



REPUBLIK INDONESIA
KEMENTERIAN HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA

SERTIFIKAT PATEN

Menteri Hukum dan Hak Asasi Manusia atas nama Negara Republik Indonesia berdasarkan Undang-Undang Nomor 13 Tahun 2016 tentang Paten, memberikan hak atas Paten kepada:

Nama dan Alamat Pemegang Paten : 1. TAIPEI MEDICAL UNIVERSITY
250 Wu-Hsing Street, Taipei City, 110
TAIWAN
2. OHIO STATE UNIVERSITY
Enarson Hall 154 W 12th Avenue, Columbus, Ohio 43210
UNITED STATES OF AMERICA
3. NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY
No. 1, Sec. 4, Roosevelt Road, Taipei, 10617
TAIWAN

Untuk Invensi dengan Judul : SENYAWA-SENYAWA INDOLIL ATAU INDOLINIL
HIDROKSAMAT

Inventor : CHEN, Ching-Shih
LIOU, Jing-Ping
LIU, Hsing-Jin
HUNG, Kuo-Sheng
SHAN, Pei-Wen
CHIU, Wen-Ta
TENG, Che-Ming

Tanggal Penerimaan : 29 Maret 2011

Nomor Paten : IDP000057800

Tanggal Pemberian : 08 April 2019

Perlindungan Paten untuk invensi tersebut diberikan untuk selama 20 tahun terhitung sejak Tanggal Penerimaan (Pasal 22 Undang-Undang Nomor 13 Tahun 2016 tentang Paten).

Sertifikat Paten ini dilampiri dengan deskripsi, klaim, abstrak dan gambar (jika ada) dari invensi yang tidak terpisahkan dari sertifikat ini.



a.n. MENTERI HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA
DIREKTUR JENDERAL KEKAYAAN INTELEKTUAL

Dr. Freddy Harris, S.H., LL.M., ACCS.
NIP. 196611181994031001



**REPUBLIC OF INDONESIA
MINISTRY OF LAW AND HUMAN RIGHTS**

CERTIFICATE OF PATENT

Minister of Law and Human Rights on behalf of Republic of Indonesia based on Patent Law No. 13 of year 2016, hereby grants a Patent to :

Name and Address of the Applicant : 1. TAIPEI MEDICAL UNIVERSITY
250 Wu-Hsing Street, Taipei City, 110 TAIWAN
2. OHIO STATE UNIVERSITY
Enarson Hall 154 W 12th Avenue, Columbus, Ohio 43210
UNITED STATES OF AMERICA
3. NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY
No. 1, Sec. 4, Roosevelt Road, Taipei, 10617 TAIWAN

for Invention with the Title : INDOLYL OR INDOLINYL HYDROXAMATE COMPOUNDS

Inventor's Name : CHEN, Ching-Shih
LIOU, Jing-Ping
LIU, Hsing-Jin
HUNG, Kuo-Sheng
SHAN-Pei-Wen
CHIU, Wen-Ta
TENG, Che-Ming

International Filing Date : March 29, 2011

Patent Number : IDP000057800

Granted Date : April 08, 2019

Protection of Patent for the invention is granted for a period of 20 years as of filling date (article 22 of Patent Law No. 13 of 2016).

This Certificate of Patent is accompanied by description, claim, abstract and drawings (if any) which are inseparable parts of this certificate.



On behalf of MINISTER OF LAW AND HUMAN RIGHTS
DIRECTOR GENERAL OF INTELLECTUAL PROPERTY

Signed

Dr. Freddy Harris, S.H., LL.M., ACCS.
NIP. 196611181994031001

(12) **INDONESIAN PATENT**

(11) **IDP000057800 B**

(19) **DIRECTORATE GENERAL
OF INTELLECTUAL PROPERTY**

(45) **April 08, 2019**

(51) Classification, IPC⁸: C 07D 209/20, A 94K 31/404

(21) Application Number: W00201204359

(22) Filing Date: March 29, 2011

(30) Priority Data

(31) Number	(32) Date	(33) Country
61/318,715	March 29, 2010	US

(43) Publication Date: April 25, 2013

(56) Cited Documents

WO 2006/1 31 482 A1 (SIGMA TAU IND) December 14, 2006*
EP 1 990 335 A1 (ASTELAS PHARMA INC) November 12, 2008
EP 0 511 477 A1 (KYOWA HAKKO KOGYO KK) November 04, 1992*
US 2008/087327 (HORIUCHI TAMOTSU ET AL) April 17, 2018*
US 5 994 368 A (OKU TERUO ET AL) November 30, 1999*
WO 2006/1 31 484 A1 (SIGMA TAU IND) December 14, 2006*
WO 2008/060721 A1 (PHARMACYCLICS INC) May 22, 2008*
WO 2006/101 456 A1 (S BIO PTE LTD) September 28, 2006*
EP 2 141 148 A1 (ASUBIO PHARMA CO LTD) January 06, 2010*
MAHBOOBI, SHAVOSH ET AL.: *2-Aroylindoles and 2-Aroylbenzofurans with N-Hydroxyacrylamide Substructures as a Novel Series of Rationally Designed histone Deacetylase Inhibitors*, J. MED. CHEM., vo.: 50, 2007, pages 4405-4418#
ORTORE GABRIELLA ET AL.: Docking of Hydroxamic Acids into HDAC1 and HDAC8; A Rationalization of Activity Trends and Selectivities*, J. CHEM. INF. MODEL, vol. 49, 2009, pages 2774-2785#
WO 200711 091 78 A2 (PHARMACYCLICS, INC.) September 26, 2007#
WO 200911 29335 A2 (PHARMACYCLICS, INC.) October 21, 2009#

(71) Name and Address of Applicant

1. TAIPEI MEDICAL UNIVERSITY
250 Wu-Hsing Street, Taipei City, 110 TAIWAN
2. OHIO STATE UNIVERSITY
Enarson Hall 154 W 12th Avenue, Columbus,
Ohio 43210 UNITED STATES OF AMERICA
3. NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY
No. 1, Sec. 4, Roosevelt Road, Taipei, 10617
TAIWAN

(72) Inventor's Name:

CHEN, Ching-Shih, US
LIOU, Jing-Ping, TW
LIU, Hsing-Jin, TW
HUNG, Kuo-Sheng
SHAN-Pei-Wen
CHIU, Wen-Ta
TENG, Che-Ming

(74) Name and Address of IP Consultant:

Yenny Halim, S.E., S.H.
452/2010
Acemark,
Jl. Cikini Raya No. 58 G-H
Jakarta 10330
INDONESIA

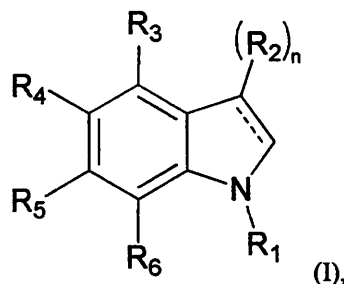
Patent Examiner: Fauziah, S.Si.

Claim: 13

(54) Title of Invention: **INDOLYL OR INDOLINYL HYDROXAMATE COMPOUNDS**

(57) Abstract

Indolyl or indolinyl compounds of formula (I):



wherein --- bond, n, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, and R₆, are defined herein. Also disclosed is a method for treating cancer with these compounds.

(12) PATEN INDONESIA

(11) IDP000057800 B

(19) DIREKTORAT JENDERAL
KEKAYAAN INTELEKTUAL

(45) 08 April 2019

(51) Klasifikasi IPC⁸ : C 07D 209/20, A 61K 31/404

(21) No. Permohonan Paten : W00201204359

(22) Tanggal Penerimaan: 29 Maret 2011

(30) Data Prioritas :
(31) Nomor (32) Tanggal (33) Negara
61/318,715 29 Maret 2010 US

(43) Tanggal Pengumuman: 25 April 2013

(56) Dokumen Pemandang:
WO 2006/1 31 482 A1 (SIGMA TAU IND) 14 December 2006*
EP 1 990 335 A1 (ASTELLAS PHARMA INC) 12 November 2008
EP 0 511 477 A1 (KYOWA HAKKO KOGYO KK) 4 November 1992*
US 2008/087327 A1 (HORIUCHI TAMOTSU ET AL) 17 April 2008*
US 5 994 368 A (OKU TERUO ET AL) 30 November 1999*
WO 2006/1 31 484 A1 (SIGMA TAU IND) 14 December 2006*
WO 2008/060721 A1 (PHARMACYCLICS INC) 22 May 2008*
WO 2006/101 456 A1 (S BIO PTE LTD) 28 September 2006*
EP 2 141 148 A1 (ASUBIO PHARMA CO LTD) 6 January 2010*
MAHBOOBI, SIAVOSH ET AL.: "2-Aroylindoles and 2-Aroylbenzofurans with N-Hydroxyacrylamide Substructures as a Novel Series of Rationally Designed histone Deacetylase Inhibitors", J. MED. CHEM., vol. 50, 2007, pages 4405-4418#
ORTORE, GABRIELLA ET AL.: "Docking of Hydroxamic Acids into HDAC1 and HDAC8: A Rationalization of Activity Trends and Selectivities", J. CHEM. INF. MODEL, vol. 49, 2009, pages 2774-2785#
WO 200711 091 78 A2 (PHARMACYCLICS, INC.) 26 September 2007#
WO 200911 29335 A2 (PHARMACYCLICS, INC.) 21 October 2009#

(71) Nama dan Alamat yang Mengajukan Permohonan Paten :

1. TAIPEI MEDICAL UNIVERSITY
250 Wu-Hsing Street, Taipei City, 110
TAIWAN
2. OHIO STATE UNIVERSITY
Enarson Hall 154 W 12th Avenue, Columbus, Ohio 43210
UNITED STATES OF AMERICA
3. NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY
No. 1, Sec. 4, Roosevelt Road, Taipei, 10617
TAIWAN

(72) Nama Inventor :

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) Nama dan Alamat Konsultan Paten :

Yenny Halim, S.E., S.H.
452/2010
Acemark,
Jl. Cikini Raya No. 58 G-H
Jakarta 10330
INDONESIA

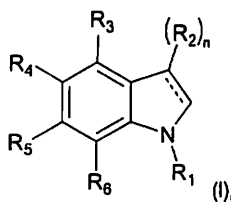
Pemeriksa Paten : Fauziah, S.Si.

Jumlah Klaim : 13

(54) Judul Invensi : SENYAWA-SENYAWA INDOLIL ATAU INDOLINIL HIDROKSAMAT

(57) Abstrak :

Senyawa-senyawa Indolil atau Indolinil hidroksammat dari rumus kimia (I)



dimana ikatan --- , n, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, dan R₆, ditetapkan disini. Juga diungkapkan suatu metode untuk mengobati kanker dengan senyawa-senyawa ini.

Deskripsi**SENYAWA-SENYAWA INDOLIL ATAU INDOLINIL HIDROKSAMAT****5 Bidang Teknik Invensi**

Invensi ini berhubungan dengan suatu senyawa-senyawa Indolil atau Indolinil hidroksamat.

Latar Belakang Invensi

10 Histon diasetilase (HDACs) adalah golongan enzim yang mengatur histon asetilasi sehingga mengatur ekspresi gen. Inhibitor HDAC telah dikenal untuk menginduksi sel penahan pertumbuhan, diferensiasi, dan apoptosis pada sel tumor. Dengan demikian ini menarik perhatian besar sebagai zat antikanker yang kuat. Lihat, misalnya, Lu et al., *J. Med. Chem.* 2005, 48, 5530-5535, Kulp et al., *Clin. Kanker Res.* 2006, 12, 5199-5206, dan Ryan et al., *J. Clin. Onclo.* 2005, 23, 3912-3922.

Dari MAHBOOBI, SIAVOSH et al.: "2-Aroilindol dan 2-Aroilbenzofuran dengan sub-struktur N-hidroksiaklamida sebagai rangkaian inhibitor-inihitor histon deasetilase terancang secara rasional baru", *J.MED.CHEM.* vol. 50, 2007, halaman 4405-4418, suatu senyawa yang bagaimanapun serupa dengan rumus kimia (I) berikut dikenal. Akan tetapi, senyawa dari rumus kimia (I) berikut berbeda dengan senyawa yang dikenal dari dokumen ini pada setidaknya salah satu dari substituen-substituennya. 25 Dokumen ini mengenai substitusi dari gugus aroil pada posisi C2 dari cincin indol sebagaimana yang dituangkan.

Hal ini juga berlaku untuk senyawa yang dikenal dari EP 1 990 335 A1. Dokumen ini mengenai subtitusi cincin indol dengan suatu gugus karboksi, suatu gugus alki rendah tersubstitusi-karboksi atau suatu gugus alkenil rendah tersubstitusi-karboksi sebagaimana yang dituangkan.

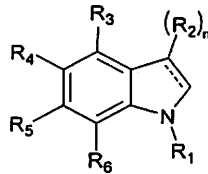
Dokumen WO 2008/060721 A1 mengungkapkan senyawa-senyawa indol(in) anti-kanker yang serupa yang memiliki suatu gugus - 35 C(=O)NHOH pada posisi C5, yang sesuai dengan R4 dari rumus kimia

(I) dan H pada posisi C2. Akan tetapi, dokumen ini tidak memiliki gugus arilsulfonil (SO_2R_a) pada posisi N1.

Uraian Singkat Invensi

5 Invensi ini berdasarkan pada penemuan tak terduga bahwa ada beberapa senyawa-senyawa indolil atau indolinil hidroksamat yang merupakan inhibitor HDAC dan memiliki aktivitas antikanker yang kuat. Dengan demikian, invensi ini berhubungan dengan senyawa-senyawa indolil atau indolinil hidroksamat dan penggunaannya
10 dalam pengobatan kanker.

Dalam satu aspek invensi ini, senyawa indolil atau indolinil hidroksamat memiliki rumus kimia kimia (I):



(I)

15 Dalam rumus kimia kimia ini, ---- adalah ikatan tunggal atau ikatan rangkap; n adalah 0, 1, atau 2; R_1 adalah SO_2R_a , dimana R_a adalah aril atau heteroaril; R_2 adalah H, alkil, $\text{NHC(O)-CH=CH-C(O)NR}_c\text{R}_d$ atau $\text{C(O)NR}_c\text{R}_d$, dimana masing-masing dari R_c dan R_d , secara independen adalah H, hidroksi, masing-masing
20 dari R_3 , R_4 , R_5 , dan R_6 secara independen adalah H, alkil, $\text{CH=CH-C(O)NR}_c\text{R}_d$, $\text{NHC(O)-CH=CH-C(O)NR}_c\text{R}_d$ atau $\text{C(O)NR}_c\text{R}_d$, dimana salah satu dari R_c dan R_d adalah H dan yang lainnya adalah hidroksi; disediakan dimana satu dari R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , dan R_6 memiliki ketentuan-ketentuan sebagai berikut: R_2 adalah $\text{NHC(O)-CH=CH-C(O)NR}_c\text{R}_d$; atau R_3 , R_5 dan R_6 secara independen adalah $\text{CH=CH-C(O)NR}_c\text{R}_d$ atau $\text{NHC(O)-CH=CH-C(O)NR}_c\text{R}_d$ atau R_4 adalah C(O)NHOH , $\text{CH=CH-C(O)NR}_c\text{R}_d$ atau $\text{NHC(O)-CH=CH-C(O)NR}_c\text{R}_d$.

30 Salah satu bagian dari yang diuraikan diatas adalah senyawa-senyawa indolil atau indolinil hidroksamat yang meliputi dimana R_4 adalah $\text{CH=CH-C(O)NR}_c\text{R}_d$ atau $\text{NHC(O)-CH=CH-C(O)NR}_c\text{R}_d$. Dalam senyawa-senyawa ini, R_4 dapat berupa C(O)NHOH , CH=CH-C(O)NHOH atau $\text{NHC(O)-CH=CH-C(O)NHOH}$; R_1 adalah SO_2R_a , R_a berupa

aril atau heteroaril (misalnya, fenil yang secara opsional tersubstitusi dengan halo, hidroksil, alkoksil, amino, siano, atau nitro); atau setidaknya satu dari R_2 , R_3 , R_5 dan R_6 adalah $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ atau $\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ (misalnya, $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ atau $\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$).

Istilah "alkil" mengacu pada hidrokarbon monovalen lurus atau bercabang yang terdiri dari, kecuali dinyatakan lain, atom karbon 1-20 (misalnya, C_1-C_{10}). Contoh dari alkil meliputi, namun tidak terbatas pada, metil, etil, *n*-propil, *i*-propil, *n*-butil, *i*-butil, dan *t*-butil. Istilah "alkenil" mengacu pada hidrokarbon monovalen lurus atau bercabang yang terdiri dari atom karbon 2-20 (misalnya, C_2-C_{10}) dan satu atau lebih ikatan rangkap. Contoh dari alkenil meliputi, namun tidak terbatas pada, etenil, propenil, alil, dan 1,4-butadienil. Istilah "alkinil" mengacu pada hidrokarbon monovalen lurus atau bercabang yang terdiri dari atom karbon 2-20 (misalnya, C_2-C_{10}) dan satu atau lebih ikatan rangkap tiga. Contoh dari alkinil meliputi, namun tidak terbatas pada, etinil, 1-propinil, 1- dan 2-butinil, dan 1-metil-2-butinil. Istilah "alkoksi" mengacu pada alkil radikal -O-. Contoh-contoh dari alkoksi meliputi, namun tidak terbatas pada, metoksi, etoksi, *n*-propoksi, isopropoksi, *n*-butoksi, iso-butoksi, sec-butoksi, dan ters-butoksi. Istilah "amino" mengacu pada NH_2 , alkilamino, atau arilamino. Istilah "alkilamino" mengacu pada alkil radikal -N(R)- dimana R dapat berupa H, alkil, alkenil, alkinil, sikloalkil, sikloalkenil, heterosikloalkil, heterosikloalkenil, aril, atau heteroaril.

Istilah "sikloalkil" mengacu pada sistem cincin hidrokarbon monovalen jenuh yang memiliki atom karbon 3 sampai 30 (misalnya, C_3-C_{12}). Contoh-contoh dari sikloalkil meliputi, namun tidak terbatas pada, siklopropil, siklobutil, siklopentil, sikloheksil, 1,4-sikloheksilen, sikloheptil, siklooktil, dan adamantil. Istilah "sikloalkenil" mengacu pada sistem cincin hidrokarbon non-aromatik monovalen yang memiliki atom karbon 3 sampai 30 (misalnya, C_3-C_{12}) dan satu atau lebih ikatan rangkap. Contoh-contohnya meliputi siklopentenil, sikloheksenil, dan

sikloheptenil. Istilah "heterosikloalkil" mengacu pada sistem cincin monosiklik beranggota 5-8, bisiklik beranggota 8-12, atau trisiklik beranggota 11-14 nonaromatik monovalen yang memiliki satu atau lebih heteroatom (seperti O, N, S, atau Se). Contoh-contoh gugus heterosikloalkil meliputi, namun tidak terbatas pada, piperazinil, pirolidinil, dioxanil, morfolinil, dan tetrahidrofuranil. Istilah "heterosikloalkenil" mengacu pada sistem cincin monosiklik beranggota 5-8, bisiklik beranggota 8-12, atau trisiklik beranggota 11-14 nonaromatik monovalen yang memiliki satu atau lebih heteroatom (seperti O, N, S, atau Se) dan satu atau lebih ikatan rangkap.

Istilah "aril" mengacu pada sistem cincin aromatik monosiklik 6-karbon, bisiklik 10-karbon, trisiklik 14-karbon monovalen. Contoh-contoh dari gugus aril meliputi, namun tidak terbatas pada, fenil, naftil, dan antrasenil. Istilah "heteroaril" mengacu pada sistem cincin monosiklik beranggota 5-8, bisiklik beranggota 8-12, atau trisiklik beranggota 11-14 aromatik monovalen yang memiliki satu atau lebih heteroatom (seperti O, N, S, atau Se). Contoh-contoh dari gugus heteroaril meliputi piridil, furil, imidazolil, benzimidazolil, pirimidinil, tienil, quinolinil, indolil, tetrazol, dan tiazolil.

Alkil, alkenil, alkinil, sikloalkil, heterosikloalkil, sikloalkenil, heterosikloalkenil, amino, aril, dan heteroaril yang disebutkan di atas mencakup kedua gugus tersubstitusi dan tak tersubstitusi. Kemungkinan substituen pada amino, sikloalkil, heterosikloalkil, sikloalkenil, heterosikloalkenil, aril, dan heteroaril meliputi, namun tidak terbatas pada, alkil C_1-C_{10} , alkenil C_2-C_{10} , alkinil C_2-C_{10} , sikloalkil C_3-C_{20} , sikloalkenil C_3-C_{20} , heterosikloalkil C_1-C_{20} , heterosikloalkenil C_1-C_{20} , alkoksi C_1-C_{10} , aril, ariloksi, heteroaril, heteroariloksi, amino, alkilamino C_1-C_{10} , arilamino, hidroksi, halo, okso (O=), tiokso (S=), tio, silil, alkiltio C_1-C_{10} , ariltio, alkilsulfonil C_1-C_{10} , arilsulfonil, asilamino, aminoasil, aminotioasil, amidino, merkapto, amido, tioureido,

tiosianato, sulfonamido, guanidin, ureido, siano, nitro, asil, tioasil, asiloksi, karbamido, karbamil ($-C(O)NH_2$), karboksil ($-COOH$), dan ester karboksilat. Di sisi lain, mungkin substituen pada alkil, alkenil, atau alkinil meliputi semua substituen yang disebutkan di atas kecuali alkil C_1-C_{10} . Sikloalkil, sikloalkenil, heterosikloalkil, heterosikloalkenil, aril, dan heteroaril juga dapat menyatu satu sama lain.

Senyawa-senyawa indolil atau indolinil hidroksamat yang dijelaskan disini meliputi senyawa itu sendiri, serta garamnya, solvat darinya, dan obat-obatan darinya, jika diterapkan. Suatu garam, misalnya, dapat dibentuk antara anion dan gugus bermuatan positif (misalnya, amino) pada suatu senyawa indolil atau indolinil hidroksamat. Anion yang cocok meliputi klorida, bromida, iodida, sulfat, bisulfat, sulfamat, nitrat, fosfat, sitrat, metansulfonat, trifluoroasetat, glutamat, glukuronat, glutarat, malat, maleat, suksinat, fumarat, tartrat, tosilat, salisilat, laktat, naftalensulfonat, dan asetat. Demikian juga, garam juga dapat terbentuk antara kation dan gugus bermuatan negatif (misalnya, karboksilat) pada suatu senyawa indolil atau indolinil hidroksamat. Kation yang sesuai meliputi ion natrium, ion kalium, ion magnesium, ion kalsium, dan kation amonium seperti ion tetrametilamonium. Senyawa-senyawa indolil atau indolinil hidroksamat juga meliputi garam yang terdiri dari atom nitrogen kuaterner.

Dalam aspek lain, invensi ini berhubungan dengan suatu metode untuk menghambat aktivitas HDAC dengan mengontakkan sel dengan sejumlah zat efektif dari senyawa indolil atau indolinil hidroksamat yang dijelaskan diatas.

Juga dalam lingkup invensi ini adalah komposisi farmasi yang mengandung satu atau lebih senyawa-senyawa indolil atau indolinil hidroksamat yang diuraikan diatas untuk digunakan dalam mengobati kanker, serta penggunaan terapi dan penggunaan senyawa-senyawa untuk produksi obat-obatan untuk mengobati kanker.

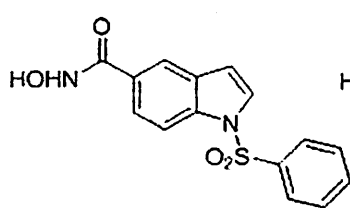
Rincian dari satu atau lebih perwujudan dari invensi ini

tercantum dalam deskripsi dibawah ini. Fitur lainnya, obyek, dan keuntungan dari invensi ini akan menjadi jelas dari uraian dan klaim-klaim.

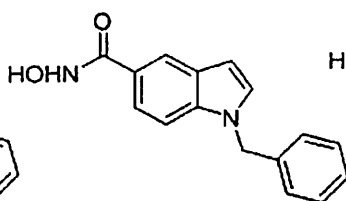
5 Uraian Lengkap Invensi

Berikut ditunjukkan senyawa-senyawa contoh yang dijelaskan disini:

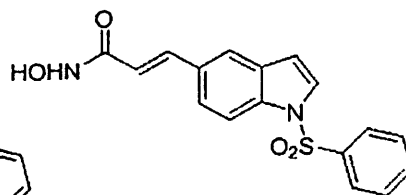
(*-senyawa referensi)



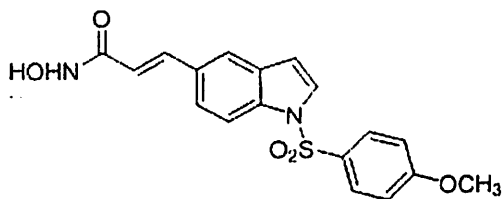
Senyawa 1



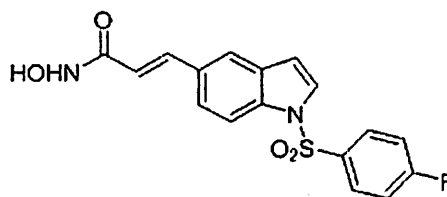
Senyawa 2*



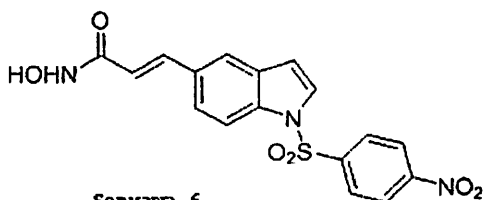
Senyawa 3



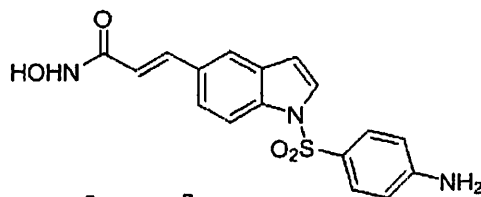
Senyawa 4



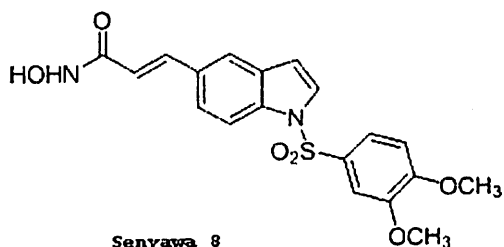
Senyawa 5



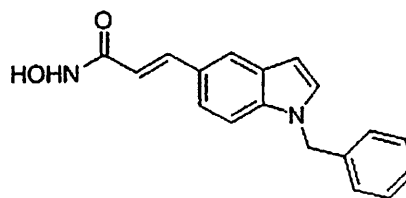
Senyawa 6



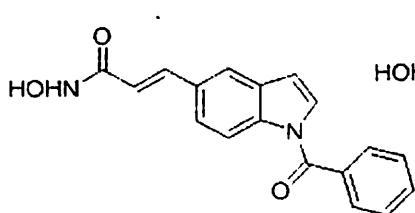
Senyawa 7



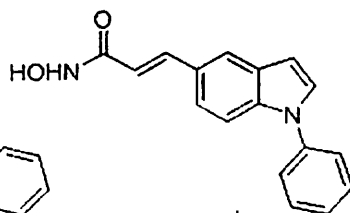
Senyawa 8



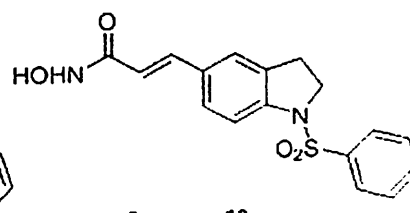
Senyawa 9*



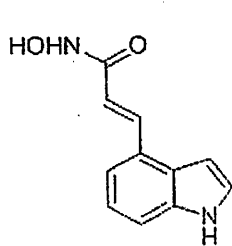
Senyawa 10*



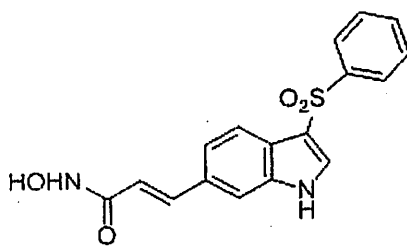
Senyawa 11*



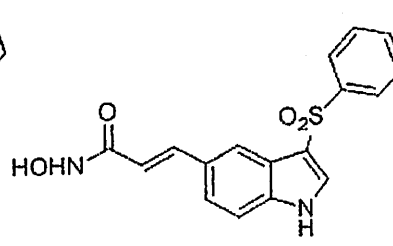
Senyawa 12



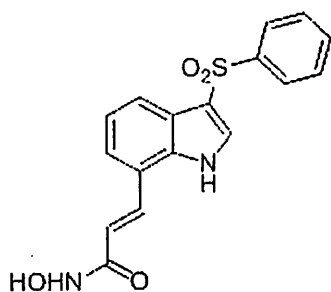
Senyawa 23*



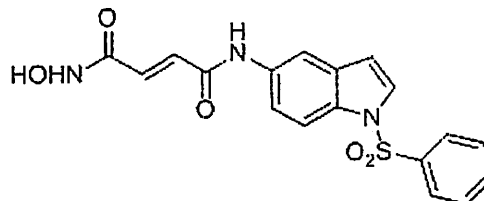
Senyawa 24*



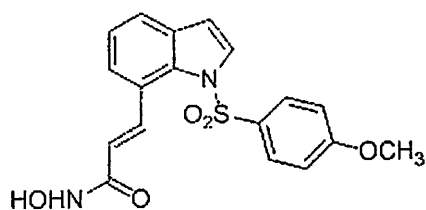
Senyawa 25*



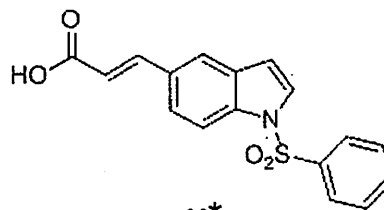
Senyawa 26*



Senyawa 27



Senyawa 28



Senyawa 29*

Senyawa-senyawa indolil atau indolinil hidroksammat yang dijelaskan disini dapat dibuat dengan transformasi kimia konvensional (meliputi metodologi gugus perlindungan), misalnya, yang dijelaskan pada R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene dan P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, edisi ketiga, John Wiley dan putra (1999); L. Fieser dan M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley dan putra (1994); dan L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley dan putra (1995) dan edisi-edisi berikutnya darinya.

Suatu senyawa indolil atau indolinil hidroksammat yang disintesis dapat dimurnikan lebih lanjut dengan kromatografi kolom flash, kromatografi cair performa tinggi, kristalisasi,

atau metode-metode lain yang sesuai.

Senyawa-senyawa indolil atau indolinil hidroksamat yang disebutkan disini mungkin mengandung ikatan rangkap non-aromatik dan satu atau lebih pusat asimetris. Dengan demikian, dapat terjadi sebagai rasemat dan campuran rasemik, enansiomer tunggal, diastereomer tunggal, campuran diastereomer, dan bentuk-bentuk isomer cis- atau trans-. Semua bentuk isomer tersebut diteliti.

Juga dalam lingkup invensi ini adalah suatu komposisi farmasi yang mengandung sejumlah zat efektif setidaknya satu dari senyawa-senyawa indolil atau indolinil hidroksamat dari invensi ini dan pembawa yang dapat diterima secara farmasi.

Sebagaimana digunakan di sini, istilah "mengobati" mengacu pada pemberian obat senyawa indolil atau indolinil hidroksamat untuk pasien yang menderita kanker, atau memiliki gejala atau kecenderungan ke arah itu, dengan tujuan untuk menyembuhkan, mengobati, meredakan, mengubah, memperbaiki, membuat lebih baik, memperbarui, mempengaruhi, atau mengurangi risiko gangguan, gejala atau kecenderungan ke arah kanker. Istilah "jumlah yang efektif" mengacu pada jumlah zat aktif yang diperlukan untuk memberikan efek terapi yang diinginkan pada pasien. Jumlah yang efektif dapat bervariasi, sebagaimana diakui oleh para ahli dalam bidang tersebut, tergantung pada rute pemberian obat, penggunaan bahan pengisi, dan kemungkinan penggunaan bersama dengan zat-zat lainnya.

Kanker yang dapat diobati dengan metode invensi ini meliputi tumor hematologis dan padat dari berbagai organ. Contoh-contoh tumor padat meliputi kanker pankreas, kanker kandung kemih, kanker kolorektal; kanker payudara, meliputi kanker payudara metastatik; kanker prostat, meliputi kanker prostat androgen-dependen dan androgen-independen; kanker ginjal, meliputi, misalnya, karsinoma sel ginjal metastasis; kanker hepatoselular; kanker paru-paru, meliputi, misalnya, kanker paru-paru bukan-sel kecil (NSCLC), karsinoma bronchioloalveolar (BAC), dan adenokarsinoma paru-paru; kanker

ovarium, meliputi, misalnya, kanker peritoneal primer atau epitel progresif, kanker serviks; kanker lambung; kanker esofagus; kanker kepala dan leher, meliputi, misalnya, karsinoma sel skuamosa kepala dan leher; melanoma; kanker neuroendokrin, meliputi tumor neuroendokrin metastasis; tumor otak, meliputi, misalnya, glioma, oligodendroglioma anaplastik, glioblastoma multiform dewasa, dan astrositoma anaplastik dewasa; kanker tulang; dan sarkoma jaringan lunak. Contoh-contoh keganasan hematologi meliputi leukemia mieloid akut (AML); leukemia myelogenous kronis (CML), meliputi CML dipercepat dan CML fase ledakan (CML-BP); leukemia limfoblastik akut (ALL); leukemia limfositik kronis (CLL); penyakit Hodgkin (HD); limfoma non-Hodgkin (NHL), meliputi limfoma folikular dan limfoma sel mantel; limfoma sel-B, limfoma sel-T; mieloma multipel (MM); Macroglobulinemia Waldenstrom, sindrom mielodisplasia (MDS), meliputi anemia refrakter (RA), anemia refrakter dengan siderblasts bercincin (RARs), (anemia refrakter dengan ledakan berlebih (RAEB), dan transformasi dalam RAEB (RAEB-T); dan sindrom mieloproliferatif.

Untuk mempraktekkan metode invensi ini, komposisi farmasi yang diuraikan diatas dapat diberikan secara oral, parenteral, dengan penyemprotan inhalasi, topikal, rektal, nasal, bucal, vaginal atau melalui reservoir implan. Istilah "parenteral" seperti yang digunakan disini meliputi subkutan, intrakutan, intravena, intramuskular, intra-artikular, intraarteri, intrasinovial, intrasternal, intratekal, intralesi, dan intrakranial atau teknik infus.

Suatu komposisi obat suntik steril, misalnya, suspensi obat suntik steril berbahan dasar air atau suspensi obat suntik steril berbahan dasar minyak, dapat diformulasikan menurut teknik yang dikenal dalam bidangnya menggunakan bahan pendispersi atau bahan pembasah (seperti Tween 80) dan bahan pensuspensi yang cocok. Pembuatan obat suntik steril juga dapat menjadi larutan obat suntik steril atau suspensi obat suntik steril dalam pengencer atau pelarut parenteral tak-beracun yang

DRAFT

dapat diterima, misalnya, sebagai larutan dalam 1,3-butandiol. Di antara pembawa dan bahan pelarut yang dapat diterima dapat digunakan manitol, air, larutan Ringer dan larutan natrium klorida isotonik. Selain, steril, minyak tetap secara konvensional dapat digunakan sebagai media pelarut atau suspensi (misalnya, mono- atau digliserida sintetis). Asam lemak, seperti asam oleat dan turunan gliserida-nya berguna dalam pembuatan obat suntik, seperti minyak alami dapat diterima secara farmasi, seperti minyak zaitun atau minyak jarak, terutama bentuk polioksietilat darinya. Larutan minyak atau suspensi ini juga dapat terdiri dari pengencer atau dispersan alkohol rantai panjang, atau karboksimetil selulosa atau zat pendispersi serupa. Selain yang umumnya digunakan surfaktan seperti Tween dan Span atau bahan pengemulsi yang sama lainnya atau bioavailabilitas yang umum digunakan dalam pembuatan sediaan padat, cair atau bentuk sediaan lainnya yang dapat diterima dalam farmasi juga dapat digunakan untuk tujuan formulasi.

Suatu komposisi untuk pemberian obat oral dapat berupa bentuk sediaan oral yang dapat diterima, meliputi, namun tidak terbatas pada, kapsul, tablet, emulsi dan suspensi air, dispersi dan larutan. Dalam kasus tablet untuk penggunaan oral, pembawa yang umum digunakan meliputi laktosa dan pati jagung. Bahan pelicin, seperti magnesium stearat, juga biasanya ditambahkan. Untuk pemberian oral dalam bentuk kapsul, bahan pengencer yang digunakan meliputi laktosa dan pati jagung yang dikeringkan. Ketika suspensi cair atau emulsi yang diberikan secara oral, bahan aktif dapat disuspensikan atau dilarutkan dalam fase minyak yang dikombinasikan dengan bahan pengemulsi atau bahan pensuspensi. Jika diinginkan, bahan pemanis, aroma, atau pewarna dapat ditambahkan. Suatu aerosol hidung atau komposisi inhalasi dapat dibuat sesuai dengan teknik yang dikenal dalam bidang formulasi farmasi. Suatu senyawa yang mengandung komposisi indolil atau indolinil hidroksamat juga dapat diberikan dalam bentuk supositoria untuk pemberian melalui anus.

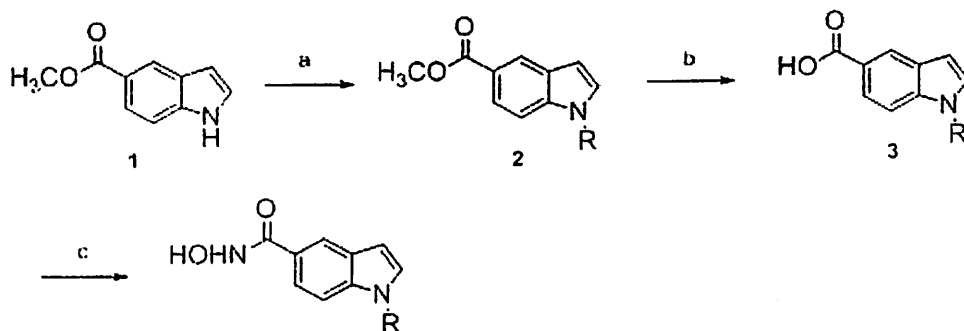
Pembawa dalam komposisi farmasi harus dapat "diterima" dalam arti yang kompatibel dengan bahan aktif dari formulasi (dan lebih disukai, mampu menstabilkannya) dan tidak merusak bahan aktif yang digunakan. Satu atau lebih bahan pelarut (misalnya, siklodekstrin) yang membentuk kompleks lebih mudah larut dengan bahan aktif senyawa-senyawa indolil indolinil hidroksamat dapat digunakan sebagai pembawa farmasi untuk pemberian dari senyawa aktif. Contoh pembawa lainnya meliputi koloid silikon dioksida, magnesium stearat, natrium lauril sulfat, dan D & C Yellow # 10.

Uji *in vitro* yang sesuai dapat digunakan untuk evaluasi pendahuluan khasiat senyawa indolil atau indolinil hidroksamat dalam aktivitas antikanker seperti menghambat pertumbuhan sel tumor. Senyawa-senyawa lebih lanjut dapat diuji khasiatnya dalam mengobati kanker. Sebagai contoh, suatu senyawa dapat diberikan kepada hewan (misalnya, suatu model tikus) yang menderita kanker dan efek terapeutiknya yang kemudian dinilai. Berdasarkan hasil, kisaran dosis yang sesuai dan jalur pemberian obat yang tepat juga dapat ditentukan.

Tanpa penjelasan lebih lanjut, diyakini bahwa uraian diatas telah memadai memungkinkan invensi ini. Contoh-contoh berikut ini, karena itu, untuk diuraikan hanya sebagai ilustrasi, dan bukan untuk membatasi pengungkapan selebihnya dengan cara apapun. Semua publikasi yang dikutip di sini dengan ini digabungkan dengan referensi secara keseluruhan.

Contoh 1: Sintesis 1-benzensulfonil-1H-indol-5-asam karboksilat hidroksiamida (Senyawa 1)

Skema reaksi 1



$R = -SO_2-Ph$ (Senyawa 1)
 $R = -CH_2-Ph$ (Senyawa 2)

Senyawa 1 disintesis melalui jalur seperti yang ditunjukkan dalam Skema reaksi 1 diatas (reagen dan kondisi: a) benzil klorida atau benzensulfonil klorida, *t*-BuOK, KI, DMF; b) 1M LiOH (aq), dioksan; c) (i) NH_2OTHP , PyBOP, Net_3 , DMF, temperatur kamar; (ii) TFA, MeOH, temperatur kamar).

1-Benzensulfonil-1H-indol-5-asam karboksilat metil ester (2): Setelah suspensi dari (0,30 g, 1,71 mmol) metil indol-5-karboksilat (1), (0,19 g, 0,26 mmol) TBAHS dan (0,19 g, 3,42 mmol) KOH dalam (15 mL) CH_2Cl_2 diaduk selama 20 menit, ditambahkan (0,32 ml, 2,57 mmol) benzensulfonil klorida. Campuran reaksi diaduk pada temperatur kamar semalaman sebelum dilarutkan dengan air dan diekstraksi dengan CH_2Cl_2 (20 mL x 3). Lapisan organik gabungan dikeringkan dengan $MgSO_4$ anhidrat berlebih dan dipekatkan pada tekanan rendah untuk memberikan residu kuning.

Asam 1-Benzensulfonil-1H-indol-5- karboksilat (3): (3,87 ml, 3,87 mmol) larutan cair LiOH 1M ditambahkan ke dalam larutan mentah 2 dalam (15 mL) dioksan. Campuran diaduk pada 40 °C semalaman dan kemudian dipekatkan pada tekanan rendah. Residu dilarutkan dalam air. Kemudian HCl pekat ditambahkan ke dalam larutan mencapai pH <7 untuk memberikan suatu pengendapan, yang dikeringkan pada tekanan vakum untuk memberikan (0,38 g) 3 sebagai padatan putih, rendemen 74%. 1H NMR (500MHz, CD_3OD): δ 6,83 (d, $J = 3,70$ Hz, 1H), 7,51-7,54 (m, 2H), 7,60-7,63 (m, 1H),

7,75 (d, $J = 3,72$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 7,63$ Hz, 2H), 7,97 (dd, $J = 8,83, 1,49$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 8,86$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 0,82$ Hz, 1H).

1-Benzensulfonil-1H-indol-5-asam karboksilat hidroksiamida

5 (Senyawa 1): (0,08 g, 0,72 mmol) NH_2OTHP ditambahkan ke dalam (0,18 g, 0,60 mmol) larutan 3, (0,33 g, 0,63 mmol) PyBOP, dan (0,20 ml, 1,43 mmol) trietilamina dalam (1,5 mL) DMF. Campuran reaksi diaduk pada temperatur kamar selama 2 jam sebelum didinginkan dengan air dan diekstraksi dengan EtOAc (15 mL x 3).
 10 Lapisan organik gabungan dikeringkan dengan MgSO_4 anhidrat berlebih dan dipekatkan pada tekanan rendah. Residu dimurnikan dengan kromatografi silika gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{OH} = 30 : 1 : 1\%$ NH_3 (aq)) untuk memberikan padatan putih, yang diperlakukan dengan (1,70 ml, 22,89 mmol) TFA dengan adanya (31 mL) CH_3OH .
 15 reaksi diaduk semalaman pada temperatur kamar sebelum dipekatkan pada tekanan rendah untuk memberikan residu putih. Residu direkristalisasi dengan CH_3OH untuk memberikan (0,10 g) Senyawa 1. ^1H NMR (500MHz, CD_3OD): δ 6,80 (d, $J = 3,65$ Hz, 1H), 7,49-7,52 (m, 2H), 7,59-7,62 (m, 1H), 7,68 (d, $J = 8,53$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 3,72$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 7,52$ Hz, 2H), 7,94-7,97 (m, 1H), 8,04 (d, $J = 8,53$ Hz, 1H); HRMS (EI) untuk $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (M^+): calcd, 316,0518, didapat, 316,0518.

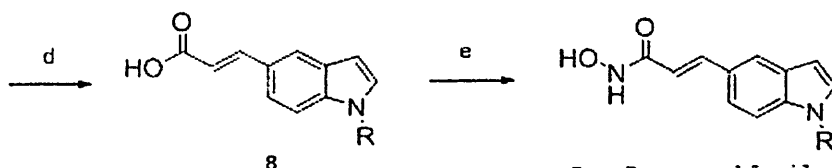
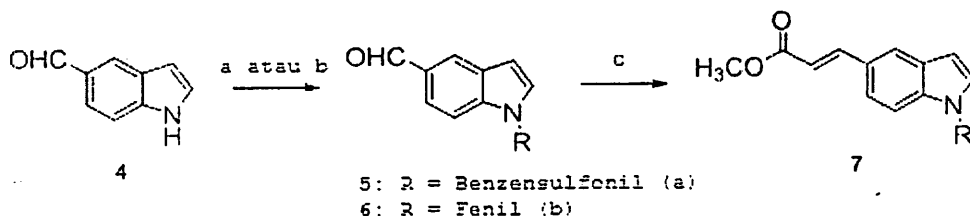
25 Contoh Referensi 2: Sintesis 1-benzil-1H-indol-5-asam karboksilat hidroksiamida (Senyawa 2)

Senyawa 2 dibuat dengan cara yang sama dengan yang dijelaskan dalam contoh 1.

30 ^1H NMR (500MHz, CD_3OD): δ 5,40 (s, 2H), 6,60 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,21-7,28 (m, 3H), 7,36-7,38 (m, 2H), 7,50 (dd, $J = 8,5, 1,7$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H). MS (EI) m/z : 266. HRMS (EI) untuk $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (M^+): calcd, 266,1055, didapat, 266,1057.

35 Contoh 3: Sintesis 3 - (1-benzensulfonil-1H-indol-5-il)-N-hidroksi-akrilamida (Senyawa 3)

Skema reaksi 2



R = Benzensulfonil (Senyawa 3)
R = 4'-Metoksibenzensulfonil (Senyawa 4)
R = 4'-Fluorobenzensulfonil (Senyawa 5)
R = 4'-Nitrobenzensulfonil (Senyawa 6)
R = 4'-Aminobenzensulfonil (Senyawa 7)
R = 3',4'-dimetoksibenzensulfonil (Senyawa 8)
R = Benzil (Senyawa 9)
R = Benzoil (Senyawa 10)
R = Fenil (Senyawa 11)

Senyawa 3 disintesis melalui jalur seperti yang ditunjukkan dalam Skema reaksi 2 diatas (reagen dan kondisi: a) benzil klorida, benzoil klorida, benzensulfonil klorida, 4-metoksibenzensulfonil klorida, 4-fluorobenzensulfonil klorida, atau 4-nitrobenzensulfonil klorida, *t*-BuOK, KI, DMF; b) 4-iodobenzen, K₂CO₃, CuO, DMF; c) Ph₃P = CH-COOCH₃, CH₂Cl₂; d) 1M LiOH (aq), dioksan, e) (i) NH₂OTHP, PyBOP, Net₃, DMF; (ii) TFA, MeOH; f) Fe, NH₄Cl, isopropanol, H₂O).

1-Benzensulfonil-1H-indol-5-karbaldehid (5): Setelah suspensi dari (1,00 g, 6,89 mmol) metil indol-5-karboksilat (4), (0,35 g, 1,03 mmol) tetrabutylamonium bisulfat dan (0,77 g, 13,78 mmol) KOH dalam (30 mL) CH₂Cl₂ diaduk selama 20 menit. ditambahkan (1,32 ml, 10,33 mmol) benzensulfonil klorida. Campuran reaksi diaduk pada temperatur kamar semalaman sebelum didinginkan dengan air dan diekstraksi dengan CH₂Cl₂ (20 mL x 3). Lapisan organik gabungan dikeringkan dengan MgSO₄ anhidrat berlebih dan dipekatkan pada tekanan rendah untuk memberikan residu kuning, yang dimurnikan dengan kromatografi silika gel (EtOAc: *n*-heksana = 1 : 2) untuk memberikan (1,79 g) 5 sebagai

padatan putih. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 6,78 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,45-7,48 (m, 2H), 7,55-7,58 (m, 1H), 7,67 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,85-7,87 (m, 1H), 7,89 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 8,06 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 10,03 (s, 1H).

3-(1-Benzensulfonil-1H-indol-5-il)- asam akrilat metil ester (7): (2,52 g, 7,53 mmol) Metil asetat (Trifenilfosforaniliden) ditambahkan ke dalam (1,79g, 6,27 mmol) larutan 5 dalam (25 mL) CH_2Cl_2 . Campuran reaksi diaduk pada temperatur kamar semalaman sebelum didinginkan dengan air dan diekstraksi dengan CH_2Cl_2 (25 mL x 3). Lapisan organik gabungan dikeringkan dengan MgSO_4 anhidrat berlebih dan dipekatkan pada tekanan rendah untuk memberikan residu kuning, yang kemudian dimurnikan dengan kromatografi silika gel (EtOAc: *n*-heksana = 1:3) untuk memberikan (2,08 g) 7 sebagai padatan putih.

Asam 3-(1-Benzensulfonil-1H-indol-5-il)- akrilat (8): (11,72 ml, 11,72 mmol) larutan cair LiOH 1M ditambahkan ke dalam (2,00g, 5,86 mmol) larutan 7 dalam (20 mL) dioksan. Campuran reaksi diaduk pada 40 °C semalaman dan kemudian dipekatkan pada tekanan rendah. Residu dilarutkan dalam air. Kemudian konsentrasi HCl ditambahkan kedalam larutan untuk mencapai pH asam sehingga memberikan pengendapan, yang dikeringkan dengan vakum untuk memberikan (1,72 g) 8 sebagai padatan putih. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 6,39 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,45-7,48 (m, 2H), 7,52 (dd, $J = 8,7, 1,4$ Hz, 1H), 7,55-7,58 (m, 1H), 7,61 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,67-7,72 (m, 2H), 7,89 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,96 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H).

3-(1-Benzensulfonil-1H-indol-5-il)-N-hidroksi-akrilamida (Senyawa 3): (0,43 g, 3,67 mmol) NH_2OTHP ditambahkan ke dalam (1,00 g, 3,05 mmol) larutan 8, (1,69 g, 3,24 mmol) PyBOP, dan (1,02 ml, 7,33 mmol) trietilamina dalam (1,5 mL) DMF. Campuran reaksi diaduk pada temperatur kamar selama 3 jam sebelum didinginkan dengan air dan diekstraksi dengan EtOAc (20 mL x 3). Lapisan organik gabungan dikeringkan dengan MgSO_4 anhidrat berlebih dan dipekatkan pada tekanan rendah. Residu dimurnikan dengan kromatografi silika gel (CH_2Cl_2 : $\text{CH}_3\text{OH} = 30 : 1 : 1\%$ NH_3

(aq)) untuk memberikan padatan putih, yang diperlakukan dengan (6,90 ml, 92,90 mmol) TFA diberikan dalam (140 mL) CH₃OH. Campuran reaksi diaduk semalaman pada temperatur kamar. Kemudian campuran dipekatkan pada tekanan rendah untuk memberikan residu putih, yang direkristalisasi oleh CH₃OH untuk memberikan (0,85 g) Senyawa 3 sebagai padatan merah. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 6,42 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,49-7,54 (m, 3H), 7,59-7,62 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,98 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H). MS (EI) *m/z* : 327 (100%), 342 (M⁺, 3%). HRMS (EI) untuk C₁₇H₁₄N₂O₄S (M⁺): calcd, 342,0674, didapat, 342,0673.

Contoh 4: Sintesis N-hidroksi-3-[1-(4-metoksi-benzensulfonil)-1H-indol-5-il] akrilamida (Senyawa 4)

Senyawa 4 dibuat dengan cara yang sama dengan yang dijelaskan dalam contoh 3.

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

Contoh 5: Sintesis 3-[1-(4-fluoro-benzensulfonil)-1H-indol-5-il]-N-hidroksi-akrilamida (Senyawa 5)

Senyawa 5 dibuat dengan cara yang sama dengan yang dijelaskan dalam contoh 3.

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

Contoh 6: Sintesis N-hidroksi-3-[1-(4-nitro-benzensulfonil)-1H-indol-5-il] akrilamida (Senyawa 6)

Senyawa 6 dibuat dengan cara yang sama dengan yang dijelaskan dalam contoh 3.

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

10 Contoh 7: Sintesis 3-[1-(4-Amino-benzensulfonil)-1-indol-5-il]-N-hidroksi-akrilamida (Senyawa 7)

Senyawa 7 disintesis melalui jalur yang ditunjukkan dalam Skema reaksi 2 dalam Contoh 3. Suspensi dari (0,10 g, 0,26 mmol) Senyawa 6, (0,05 g, 0,77 mmol) bubuk besi dan (0,03 g, 0,52 mmol) amonium klorida dalam (5 ml) alkohol isopropil dan air (1 ml) direfluks selama 4 jam. Setelah campuran reaksi dipekatkan pada tekanan rendah, didinginkan dengan air dan diekstraksi dengan CH_2Cl_2 . Lapisan organik gabungan dikeringkan dengan MgSO_4 anhidrat berlebih dan dipekatkan pada tekanan rendah. Campuran reaksi dimurnikan dengan kromatografi silika gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{OH} = 10 : 1 : 1\%$ NH_3 (aq)) untuk memberikan (0,06 g) Senyawa 7.

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

30 Contoh 8: Sintesis 3-[1-(3,4-dimetoksi-benzensulfonil)-1H-indol-5-il]-N-hidroksi-akrilamida (Senyawa 8)

Senyawa 8 dibuat dengan cara yang sama dengan yang dijelaskan dalam contoh 3.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD): δ 3,78 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 6,42 (d, $J = 15,78$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 3,57$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 8,61$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 1,99$ Hz, 1H), 7,52-7,56 (m, 2H), 7,60

(d, $J = 15,75$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 3,65$ Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 8,66$ Hz, 1H).

5 Contoh Referensi 9: Sintesis 3-(1-benzil-1H-indol-5-il)-N-hidroksi-akrilamida (Senyawa 9)

Senyawa 9 dibuat dengan cara yang sama dengan yang dijelaskan dalam contoh 3.

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

15 Contoh Referensi 10: Sintesis 3-(1-benzoil-1H-indol-5-il)-N-hidroksi-akrilamida (Senyawa 10)

Senyawa 10 dibuat dengan cara yang sama dengan yang dijelaskan dalam contoh 3.

^1H NMR (500MHz, DMSO): δ 6,48 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,54-7,61 (m, 4H), 20 7,67-7,70 (m, 1H), 7,75 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), 10,73 (s, 1H), MS (EI) m/z : 306. HRMS (EI) untuk $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ (M^+): calcd, 306,1004, didapat, 306,1006.

25 Contoh Referensi 11: Sintesis N-hidroksi-3-(1-fenil-1H-indol-5-il)-akrilamida (Senyawa 11)

1-Fenil-1H-indol-5-karbaldhid (6): Suspensi (0,70 g, 4,82 mmol) metil indol-5-karboksilat (4), (0,65 mL, 5,79 mmol) 4-iodobenzen, (0,93 g, 6,75 mmol) K_2CO_3 , (0,04 g, 0,48 mmol) CuC dalam (2 mL) DMF yang direfluks selama 2 hari. Campuran reaksi 30 didinginkan dengan air, diikuti oleh ekstraksi dengan EtOAc (20 mL x 3). Lapisan organik gabungan dikeringkan dengan MgSO_4 anhidrat berlebih dan dipisahkan pada tekanan rendah untuk memberikan residu kuning, yang dimurnikan dengan kromatografi 35 silika gel (EtOAc: *n*-heksana = 1 : 4) menjadi (0,30 g) 6.

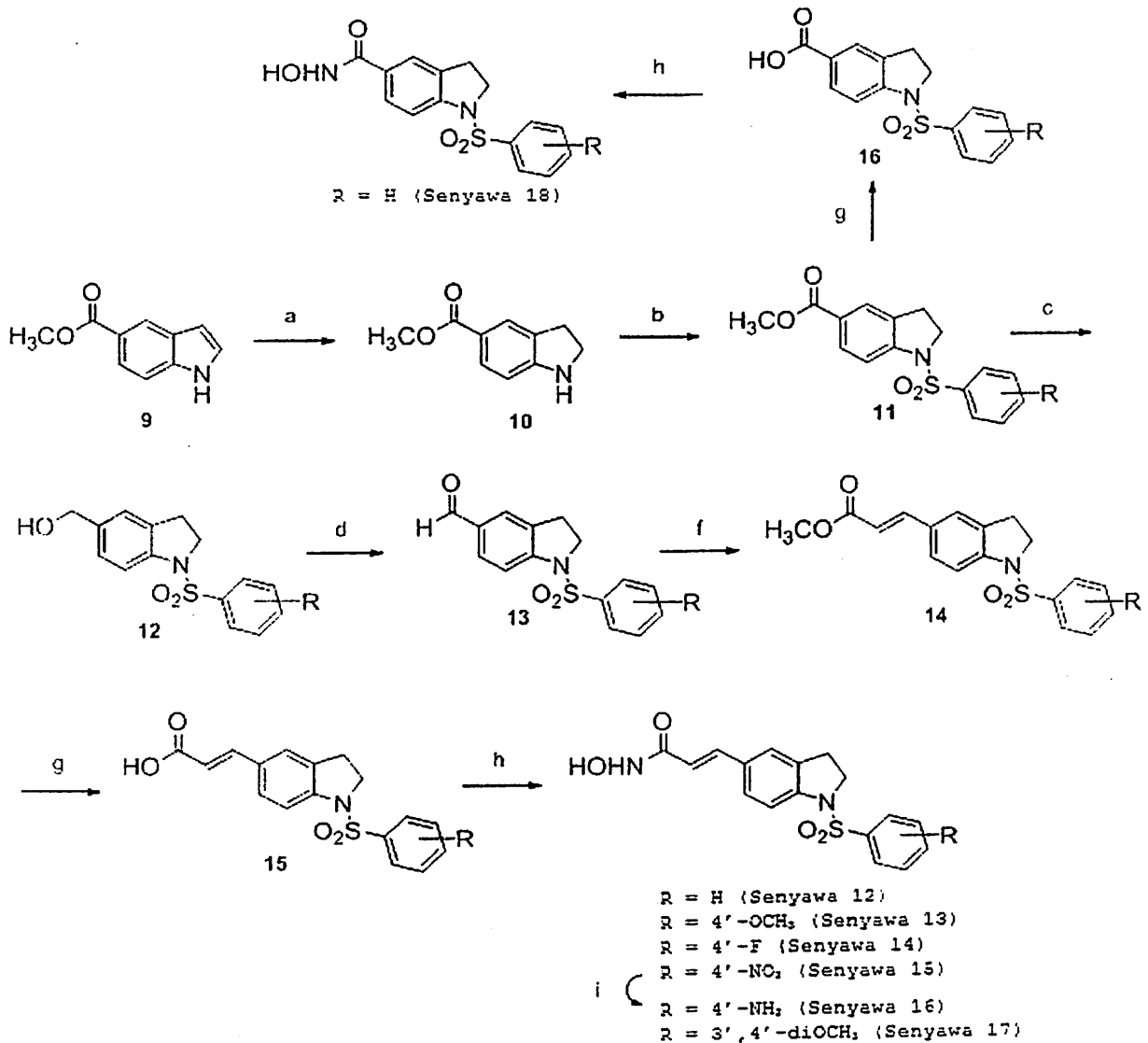
^1H NMR (500MHz, CD_3OD): δ 6,83 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,431-7,44 (m, 1H), 7,42 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,49-7,51 (m, 2H), 7,54-7,60 (m, 3H), 7,77 (dd, $J = 8,7, 1,1$ Hz, 1H), 10,06 (s, 1H).

Senyawa 11 dibuat dengan cara yang sama dengan yang dijelaskan dalam contoh 3 dengan menggunakan senyawa 6 sebagai pengganti 5.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD): δ 7,18 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 8,15-8,20 (m, 1H), 8,30-8,38 (m, 8H), 8,59 (s, 1H), MS (EI) m/z : 278. HRMS (EI) untuk $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (M^+): calcd, 278,1055, didapat, 278,1055.

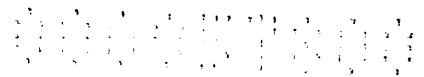
Contoh 12: Sintesis 3-(1-benzensulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-N-hidroksi-akrilamida (Senyawa 12)

Skema reaksi 3



Senyawa 12 disintesis melalui jalur seperti yang ditunjukkan dalam Skema reaksi 3 diatas (reagen dan kondisi: (a) NaBH₃CN, AcOH; (b) Benzensulfonil klorida, 4-metoksibenzensulfonil klorida, 3,4-dimetoksibenzensulfonil klorida, 4-fluorobenzensulfonil klorida, atau 4-nitrobenzensulfonil klorida, piridin; (c) LiAlH₄, THF, (d) PDC, MS, CH₂Cl₂; f) Ph₃P = CH-COOCH₃, CH₂Cl₂; (g) 1M LiOH (aq), dioksan; (h) (i) NH₂OTHP, PyBOP, Net₃, DMF; (ii) TFA, MeOH, (i) Fe, NH₄Cl, isopropanol, H₂O).

2,3-Dihidro-1H-indol-5-asam karboksilat metil ester (10):



(0,16 g, 2,57 mmol) natrium sianoborohidrid ditambahkan ke dalam (0,30 g, 1,71 mmol) larutan metil indol-5-karboksilat (**9**) dalam (2 mL) AcOH pada temperatur 0 °C. Campuran reaksi dipanaskan sampai temperatur ruang dan diaduk selama 2 jam sebelum
 5 didinginkan dengan air pada temperatur 0 °C. Konsentrat NaOH ditambahkan untuk mencapai pH = 10. Lapisan cair diekstraksi dengan CH₂Cl₂ (15 mL x 3). Lapisan organik gabungan dikeringkan dengan MgSO₄ anhidrat berlebih dan dipekatkan pada tekanan rendah untuk memberikan residu kuning, yang dimurnikan dengan
 10 kromatografi silika gel (EtOAc: n-heksana = 1 : 2) untuk memberikan (0,28 g) **10**. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 3,06 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,53-6,55 (m, 1H), 7,75-7,76 (m, 2H).

1-Benzensulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-asam karboksilat metil ester (11): Ke dalam (0,28 g, 1,58 mmol) larutan **10** dalam (2 mL) piridin, (0,40 ml, 3,16 mmol) benzensulfonil klorida ditambahkan. Campuran reaksi direfluks semalaman. Campuran tersebut kemudian dimurnikan dengan kromatografi silika gel (EtOAc: n-heksana = 1 : 3) untuk mendapatkan (0,40 g) **11**. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 2,99 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,97 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 7,45-7,48 (m, 2H), 7,56-7,59 (m, 1H), 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,82 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 7,9 Hz, 1H).

(1-Benzensulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-metanol (12):
 25 (0,10 g, 2,52 mmol) LAH ditambahkan ke dalam (0,40 g, 1,26 mmol) larutan **11** dalam (10 mL) THF pada temperatur 0 °C. Campuran reaksi dipanaskan sampai temperatur kamar dan diaduk selama 2 jam sebelum didinginkan dengan air dan kemudian diekstraksi dengan CH₂Cl₂ (15 mL x 3). Lapisan organik gabungan dikeringkan
 30 dengan MgSO₄ anhidrat berlebih dan dipekatkan pada tekanan rendah. Campuran reaksi dimurnikan dengan kromatografi silika gel (EtOAc: n-heksana = 1: 1) untuk mendapatkan (0,24 g) **12**. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 2,83 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 3,92 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 4,49 (s, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H),
 35 7,46-7,49 (m, 2H), 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,5

Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H).

1-Benzensulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-karbaldehid (13):

(0,63g) molekul halus ditambahkan ke dalam (0,24 g, 0.83 mmol) larutan **12** dalam (10 mL) CH_2Cl_2 , (0,63 g, 1,66 mmol) PDC. Campuran diaduk pada temperatur kamar semalaman sebelum disaring melalui Celite. Lapisan organik dipekatkan pada tekanan rendah kemudian dimurnikan dengan kromatografi silika gel (EtOAc: *n*-heksana = 1: 2) untuk memberikan (0,19 g) **13**. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 3,05 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,01 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,46-7,49 (m, 2H), 7,58-7,62 (m, 2H), 7,71 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 9,85 (s, 1H).

3-(1-Benzensulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-asam akrilat metil ester (14): (0,27 g, 0,79 mmol) Metil asetat (trifenilfosforaniliden) ditambahkan ke dalam (0,19g, 0,66 mmol) larutan **13** dalam (10 mL) CH_2Cl_2 . Campuran diaduk pada temperatur kamar selama 3 jam sebelum didinginkan dengan air dan kemudian diekstraksi dengan CH_2Cl_2 (15 mL x 3). Lapisan organik gabungan dikeringkan dengan MgSO_4 anhidrat berlebih dan dipekatkan pada tekanan rendah untuk memberikan residu kuning, yang kemudian dimurnikan dengan kromatografi silika gel (EtOAc: *n*-heksana = 1: 3) untuk mendapatkan (0,20 g) **14**.

Asam 3-(1-Benzensulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il) akrilat (15): (1,16 ml, 1,16 mmol) larutan cair LiOH 1M ditambahkan ke dalam (0,20g, 0,58 mmol) larutan **14** dalam (15 mL) dioksan. Campuran reaksi diaduk pada 40 °C semalaman sebelum itu dipekatkan pada tekanan rendah. Residu dilarutkan dalam air dan konsentrat HCl ditambahkan hingga pH asam untuk memberikan pengendapan, yang dikeringkan dengan tekanan vakum untuk mendapatkan (0,16 g) **15**. ^1H NMR (500MHz, CD_3OD): δ 2,92 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,96 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,33 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,50-7,53 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 7,58-7,64 (m, 2H), 7,82 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H)

3-(1-Benzensulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-N-hidroksi-

akrilamida (Senyawa 12): (0,05 g, 0,44 mmol) NH₂OTHP ditambahkan ke dalam (0,12 g, 0,37 mmol) larutan 15, (0,20 g, 0,39 mmol) PyBOP, (0,12 ml, 0,88 mmol) trietilamina dalam DMF (1,5 mL). Campuran reaksi diaduk pada temperatur kamar selama 1 jam sebelum didinginkan dengan air, diikuti oleh ekstraksi dengan EtOAc (15 mL x 3). Lapisan organik gabungan dikeringkan dengan MgSO₄ anhidrat berlebih dan dipisahkan pada tekanan rendah. Residu dimurnikan dengan kromatografi silika gel (CH₂Cl₂ : CH₃OH = 30 : 1 : 1% NH₃ (aq)) untuk memberikan padatan putih, yang diberikan dengan (1,13 ml, 15,21 mmol) TFA pada (25 mL) CH₃OH dan diaduk semalaman pada temperatur kamar. Campuran reaksi dikonsentrat pada tekanan rendah untuk memberikan residu putih, yang direkristalisasi oleh CH₃OH untuk mendapatkan (0,12 g) Senyawa 12. ¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ 2,91 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,96 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 6,32 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,37 -7,39 (m, 1H), 7,46 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 7,50-7,53 (m, 2H), 7,58-7,64 (m, 2H), 7,82 (d, J = 7,8 Hz, 2H), MS (EI); m/z : 170 (100%), 344 (M⁺, 3,21%). HRMS (EI) untuk C₁₇H₁₆N₂O₄S (M⁺): calcd, 344,0831, didapat, 344,0829.

Contoh 13: Sintesis N-hidroksi-3-[1-(4-metoksi-benzensulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-akrilamida (Senyawa 13)

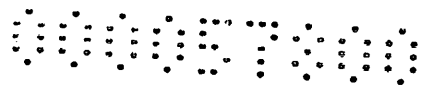
Senyawa 13 dibuat dengan cara yang sama dengan yang dijelaskan dalam contoh 12.

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

Contoh 14: Sintesis 3-[1-(4-fluoro-benzensulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-N-hidroksi-akrilamida (Senyawa 14)

Senyawa 14 dibuat dengan cara yang sama dengan yang dijelaskan dalam contoh 12.

¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ 2,93 (t, J = 8,41 Hz, 2H), 3,95



(t, $J = 8,42$ Hz, 2H), 6,80 (d, $J = 15,40$ Hz, 1H), 7,25 (t, $J = 8,67$ Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,56 (d, $J = 8,17$ Hz, 1H), 7,86-7,89 (m, 2H).

5 Contoh 15: Sintesis N-hidroksi-3-[1-(4-nitro-benzensulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-akrilamida (Senyawa 15)

Senyawa 15 dibuat dengan cara yang sama dengan yang dijelaskan dalam contoh 12.

10 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD): δ 2,96 (t, $J = 8,38$ Hz, 2H), 4,02 (t, $J = 8,47$ Hz, 2H), 6,32 (d, $J = 15,78$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 8,29$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 15,71$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,34$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 8,73$ Hz, 2H), 8,34 (d, $J = 8,82$ Hz, 2H).

15 Contoh 16: Sintesis 3-[1-(4-amino-benzensulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-N-hidroksi-akrilamida (Senyawa 16)

Senyawa 16 dibuat dengan cara yang sama dengan yang dijelaskan dalam Contoh 7 mulai dari Senyawa 15.

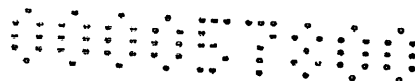
20 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD): δ 2,91 (t, $J = 8,41$ Hz, 2H), 3,87 (t, $J = 8,52$ Hz, 2H), 6,48 (d, $J = 15,75$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 8,21$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 15,78$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,85$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 8,37$ Hz, 1H).

25 Contoh 17: Sintesis 3 - [1-(3,4-dimetoksi-benzenesulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-N-hidroksi-akrilamida (Senyawa 17)

Senyawa 17 dibuat dengan cara yang sama dengan yang dijelaskan dalam contoh 12.

30 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD): δ 2,90 (t, $J = 8,39$ Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,93 (t, $J = 8,45$ Hz, 2H), 6,33 (d, $J = 15,73$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 8,54$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 1,82$ Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,41-7,50 (m, 3H), 7,61 (d, $J = 8,37$ Hz, 1H).

35 Contoh 18: Sintesis 1-benzensulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-asam karboksilat hidrosamida (Senyawa 18)



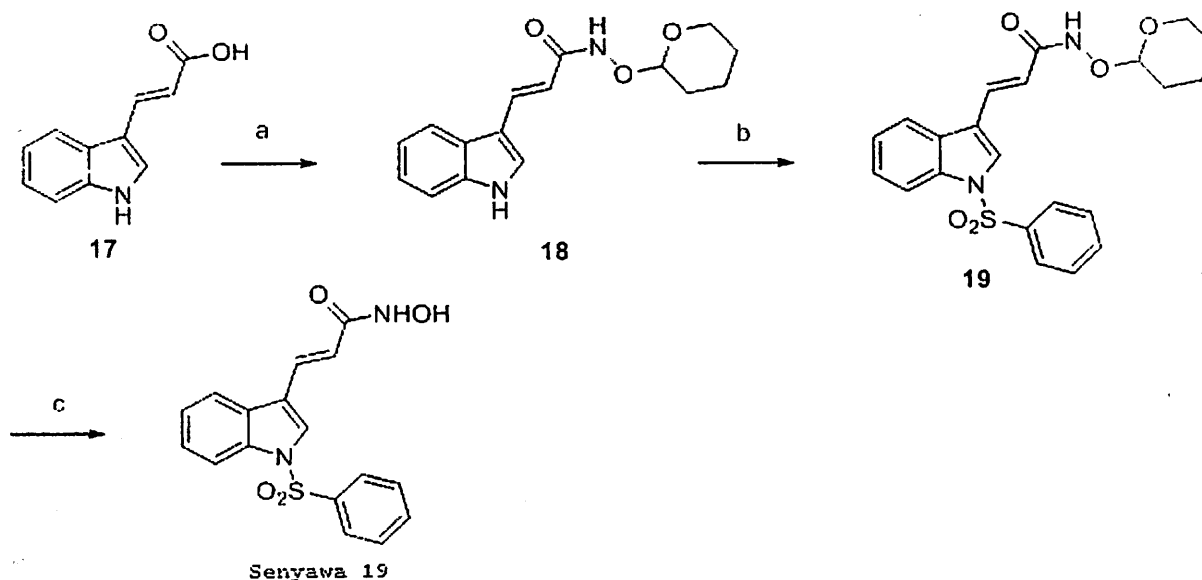
Senyawa 18 disintesis melalui jalur seperti yang ditunjukkan dalam Skema reaksi 3 pada Contoh 12 diatas.

Asam 1-Benzensulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5- karboksilat (16): (2,4 ml, 2,40 mmol) larutan cair LiOH ditambahkan ke dalam (0,38 g, 1,20 mmol) larutan 11 dalam (15 mL) dioksan. Campuran reaksi diaduk pada 40 C semalaman dan kemudian dipekatkan pada tekanan rendah. Residu dilarutkan dalam air dan HCl pekat ditambahkan hingga pH asam untuk memberikan pengendapan, yang dikeringkan dengan vakum untuk memberikan (0,34 g) 16. ¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ 2,97 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 3,99 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 7,51-7,54 (m, 2H), 7,61-7,64 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,84-7,88 (m, 3H).

1-Benzensulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-asam karboksilat hidrosiamida (Senyawa 18): (0,12 g, 0,99 mmol) NH₂OTHP ditambahkan ke dalam (0,25 g, 0,82 mmol) larutan 16, (0,46 g, 0,87 mmol) PyBOP, (0,28 ml, 1,98 mmol) trietilamina dalam (2 mL). Campuran reaksi diaduk pada temperatur kamar selama 1,5 jam sebelum didinginkan dengan air, diikuti oleh ekstraksi dengan EtOAc (15 mL x 3). Lapisan organik gabungan dikeringkan dengan MgSO₄ anhidrat berlebih dan dipekatkan pada tekanan rendah. Residu dimurnikan dengan kromatografi silika gel (CH₂Cl₂ : CH₃OH = 30 : 1 : 1% NH₃ (aq)) untuk memberikan padatan putih, yang diperlakukan dengan TFA (2,7 ml, 36,35 mmol) dengan adanya (52 mL) CH₃OH dan diaduk semalaman pada temperatur kamar. Campuran reaksi dipekatkan pada tekanan rendah untuk memberikan residu putih, yang direkristalisasi oleh CH₃OH untuk mendapatkan (0,25g) Senyawa 18. ¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ 2,95 (d, J = 8,49 Hz, 2H), 3,97 (d, J = 8,52Hz, 2H), 7,48-7,52 (m, 3H), 7,57-7,63 (m, 3H), 7,82 (d, J = 7,71 Hz, 2H). HRMS (EI) untuk C₁₅H₁₄N₂O₄S (M⁺): calcd, 318,0674, didapat, 318,0672.

Contoh 19: Sintesis 3 - (1-benzensulfonil-1H-indol-3-il)-N-
hidroksi-akrilamida (Senyawa 19)

Skema reaksi 4

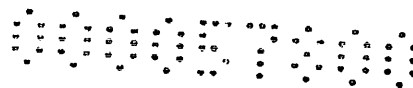


Senyawa 19 disintesis melalui jalur seperti yang ditunjukkan dalam Skema reaksi 4 diatas (reagen dan kondisi: a) NH_2OTHP , PyBOP, Net_3 , DMF; b) Benzensulfonil klorida, KOH, tetra-
 5 n-butylamonium bisulfat, CH_2Cl_2 ; c) TFA, MeOH).

3-(1H-Indol-3-il)-N-(tetrahidro-piran-2-iloksi)-akrilamida

(18): (0,38 g, 3,21 mmol) NH_2OTHP ditambahkan ke dalam (0,50 g, 2,67 mmol) larutan (17) *trans*-3-asam indol akrilat, (1,47 g, 2,83 mmol) PyBOP, (0,74 ml, 6,41 mmol) trietilamina dalam (25 mL) THF. Campuran diaduk pada temperatur kamar selama 2 jam dan kemudian dipekatkan pada tekanan rendah. Residu dilarutkan dalam EtOAc dan didinginkan dengan air, diikuti oleh ekstraksi dengan EtOAc (20 mL x 3). Lapisan organik gabungan dikeringkan dengan
 10 MgSO_4 anhidrat berlebih dan dipekatkan pada tekanan rendah. Residu dimurnikan dengan kromatografi silika gel (EtOAc : n-heksana = 1,5 : 1 : 1% NH_3 (aq)) untuk memberikan 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 Hz, 1H), 7,15-7,21 (m, 2H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,84-7,87 (m, 2H).

3 - (1-Benzensulfonil-1H-indol-3-il)-N-(tetrahidro-piran-2-iloksi)-akrilamida (19): Ke dalam suspensi (0,52 g, 1,82 mmol) 18, (0,09 g, 0,27 mmol) tetrabutylamonium bisulfat dan (0,20 g,



3,63 mmol) KOH dalam (15 mL) CH₂Cl₂ diaduk selama 20 menit. (0,35 ml, 2,72 mmol) benzensulfonil klorida ditambahkan dan diaduk pada temperatur kamar semalaman. Campuran reaksi didinginkan dengan air diekstraksi dengan CH₂Cl₂ (20 mL x 3). Lapisan organik gabungan dikeringkan dengan MgSO₄ anhidrat berlebih dan dipekatkan pada tekanan rendah untuk memberikan residu kuning, yang dimurnikan dengan kromatografi silika gel (EtOAc: n-heksana = 1: 2) untuk memberikan (0,42 g) **19**.

3-(1-Benzensulfonil-LH-indol-3-il)-N-hidroksi-akrilamida

(Senyawa 19): Suatu larutan mentah **19** dalam (50 ml) metanol diperlakukan dengan (2,2 ml, 29,8 mmol) TFA. Campuran reaksi diaduk semalaman pada temperatur kamar. Campuran reaksi kemudian dipekatkan pada tekanan rendah untuk memberikan residu kuning, yang direkristalisasi oleh CH₃OH untuk memberikan (0,1 g) Senyawa **19**; ¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ 6,61 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 7,35-7,43 (m, 2H), 7,55-7,58 (m, 2H), 7,65-7,68 (m, 1H), 6,69 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,00-8,05 (m, 3H), 8,27 (s, 1H). MS (EI) *m/z* : 342. HRMS (EI) untuk C₁₇H₁₄N₂O₄S (M⁺): calcd, 342,0674, didapat, 342,0673.

Contoh 20: Sintesis 3-(1-benzensulfonil-1H-indol-6-il)-N-hidroksi-akrilamida (Senyawa 20)

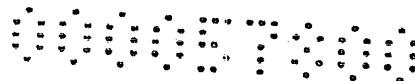
Senyawa 20 dibuat dengan cara yang sama dengan yang dijelaskan dalam contoh 3.

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

Contoh 21: Sintesis 3-(1-benzensulfonil-1H-indol-4-il)-N-hidroksi-akrilamida (Senyawa 21)

Senyawa 21 dibuat dengan cara yang sama dengan yang dijelaskan dalam contoh 3.

¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ 6,54 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 7,03



(d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,60 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 8,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H). MS (EI) m/z : 342. HRMS (EI) untuk $C_{17}H_{14}N_2O_4S$ (M^+): calcd, 342,0674, didapat, 342,0674.

Contoh 22: Sintesis 3-(1-benzensulfonil-1H-indol-7-il)-N-hidroksi-akrilamida (Senyawa 22)

Senyawa 22 dibuat dengan cara yang sama dengan yang dijelaskan dalam contoh 3.

1H NMR (500MHz, CD_3OD): δ 5,87 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 3,7$ 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, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,70 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H). MS (EI) m/z : 342. HRMS (EI) untuk $C_{17}H_{14}N_2O_4S$ (M^+): calcd, 342,0674, didapat, 342,0672.

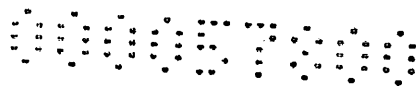
Contoh Referensi 23: Sintesis N-hidroksi-3-(1H-indol-4-il)-akrilamida (Senyawa 23)

Senyawa 23 dibuat dengan cara yang sama dengan yang dijelaskan dalam contoh 3.

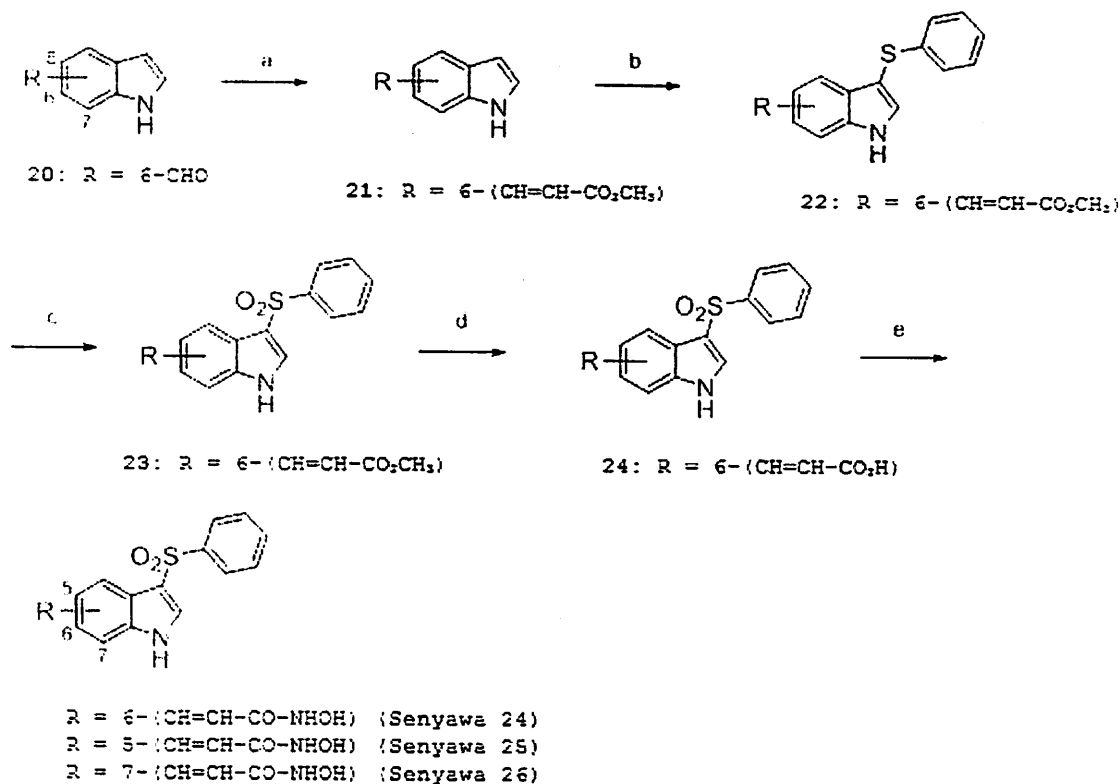
1H NMR (500MHz, CD_3OD): δ 6,67 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,11-7,14 (m, 1H), 7,27 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,0 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H). LC/MS m/z : 203 ($M^+ + 1$). HRMS (EI) untuk $C_nH_{10}N_2O_2$ (M^+): calcd, 202,0742, didapat, 202,0742.

Contoh Referensi 24: Sintesis 3-(3-benzensulfonil-1H-indol-6-il)-N-hidroksi-akrilamida (Senyawa 24)

30

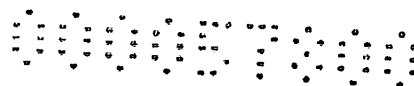


Skema reaksi 5



Senyawa 24 disintesis melalui jalur seperti yang ditunjukkan dalam Skema 5 diatas (reagen dan kondisi: (a) Ph₃P = CH-CO₂CH₃, CH₂Cl₂; (b) NaH, Ph-SS-Ph, DMF; (c) MCPBA, CH₂Cl₂; (d) LiOH, MeOH, H₂O, (e) (i) NH₂OTHP, PyBOP, NEt₃, DMF; (ii) TFA, MeOH).

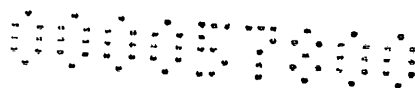
3 - (1H-Indol-6-il)- asam akrilat metil ester (21): (1,38 g, 4,13 mmol) Metil asetat (trifenilfosforaniliden) ditambahkan ke dalam (0,5 g, 3,44 mmol) larutan 20 dalam CH₂Cl₂ (15 mL). Campuran reaksi diaduk pada temperatur kamar semalaman sebelum didinginkan dengan air dan diekstraksi dengan CH₂Cl₂ (20 mL x 3). Lapisan organik gabungan dikeringkan dengan MgSO₄ anhidrat berlebih dan dipekatkan pada tekanan rendah untuk memberikan residu kuning, yang kemudian dimurnikan dengan kromatografi silika gel (EtOAc: n-heksana = 1: 4) untuk mendapatkan (0,63 g) 21. ¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ 3,81 (s, 3H), 6,43 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 6,57 (m, 1H), 7,30 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,2, 1,0 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H).



3-(3-Fenilsulfanil-1H-indol-6-il)- asam akrilat metil ester (22): Ke dalam suspensi (0,11 g, 4,70 mmol) NaH dalam (6 mL) DMF, (0,63 g, 3,13 mmol) **21** ditambahkan pada temperatur 0 °C. Kemudian campuran reaksi dipanaskan sampai temperatur kamar. Setelah diaduk selama 2 jam, fenil disulfida (0,75 g, 3,44 mmol) ditambahkan. Campuran reaksi diaduk semalaman sebelum itu didinginkan dengan air pada temperatur 0 °C, diikuti oleh ekstraksi dengan EtOAc (15 mL x 3). Lapisan organik gabungan dikeringkan MgSO₄ anhidrat berlebih dan dipekatkan pada tekanan rendah untuk memberikan residu kuning, yang kemudian dimurnikan dengan kromatografi silika gel (EtOAc: *n*-heksana = 1 : 3) untuk memberikan (0,61g) **22**. ¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ 3,81 (s, 3H), 6,44 (d, *J* = 15,8 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 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H).

3-(3-Benzensulfonil-1H-indol-6-il)- asam akrilat metil ester (23): Ke dalam (0,61 g, 1,97 mmol) larutan **22** dalam (40 mL) CH₂Cl₂, (0,77 g, 4,44 mmol) asam 3-kloroperoksibenzoat ditambahkan pada temperatur 0 °C. Campuran reaksi dipindahkan ke temperatur ruangan dan diaduk semalaman. Kemudian itu didinginkan dengan NaHCO₃ jenuh (aq) pada temperatur 0 °C, diikuti oleh ekstraksi dengan CH₂Cl₂ (25 mL x 3). Lapisan organik gabungan dikeringkan dengan MgSO₄ anhidrat berlebih dan dipekatkan pada tekanan rendah untuk memberikan residu hijau, yang kemudian dimurnikan dengan kromatografi silika gel (EtOAc: *n*-heksana = 1: 1) untuk memberikan (0,36 g) **23**. ¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ 3,81 (s, 3H), 6,43 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 7,03-7,18 (m, 5H), 7,73 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H) , 7,56-7,60 (m, 4H), 8,85 (s, 1H).

Asam 3-(3-Benzensulfonil-1H-indol-6-il)- akrilat (24): Ke dalam (0,36 g, 1,05 mmol) larutan **23** dalam (10 mL) MeOH dan (2 ml) air, (0,05 g, 2,11 mmol) litium hidroksida ditambahkan. Campuran reaksi direfluks selama 6 jam dan kemudian dipekatkan pada tekanan rendah untuk memberikan residu. Residu itu dilarutkan dalam air. HCl 3N ditambahkan hingga pH asam dan campuran diekstraksi dengan EtOAc (20 mL x 3). Lapisan organik



gabungan dikeringkan dengan MgSO_4 anhidrat berlebih dan dipekatkan pada tekanan rendah untuk memberikan residu cokelat, kemudian direkristalisasi oleh EtOH untuk memberikan (0,2 g) Senyawa 24. ^1H NMR (500MHz, CD_3OD): δ 6,46 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 7,62-7,69 (m, 4H), 7,81 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 8,21 (s, 1H).

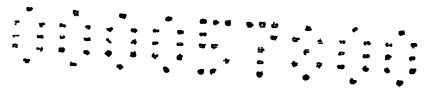
3-(3-Benzensulfonil-1H-indol-6-il)-N-hidroksi-akrilamida Senyawa 24):

NH_2OTHP (0,04 g, 0,37 mmol) ditambahkan ke dalam (0,10 g, 0,31 mmol) larutan 24, PyBOP (0,17 g, 0,33 mmol), (0,1 ml, 0,74 mmol) trietilamina dalam (1 mL). Campuran reaksi diaduk pada temperatur kamar selama 1 jam sebelum didinginkan dengan air, diikuti oleh ekstraksi dengan EtOAc (15 mL x 3). Lapisan organik gabungan dikeringkan dengan MgSO_4 anhidrat berlebih dan dipekatkan pada tekanan rendah. Residu dimurnikan dengan kromatografi silika gel (CH_2Cl_2 : $\text{CH}_3\text{OH} = 30: 1 : 1\%$ NH_3 (aq)) untuk memberikan padatan putih, yang diperlakukan dengan (0,70 ml, 9,44 mmol) TFA dengan adanya (15 mL) CH_3OH dan diaduk semalaman pada temperatur kamar. Campuran reaksi dipekatkan pada tekanan rendah untuk memberikan residu putih, yang rekristalisasi oleh CH_3OH untuk memberikan (0,08 g) Senyawa 24. ^1H NMR (500MHz, CD_3OD): δ 6,45 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,50-7,65 (m, 5H), 7,81 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,98-8,00 (m, 2H), 8,04 (s, 1H). MS (EI) m/z : 342. HRMS (EI) untuk $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (M^+): calcd, 342,0674, didapat, 342,0674.

Contoh Referensi 25: Sintesis 3-(3-benzensulfonil-1H-indol-5-il)-N-hidroksi-akrilamida (Senyawa 25)

Senyawa 25 dibuat dengan cara yang sama dengan yang dijelaskan dalam contoh 24.

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

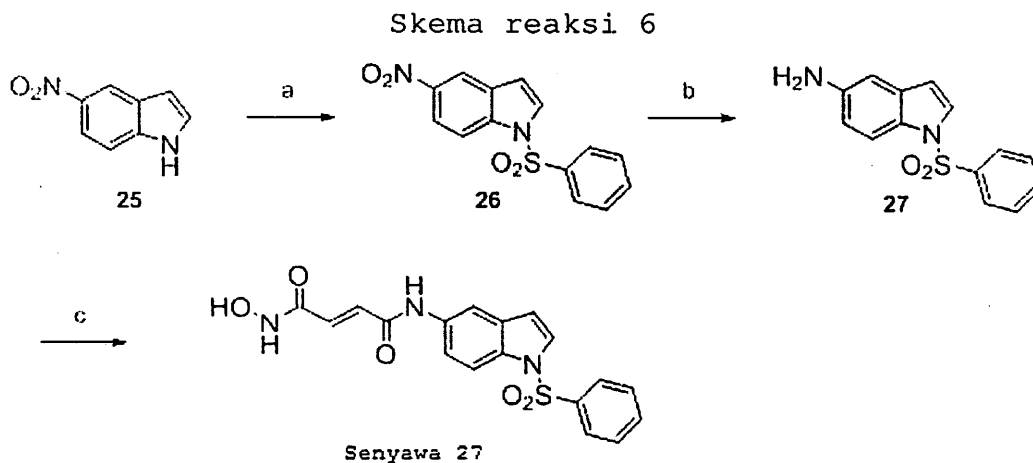


Contoh Referensi 26: Sintesis 3-(3-benzensulfonil-1H-indol-7-il)-N-hidroksi-akrilamida (Senyawa 26)

Senyawa 26 dibuat dengan cara yang sama dengan yang dijelaskan dalam contoh 24.

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

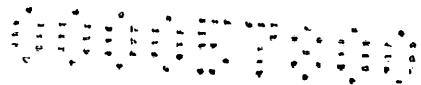
10. Contoh 27: Sintesis but-2-asam enedioat (1-benzensulfonil-1H-indol-5-il)-amida hidroksiamida (Senyawa 27)



15. Senyawa 27 disintesis melalui jalur seperti yang ditunjukkan dalam Skema reaksi 6 diatas (reagen dan kondisi: (a) benzensulfonil klorida, KOH, TBAHS, CH_2Cl_2 , (b) Fe, NH_4Cl , IPA, H_2O ; (c) (i) fumaril klorida, THF (ii) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, NaHCO_3 (aq) jenuh, THF).

20. **1-Benzensulfonil-5-nitro-1H-indol (26)**: Setelah suspensi dari (1,00 g, 6,17 mmol) 5-nitroindol (25), (0,32 g, 0,93 mmol) tetrabutylamonium bisulfat dan (0,69 g, 12,33 mmol) KOH dalam (20 mL) CH_2Cl_2 diaduk selama 30 menit, (1,18 ml, 9,25 mmol) benzensulfonil klorida ditambahkan dan diaduk pada temperatur kamar semalaman. Reaksi didinginkan dengan air diekstraksi dengan CH_2Cl_2 (20 mL x 3). Lapisan organik gabungan dikeringkan dengan MgSO_4 anhidrat berlebih dipekatkan pada tekanan rendah

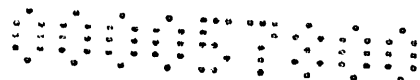
25



untuk memberikan residu kuning, yang dimurnikan dengan kromatografi silika gel (EtOAc: n-heksana = 1: 4) untuk memberikan (1,72 g) **26**. ^1H NMR (500MHz, CD_3OD): δ 6,81 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,48-7,51 (m, 2H), 7,58-7,61 (m, 1H), 7,73 (d, J = 3,69 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,64 Hz, 2H), 8,09 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

1-Benzensulfonil-1H-indol-5-ilamin (27): Ke dalam suspensi (1,16 g, 3,84 mmol) **2** dalam (38 mL) IPA dan (9 mL) air, (0,64 g, 11,51 mmol) besi dan (0,41 g, 7,67 mmol) amonium klorida ditambahkan dan direfluks semalaman. Setelah reaksi disaring dengan Celite, pelarut dipekatkan pada tekanan rendah untuk memberikan residu cokelat, yang dilarutkan dalam CH_2Cl_2 dan didinginkan dengan air, diikuti oleh diekstraksi dengan CH_2Cl_2 (20 mL x 3). Lapisan organik gabungan dikeringkan dengan MgSO_4 anhidrat berlebih dipekatkan pada tekanan rendah untuk memberikan residu cokelat, yang dimurnikan dengan kromatografi silika gel (EtOAc: n-heksana = 1: 2: 1% NH_3 (aq)) untuk memberikan (0,86 g) **27**. ^1H NMR (500MHz, CD_3OD): δ 3,60 (s, 2H), 6,48 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,39-7,42 (m, 2H), 7,44 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,49-7,51 (m, 1H), 7,77 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,9 Hz, 2H).

But-2-asam enedioat (1-benzensulfonil-1H-indol-5-il)-amida hidroksiamida (Senyawa 27): Suatu (0,20g, 0,73 mmol) larutan **27** dalam (2 mL) THF ditambahkan tetes demi tetes ke dalam larutan (0,08 mL, 0,73 mmol) fumaril klorida dalam (1 mL) THF. Campuran diaduk pada temperatur kamar selama 10 menit dan kemudian dikeringkan dalam tekanan vakum untuk memberikan residu. Residu kemudian dilarutkan dalam THF (mL). Dalam bejana tekan lain, untuk suspensi (0,26 g, 3,77 mmol) hidroksilamin hidroklorida dalam (4 mL) THF, larutan NaHCO_3 jenuh (3 ml) ditambahkan, dan campuran reaksi diaduk pada temperatur kamar selama 10 menit. Isi dari kedua bejana tekan digabungkan dan diaduk pada temperatur kamar selama 1 jam. Campuran tersebut dipartisi antara EtOAc (15 mL x 3) dan air. Lapisan organik gabungan



dikeringkan dengan MgSO₄ anhidrat berlebihan dan dipekatkan pada tekanan rendah untuk memberikan residu kuning, yang dimurnikan dengan kromatografi silika gel (CH₂Cl₂ : CH₃OH = 10 : 1 : 1% AcOH) untuk memberikan (0,12 g) Senyawa 27. ¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ 7,70 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 7,46-7,51 (m, 3H), 7,58-7,61 (m, 1H), 7,65 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 7,90-7,97 (m, 4H). HRMS (EI) untuk C₁₈H₁₅N₃O₅S (M⁺): calcd, 385,0732, didapat, 385,0732.

10 Contoh Referensi 28: Sintesis N-hidroksi-3-[1-(4-metoksi-benzensulfonil)-1H-indol-7-il] akrilamida (Senyawa 28)

Senyawa 28 dibuat dengan cara yang sama dengan yang dijelaskan dalam contoh 3.

15 Contoh Referensi 29: Sintesis asam 3-(1-benzensulfonil-1H-indol-5-il)- akrilat (Senyawa 29)

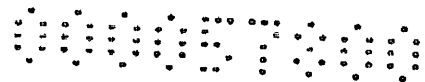
Senyawa 29 dibuat dengan cara yang sama dengan yang dijelaskan dalam contoh 3.

20 ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 6,39 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,45-7,48 (m, 2H), 7,52 (dd, *J* = 8,7, 1,4 Hz, 1H), 7,55-7,58 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,67-7,72 (m, 2H), 7,89 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,96 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H).

Contoh 30: Uji Viabilitas Sel

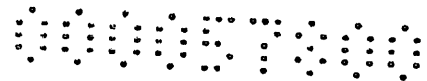
25 **i) Uji MTT**

Garis sel leukemia manusia K562 (bantalan BCR/ABL translokasi), NB4 (mengekspresikan PML/protein fusi RARα), MV4-11 (bantalan FLT3-ITD mutasi), HL60 (membawa mutasi null p53), Kasumi-1 (8; translokasi kromosom 21; ekspresi c-kit), dan 30 U937 (seperti sel-sel-makrofag) adalah model yang baik digunakan untuk penelitian sel leukemia manusia. Sel dihentikan pada RPMI 1640 (Life Technologies) yang mengandung 10% FCS. 10⁴ sel per sumuran yang disemai pada pelat kultur 96-sumuran dengan atau tanpa salah satu senyawa uji. Berbagai konsentrasi untuk senyawa 35 uji diperiksa. Viabilitas sel pada konsentrasi berbagai senyawa



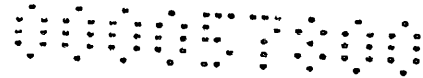
ditentukan 48 jam atau 72 jam setelah perlakuan dengan menggunakan 3-(4,5-Dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil-2H-tetrazolium bromid uji (MTT) (Sigma, konsentrasi kerja 0,5 mg/ml). Uji MTT adalah metode uji sitotoksik mapan, yang secara kuantitatif dapat mendeteksi aktivitas pengurangan sel mitokondria dari 3-(4,5-Dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromida (MTT) untuk menghasilkan biru gelap produk formazan. Nilai-nilai LC₅₀ dan GI₅₀ untuk setiap senyawa uji ditentukan menurut. GI₅₀ mengacu pada konsentrasi senyawa yang menghasilkan penurunan 50% dalam peningkatan sel bersih dalam sel kontrol. Pertumbuhan penghambatan 50% ditentukan sebagai $[(Ti-Tz) / (C-Tz)] \times 100 = 50$, dimana, Tz mewakili kandungan sel pada waktu nol (ketika tidak ada peningkatan sel), C merupakan kandungan sel dari gugus kontrol (dimana tidak ada senyawa uji ditambahkan) dan Ti mewakili kandungan sel dari gugus perlakuan dengan senyawa uji pada GI₅₀. Konsentrasi obat mengakibatkan penghambatan pertumbuhan total (TGI) yang ditentukan saat $Ti = Tz$. LC₅₀ mengacu pada konsentrasi senyawa yang mengakibatkan hilangnya sel bersih sebesar 50% pada akhir perlakuan dibandingkan dengan pada awal. Kehilangan sel bersih setelah perlakuan ditentukan sebagai $[(Ti-Tz) / Tz] \times 100 = -50$.

Sel disemai dalam pelat beralas rata 96-sumuran (2,500 sampai 3.000 sel per sumuran). Sel-sel tersebut kemudian diperlakukan dengan senyawa uji (Senyawa 3, Senyawa 12, Ara-C, dan SAHA) pada berbagai konsentrasi (yaitu 0, 5, 10, 15 dan 20 μ M) dalam medium RPMI 1640 ditambahkan dengan 10% FBS pada 37 °C dengan suplai CO₂ 5% selama 48 atau 72 jam. Media kultur kemudian dihilangkan dari setiap sumuran dan 150 μ L dari 0,5 mg/mL MTT pada media RPMI 1640 ditambahkan. Setelah diinkubasi pada 37 °C selama 2 jam, supernatan dihilangkan dan 200 μ L/sumuran dari DMSO ditambahkan untuk melarutkan pewarna MTT tersisa. Absorbansi pada 570 nm di setiap sumuran ditentukan menggunakan pembaca pelat. Setiap konsentrasi senyawa diuji dalam 6 duplikat. Hasil uji MTT yang diperoleh ditunjukkan pada Tabel 1 dibawah ini.



Tabel 1. Perbandingan Evaluasi Efektivitas Perlakuan dengan senyawa-senyawa ini dan obat anti-kanker komersial pada sel-sel leukemia

NB4				
	Senyawa 3	Senyawa 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				
	Senyawa 3	Senyawa 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				
	Senyawa 3	Senyawa 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				
	Senyawa 3	Senyawa 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				
	Senyawa 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				
		Senyawa 12		
GI ₅₀ (nM)		13,1		
TGI (nM)		50,2		



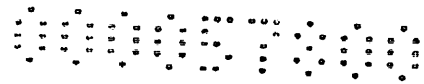
LC ₅₀ (nM)		87,2		
-----------------------	--	------	--	--

ii) uji SRB

Kanker pada manusia A549 (kanker paru-paru bukan-sel kecil), MDA-MB-231 (kanker payudara independen-estrogen), sel Hep 3B (hepatoma), dan HA22T (hepatoma) yang disemai dalam pelat 96-sumuran dalam media dengan 5% FBS. Setelah 24 jam, sel ditentukan dengan asam trikloroasetat (TCA) 10% untuk mewakili populasi sel pada saat penambahan senyawa (T₀). Setelah inkubasi tambahan DMSO atau senyawa uji selama 48 jam, sel ditentukan dengan TCA 10% dan SRB sebesar 0,4% (b / v) dalam asam asetat 1% yang ditambahkan untuk pewarna sel. SRB tidak terikat dicuci oleh asam asetat 1% dan SRB sel terikat dilarutkan dengan 10 mM basis Trizma. Absorbansi dibaca pada panjang gelombang 515 nm. Menggunakan pengukuran absorbansi dari waktu nol (T₀), gugus kontrol (C), dan pertumbuhan sel pada senyawa sekarang ini (T_i), persentase pertumbuhan dihitung pada masing-masing tingkat konsentrasi senyawa. Pertumbuhan penghambatan 50% ditentukan sebagai $[(T_i - T_0) / (C - T_0)] \times 100 = 50$ dan GI₅₀ ditentukan sebagai konsentrasi senyawa menghasilkan penurunan 50% dalam peningkatan protein bersih (yang diukur dengan pewarnaan SRB) pada gugus kontrol selama inkubasi senyawa. Hasil ditunjukkan pada Tabel 2 dibawah ini.

Tabel 2

Garis sel	A549	MDA-MB-231	Hep-3B	HA22T
	paru-paru	payudara	liver	liver
Nama Senyawa	GI ₅₀ (µM)	GI ₅₀ (µM)	GI ₅₀ (µM)	GI ₅₀ (µM)
Senyawa 13	0,32	0,16	0,14	0,54
Senyawa 14	0,60	0,37	0,25	1,20



Senyawa 16	> 10	>10	>10	>10
Senyawa 15	0,80	0,45	0,28	0,74
Senyawa 8	0,93	0,37	0,36	0,93
Senyawa 17	0,32	0,19	0,16	0,62
Senyawa 4	1,31	0,75	0,55	1,56
Senyawa 5	1,59	0,66	0,64	2,30
Senyawa 6	2,12	0,75	0,56	1,98
Senyawa 7	>10	>10	>10	>10
Senyawa 3	0,96	0,48	0,41	1,15
Senyawa 12	0,7	0,25	0,21	0,62
SAHA	2,37	0,97	0,69	2,24

Contoh 31: Analisis Western Blot

Sel PC-3 diperlakukan dengan senyawa uji pada 1, 2, 5, atau 5 μ M dalam RPMI 1640 yang ditambahkan dengan FBS 10% selama 48 jam. Sel-sel dikumpulkan dan disonikasi. Konsentrasi protein dalam lisat yang dihasilkan ditentukan oleh alat uji protein Bradford (Bio-Rad, Hercules, CA). Protein lisat, mengandung jumlah yang sama dari protein, menjadi elektroforesis 10% SDS-poliakrilamidaa gel (10%). Protein pada gel kemudian dipindahkan ke sebuah membran Immobilon-nitroselulosa (Millipore, Bellerica, MA) dalam transfer sel semi-kering. Membran transblotted dicuci dua kali dengan garam dapar-tris yang mengandung 0,1% Tween 20 (TBST). Setelah diblokir dengan TBST mengandung susu tanpa lemak 5% selama 40 menit, membran diinkubasi dengan antibodi primer spesifik untuk Asetil-H3 (antibodi yang diperoleh dari Upstate Biotechnology, Inc., Lake Placid, NY), H3 (Upstate Biotechnology), Asetil α -tubulin (Sigma-Aldrich, St Louis, MO), phospho-Akt (Serine 473) (Cell Signaling Technologies, Danvers, MA), Akt (Cell Signaling Technologies), Asetil p53 (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA), p53 (Santa Cruz Biotechnology), p21 (Santa Cruz Biotechnology), atau α -tubulin (Sigma-Aldrich, St Louis, MO) (pengenceran 1 : 3000) dalam TBST / % susu tanpa



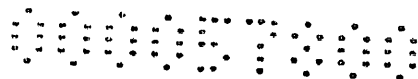
lemak pada temperatur 4 °C semalaman. Membran dicuci tiga kali dengan TBST untuk total 15 menit dan kemudian diinkubasi dengan anti-kelinci jantan atau anti-tikus jantan antibodi IgG terkonjugasi dengan horseradish (diencerkan 1 : 3000) selama 1 jam pada temperatur kamar. Setelah dicuci selama setidaknya tiga kali dengan TBST, intensitas sinyal untuk setiap pita protein ditentukan.

SAHA, Senyawa 3, dan 12 diuji. Hasilnya menunjukkan bahwa, seperti SAHA, Senyawa 3 dan 12 menghambat histon deasetilasi dan peningkatan regulasi ekspresi H3 dan asetilasi tubulin.

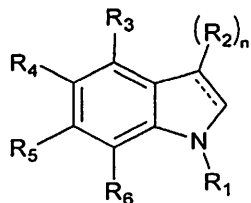
Perwujudan Lain

Semua fitur yang diungkapkan dalam spesifikasi ini dapat dikombinasikan dalam kombinasi apapun. Setiap fitur yang diungkapkan dalam spesifikasi ini dapat digantikan oleh fitur alternatif yang berfungsi sama, setara, atau serupa tujuannya. Dengan demikian, kecuali secara tegas dinyatakan lain, masing-masing fitur yang diungkapkan hanyalah sebuah contoh dari serangkaian fitur umum yang setara atau serupa.

Dari uraian diatas, seseorang yang ahli dalam bidang invensi ini dapat dengan mudah memastikan karakteristik penting dari invensi ini, dan dapat membuat berbagai perubahan dan modifikasi dari invensi untuk mengadaptasikannya pada berbagai penggunaan dan kondisi.

**Klaim:**

1. Suatu senyawa dari rumus kimia (I)



(I),

5

dimana

---- adalah suatu ikatan tunggal atau ikatan rangkap;
n adalah 0, 1 atau 2;

R₁ adalah SO₂R_a, dimana R_a adalah aril atau heteroaril;

10

dimana aril dipilih dari suatu sistem cincin aromatik monosiklik 6-karbon, bisiklik 10-karbon, trisiklik 14-karbon monovalen; dan dimana heteroaril dipilih dari suatu sistem cincin monosiklik beranggota 5-8, bisiklik beranggota 8-12, atau trisiklik beranggota 11-14 aromatik monovalen yang memiliki satu atau lebih heteroatom, dimana satu atau lebih heteroatom dipilih secara independen dari O, N, S, atau Se;

15

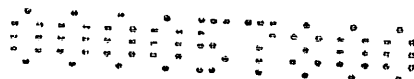
20

dimana aril atau heteroaril dapat tersubstitusi secara opsional dengan substituen-substituen yang dipilih dari alkil C₁-C₁₀, alkenil C₂-C₁₀, alkinil C₂-C₁₀, sikloalkil C₃-C₂₀, sikloalkenil C₃-C₂₀, heterosikloalkil C₁-C₂₀, heterosikloalkenil C₁-C₂₀, alkoksi C₁-C₁₀, aril, ariloksi, heteroaril, heteroariloksi, amino, alkilamino C₁-C₁₀, arilamino, hidroksi, halo, okso (O=), tiokso (S=), tio, silil, alkiltio C₁-C₁₀, ariltio, alkilsulfonil C₁-C₁₀, arilsulfonil, asilamino, aminoasil, aminotioasil, amidino, merkapto, amido, tioureido, tiosianato, sulfonamido, guanidin, ureido, siano, nitro, asil, tioasil, asiloksi, karbamido, karbamil (-C(O)NH₂), karboksil (-COOH), dan ester karboksilat, dimana aril atau heteroaril dapat digabungkan satu sama lain; dan

25

30

R₂ adalah H, alkil, NHC(O)-CH=CH-C(O)NR_cR_d atau

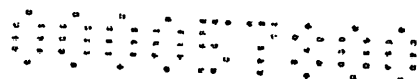


$C(O)NR_cR_d$, dimana masing-masing dari R_c dan R_d , secara independen adalah H atau hidroksi;

masing-masing dari R_3 , R_4 , R_5 , dan R_6 secara independen adalah H, alkil, $CH=CH-C(O)NR_cR_d$, $NHC(O)-CH=CH-C(O)NR_cR_d$ atau $C(O)NR_cR_d$, dimana satu dari R_c dan R_d adalah H dan yang lainnya adalah hidroksi;

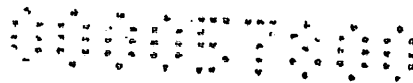
disediakan dimana satu atau lebih dari R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , dan R_6 memiliki ketentuan-ketentuan sebagai berikut: R_2 adalah $NHC(O)-CH=CH-C(O)NR_cR_d$; atau R_3 , R_5 dan R_6 secara independen adalah $CH=CH-C(O)NR_cR_d$ atau $NHC(O)-CH=CH-C(O)NR_cR_d$ atau R_4 adalah $C(O)NHOH$, $CH=CH-C(O)NR_cR_d$ atau $NHC(O)-CH=CH-C(O)NR_cR_d$.

2. Senyawa menurut klaim 1, dimana R_4 adalah $CH=CH-C(O)NR_cR_d$, atau $NHC(O)-CH=CH-C(O)NR_cR_d$.
3. Senyawa menurut klaim 1, dimana R_4 adalah $C(O)NHOH$, $CH=CH-C(O)NHOH$ atau $NHC(O)-CH=CH-C(O)NHOH$.
4. Senyawa menurut klaim 3, dimana R_4 adalah $CH=CH-C(O)NHOH$.
5. Senyawa menurut klaim 4, dimana R_a adalah fenil yang tersubstitusi secara opsional dengan halo, hidroksil, alkoksil, amino, siano, atau nitro.
6. Senyawa menurut klaim 1, dimana R_2 adalah $NHC(O)-CH=CH-C(O)NR_cR_d$, atau R_3 , R_5 dan R_6 secara independen adalah $CH=CH-C(O)NR_cR_d$ atau $NHC(O)-CH=CH-C(O)NR_cR_d$.
7. Senyawa menurut klaim 6, dimana R_2 adalah $NHC(O)-CH=CH-C(O)NHOH$; atau R_3 , R_5 dan R_6 secara independen adalah $CH=CH-C(O)NHOH$ atau $NHC(O)-CH=CH-C(O)NHOH$.
8. Senyawa menurut klaim 7, dimana R_a adalah fenil yang tersubstitusi secara opsional dengan halo, hidroksil,



alkoksil, amino, siano, atau nitro.

9. Senyawa menurut klaim 1, dimana R_a adalah fenil yang tersubstitusi secara opsional dengan halo, hidroksil, alkoksil, amino, siano, atau nitro.
10. Senyawa menurut klaim 11, dimana senyawa tersebut adalah salah satu dari senyawa 1, 3 sampai 8, 12 sampai 18, 20 sampai 22, 27 dan 28, dimana:
- senyawa 1 adalah 1-benzensulfonil-1H-indol-5-asam karboksilat hidroksiamida;
- senyawa 3 adalah 3 - (1-benzensulfonil-1H-indol-5-il)-N-hidroksi-akrilamida;
- senyawa 4 adalah N-hidroksi-3-[1-(4-metoksi-benzensulfonil)-1H-indol-5-il] akrilamida;
- senyawa 5 adalah 3-[1-(4-fluoro-benzensulfonil)-1H-indol-5-il]-N-hidroksi-akrilamida;
- senyawa 6 adalah N-hidroksi-3-[1-(4-nitro-benzensulfonil)-1H-indol-5-il] akrilamida;
- senyawa 7 adalah 3-[1-(4-amino-benzensulfonil)-1-indol-5-il]-N-hidroksi-akrilamida;
- senyawa 8 adalah 3-[1-(3,4-dimetoksi-benzensulfonil)-1H-indol-5-il]-N-hidroksi-akrilamida;
- senyawa 12 adalah 3-(1-benzensulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-N-hidroksi-akrilamida;
- senyawa 13 adalah N-hidroksi-3-[1-(4-metoksi-benzensulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-akrilamida;
- senyawa 14 adalah 3-[1-(4-fluoro-benzensulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-N-hidroksi-akrilamida;
- senyawa 15 adalah N-hidroksi-3-[1-(4-nitro-benzensulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-akrilamida;
- senyawa 16 adalah 3-[1-(4-amino-benzensulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-N-hidroksi-akrilamida;
- senyawa 17 adalah 3 - [1-(3,4-dimetoksi-benzenesulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-N-hidroksi-



akrilamida;

senyawa 18 adalah 1-benzensulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-asam karboksilat hidroksamida;

5 senyawa 20 adalah 3-(1-benzensulfonil-1H-indol-6-il)-N-hidroksi-akrilamida;

senyawa 21 adalah 3-(1-benzensulfonil-1H-indol-4-il)-N-hidroksi-akrilamida;

senyawa 22 adalah 3-(1-benzensulfonil-1H-indol-7-il)-N-hidroksi-akrilamida;

10 senyawa 27 adalah but-2-asam enedioat (1-benzensulfonil-1H-indol-5-il)-amida hidroksamida;

senyawa 28 adalah N-hidroksi-3-[1-(4-metoksi-benzensulfonil)-1H-indol-7-il] akrilamida.

15 11. Senyawa menurut klaim 9, dimana senyawa adalah 3-(1-benzensulfonil-1H-indol-5-il)-N-hidroksi-akrilamida atau 3-(1-benzensulfonil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-N-hidroksi-akrilamida.

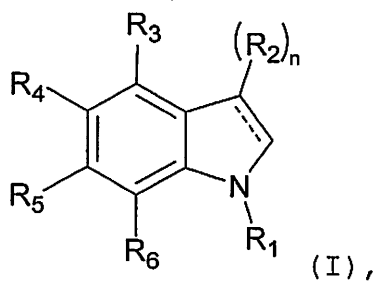
20 12. Senyawa menurut salah satu dari klaim-klaim sebelumnya untuk digunakan dalam pengobatan kanker.

25 13. Suatu komposisi farmasi, yang mengandung suatu senyawa menurut salah satu dari klaim 1 sampai 11 dan suatu pembawa yang dapat diterima secara farmasi.

g

Abstrak**SENYAWA-SENYAWA INDOLIL ATAU INDOLINIL HIDROKSAMAT**

5 Senyawa-senyawa Indolil atau Indolinil hidroksammat dari rumus kimia (I)



10 dimana ikatan ----, n , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , dan R_6 , ditetapkan disini. Juga diungkapkan suatu metode untuk mengobati kanker dengan senyawa-senyawa ini.