M^+): theo lý thuyết: 342,0674; theo tính toán: 342,0672.

Ví dụ 23

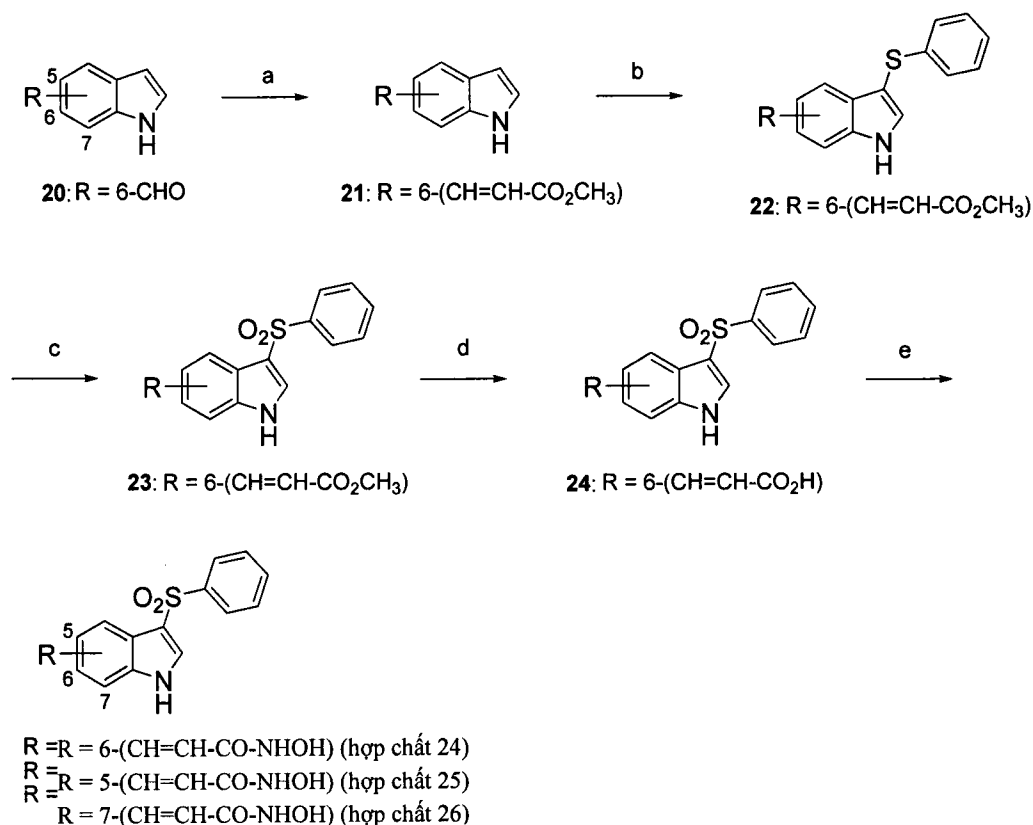
Tổng hợp N-hydroxy-3-(1H-indol-4-yl)-acrylamit (Hợp chất 23)

Hợp chất 23 được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ 3.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD): δ 6,67 (d, $J = 15,6\text{Hz}$, 1H), 6,77 (d, $J = 2,9\text{Hz}$, 1H), 7,11-7,14 (m, 1H), 7,27 (d, $J = 7,3\text{Hz}$, 1H), 7,35 (d, $J = 3,1\text{Hz}$, 1H), 7,43 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 8,0 (d, $J = 15,8\text{Hz}$, 1H). LC/MS m/z : 203 ($\text{M}^+ + 1$). HRMS (EI) đối với $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ (M^+): theo lý thuyết: 202,0742; theo tính toán: 202,0742.

Ví dụ 24**Tổng hợp 3-(3-benzensulfonyl-1H-indol-6-yl)-N-hydroxy-acrylamit****(Hợp chất 24)**

Sơ đồ 5



Hợp chất 24 được tổng hợp theo cách như được thể hiện trên Sơ đồ 5 nêu trên (chất phản ứng và điều kiện: (a) Ph₃P=CH-CO₂CH₃, CH₂Cl₂; (b) NaH, Ph-S-S-Ph, DMF; (c) MCPBA, CH₂Cl₂; (d) LiOH, MeOH, H₂O; (e) (i) NH₂OTHP, PyBOP, NEt₃, DMF; (ii) TFA, MeOH).

Metyl este của axit 3-(1H-indol-6-yl)-acrylic (21): Metyl (triphenylphosphoranylidene) axetat (1,38g, 4,13mmol) được cho vào dung dịch chứa hợp chất **20** (0,5g, 3,44mmol) trong CH₂Cl₂ (15ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm trước khi nó được tôi bằng nước và chiết bằng CH₂Cl₂ (20ml × 3). Phần chiết hữu cơ thu gom được làm khô bằng MgSO₄ khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra bã màu vàng, sau đó bã này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (EtOAc:n-hexan = 1:4) để tạo ra hợp chất **21** (0,63g). ¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ 3,81 (s, 3H), 6,43 (d, J = 15,8Hz, 1H), 6,57

(m, 1H), 7,30 (t, $J = 2,7\text{Hz}$, 1H), 7,35 (dd, $J = 8,2, 1,0\text{Hz}$, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 1H), 7,80 (d, $J = 15,9\text{Hz}$, 1H), 8,30 (s, 1H).

Metyl este của axit 3-(3-phenylsulfanyl-1H-indol-6-yl)-acrylic (22): Huyền phù chứa NaH (0,11g, 4,70mmol) trong DMF (6ml), hợp chất **21** (0,63g, 3,13mmol) được thêm vào ở 0°C . Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng. Sau khi được khuấy trong 2 giờ, phenyl disulfit (0,75g, 3,44mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm trước khi nó được tôi bằng nước ở 0°C , tiếp đó chiết bằng EtOAc (15ml $\times$ 3). Phần chiết hữu cơ thu gom được làm khô bằng MgSO_4 khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra bã màu vàng, sau đó bã này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (EtOAc:n-hexan = 1:3) để tạo ra hợp chất **22** (0,61g). ^1H NMR (500MHz, CD_3OD): δ 3,81 (s, 3H), 6,44 (d, $J = 15,8\text{Hz}$, 1H), 7,03-7,18 (m, 5H), 7,37-7,39 (m, 1H), 7,56-7,60 (m, 3H), 7,80 (d, $J = 15,9\text{Hz}$, 1H), 8,53 (s, 1H).

Metyl este của axit 3-(3-benzensulfonyl-1H-indol-6-yl)-acrylic (23): Dung dịch chứa hợp chất **22** (0,61g, 1,97mmol) trong CH_2Cl_2 (40ml), axit 3-cloroperoxybenzoic (0,77g, 4,44mmol) được thêm vào ở 0°C . Hỗn hợp phản ứng này được đưa về nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Sau đó, hỗn hợp này được tôi bằng dung dịch NaHCO_3 (trong nước) ở 0°C , tiếp đó chiết bằng CH_2Cl_2 (25ml $\times$ 3). Phần chiết hữu cơ thu gom được làm khô bằng MgSO_4 khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra bã màu xanh, sau đó bã này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (EtOAc:n-hexan = 1:1) để tạo ra hợp chất **23** (0,36g). ^1H NMR (500MHz, CD_3OD): δ 3,81 (s, 3H), 6,43 (d, $J = 16,0\text{Hz}$, 1H), 7,03-7,18 (m, 5H), 7,73 (d, $J = 16,0\text{Hz}$, 1H), 7,56-7,60 (m, 4H), 8,85 (s, 1H).

Axit 3-(3-benzensulfonyl-1H-indol-6-yl)-acrylic (24): Dung dịch chứa hợp chất **23** (0,36g, 1,05mmol) trong MeOH (10ml) và nước (2ml), lithi hydroxit (0,05g, 2,11mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng này được hồi lưu trong 6 giờ và sau đó được cô dưới áp suất giảm để tạo ra bã. Bã được hòa tan trong nước. Dung dịch HCl 3N được cho vào tới độ pH axit và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (20ml $\times$ 3). Phần chiết hữu cơ thu gom được làm khô bằng MgSO_4 khan và cô dưới áp suất

giảm để tạo ra bã màu nâu, bã này được kết tinh lại bằng EtOH để tạo ra hợp chất **24** (0,2g). ^1H NMR (500MHz, CD_3OD): δ 6,46 (d, $J = 15,8\text{Hz}$, 1H), 7,62-7,69 (m, 4H), 7,81 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 16,0\text{Hz}$, 1H), 7,95 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 8,12 (d, $J = 7,3\text{Hz}$, 2H), 8,21 (s, 1H).

3-(3-Benzensulfonyl-1H-indol-6-yl)-N-hydroxy-acrylamit (Hợp chất **24**): NH_2OTHP (0,04g, 0,37mmol) được cho vào dung dịch chứa hợp chất **24** (0,10g, 0,31mmol), PyBOP (0,17g, 0,33mmol), triethylamin (0,1ml, 0,74mmol) trong DMF (1ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ trước khi nó được tôi bằng nước, tiếp đó chiết bằng EtOAc (15ml $\times$ 3). Phần chiết hữu cơ thu gom được làm khô bằng MgSO_4 khan và cô dưới áp suất giảm. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH} = 30:1:1\%\text{NH}_3$ (trong nước)) để tạo ra chất rắn màu trắng, chất rắn này được xử lý bằng TFA (0,70ml, 9,44mmol) với sự có mặt của CH_3OH (15ml) và khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra bã màu trắng, bã này được kết tinh lại bằng CH_3OH để tạo ra hợp chất **24** (0,08g). ^1H NMR (500MHz, CD_3OD): δ 6,45 (d, $J = 15,8\text{Hz}$, 1H), 7,45 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 7,50-7,65 (m, 5H), 7,81 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 7,98-8,00 (m, 2H), 8,04 (s, 1H). MS (EI) m/z : 342. HRMS (EI) đối với $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (M^+): theo lý thuyết: 342,0674; theo tính toán: 342,0674.

Ví dụ 25

Tổng hợp 3-(3-benzensulfonyl-1H-indol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit (Hợp chất **25**)

Hợp chất **25** được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ 24.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD): δ 6,48 (d, $J = 16,2\text{Hz}$, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,56 (d, $J = 7,7\text{Hz}$, 2H), 7,55-7,59 (m, 1H), 7,67 (d, $J = 15,9\text{Hz}$, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 6,9\text{Hz}$, 2H), 8,07 (s, 1H). MS (EI) m/z : 342.

Ví dụ 26

**Tổng hợp 3-(3-benzensulfonyl-1H-indol-7-yl)-N-hydroxy-acrylamit
(Hợp chất 26)**

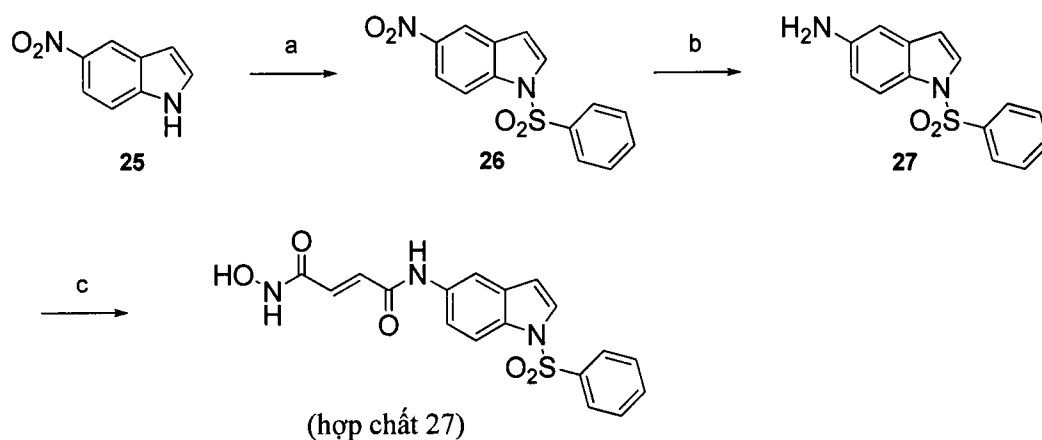
Hợp chất 26 được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ 24.

^1H NMR (500MHz, DMSO): δ 6,58 (d, $J = 15,5\text{Hz}$, 1H), 7,26 (t, $J = 7,7\text{Hz}$, 1H), 7,52-7,58 (m, 4H), 7,86 (d, $J = 7,9\text{Hz}$, 1H), 8,01-8,07 (m, 4H). MS (EI) m/z : 342. HRMS (EI) đối với $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (M^+): theo lý thuyết: 342,0674; theo tính toán: 342,0673.

Ví dụ 27

**Tổng hợp but-2-endioic axit (1-benzensulfonyl-1H-indol-5-yl)-amit hydroxyamit
(Hợp chất 27)**

Sơ đồ 6



Hợp chất 27 được tổng hợp theo cách như được thể hiện trên Sơ đồ 6 nêu trên (chất phản ứng và điều kiện: (a) benzensulfonyl clorua, KOH, TBAHS, CH_2Cl_2 ; (b) Fe, NH_4Cl , IPA, H_2O ; (c) (i) fumaryl clorua, THF (ii) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, dung dịch NaHCO_3 bão hòa (trong nước), THF).

1-Benzensulfonyl-5-nitro-1H-indol (26): Sau khi huyền phù chứa 5-nitroindol (**25**) (1,00g, 6,17mmol), tetrabutylamoni bisulfat (0,32g, 0,93mmol) và KOH (0,69g, 12,33mmol) trong CH_2Cl_2 (20ml) được khuấy trong 30 phút, benzensulfonyl clorua (1,18ml, 9,25mmol) được thêm vào và khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng nước, chiết bằng CH_2Cl_2 (20ml $\times$ 3). Phần chiết

hữu cơ thu gom được làm khô bằng MgSO_4 khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra bã màu vàng, bã này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel ($\text{EtOAc}:\text{n-hexan} = 1:4$) để tạo ra hợp chất **26** (1,72g). ^1H NMR (500MHz, CD_3OD): δ 6,81 (d, $J = 3,6\text{Hz}$, 1H), 7,48-7,51 (m, 2H), 7,58-7,61 (m, 1H), 7,73 (d, $J = 3,69\text{Hz}$, 1H), 7,90 (d, $J = 7,64\text{Hz}$, 2H), 8,09 (d, $J = 9,0\text{Hz}$, 1H), 8,21 (dd, $J = 9,0, 2,0\text{Hz}$, 1H), 8,47 (d, $J = 2,0\text{Hz}$, 1H).

1-Benzensulfonyl-1H-indol-5-ylamin (27): Huyền phù chứa hợp chất **2** (1,16g, 3,84mmol) trong IPA (38ml) và nước (9ml), sắt (0,64g, 11,51mmol) và amoni clorua (0,41g, 7,67mmol) được thêm vào và hồi lưu qua đêm. Sau khi, hỗn hợp phản ứng này được lọc bằng xelit, dung môi được cô dưới áp suất giảm để tạo ra bã màu nâu, bã này được hòa tan trong CH_2Cl_2 và tôi bằng nước, tiếp đó chiết bằng CH_2Cl_2 ($20\text{ml} \times 3$). Phần chiết hữu cơ thu gom được làm khô bằng MgSO_4 khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra bã màu nâu, bã này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel ($\text{EtOAc}:\text{n-hexan} = 1:2:1\%\text{NH}_3$ (trong nước)) để tạo ra hợp chất **27** (0,86g). ^1H NMR (500MHz, CD_3OD): δ 3,60 (s, 2H), 6,48 (d, $J = 3,6\text{Hz}$, 1H), 6,69 (dd, $J = 8,7, 2,1\text{Hz}$, 1H), 6,76 (d, $J = 1,8\text{Hz}$, 1H), 7,39-7,42 (m, 2H), 7,44 (d, $J = 3,5\text{Hz}$, 1H), 7,49-7,51 (m, 1H), 7,77 (d, $J = 8,7\text{Hz}$, 1H), 7,82 (d, $J = 7,9\text{Hz}$, 2H).

(1-Benzensulfonyl-1H-indol-5-yl)-amit hydroxylamin của axit but-2-endioic (Hợp chất 27): Dung dịch chứa hợp chất **27** (0,20g, 0,73mmol) trong THF (2ml) được cho nhỏ giọt vào dung dịch chứa fumaryl clorua (0,08ml, 0,73mmol) trong THF (1ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút và sau đó được làm khô trong chân không để tạo ra bã. Sau đó, bã này được hòa tan trong THF (ml). Trong một bình khác, huyền phù chứa hydroxylamin hydroclorua (0,26g, 3,77mmol) trong THF (4ml) được bổ sung dung dịch NaHCO_3 bão hòa (3ml), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Hỗn hợp trong cả hai bình được trộn với nhau và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cho phân bố giữa EtOAc ($15\text{ml} \times 3$) và nước. Phần chiết hữu cơ thu gom được làm khô bằng MgSO_4 khan và cô dưới áp suất giảm để tạo ra bã màu vàng, bã này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH} =$

10:1:1% AcOH) để tạo ra hợp chất 27 (0,12g). ^1H NMR (500MHz, CD_3OD): δ 7,70 (d, $J = 3,3\text{Hz}$, 1H), 6,86 (d, $J = 15,0\text{Hz}$, 1H), 7,10 (d, $J = 15,0\text{Hz}$, 1H), 7,46-7,51 (m, 3H), 7,58-7,61 (m, 1H), 7,65 (d, $J = 3,4\text{Hz}$, 1H), 7,90-7,97 (m, 4H). HRMS (EI) đối với $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ (M^+): theo lý thuyết: 385,0732; theo tính toán: 385,0732.

Ví dụ 28

Tổng hợp N-hydroxy-3-[1-(4-metoxy-benzensulfonyl)-1H-indol-7-yl]-acrylamit (Hợp chất 28)

Hợp chất 28 được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ 3.

Ví dụ 29

Tổng hợp axit 3-(1-benzensulfonyl-1H-indol-5-yl)-acrylic (Hợp chất 29)

Hợp chất 29 được điều chế theo cách tương tự với cách được mô tả trong Ví dụ 3.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 6,39 (d, $J = 16,1\text{Hz}$, 1H), 6,71 (d, $J = 3,6\text{Hz}$, 1H), 7,45-7,48 (m, 2H), 7,52 (dd, $J = 8,7, 1,4\text{Hz}$, 1H), 7,55-7,58 (m, 1H), 7,61 (d, $J = 3,7\text{Hz}$, 1H), 7,67-7,72 (m, 2H), 7,89 (d, $J = 8,9\text{Hz}$, 2H), 7,96 (d, $J = 8,7\text{Hz}$, 1H).

Ví dụ 30

Phân tích độ sống sót của tế bào

i) Phân tích MTT

Dòng tế bào bệnh bạch cầu người K562 (mang đột biến chuyển đoạn BCR/ABL), NB4 (biểu hiện protein dung hợp PML/RARalpha), MV4-11 (mang đột biến FLT3-ITD), HL60 (mang đột biến rỗng p53), Kasumi-1 (đột biến chuyển đoạn nhiễm sắc thể 8;21; biểu hiện c-kit), và U937 (tế bào kiểu đại thực bào) là mô hình được sử dụng để nghiên cứu tế bào bệnh bạch cầu người. Các tế bào được tạo huyền phù trong RPMI 1640 (Life Technologies) chứa 10% FCS. Tế bào được gieo với nồng độ 10^4 tế bào mỗi lỗ vào đĩa nuôi cấy 96 lỗ chứa hoặc không chứa một trong số các hợp chất thử nghiệm. Các nồng độ khác nhau của hợp chất thử nghiệm được thử

nghiệm. Độ sống sót của tế bào ở các nồng độ hợp chất khác nhau được xác định tại thời điểm 48 giờ hoặc 72 giờ sau khi xử lý bằng cách sử dụng thử nghiệm 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-2*H*-tetrazoli bromua (MTT) (Sigma, nồng độ làm việc 0,5mg/ml). Thử nghiệm MTT là phương pháp thử nghiệm độ độc tế bào cổ sẵn để phát hiện định lượng hoạt tính làm giảm ty lạp thể của tế bào của 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoli bromua (MTT) để tạo ra sản phẩm formazan xanh dương đậm. Do đó, giá trị của trị số LC_{50} và GI_{50} đối với mỗi hợp chất thử nghiệm được xác định. GI_{50} được dùng để chỉ nồng độ hợp chất có tác dụng làm giảm 50% lượng tăng tế bào thực trong tế bào đối chứng. Độ ức chế phát triển 50% được xác định là $[(Ti-Tz)/(C-Tz)] \times 100 = 50$, trong đó, Tz là nồng độ tế bào ở thời điểm 0 (khi không có sự tăng tế bào), C là nồng độ tế bào của nhóm đối chứng (khi hợp chất thử nghiệm không được thêm vào) và Ti là nồng độ tế bào của nhóm được xử lý bằng hợp chất thử nghiệm ở GI_{50} . Nồng độ được chất tạo ra độ ức chế phát triển toàn phần (TGI) được xác định khi $Ti = Tz$. LC_{50} được dùng để chỉ nồng độ hợp chất tạo ra sự mất tế bào thực bằng 50% tại thời điểm kết thúc xử lý khi so sánh với thời điểm ban đầu. Mức mất tế bào thực sau khi sử dụng hợp chất thử nghiệm được xác định bằng $[(Ti-Tz)/Tz] \times 100 = -50$.

Tế bào được gieo vào đĩa đáy phẳng có 96 lỗ (từ 2500 đến 3000 tế bào mỗi lỗ). Sau đó, tế bào được xử lý bằng hợp chất thử nghiệm (Hợp chất 3, Hợp chất 12, Ara-C, và SAHA) ở các nồng độ khác nhau (nghĩa là, 0, 5, 10, 15 và 20 μ M) trong môi trường RPMI 1640 được bổ sung 10% FBS ở 37°C cùng với bổ sung 5% CO₂ trong 48 hoặc 72 giờ. Sau đó, môi trường nuôi cấy được loại ra khỏi mỗi lỗ và 150 μ l MTT 0,5mg/ml trong môi trường RPMI 1640 được thêm vào. Sau khi được ủ ở 37°C trong 2 giờ, phần nổi lên trên được loại bỏ và DMSO được thêm vào với lượng 200 μ l/lỗ để hòa tan thuốc nhuộm MTT còn lại. Độ hấp thụ ở bước sóng 570nm trong mỗi lỗ được xác định bằng cách sử dụng thiết bị đọc đĩa. Mỗi nồng độ hợp chất được thử nghiệm lặp lại 6 lần. Kết quả thử nghiệm MTT thu được được thể hiện trong Bảng 1 dưới đây.

Bảng 1. Đánh giá so sánh hiệu lực điều trị của hợp chất theo sáng chế và dược chất
--

chống ung thư trên tế bào bệnh bạch cầu				
NB4				
	Hợp chất 3	Hợp chất 12	Ara-C	SAHA
GI ₅₀ (nM)	223,1	31,5	448,3	303,3
TGI (nM)	500,9	61,2	2324,0	615,8
LC ₅₀ (nM)	778,7	91,0	7324,0	928,3
HL60				
	Hợp chất 3	Hợp chất 12	Ara-C	SAHA
GI ₅₀ (nM)	241,6	32,9	445,4	454,7
TGI (nM)	535,8	65,3	4344,3	811,9
LC ₅₀ (nM)	829,9	97,8	11487,1	5866,7
U937				
	Hợp chất 3	Hợp chất 12	Ara-C	SAHA
GI ₅₀ (nM)	162,2	54,7	46,6	589,6
TGI (nM)	440,0	8330,0	109,7	2006,9
LC ₅₀ (nM)	717,8	>10000	665,2	5853,1
K562				
	Hợp chất 3	Hợp chất 12	Ara-C	SAHA
GI ₅₀ (nM)	9020	148,7	>10000	>10000
TGI (nM)	>10000	982,0	>10000	>10000
LC ₅₀ (nM)	>10000	>10000	>10000	>10000
Kasumi-1				
	Hợp chất 3		Ara-C	SAHA
GI ₅₀ (nM)	96,6		>10000	292,25
TGI (nM)	393,0		>10000	604,75
LC ₅₀ (nM)	694,2		>10000	917,25
MV4-11				
		Hợp chất 12		
GI ₅₀ (nM)		13,1		
TGI (nM)		50,2		
LC ₅₀ (nM)		87,2		

ii) Thử nghiệm SRB

Tế bào ung thư người A549 (ung thư phổi tế bào không nhỏ), MDA-MB-231 (ung thư vú không phụ thuộc estrogen), Hep 3B (ung thư gan), và HA22T (ung thư gan) được gieo vào đĩa 96 lỗ trong môi trường chứa 5% FBS. Sau khi 24 giờ, tế bào được cố định bằng dung dịch axit tricloaxetic 10% (TCA: trichloroacetic acid) tạo ra quần thể tế bào ở thời điểm bổ sung hợp chất (T_0). Sau khi ủ thêm DMSO hoặc hợp chất thử nghiệm trong 48 giờ, tế bào được cố định bằng TCA 10% và SRB ở nồng độ 0,4% (trọng lượng/thể tích) trong dung dịch axit axetic 1% được thêm vào để nhuộm tế bào. SRB không liên kết được rửa sạch bằng dung dịch axit axetic 1% và tế bào liên kết với SRB được hòa tan bằng bazơ Trizma 10mM. Độ hấp thụ được đọc ở bước sóng 515nm. Bằng cách sử dụng phép đo độ hấp thụ ở thời điểm 0 (T_0), nhóm đối chứng (C), và độ phát triển tế bào với sự có mặt của hợp chất (T_i), phần trăm phát triển được tính ở mức nồng độ của mỗi hợp chất. Độ ức chế phát triển 50% được xác định là $[(T_i - T_0)/(C - T_0)] \times 100 = 50$ và GI_{50} được xác định là nồng độ hợp chất tạo ra sự giảm 50% lượng tăng protein thực (như được đo bằng phương pháp nhuộm màu SRB) ở nhóm đối chứng trong quá trình ủ hợp chất. Kết quả được thể hiện trong Bảng 2 dưới đây.

Bảng 2

Dòng tế bào	A549	MDA-MB-231	Hep-3B	HA22T
	phổi	vú	gan	gan
Tên hợp chất	GI_{50} (μ M)	GI_{50} (μ M)	GI_{50} (μ M)	GI_{50} (μ M)
Hợp chất 13	0,32	0,16	0,14	0,54
Hợp chất 14	0,60	0,37	0,25	1,20
Hợp chất 16	> 10	>10	>10	>10
Hợp chất 15	0,80	0,45	0,28	0,74

Hợp chất 8	0,93	0,37	0,36	0,93
Hợp chất 17	0,32	0,19	0,16	0,62
Hợp chất 4	1,31	0,75	0,55	1,56
Hợp chất 5	1,59	0,66	0,64	2,30
Hợp chất 6	2,12	0,75	0,56	1,98
Hợp chất 7	>10	>10	>10	>10
Hợp chất 3	0,96	0,48	0,41	1,15
Hợp chất 12	0,7	0,25	0,21	0,62
SAHA	2,37	0,97	0,69	2,24

Ví dụ 31

Phân tích thẩm tách Western

Tế bào PC-3 được xử lý bằng hợp chất thử nghiệm ở nồng độ 1, 2,5, hoặc 5 μ M trong RPMI 1640 bổ sung 10% FBS trong 48 giờ. Tế bào được thu hồi và siêu âm. Nồng độ protein trong dịch tan tạo ra được xác định bằng bộ kit thử nghiệm protein Bradford (Bio-Rad, Hercules, CA). Dịch tan protein, chứa lượng protein tương tự được điện di trên gel 10% SDS-polyacrylamit (10%). Sau đó, protein trên gel được chuyển lên trên màng Immobilon-nitroxenuloza (Millipore, Bellerica, MA) trong tế bào chuyển bán sấy khô. Màng thẩm tách chuyển được rửa hai lần bằng dung dịch nước muối được tạo đệm tris chứa 0,1% Tween 20 (TBST). Sau khi được chặn bằng TBST chứa 5% sữa không béo trong 40 phút, màng được ủ bằng kháng thể sơ cấp đặc hiệu đối với Axetyl-H3, H3, Axetyl α -tubulin, phospho-Akt (Serine 473), Akt, Axetyl p53, p53, p21, hoặc α -tubulin (pha loãng theo tỷ lệ 1:3000) trong TBST/1% sữa không béo ở 4°C qua đêm. Màng được rửa ba lần bằng TBST trong tổng cộng 15 phút và sau đó ủ với kháng thể IgG kháng thờ hoặc kháng chuột của dê liên hợp với horseradish (pha loãng theo tỷ lệ 1:3000) trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi được rửa ít nhất ba lần bằng TBST, cường độ tín hiệu đối với mỗi dải protein được xác định.

SAHA, hợp chất 3, và hợp chất 12 được thử nghiệm. Các kết quả cho thấy rằng giống như SAHA, hợp chất 3 và hợp chất 12 ức chế sự khử axetyl của histon và điều hòa tăng sự biểu hiện H3 và axetyl hóa tubulin.

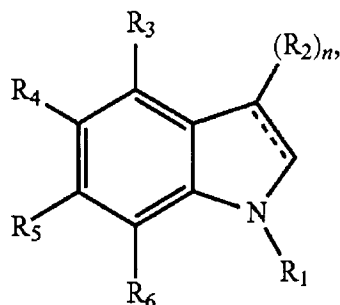
Các biến thể khác

Toàn bộ các dấu hiệu được mô tả trong bản mô tả này có thể được kết hợp theo tổ hợp bất kỳ. Mỗi dấu hiệu được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được thay thế bằng dấu hiệu thay thế khác cho mục đích tương tự hoặc tương đương. Do đó, trừ khi có quy định khác, mỗi dấu hiệu được bộc lộ chỉ là ví dụ trong số loạt dấu hiệu chung tương đương hoặc tương tự.

Từ bản mô tả nêu trên, chuyên gia trong lĩnh vực này có thể dễ dàng xác định các đặc tính cơ bản của sáng chế mà không đi trệch khỏi tinh thần và phạm vi bảo hộ của nó, có thể thực hiện nhiều thay đổi và biến thể của sáng chế để làm cho nó thích ứng với các ứng dụng và điều kiện khác nhau. Do đó, các phương án khác cũng thuộc phạm vi bảo hộ của các yêu cầu bảo hộ sau đây.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



(I)

trong đó

$\equiv$ là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

n là 0, 1, hoặc 2;

R₁ là SO₂R_a, trong đó R_a là alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, hoặc heteroxycloalkenyl;

R₂ là H, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, halo, xyano, nitro, OR_b, SR_b, S(O)R_b, NHC(O)-CH=CH-C(O)R_b, NHC(O)-CH=CH-C(O)NR_cR_d, SO₂NR_cR_d, OC(O)R_b, C(O)NR_cR_d, NR_cR_d, NHC(O)R_b, NHC(O)NR_cR_d, hoặc NHC(S)R_c, trong đó mỗi nhóm trong số R_b, R_c, và R_d, độc lập là H, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, hoặc heteroxycloalkenyl;

mỗi nhóm trong số R₃, R₄, R₅, và R₆, độc lập là H, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, halo, xyano, nitro, OR_b, SR_b, S(O)R_b, CH=CH-C(O)NR_cR_d, NHC(O)-CH=CH-C(O)R_b, NHC(O)-CH=CH-C(O)NR_cR_d, SO₂NR_cR_d, OC(O)R_b, C(O)NR_cR_d, NR_cR_d, NHC(O)R_b, NHC(O)NR_cR_d, hoặc NHC(S)R_c, trong đó mỗi nhóm trong số R_b, R_c, và R_d, độc lập là H, hydroxy, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, alkyl, alkenyl, alkynyl,

aryl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkyl, hoặc heteroxycloalkenyl; và

nếu R_1 là SO_2R_a , R_2 là $NHC(O)-CH=CH-C(O)R_b$ hoặc $NHC(O)-CH=CH-C(O)NR_cR_d$; ít nhất một nhóm trong số R_3 , R_5 , và R_6 là $CH=CH-C(O)NR_cR_d$, $NHC(O)-CH=CH-C(O)R_b$, hoặc $NHC(O)-CH=CH-C(O)NR_cR_d$; hoặc R_4 là $C(O)NR_cR_d$, $CH=CH-C(O)NR_cR_d$, $NHC(O)-CH=CH-C(O)R_b$, hoặc $NHC(O)-CH=CH-C(O)NR_cR_d$.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_4 là $CH=CH-C(O)NR_cR_d$, $NHC(O)-CH=CH-C(O)R_b$, hoặc $NHC(O)-CH=CH-C(O)NR_cR_d$.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_4 là $C(O)NHOH$, $CH=CH-C(O)NHOH$, $NHC(O)-CH=CH-C(O)OH$, hoặc $NHC(O)-CH=CH-C(O)NHOH$.

4. Hợp chất theo điểm 3, trong đó R_4 là $CH=CH-C(O)NHOH$.

5. Hợp chất theo điểm 4, trong đó R_1 là SO_2R_a và R_a là aryl hoặc heteroaryl.

6. Hợp chất theo điểm 5, trong đó R_a là phenyl tùy ý được thế bằng halo, hydroxyl, alkoxyl, amino, xyano, hoặc nitro.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_2 là $NHC(O)-CH=CH-C(O)R_b$ hoặc $NHC(O)-CH=CH-C(O)NR_cR_d$; hoặc ít nhất một trong số R_3 , R_5 , và R_6 là $CH=CH-C(O)NR_cR_d$, $NHC(O)-CH=CH-C(O)R_b$, hoặc $NHC(O)-CH=CH-C(O)NR_cR_d$.

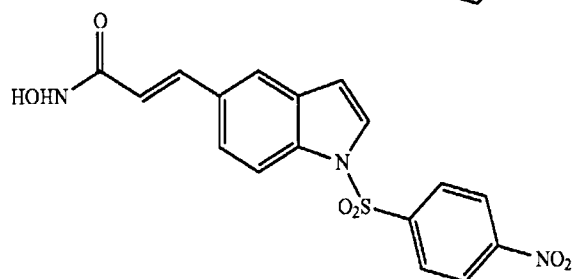
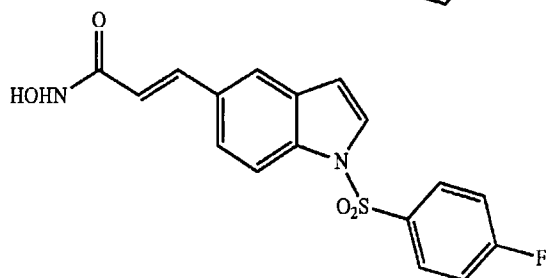
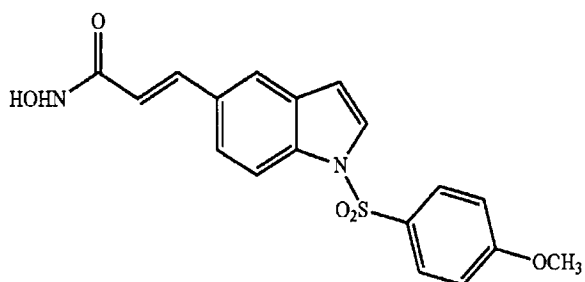
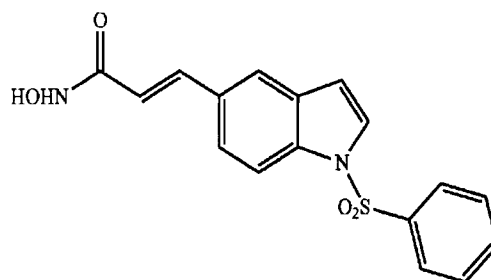
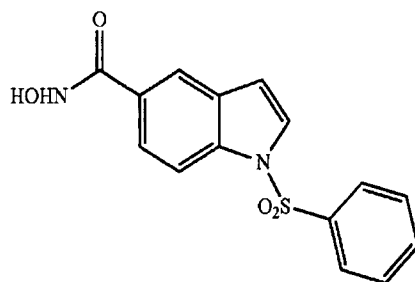
8. Hợp chất theo điểm 7, trong đó R_1 là SO_2R_a và R_a là aryl hoặc heteroaryl.

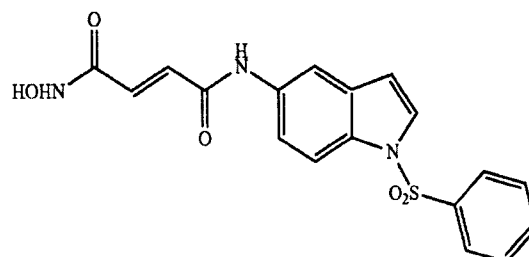
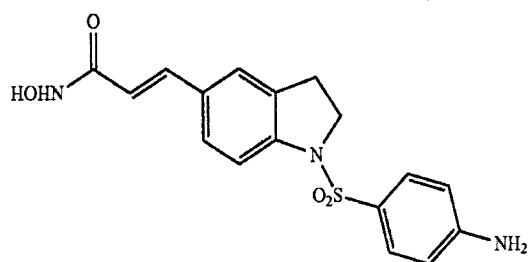
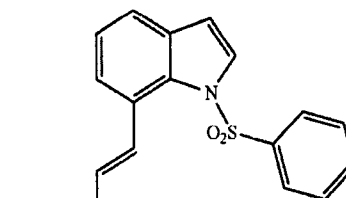
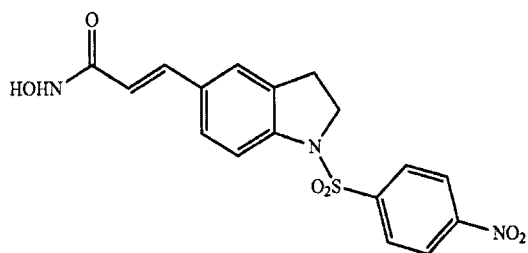
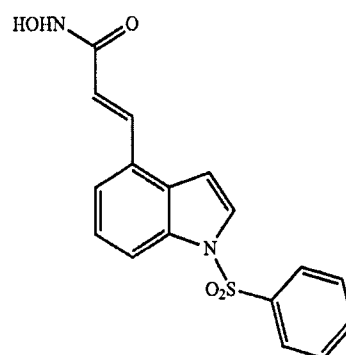
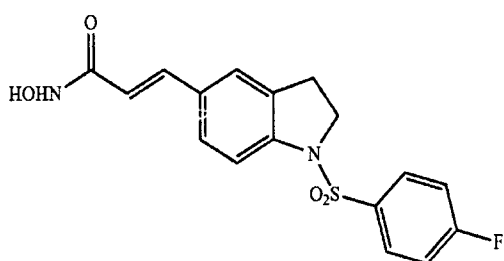
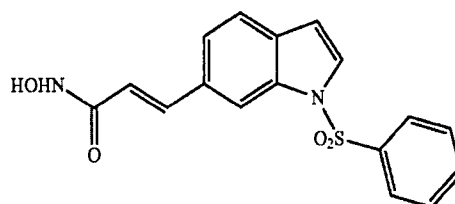
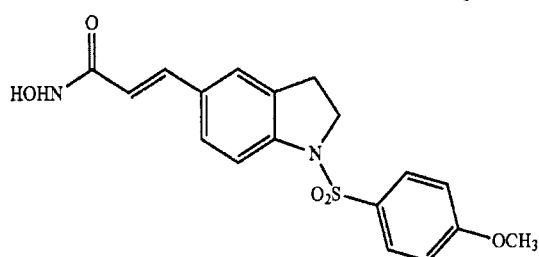
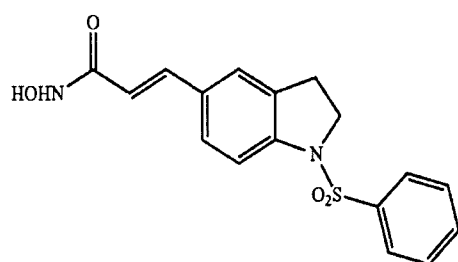
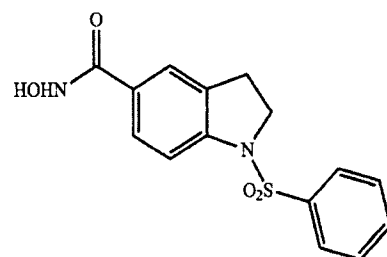
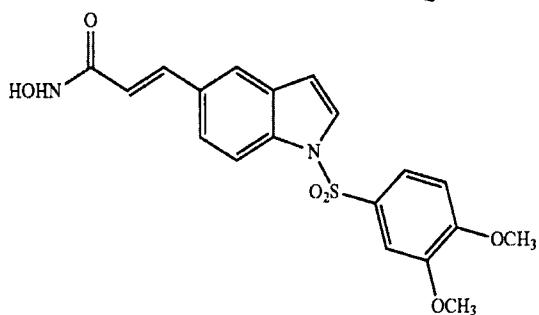
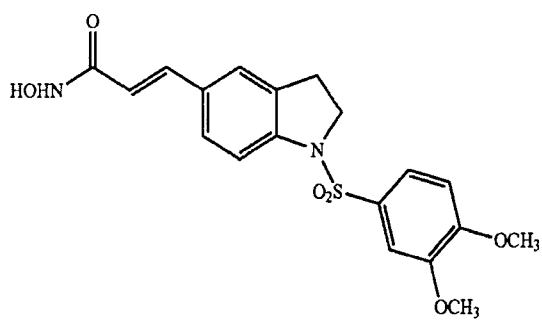
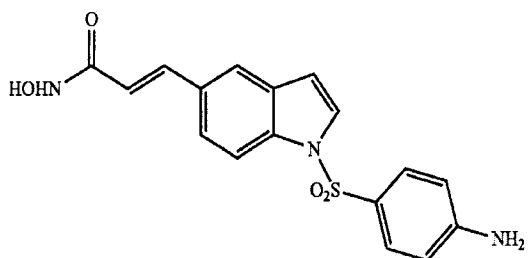
9. Hợp chất theo điểm 8, trong đó R_a là phenyl tùy ý được thế bằng halo, hydroxyl, alkoxyl, amino, xyano, hoặc nitro.

10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_1 là SO_2R_a và R_a là aryl hoặc heteroaryl.

11. Hợp chất theo điểm 10, trong đó R_a là phenyl tùy ý được thế bằng halo, hydroxyl, alkoxyl, amino, xyano, hoặc nitro.

12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là một trong số các hợp chất sau:





13. Hợp chất theo điểm 12, trong đó hợp chất này là 3-(1-benzensulfonyl-1H-indol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit hoặc 3-(1-benzensulfonyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-N-hydroxy-acrylamit.
14. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1 và chất mang dược dụng.
15. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 2 và chất mang dược dụng.
16. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 10 và chất mang dược dụng.