

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

Zveřejněná podle §31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2016-15

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/473 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **14.01.2016**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **01.03.2017**
(Věstník č. 9/2017)

(71) Přihlašovatel:

Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec
Králové - Nový Hradec Králové, CZ

(72) Původce:

PharmDr. Jan Korábečný, Ph.D., Hrádek, CZ
PharmDr. Ondřej Soukup, Ph.D., Kosmonosy, CZ
Mgr. Katarína Špilovská, Revúca 05 001, SK
prof. Ing. Kamil Kuča, Ph.D., Hradec Králové, CZ
doc. PharmDr. Daniel Jun, Ph.D., Hradec Králové,
CZ

(74) Zástupce:

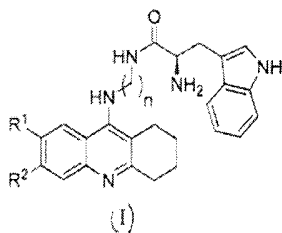
INVENTIA s.r.o., RNDr. Kateřina Hartvichová, Na
Bělidle 3, 150 00 Praha 5

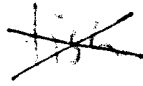
(54) Název přihlášky vynálezu:

**Konjugáty na bázi takrinu a tryptofanu,
způsob jejich přípravy a jejich použití**

(57) Anotace:

Předkládané řešení poskytuje nové konjugáty na bázi
takrinu a tryptofanu obecného vzorce I, a jejich
farmaceuticky přijatelné soli s alkalickými kovy,
amoniakem či aminy, nebo jejich adiční soli s kyselinami,
kde n je 2 až 8, R^1 je $O(C_1-C_4)$ alkyl nebo H a R^2 je H, Cl
nebo Br, přičemž platí, že pokud je R^1 OCH_3 , R^3
současně nemůže být Cl. Dále poskytuje způsob jejich
přípravy a jejich léčebné použití.





Konjugáty na bázi takrinu a tryptofanu, způsob jejich přípravy a jejich použití

Oblast techniky

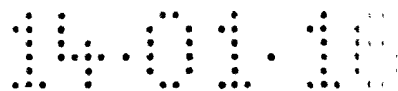
Vynález se týká nových konjugátů na bázi takrinu a tryptofanu, způsobu jejich přípravy a jejich léčebného použití.

Dosavadní stav techniky

Alzheimerova nemoc (AD) je nejčastější běžnou formou demence a je charakterizována jako progresivní neurodegenerativní onemocnění s mnohostrannou patogenezi. Symptomy AD zahrnují vážné poruchy paměti, progresivní zhoršené kognitivní schopnosti, zhoršený úsudek, změny osobnosti, dezorientace, zhoršení denních aktivit a ztrátu jazykových schopností. Molekulární etiologie AD není v současné době zcela prozkoumána. Histopatologie onemocnění se projevuje akumulací intracelulárních nerozpustných usazenin zejména amyloidu β ($A\beta$) s následnou tvorbou neuritických plaků jakož i přítomností neurofibrilárních spletců, složených z hyperfosforylovaného τ -proteinu v některých oblastech mozku asociovaných s učením a pamětí, včetně hippocampu. $A\beta$ je produktem proteolytického zpracování svého prekurzoru (APP), které je výsledkem následného štěpení pomocí β - a γ -sekretasy.

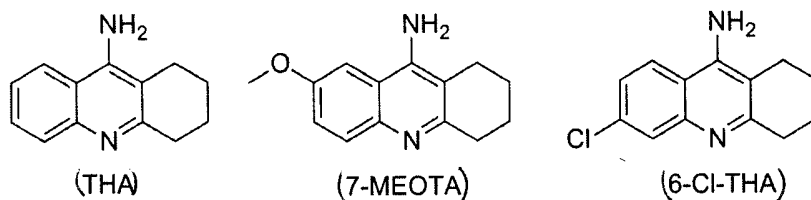
Multifaktoriální charakter AD podnítl výzkum v oblasti ligandů s multifunkčním charakterem (MTDL) jako derivátů pro léčbu tohoto onemocnění. MTDL jsou sloučeniny, které jsou účinné při léčbě komplexních onemocnění díky své schopnosti interakce s různými cíli podezřelými z patogeneze onemocnění. Myšlenka, že multifaktoriální léčiva budou účinnější než léčiva určená pro jediný cíl vzešla ze snahy o porozumění působení různých léčiv, např. antipsychotických. Strategie MTDL vedla nedávno k objevu několika potenciálních léčiv tohoto onemocnění a pravděpodobně reprezentuje lepší farmakologický nástroj k potlačení multifaktoriální povahy AD a ke zpomalení postupu onemocnění.

Nejužívanější koncept vývoje léčiv pro AD je cholinergní hypotéza. Další teorie patogeneze AD zahrnují hypotézu amyloidní kaskády nebo oxidativního stresu spojeného s tvorbou volných kyslíkových radikálů, které vykreslují mnohem více spletitý scénář. Pacienti s AD vykazují některé zvláštnosti, jako například sníženou aktivitu cholinacetyltransferasy (ChAT,



E.C. 2.3.1.6). Tento enzym zodpovídá za syntézu acetylcholinu (ACh). Současně je zejména v raných stádiích onemocnění zvýšena aktivita acetylcholinesterasy (AChE, E.C. 3.1.1.7) a butyrylcholinesterasy (BChE, E.C. 3.1.1.8). Tyto enzymy jsou naopak zodpovědné za rozklad neuromediátoru ACh. Inhibitory cholinesteras představují dodnes nejčastější strategii léčby AD, nepřímo zvyšují nabídku ACh na synapsích neuronů a tím přispívají k cholinergní transmissi, což se navenek projevuje zlepšením kognitivních funkcí. Principem jejich účinku je vazba do aktivní části enzymu, v případě AChE se mohou vázat na katalytické aktivní (CAS) nebo periferní anionické (PAS) místo nebo na obě místa enzymu současně, v takovém případě hovoříme o duálním účinku. Jako první neselektivní inhibitor cholinesteras byl v roce 1993 schválen takrin (THA, Obrázek 1) pro léčbu AD, ale od jeho použití bylo později upuštěno pro jeho gastrointestinální vedlejší účinky a hepatotoxicitu (Dejmek, L., *Drug. Future*. **1990**, *15*, 126). Jeho 7-methoxy derivát (7-MEOTA, Obrázek 1) se také projevil jako aktivní inhibitor ChE, ale s podstatně menšími nežádoucími účinky ve srovnání s takrinem (Watkins, P.B.; Zimmerman, H.J.; Knapp, M.J.; Gracon, S.I.; Lewis, K.W., *JAMA – J. Am. Med. Assoc.* **1994**, *271*, 992–998; Patocka, J.; Jun, D.; Kuca, K., *Curr. Drug. Metab.* **2008**, *9*, 332–335; Korabecny, J.; Musilek, K.; Zemek, F.; Horova, A.; Holas, O.; Nepovimova, E.; Opletalova, V.; Hroudova, J.; Fisar, Z.; Jung, Y.S.; Kuca, K., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 6563–6566; Korabecny, J.; Musilek, K.; Holas, O.; Nepovimova, E.; Jun, D.; Zemek, F.; Opletalova, V.; Patocka, J.; Dohnal, V.; Nachon, F.; Hroudova, J.; Fisar, Z.; Kuca, K., *Molecules*. **2010**, *15*, 8804–8812; Korabecny, J.; Musilek, K.; Holas, O.; Binder, J.; Zemek, F.; Marek, J.; Pohanka, M.; Opletalova, V.; Dohnal, V.; Kuca, K., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6093–6095; Korabecny, J.; Holas, O.; Musilek, K.; Pohanka, M.; Opletalova, V.; Dohnal, V.; Kuca, K., *Lett. Org. Chem.* **2010**, *7*, 327–331). Toxicita 6-chlorotakrinu (Obrázek 1) je s takrinem srovnatelná, nicméně tato sloučenina dosahuje podstatně vyšší inhibiční účinnosti než takrin (Galdeano, C.; Viayna, E.; Sola, I.; Formosa, X.; Camps, P.; Badia, A.; Clos, M. V.; Relat, J.; Ratia, M.; Bartolini, M.; Mancini, F.; Andrisano, V.; Salmona, M.; Minguillon, C.; Gonzalez-Munoz, G. C.; Rodriguez-Franco, M. I.; Bidon-Chanal, A.; Luque, F. J.; Munoz-Torrero, D., *J Med Chem* **2012**, *55*, 661-669). V současné době jsou schváleny ještě další tři inhibitory AChE pro léčbu AD – donepezil, galantamin a rivastigmin (Polinsky, R., *Clin. Ther.* **1998**, *20*, 634–647; Bryson, H.M.; Benfield, P., *Drugs. Aging.* **1997**, *10*, 234–239; Scott, L.J.; Goa, K.L., *Drugs.* **2000**, *60*, 1095–1122). Tyto inhibitory AChE se používají pro mírná až střední stádia AD. Dále byl pro léčbu AD schválen memantin, nekompetitivní antagonist působící na *N*-methyl-D-aspartátových receptorech, který zabraňuje glutamatergní

excitotoxicitě při patogenezi AD (Parsons, C. G.; Danysz, W.; Quack, G., *Neuropharmacology*. **1999**, *38*, 735-767).



Obrázek 1: Takrinové inhibitory cholinesteras.

L-Tryptofan (TRP) je esenciální aminokyselina, která vystupuje jako prekurzor 5-hydroxytryptaminu (5-HT). Syntéza 5-HT a jeho dostupnost v organismu je tedy dána příjmem TRP. Je známo, že hippocampus hraje důležitou roli při krátkodobé paměti a prostorové paměti. Bylo zjištěno, že u pacientů s AD způsobuje snížený přísun TRP další zhoršení kognitivních funkcí. Výzkumníci zjistili, že zvýšený příjem TRP snižuje intraneuronální akumulaci $A\beta$ v hippocampusu u transgenního modelu myši s AD (Noristari, H.N.; Verkhratsky, A.; Rodriguez, J.J., *Aging. Cell*. **2012**, *11*, 810-822). Kromě schopnosti TRP zvýšit inhibiční aktivitu prostřednictvím interakce s PAS AChE, disponuje tento indolový derivát silným anti-amyloidním potenciálem. Toto zjištění bylo popsáno skupinou vědeckých pracovníků pod vedením Dr. Scherzer-Attali v roce 2012 (Scherzer-Attali, R.; Schaltiel-Karyo, R.; Adalist, Y.H.; Segal, D.; Gazit, E., *Proteins*. **2012**, *80*, 1962-1973). Tato skupina rovněž připravila sérii naftochinon-tryptofanových hybridů se schopností inhibovat fibrilizaci a oligomerizaci amyloidu $A\beta$ *in vitro* a *in vivo*.

Dosud však nejsou na trhu léčiva na bázi takrinových duálních inhibitorů cholinesteras pro léčbu AD, která by byla schopná působit nejen inhibicí AChE a nepřímo tím zlepšovat kognitivní projevy u pacientů s AD, ale i inhibovat agregaci $A\beta$ přímou interakcí s tímto amyloidním proteinem a/nebo inhibicí AChE-indukované agregace $A\beta$.

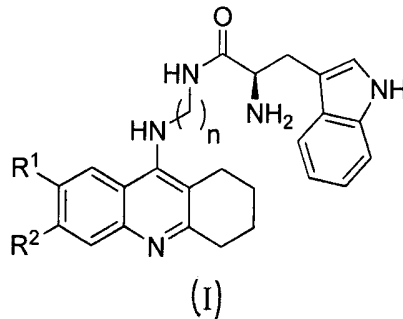
Podstata vynálezu

Předkládaný vynález řeší problémy stavu techniky tím, že předkládá nová multifaktoriální léčiva se schopností interferovat s různými patologickými mechanismy Alzheimerovy choroby (AD) a způsob jejich přípravy. Je všeobecně známo, že inhibitory acetylcholinesterasy (AChE) jsou považovány za účinné u pacientů trpících AD. Způsobují

dočasné zlepšení chování, zpomalují zhoršující se kognitivní funkce zvyšováním hladiny acetylcholinu (ACh) v mozku u pacientů s AD. Některé studie naznačují také důležitost enzymu butyrylcholinesterasy (BChE) pro zajištění cholinergní funkce v průběhu AD, kdy hladina AChE klesá, zatímco hladina BChE může být mírně zvýšena. BChE rovněž přebírá roli AChE. Předkládaný vynález se týká tří sérií nových inhibitorů cholinesteras pro výrobu léčiva multifunkčního charakteru pro AD. Hlavními farmakofory jsou takriny (7-methoxytakrin, takrin, 6-chlorotakrin) ve spojení s *L*-tryptofanem. Připojením *L*-tryptofanu uhlíkem v poloze 3 indolové skupiny se zvýší inhibiční potenciál těchto derivátů. Kromě schopnosti inhibovat obě cholinesterasy mají nově připravené inhibitory také antioxidační i anti-amyloidní působení.

Předmětem tohoto vynálezu jsou nově připravené konjugáty na bázi takrinu a tryptofanu jako duální inhibitory cholinesteras AChE a BChE.

Předmětem tohoto vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I,



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

kde n je 2 až 8, R^1 je $O(C_1-C_4)$ alkyl nebo H a R^2 je H, Cl nebo Br, přičemž $O(C_1-C_4)$ alkylem se rozumí OMe, OEt, OPr, OⁱPr, OⁿBu, O^tBu a OⁱBu, s výhodou je $O(C_1-C_4)$ alkylem OMe.

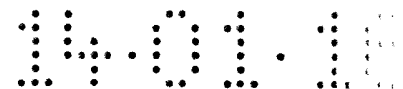
Zároveň platí, že pokud je R^1 OCH₃, R^2 současně nemůže být Cl.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou s výhodou vybrány ze skupiny uvedené v Tabulce 1.

Tabulka 1

Číslo sloučeniny	n	R ¹	R ²	Název sloučeniny
53	2	OCH ₃	H	<i>N</i> -(2-(7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-

				-ylamino)ethyl-2-amino-3-(1 <i>H</i> -indol-3-yl) propylamid
54	3	OCH ₃	H	<i>N</i> -(2-(7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)propyl-2-amino-3-(1 <i>H</i> -indol-3-yl) propylamid
55	4	OCH ₃	H	<i>N</i> -(2-(7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)butyl-2-amino-3-(1 <i>H</i> -indol-3-yl) propylamid
56	5	OCH ₃	H	<i>N</i> -(2-(7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)pentyl-2-amino-3-(1 <i>H</i> -indol-3-yl) propylamid
57	6	OCH ₃	H	<i>N</i> -(2-(7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)hexyl-2-amino-3-(1 <i>H</i> -indol-3-yl) propylamid
58	7	OCH ₃	H	<i>N</i> -(2-(7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)heptyl-2-amino-3-(1 <i>H</i> -indol-3-yl) propylamid
59	8	OCH ₃	H	<i>N</i> -(2-(7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)octyl-2-amino-3-(1 <i>H</i> -indol-3-yl) propylamid
60	2	H	H	<i>N</i> -(2-(1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)ethyl-2-amino-3-(1 <i>H</i> -indol-3-yl) propylamid
61	3	H	H	<i>N</i> -(2-(1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)propyl-2-amino-3-(1 <i>H</i> -indol-3-yl) propylamid
62	4	H	H	<i>N</i> -(2-(1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)butyl-2-amino-3-(1 <i>H</i> -indol-3-yl) propylamid
63	5	H	H	<i>N</i> -(2-(1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)pentyl-2-amino-3-(1 <i>H</i> -indol-3-yl) propylamid
64	6	H	H	<i>N</i> -(2-(1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)hexyl-2-amino-3-(1 <i>H</i> -indol-3-yl) propylamid
65	7	H	H	<i>N</i> -(2-(1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)heptyl-2-amino-3-(1 <i>H</i> -indol-3-yl) propylamid
66	8	H	H	<i>N</i> -(2-(1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)octyl-2-amino-3-(1 <i>H</i> -indol-3-yl) propylamid
67	2	H	Cl	<i>N</i> -(2-(6-chlor-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)ethyl-2-amino-3-(1 <i>H</i> -indol-3-yl) propylamid
68	3	H	Cl	<i>N</i> -(2-(6-chlor-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)propyl-2-amino-3-(1 <i>H</i> -indol-3-yl) propylamid
69	4	H	Cl	<i>N</i> -(2-(6-chlor-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)butyl-2-



				-amino-3-(1 <i>H</i> -indol-3-yl) propylamid
70	5	H	Cl	<i>N</i> -(2-(6-chlor-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)pentyl-2-amino-3-(1 <i>H</i> -indol-3-yl) propylamid
71	6	H	Cl	<i>N</i> -(2-(6-chlor-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)hexyl-2-amino-3-(1 <i>H</i> -indol-3-yl) propylamid
72	7	H	Cl	<i>N</i> -(2-(6-chlor-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)heptyl-2-amino-3-(1 <i>H</i> -indol-3-yl) propylamid
73	8	H	Cl	<i>N</i> -(2-(6-chlor-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)octyl-2-amino-3-(1 <i>H</i> -indol-3-yl) propylamid

Dále je předmětem vynálezu způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I (Schéma 1), při němž v prvním kroku reagují 9-chlorotakriny za přítomnosti fenolu na příslušné diaminotakriny. Ve druhém kroku reagují tyto diaminotakriny s Boc- chráněným tryptofanem, přičemž vzniknou konjugáty analogů takrinu s tryptofanem mající Boc- chráněnou NH₂ skupinu. V posledním kroku dojde k odstranění Boc- chránící skupiny za vzniku látek obecného vzorce I (Schéma 1, kde i) fenol, 120 až 130 °C; ii) Et₃N, BOP, DMF, RT; iii) HCl, MeOH, RT).

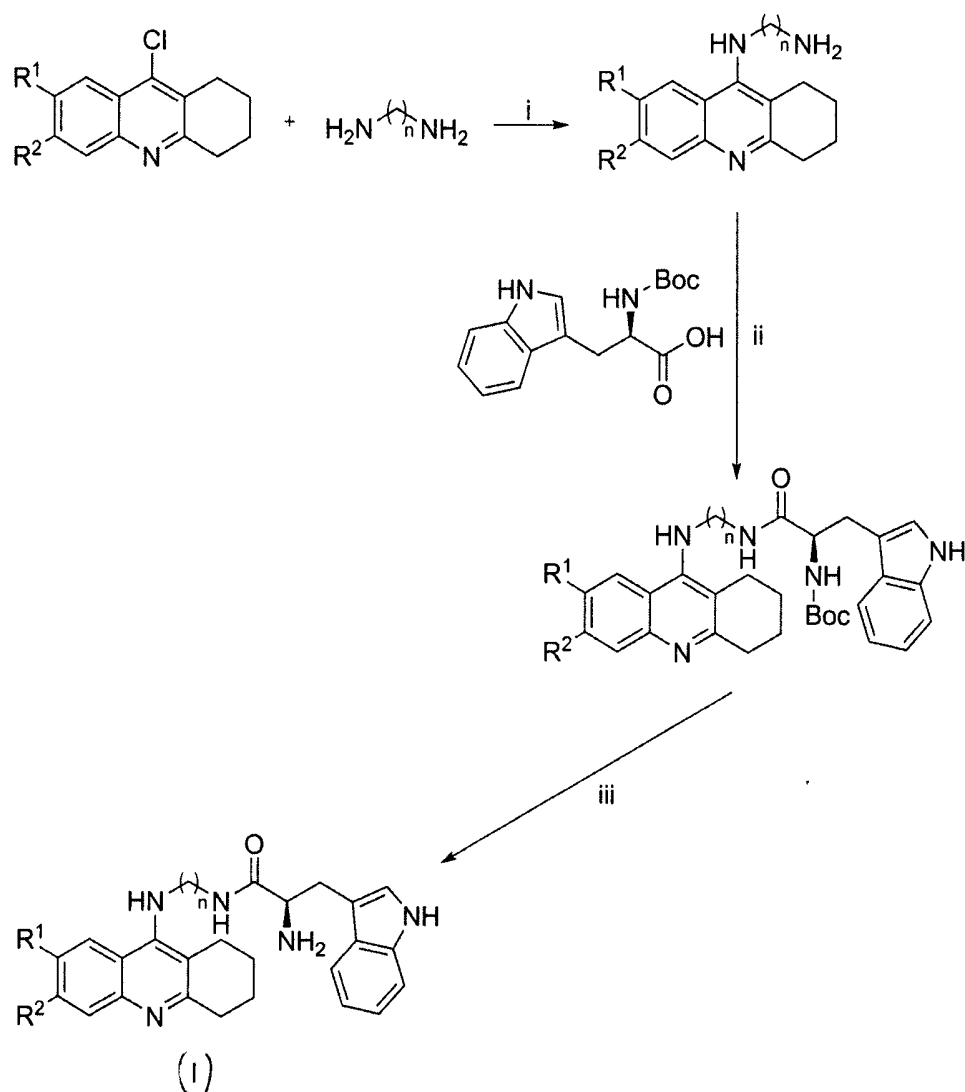


Schéma 1

Dále jsou předmětem tohoto vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, kde n je 2 až 8, R^1 je $O(C_1-C_4)$ alkyl nebo H a R^2 je H, Cl nebo Br, přičemž platí, že pokud je R^1 OCH_3 , R^2 současně nemůže být Cl, a jejich farmaceuticky přijatelné soli s alkalickými kovy, amoniakem či aminy, nebo jejich adiční soli s kyselinami, pro použití pro inhibici cholinesteras, zejména AChE a/nebo BChE.

Předmětem tohoto vynálezu jsou rovněž sloučeniny obecného vzorce I, kde n je 2 až 8, R^1 je $O(C_1-C_4)$ alkyl nebo H a R^2 je H, Cl nebo Br, přičemž platí, že pokud je R^1 OCH_3 , R^2 současně nemůže být Cl, a jejich farmaceuticky přijatelné soli s alkalickými kovy, amoniakem či aminy, nebo jejich adiční soli s kyselinami, pro použití jako antioxidanty a/nebo anti-amyloidní sloučeniny.

Předmětem tohoto vynálezu jsou rovněž sloučeniny obecného vzorce I, kde n je 2 až 8, R^1 je $O(C_1-C_4)$ alkyl nebo H a R^2 je H, Cl nebo Br, přičemž platí, že pokud je R^1 OCH_3 , R^2 současně nemůže být Cl, a jejich farmaceuticky přijatelné soli s alkalickými kovy, amoniakem či aminy, nebo jejich adiční soli s kyselinami, pro použití jako léčivo.

Předmětem vynálezu jsou dále sloučeniny obecného vzorce I, kde n je 2 až 8, R^1 je $O(C_1-C_4)$ alkyl nebo H a R^2 je H, Cl nebo Br, přičemž platí, že pokud je R^1 OCH_3 , R^2 současně nemůže být Cl, a jejich farmaceuticky přijatelné soli s alkalickými kovy, amoniakem či aminy, nebo jejich adiční soli s kyselinami, pro použití při léčení Alzheimerovy nemoci a/nebo demence.

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.

uskutečnění Příklady provedení vynálezu

Vynález je popsán v následujících příkladech, které nijak neomezují jeho rozsah.

Obecné chemické metody

7-methoxytakrin (7-MEOTA) byl připraven dle literatury (Bolognesi, M. L.; Minarini, A.; Tumiatti, V.; Melchiorre, C., *Mini. Rev. Med. Chem.* **2006**, 6, 1269-1274). Ostatní reagenty byly získány komerčně od firmy Sigma-Aldrich (Praha, ČR).

Veškeré experimenty probíhaly v ochranné atmosféře dusíku (Schéma 2, kde i) fenol, 125^{až} 130 °C; ii) Et_3N , Boc_2O , MeOH, dusíková atmosféra, laboratorní teplota; iii) Et_3N , BOP, DMF, laboratorní teplota; iv) HCl, MeOH, laboratorní teplota).

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).

Pro stanovení hmotnostní spektrometrie byl využitý 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.

^1H -NMR a ^{13}C -NMR spektra byla naměřena pomocí Varian S500 spektrometru (500 a 126 MHz) nebo Varian Mercury-Vx BB 300 (300 a 75 MHz) v D_2O , methanolu- d_4 nebo hexadeuteriodimethylsulfoxidu ($\text{DMSO-}d_6$; 2,50 (D), 39,7 (C) ppm) s použitím tetramethylsilanu (TMS) jako interního standardu (= 0 ppm pro obě jádra). Multiplicity spinů jsou označeny jako s (singlet), d (dublet), t (triplet) nebo m (multiplet). Chemické posuny jsou udávány v ppm (parts per milion, δ) vzhledem k TMS. Přiřazení chemických posunů vychází ze standardních NMR experimentů (^1H , ^{13}C , ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC, HMBC, DEPT).

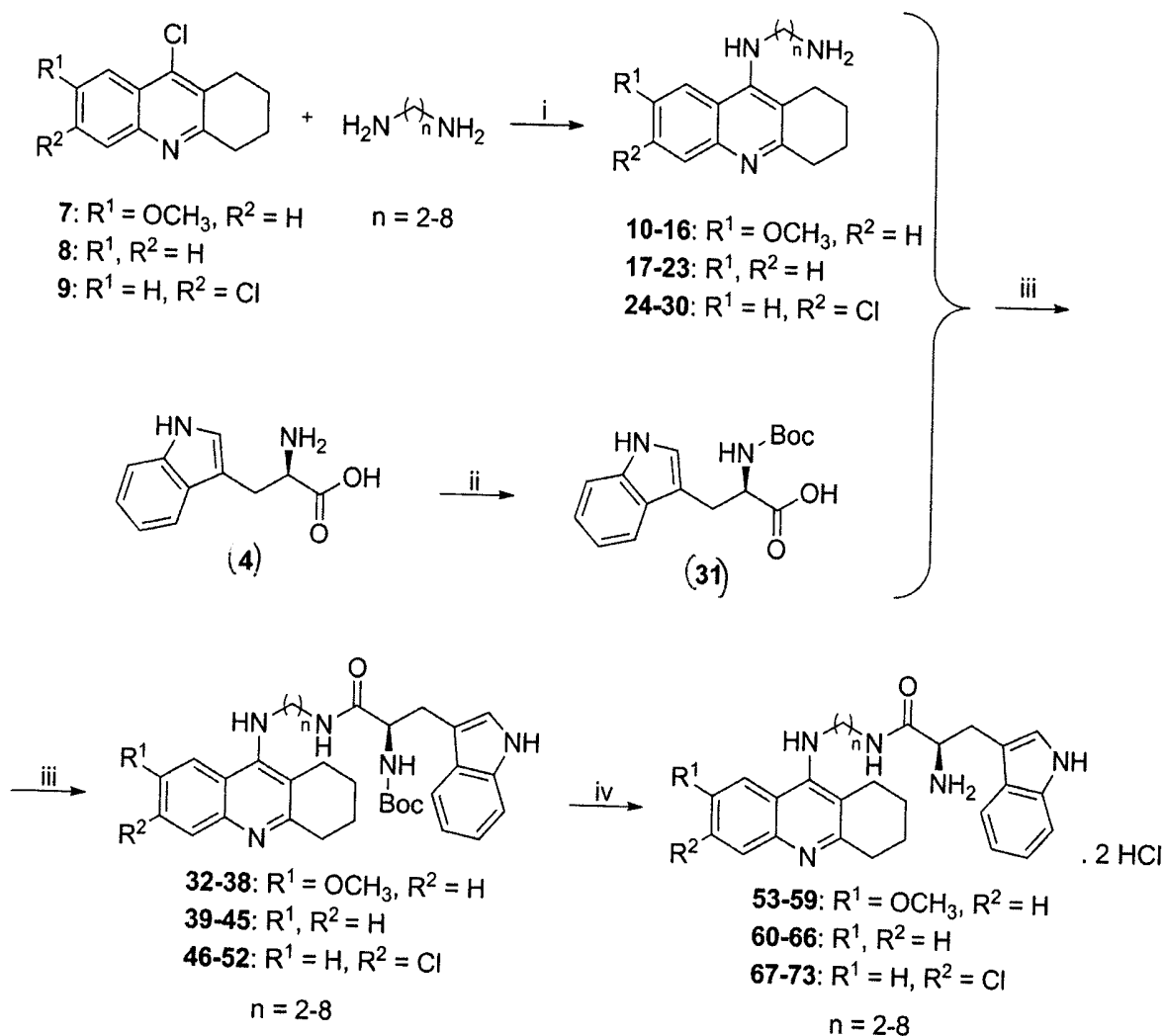
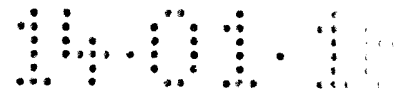


Schéma 2

Příklad 1

Postup pro přípravu *N*-(7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-yl)alkan-1,ω-diaminů (10-16), *N*-(1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-yl)alkan-1,ω-diaminů (17-23) a *N*-6-chloro-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-yl)alkan-1,ω-diaminů (24-30) (Bolognesi, M. L.; Minarini, A.; Tumiatti, V.; Melchiorre, C., *Mini. Rev. Med. Chem.* **2006**, *6*, 1269-1274; Hu, M. K.; Wu, L. J.; Hsiao, G.; Yen, M. H.; *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2277-2282; Spilovska, K.; Korabecny, J.; Kral, J.; Horova, A.; Musilek, K.; Soukup, O.; Drtinova, L.; Gazova, Z.; Siposova, K.; Kuca, K.; *Molecules.* **2013**, *18*, 2397-2418)

Látky byly připraveny podle Schématu 2. Směs fenolu (18 mmol) a látky 7, 8 nebo 9 (2,01 mmol) byla zahřívána na 80 až 90 °C až do vzniku tekuté kapaliny. K reakční směsi byl potom přidán alkyldiamin (12 mmol) a směs byla zahřívána na 125 až 130 °C po dobu 2 až 4 hodin. Po vychladnutí byla reakční směs nalita do 20% NaOH a extrahována



dichlormethanem. Organická složka byla promyta solankou a vodou a sušena síranem sodným. Po odpaření za sníženého tlaku byl intermediát 10×30 čišťen sloupcovou chromatografií (EtOAc:MeOH:Et₃N, 8:1:0,2). Výtěžek: 70,0 až 90,0 %.

Příklad 2

Postup pro přípravu chráněného *N*-[(*tert*-butoxy)karbonyl]-*L*-tryptofanu (31) (Franzen, H.; Grehn, L.; Ragnarsson, U., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1699-1700)

Sloučenina byla připravena podle Schématu 2. Směs *L*-tryptofanu (4.89 mmol), triethylaminu (9,79 mmol) a di-*tert*-butyldikarbonátu (Boc₂O, 6,36 mmol) byla míchána v methanolu v atmosféře dusíku při laboratorní teplotě po dobu 24 hodin. Po odpaření methanolu za sníženého tlaku byl izolován produkt *N*-[(*tert*-butoxy)karbonyl]-*L*-tryptofan ve výtěžku 87 %.

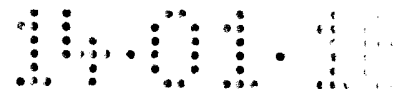
Příklad 3

Postup pro přípravu *tert*-butyl 1-(2-(7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)alkylkarbamoyl)-2-(1*H*-indol-3-yl) ethylkarbamátů (32-38), *tert*-butyl 1-(2-(1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)alkylkarbamoyl)-2-(1*H*-indol-3-yl) ethylkarbamátů (39-45) a *tert*-butyl 1-(2-(6-chlor-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)alkylkarbamoyl)-2-(1*H*-indol-3-yl) ethylkarbamátů (46-52)

Sloučeniny byly připraveny podle Schématu 2. Ke směsi *N*-[(*tert*-butoxy)karbonyl]-*L*-tryptofanu (31, 1,59 mmol) rozpuštěnému v suchém *N,N*-dimethylformamide (10 ml) byl přidán triethylamin (4,14 mmol) a směs byla míchána při laboratorní teplotě pod dusíkem. Po 30 minutách byl do reakční směsi přidán benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-fosfonium hexyfluorofosfát (BOP, 2,06 mmol) a po další hodině meziproduct (10×30 , 1,59 mmol). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 48 h. Následně byla reakční směs extrahována ve směsi ethylacetát:voda (1:1). Surový produkt byl odpařen dosucha a přečištěn sloupcovou chromatografií s mobilní fází CHCl₃:MeOH (50:1). Výtěžek sloučenin 32×52 byl 15,0 až 91,0 %.

Analogickým postupem byly připraveny následující deriváty, jejichž charakterizace je uvedena:

***tert*-butyl 1-(2-(7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)ethylkarbamoyl)-2-(1*H*-indol-3-yl) ethylkarbamát (32)**



Výtěžek: 44,2 %. Žlutý olej. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,77 (m, 1H), 8,08 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 9,1, 2,7$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,73 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,29 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,87 (m, 3H), 2,71 (m, 2H), 2,49 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,28 (s, 9H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 172,82, 170,52, 155,75, 155,34, 155,17, 149,94, 136,20, 129,10, 127,49, 123,75, 120,97, 120,88, 120,55, 118,60, 118,29, 116,73, 111,40, 110,33, 101,83, 78,16, 59,94, 55,62, 55,41, 47,50, 32,89, 29,17, 28,29, 27,95, 25,23, 22,88, 22,49, 20,94; HRMS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$: vypočítáno pro $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_5\text{O}_4^+$ (m/z): 558,3075; nalezeno: 558,3078

***tert*-butyl 1-(2-(7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)propylkarbamoyl)-2-(1*H*-indol-3-yl) ethylkarbamát (33)**

Výtěžek: 15,0 %. Žlutý prášek. $T_{\text{b.t.}}$: 83,3 \times 87,6 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7,66 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,26 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,98 (m, 2H), 4,27 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,42 (m, 2H), 3,30 (m, 3H), 3,19 (m, 3H), 2,95 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,34 (s, 9H). ^{13}C NMR (126 MHz, Methanol- d_4) δ 176,36, 175,37, 158,12, 157,55, 154,47, 154,05, 137,97, 128,76, 126,34, 124,55, 123,41, 122,38, 121,08, 119,73, 119,37, 112,23, 111,38, 110,96, 103,27, 80,64, 61,53, 57,33, 56,35, 45,44, 37,36, 31,75, 29,20, 28,61, 26,22, 23,76, 22,11, 22,07, 20,86; HRMS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$: vypočítáno pro $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_5\text{O}_4^+$ (m/z): 572,3232; nalezeno: 572,3225

***tert*-butyl 1-(2-(7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)butylkarbamoyl)-2-(1*H*-indol-3-yl) ethylkarbamát (34)**

Výtěžek: 79,4 %. Hnědý olej. ^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7,66 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J = 9,2, 2,7$ Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 4,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,38 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,92 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,70 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,93 (s, 9H), 1,87 (m, 4H), 1,45 (m, 2H), 1,18 (m, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, Methanol- d_4) δ 176,34, 174,69, 172,96, 157,68, 156,20, 152,70, 142,54, 137,97, 128,69, 124,55, 123,26, 121,30, 119,57, 117,66, 112,19, 110,98, 102,99, 80,59, 61,51, 57,18, 56,13, 48,48, 39,97, 33,40, 29,37, 28,62, 27,63, 26,17, 24,00, 23,53, 22,06, 20,85; HRMS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$: vypočítáno pro $\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{N}_5\text{O}_4^+$ (m/z): 586,3388; nalezeno: 586,3380

***tert*-butyl 1-(2-(7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)pentylkarbamoyl)-2-(1*H*-indol-3-yl) ethylkarbamát (35)**

Výtěžek: 28,0 %. Žlutý prášek. t_m : 72,7 * 75,4 °C. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,77 (m, 1H), 7,83 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J = 9,1, 2,7$ Hz, 1H), 6,99 (m, 2H), 6,66 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,00 (m, 2H), 2,86 (t, $J = 6,4$ Hz, 3H), 2,71 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,50 (m, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,75 (m, 4H), 1,49 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,28 (s, 9H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 171,68, 170,53, 155,74, 155,60, 149,61, 142,76, 136,21, 129,93, 127,54, 123,75, 121,39, 120,96, 120,10, 118,67, 118,28, 117,22, 111,40, 110,44, 101,72, 78,10, 59,95, 55,58, 55,36, 47,44, 38,35, 33,37, 28,31, 28,14, 26,76, 25,46, 23,00, 22,71, 22,69, 22,28, 20,95; HRMS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$: vypočítáno pro $\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{N}_5\text{O}_4^+$ (m/z): 600,3545; nalezeno: 600,3546

***tert*-butyl 1-(2-(7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)hexylkarbamoyl)-2-(1*H*-indol-3-yl) ethylkarbamát (36)**

Výtěžek: 73,9 %. Žlutý olej. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,79 (m, 1H), 7,78 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J = 9,1, 2,7$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,69 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,31 (m, 6H), 3,01 (m, 3H), 2,87 (m, 3H), 2,71 (m, 2H), 2,49 (m, 2H), 1,78 (m, 6H), 1,28 (s, 9H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 171,87, 155,76, 155,56, 149,61, 142,86, 136,19, 130,02, 127,52, 126,11, 124,37, 123,73, 121,47, 120,94, 118,64, 117,27, 111,38, 110,42, 101,68, 78,05, 59,93, 55,53, 47,70, 38,57, 33,42, 32,46, 30,81, 30,78, 29,18, 28,29, 26,36, 25,50, 25,11, 23,00, 22,75, 20,93; HRMS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$: vypočítáno pro $\text{C}_{36}\text{H}_{48}\text{N}_5\text{O}_4^+$ (m/z): 614,3701; nalezeno: 614,3692

***tert*-butyl 1-(2-(7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)heptylkarbamoyl)-2-(1*H*-indol-3-yl) ethylkarbamát (37)**

Výtěžek: 85,9 %. Žlutý olej. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,79 (s, 1H), 7,77 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 9,1, 1,6$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,10 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,99 (m, 2H), 6,68 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,31 (m, 8H), 3,00 (m, 4H), 2,87 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,49 (m, 2H), 1,79 (m, 6H), 1,29 (s, 9H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 171,83, 170,50,

155,70, 149,69, 142,77, 136,19, 129,94, 127,53, 123,72, 121,40, 121,37, 120,93, 120,06, 118,64, 118,26, 117,19, 111,38, 110,42, 101,73, 78,05, 59,93, 55,53, 55,34, 47,73, 38,62, 33,37, 30,81, 29,07, 28,76, 28,30, 28,10, 26,57, 26,42, 25,46, 22,98, 22,73, 20,94; HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺: vypočítáno pro C₃₇H₅₀N₅O₄⁺ (m/z): 628,3858; nalezeno: 628,3846

***tert*-butyl 1-(2-(7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)oktylkarbamoyl)-2-(1*H*-indol-3-yl) ethylkarbamát (38)**

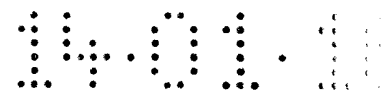
Výtěžek: 40,0 %. Hnědý olej. ¹H NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7,65 (dd, *J* = 9,2, 1,1 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,01 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,94 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,87 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 1,93 (s, 16H), 1,78 (m, 2H), 1,35 (s, 9H). ¹³C NMR (126 MHz, Methanol-*d*₄) δ 176,37, 174,61, 158,47, 157,15, 150,50, 137,94, 134,50, 128,72, 125,38, 124,51, 122,31, 121,70, 119,68, 119,32, 118,51, 112,87, 112,22, 110,94, 104,96, 80,62, 57,16, 56,47, 49,28, 48,74, 40,80, 40,26, 31,80, 30,06, 30,00, 29,39, 29,14, 28,60, 27,55, 27,23, 25,28, 23,04, 22,06, 21,79; HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺: vypočítáno pro C₃₈H₅₂N₅O₄⁺ (m/z): 642,4014; nalezeno: 642,4010

***tert*-butyl 1-(2-(1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)ethylkarbamoyl)-2-(1*H*-indol-3-yl) ethylkarbamát (39)**

Výtěžek: 27,6 %. Žlutý olej. ¹H NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8,04 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,95 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,93 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,62 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,87 (m, 4H), 1,34 (s, 9H), 1,17 (m, 2H). ¹³C NMR (126 MHz, Methanol-*d*₄) δ 176,35, 175,80, 157,82, 157,52, 153,59, 137,95, 130,41, 128,75, 126,57, 125,07, 124,72, 124,54, 122,37, 120,45, 119,75, 119,33, 116,33, 112,21, 110,83, 80,67, 57,20, 49,51, 41,16, 33,35, 29,20, 28,62, 25,85, 23,87, 23,33, 22,06, 20,85; HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺: vypočítáno pro C₃₁H₃₈N₅O₃⁺ (m/z): 528,2970; nalezeno: 528,2972

***tert*-butyl 1-(2-(1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)propylkarbamoyl)-2-(1*H*-indol-3-yl) ethylkarbamát (40)**

Výtěžek: 23,0 %. Žlutý prášek. $\overset{\text{T}}{\text{M}}.t.$: 88,3 $\overset{\alpha\bar{7}}{\text{N}}$ 92,7 °C. ¹H NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8,05 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,98 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,95 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,69 (t, *J* = 5,9 Hz,



2H), 1,92 (m, 4H), 1,88 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,18 (m, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, Methanol- d_4) δ 175,18, 172,95, 158,45, 157,52, 153,39, 147,02, 137,97, 130,11, 128,77, 127,18, 125,02, 124,55, 122,38, 120,96, 119,74, 119,41, 116,74, 112,22, 110,96, 80,62, 61,51, 57,28, 46,10, 37,52, 33,71, 31,62, 28,61, 26,12, 23,97, 23,49, 22,06, 20,85; HRMS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$: vypočítáno pro $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_5\text{O}_3^+$ (m/z): 542,3126; nalezeno: 542,3134

***tert*-butyl 1-(2-(1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)butylkarbamoyl)-2-(1*H*-indol-3-yl)ethylkarbamát (41)**

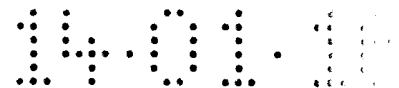
Výtěžek: 42,0 %. Žlutý olej. ^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 8,02 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 8,5, 1,2$ Hz, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,26 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,98 (m, 2H), 4,26 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,94 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,67 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 1,86 (m, 4H), 1,33 (m, 13H), 1,18 (s, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, Methanol- d_4) δ 174,65, 172,94, 159,10, 157,46, 153,03, 147,90, 137,98, 129,70, 128,82, 127,94, 124,73, 124,37, 122,37, 121,27, 119,74, 119,46, 116,80, 112,20, 110,98, 80,58, 61,51, 57,18, 39,95, 34,17, 29,39, 28,63, 28,32, 27,54, 26,10, 24,07, 23,66, 22,06, 20,85; HRMS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$: vypočítáno pro $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_5\text{O}_3^+$ (m/z): 556,3283; nalezeno: 556,3275

***tert*-butyl 1-(2-(1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)pentylkarbamoyl)-2-(1*H*-indol-3-yl)ethylkarbamát (42)**

Výtěžek: 25,0 %. Žlutý prášek. $T_{\text{t.}}$: 73,3 \times 76,8 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (300 MHz, Methanol- d_4) δ 8,04 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,24 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,97 (m, 3H), 4,25 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,94 (m, 4H), 2,69 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,87 (m, 6H), 1,50 (m, 2H), 1,34 (s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, Methanol- d_4) δ 174,58, 172,92, 159,07, 157,44, 153,17, 147,91, 137,96, 129,71, 128,79, 127,93, 124,70, 124,42, 122,35, 121,30, 119,71, 119,42, 116,78, 112,18, 110,96, 80,55, 61,50, 57,14, 40,14, 34,16, 31,91, 29,83, 29,42, 28,63, 26,09, 25,01, 24,07, 23,68, 22,06, 20,85; HRMS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$: vypočítáno pro $\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{N}_5\text{O}_3^+$ (m/z): 570,3439; nalezeno: 570,3434

***tert*-butyl 1-(2-(1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)hexylkarbamoyl)-2-(1*H*-indol-3-yl)ethylkarbamát (43)**

Výtěžek: 25,3 %. Hnědý olej. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,77 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,70 (dd, $J = 8,5, 1,2$ Hz, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,66 (d, $J = 5,4$ Hz, 6H), 4,11 (m,



1H), 3,43 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,89 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,68 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,49 (m, 2H), 1,79 (m, 4H), 1,75 (m, 6H), 1,53 (m, 2H), 1,28 (s, 9H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 171,61, 170,49, 156,68, 155,25, 151,29, 136,19, 128,71, 127,52, 127,09, 123,71, 123,62, 123,50, 120,93, 119,74, 118,62, 118,26, 115,32, 111,37, 110,41, 78,06, 59,92, 55,35, 48,03, 38,56, 32,87, 30,67, 29,10, 28,29, 26,21, 26,16, 25,07, 22,67, 22,32, 20,92; HRMS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$: vypočítáno pro $\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{N}_5\text{O}_3^+$ (m/z): 584,3596; nalezeno: 584,3593

***tert*-butyl 1-(2-(1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)heptylkarbamoyl)-2-(1*H*-indol-3-yl) ethylkarbamát (44)**

Výtěžek: 52,0 %. Hnědý olej. ^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 8,08 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,28 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,00 (m, 3H), 4,26 (m, 1H), 3,51 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 1,89 (m, 4H), 1,60 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,27 (m, 10H). ^{13}C NMR (126 MHz, Methanol- d_4) δ 174,55, 172,96, 158,90, 157,48, 153,40, 147,71, 138,01, 129,85, 128,82, 127,74, 124,73, 124,47, 122,36, 121,20, 119,73, 119,42, 116,66, 112,21, 111,00, 80,59, 61,52, 57,13, 40,27, 34,05, 33,06, 32,22, 30,74, 29,97, 29,46, 28,64, 27,80, 27,59, 26,10, 24,07, 23,66, 20,85; HRMS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$: vypočítáno pro $\text{C}_{36}\text{H}_{48}\text{N}_5\text{O}_3^+$ (m/z): 598,3752; nalezeno: 598,3749

***tert*-butyl 1-(2-(1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)oktylkarbamoyl)-2-(1*H*-indol-3-yl) ethylkarbamát (45)**

Výtěžek: 82,6 %. Žlutý olej. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,78 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,43 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,68 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,52 (m, 6H), 1,82 (m, 6H), 1,69 (m, 2H), 1,29 (s, 9H), 1,17 (m, 4H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 171,85, 155,26, 151,50, 139,03, 136,19, 132,37, 127,51, 125,00, 124,25, 123,71, 120,92, 120,31, 118,60, 118,24, 116,18, 111,99, 111,87, 111,38, 110,41, 78,06, 55,36, 47,56, 45,92, 38,63, 36,64, 36,61, 30,05, 29,11, 28,75, 28,72, 28,30, 28,09, 26,29, 26,20, 24,16, 21,73, 20,73; HRMS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$: vypočítáno pro $\text{C}_{37}\text{H}_{50}\text{N}_5\text{O}_3^+$ (m/z): 612,3903; nalezeno: 612,3901

***tert*-butyl 1-(2-(6-chlor-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)ethylkarbamoyl)-2-(1*H*-indol-3-yl) ethylkarbamát (46)**

Výtěžek: 90,5 %. Žlutý olej. ^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 8,13 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,47 (dt, $J = 7,7, 1,1$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 9,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,84 (m, 2H), 4,29 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,46 (s, 2H), 1,93 (s, 9H), 1,35 (s, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, Methanol- d_4) δ 176,36, 172,99, 157,20, 155,73, 143,20, 138,22, 137,76, 128,71, 127,99, 125,99, 124,56, 122,25, 121,79, 119,67, 119,17, 116,84, 114,67, 112,11, 110,60, 80,73, 61,52, 57,09, 40,62, 31,12, 29,02, 28,61, 25,02, 23,19, 22,34, 22,06, 20,85; HRMS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$: vypočítáno pro $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{ClN}_5\text{O}_3^+$ (m/z): 562,2580; nalezeno: 562,2573

***tert*-butyl 1-(2-(6-chlor-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)propylkarbamoyl)-2-(1*H*-indol-3-yl) ethylkarbamát (47)**

Výtěžek: 82,6 %. Žlutý olej. ^1H NMR (300 MHz, Methanol- d_4) δ 8,04 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,32 (dd, $J = 9,1, 2,2$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,97 (m, 2H), 4,26 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 1,92 (s, 9H), 1,88 (m, 3H), 1,34 (m, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, Methanol- d_4) δ 175,32, 172,96, 157,53, 154,11, 146,30, 137,95, 136,49, 128,74, 126,82, 125,56, 124,82, 124,57, 122,36, 119,73, 119,38, 118,55, 116,23, 112,21, 110,92, 80,62, 61,52, 57,32, 46,01, 37,35, 33,10, 31,49, 29,23, 28,60, 25,78, 23,69, 23,11, 22,06; HRMS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$: vypočítáno pro $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{ClN}_5\text{O}_3^+$ (m/z): 576,2736; nalezeno: 576,2728

***tert*-butyl 1-(2-(6-chlor-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)butylkarbamoyl)-2-(1*H*-indol-3-yl) ethylkarbamát (48)**

Výtěžek: 91,0 %. Hnědý olej. ^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 8,13 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,47 (dt, $J = 7,7, 1,1$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 9,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,84 (m, 2H), 4,29 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,46 (s, 2H), 1,93 (s, 9H), 1,35 (s, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, Methanol- d_4) δ 171,98, 170,49, 157,15, 155,28, 151,59, 136,19, 133,52, 127,51, 126,02, 125,13, 123,93, 123,75, 120,94, 118,63, 118,25, 117,86, 115,23, 111,38, 110,41, 78,07, 59,92, 55,37, 47,66, 38,33, 32,61, 28,29, 28,10, 27,87, 24,94, 22,68, 22,51, 22,04, 20,93; HRMS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$: vypočítáno pro $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{ClN}_5\text{O}_3^+$ (m/z): 590,2893; nalezeno: 590,2889

***tert*-butyl 1-(2-(6-chlor-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)pentylkarbamoyl)-2-(1*H*-indol-3-yl) ethylkarbamát (49)**

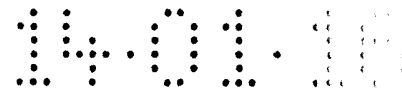
Výtěžek: 45,7 %. Žlutý olej. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,76 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,79 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 2,3, 0,9$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,29 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,97 (m, 2H), 6,67 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,01 (m, 3H), 2,87 (m, 3H), 2,65 (m, 2H), 1,78 (m, 4H), 1,75 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 1,28 (s, 9H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 171,92, 171,63, 155,28, 152,36, 136,20, 134,19, 127,51, 126,37, 124,18, 124,02, 123,93, 123,75, 120,94, 118,62, 118,26, 117,24, 114,68, 111,39, 110,40, 78,08, 59,93, 55,38, 47,98, 38,50, 30,13, 28,85, 28,30, 28,09, 24,74, 23,65, 22,68, 22,32, 21,77, 20,93; HRMS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$: vypočítáno pro $\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{ClN}_5\text{O}_3^+$ (m/z): 604,3049; nalezeno: 604,3045

***tert*-butyl 1-(2-(6-chlor-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)hexylkarbamoyl)-2-(1*H*-indol-3-yl) ethylkarbamát (50)**

Výtěžek: 41,0 %. Žlutý prášek. $T_{\text{b.t.}}$: 77,5 ~~×~~ ^{ω $\bar{1}$} 81,9 °C. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d) δ 8,72 (m, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,63 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,01 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,44 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,07 (m, 6H), 2,65 (m, 3H), 1,89 (m, 5H), 1,55 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,21 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, Chloroform- d) δ 171,57, 158,81, 155,41, 151,11, 147,32, 136,21, 134,30, 127,33, 126,65, 124,73, 124,28, 123,16, 122,07, 119,54, 118,81, 117,97, 115,38, 111,19, 110,50, 80,01, 55,28, 49,23, 39,11, 33,47, 31,41, 29,05, 28,53, 28,25, 26,31, 26,21, 24,42, 22,74, 22,41; HRMS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$: vypočítáno pro $\text{C}_{35}\text{H}_{45}\text{ClN}_5\text{O}_3^+$ (m/z): 618,3206; nalezeno: 618,3209

***tert*-butyl 1-(2-(6-chlor-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)heptylkarbamoyl)-2-(1*H*-indol-3-yl) ethylkarbamát (51)**

Výtěžek: 73,6 %. Žlutý olej. ^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 8,08 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 9,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,99 (m, 3H), 4,26 (m, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,93 (m, 3H), 2,65 (m, 2H), 1,87 (m, 4H), 1,62 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,27 (m, 5H), 1,11 (m, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, Methanol- d_4) δ 174,57, 158,82, 157,46, 154,03, 147,18, 137,98, 136,22, 128,78, 126,90, 125,31, 125,24, 124,50, 122,33, 119,70, 119,38, 118,71, 116,06, 112,20, 110,97, 80,59, 61,52, 57,13, 40,23, 33,40, 32,02, 29,95, 29,89, 29,44, 28,63, 27,71, 27,53,



25,70, 23,74, 23,23, 22,05, 20,85; HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺: vypočítáno pro C₃₆H₄₇ClN₅O₃⁺ (m/z): 632,3362; nalezeno: 632,3359

tert-butyl 1-(2-(6-chlor-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)oktylkarbamoyl)-2-(1H-indol-3-yl) ethylkarbamát (52)

Výtěžek: 42,6 %. Hnědý olej. ¹H NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8,14 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 9,1, 2,2 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,00 (m, 3H), 4,26 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 1,93 (m, 10H), 1,89 (m, 4H), 1,67 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,10 (m, 2H). ¹³C NMR (126 MHz, Methanol-*d*₄) δ 174,58, 172,98, 157,66, 154,69, 146,01, 137,98, 136,89, 128,78, 127,21, 125,50, 124,50, 124,23, 122,33, 119,70, 119,37, 118,17, 115,64, 112,21, 110,98, 80,58, 61,52, 57,14, 40,28, 32,69, 31,91, 30,14, 30,09, 29,43, 28,63, 28,32, 27,70, 27,55, 25,53, 23,59, 22,98, 22,06, 20,85; HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺: vypočítáno pro C₃₇H₄₉ClN₅O₃⁺ (m/z): 646,3519; nalezeno: 646,3510

Příklad 4

Postup pro přípravu sloučenin obecného vzorce I (53^a–73^a).

Sloučeniny byly připraveny podle schématu 2. Meziprodukty 32^a–52^a (2,46 mmol) byly rozpuštěny v methanolu (20 ml) a k roztoku byla přidána HCl (35% vodný roztok, 20 ml). Reakční směs byla míchána po dobu 24 hodin při laboratorní teplotě. Výsledný surový produkt byl přefiltrován a sušen za sníženého tlaku. Byly získány konjugáty takrinu a tryptofanu 53^a–73^a jako dihydrochloridy ve středním až vysokém výtěžku (38,1 až 98,5 %).

Analogickým postupem byly připraveny následující deriváty, jejichž charakterizace je uvedena:

N-(2-(7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)ethyl-2-amino-3-(1H-indol-3-yl)propylamid dihydrochlorid (53).

Výtěžek: 98,5 %. Žlutý prášek. *T*_m: 97,1–99,2 °C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,05 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 9,29 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 5,5 Hz, 3H), 7,96 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,94 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,37 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,49 (m, 2H), 1,77 (m, 5H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ

169,39, 156,85, 154,96, 150,05, 136,33, 132,63, 127,22, 124,91, 124,18, 121,16, 118,63, 118,47, 117,77, 111,51, 111,30, 107,09, 103,74, 56,53, 53,07, 45,97, 34,20, 28,08, 27,17, 25,10, 21,98, 20,41, 18,76; HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺: vypočítáno pro C₂₇H₃₂N₅O₂⁺ (m/z): 458,2551; nalezeno: 458,2549

***N*-(2-(7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)propyl-2-amino-3-(1*H*-indol-3-yl)propylamid dihydrochlorid (54).**

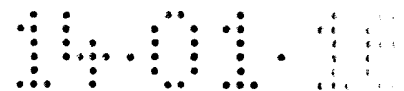
Výtěžek: 61,0 %. Šedý prášek. T_m : 97,2 – 101,4 °C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,08 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 9,06 (m, 1H), 8,35 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H), 7,98 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 7,84 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,97 (m, 2H), 3,93 (m, 4H), 3,76 (m, 2H), 3,15 (m, 4H), 3,00 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 1,75 (m, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 168,87, 157,11, 155,12, 150,21, 136,62, 132,87, 127,53, 125,19, 124,36, 121,42, 121,25, 119,01, 118,74, 117,95, 111,78, 111,50, 107,50, 103,88, 56,76, 43,77, 36,05, 30,40, 28,32, 27,61, 25,33, 23,06, 22,21, 20,70; HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺: vypočítáno pro C₂₈H₃₄N₅O₂⁺ (m/z): 472,2708; nalezeno: 472,2702

***N*-(2-(7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)butyl-2-amino-3-(1*H*-indol-3-yl)propylamid dihydrochlorid (55).**

Výtěžek: 98,5 %. Šedý olej. ¹H NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7,75 (dd, *J* = 9,2, 1,7 Hz, 1H), 7,65 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,60 (dt, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 7,49 (dt, *J* = 4,7, 2,0 Hz, 2H), 7,21 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,00 (m, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,81 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 1,92 (m, 6H), 1,61 (m, 2H), 1,40 (m, 2H). ¹³C NMR (126 MHz, Methanol-*d*₄) δ 170,01, 158,64, 157,04, 150,75, 138,06, 134,40, 128,41, 125,63, 125,40, 122,67, 121,79, 120,09, 119,34, 118,73, 112,90, 112,46, 108,12, 104,95, 56,78, 55,25, 48,06, 40,01, 29,26, 29,10, 28,81, 27,14, 25,77, 23,18, 21,84; HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺: vypočítáno pro C₂₉H₃₆N₅O₂⁺ (m/z): 486,2864; nalezeno: 486,2682

***N*-(2-(7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)pentyl-2-amino-3-(1*H*-indol-3-yl)propylamid dihydrochlorid (56).**

Výtěžek: 73,0 %. Šedý prášek. T_m : 155,0 – 157,7 °C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,13 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,75 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 5,5 Hz, 3H), 7,97 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,30 (d, *J* = 2,7 Hz,



3H), 7,20 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,97 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 3,10 (m, 3H), 2,99 (m, 3H), 2,70 (m, 2H), 2,49 (m, 3H), 1,78 (m, 4H), 1,60 (m, 2H), 1,35 (m, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 169,39, 156,85, 154,96, 150,05, 136,33, 132,63, 127,22, 124,91, 124,18, 121,16, 118,63, 118,47, 117,77, 111,51, 111,30, 107,09, 103,74, 56,53, 56,21, 53,07, 45,97, 40,20, 39,20, 34,20, 28,08, 27,17, 25,10, 21,98, 20,41, 18,76; HRMS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$: vypočítáno pro $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}_2^+$ (m/z): 500,3021; nalezeno: 500,3021

***N*-(2-(7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)hexyl-2-amino-3-(1*H*-indol-3-yl)propylamid dihydrochlorid (57).**

Výtěžek: 98,5 %. Hnědý prášek. $T_{\text{m}}^{\text{t.}}$: 132,4 $\overset{\alpha\bar{\gamma}}$ 135,6 °C. ^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7,73 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 9,1, 2,3$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,01 (m, 2H), 4,07 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 1,91 (m, 4H), 1,74 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,31 (m, 4H), 1,17 (m, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, Methanol- d_4) δ 169,87, 158,54, 157,06, 150,60, 138,05, 134,41, 128,36, 125,51, 122,67, 121,76, 120,08, 119,23, 118,60, 112,78, 112,48, 108,09, 104,93, 56,68, 55,20, 53,83, 40,44, 31,81, 29,73, 29,23, 28,82, 27,38, 27,31, 25,67, 23,15, 21,85, 21,66; HRMS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$: vypočítáno pro $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{N}_5\text{O}_2^+$ (m/z): 514,3177; nalezeno: 514,3176

***N*-(2-(7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)heptyl-2-amino-3-(1*H*-indol-3-yl)propylamid dihydrochlorid (58).**

Výtěžek: 85 %. Žlutý prášek. $T_{\text{m}}^{\text{t.}}$: 125,1 $\overset{\omega\bar{\alpha}}$ 128,9 °C. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,11 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 5,3$ Hz, 3H), 7,98 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 9,2, 2,5$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,99 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,78 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,01 (m, 3H), 2,69 (m, 3H), 1,78 (m, 5H), 1,67 (m, 2H), 1,22 (m, 6H), 1,12 (m, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 168,24, 156,66, 154,92, 149,78, 136,35, 132,74, 127,31, 124,85, 123,95, 121,14, 120,98, 118,70, 118,46, 117,46, 111,54, 110,97, 107,25, 103,90, 56,31, 53,05, 46,63, 38,84, 30,50, 28,69, 28,47, 28,01, 27,43, 26,32, 26,17, 24,95, 21,92, 20,47; HRMS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$: vypočítáno pro $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{N}_5\text{O}_2^+$ (m/z): 528,3334; nalezeno: 528,3335

***N*-(2-(7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)oktyl-2-amino-3-(1*H*-indol-3-yl) propylamid dihydrochlorid (59).**

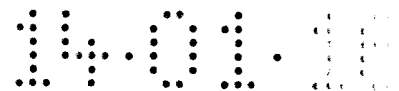
Výtěžek: 79,2 %. Žlutý prášek. T_m : 163,5 \times 166,2 °C. ^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7,75 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,33 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,03 (m, 2H), 4,06 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,89 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,00 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 1,92 (m, 4H), 1,79 (m, 2H), 1,39 (m, 2H), 1,25 (m, 8H). ^{13}C NMR (126 MHz, Methanol- d_4) δ 169,85, 158,55, 157,14, 150,61, 138,08, 134,47, 128,37, 125,52, 125,37, 122,71, 121,79, 120,14, 119,21, 118,61, 112,83, 112,51, 108,10, 104,98, 58,31, 56,64, 55,23, 40,62, 31,94, 30,14, 30,11, 29,82, 29,24, 28,84, 27,67, 25,62, 23,15, 21,87, 21,35; HRMS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$: vypočítáno pro $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{N}_5\text{O}_2^+$ (m/z): 542,3490; nalezeno: 542,3483

***N*-(2-(1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)ethyl-2-amino-3-(1*H*-indol-3-yl) propylamid dihydrochlorid (60).**

Výtěžek: 86,7 %. Žlutý prášek. T_m : 192,4 \times 195,3 °C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 14,25 (s, 1H), 11,06 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 9,36 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,44 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 8,02 (dd, $J = 8,6, 1,2$ Hz, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 6,90 (m, 2H), 4,26 (m, 2H), 3,99 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 1,78 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 169,65, 155,74, 150,68, 138,05, 136,28, 132,65, 127,22, 125,42, 125,20, 124,92, 121,12, 119,26, 118,60, 118,46, 115,64, 111,48, 111,42, 107,05, 56,19, 53,04, 46,96, 34,17, 28,07, 27,14, 24,09, 21,66; HRMS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$: vypočítáno pro $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}^+$ (m/z): 428,2445; nalezeno: 428,2442

***N*-(2-(1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)propyl-2-amino-3-(1*H*-indol-3-yl) propylamid dihydrochlorid (61).**

Výtěžek: 92,1 %. Žlutý prášek. T_m : 148,8 \times 152,0 °C. ^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 8,28 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,23 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,94 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 1,94 (m, 8H), 1,80 (m, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, Methanol- d_4) δ 175,48, 157,91, 151,69, 139,64, 137,92, 133,98, 128,76, 126,44, 126,36, 124,68, 122,30, 120,12, 119,69, 119,40, 117,05, 112,95, 112,26, 110,85, 57,42, 45,69, 37,07, 31,27, 29,36, 28,64, 25,02, 23,01, 21,83; HRMS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$: vypočítáno pro $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}^+$ (m/z): 442,2602; nalezeno: 442,2597



***N*-(2-(1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)butyl-2-amino-3-(1*H*-indol-3-yl) propylamid dihydrochlorid (62).**

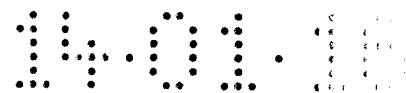
Výtěžek: 52,6 %. Žlutý prášek. t_m : 76,3 \leq 81,0 °C. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,78 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,83 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J = 8,3, 1,2$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,50 (ddd, $J = 8,2, 6,7, 1,2$ Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,10 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,99 (m, 2H), 6,67 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 1,79 (m, 4H), 1,50 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,29 (m, 4H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 171,92, 157,91, 155,26, 150,51, 146,89, 136,19, 128,25, 127,52, 123,74, 123,40, 123,23, 120,93, 120,31, 118,65, 118,25, 115,87, 111,37, 110,42, 78,05, 55,34, 47,83, 38,43, 33,57, 28,30, 26,64, 25,22, 22,90, 22,57; HRMS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$: vypočítáno pro $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}^+$ (m/z): 456,2758; nalezeno: 456,2747

***N*-(2-(1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)pentyl-2-amino-3-(1*H*-indol-3-yl) propylamid dihydrochlorid (63).**

Výtěžek: 83,0 %. Hnědý prášek. t_m : 118,5 \leq 121,1 °C. ^1H NMR (300 MHz, D $_2$ O) δ (ppm) 7,73 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,69 (m, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 2,22 (m, 4H), 1,65 (m, 4H), 1,41 (m, 2H), 0,95 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, D $_2$ O) δ 168,82, 154,52, 148,87, 136,93, 135,46, 132,25, 126,23, 124,58, 124,51, 124,38, 121,14, 118,60, 118,18, 117,53, 114,21, 111,05, 110,34, 105,77, 57,28, 53,42, 46,97, 39,06, 30,10, 29,26, 27,11, 26,77, 22,93, 20,92, 19,80; HRMS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$: vypočítáno pro $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}^+$ (m/z): 470,2915; nalezeno: 470,2910

***N*-(2-(1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)hexyl-2-amino-3-(1*H*-indol-3-yl) propylamid dihydrochlorid (64).**

Výtěžek: 62,7 %. Hnědý olej. ^1H NMR (300 MHz, Methanol- d_4) δ 8,36 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,00 (m, 2H), 4,09 (m, 1H), 3,90 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,16 (m, 4H), 1,93 (m, 4H), 1,76 (m, 2H), 1,31 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, Methanol- d_4) δ 169,86, 157,77, 151,51, 139,63, 138,02, 133,97, 128,37, 126,48, 126,30, 125,53, 122,64, 120,09, 120,06, 119,27, 116,94, 112,71, 112,47, 108,08, 58,30, 55,18, 40,40, 31,33, 29,69, 27,28, 27,23, 24,97, 22,95, 21,80, 20,82, 20,79; HRMS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$: vypočítáno pro $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}^+$ (m/z): 484,3071; nalezeno: 484,3066



***N*-(2-(1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)heptyl-2-amino-3-(1*H*-indol-3-yl) propylamid dihydrochlorid (65).**

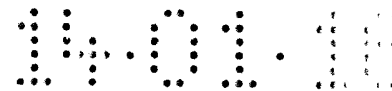
Výtěžek: 38,1 %. Bíložlutý prášek. T_m : 148,7 \times 150,8 °C. ^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ 7,78 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,49 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,63 (m, 4H), 1,55 (m, 2H), 1,19 (m, 2H), 1,08 (m, 8H). ^{13}C NMR (126 MHz, D_2O) δ 169,03, 157,77, 155,03, 149,12, 137,35, 135,75, 132,42, 126,25, 124,69, 124,54, 121,57, 118,93, 118,48, 117,55, 114,48, 111,41, 110,68, 105,89, 57,40, 53,55, 47,31, 39,30, 29,45, 27,56, 27,45, 27,04, 25,43, 25,40, 22,79, 21,11, 20,04; HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺: vypočítáno pro $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{N}_5\text{O}^+$ (m/z): 498,3228; nalezeno: 498,3225

***N*-(2-(1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)octyl-2-amino-3-(1*H*-indol-3-yl) propylamid dihydrochlorid (66).**

Výtěžek: 83,3 %. Žlutý olej. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14,20 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 8,43 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,32 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,99 (m, 2H), 3,94 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 1,81 (m, 4H), 1,70 (m, 2H), 1,20 (m, 10H). ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 168,23, 155,80, 150,76, 138,06, 136,35, 132,69, 127,33, 125,25, 125,17, 124,86, 121,14, 119,30, 118,69, 118,47, 115,73, 111,54, 111,21, 107,26, 53,06, 52,57, 47,30, 36,65, 34,22, 29,99, 28,78, 28,72, 28,67, 28,07, 27,42, 26,36, 24,25, 21,67; HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺: vypočítáno pro $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{N}_5\text{O}^+$ (m/z): 512,3384; nalezeno: 512,3378

***N*-(2-(6-chlor-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)ethyl-2-amino-3-(1*H*-indol-3-yl) propylamid dihydrochlorid (67).**

Výtěžek: 56,2 %. Žlutý prášek. T_m : 65,1 \times 68,5 °C. ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7,63 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,14 (m, 3H), 6,72 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,26 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,67 (dt, $J = 7,9, 4,1$ Hz, 2H), 2,01 (m, 6H), 1,67 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, D_2O) δ 171,34, 154,92, 150,15, 138,59, 138,43, 135,68, 127,25, 126,83, 125,54, 121,66, 119,30, 117,90, 117,77, 113,93, 111,98, 111,28, 105,97, 53,73, 39,50, 30,83, 30,20, 28,23, 26,55, 23,06, 21,77; HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺: vypočítáno pro $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{ClN}_5\text{O}^+$ (m/z): 462,2056; nalezeno: 462,2052



***N*-(2-(6-chlor-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)propyl-2-amino-3-(1*H*-indol-3-yl)propylamid dihydrochlorid (68).**

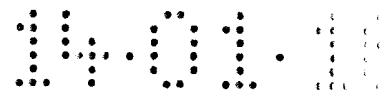
Výtěžek: 53,0 %. Žlutohnědý prášek. T_m : 82,2 ~~85,3~~ °C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, D_2O) δ 7,56 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,18 (m, 3H), 6,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,62 (m, 2H), 4,13 (m, 1H), 3,17 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,22 (m, 4H), 1,81 (m, 4H), 1,41 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, D_2O) δ 169,05, 154,72, 149,89, 137,89, 135,32, 126,42, 124,95, 124,50, 124,46, 121,18, 121,06, 118,62, 117,57, 117,30, 112,87, 111,51, 110,91, 106,10, 53,90, 44,63, 36,37, 30,23, 28,68, 27,66, 26,53, 22,85, 21,02; HRMS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$: vypočítáno pro $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{ClN}_5\text{O}^+$ (m/z): 476,2212; nalezeno: 476,2210

***N*-(2-(6-chlor-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)butyl-2-amino-3-(1*H*-indol-3-yl)propylamid dihydrochlorid (69).**

Výtěžek: 82,8 %. Hnědý prášek. T_m : 88,5 ~~91,7~~ °C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,09 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,75 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,44 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J = 5,5$ Hz, 3H), 8,11 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 9,3, 2,2$ Hz, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,21 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,01 (dd, $J = 8,2, 6,9$ Hz, 1H), 6,93 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,12 (m, 3H), 3,00 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,49 (m, 2H), 1,79 (m, 4H), 1,62 (m, 2H), 1,37 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 168,38, 155,55, 151,21, 138,80, 137,09, 136,33, 127,84, 127,26, 125,38, 124,87, 121,13, 118,69, 118,46, 118,03, 114,30, 111,70, 111,50, 107,23, 53,06, 46,89, 38,32, 34,19, 28,07, 27,43, 25,88, 24,21, 22,67, 21,54; HRMS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$: vypočítáno pro $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{ClN}_5\text{O}^+$ (m/z): 490,2369; nalezeno: 490,2367

***N*-(2-(6-chlor-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)pentyl-2-amino-3-(1*H*-indol-3-yl)propylamid dihydrochlorid (70).**

Výtěžek: 73,9 %. Hnědý prášek. T_m : 83,4 ~~87,8~~ °C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,12 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,69 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 5,5$ Hz, 3H), 8,12 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 9,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,20 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,97 (m, 2H), 3,94 (m, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,13 (m, 3H), 2,98 (m, 3H), 2,63 (m, 2H), 1,78 (m, 4H), 1,67 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 1,22 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 168,31, 155,53, 151,40, 138,86, 137,10, 136,36, 127,89, 127,30, 125,39, 124,87, 121,15, 118,73, 118,49, 118,05, 114,27, 111,67,



111,55, 107,26, 56,21, 53,06, 47,26, 34,21, 29,54, 28,36, 28,07, 27,46, 23,54, 21,54, 20,35;
HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺: vypočítáno pro C₂₉H₃₅ClN₅O⁺ (m/z): 504,2525; nalezeno: 504,2524

***N*-(2-(6-chlor-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)hexyl-2-amino-3-(1*H*-indol-3-yl)**

propylamid dihydrochlorid (71).

Výtěžek: 75,0 %. Šedý prášek. $\overset{\alpha\bar{z}}{\text{t.}}$: 141,1 \times 143,5 °C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,12 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,65 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,46 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 5,5 Hz, 3H), 8,15 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,97 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,17 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,99 (m, 4H), 2,63 (m, 2H), 1,79 (m, 4H), 1,66 (m, 2H), 1,22 (m, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 168,23, 155,49, 151,17, 138,82, 137,04, 136,32, 127,80, 127,29, 125,33, 124,79, 121,09, 118,68, 118,43, 118,02, 114,29, 111,62, 111,50, 107,24, 56,16, 53,03, 47,16, 29,78, 28,63, 28,05, 27,38, 25,97, 25,87, 24,20, 22,66, 21,53, 20,34; HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺: vypočítáno pro C₃₀H₃₇ClN₅O⁺ (m/z): 518,2682; nalezeno: 518,2681

***N*-(2-(6-chlor-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)heptyl-2-amino-3-(1*H*-indol-3-yl)**

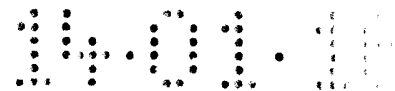
propylamid dihydrochlorid (72).

Výtěžek: 84,0 %. Hnědý prášek. $\overset{\alpha\bar{z}}{\text{t.}}$: 121,8 \times 125,9 °C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,82 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,82 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,29 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,97 (m, 2H), 6,68 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,81 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,00 (m, 4H), 2,60 (m, 2H), 1,79 (m, 4H), 1,70 (m, 2H), 1,28 (s, 8H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 171,87, 155,58, 155,25, 151,10, 138,80, 137,18, 136,17, 127,74, 125,34, 123,70, 120,88, 118,58, 118,20, 114,20, 111,66, 111,37, 110,36, 78,04, 55,39, 48,75, 47,43, 29,81, 29,02, 28,44, 26,24, 26,17, 23,97, 22,66, 21,46, 20,34; HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺: vypočítáno pro C₃₁H₃₉ClN₅O⁺ (m/z): 532,2838; nalezeno: 532,2829

***N*-(2-(6-chlor-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ylamino)octyl-2-amino-3-(1*H*-indol-3-yl)**

propylamid dihydrochlorid (73).

Výtěžek: 76,0 %. Hnědý prášek. $\overset{\alpha\bar{z}}{\text{t.}}$: 151,9 \times 154,3 °C. ¹H NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8,36 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 4,08 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,91 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,99 (m, 3H), 2,66 (m, 3H), 1,93 (m, 4H), 1,81 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,27 (m, 6H), 1,14 (m, 2H).



^{13}C NMR (126 MHz, Methanol- d_4) δ 168,28, 155,62, 151,21, 138,89, 137,15, 136,39, 127,84, 127,34, 125,38, 124,89, 121,20, 118,72, 118,51, 118,10, 114,34, 111,71, 111,57, 107,28, 67,19, 53,10, 47,41, 34,36, 31,52, 29,88, 28,76, 28,11, 27,48, 27,06, 24,17, 22,46, 21,57, 20,40; HRMS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$: vypočítáno pro $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{ClN}_5\text{O}^+$ (m/z): 546,2995; nalezeno: 546,2991

Příklad 5

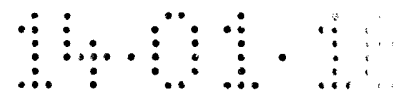
Testování *in vitro*: inhibice *hAChE* a *hBChE* látkami 53 až 73 a referenčními sloučeninami THA, 7-MEOTA a 6-Cl-THA

Tři série připravených nových konjugátů na bázi takrinu a tryptofanu, 7-MEOTA a tryptofanu a/nebo 6-chlorotakrinu a tryptofanu byly zkoumány pro svůj inhibiční potenciál vůči *hAChE* a *hBChE*. Výsledky testů jsou uvedeny v Tabulce 2 a pro porovnání jsou uvedeny i referenční sloučeniny *L*-tryptofan, takrin, 7-MEOTA a 6-chlorotakrin.

In vitro aktivita konjugátů 7-MEOTA-tryptofan (53-59), THA-tryptofan (60-66) a 6-Cl-THA tryptofan (67-73) byla stanovena na modelu lidské rekombinantní AChE a BChE z lidské plazmy za použití Ellmanovy metody (Ellman, G. L.; Courtney, K.D.; Andres, V.; Featherstone, R.M., *Biochem. Pharmacol.* **1961**, 7, 88–95; Pohanka, M.; Jun, D.; Kuca, K., *Talanta* **2008**, 77, 451–454).

Tabulka 2

Sloučenina	n	R ¹	R ²	IC ₅₀ (nM) ± SEM pro <i>hAChE</i> ^a	IC ₅₀ (nM) ± SEM pro <i>hBChE</i> ^a	SI ^b
THA	-	H	H	319,5 ± 13,3	217,5 ± 8,8	0,68
60	2	H	H	734,8 ± 32,1	56,28 ± 2,07	0,08
61	3	H	H	582,4 ± 32,8	40,05 ± 0,96	0,07
62	4	H	H	1298 ± 93	123,4 ± 2,4	0,10
63	5	H	H	316,9 ± 15,5	23,21 ± 0,69	0,07
64	6	H	H	122,6 ± 3,8	3,94 ± 0,11	0,03
65	7	H	H	115,9 ± 3,5	24,94 ± 1,04	0,22
66	8	H	H	76,15 ± 1,10	64,15 ± 1,69	0,84
7-MEOTA	-	OCH ₃	H	10000 ± 974	17560 ± 795	1,76



53	2	OCH ₃	H	5701 ± 367	481,3 ± 15,0	0,08
54	3	OCH ₃	H	1268 ± 53	1781 ± 68	1,40
55	4	OCH ₃	H	12400 ± 769	515,6 ± 22,5	0,04
56	5	OCH ₃	H	616,3 ± 20,5	187,5 ± 6,7	0,30
57	6	OCH ₃	H	939,1 ± 61,1	55,27 ± 1,18	0,06
58	7	OCH ₃	H	980,5 ± 46,8	78,14 ± 2,66	0,08
59	8	OCH ₃	H	1329 ± 76	130,6 ± 3,9	0,10
6-Cl-THA	-	H	Cl	17,60 ± 0,55	1772 ± 97	100,68
67	2	H	Cl	161,6 ± 8,23	337,9 ± 16,9	2,09
68	3	H	Cl	69,75 ± 4,45	138,6 ± 6,2	1,99
69	4	H	Cl	61,67 ± 2,20	120,5 ± 3,9	1,95
70	5	H	Cl	75,70 ± 1,79	73,74 ± 1,02	0,97
71	6	H	Cl	11,28 ± 0,43	36,06 ± 0,59	3,20
72	7	H	Cl	19,00 ± 0,45	52,37 ± 1,09	2,76
73	8	H	Cl	49,87 ± 1,25	144,2 ± 2,8	2,89
L-Tryptofan	-	-	-	n.a. ^c	n.a. ^c	-

^a Uvedené výsledky jsou průměrnou hodnotou alespoň tří experimentů. ^b Index selektivity (SI) pro *hAChE* vyjadřuje poměr *hBChE* IC₅₀/*hAChE* IC₅₀. ^cn.a. = Látka v testovaném koncentračním rozmezí neinhibuje.

Jednotlivé takrin-tryptofanové deriváty se liší v délce spojovacího řetězce, což je důležitý faktor při inhibici obou enzymů cholinesterasy. Deriváty s více metylenovými skupinami ve spojovacím řetězci mají lepší inhibiční aktivitu vůči *hAChE* a *hBChE*. Optimální délka řetězce byla 5 až 8 uhlíkových atomů, s optimem 5 až 6 methylenových můstků.

Všechny nové deriváty jsou účinnými inhibitory vůči *hBChE* s hodnotami IC₅₀ v mikromolárních až nanomolárních koncentracích hodnot IC₅₀. Všech 21 nově připravených derivátů vykazovalo vyšší inhibiční účinnost v porovnání se standardy 7-MEOTA a 6-chlorotakrin. Heterodimery **57**, **64** a **71** byly nejlepšími inhibitory *hBChE* z celé skupiny nových konjugátů. Sloučenina **64** jako jediná ze série vykazovala inhibiční aktivitu vůči *hBChE* v nanomolárních hodnotách (IC₅₀ = 3,94 nM). Jedná se tedy o inhibitor, který je 55,2 × silnějším inhibitorem vůči *hBChE* ve srovnání se standardem THA.

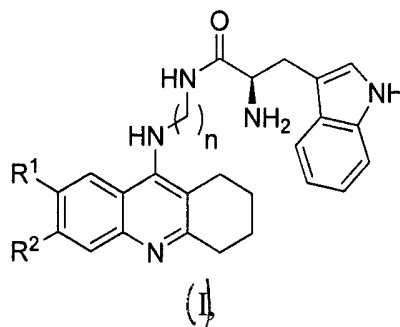
Všechny nové konjugáty byly v porovnání s referenčním standardem 7-MEOTA také zároveň lepšími inhibitory *hAChE*, s hodnotami IC_{50} v mikromolárních až sub-mikromolárních koncentracích, s výjimkou derivátu **55**. Většina sloučenin s konjugovaným THA (hybridy **63** až **66**) byly lepšími inhibitory *hAChE* než samotný THA a derivát **71** obsahující 6-chlorotakrinovou část měl lepší inhibiční aktivitu vůči *hAChE* než referenční standard 6-chlorotakrin ($1,5 \times$ vyšší účinnost). Nejlepším inhibitorem ze série obsahující 7-methoxytakrin byl heterodimer **56**, který měl pět metylenových skupin v spojovacím řetězci a vykazoval $16 \times$ vyšší inhibiční aktivitu vůči *hAChE* než referenční standard 7-MEOTA. Z takrinových derivátů byl nejlepším inhibitorem hybrid **66** s osmiuhlíkatým řetězcem a měl $4 \times$ vyšší inhibiční potenciál vůči *hAChE* ve srovnání se standardem THA. Nejlepší 6-chlorotakrinový derivát **71** s šestiuhlíkatým řetězcem vykazoval lepší inhibiční aktivitu vůči *hAChE* než standard 6-Cl-THA a derivát **72** se sedmi uhlíky v řetězci měl inhibiční aktivitu vůči *hAChE* srovnatelnou se standardem 6-Cl-THA.

Většina z připravených derivátů se chovala jako více selektivní inhibitory vůči BChE ($SI \leq 1,0$). Vyšší preferenci pro AChE vykazují konjugáty na bázi 6-chlorotakrinu.

PATENTOVÉ NÁROKY

10.03.10
~~PVZK-15~~

1. Konjugáty na bázi takrinu a tryptofanu obecného vzorce I,



kde n je 2 až 8, R^1 je $O(C_1-C_4)$ alkyl nebo H a R^2 je H, Cl nebo Br, přičemž platí, že pokud je R^1 OCH_3 , R^2 současně nemůže být Cl,

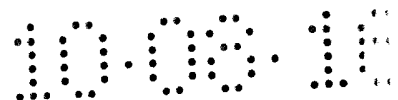
a jejich farmaceuticky přijatelné soli s alkalickými kovy, amoniakem či aminy, nebo jejich adiční soli s kyselinami.

2. Způsob přípravy konjugátů na bázi takrinu a tryptofanu obecného vzorce I podle nároku 1, **vyznačený tím, že** v prvním kroku se podrobí reakci 9-chlortakrinu za přítomnosti fenolu na příslušné diaminotakriny, ve druhém kroku se tyto diaminotakriny podrobí reakci s Boc- chráněným tryptofanem za vzniku konjugátů s chráněnou NH_2 skupinou a v posledním kroku se odstraní Boc- chráničící skupina za vzniku látek obecného vzorce I.

3. Konjugáty na bázi takrinu a tryptofanu 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 inhibici cholinesteras.

4. Konjugáty na bázi takrinu a tryptofanu 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 antioxidanty a/nebo anti-amyloidní sloučeniny.

5. Konjugáty na bázi takrinu a tryptofanu 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.



6. Konjugáty na bázi takrinu a tryptofanu 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 léčení Alzheimerovy nemoci a/nebo demence.

7. Farmaceutický přípravek, **vyznačený tím, že** obsahuje alespoň jeden konjugát na bázi takrinu a tryptofanu obecného vzorce I definovaného v nároku 1 a alespoň jeden farmaceuticky přijatelný nosič.