

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLICAÚŘAD  
PRŮMYSLVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 2021-35  
 (22) Přihlášeno: 26.01.2021  
 (40) Zveřejněno: 29.06.2022  
 (Věstník č. 26/2022)  
 (47) Uděleno: 18.05.2022  
 (24) Oznámení o udělení ve věstníku: 29.06.2022  
 (Věstník č. 26/2022)

C07D 219/10 (2006.01)  
 A61K 31/473 (2006.01)  
 A61P 25/28 (2006.01)  
 A61P 25/16 (2006.01)

## (56) Relevantní dokumenty:

Zagórska, A., et al: Perspectives for New and More Efficient Multifunctional Ligands for Alzheimer's Disease Therapy; *Molecules* (2020);25(15):3337. doi: 10.3390/molecules25153337. ISSN 1420-3049; HAN, Daxiong; YANG, Pin. A new method for ranking Tacrine derivatives binding affinities with Acetylcholinesterase via finite difference thermodynamic integration. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 2004, 668.1: 25-28. ISSN: 0166-1280; EKIZ, Makbule; TUTAR, Ahmet; ÖKTEN, Salih. Convenient synthesis of disubstituted tacrine derivatives via electrophilic and copper induced reactions. *Tetrahedron*, 2016, 72.35: 5323-5330. ISSN: 0040-4020; EGAN, Judith A.; NUGENT, Richard P.; FILER, Crist N. Tritium labelling and characterization of the cognition enhancing drug tacrine using several precursors. *Applied radiation and isotopes*, 2002, 57.6: 837-840. ISSN: 0969-8043; KANIAKOVA, Martina, et al. 7-Methoxyderivative of tacrine is a 'foot-in-the-door' open-channel blocker of GluN1/GluN2 and GluN1/GluN3 NMDA receptors with neuroprotective activity in vivo. *Neuropharmacology*, 2018, 140: 217-232. ISSN: 0028-3908. WO 03/045 920 A1; WO 9719929 A1; EP 0268871 A1; US 3232945 A; CS 181474 B1; CZ 281347 B6; CZ 281348 B6.

## (73) Majitel patentu:

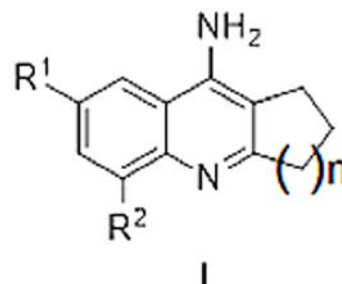
Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec  
 Králové, Nový Hradec Králové, CZ  
 Ústav experimentální medicíny AV ČR, v. v. i.,  
 Praha 4, Krč, CZ  
 Národní ústav duševního zdraví, p.o., Klecany, CZ  
 Fyziologický ústav AV ČR, v. v. i., Praha 4, Krč,  
 CZ

## (72) Původce:

doc. PharmDr. Ondřej Soukup, Ph.D., Březno, CZ  
 PharmDr. Jan Korábečný, Ph.D., Opatovice nad  
 Labem, CZ  
 Mgr. Martin Horák, Ph.D., Praha 4, Kamýk, CZ  
 Mgr. Anna Misiachna, 08170 Vita-Poštova, UA  
 RNDr. Karel Valeš, Ph.D., Praha 5, Zbraslav, CZ  
 prof. MUDr. Ladislav Vyklický, DrSc., Kamenice,  
 CZ

## (74) Zástupce:

HARBER IP s.r.o., Dukelských hrdinů 567/52,  
 170 00 Praha 7, Holešovice



## (54) Název vynálezu:

**Duálně účinné deriváty takrinu a jejich použití**

## (57) Anotace:

Předkládané řešení poskytuje nové takrinové deriváty obecného vzorce I, kde n je 1, 2 nebo 3; R<sup>1</sup> je vybráno ze skupiny fenoxý; 1-CH<sub>3</sub>-fenoxý; 1-OCH<sub>3</sub>-fenoxý; 2-OCH<sub>3</sub>-fenoxý; 3-CH<sub>3</sub>-fenoxý; 3-Cl-fenoxý; 3-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-fenoxý; 3-C(O)-CH<sub>3</sub>-fenoxý; 2-CH<sub>3</sub>,4-CH<sub>3</sub>-fenoxý; a R<sup>2</sup> -H; přičemž pokud je R<sup>1</sup> fenoxý, nesmí n být 2, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli s alkalickými kovy, amoniakem či aminy, nebo jejich adiční soli s kyselinami. Tyto sloučeniny jsou účinná léčiva pro terapii demencí a neurodegenerativních chorob.

## Duálně účinné deriváty takrinu a jejich použití

### Oblast techniky

5

Vynález se týká nových sloučenin na bázi takrinu jakožto duálně účinných inhibitorů acetylcholinesterázy a antagonistů *N*-methyl-D-aspartátových (NMDA) receptorů, způsobu jejich přípravy a jejich léčebného použití.

10

### Dosavadní stav techniky

Tzv. ligandy s multifunkčním charakterem (MTDL; z angl. multi-target directed ligands) se v poslední době často objevují ve vědecké literatuře, protože to jsou sloučeniny, které jsou účinné při léčbě komplexních onemocnění díky své schopnosti interagovat s různými cíli podezřelými z patogeneze onemocnění současně. Základní hypotéza je, že multifaktoriální léčiva budou účinnější než léčiva určená pro jediný cíl. Strategie MTDL je farmakologický nástroj k potlačení onemocnění multifaktoriální povahy a uplatňuje se zejména v oblasti infekčních chorob, onkologických či neurologických onemocnění. V oblasti neurologických onemocnění se jedná zejména potom o neurodegenerativní onemocnění jako Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba, vaskulární demence, demence s Lewyho tělísky případně jejich kombinací (RAMSAY, R. R., M. R. POPOVIC-NIKOLIC, K. NIKOLIC, E. ULIASSI AND M. L. BOLOGNESI A perspective on multi-target drug discovery and design for complex diseases. *Clinical and translational medicine*, 2018, 7(1), 3).

25

Tzv. duální účinek léčiv na inhibici acetylcholinesterázy a zároveň schopnost antagonizovat NMDA receptory by dle doporučených postupů měl nalézt uplatnění v terapii demence s Lewyho tělísky nebo v terapii vaskulární demence v kombinaci s demencí s Lewyho tělísky a v kombinaci s Parkinsonovou či Alzheimerovou chorobou (NICE guideline, June 2018, Dementia). Tedy, u těchto onemocnění je kombinatorní léčba například pomocí inhibitorů acetylcholinesterázy v kombinaci s NMDAR antagonistou memantinem účelná, a kombinace těchto dvou účinků do jednoho léčiva je racionální podklad pro kompatibilitu obou účinků v rámci jedné molekuly. Ten je dán zejména faktem, že narušení obou systémů (cholinergní i glutamatergní neurotransmise) se vyskytuje současně v pozdních fázích, tedy při klinickém projevu těchto onemocněních.

35

Alzheimerova nemoc (AD) je nejběžnější formou demence, která je charakterizována jako progresivní neurodegenerativní onemocnění s mnohostrannou patogenezi. Symptomy AD zahrnují vážné poruchy paměti, zhoršené kognitivní schopnosti, neschopnost vykonávat denní aktivity a ztrátu jazykových schopností. Etiologie AD není v současné době zcela prozkoumána, avšak v histopatologickém obrazu onemocnění se promítá akumulace extracelulárních nerozpustných usazenin amyloidu  $\beta$  s následnou tvorbou neuritických plaků jakož i přítomností intracelulárních neurofibrilárních spletenců, složených z hyperfosforylovaného  $\tau$ -proteinu v některých oblastech mozku včetně hipokampu. Nejužívanější hypotéza pro vznik AD je cholinergní hypotéza, předpokládající snížený tonus cholinergního systému, další teorie patogeneze AD zahrnují hypotézu amyloidní kaskády, oxidativního stresu spojeného s tvorbou volných kyslíkových radikálů či přítomnost subklinického zánětu, které vykreslují provázanost a komplexnost tohoto onemocnění.

45

V současné době je léčba AD postavena na inhibitorech enzymu acetylcholinesterázy (AChE, E.C. 3.1.1.7), které zvyšují hladinu acetylcholinu na synapsích a tím usnadňují přenos vzruchu. V současné době jsou v terapii AD využívány tři inhibitory AChE, konkrétně donepezil, galantamin a rivastigmin. Používají se pro mírná až střední stádia AD. Jako první inhibitor cholinesteráz pro léčbu AD byl v roce 1993 schválen takrin, ale od jeho použití bylo později upuštěno pro jeho gastrointestinální vedlejší účinky a hepatotoxicitu. Dále je pro léčbu středně těžkých až těžkých stádií AD indikován memantin, nekompetitivní antagonist působící na *N*-

55

methyl-D-aspartátových receptorech (NMDAR), který zabraňuje glutamatergní excitotoxicitě vedoucí k neurodegeneraci. Jejich účinnost je však omezená a krátkodobá.

5 Nejčastěji volenou strategií přípravy tzv. MTDL (ligandů s multifunkčním charakterem, z angl. multi-target directed ligands) je spojení dvou heterogenních farmakoforů, kdy tyto farmakofory jsou spojeny uhlíkovým řetězcem (přístup „linking“). Avšak tento způsob vede ke zvýšené molekulové hmotnosti finálních sloučenin, snížené solubilitě a dalším nevhodným fyzikálně-chemickým vlastnostem výsledné entity, a současně většímu *off-targetingu* a toxicitě. Proto je výhodné kombinaci různých farmakoforů hledat v rámci jedné molekuly (tzv. přístup „merging“ nebo „fusing“) (BENEK, O., J. KORABECNY AND O. SOUKUP A Perspective on Multi-target  
10 Drugs for Alzheimer's Disease. Trends in Pharmacological Sciences, 2020, 41(7), 433-445).

Jednotlivá léčiva s tímto tzv. duálním efektem však nejsou na trhu dostupná (vyjma huperzinu-A schváleného v Číně). V literatuře se však tento duální účinek objevuje. Duální koncept předpokládající inhibici jak AChE, tak NMDA receptorů založený na zmíněném „linking“ přístupu byl poprvé představen navázáním galantaminu na memantin (SIMONI, E., S. DANIELE, G. BOTTEGONI, D. PIZZIRANI, M. L. TRINCAVELLI, L. GOLDONI, G. TAROZZO, A. REGGIANI, C. MARTINI AND D. PIOMELLI Combining galantamine and memantine in multitargeted, new chemical entities potentially useful in Alzheimer's disease. Journal of medicinal chemistry, 2012, 55(22), 9708-9721; REGGIANI, A. M., E. SIMONI, R. CAPORASO, J. MEUNIER, E. KELLER, T. MAURICE, A. MINARINI, M. ROSINI AND A. CAVALLI In vivo characterization of ARN14140, a memantine/galantamine-based multi-target compound for Alzheimer's disease. Scientific Reports, 2016, 6(1), 1-11). Dále byly připraveny hybridy na bázi takrinu s memantinem (SPILOVSKA, K., J. KORABECNY, J. KRAL, A. HOROVA, K. MUSILEK, O. SOUKUP, L. DRTINOVA, Z. GAZOVA, K. SIPOSOVA AND K. KUCA. 7-Methoxytacrine-Adamantylamine Heterodimers as Cholinesterase Inhibitors in Alzheimer's Disease Treatment — Synthesis, Biological Evaluation and Molecular Modeling Studies. In Molecules. 2013, vol. 2, p. 2397-2418; GAZOVA, Z., O. SOUKUP, V. SEPSOVA, K. SIPOSOVA, L. DRTINOVA, P. JOST, K. SPILOVSKA, J. KORABECNY, E. NEPOVIMOVA  
20 AND D. FEDUNOVA Multi-target-directed therapeutic potential of 7-methoxytacrine-adamantylamine heterodimers in the Alzheimer's disease treatment. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease, 2017, 1863(2), 607-619.) a později byla potvrzena neuroprotektivní účinnost v modelu laboratorního potkana pomocí lézí indukovaných NMDA pro hybrid 6-chlortakrin-memantin memantin (KANIAKOVA, M., E. NEPOVIMOVA, L. KLETECKOVA, K. SKRENKOVA, K. HOLUBOVA, Z. CHRIENOVA, V. HEPNAROVA, T. KUCERA, T. KOBRLOVA AND K. VALES Combination of memantine and 6-chlorotacrine as novel multi-target compound against Alzheimer's disease. Current Alzheimer Research, 2019, 16(9), 821-833.). V Číně byl u schváleného léčiva pro léčbu Alzheimerovy choroby, huperzinu-A, pozorován tento duální účinek. Navzdory velkým očekáváním jeho duálně působící deriváty (ZHANG, J.-M. AND G.-Y. HU Huperzine A, a nootropic alkaloid, inhibits N-methyl-D-aspartate-induced current in rat dissociated hippocampal neurons. Neuroscience, 2001, 105(3), 663-669.) spolu s bis-7-takrinem (bis-7-kognitin) (LIU, Y. W., C. Y. LI, J. L. LUO, W. M. LI, H. J. FU, Y. Z. LAO, L. J. LIU, Y. P. PANG, D. C. CHANG, Z. W. LI, R. W. PEOPLES, Y. X. AI AND Y. F. HAN Bis(7)-tacrine prevents glutamate-induced excitotoxicity more potently than memantine by selectively inhibiting NMDA receptors. Biochemical and Biophysical Research Communications, May 16 2008, 369(4), 1007-1011.) nikdy nedosáhly klinických studií.  
35

Takrin je léčivo, které bylo schváleno jakožto inhibitor cholinesteráz díky svému pro-kognitivnímu účinku pro léčbu v roce 1993, ale od jeho použití bylo později upuštěno pro jeho gastrointestinální vedlejší účinky a hepatotoxicitu. Tedy další využití této molekuly je spojeno s průkazem bezpečnosti nových molekul, zejména stran odlišné metabolizace, která nepovede ke vzniku hepatotoxických intermediátů (PATOCKA, J., D. JUN AND K. KUCA Possible role of hydroxylated metabolites of tacrine in drug toxicity and therapy of Alzheimer's disease. Current Drug Metabolism, May 2008, 9(4), 332-335.).  
50

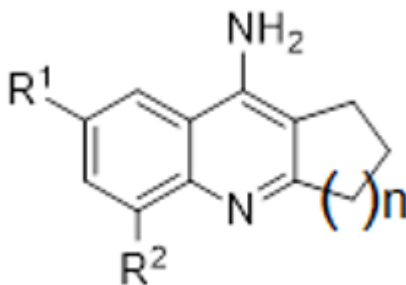
55

Podstata vynálezu

5 Předkládaný vynález řeší problémy stavu techniky tím, že předkládá nové duálně účinné deriváty se schopností pozitivně interferovat s deficitním cholinergním systémem, a současně antagonizovat NMDA receptory. Uplatnění lze tak očekávat v oblasti neurodegenerativních chorob, konkrétně v terapii Alzheimerovy choroby, demence s Lewyho tělísky nebo v terapii vaskulární demence kombinací s demencí s Lewyho tělísky a terapii vaskulární demence v kombinaci s Parkinsonovou či Alzheimerovou chorobou.

10

Předmětem tohoto vynálezu jsou sloučeniny odvozené od takrinu obecného vzorce I



(I),

15 kde

n je 1, 2 nebo 3,

20 R<sup>1</sup> je vybráno ze skupiny fenoxý; 1-CH<sub>3</sub>-fenoxý; 1-OCH<sub>3</sub>-fenoxý; 2-OCH<sub>3</sub>-fenoxý; 3-CH<sub>3</sub>-fenoxý; 3-Cl-fenoxý; 3-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-fenoxý; 3-C(O)-CH<sub>3</sub>-fenoxý; 2-CH<sub>3</sub>,4-CH<sub>3</sub>-fenoxý; a

R<sup>2</sup> je -H;

25

příčemž pokud je R<sup>1</sup> fenoxý, nesmí n být 2.

Organické sloučeniny obecného vzorce I mohou být ve formě farmaceuticky přijatelných solí s alkalickými kovy, amoniakem či aminy, nebo adičních solí s kyselinami.

30

Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou přednostně vybrány ze skupiny látek v tabulkách 1, 2 a 3.

Předmětem tohoto vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I pro použití pro inhibici cholinesteráz, zejména acetylcholinesterázy (AChE) a/nebo butyrylcholinesterázy (BChE), a současné antagonistické působení na NMDAR.

35

Dále jsou předmětem tohoto vynálezu sloučeniny obecného vzorce I pro použití jako léčiva.

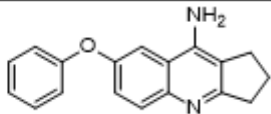
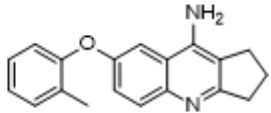
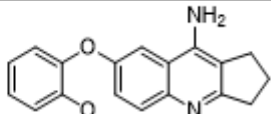
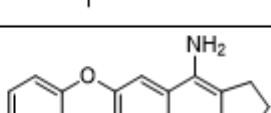
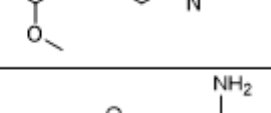
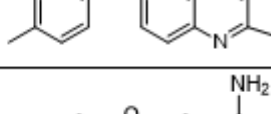
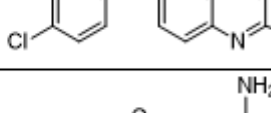
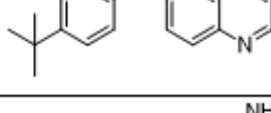
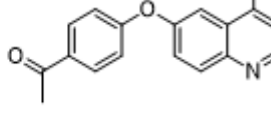
40

Konkrétněji jsou předmětem tohoto vynálezu sloučeniny obecného vzorce I pro symptomatickou léčbu demencí a neurodegenerativních chorob, zejména vybraných z Alzheimerovy choroby, demence s Lewyho tělísky nebo vaskulární demence v kombinaci s demencí s Lewyho tělísky nebo vaskulární demence v kombinaci s Parkinsonovou či Alzheimerovou chorobou.

45

Předmětem vynálezu je rovněž farmaceutický přípravek obsahující alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I a alespoň jeden farmaceuticky přijatelný nosič. Vhodné nosiče jsou obzvláště plnidla jako cukry, škroby, dále karboxymethylový škrob, zesíťovaný polyvinylpyrrolidin, alginová kyselina a její soli, rozpouštědla, pojiva atd.

Tabulka 1:

Číslo sloučeniny	Struktura	Název sloučeniny
I-56		7-fenoxy-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> - cyklopenta[ <i>b</i> ]chinolin-9-amin
I-57		7-(2-methylfenoxy)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> - cyklopenta[ <i>b</i> ]chinolin-9-amin
I-58		7-(2-methoxyfenoxy)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> - cyklopenta[ <i>b</i> ]chinolin-9-amin
I-59		7-(3-methoxyfenoxy)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> - cyklopenta[ <i>b</i> ]chinolin-9-amin
I-60		7-(4-methylfenoxy)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> - cyklopenta[ <i>b</i> ]chinolin-9-amin
I-61		7-(4-chlorofenoxy)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> - cyklopenta[ <i>b</i> ]chinolin-9-amin
I-62		7-(4- <i>tert</i> -butylchlorofenoxy)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> - cyklopenta[ <i>b</i> ]chinolin-9-amin
I-63		1-[4-((9-amin-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> - cyklopenta[ <i>b</i> ]chinolin-7- yl)oxy)fenyl]ethan-1-on
I-64		7-(3,5-dimethylfenoxy)-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> ,3 <i>H</i> - cyklopenta[ <i>b</i> ]chinolin-9-amin

Tabulka 2:

Číslo sloučeniny	Struktura	Název sloučeniny
II-57		7-(2-methylfenoxy)-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-amin
II-58		7-(2-methoxyfenoxy)-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-amin
II-59		7-(3-methoxyfenoxy)-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-amin
II-60		7-(4-methylfenoxy)-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-amin
II-61		7-(4-chlorfenoxy)-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-amin
II-62		7-(4- <i>tert</i> -butylfenoxy)-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-amin
II-63		1-{4-[(9-amin-5,6,7,8-tetrahydroakridin-2-yl)oxy]fenyl}ethan-1-on
II-64		7-(3,5-dimethylfenoxy)-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-amin

Tabulka 3:

Číslo sloučeniny	Struktura	Název sloučeniny
III-56		2-fenoxy-6H,7H,8H,9H,10H-cyklohepta[b]chinolin-11-amin
III-57		2-(2-methylfenoxy)-6H,7H,8H,9H,10H-cyklohepta[b]chinolin-11-amin
III-58		2-(2-methoxyfenoxy)-6H,7H,8H,9H,10H-cyklohepta[b]chinolin-11-amin
III-59		2-(3-methoxyfenoxy)-6H,7H,8H,9H,10H-cyklohepta[b]chinolin-11-amin
III-60		2-(4-methylfenoxy)-6H,7H,8H,9H,10H-cyklohepta[b]chinolin-11-amin
III-61		2-(4-chlorofenoxy)-6H,7H,8H,9H,10H-cyklohepta[b]chinolin-11-amin
III-62		2-(4-tert-butylfenoxy)-6H,7H,8H,9H,10H-cyklohepta[b]chinolin-11-amin
III-63		1-[4-({11-amin-6H,7H,8H,9H,10H-cyklohepta[b]chinolin-2-yl}oxy)fenyl]ethan-1-on
III-64		2-(3,5-dimethylfenoxy)-6H,7H,8H,9H,10H-cyklohepta[b]chinolin-11-amin

5

Zejména výhodné jsou sloučeniny číslo: I-56, III-56, II-60, I-61, II-61, III-61.

Pro přípravu látek lze použít způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I (Schéma 1-2).

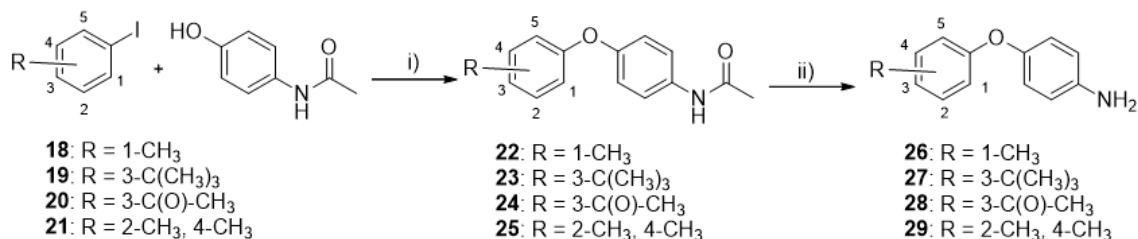


Schéma 1. Syntéza substituovaných derivátů 4-fenoxyanilinu. Reakční podmínky: i) 5 až 10 mol % CuBr; Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 eq.); 1-(2-pyridinyl)aceton (0,2 eq.); DMSO; 24 h; 90 °C; ii) MeOH/H<sub>2</sub>O (2:1); KOH (7,5 eq); mikrovlnná aktivace; 90 min; 160 °C.

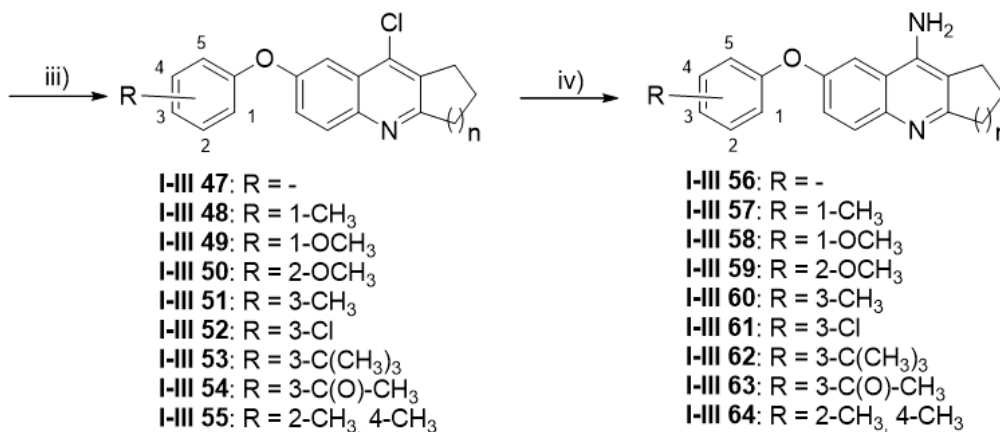
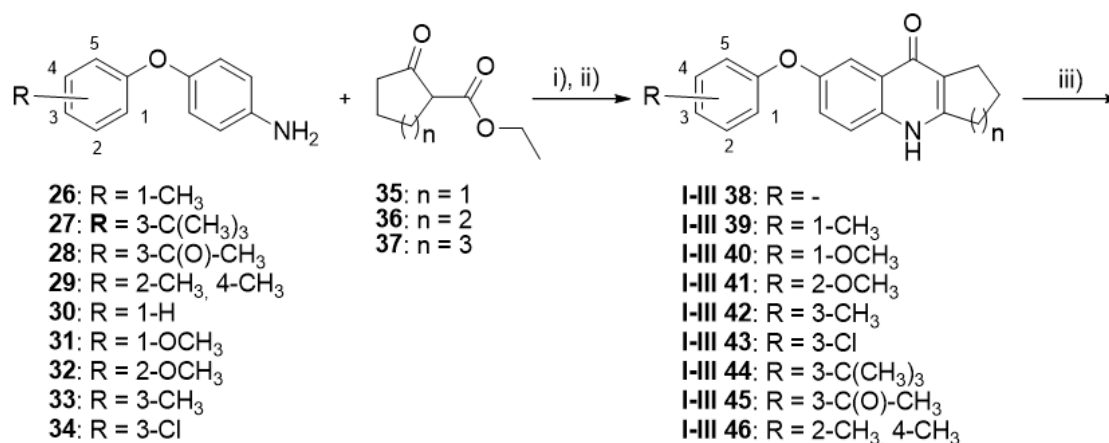


Schéma 2. Syntéza substituovaných derivátů takrinu. Reakční podmínky: i) *para*-toluensulfonová kyselina monohydrát (PTSA; 0,01 eq); toluen; 24 h; 150 °C; ii) difenylether; 20 min; 220-240 °C; iii) POCl<sub>3</sub> (7,8 eq); 1 h; 130 °C; iv) NH<sub>3</sub> (plynný); fenol (10 eq); 2 h; 180 °C.

#### Příklady uskutečnění vynálezu

Vynález je popsán v následujících případech, které jsou pouze ilustrativní, a nikoliv limitující pro tento vynález.

#### Obecné chemické metody



TLC byla prováděna na hliníkových destičkách pokrytých silikagelem 60 F254 (Merck, Praha, ČR). Sloupcová chromatografie probíhala za atmosferického tlaku na silikagelu 100 (velikost částic 0,063 až 0,200 mm, 70 až 230 mesh ASTM, Fluka, Praha, ČR). Chemikálie nezbytné pro syntézu byly koupeny ze společnosti Sigma-Aldrich Co. LLC a Fluorochem Ltd. a byly použity bez dalšího čištění. Přístroj CEM Explorer SP 12 S Class byl použit pro reakce prováděné za podmínek mikrovlnné aktivace. Pro stanovení hmotnostní spektrometrie byl využit analytický systém Dionex Ultimate 3000 LC-MS spojený se spektrometrem Orbitrap Q Exactive Plus (Thermo Fisher Scientific, Brémy, Německo). Systém LC-MS se skládá z binárního čerpadla HHG-3400RS, který je spojený s vakuovým odplyňovačem. Dále z vyhřívaného sloupcového kompartmentu TCC-3000, autosampleru WTS-3000 a ultrafialového detektoru VWD-3000. Kvadrupolový hmotnostní spektrometr byl vybavený elektron-sprejovým ionizačním zdrojem a data byla zaznamenávána v pozitivním módu s následujícími parametry: sprejové napětí bylo 3,2 kV, kapilární teplota byla 350 °C, teplota plynu byla 300 °C. <sup>1</sup>H a <sup>13</sup>C spektra NMR byla stanovena při laboratorní teplotě v deuterovaném dimethylsulfoxidu (DMSO-*d*<sub>6</sub>) na NMR spektrometru Varian S500 (499,87 MHz pro <sup>1</sup>H a 125,71 MHz pro <sup>13</sup>C) a Bruker Avance III (600 MHz pro <sup>1</sup>H a 151 MHz pro <sup>13</sup>C). Chemické posuny ( $\delta$ ) protonů v <sup>1</sup>H NMR a uhlíků v <sup>13</sup>C NMR spektrech jsou uváděny v jednotkách ppm. Referenčním standardem pro posun v <sup>1</sup>H NMR spektrech byl centrální pík DMSO-*d*<sub>6</sub> při  $\delta = 2,50$  ppm, pík CDCl<sub>3</sub> při  $\delta = 7,26$  ppm a pík pro methanol-*d*<sub>4</sub> při  $\delta = 3,21$  ppm. V <sup>13</sup>C NMR spektrech byl interním standardem pík DMSO-*d*<sub>6</sub> při  $\delta = 39,43$  ppm, pík CDCl<sub>3</sub> při  $\delta = 77,00$  ppm a pro methanol-*d*<sub>4</sub> pík  $\delta = 47,6$  ppm. Interakční konstanty (*J*) jsou uvedeny v Hz. Spinová multiplicita signálů v <sup>1</sup>H NMR spektrech je vyjádřena jako bs (broad singlet), s (singlet), d (doublet), dd (doublet dubletu) t (triplet) nebo m (multiplet).

Chemické posuny jsou udávány v ppm (parts per milion,  $\delta$ ) vzhledem k uvedeným rozpouštědlům.

25

Příklad 1 – postup pro přípravu intermediátů 22 až 25 a 26 až 29

Sloučeniny byly připraveny podle Schématu 1. Do 50 ml destilační baňky naplněné inertní argonovou atmosférou byly vloženy komerčně dostupné výchozí sloučeniny 18 až 21 (4,6 mmol; 1,0 eq), *N*-(4-hydroxyphenyl)acetamid (5,5 mmol; 1,2 eq), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,2 mmol; 2 eq), CuBr (5-10 % mol) a 1-(2-pyridinyl)aceton (0,2 eq). Poté bylo přidáno bezvodé DMSO (5 ml). Reakční směs byla míchána 24 h při 90 °C. Po dokončení reakční doby byla směs zchlazena na laboratorní teplotu. Následně byl do směsi přidán ethyl-acetát (EA) a vzniklá sraženina byla přefiltrována za sníženého tlaku přes fritu. Filtrát byl vakuově odpařen a poté extrahován mezi DCM (3 × 50 ml) a vodu (100 ml). Organické frakce byly spojeny, vysušeny bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a přefiltrovány. Filtrát byl koncentrován za sníženého tlaku a zůstatek byl vyčištěn pomocí flash chromatografie s mobilní fází DCM/MeOH/25% vodný roztok NH<sub>3</sub> (20:1:0,1) za vzniku meziproduktů 22 až 25. Následně byly tyto deriváty dány do zkumavky pro mikrovlnný reaktor a podrobeny hydrolyze reakcí s KOH (27,3 mmol; 7,5 eq) v 5 ml MeOH/H<sub>2</sub>O (2:1). Podmínky reakce byly nastaveny na 160 °C při maximálním výkonu 150 W s dynamickou křivkou, po dobu 90 min. Po ukončení byla reakční směs ihned čištěna pomocí flash chromatografie s mobilní fází DCM/MeOH/25% vodný roztok NH<sub>3</sub> (9:1:0,1) za vzniku produktů 26 až 29.

Charakterizace takto připravených struktur (22 až 25 a 26 až 29) je uvedena zde:

45

*N*-[4-(2-methylfenoxy)fenyl]acetamid (22)

Výtěžek: 79 %. Oranžový viskózní olej. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7,46 (bs, 1H); 7,34 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,17 – 7,13 (m, 1H); 7,10 – 7,04 (m, 1H); 7,00 – 6,94 (m, 1H); 6,80 – 6,74 (m, 3H); 2,15 (s, 3H); 2,07 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  168,46; 154,71; 154,38; 132,64; 131,45; 129,73; 127,13; 123,88; 121,89; 119,30; 117,89; 24,37; 16,18; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M<sup>+</sup>]: vypočítáno pro C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup> (m/z): 242,1176; nalezeno 242,1173

*N*-[4-(4-*terc*-butylfenoxy)fenyl]acetamid (23)

55

Výtěžek: 55 %. Hnědý viskózní olej.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7,38 – 7,34 (m, 2H); 7,31 (bs, 1H); 7,27 – 7,23 (m, 2H); 6,91 – 6,87 (m, 2H); 6,85 – 6,81 (m, 2H); 2,09 (s, 3H); 1,24 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  168,36; 154,99; 153,92; 146,03; 133,10; 126,54; 121,75; 119,32; 118,03; 34,30; 31,50; 24,42; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [ $\text{M}^+$ ]: vypočítáno pro  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_2^+$  (m/z): 284,1646; nalezeno 284,1642

#### N-[4-(4-acetylfenoxi)fenyl]acetamid (24)

Výtěžek: 40 %. Hnědý viskózní olej.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7,87 – 7,83 (m, 2H); 7,74 (bs, 1H); 7,51 – 7,46 (m, 2H); 6,97 – 6,93 (m, 2H); 6,92 – 6,87 (m, 2H); 2,50 (s, 3H); 2,12 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  196,84; 168,52; 162,26; 151,44; 134,89; 131,76; 130,61; 121,71; 120,80; 116,92; 41,01; 30,16; 26,47; 24,44; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [ $\text{M}^+$ ]: vypočítáno pro  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}_3^+$  (m/z): 270,1125; nalezeno 270,1122

#### N-[4-(3,5-dimethylfenoxi)fenyl]acetamid (25)

Výtěžek: 30 %. Oranžový viskózní olej.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):  $\delta$  7,41 – 7,36 (m, 2H); 6,82 – 6,77 (m, 2H); 6,63 – 6,61 (m, 1H); 6,47 – 6,42 (m, 2H); 2,55 (s, 3H); 2,15 – 2,13 (m, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):  $\delta$  170,10; 157,60; 153,64; 139,39; 133,85; 124,37; 121,53; 118,84; 115,74; 39,04; 22,26; 19,97; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [ $\text{M}^+$ ]: vypočítáno pro  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_2^+$  (m/z): 256,1332; nalezeno 256,1333

#### 4-(2-methylfenoxi)anilin (26)

Výtěžek: 75 %. Hnědá krystalická látka. Teplota tání: 122,5 až 123,4 °C.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7,14 – 7,11 (m, 1H); 7,03 – 6,98 (m, 1H); 6,91 – 6,87 (m, 1H); 6,73 – 6,67 (m, 3H); 6,60 – 6,56 (m, 2H); 2,20 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  156,25; 149,78; 141,73; 131,20; 128,76; 126,88; 122,68; 119,80; 117,46; 116,44; 16,27; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [ $\text{M}^+$ ]: vypočítáno pro  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}^+$  (m/z): 200,1070; nalezeno 200,1071

#### 4-(4-*tert*-butylfenoxi)anilin (27)

Výtěžek: 75 %. Hnědá krystalická látka. Teplota tání: 127,5 až 128,4 °C.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7,23 – 7,19 (m, 2H); 6,81 – 6,76 (m, 4H); 6,62 – 6,58 (m, 2H); 1,22 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  156,44; 149,14; 144,95; 142,16; 126,34; 120,96; 116,80; 116,41; 34,21; 31,55; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [ $\text{M}^+$ ]: vypočítáno pro  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}^+$  (m/z): 242,1540; nalezeno 242,1535

#### 1-[4-(4-aminfenoxi)fenyl]ethan-1-on (28)

Výtěžek: 24 %. Hnědá krystalická látka. Teplota tání: 147,5 až 149,0 °C.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):  $\delta$  7,96 – 7,91 (m, 1H); 6,94 – 6,90 (m, 2H); 6,87 – 6,83 (m, 2H); 6,80 – 6,76 (m, 2H); 2,54 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):  $\delta$  199,30; 165,14; 147,93; 146,28; 132,16; 131,82; 127,71; 122,58; 117,65; 117,01; 114,64; 26,44; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [ $\text{M}^+$ ]: vypočítáno pro  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2^+$  (m/z): 228,1020; nalezeno 228,1020

#### 4-(3,5-dimethylfenoxi)anilin (29)

Výtěžek: 67 %. Hnědá krystalická látka. Teplota tání: 124,5 až 125,7 °C.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):  $\delta$  6,68 – 6,64 (m, 2H); 6,64 – 6,60 (m, 2H); 6,54 – 6,51 (m, 1H); 6,38 – 6,35 (m, 2H); 2,10 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>):  $\delta$  159,03; 148,68; 143,36; 139,04; 123,31; 120,45; 116,39; 114,50; 20,01; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [ $\text{M}^+$ ]: vypočítáno pro  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}^+$  (m/z): 214,1227; nalezeno 214,1225.

55 Příklad 2 – postup pro přípravu substituovaných derivátů fenoxytakrinů 56 až 64

## 1. Krok syntézy

Sloučeniny byly připraveny podle Schématu 2. Různě substituované 4-fenoxyaniliny 26 až 29 (1,0 eq.) nebo komerčně dostupné deriváty 30 až 34 (1,0 eq.) byly navázeny do 250 ml destilační baňky. Dále bylo do baňky přidáno 50 ml toluenu a 0,1 g PTSA. Do reakční směsi byl přidán ethyl 2-oxocykloalkankarboxylát 35 až 37 (1,1 eq.). Baňka se směsí byla umístěna do olejové lázně a na ní byl nasazen Dean-Starkův nástavec se zpětným chladičem. Cyklokondenzační reakce probíhala 24 h při teplotě 150 °C. Po dokončení reakce bylo rozpouštědlo vakuově odpařeno a do reakční směsi byl přidán difenylether (10,0 eq). Reakční směs byla zahřívána 20 minut při 220 až 240 °C v kovovém bloku pod Dean-Starkovým nástavcem se zpětným chladičem. Po ukončení reakce byla reakční směs ochlazená na laboratorní teplotu, a následně bylo přidáno přibližně 30 ml heptanu. Vzniklá sraženina byla přefiltrována za sníženého tlaku přes fritu. Residuum na fritě bylo třikrát promyto 20 ml heptanu. Intermediát (I-III) 38 až 46 byl čištěn pomocí flash chromatografie za použití mobilní fáze DCM/MeOH/25% vodný roztok NH<sub>3</sub> (20:1:0,1).

Tímto postupem byly připraveny následující deriváty (I-III) 38 až 46, jejichž charakterizace je uvedena s výjimkou II-38 (sloučenina II-38 charakterizována pouze pomocí teploty tání a HRMS; NMR nestanoveno z důvodu nízké solubility):

7-fenoxy-2, 3-dihydro-1*H*-cyklopenta[*b*]chinolin-9(4*H*)-on (I-38)

Výtěžek: 68 %. Hnědá krystalická látka. Teplota tání: > 300,0 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,99 (bs, 1H); 7,57 – 7,50 (m, 2H); 7,43 – 7,35 (m, 3H); 7,18 – 7,13 (m, 1H); 7,05 – 7,01 (m, 2H); 2,96 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H); 2,66 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 2,06 – 1,96 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 173,59; 157,01; 154,07; 152,46; 136,67; 130,34; 126,22; 123,76; 123,52; 120,37; 119,14; 118,93; 112,00; 31,97; 27,75; 21,64; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup> (m/z): 278,1176; nalezeno 278,1171.

7-(2-methoxyfenoxy)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,9*H*-cyklopenta[*b*]chinolin-9-on (I-40)

Výtěžek: 35 %. Hnědá krystalická látka. Teplota tání: > 300,0 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12,01 (bs, 1H); 7,58 – 7,52 (m, 2H); 7,39 – 7,36 (m, 1H); 7,34 – 7,27 (m, 1H); 6,81 – 6,74 (m, 1H); 6,65 – 6,60 (m, 1H); 6,59 – 6,54 (m, 1H); 3,84 (s, 3H); 2,94 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H); 2,64 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 2,05 (p, *J* = 7,7 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 177,39; 155,48; 154,25; 153,78; 137,44; 131,12; 129,74; 127,55; 126,72; 125,86; 122,54; 120,35; 120,23; 119,05; 110,25; 33,21; 29,02; 22,92; 15,29; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup> (m/z): 308,1282; nalezeno 308,1282

7-(3-methoxyfenoxy)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,9*H*-cyklopenta[*b*]chinolin-9-on (I-41)

Výtěžek: 7 %. Hnědá krystalická látka. Teplota tání: > 300,0 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12,01 (bs, 1H), 7,57 – 7,54 (m, 2H), 7,40 – 7,36 (m, 1H), 7,32 – 7,27 (m, 1H), 6,77 – 6,72 (m, 1H), 6,63 – 6,60 (m, 1H), 6,59 – 6,54 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,98 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,67 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,04 (p, *J* = 7,7 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 173,80, 161,23, 158,56, 154,37, 152,51, 136,98, 131,06, 126,48, 123,85, 120,55, 119,42, 112,59, 111,03, 109,68, 105,22, 55,75, 32,23, 28,02, 21,90; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup> (m/z): 308,1282; nalezeno 308,1281

7-(4-methylfenoxy)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,9*H*-cyklopenta[*b*]chinolin-9-on (I-42)

Výtěžek: 50 %. Hnědá krystalická látka. Teplota tání: > 300,0 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,94 (bs, 1H); 7,52 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); 7,45 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H); 7,35 (dd, *J* = 8,9; 2,9 Hz, 1H); 7,21 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 6,96 – 6,92 (m, 2H); 2,96 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H); 2,65 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 2,30 (s, 3H); 2,06 – 1,97 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 173,47; 154,56; 153,87;

153,12; 136,37; 133,09; 130,67; 126,12; 123,14; 120,16; 119,27; 119,01; 111,25; 31,96; 27,77; 21,62; 20,47; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup> (m/z): 292,1333; nalezeno 292,1329

5 7-(4-chlorfenoxy)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,9*H*-cyklopenta[*b*]chinolin-9-on (I-43)

Výtěžek: 19 %. Hnědá krystalická látka. Teplota tání: > 300,0 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,99 (bs, 1H); 7,57 – 7,53 (m, 2H); 7,46 – 7,42 (m, 2H); 7,07 – 7,03 (m, 2H); 7,01 – 6,97 (m, 1H); 2,97 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H); 2,66 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 2,08 – 1,97 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 173,47; 156,12; 154,17; 151,98; 136,95; 130,19; 127,47; 126,24; 123,54; 120,43; 119,27; 118,88; 112,56; 31,97; 27,72; 21,69; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>ClNO<sub>2</sub><sup>+</sup> (m/z): 312,0786; nalezeno 312,0781

15 7-(4-*terc*-butylfenoxy)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,9*H*-cyklopenta[*b*]chinolin-9-on (I-44)

Výtěžek: 27 %. Hnědá krystalická látka. Teplota tání: > 300,0 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,99 (bs, 1H); 7,58 – 7,32 (m, 5H); 7,00 – 6,94 (m, 2H); 3,01 – 2,95 (m, 2H); 2,70 – 2,61 (m, 2H); 2,09 – 1,96 (m, 2H); 1,30 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 173,79; 154,82; 154,26; 153,16; 146,45; 136,74; 127,27; 126,46; 123,61; 121,21; 120,52; 119,33; 118,90; 115,32; 111,82; 34,56; 32,22; 31,73; 28,01; 21,90; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup> (m/z): 334,1802; nalezeno 334,1801

25 7-(4-acetylfenoxy)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,9*H*-cyklopenta[*b*]chinolin-9-on (I-45)

Výtěžek: 33 %. Hnědá krystalická látka. Teplota tání: > 300,0 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12,07 (bs, 1H), 8,02 – 7,97 (m, 2H), 7,66 – 7,64 (m, 1H), 7,62 – 7,58 (m, 1H), 7,46 – 7,42 (m, 1H), 7,10 – 7,06 (m, 2H), 2,99 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,68 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,09 – 2,01 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 196,93, 173,75, 161,86, 154,60, 151,01, 137,65, 132,36, 131,25, 126,59, 124,51, 120,88, 119,63, 117,81, 114,24, 32,27, 28,02, 27,04, 21,89; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup> (m/z): 318,1281; nalezeno 320,1281

30 7-(3,5-dimethylfenoxy)-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,9*H*-cyklopenta[*b*]chinolin-9-on (I-46)

Výtěžek: 25 %. Hnědá krystalická látka. Teplota tání: > 300,0 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,95 (bs, 1H); 7,48 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); 7,42 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H); 7,28 (dd, *J* = 8,9; 2,9 Hz, 1H); 6,73 (s, 1H); 6,56 (d, *J* = 1,5 Hz, 2H); 2,91 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H); 2,60 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 2,18 (s, 6H); 2,00 – 1,92 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 173,79; 157,40; 154,29; 152,89; 139,91; 136,84; 126,49; 125,60; 123,81; 120,51; 119,35; 116,79; 112,40; 32,23; 28,02; 21,92; 21,35; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup> (m/z): 306,1488; nalezeno 306,1489

40 7-fenoxy-1,2,3,4,9,10-hexahydroakridin-9-on (I-38)

Výtěžek: 85 %. Žlutá krystalická látka. Teplota tání: > 300,0 °C. HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup> (m/z): 292,1293; nalezeno 292,1324

45 7-(2-methylfenoxy)-1,2,3,4,9,10-hexahydroakridin-9-on (II-39)

Výtěžek: 49 %. Hnědá krystalická látka. Teplota tání: > 300,0 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,39 (bs, 1H); 7,55 – 7,48 (m, 1H); 7,39 – 7,31 (m, 2H); 7,28 – 7,21 (m, 2H); 7,17 – 7,10 (m, 1H); 6,95 – 6,89 (m, 1H); 2,74 – 2,65 (m, 2H); 2,42 – 2,34 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 1,79 – 1,62 (m, 4H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO): δ 175,61; 154,51; 153,17; 146,98; 135,56; 132,12; 129,72; 128,04; 124,84; 124,48; 123,17; 120,20; 120,16; 115,28; 109,87; 27,57; 22,36; 22,19; 21,98; 16,29; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup> (m/z): 306,1488; nalezeno 306,1489

55 7-(2-methoxyfenoxy)-1,2,3,4,9,10-hexahydroakridin-9-on (II-40)

- Výtěžek: 51 %. Hnědá krystalická látka. Teplota tání: > 300,0 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,36 (bs, 1H); 7,52 – 7,44 (m, 1H); 7,36 – 7,29 (m, 1H); 7,28 – 7,16 (m, 3H); 7,11 – 7,04 (m, 1H); 7,03 – 6,96 (m, 1H); 3,72 (s, 3H); 2,73 – 2,65 (m, 2H); 2,43 – 2,32 (m, 2H); 1,81 – 1,61 (m, 4H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 175,63; 153,87; 151,90; 146,86; 144,18; 135,30; 126,19; 124,38; 122,51; 122,35; 121,66; 119,80; 115,13; 114,06; 108,63; 56,09; 27,56; 22,37; 22,19; 21,99; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup> (m/z): 322,1438; nalezeno 322,1439
- 7-(3-methoxyfenoxy)-1,2,3,4,9,10-hexahydroakridin-9-on (II-41)
- Výtěžek: 26 %. Hnědá krystalická látka. Teplota tání: > 300,0 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,44 (bs, 1H); 7,54 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); 7,51 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H); 7,37 (dd, *J* = 8,9; 2,9 Hz, 1H); 7,29 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H); 6,76 – 6,72 (m, 1H); 6,61 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H); 6,58 – 6,54 (m, 1H); 3,74 (s, 3H); 2,73 – 2,65 (m, 2H); 2,46 – 2,38 (m, 2H); 1,80 – 1,65 (m, 4H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 175,67; 161,22; 158,62; 152,10; 147,18; 136,14; 131,03; 124,52; 124,28; 120,16; 115,42; 112,48; 11,95; 109,61; 105,15; 55,74; 27,59; 22,34; 22,18; 21,98; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup> (m/z): 322,1438; nalezeno 322,1436
- 7-(4-methylfenoxy)-1,2,3,4,9,10-hexahydroakridin-9-on (II-42)
- Výtěžek: 43 %. Hnědá krystalická látka. Teplota tání: > 300,0 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,40 (bs, 1H); 7,52 – 7,49 (m, 1H); 7,42 – 7,40 (m, 1H); 7,36 – 7,33 (m, 1H); 7,22 – 7,18 (m, 2H); 6,95 – 6,91 (m, 2H); 2,68 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H); 2,40 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H); 2,29 (s, 3H); 1,76 – 1,64 (m, 4H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 175,41; 154,57; 152,76; 146,82; 135,57; 133,00; 130,62; 124,27; 123,66; 119,88; 119,17; 115,03; 111,11; 27,37; 22,15; 21,99; 21,74; 20,56; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup> (m/z): 306,1489; nalezeno 306,1478
- 7-(4-chlorfenoxy)-1,2,3,4,9,10-hexahydroakridin-9-on (II-43)
- Výtěžek: 91 %. Hnědá krystalická látka. Teplota tání: > 300,0 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,44 (bs, 1H); 7,54 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); 7,50 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H); 7,43 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,38 (dd, *J* = 9,0; 3,0 Hz, 1H); 7,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 2,73 – 2,64 (m, 2H); 2,44 – 2,36 (m, 2H); 1,77 – 1,67 (m, 4H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 175,39; 156,17; 151,64; 147,06; 136,00; 130,11; 127,47; 124,27; 124,04; 120,46; 120,08; 115,27; 112,46; 27,37; 22,09; 21,91; 21,75; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ClNO<sub>2</sub><sup>+</sup> (m/z): 326,0943; nalezeno 326,0938
- 7-(4-*terc*-butylfenoxy)-1,2,3,4,9,10-hexahydroakridin-9-on (II-44)
- Výtěžek: 91 %. Hnědá krystalická látka. Teplota tání: > 300,0 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,43 (bs, 1H); 7,55 – 7,51 (m, 1H); 7,45 – 7,44 (m, 1H); 7,43 – 7,39 (m, 2H); 7,38 – 7,35 (m, 1H); 6,98 – 6,94 (m, 2H); 2,70 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H); 2,41 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H); 1,79 – 1,72 (m, 2H); 1,72 – 1,65 (m, 2H); 1,29 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 175,67; 154,8; 152,81; 147,12; 146,41; 135,8; 127,24; 124,49; 124,04; 120,13; 118,86; 115,35; 111,62; 34,54; 31,73; 27,58; 22,34; 22,18; 21,97; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup> (m/z): 348,1958; nalezeno 348,1960
- 7-(3,5-dimethylfenoxy)-1,2,3,4,9,10-hexahydroakridin-9-on (II-46)
- Výtěžek: 91 %. Hnědá krystalická látka. Teplota tání: > 300,0 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,42 (bs, 1H); 7,55 – 7,49 (m, 1H); 7,48 – 7,42 (m, 1H); 7,37 – 7,32 (m, 1H); 6,83 – 6,75 (m, 1H); 6,66 – 6,59 (m, 2H); 2,73 – 2,66 (m, 2H); 2,44 – 2,37 (m, 2H); 2,25 (s, 6H); 1,80 – 1,64 (m, 4H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 175,68; 157,44; 152,50; 147,14; 139,89; 135,98; 125,54; 124,52; 124,29; 120,12; 116,73; 115,37; 112,27; 108,39; 27,58; 22,35; 22,18; 21,98; 21,35; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup> (m/z): 320,1646; nalezeno 320,1642

2-fenoxy-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*,10*H*,11*H*-cyklohepta[*b*]chinolin-11-on (III-38)

Výtěžek: 74 %. Hnědá krystalická látka. Teplota tání: > 300,0 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  
 5 δ 11,49 (bs, 1H); 7,55 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); 7,48 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H); 7,41 – 7,38 (m, 2H); 7,18 –  
 7,14 (m, 1H); 7,05 – 7,02 (m, 2H); 7,01 – 6,99 (m, 1H); 2,85 – 2,80 (m, 2H); 2,77 – 2,72 (m, 2H);  
 1,81 – 1,77 (m, 2H); 1,69 – 1,63 (m, 2H); 1,47 – 1,40 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ  
 174,28; 157,02; 154,27; 147,51; 137,69; 133,84; 129,63; 12,55; 123,47; 122,06; 121,82; 118,94;  
 10 111,56; 32,04; 31,51; 26,59; 25,54; 24,63; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>  
 (m/z): 306,1489; nalezeno 306,1475

2-(2-methoxyfenoxy)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*,10*H*,11*H*-cyklohepta[*b*]chinolin-11-on (III-40)

Výtěžek: 40 %. Hnědá krystalická látka. Teplota tání: > 300,0 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-  
 15 *d*<sub>6</sub>): δ 11,44 (bs, 1H); 7,53 – 7,48 (m, 1H); 7,35 – 7,31 (m, 1H); 7,27 – 7,18 (m, 3H); 7,10 – 7,07  
 (m, 1H); 7,04 – 6,98 (m, 1H); 3,73 (s, 3H); 2,84 – 2,78 (m, 2H); 2,78 – 2,69 (m, 2H); 1,80 – 1,78  
 (m, 2H); 1,71 – 1,62 (m, 2H); 1,45 – 1,41 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 174,44;  
 154,30; 153,00; 151,91; 144,10; 126,25; 124,74; 122,40; 122,30; 121,67; 120,17; 114,04; 109,15;  
 20 56,10; 34,00; 32,31; 27,69; 26,31; 23,53; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup>  
 (m/z): 336,1595; nalezeno 336,1595

2-(3-methoxyfenoxy)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*,10*H*,11*H*-cyklohepta[*b*]chinolin-11-on (III-41)

Výtěžek: 40 %. Hnědá krystalická látka. Teplota tání: > 300,0 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-  
 25 *d*<sub>6</sub>): δ 11,52 (bs, 1H); 7,57 – 7,54 (m, 1H); 7,53 – 7,52 (m, 1H); 7,40 – 7,36 (m, 1H); 7,32 – 7,26  
 (m, 1H); 6,76 – 6,73 (m, 1H); 6,63 – 6,61 (m, 1H); 6,58 – 6,55 (m, 1H); 3,74 (s, 3H); 2,85 – 2,79  
 (m, 2H); 2,78 – 2,72 (m, 2H); 1,84 – 1,75 (m, 2H); 1,71 – 1,63 (m, 2H); 1,47 – 1,40 (m, 2H). <sup>13</sup>C  
 NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 174,51; 161,23; 158,57; 153,32; 152,58; 135,57; 131,03; 124,88;  
 124,09; 120,51; 120,47; 112,97; 111,01; 109,65; 105,23; 55,75; 34,02; 32,30; 27,65; 26,27; 23,54;  
 30 HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup> (m/z): 336,1595; nalezeno 336,1594

2-(4-methylfenoxy)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*,10*H*,11*H*-cyklohepta[*b*]chinolin-11-on (III-42)

Výtěžek: 74 %. Hnědá krystalická látka. Teplota tání: > 300,0 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-  
 35 *d*<sub>6</sub>): δ 11,47 (bs, 1H); 7,52 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); 7,42 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H); 7,36 – 7,33 (m, 1H); 7,20  
 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 6,95 – 6,92 (m, 2H); 2,83 – 2,79 (m, 2H); 2,76 – 2,71 (m, 2H); 2,30 (s, 3H);  
 1,80 – 1,75 (m, 2H); 1,67 – 1,62 (m, 2H); 1,45 – 1,39 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ  
 174,28; 154,59; 153,27; 152,97; 134,94; 133,00; 130,62; 124,57; 123,49; 120,15; 120,12; 119,18;  
 111,67; 33,74; 32,00; 27,47; 26,02; 23,29; 20,44; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro  
 40 C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup> (m/z): 320,1646; nalezeno 320,1634

2-(4-chlorfenoxy)-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*,10*H*,11*H*-cyklohepta[*b*]chinolin-11-on (III-43)

Výtěžek: 29 %. Hnědá krystalická látka. Teplota tání: > 300,0 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-  
 45 *d*<sub>6</sub>): δ 11,51 (bs, 1H); 7,55 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); 7,51 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H); 7,45 – 7,41 (m, 2H); 7,40  
 – 7,36 (m, 1H); 7,07 – 7,03 (m, 2H); 2,85 – 2,80 (m, 2H); 2,77 – 2,72 (m, 2H); 1,82 – 1,75 (m,  
 2H); 1,69 – 1,61 (m, 2H); 1,46 – 1,39 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 174,19; 156,16;  
 153,14; 152,00; 135,54; 130,26; 130,17; 127,41; 124,67; 123,82; 120,49; 120,27; 112,99; 33,86;  
 32,03; 27,34; 26,00; 23,27; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>ClNO<sub>2</sub><sup>+</sup> (m/z):  
 50 340,1099; nalezeno 340,1089

## 2. Krok syntézy

K intermediátu (I-III) 38 až 46 (1,0 eq) umístěnému do 250 ml baňky byl pomalu a za stálého  
 55 chlazení (směs led-voda) přidáván POCl<sub>3</sub> (7,8 eq). Následně se reakční směs zahřívala pod

zpětným chladičem na 130 °C po dobu 1 h. Residuální POCl<sub>3</sub> byl vakuově oddestilován a destilační zbytek byl zředěn 50 ml DCM, nalit na směs obsahující led s vodou o objemu 150 ml, koncentrovaný vodný roztok NH<sub>3</sub> (25%, 30 ml), a 3 × vytřepán v dělicí nálevce s DCM (3 × 50 ml). Organické fáze byly spojeny, vysušeny bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, a zfiltrány. Filtrát byl koncentrován za sníženého tlaku a surový meziprodukt (I-III) 47 až 55 byl přečištěn pomocí flash chromatografie za použití mobilní fáze PE/EA (4:1).

Analogickým postupem byly připraveny následující deriváty (I-III) 47 až 55, jejichž charakterizace je uvedena:

9-chlor-7-fenoxy-1*H*,2*H*,3*H*-cyklopenta[*b*]chinolin (I-47)

Výtěžek: 74 %. Žlutý viskózní olej. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*): δ 8,00 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H); 7,66 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H); 7,44 – 7,36 (m, 3H); 7,19 – 7,15 (m, 1H); 7,11 – 7,07 (m, 2H); 3,22 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H); 3,15 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 2,29 – 2,19 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*): δ 166,29; 156,87; 155,53; 145,39; 136,58; 134,54; 130,82; 129,96; 126,37; 123,85; 122,56; 119,14; 110,23; 35,34; 30,58; 22,77; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>ClNO<sup>+</sup> (m/z): 296,0837; nalezeno 296,0829

9-chlor-7-(2-methoxyfenoxy)-1*H*,2*H*,3*H*-cyklopenta[*b*]chinolin (I-49)

Výtěžek: 74 %. Žlutý viskózní olej. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*): δ 7,91 – 7,87 (m, 1H); 7,48 – 7,44 (m, 1H); 7,34 – 7,28 (m, 1H); 7,15 – 7,10 (m, 1H); 7,02 – 6,96 (m, 2H); 6,92 – 6,88 (m, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,12 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H); 3,05 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 2,15 (p, *J* = 7,6 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*): δ 165,71; 156,36; 151,51; 144,93; 144,45; 136,55; 134,40; 130,43; 126,31; 125,50; 121,51; 121,32; 121,29; 113,01; 108,13; 55,94; 35,28; 30,49; 22,73; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ClNO<sub>2</sub><sup>+</sup> (m/z): 32,0942; nalezeno 326,0943

9-chlor-7-(3-methoxyfenoxy)-1*H*,2*H*,3*H*-cyklopenta[*b*]chinolin (I-50)

Výtěžek: 75 %. Žlutý viskózní olej. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7,97 – 7,92 (m, 1H); 7,62 – 7,59 (m, 1H); 7,37 – 7,32 (m, 1H); 7,23 – 7,17 (m, 1H); 6,66 – 6,62 (m, 1H); 6,59 – 6,55 (m, 2H); 3,72 (s, 3H); 3,15 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H); 3,08 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 2,17 (p, *J* = 7,6 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 166,24; 161,10; 158,01; 155,38; 145,16; 136,80; 134,62; 130,64; 130,35; 126,39; 122,75; 111,19; 110,61; 109,54; 105,13; 55,42; 35,30; 30,50; 22,73; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ClNO<sub>2</sub><sup>+</sup> (m/z): 326,0942; nalezeno 326,0940

9-chlor-7-(4-methylfenoxy)-1*H*,2*H*,3*H*-cyklopenta[*b*]chinolin (I-51)

Výtěžek: 32 %. Žlutý viskózní olej. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,97 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,27 – 7,23 (m, 2H), 7,06 – 7,02 (m, 2H), 3,09 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 3,04 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,18 – 2,08 (m, 2H), <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 166,27, 156,15, 153,59, 144,74, 134,97, 134,62, 133,85, 131,19, 130,82, 125,56, 122,17, 119,71, 107,94, 34,73, 30,18, 22,44, 20,50; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ClNO<sup>+</sup> (m/z): 310,0994; nalezeno 310,0988

9-chlor-7-(4-chlorfenoxy)-1*H*,2*H*,3*H*-cyklopenta[*b*]chinolin (I-52)

Výtěžek: 56 %. Žlutý viskózní olej. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,03 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 7,54 – 7,48 (m, 4H); 7,19 – 7,15 (m, 2H); 3,15 – 3,08 (m, 4H); 2,22 – 2,12 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 166,89; 155,12; 145,14; 135,16; 134,97; 131,42; 130,37; 129,95; 128,22; 125,64; 122,51; 121,27; 109,33; 34,84; 30,23; 22,49; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sup>+</sup> (m/z): 330,0447; nalezeno 330,0434

9-chlor-7-(4-*terc*-butylfenoxy)-1*H*,2*H*,3*H*-cyklopenta[*b*]chinolin (I-53)

Výtěžek: 34 %. Žlutý viskózní olej.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7,94 – 7,90 (m, 1H); 7,61 – 7,58 (m, 1H); 7,35 – 7,28 (m, 3H); 6,95 – 6,91 (m, 2H); 3,15 (t,  $J = 7,7$  Hz, 2H); 3,08 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H); 2,21 – 2,12 (m, 2H); 1,27 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  166,04; 155,85; 154,33; 146,74; 145,08; 136,69; 134,53; 130,57; 126,77; 126,40; 122,51; 118,60; 110,16; 35,30; 34,40; 31,50; 30,50; 22,73; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>ClNO<sup>+</sup> (m/z): 352,1463; nalezeno 352,1463

9-chlor-7-(4-acetylfenoxy)-1*H*,2*H*,3*H*-cyklopenta[*b*]chinolin (I-54)

Výtěžek: 45 %. Žlutý viskózní olej.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8,05 – 8,01 (m, 1H); 7,94 – 7,88 (m, 1H); 7,71 – 7,61 (m, 1H); 7,59 – 7,54 (m, 1H); 7,39 – 7,34 (m, 1H); 7,03 – 6,96 (m, 2H); 3,23 – 3,17 (m, 2H); 3,12 – 3,07 (m, 2H); 2,52 (s, 3H); 2,24 – 2,16 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  196,72; 166,75; 161,32; 157,54; 154,05; 132,55; 130,76; 128,22; 126,51; 126,50; 123,36; 118,55; 117,83; 110,90; 30,50; 26,51; 22,74; 22,72; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>ClNO<sub>2</sub><sup>+</sup> (m/z): 338,0942; nalezeno 338,0940

9-chlor-7-(3,5-dimethylfenoxy)-1*H*,2*H*,3*H*-cyklopenta[*b*]chinolin (I-55)

Výtěžek: 63%. Žlutý viskózní olej.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7,95 – 7,90 (m, 1H); 7,60 – 7,57 (m, 1H); 7,34 – 7,30 (m, 1H); 6,73 – 6,71 (m, 1H); 6,63 – 6,59 (m, 2H); 3,15 (t,  $J = 7,7$  Hz, 2H); 3,07 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H); 2,23 (s, 6H); 2,17 (p,  $J = 7,6$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  166,00; 156,78; 155,80; 144,99; 139,82; 136,80; 134,54; 130,49; 126,41; 125,57; 122,77; 116,79; 110,38; 35,27; 30,50; 22,74; 21,34; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>ClNO<sup>+</sup> (m/z): 324,1149; nalezeno 324,1147

9-chlor-7-fenoxy-1,2,3,4-tetrahydroakridin (II-47)

Výtěžek: 95%. Žlutý viskózní olej.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7,95 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H); 7,63 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H); 7,40 (dd,  $J = 9,1; 2,7$  Hz, 1H); 7,38 – 7,33 (m, 2H); 7,18 – 7,12 (m, 1H); 7,10 – 7,05 (m, 2H); 3,14 – 3,03 (m, 2H); 2,99 – 2,89 (m, 2H); 1,97 – 1,83 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  157,88; 156,62; 155,41; 143,42; 140,21; 130,58; 129,80; 129,11; 126,16; 123,69; 122,77; 119,07; 109,87; 33,85; 27,42; 22,56; 22,48; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ClNO<sup>+</sup> (m/z): 311,0891; nalezeno 311,0894

9-chlor-7-(2-methylfenoxy)-1,2,3,4-tetrahydroakridin (II-48)

Výtěžek: 86%. Žlutý viskózní olej.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7,89 – 7,85 (m, 1H); 7,39 – 7,36 (m, 1H); 7,31 – 7,26 (m, 1H); 7,24 – 7,20 (m, 1H); 7,16 – 7,11 (m, 1H); 7,07 – 7,03 (m, 1H); 6,92 – 6,88 (m, 1H); 3,02 (t,  $J = 6,1$  Hz, 2H); 2,90 (t,  $J = 6,2$  Hz, 2H); 2,18 (s, 3H); 1,88 – 1,83 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  157,63; 156,21; 154,02; 143,17; 140,36; 131,71; 130,60; 130,09; 129,27; 127,37; 126,40; 124,60; 122,07; 120,04; 107,92; 33,92; 27,59; 22,71; 22,64; 16,22; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>ClNO<sup>+</sup> (m/z): 324,1150; nalezeno 324,1149

9-chlor-7-(2-methoxyfenoxy)-1,2,3,4-tetrahydroakridin (II-49)

Výtěžek: 86%. Žlutý viskózní olej.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7,87 – 7,84 (m, 1H); 7,45 – 7,42 (m, 1H); 7,33 – 7,29 (m, 1H); 7,14 – 7,09 (m, 1H); 7,01 – 6,95 (m, 2H); 6,93 – 6,87 (m, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,01 (t,  $J = 6,1$  Hz, 2H); 2,89 (t,  $J = 6,2$  Hz, 2H); 1,87 – 1,83 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  157,57; 156,32; 151,50; 144,43; 143,19; 140,42; 130,31; 129,18; 126,32; 125,49; 121,83; 121,50; 121,29; 113,01; 107,86; 55,94; 33,89; 27,58; 22,71; 22,64; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>ClNO<sub>2</sub><sup>+</sup> (m/z): 340,1098; nalezeno 340,1099

9-chlor-7-(3-methoxyfenoxy)-1,2,3,4-tetrahydroakridin (II-50)



Výtěžek: 87%. Žlutý viskózní olej.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7,92 – 7,86 (m, 1H); 7,63 – 7,58 (m, 1H); 7,36 – 7,32 (m, 1H); 7,21 – 7,16 (m, 1H); 6,65 – 6,61 (m, 1H); 6,59 – 6,55 (m, 2H); 3,71 (s, 3H); 3,04 (t,  $J = 6,2$  Hz, 2H); 2,92 (t,  $J = 6,1$  Hz, 2H); 1,89 – 1,85 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  161,09; 158,14; 157,99; 155,32; 143,49; 140,60; 130,59; 130,34; 129,37; 126,36; 123,13; 111,21; 110,40; 109,55; 105,12; 55,42; 33,94; 27,59; 22,68; 22,61; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClNO}_2^+$  (m/z): 340,1098; nalezeno 340,1095

9-chlor-7-(4-methylfenoxy)-1,2,3,4-tetrahydroakridin (II-51)

Výtěžek: 79 %. Žlutý viskózní olej.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7,94 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H); 7,61 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H); 7,40 (dd,  $J = 9,1; 2,7$  Hz, 1H); 7,21 – 7,17 (m, 2H); 7,02 – 6,98 (m, 2H); 3,11 (t,  $J = 6,1$  Hz, 2H); 2,99 (t,  $J = 6,2$  Hz, 2H); 2,37 (s, 3H); 1,97 – 1,92 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  157,88; 156,17; 154,24; 144,46; 140,36; 133,55; 130,61; 130,47; 129,25; 126,34; 122,67; 119,33; 109,21; 34,00; 27,59; 22,78; 22,64; 20,73; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClNO}^+$  (m/z): 324,1150; nalezeno 324,1143

9-chlor-7-(4-chlorfenoxy)-1,2,3,4-tetrahydroakridin (II-52)

Výtěžek: 59 %. Žlutý viskózní olej.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7,97 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H); 7,63 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H); 7,39 (dd,  $J = 9,1; 2,7$  Hz, 1H); 7,36 – 7,32 (m, 2H); 7,04 – 7,00 (m, 2H); 3,11 (t,  $J = 6,2$  Hz, 2H); 3,00 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2H); 1,97 – 1,93 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  158,41; 155,47; 155,12; 143,64; 140,47; 130,90; 129,95; 129,47; 128,98; 126,32; 122,71; 120,40; 110,27; 34,00; 27,67; 22,62; 22,61; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{NO}^+$  (m/z): 344,0604; nalezeno 344,0602

7-(4-*terc*-butylfenoxy)-9-chlor-1,2,3,4-tetrahydroakridin (II-53)

Výtěžek: 49 %. Žlutý viskózní olej.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7,90 – 7,85 (m, 1H); 7,59 – 7,57 (m, 1H); 7,34 – 7,28 (m, 3H); 6,94 – 6,90 (m, 2H); 3,03 (t,  $J = 6,1$  Hz, 2H); 2,91 (t,  $J = 6,2$  Hz, 2H); 1,91 – 1,82 (m, 4H); 1,26 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  157,91; 155,80; 154,30; 146,72; 143,37; 140,53; 130,50; 129,29; 126,76; 126,40; 122,94; 118,61; 109,93; 34,40; 33,93; 31,51; 27,59; 22,70; 22,63; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClNO}^+$  (m/z): 366,1619; nalezeno 366,1618

9-chlor-7-(3,5-dimethylfenoxy)-1,2,3,4-tetrahydroakridin (II-55)

Výtěžek: 83 %. Žlutý viskózní olej.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7,91 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H); 7,58 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H); 7,32 (dd,  $J = 9,1; 2,7$  Hz, 1H); 6,72 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H); 6,63 – 6,60 (m, 2H); 3,05 (t,  $J = 6,1$  Hz, 2H); 2,93 (t,  $J = 6,1$  Hz, 2H); 2,23 (s, 6H); 1,91 – 1,84 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  157,86; 156,74; 155,80; 139,81; 130,34; 129,32; 126,41; 125,58; 123,25; 116,81; 110,14; 33,82; 27,58; 22,66; 22,61; 21,34; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClNO}^+$  (m/z): 338,1307; nalezeno 338,1304

11-chlor-2-fenoxy-6*H*,7*H*,8*H*,9*H*,10*H*-cyklohepta[*b*]chinolin (III-47)

Výtěžek: 81 %. Žlutý viskózní olej.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7,97 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H); 7,68 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H); 7,43 – 7,37 (m, 3H); 7,20 – 7,15 (m, 1H); 7,12 – 7,07 (m, 2H); 3,25 – 3,19 (m, 5H); 1,94 – 1,86 (m, 3H); 1,86 – 1,78 (m, 2H); 1,78 – 1,71 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  163,49; 156,81; 155,72; 143,28; 138,77; 134,31; 130,95; 129,94; 126,51; 123,88; 122,61; 119,11; 111,20; 40,12; 31,81; 30,44; 27,47; 26,92; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClNO}^+$  (m/z): 324,1150; nalezeno 324,1145

11-chlor-2-(2-methoxyfenoxy)-6*H*,7*H*,8*H*,9*H*,10*H*-cyklohepta[*b*]chinolin (III-49)

Výtěžek: 77 %. Žlutý viskózní olej.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7,81 – 7,76 (m, 1H); 7,41 – 7,39 (m, 1H); 7,26 – 7,21 (m, 1H); 7,07 – 7,02 (m, 1H); 6,95 – 6,90 (m, 2H); 6,86 – 6,80 (m, 1H); 3,68 (s, 3H); 3,09 – 3,01 (m, 4H); 1,78 – 1,70 (m, 2H); 1,67 – 1,62 (m, 2H); 1,60 – 1,56 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  162,98; 156,52; 151,52; 144,48; 142,87; 138,76; 134,26; 130,53; 126,45; 125,48; 121,50; 121,41; 121,29; 113,01; 109,00; 55,96; 40,03; 31,84; 30,46; 27,46; 26,95; HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : vypočítáno pro  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClNO}_2^+$  (m/z): 354,1255; nalezeno 354,1253

#### 11-chlor-2-(3-methoxyfenoxý)-6*H*,7*H*,8*H*,9*H*,10*H*-cyklohepta[*b*]chinolin (III-50)

Výtěžek: 98 %. Žlutý viskózní olej.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7,93 – 7,87 (m, 1H); 7,63 – 7,61 (m, 1H); 7,35 – 7,31 (m, 1H); 7,20 – 7,15 (m, 1H); 6,65 – 6,61 (m, 1H); 6,59 – 6,55 (m, 2H); 3,71 (s, 3H); 3,17 – 3,11 (m, 4H); 1,85 – 1,79 (m, 2H); 1,75 – 1,70 (m, 2H); 1,69 – 1,64 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  163,53; 161,09; 158,06; 155,50; 143,22; 138,88; 134,43; 130,80; 130,34; 126,51; 122,77; 111,53; 111,18; 109,52; 105,09; 55,42; 40,05; 31,83; 30,47; 27,45; 26,92; HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : vypočítáno pro  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClNO}_2^+$  (m/z): 354,1255; nalezeno 354,1255

#### 11-chlor-2-(4-methylfenoxý)-6*H*,7*H*,8*H*,9*H*,10*H*-cyklohepta[*b*]chinolin (III-51)

Výtěžek: 95 %. Žlutý viskózní olej.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7,95 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H); 7,64 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H); 7,40 (dd,  $J = 9,1; 2,7$  Hz, 1H); 7,19 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H); 7,02 – 6,97 (m, 2H); 3,25 – 3,18 (m, 4H); 2,38 (s, 3H); 1,92 – 1,88 (m, 2H); 1,84 – 1,78 (m, 2H); 1,75 – 1,73 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  163,24; 156,37; 154,35; 143,04; 138,72; 134,33; 133,57; 130,75; 130,44; 126,41; 122,37; 119,34; 110,49; 40,12; 31,84; 30,41; 27,46; 26,97; 20,84; HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : vypočítáno pro  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClNO}^+$  (m/z): 338,1307; nalezeno 338,1301

#### 11-chlor-2-(4-chlorfenoxý)-6*H*,7*H*,8*H*,9*H*,10*H*-cyklohepta[*b*]chinolin (III-52)

Výtěžek: 24 %. Žlutý viskózní olej.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  8,01 – 7,98 (m, 1H); 7,53 – 7,47 (m, 4H); 7,19 – 7,14 (m, 2H); 3,20 – 3,14 (m, 4H); 1,88 – 1,79 (m, 2H); 1,70 – 1,64 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  163,72; 155,45; 155,29; 143,05; 137,42; 134,63; 131,57; 130,33; 12,28; 125,74; 122,82; 121,11; 110,25; 31,27; 29,94; 27,24; 26,61; HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : vypočítáno pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{NO}^+$  (m/z): 358,0760; nalezeno 358,0754

### 3. Krok syntézy

Intermediát (I-III) 47 až 55 (1,0 eq) byl převeden do dvouhrdlé 100 ml baňky, rozpuštěn ve fenolu (10,0 eq) při 80 °C, poté byla teplota zvýšena na 180 °C. Reakční směs byla probublávána plynným  $\text{NH}_3$  vyvíjeným *in situ*. Po dokončení aminace byla směs ochlazena na laboratorní teplotu a extrahována mezi 2M NaOH (100 ml) a DCM (3 × 100 ml). Organické fáze byly spojeny, vysušeny bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , a zfiltróvány. Filtrát byl koncentrován za sníženého tlaku a reakční směs byla přečištěna pomocí flash chromatografie za použití mobilní fáze DCM/MeOH/25% vodný roztok  $\text{NH}_3$  (9:1:0,1). Byly získány substituované deriváty (I-III) 56 až 64 jako volné báze ve výtěžcích (7 až 68 %).

Tímto postupem byly získány (I-III) 56 až 64, jejichž charakterizace je uvedena níže. Pro účely biologického stanovení byli vybráni zástupci převedeni na hydrochloridové soli.

#### 7-fenoxý-1*H*,2*H*,3*H*-cyklopenta[*b*]chinolin-9-amin (I-56)

Výtěžek: 50 %. Hnědá krystalická látka. Teplota tání: 157,2 až 158,1 °C.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  14,66 (s, 1H); 8,71 (s, 1H); 8,24 – 8,12 (m, 1H); 8,00 – 7,95 (m, 1H); 7,56 – 7,52 (m, 1H); 7,40 – 7,36 (m, 2H); 7,16 – 7,12 (m, 1H); 7,03 – 7,00 (m, 2H); 3,16 – 3,12 (m, 2H); 2,83 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 2,20 – 2,13 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  158,87; 157,42; 154,19;

153,22; 135,55; 130,84; 126,03; 124,27; 122,49; 118,74; 117,43; 115,49; 112,72; 32,12; 28,47; 22,53; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sup>+</sup> (m/z): 277,1336; nalezeno 277,1337

7-(2-methoxyfenoxy)-1*H*,2*H*,3*H*-cyklopenta[*b*]chinolin-9-amin (I-58)

5

Výtěžek: 21 %. Hnědá krystalická látka. Teplota tání: 185,6 až 186,2 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,95 – 7,92 (m, 1H); 7,88 – 7,84 (m, 1H); 7,74 (bs, 2H); 7,35 – 7,31 (m, 1H); 7,24 – 7,17 (m, 2H); 7,08 – 7,03 (m, 1H); 7,01 – 6,96 (m, 1H); 3,74 (s, 3H); 2,93 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H); 2,54 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H); 1,87 – 1,78 (m, 4H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 154,76; 153,06; 152,38; 151,47; 144,41; 136,20; 125,98; 123,89; 123,14; 121,63; 121,35; 116,81; 114,04; 109,33; 108,76; 56,11; 29,68; 23,43; 21,95; 21,59; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> (m/z): 307,1442; nalezeno 307,1437

10

7-(3-methoxyfenoxy)-1*H*,2*H*,3*H*-cyklopenta[*b*]chinolin-9-amin (I-59)

15

Výtěžek: 37 %. Hnědá krystalická látka. Teplota tání: 195,2 až 195,8 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>): δ 7,68 – 7,64 (m, 2H); 7,32 – 7,27 (m, 1H); 7,18 – 7,13 (m, 1H); 6,63 – 6,59 (m, 1H); 6,51 – 6,46 (m, 2H); 3,66 (s, 3H); 3,00 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H); 2,82 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 2,15 (p, *J* = 7,6 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>): δ 161,33; 158,64; 153,70; 149,70; 140,48; 130,10; 128,99; 125,34; 123,42; 119,06; 117,69; 114,63; 110,19; 108,76; 104,33; 54,45; 32,98; 27,24; 22,13; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> (m/z): 307,1442; nalezeno 307,1434

20

7-(4-methylfenoxy)-1*H*,2*H*,3*H*-cyklopenta[*b*]chinolin-9-amin hydrochlorid (I-60)

25

Výtěžek: 9 %. Černá krystalická látka. Teplota tání: 292,7 °C (rozklad sloučeniny). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,92 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H); 7,76 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 9,1, 2,6 Hz, 1H); 7,30 (s, 2H); 7,17 – 7,13 (m, 2H); 6,90 – 6,85 (m, 2H); 2,98 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H); 2,79 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 2,25 (s, 3H); 2,14 – 2,03. <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 162,72; 155,67; 153,33; 149,57; 132,82; 130,91; 129,97; 126,74; 123,72; 118,49; 115,81; 114,76; 111,67; 33,63; 28,22; 22,75; 20,89; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sup>+</sup> (m/z): 291,1492; nalezeno 291,1512

30

7-(4-chlorfenoxy)-1*H*,2*H*,3*H*-cyklopenta[*b*]chinolin-9-amin hydrochlorid (I-61)

35

Výtěžek: 36 %. Hnědá krystalická látka. Teplota tání: 281,5 °C (rozklad sloučeniny). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,86 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H); 7,72 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 7,42 – 7,38 (m, 2H); 7,25 (dd, *J* = 9,0; 2,7 Hz, 1H); 7,01 – 6,97 (m, 2H); 6,38 (s, 2H); 2,89 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H); 2,80 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 2,10 – 2,00 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 166,29; 157,17; 150,93; 145,94; 145,93; 130,53; 129,97; 126,61; 121,79; 119,13; 118,37; 113,93; 111,54; 34,62; 27,87; 22,49; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>2</sub>O<sup>+</sup> (m/z): 311,0946; nalezeno 311,0940

40

7-(4-*terc*-butylchlorfenoxy)-1*H*,2*H*,3*H*-cyklopenta[*b*]chinolin-9-amin (I-62)

45

Výtěžek: 15 %. Hnědá krystalická látka. Teplota tání: 149,5 až 150,2 °C (rozklad sloučeniny). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>): δ 7,62 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H); 7,55 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H); 7,29 – 7,24 (m, 2H); 7,16 (dd, *J* = 9,1; 2,6 Hz, 1H); 6,84 – 6,80 (m, 2H); 2,90 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H); 2,76 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 2,07 (p, *J* = 7,6 Hz, 2H); 1,20 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>): δ 164,63; 155,41; 153,43; 147,50; 145,88; 143,34; 128,99; 127,54; 126,36; 122,10; 118,07; 117,62; 114,80; 114,29; 109,42; 33,76; 30,53; 27,15; 22,23; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sup>+</sup> (m/z): 333,1962; nalezeno 333,1961

50

1-[4-({9-amin-1*H*,2*H*,3*H*-cyklopenta[*b*]chinolin-7-yl}oxy)fenyl]ethan-1-on (I-63)

Výtěžek: 15 %. Hnědá krystalická látka. Teplota tání: 162,5 až 166,8 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,96 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H); 7,94 – 7,90 (m, 2H); 7,77 – 7,72 (m, 1H); 7,36 – 7,30 (m, 1H); 7,09 – 7,08 (m, 1H); 7,01 – 6,97 (m, 1H); 2,91 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H); 2,76 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 2,47 (s, 3H); 2,04 (p, *J* = 7,6 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 19,91; 162,36; 157,79; 150,78; 148,01; 132,02; 131,26; 129,82; 128,94; 123,48; 119,24; 118,32; 117,09; 115,69; 114,57; 113,07; 34,23; 28,13; 27,03; 22,66; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> (m/z): 319,1442; nalezeno 319,1441

7-(3,5-dimethylfenoxy)-1*H*,2*H*,3*H*-cyklopenta[*b*]chinolin-9-amin (I-64)

Výtěžek: 12 %. Hnědá krystalická látka. Teplota tání: 141,2 až 142,5 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>): δ 7,66 – 7,61 (m, 2H); 7,28 – 7,24 (m, 1H); 6,70 – 6,67 (m, 1H); 6,55 – 6,50 (m, 2H); 3,00 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H); 2,80 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 2,19 – 2,10 (m, 8H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>): δ 162,00; 157,30; 154,27; 149,96; 139,72; 128,98; 124,92; 124,86; 123,45; 119,05; 117,62; 116,02; 114,80; 114,61; 109,83; 43,48; 32,82; 27,26; 22,10; 19,98; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sup>+</sup> (m/z): 305,1649; nalezeno 305,1645

7-(2-methylfenoxy)-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-amin (II-57)

Výtěžek: 7 %. Hnědá krystalická látka. Teplota tání: 205,8 až 206,3 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 6,85 – 6,78 (m, 1H); 6,70 – 6,65 (m, 1H); 6,42 – 6,38 (m, 2H); 6,33 – 6,26 (m, 1H); 6,23 – 6,16 (m, 1H); 6,01 – 5,97 (m, 1H); 2,02 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H); 1,69 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H); 1,37 (s, 3H); 1,08 – 0,96 (m, 4H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 153,87; 153,53; 153,47; 150,02; 138,48; 130,48; 128,55; 126,28; 124,91; 123,12; 121,59; 118,05; 116,33; 108,62; 106,57; 30,15; 22,18; 21,27; 21,06; 14,12; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sup>+</sup> (m/z): 305,1649; nalezeno 305,1649

7-(2-methoxyfenoxy)-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-amin (II-58)

Výtěžek: 21 %. Hnědá krystalická látka. Teplota tání: 144,5 až 145,2 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,95 – 7,92 (m, 1H); 7,88 – 7,84 (m, 1H); 7,74 (bs, 1H); 7,35 – 7,31 (m, 1H); 7,24 – 7,17 (m, 2H); 7,08 – 7,03 (m, 1H); 7,01 – 6,96 (m, 1H); 3,74 (s, 3H); 2,93 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H); 2,54 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H); 1,87 – 1,78 (m, 4H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 154,76; 153,06; 152,38; 151,47; 144,41; 136,20; 125,98; 123,89; 123,14; 121,63; 121,35; 116,81; 114,04; 109,33; 108,76; 56,11; 29,68; 23,43; 21,95; 21,59; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> (m/z): 321,1598; nalezeno 321,1596

7-(3-methoxyfenoxy)-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-amin (II-59)

Výtěžek: 45 %. Hnědá krystalická látka. Teplota tání: 152,7 až 153,6 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,05 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H); 7,82 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H); 7,41 – 7,37 (m, 1H); 7,27 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,21 – 7,14 (m, 2H); 6,73 – 6,68 (m, 1H); 6,59 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H); 6,55 – 6,51 (m, 1H); 3,73 (s, 3H); 2,89 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H); 2,55 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H); 1,87 – 1,78 (m, 4H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 161,19; 159,20; 154,69; 152,18; 151,12; 139,97; 130,99; 126,90; 124,24; 117,31; 112,00; 110,03; 109,60; 109,20; 104,21; 55,74; 31,49; 23,72; 22,37; 22,22; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> (m/z): 321,1598; nalezeno 321,1593

7-(4-methylfenoxy)-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-amin hydrochlorid (II-60)

Výtěžek: 13 %. Hnědá krystalická látka. Teplota tání: 268,5 °C (rozklad sloučeniny). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,86 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H); 7,67 – 7,64 (m, 1H); 7,19 (s, 1H); 7,16 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 6,89 – 6,85 (m, 2H); 6,34 (s, 2H); 2,82 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H); 2,54 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H); 2,27 (s, 3H); 1,83 – 1,78 (m, 4H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 156,49; 155,81; 151,66; 148,12; 143,27; 131,81; 130,44; 129,86; 122,00; 117,64; 117,61; 110,88; 109,36; 33,42; 23,81;

22,72; 22,77; 20,9; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sup>+</sup> (m/z): 305,1649; nalezeno 305,1649

7-(4-chlorfenoxy)-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-amin hydrochlorid (II-61)

5

Výtěžek: 58 %. Hnědá krystalická látka. Teplota tání: 296,5 °C (rozklad sloučeniny). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,90 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H); 7,69 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 7,42 – 7,37 (m, 2H); 7,27 – 7,23 (m, 1H); 7,01 – 6,97 (m, 2H); 6,35 (s, 2H); 2,82 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H); 2,54 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H); 1,86 – 1,75 (m, 4H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 157,12; 156,94; 150,81; 148,15; 143,66; 130,21; 129,96; 126,63; 122,11; 119,28; 117,64; 111,34; 109,44; 33,41; 23,82; 22,84; 22,76; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>2</sub>O<sup>+</sup> (m/z): 325,1103; nalezeno 325,1097

10

7-(4-*tert*-butylfenoxy)-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-amin (II-62)

15

Výtěžek: 36 %. Hnědá krystalická látka. Teplota tání: 132,3 až 133,8 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>): δ 7,64 – 7,60 (m, 2H); 7,32 – 7,29 (m, 2H); 7,28 – 7,24 (m, 1H); 6,88 – 6,84 (m, 2H); 2,83 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H); 2,50 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H); 1,88 – 1,78 (m, 4H); 1,22 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>): δ 155,03; 154,08; 154,05; 151,45; 146,28; 138,89; 128,98; 126,49; 125,11; 123,62; 117,85; 117,00; 114,79; 109,41; 109,14; 33,80; 30,61; 30,51; 22,92; 21,99; 21,73; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sup>+</sup> (m/z): 347,2118; nalezeno 347,2114

20

7-(3,5-dimethylfenoxy)-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-amin (II-64)

25

Výtěžek: 40 %. Hnědá krystalická látka. Teplota tání: 155,2 až 156,4 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,91 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H); 7,69 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 7,23 (dd, *J* = 9,0; 2,6 Hz, 1H); 6,73 (s, 1H); 6,57 (s, 2H); 2,84 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H); 2,54 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H); 2,22 (s, 5H); 1,86 – 1,77 (m, 4H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 158,52; 156,51; 151,63; 148,84; 143,03; 139,67; 129,60; 124,71; 123,00; 117,86; 115,43; 111,77; 109,63; 33,34; 24,05; 22,91; 22,86; 21,40; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sup>+</sup> (m/z): 319,1805; nalezeno 319,1803

30

2-fenoxy-6*H*,7*H*,8*H*,9*H*,10*H*-cyklohepta[*b*]chinolin-11-amin hydrochlorid (III-56)

35

Výtěžek: 62 %. Bílá krystalická látka. Teplota tání: 292,8 °C (rozklad sloučeniny). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,90 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H); 7,71 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 7,38 – 7,33 (m, 2H); 7,24 (dd, *J* = 9,0; 2,5 Hz, 1H); 7,11 – 7,06 (m, 1H); 6,99 – 6,96 (m, 2H); 6,39 (s, 2H); 3,01 – 2,95 (m, 2H); 2,83 – 2,76 (m, 2H); 1,83 – 1,76 (m, 2H); 1,66 – 1,60 (m, 2H); 1,59 – 1,52 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 163,57; 158,59; 151,91; 147,47; 143,23; 130,49; 130,33; 123,15; 122,42; 118,98; 117,78; 114,96; 112,37; 39,26; 32,15; 28,14; 27,19; 25,87; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sup>+</sup> (m/z): 305,1649; nalezeno 305,1643

40

2-(2-methoxyfenoxy)-6*H*,7*H*,8*H*,9*H*,10*H*-cyklohepta[*b*]chinolin-11-amin (III-58)

45

Výtěžek: 23 %. Hnědá krystalická látka. Teplota tání: 132,3 až 133,6 °C (rozklad sloučeniny). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,97 – 7,93 (m, 2H); 7,38 – 7,34 (m, 1H); 7,26 – 7,19 (m, 2H); 7,09 – 7,06 (m, 1H); 7,02 – 6,97 (m, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,18 – 3,10 (m, 2H); 2,90 – 2,83 (m, 2H); 1,87 – 1,80 (m, 2H); 1,73 – 1,67 (m, 2H); 1,60 – 1,52 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 158,24; 155,55; 152,83; 151,52; 144,14; 129,80; 126,19; 123,14; 121,67; 121,56; 119,21; 117,49; 115,70; 114,68; 114,07; 109,17; 56,13; 34,22; 31,47; 26,88; 26,05; 25,04; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> (m/z): 335,1755; nalezeno 335,1755

50

2-(3-methoxyfenoxy)-6*H*,7*H*,8*H*,9*H*,10*H*-cyklohepta[*b*]chinolin-11-amin (III-59)

55

Výtěžek: 23 %. Hnědá krystalická látka. Teplota tání: 126,5 až 127,2 °C (rozklad sloučeniny). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,11 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H); 7,97 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H); 7,74 (bs, 1H); 7,53 – 7,48 (m, 1H); 7,32 – 7,27 (m, 1H); 6,76 – 6,72 (m, 1H); 6,64 – 6,60 (m, 1H); 6,58 – 6,53

(m, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,15 – 3,10 (m, 2H); 2,88 – 2,84 (m, 2H); 1,87 – 1,80 (m, 2H); 1,73 – 1,66 (m, 2H); 1,60 – 1,54 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 161,24; 159,52; 158,80; 153,48; 152,08; 131,09; 125,11; 124,74; 117,74; 114,90; 112,52; 110,32; 109,57; 104,54; 55,78; 49,06; 35,07; 31,56; 27,02; 26,20; 25,14; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> (m/z): 335,1755; nalezeno 335,1755

2-(4-methylfenoxy)-6*H*,7*H*,8*H*,9*H*,10*H*-cyklohepta[b]chinolin-11-amin hydrochlorid (III-60)

Výtěžek: 28 %. Šedá krystalická látka. Teplota tání: 310,7 °C (rozklad sloučeniny). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,83 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H); 7,67 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H); 7,19 (dd, *J* = 9,0; 2,5 Hz, 1H); 7,15 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 6,89 – 6,85 (m, 2H); 6,31 (s, 2H); 2,99 – 2,94 (m, 2H); 2,81 – 2,76 (m, 2H); 2,27 (s, 3H); 1,83 – 1,75 (m, 2H); 1,66 – 1,59 (m, 2H); 1,58 – 1,52 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 163,15; 155,84; 152,17; 146,82; 143,05; 131,99; 130,46; 130,13; 121,72; 118,64; 117,79; 114,61; 111,37; 31,86; 27,89; 26,91; 25,52; 20,47; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sup>+</sup> (m/z): 319,1805; nalezeno 319,1798

2-(4-chlorfenoxy)-6*H*,7*H*,8*H*,9*H*,10*H*-cyklohepta[b]chinolin-11-amin hydrochlorid (III-61)

Výtěžek: 51 %. Hnědá krystalická látka. Teplota tání: 298,5 °C (rozklad sloučeniny). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,11 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H); 7,96 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H); 7,61 (dd, *J* = 9,1; 2,5 Hz, 1H); 7,46 – 7,42 (m, 2H); 7,08 – 7,05 (m, 2H); 3,12 – 3,09 (m, 2H); 2,86 – 2,82 (m, 2H); 1,83 – 1,79 (m, 2H); 1,71 – 1,66 (m, 2H); 1,57 – 1,50 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 157,95; 156,12; 154,49; 154,33; 133,91; 130,64; 128,37; 126,49; 122,67; 120,42; 117,37; 115,02; 112,34; 33,77; 31,32; 26,59; 25,86; 24,91; HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup>: vypočítáno pro C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>2</sub>O<sup>+</sup> (m/z): 339,1259; nalezeno 339,1254

Příklad 3: Testování *in vitro*: inhibice lidských enzymů AChE a BChE sloučeninami podle vynálezu

Vybraní zástupci byli zkoumáni pro svůj inhibiční potenciál vůči lidským enzymům AChE (*hAChE*) a BChE (*hBChE*). Výsledky testů jsou uvedeny v tabulce 4.

*In vitro* aktivita vybraných kandidátů byla stanovena s použitím Ellmanovy metody podle dříve publikovaného protokolu (POHANKA, M., D. JUN AND K. KUČA Improvement of acetylcholinesterase-based assay for organophosphates in way of identification by reactivators. *Talanta*, Oct 15 2008, 77(1), 451-454

Tabulka 4. Výsledky stanovení inhibice *hAChE* a *hBChE* pro vybrané struktury obecného vzorce I

sloučenina	AChE IC <sub>50</sub> ± SEM (μM) <sup>a</sup>	BChE IC <sub>50</sub> ± SEM (μM) <sup>a</sup>	SI <sup>b</sup>
I-56	6,42 ± 0,15	2,93 ± 0,08	0,46
I-60	8,36 ± 0,19	7,34 ± 0,20	0,88
I-61	5,07 ± 0,08	3,60 ± 0,07	0,71
II-60	3,29 ± 0,08	1,95 ± 0,05	0,59
II-61	2,92 ± 0,09	3,32 ± 0,11	1,14
III-56	5,36 ± 0,10	1,40 ± 0,05	0,26
III-60	3,79 ± 0,08	2,78 ± 0,10	0,73
III-61	4,22 ± 0,11	1,85 ± 0,06	0,44

<sup>a</sup> Uvedené výsledky jsou průměrnou hodnotou alespoň tří experimentů. <sup>b</sup> Index selektivity (SI) pro *hAChE* je vyjádřen poměrem *hBChE* IC<sub>50</sub>/*hAChE* IC<sub>50</sub>.

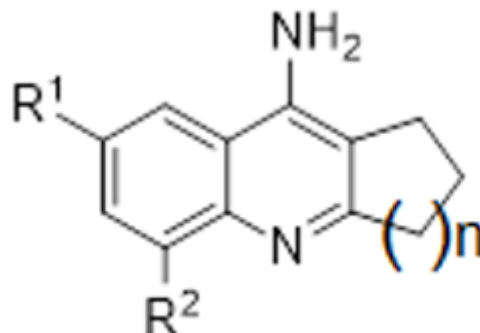
Příklad 4: Testování *in vitro*: stanovení inhibiční aktivity pro GluN1/GluN2A a GluN1/GluN2B podjednotku NMDAR

- 5 Inhibiční aktivita testovaných sloučenin vůči NMDAR, konkrétně GluN1/GluN2A a GluN1/GluN2B byla testována pomocí techniky „whole-cell patch clamp“ na buňkách linie HEK293 exprimující tyto podjednotky NMDARs podle dříve publikovaného protokolu (KANIAKOVA, M., L. KLETECKOVA, K. LICHNEROVA, K. HOLUBOVA, K. SKRENKOVA, M. KORINEK, J. KRUSEK, T. SMEJKALOVA, J. KORABECNY, K. VALES, O. SOUKUP AND M. HORAK 7-Methoxyderivative of tacrine is a ‘foot-in-the-door’ open-channel blocker of GluN1/GluN2 and GluN1/GluN3 NMDA receptors with neuroprotective activity *in vivo*. *Neuropharmacology*, 2018, 140, 217-232.). Testována byla inhibiční schopnost při udržovacím potenciálu -60 mV a při udržovacím potenciálu +40 mV.
- 10
- 15 Tabulka 5. Výsledky stanovení afinity pro GluN1/GluN2A a GluN1/GluN2B NMDAR pro vybrané struktury obecného vzorce I a referenční sloučeniny takrinu

sloučenina	GluN1/GluN2A (-60 mV) IC <sub>50</sub> ± SEM (μM)	GluN1/GluN2A (+40 mV) *IC <sub>50</sub> ± SEM	GluN1/GluN2B (-60 mV) IC <sub>50</sub> ± SEM (μM)	GluN1/GluN2B (+40 mV) *IC <sub>50</sub> ± SEM
Takrin	9,1 ± 0,5	*84,6 ± 1,6	19,7 ± 1,8	*168,8 ± 9,3
I-56	6,92 ± 0,86	*21,93 ± 1,13	2,16 ± 0,19	*2,04 ± 0,22
I-61	11,29 ± 0,61	*17,07 ± 1,56	9,37 ± 1,11	*10,43 ± 2,20
II-60	10,97 ± 0,98	*30,56 ± 2,37	4,53 ± 0,77	*4,82 ± 0,73
II-61	12,33 ± 0,77	*19,00 ± 2,07	5,47 ± 0,76	*5,85 ± 0,93
III-56	5,85 ± 0,22	*28,28 ± 1,12	1,64 ± 0,15	*1,05 ± 0,13
III-60	63,05 ± 14,66	---	18,84 ± 2,67	*25,56 ± 5,92
III-61	69,41 ± 7,88	---	24,16 ± 3,03	*31,32 ± 5,51

## PATENTOVÉ NÁROKY

## 1. Takrinové deriváty obecného vzorce I



(I),

kde

n je 1, 2 nebo 3,

R<sup>1</sup> je vybráno ze skupiny fenoxo; 1-CH<sub>3</sub>-fenoxo; 1-OCH<sub>3</sub>-fenoxo; 2-OCH<sub>3</sub>-fenoxo; 3-CH<sub>3</sub>-fenoxo;R<sup>2</sup> je -H;příčemž pokud je R<sup>1</sup> fenoxo, nesmí n být 2,

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli s alkalickými kovy, amoniakem či aminy, nebo jejich adiční soli s kyselinami.

2. Takrinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1 a jejich farmaceuticky přijatelné soli s alkalickými kovy, amoniakem či aminy, nebo jejich adiční soli s kyselinami, pro použití jako léčivo.

3. Takrinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1 a jejich farmaceuticky přijatelné soli s alkalickými kovy, amoniakem či aminy, nebo jejich adiční soli s kyselinami, pro použití pro léčbu demence nebo neurodegenerativní choroby inhibicí cholinesteras a současně antagonistickým působením proti NMDAR.

4. Takrinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1 a jejich farmaceuticky přijatelné soli s alkalickými kovy, amoniakem či aminy, nebo jejich adiční soli s kyselinami, pro použití pro léčbu demence nebo neurodegenerativní choroby.

5. Takrinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1 a jejich farmaceuticky přijatelné soli s alkalickými kovy, amoniakem či aminy, nebo jejich adiční soli s kyselinami pro použití při léčbě Alzheimerovy choroby nebo demence s Lewyho tělísky nebo v terapii vaskulární demence v kombinaci s demencí s Lewyho tělísky nebo v terapii vaskulární demence v kombinaci s Parkinsonovou či Alzheimerovou chorobou.

6. Farmaceutický přípravek **vyznačující se tím**, že obsahuje alespoň jeden takrinový derivát obecného vzorce I podle nároku 1 a alespoň jeden farmaceuticky přijatelný nosič.