



URZĄD PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

DOKUMENT PATENTOWY

Na podstawie przepisów ustawy z dnia 30 czerwca 2000 r. Prawo własności przemysłowej (Dz.U. z 2017 r. poz. 776 z późn. zm.) został udzielony na rzecz:

UNIWERSYTET ŚLĄSKI W KATOWICACH, Katowice, Polska;
DK CHEM ORGANIC SYNTHESIS LTD SPÓŁKA
KOMANDYTOWA, Jaworzno, Polska

PATENT

NR **232830**

NA WYNALAZEK PT.


Nowe pochodne karbaminianów oraz ich zastosowanie

*przedstawiony w opisie patentowym
włączonym do niniejszego dokumentu*

Patent trwa od dnia: **2017-02-23**

Warszawa, dnia 2019-08-01

Z upoważnienia Prezesa
Urzędu Patentowego


Lukasz Kwasniewski
DYREKTOR DEPARTAMENTU

Nowe pochodne karbaminianów oraz ich zastosowanie

Przedmiotem wynalazku są nowe pochodne karbaminianów oraz ich zastosowanie jako substancji czynnych do wytwarzania środków farmaceutycznych w szczególności do zastosowania jako selektywnych inhibitorów AChE i BuChE w leczeniu choroby Alzheimera.

Choroba Alzheimera spowodowana jest odkładaniem się w mózgu tzw. płytek starczych zbudowanych z patologicznego białka zwanego beta-amyloidem. Białko to nagromadza się przez cały okres choroby prowadząc do stopniowej degeneracji neuronów, których synapsy zanikają. Skutkuje to obniżeniem poziomu acetylocholin i innych neurotransmiterów w mózgu i doprowadza do stopniowego obniżania sprawności intelektualnej, a w rezultacie do śmierci. Do dzisiaj, mimo wielu hipotez nieznana jest etiologia choroby, ani mechanizm, który doprowadza do odkładania się beta-amyloidu w postaci płytek starczych. Uniemożliwia to znalezienie skutecznego leku na tą chorobą i obecnie leczenie chorych ogranicza się jedynie do leczenia objawowego, które nie zatrzymuje, ani nie opóźnia postępu choroby, lecz łagodzi tylko niektóre jej objawy. Stwarza to chorobę Alzheimera jedną z najbardziej kosztownych chorób dla społeczeństwa. Odsetek chorych na nią wciąż wzrasta w krajach rozwiniętych. Konieczność długotrwałej opieki nad chorymi, którzy wraz z postępem choroby stają się nieporadni i tracą samodzielność, powoduje, iż staje się ona coraz poważniejszym problemem społecznym i ekonomicznym krajów cywilizowanych. Jednocześnie opieka jest jedyną pomocą jaką można udzielić przy dzisiejszym stanie wiedzy cierpiącym na tę chorobę. Omówione problemy wyjaśniają stale zainteresowanie badaniami nad przyczyną choroby i potencjalnie nowymi lekami.

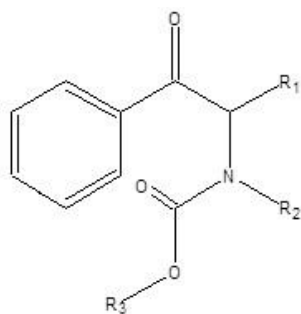
Mimo prowadzonych badań nad farmaceutykami redukującymi poziom beta-amyloidu wciąż głównymi lekami stosowanymi w farmakoterapii to inhibitory cholinoesteraz, które to enzymy są odpowiedzialne za rozkład acetylocholin. Blokując rozkład tego neuroprzekaźnika, podnosi się jego stężenie w mózgu rekompensując spadek jego stężenia spowodowany śmiercią neuronów cholinergicznymi. Właściwość taką posiadają karbaminiany, które po przez mechanizm karbamylacji esteraz dezaktywują te enzymy. Dzięki odpowiedniej modyfikacji struktur można opracować selektywny bądź nieselektywny inhibitor działający odpowiednio tylko na acetylcholinoesterazę bądź butyrylcholinoesterazę lub równocześnie na oba te enzymy. Jest to o tyle istotne, że u zdrowych osób, główny udział

w rozkładzie acetylocholinoesterazy, natomiast butyrylocholinoesteraza pełni funkcję marginalną, w zasadzie nie poznaną w pełni do dzisiaj. Natomiast w chorobie Alzheimera role te ulegają odwróceniu i stężenie AChE w mózgu spada o 85%, zmieniając udział enzymów AChE do BuChE w rozkładzie acetylocholinoesterazy od 0,2 do 11. Z tego też powodu inhibitory acetylocholinoesterazy są mało skuteczne w terapii zaawansowanego Alzheimera. Aktywność zaś wykazują inhibitory nieselektywne jak np. rywastygmina. Substancje takie jak rywastygmina, donepezil, czy galantamina, są znanymi lekami stosowanymi w chorobie Alzheimera. Charakteryzują się one jednak wysoką aktywnością inhibicji jedynie esteraz acetylocholinowych i efektywne są jedynie w początkowej fazie choroby Alzheimera, kiedy to enzym ten odgrywa jeszcze istotną rolę w rozkładzie acetylocholinoesterazy. Gdy rolę tę przejmuje butyrylocholinoesteraza w zaawansowanym stadium choroby, leki te stają się mało skuteczne i do wywołania parasympatykotonii zdolne mogą się okazać jedynie selektywne inhibitory butyrylocholinoesterazy o wysokiej aktywności.

W praktyce terapeutycznej nie są obecnie stosowane leki selektywnie hamujące butyrylocholinoesterazę. W terapii początkowych i średnio zaawansowanych stadiów choroby Alzheimera, medycyna dysponuje jedynie trzema lekami, które są głównie inhibitorami acetylocholinoesterazy: galantamina (Reminyl), rywastygmina (Exelon) oraz donepezil (Aricept). Substancje te jednak nie są pozbawione wad, mają niską biodostępność, słabą przenikalność przez barierę krew-mózg i powodują wiele działań niepożądanych jak dolegliwości żołądkowo-jelitowe. Związki o podobnych właściwościach opisano także w literaturze patentowej WO2008055249A2, EP1600447A1.

Istnieje, zatem istotne zapotrzebowanie na związki posiadające zdolność hamowania butyrylocholinoesterazy. W trakcie naszych badań dość nieoczekiwanie okazało się, że pochodne przedstawione na rysunku 1 wykazują selektywną aktywność hamowania butyrylocholinoesterazy.

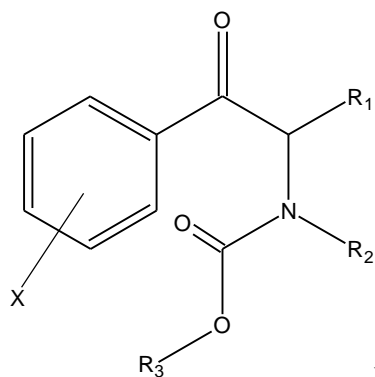
Istotą wynalazku jest nowa pochodna karbaminianów charakteryzująca się tym, że ma strukturę chemiczną według wzoru 1



wzór 1

gdzie R1 stanowi grupę metylową, etylową lub propylową, R2 – grupę metylową lub etylową a R3 - grupę metylową, fenylową lub benzylową.

Korzystnie nowa pochodna karbaminianów charakteryzuje się tym, że ma strukturę chemiczną według wzoru 2



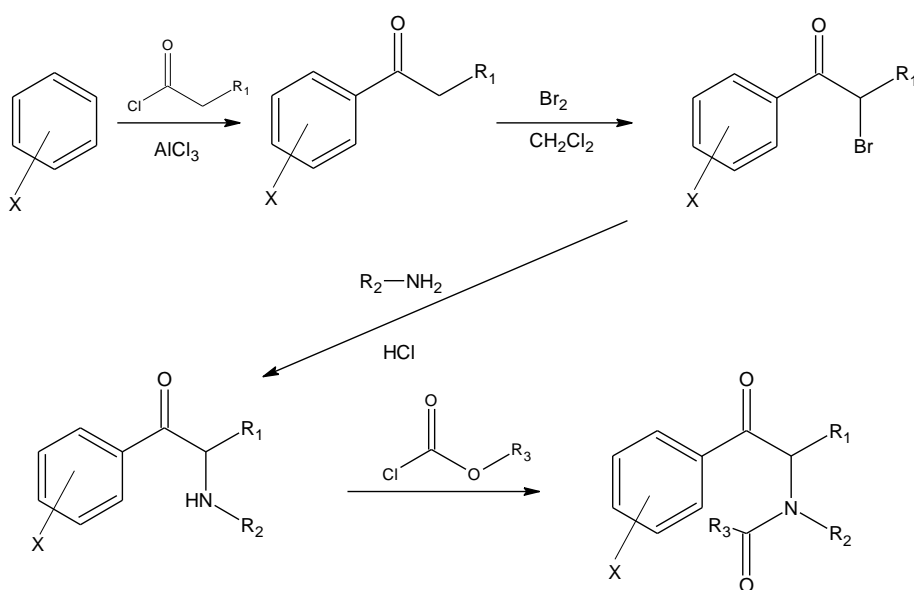
wzór 2

w której pierścień benzenowy posiada co najmniej jeden podstawnik x, korzystnie dwa podstawniki x, gdzie x stanowi halogen, alkil albo eter.

Istotą wynalazku jest także zastosowanie nowych pochodnych karbaminianów określonych wzorem 1 lub 2 do wytwarzania substancji czynnych przeznaczonych do leczenia choroby Alzheimera, zwłaszcza jako selektywnych inhibitorów AChE lub BuChE.

Ogólna procedura syntezy związków:

Reakcję otrzymywania związków według wynalazku prowadzi się w 4 etapach przedstawionych na poniższym schemacie:



Etap 1. Otrzymywanie ketonów aromatycznych metodą Friedla-Craftsa.

Do dwuszyjnej kolby okrągłodennej o pojemności 1 litra z zamontowaną w bocznej szyi rurką do odprowadzania gazów należy wprowadzić 1M odpowiedniego chlorku kwasowego, a następnie dodać do niego około 1,05M bezwodnego chlorku glinu. Całość mieszać aż do całkowitego rozpuszczenia się chlorku glinu i ochłodzić w łaźni wodnej. Następnie do kolby należy wprowadzić 250 ml chlorku metylenu, a do głównej szyi zamontować wkraplacz, z zawartością 1,1M odpowiedniego węglowodoru aromatycznego i rozpocząć wkraplanie. Mieszaninę podczas wkraplania mieszać za pomocą mieszadła magnetycznego, a wkraplanie prowadzić z taką prędkością, aby wydzielanie chlorowodoru nie było zbyt gwałtowne. Po zakończeniu wkraplania mieszaninę przelać do zlewki z wodą i lodem, a następnie przepłukać trzykrotnie wodą. Fazę organiczną oddzielić, chlorek metylenu odparować, a pozostałość destylować w kolbie Englera, lub wykrystalizować.

Etap 2. Otrzymywanie alfa-bromo pochodnych ketonów aromatycznych.

Do dwuszyjnej kolby okrągłodennej o pojemności 1 litra z zamontowaną w bocznej szyi rurką do odprowadzania gazów wprowadzić 1M odpowiedniego ketonu aromatycznego, a następnie dodać do niego około 300ml chlorku metylenu. Całość mieszać aż do całkowitego rozpuszczenia się stałych reagentów. Następnie do głównej szyi zamontować wkraplacz, do którego wprowadzić 1,1M bromu i rozpocząć wkraplanie. Mieszaninę podczas wkraplania mieszać za pomocą mieszadła magnetycznego, a wkraplanie prowadzić z taką prędkością, aby wydzielanie bromowodoru nie było zbyt gwałtowne. Po zakończeniu wkraplania do kolby wprowadzić około 300ml wody i mieszać, aż do zmiany zabarwienia mieszaniny na biały lub kremowy. Fazę organiczną oddzielić i w takiej postaci wykorzystać w następnym etapie.

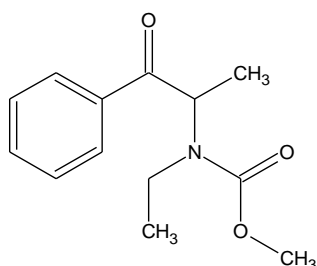
Etap 3 Otrzymywanie odpowiedniego alfa-aminoketonu.

Do kolby stożkowej o pojemności 2 litrów wprowadzić 1M odpowiedniej bromo-pochodnej ketonu aromatycznego rozpuszczonej w odpowiedniej ilości chlorku metylenu. Następnie wprowadzić 2M odpowiedniej aminy i rozpocząć wkraplanie 1M wodnego roztworu wodorotlenku sodu. Całość mieszać przez 12 godzin, a następnie oddzielić fazę organiczną i przelać do zlewki z lodem zawierającą kwas solny. Po wyekstrahowaniu aminy kwasem solnym, fazę wodną oddzielić, dodać do niej wodny roztwór wodorotlenku sodu i wydzieloną wolną aminę przemyć 3-krotnie wodą. Następnie osuszyć bezwodnym siarczanem magnezu, rozcieńczyć eterem dietylowym i wprowadzić gazowy chlorowódor do odczynu kwaśnego. Wydzielony chlorowodorek pochodnej 2-amino-1-fenylpropan-1-onu w postaci białego osadu przemyć acetonem i wysuszyć.

Etap 4 – otrzymywanie karbaminianów.

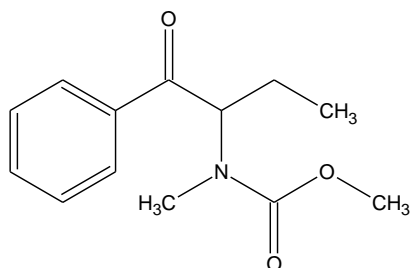
Do dwuszyjnej kolby okrągłodennej o pojemności 150ml z zamontowaną w bocznej szyi rurką do odprowadzania gazów wprowadzić 0,01M pochodnej 2-amino-1-fenylpropan-1-onu w postaci wolnej aminy. Dodać około 50ml chlorku metylenu i 0,01M trietyloaminy. Następnie rozpocząć wkraplanie około 0,009M odpowiedniego chloromrówczanu, jednocześnie całość cały czas chłodząc i mieszając. Po zakończeniu wkraplania mieszaninę przepłukać rozcieńczonym kwasem solny, fazę organiczną oddzielić i osuszyć bezwodnym siarczanem magnezu. Chlorek metylenu usunąć pod próżnią, a związek oczyścić na kolumnie, stosując eluent heksan : octan etylu 9:1.

Przykład 1: N-etylo-1-fenyl-1-okso-2-propylokarbaminian metylu



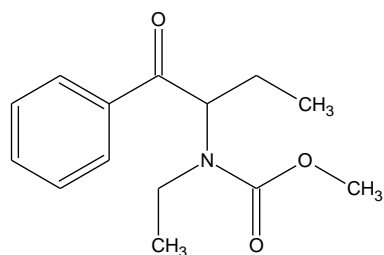
Według wzoru 1, X=H, R₁=CH₃, R₂=C₂H₅, R₃=CH₃. ¹H-NMR (*d*₆-CDCl₃, 400 MHz, ppm): 7.99 (t, H, aromat, J=20,6 Hz); 7.83 (d, H, aromat, J₁=51,2 Hz); 7.57 (ddd, H, aromat, J₁=8,5 Hz, J₂=2,4 Hz, J₃=1,2 Hz); 7.46 (dd, H, aromat, J₁=10,5 Hz, J₂=4,7 Hz); 7,28 (s, H, aromat); 5,75 (d, H, CH, J=6,6 Hz); 3,75 (s, 3H, CH₃); 3,30 (s, H, CH₂); 3,16 (m, H, CH₂); 1,71-1,24 (m, 3H, CH₃); 1,10-0,78 (m, 3H, CH₃); ¹³C-NMR (*d*₆-CDCl₃, 100 MHz, ppm): 199,2; 155,6; 135,6; 133,3; 128,6; 128,6; 128,4; 128,4; 55,2; 52,8; 38,5; 14,9; 14,3. Wydajność: 88%

Przykład 2: N-metylo-1-fenyl-1-okso-2-butylokarbaminian metylu



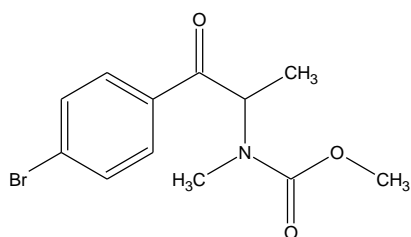
Według wzoru 1, X=H, R₁=C₂H₅, R₂=CH₃, R₃=CH₃. ¹H-NMR (*d*₆-DMSO, 400 MHz, ppm): 7,90 (dd, 2H, aromat, J₁=21,8 Hz, J₂=7,5); 7,71-7,41 (m, 3H, aromat), 5,35 (ddd, 1H, CH, J₁=52,6 Hz, J₂=9,6 Hz, J₃=5,1 Hz), 3,47 (d, 3H, CH₃, J=111,4 Hz), 2,79-2,44 (m, 2H, CH₂), 1,92-1,62 (m, 3H, CH₃), 1,05-0,72 (m, 3H, CH₃); ¹³C-NMR (*d*₆-DMSO, 100 MHz, ppm): 204,0; 161,8; 140,7; 138,4; 133,9; 133,9; 133,1; 133,1; 65,9; 57,8; 34,9; 25,6; 15,5. Wydajność 83%

Przykład 3: N-etylo-1-fenilo-1-okso-2-butylokarbaminian metylu



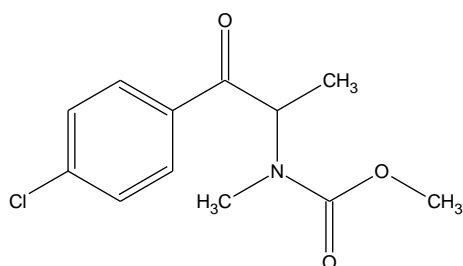
Według wzoru 1, X=H, R₁= C₂H₅, R₂= C₂H₅;, R₃= CH₃. ¹H-NMR (*d*₆-CDCl₃, 400 MHz, ppm): 8,01 (dd, 2H, aromat, J₁=48,8 Hz, J₂=6,8); 7,62-7,25 (m, 3H, aromat), 5,54 (dd, 1H, CH, J₁=65,9 Hz, J₂=58,5 Hz), 3,79 (d, 3H, CH₃, J=17,3 Hz), 3,14 (dd, 2H, CH₂, J₁=22,1 Hz, J₂=7,1 Hz), 2,10-1,92 (m, 2H, CH₂), 1,08-0,81 (m, 3H, CH₃), 1,08-0,81 (m, 3H, CH₃); ¹³C-NMR (*d*₆- CDCl₃, 100 MHz, ppm): 198,8; 157,3; 135,9; 133,3; 128,5; 128,5; 127,9; 127,9; 60,1; 52,9; 38,1; 21,8; 15,0; 10,4. Wydajność 85%

Przykład 4: N-metylo-1-(4-bromofenilo)-1-okso-2-propylokarbaminian metylu



Według wzoru 1, X=Br, R₁= CH₃, R₂= CH₃;, R₃= CH₃. ¹H-NMR (*d*₆-DMSO, 400 MHz, ppm): 7,77 (dd, 4H, aromat, J₁=23,0 Hz, J₂=8,6); 5,35 (dt, 1H, CH, J₁=21,8 Hz, J₂=6,7 Hz), 3,58-3,26 (m, 3H, CH₃), 2,85-2,44 (m, 3H, CH₃), 1,35-1,24 (m, 3H, CH₃); ¹³C-NMR (*d*₆-DMSO, 100 MHz, ppm): 203,3; 160,8; 139,8; 136,9; 136,9 135,1; 135,1; 132,3; 61,9; 57,9; 35,8; 18,2. Wydajność 87%

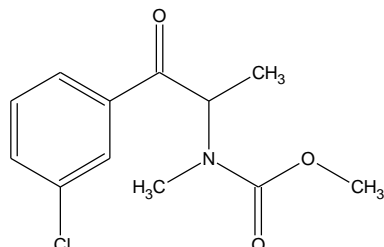
Przykład 5: N-metylo-1-(4-chlorofenilo)-1-okso-2-propylokarbaminian metylu



Według wzoru 1, X=4'-Cl, R₁= CH₃, R₂= CH₃;, R₃= CH₃. ¹H-NMR (*d*₆- CDCl₃, 500 MHz, ppm): 7,91 (dd, 2H, aromat, J₁=55,8 Hz, J₂=8,1); 7,50-7,16 (m, 2H, aromat); 5,72-5,31 (m,

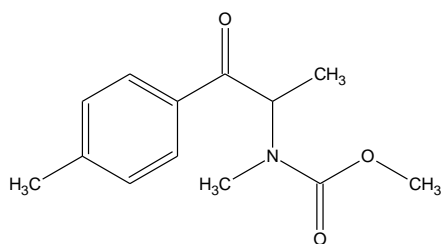
¹H, CH), 3,75 (s, 3H, CH₃), 2,75 (d, 3H, CH₃, J=53,5 Hz), 1,49-1,23 (m, 3H, CH₃); ¹³C-NMR (*d*₆- CDCl₃, 126 MHz, ppm): 197,9; 156,8; 139,8; 133,6; 129,9; 129,9; 129,0; 129,0; 54,0; 53,1; 29,2; 13,2. Wydajność 87%

Przykład 6: N-metylo-1-(3-chlorofenylo)-1-okso-2-propylokarbaminian metylu



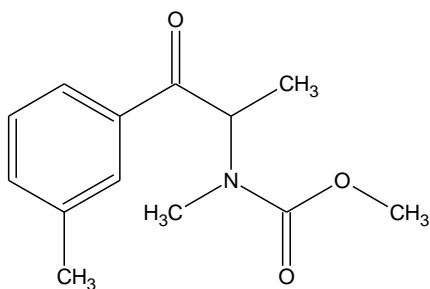
Według wzoru 1, X=3'-Cl, R₁= CH₃, R₂= CH₃;, R₃= CH₃. ¹H-NMR (*d*₆- CDCl₃, 500 MHz, ppm): 8,15-7,69 (m, 2H, aromat); 7,64-6,99 (m, 2H, aromat); 5,77-5,28 (m, 1H, CH), 3,76 (d, 3H, CH₃ J=16,0 Hz), 2,76 (d, 3H, CH₃, J=42,1 Hz), 1,46-1,19 (m, 3H, CH₃); ¹³C-NMR (*d*₆- CDCl₃, 126 MHz, ppm): 198,1; 156,8; 136,9; 135,0; 133,2; 130,0; 128,4; 126,5; 55,3; 53,1; 29,4; 13,3. Wydajność 89%

Przykład 7: N-metylo-1-(4-metylofenylo)-1-okso-2-propylokarbaminian metylu



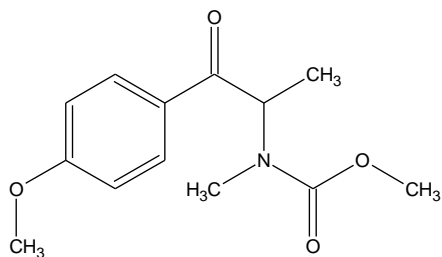
Według wzoru 1, X=4'-CH₃, R₁= CH₃, R₂= CH₃;, R₃= CH₃. ¹H-NMR (*d*₆- CDCl₃, 500 MHz, ppm): 7,87 (dd, 2H, aromat, J₁=53,2 Hz, J₂=7,8); 7,28 (dd, 2H, aromat, J₁=5,2 Hz, J₂=4,6); 5,65 (dt, 1H, CH, J₁=156,3 Hz, J₂=6,8), 3,76 (d, 3H, CH₃ J=8,6 Hz), 2,76 (d, 3H, CH₃, J=49,2 Hz), 2,44 (d, 3H, CH₃, J=15,6); 1,81-0,70 (m, 3H, CH₃); ¹³C-NMR (*d*₆- CDCl₃, 126 MHz, ppm): 198,7; 156,8; 144,2; 132,8; 129,4; 129,4; 128,6; 128,6; 54,8; 53,0; 29,2; 21,7; 13,4. Wydajność 87%

Przykład 8: N-metylo-1-(3-metylofenylo)-1-okso-2-propylokarbaminian metylu



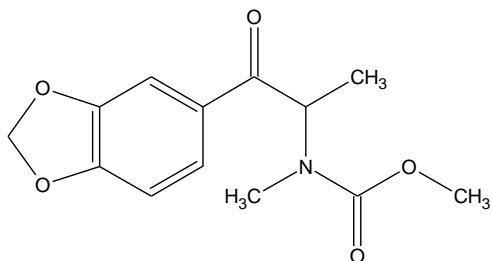
Według wzoru 1, X=3'-CH₃, R₁= CH₃, R₂= CH₃;, R₃= CH₃. ¹H-NMR (*d*₆- CDCl₃, 400 MHz, ppm): 7,75 (dd, 2H, aromat, J₁=42,0 Hz, J₂=8,6); 7,44-7,28 (m, 2H, aromat); 5,79-5,25 (m, 1H, CH), 3,95-3,45 (m, 3H, CH₃), 2,77 (d, 3H, CH₃, J=34,6 Hz), 2,30 (d, 3H, CH₃, J=91,9); 1,69-1,22 (m, 3H, CH₃); ¹³C-NMR (*d*₆- CDCl₃, 101 MHz, ppm): 199,5; 156,9; 138,5; 135,4; 134,1; 128,8; 128,5; 125,6; 55,0; 52,9; 29,3; 21,3; 13,5. Wydajność 86%

Przykład 9: N-metylo-1-(4-metoksyfenylo)-1-okso-2-propylokarbaminian metylo



Według wzoru 1, X=4'-CH₃O, R₁= CH₃, R₂= CH₃;, R₃= CH₃. ¹H-NMR (*d*₆- CDCl₃, 400 MHz, ppm): 7,97 (dd, 2H, aromat, J₁=42,0 Hz, J₂=8,4); 7,01-6,87 (m, 2H, aromat); 5,84-5,14 (m, 1H, CH), 3,88 (s, 3H, CH₃); 3,76 (d, 3H, CH₃, J=11,1 Hz), 2,93-2,58 (m, 3H, CH₃), 1,37 (d, 3H, CH₃, J=6,9 Hz); ¹³C-NMR (*d*₆- CDCl₃, 101 MHz, ppm): 197,3; 163,7; 156,8; 130,8; 130,5; 128,2; 113,9; 113,9; 55,4; 54,4; 53,0; 29,1; 13,4. Wydajność 79%.

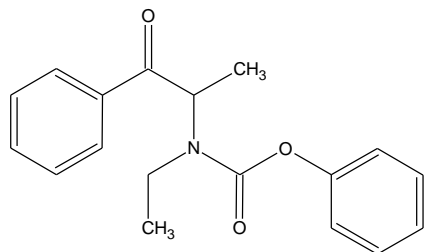
Przykład 10: N-metylo-1-(3,4-metylenodiosyfenylo)-1-okso-2-propylokarbaminian metylo



Według wzoru 1, X=3',4'-OCH₂O-, R₁= CH₃, R₂= CH₃;, R₃= CH₃. ¹H-NMR (*d*₆- CDCl₃, 500 MHz, ppm): 7,54 (ddd, 1H, aromat, J₁=57,3 Hz, J₂=45,8, J₃=16,5); 7,28 (s, 1H, aromat); 6,87 (d, 1H, aromat, J=8,2); 6,06 (s, 2H, CH₂); 5,77-5,26 (m, 1H, CH), 3,77 (d, 3H, CH₃, J=15,2);

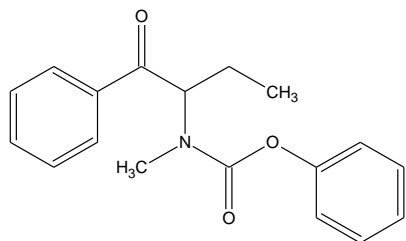
2,94-2,48 (m, 3H, CH₃); 1,61 (s, 3H, CH₃); ¹³C-NMR (*d*₆- CDCl₃, 126 MHz, ppm): 197,0; 156,8; 152,4 148,2; 129,9; 125,0; 108,2; 101,8; 54,5; 53,0; 29,1; 13,5. Wydajność 76%.

Przykład 11: N-etylo-1-fenyl-1-okso-2-propylokarbaminian fenylu



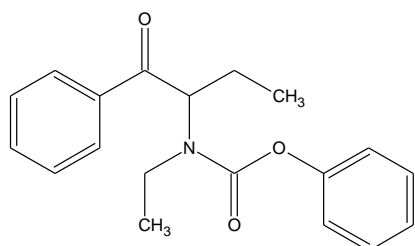
Według wzoru 1, X=H-, R₁= CH₃, R₂= C₂H₅., R₃= Ar. ¹H-NMR (*d*₆- CDCl₃, 400 MHz, ppm): 8,03 (dd, 2H, aromat, J₁=27,1 Hz, J₂=7,5); 7,68-6,71 (m, 8H, aromat); 5,69 (dq, 1H, CH, J₁=92,3, J₂=6,8); 3,56-3,15 (m, 2H, CH₂), 1,56 (dd, 3H, CH₃, J₁=36,3 Hz, J₂=6,6); 1,20 (dt, 3H, CH₃, J₁=22,3 Hz, J₂=7,1); ¹³C-NMR (*d*₆- CDCl₃, 101 MHz, ppm): 199,1; 154,9; 151,4 135,5; 133,4; 129,4; 129,4; 128,8; 128,8; 128,5; 128,5; 125,5; 121,6; 121,6; 55,5; 39,1; 15,6; 14,6. Wydajność 87%.

Przykład 12: N-metylo-1-fenyl-1-okso-2-butylokarbaminian fenylu.



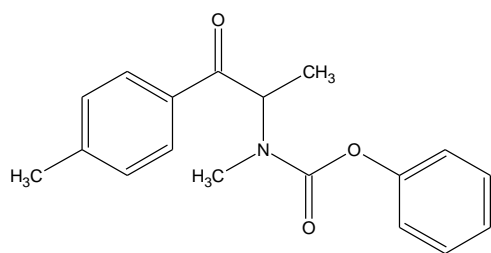
Według wzoru 1, X=H-, R₁= C₂H₅, R₂= CH₃, R₃= Ar. ¹H-NMR (*d*₆- CDCl₃, 500 MHz, ppm): 8,07 (ddd, 2H, aromat, J₁=21,3 Hz, J₂=7,4, J₃=1,2); 7,65-7,59 (m, 1H, aromat); 7,51 (td, 2H, aromat, J₁=7,4 Hz, J₂=3,7); 7,43-7,35 (m, 2H, aromat); 7,29-7,20 (m, 1H, aromat); 7,14-7,09 (m, 2H, aromat); 5,62 (ddd, 1H, CH, J₁=34,9, J₂=9,5, J₃=5,6); 2,91 (d, 3H, CH₃, J=32,3); 2,09-1,81 (m, 2H, CH₂); 1,08 (dt, 3H, CH₃, J₁=35,9 Hz, J₂=7,4); ¹³C-NMR (*d*₆- CDCl₃, 126 MHz, ppm): 197,8; 155,5; 151,3 135,7; 133,5; 129,3; 129,3; 128,8; 128,8; 128,6; 128,6; 125,5; 121,7; 121,7; 60,4; 29,8; 20,9; 10,4. Wydajność 89%.

Przykład 13: N-etylo-1-fenyl-1-okso-2-butylokarbaminian fenylu.



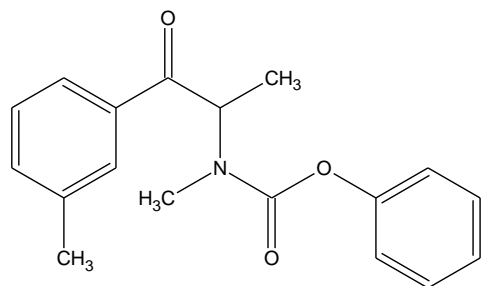
Według wzoru 1, X=H-, R₁= C₂H₅, R₂= C₂H₅, R₃= Ar. ¹H-NMR (*d*₆- CDCl₃, 500 MHz, ppm): 8.21-7.90 (m, 2H, aromat); 7.62 (dd, 1H, aromat, J₁=14,2 Hz, J₂=6,9); 7.54-7.48 (m, 2H, aromat); 7.46-7.37 (m, 2H, aromat); 7.33-7.21 (m, 1H, aromat); 7.18-7.09 (m, 2H, aromat); 5.61 (ddd, 1H, CH, J₁=44,6, J₂=8,7, J₃=6,1); 3.63-3.12 (m, 2H, CH₂); 2.12-1.82 (m, 2H, CH₂); 1.13 (td, 3H, CH₃, J₁=7,2 Hz, J₂=3,4); 1.06 (dt, 3H, CH₃, J₁=14,8 Hz, J₂=7,2); ¹³C-NMR (*d*₆- CDCl₃, 126 MHz, ppm): 198,6; 155,4; 151,4 135,8; 133,5; 129,4; 129,4; 128,8; 128,8; 128,6; 128,6; 125,4; 121,6; 121,6; 60,4; 38,8; 21,8; 15,3; 10,5. Wydajność 88%.

Przykład 14: N-metylo-1-(4-metylofenylo)-1-okso-2-propylokarbaminian fenylu.



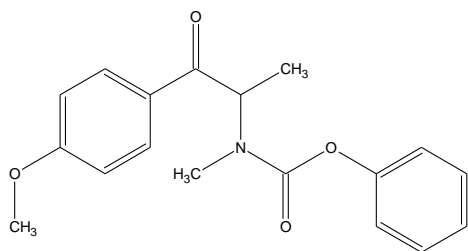
Według wzoru 1, X= 4'-CH₃, R₁= CH₃, R₂= CH₃, R₃= Ar. ¹H-NMR (*d*₆- CDCl₃, 500 MHz, ppm): 7.94 (dd, 2H, aromat, J₁=22,3 Hz, J₂=8,2); 7.39 (t, 2H, aromat, J=7,9 Hz); 7.30 (dd, 2H, aromat, J₁=11,7 Hz, J₂=3,7); 7.23 (t, 1H, aromat, J=7,4 Hz); 7.14-7.07 (m, 2H, aromat); 5.74 (dq, 1H, CH, J₁=72,3, J₂=6,9); 2.93 (d, 3H, CH₃, J=9,3 Hz); 2.44 (s, 3H, CH₃); 1.48 (d, 3H, CH₃, J=6,9 Hz); ¹³C-NMR (*d*₆- CDCl₃, 126 MHz, ppm): 198,5; 154,9; 151,4; 144,4; 132,8; 129,5; 129,5; 129,3; 129,3; 128,7; 128,7; 125,5; 121,7; 121,7; 55,0; 29,9; 21,7; 13,6. Wydajność 82%.

Przykład 15: N-metylo-1-(3-metylofenylo)-1-okso-2-propylokarbaminian fenylu.



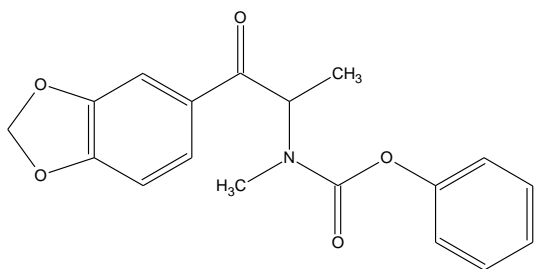
Według wzoru 1, X= 3'-CH₃, R₁= CH₃, R₂= CH₃, R₃= Ar. ¹H-NMR (*d*₆- CDCl₃, 400 MHz, ppm): 7.94-7.73 (m, 2H, aromat); 7.40 (dt, 2H, aromat, J₁=15,7 Hz, J₂=7,5); 7.28 (s, 2H, aromat); 7.23 (t, 1H, aromat, J=7,4 Hz); 7.09 (t, 2H, aromat, J=8,3 Hz); 5.74 (dq, 1H, CH, J₁=50,8, J₂=6,9); 2.94 (d, 3H, CH₃, J=10,2 Hz); 2.44 (s, 3H, CH₃); 1.48 (d, 3H, CH₃, J=7,0 Hz); ¹³C-NMR (*d*₆- CDCl₃, 101 MHz, ppm): 199,3; 154,9; 151,4; 138,6; 135,4; 134,3; 129,3; 129,3 128,9; 128,7; 125,7; 125,4; 121,6; 121,6; 55,4; 30,0; 21,3; 13,6. Wydajność 84%.

Przykład 16: N-metylo-1-(4-metoksyfenylo)-1-okso-2-propylokarbaminian fenylu.



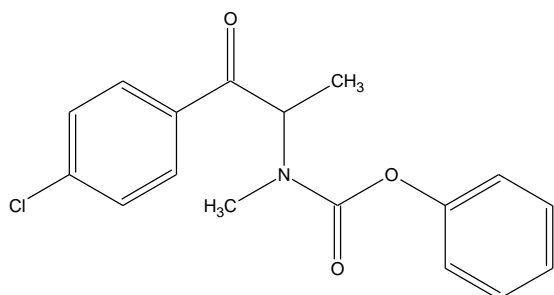
Według wzoru 1, X= 4'-OCH₃, R₁= CH₃, R₂= CH₃, R₃= Ar. ¹H-NMR (*d*₆- CDCl₃, 400 MHz, ppm): 8,04 (dd, 2H, aromat, J₁=17,9 Hz, J₂=8,8); 7,39 (dd, 2H, aromat, J₁=10,7 Hz, J₂=5,1); 7,30-7,19 (m, 1H, aromat); 7,11 (t, 2H, aromat, J=8,8 Hz); 6,97 (d, 2H, aromat, J=8,9 Hz); 5,74 (dq, 1H, CH, J₁=53,9, J₂=6,9); 3,90 (s, 3H, CH₃); 2,93 (d, 3H, CH₃, J=8,2 Hz); 1,47 (d, 3H, CH₃, J=6,7 Hz); ¹³C-NMR (*d*₆- CDCl₃, 101 MHz, ppm): 199,3; 154,9; 151,4; 138,6; 135,4; 134,3; 129,3; 129,3 128,9; 128,7; 125,7; 125,4; 121,6; 121,6; 55,4; 30,0; 21,3; 13,6. Wydajność 78%.

Przykład 17: N-metylo-1-(3,4-metylenodioksyfenylo)-1-okso-2-propylokarbaminian fenylu.



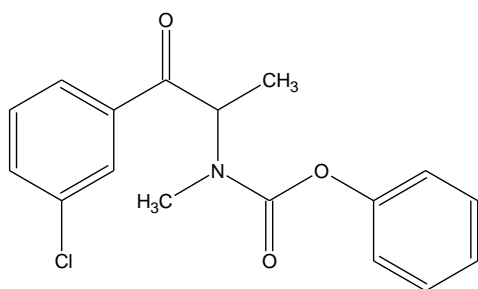
Według wzoru 1, X= 3',4'-OCH₂O, R₁= CH₃, R₂= CH₃, R₃= Ar. ¹H-NMR (*d*₆- CDCl₃, 500 MHz, ppm): 7,75-7,63 (m, 1H, aromat); 7,54-7,48 (m, 1H, aromat); 7,39 (dd, 2H, aromat, J₁=10,8 Hz, J₂=5,1); 7,24 (dt, 1H, aromat, J₁=13,8 Hz, J₂=5,9Hz); 7,12 (dd, 2H, aromat, J₁=12,5 Hz, J₂=4,8 Hz); 6,89 (dd, 1H, aromat, J₁=8,2 Hz, J₂=4,9 Hz); 6,08 (d, 2H, CH₂, J=7,7 Hz); 5,69 (dq, 1H, CH, J₁=58,8, J₂=6,9); 2,93 (d, 3H, CH₃, J=19,9 Hz); 1,46 (d, 3H, CH₃, J=6,9 Hz); ¹³C-NMR (*d*₆- CDCl₃, 126 MHz, ppm): 196,8; 154,9; 152,2; 151,4; 148,4; 129,1; 129,4; 129,4; 125,5; 125,0; 121,7; 121,7; 108,2; 102,0; 54,7; 29,8; 13,7. Wydajność 76%.

Przykład 18: N-metylo-1-(4-chlorofenylo)-1-okso-2-propylokarbaminian fenylu.



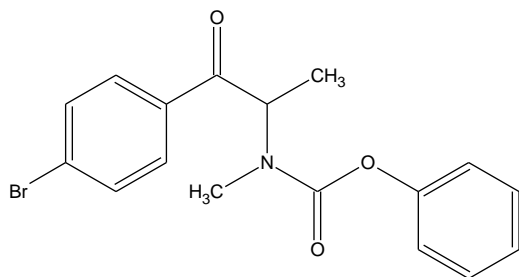
Według wzoru 1, X= 4'-Cl, R₁= CH₃, R₂= CH₃, R₃= Ar. ¹H-NMR (*d*₆- CDCl₃, 500 MHz, ppm): 7,98 (dd, 2H, aromat, J₁=27,4 Hz, J₂=8,5 Hz); 7,48 (dd, 2H, aromat, J₁=11,8 Hz, J₂=4,9Hz); 7,43-7,36 (m, 2H, aromat); 7,24 (t, 1H, aromat, J=7,4 Hz); 7,08 (dd, 2H, aromat, J₁=22,8 Hz, J₂=7,8 Hz); 5,68 (dq, 1H, CH, J₁=82,3, J₂=6,9); 2,93 (s, 3H, CH₃); 1,48 (d, 3H, CH₃, J=6,9 Hz); ¹³C-NMR (*d*₆- CDCl₃, 126 MHz, ppm): 197,7; 154,9; 151,3; 140,0; 133,7; 130,0; 130,0; 129,4; 129,4; 129,1; 129,1; 125,6; 121,6; 121,6; 55,2; 29,9; 13,4. Wydajność 91%.

Przykład 19: N-metylo-1-(3-metylofenylo)-1-okso-2-propylokarbaminian fenylu.



Według wzoru 1, X= 3'-Cl, R₁= CH₃, R₂= CH₃, R₃= Ar. ¹H-NMR (*d*₆- CDCl₃, 500 MHz, ppm): 8,01 (dd, 1H, aromat, J₁=7,5 Hz, J₂=5,7 Hz); 7,91 (dd, 1H, aromat, J₁=27,4Hz, J₂=7,8 Hz); 7,63-7,56 (m, 1H, aromat); 7,49-7,42 (m, 1H, aromat); 7,42-7,35 (m, 2H, aromat); 7,27-7,19 (m, 1H, aromat); 7,13-7,06 (m, 2H, aromat); 5,68 (dq, 1H, CH, J₁=61,2, J₂=6,9); 2,93 (d, 3H, CH₃, J=17,1 Hz); 1,49 (d, 3H, CH₃, J=6,9 Hz); ¹³C-NMR (*d*₆- CDCl₃, 126 MHz, ppm): 198,0; 155,0; 151,3; 137,0; 135,1; 133,5; 130,2; 129,4; 129,4; 128,5; 126,5; 125,6; 121,6; 121,6; 55,6; 30,0; 13,4. Wydajność 92%.

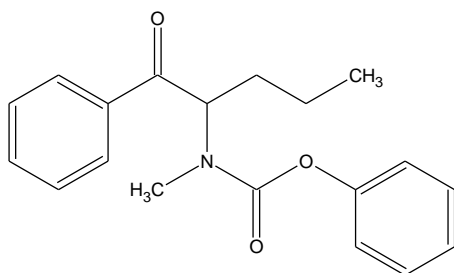
Przykład 20: N-metylo-1-(4-bromofenylo)-1-okso-2-propylokarbaminian fenylu.



Według wzoru 1, X= 4'-Br, R₁= CH₃, R₂= CH₃, R₃= Ar. ¹H-NMR (*d*₆- CDCl₃, 400 MHz, ppm): 7,90 (dd, 2H, aromat, J₁=21,9 Hz, J₂=8,5 Hz); 7,65 (dd, 2H, aromat, J₁=8,3 Hz, J₂=6,5 Hz); 7,40 (dd, 2H, aromat, J₁=11,0 Hz, J₂=4,8 Hz); 7,25 (dd, 1H, aromat, J₁=15,9 Hz, J₂=8,5 Hz); 7,08 (dd, 2H, aromat, J₁=18,7 Hz, J₂=7,8 Hz); 5,67 (dq, 1H, CH, J₁=66,0, J₂=6,9); 2,93 (s, 3H, CH₃); 1,48 (d, 3H, CH₃, J=6,9 Hz); ¹³C-NMR (*d*₆- CDCl₃, 101 MHz, ppm): 198,0;

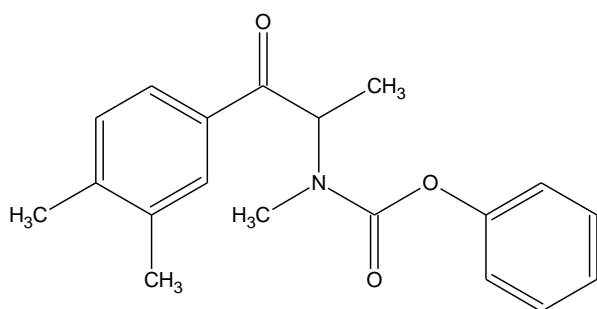
155,0; 151,3; 134,1; 132,1; 132,1; 130,0; 130,0; 129,4; 129,4; 128,8; 125,6; 121,6; 121,6; 55,2; 29,9; 13,4. Wydajność 88%.

Przykład 21: N-metylo-1-fenylo-1-okso-2-pentylokarbaminian fenylu.



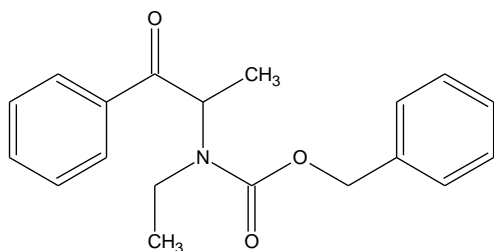
Według wzoru 1, X= H, R₁= C₃H₇, R₂= CH₃, R₃= Ar. ¹H-NMR (*d*₆- CDCl₃, 500 MHz, ppm): 8,11-8,02 (m, 2H, aromat); 7,62 (dd, 1H, aromat, J₁=14,4 Hz, J₂=7,2 Hz); 7,54-7,47 (m, 2H, aromat); 7,47-7,35 (m, 2H, aromat); 7,32-7,20 (m, 1H, aromat); 7,13-7,08 (m, 2H, aromat); 5,73 (ddd, 1H, CH, J₁=28,4, J₂=9,0, J₃=5,8); 2,92 (d, 3H, CH₃, J=30,6); 1,98-1,81 (m, 2H, CH₂); 1,49-1,40 (m, 2H, CH₂); 1,04 (t, 3H, CH₃, J= 7,4 Hz); ¹³C-NMR (*d*₆- CDCl₃, 126 MHz, ppm): 199,0; 155,4; 151,4; 135,7; 133,5; 129,5; 129,5; 128,8; 128,8; 128,6; 128,6; 125,4; 121,7; 121,7; 58,6; 30,2; 29,8; 19,2; 13,9. Wydajność 76%.

Przykład 22: N-metylo-1-(3,4-dimetylofenylo)-1-okso-2-propylokarbaminian fenylu.



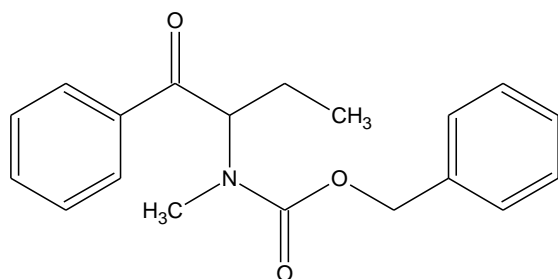
Według wzoru 1, X= 3',4'- CH₃, R₁= CH₃, R₂= CH₃, R₃= Ar. ¹H-NMR (*d*₆- CDCl₃, 500 MHz, ppm): 7,84-7,74 (m, 2H, aromat); 7,42-7,36 (m, 2H, aromat); 7,29-7,19 (m, 2H, aromat); 7,11 (dd, 2H, aromat, J₁=11,6, J₂=4,1); 5,75 (dq, 1H, CH, J₁=57,6, J₂=6,9); 2,92 (d, 3H, CH₃, J=14,5); 2,41-2,25 (m, 6H, CH₃); 1,47 (d, 3H, CH₃, J=6,9); ¹³C-NMR (*d*₆- CDCl₃, 126 MHz, ppm): 198,8; 154,9; 151,4; 143,2; 137,2; 133,2; 130,0; 129,6; 129,3; 129,3; 126,3; 125,4; 121,7; 121,7; 55,1; 29,9; 20,1; 19,8; 13,7. Wydajność 74%.

Przykład 23: N-etylo-1-fenylo-1-okso-2-propylokarbaminian benzylu.



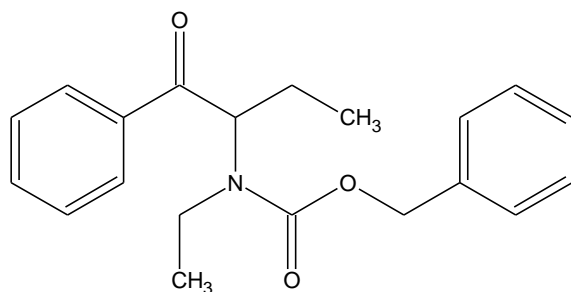
Według wzoru 1, X=H-, R₁= CH₃, R₂= C₂H₅-, R₃= -CH₂Ar. ¹H-NMR (*d*₆- CDCl₃, 500 MHz, ppm): 8,01 (d, 2H, aromat, J=7,6); 7,81 (d, 1H, aromat, J=7,0 Hz); 7,60-7,26 (m, 7H, aromat); 5,76 (q, 1H, CH, J=6,8 Hz); 5,31-5,05 (m, 2H, CH₂); 3,32-3,10 (m, 2H, CH₂), 1,43 (t, 3H, CH₃, J=8,0); 1,05-0,98 (m, 3H, CH₃); ¹³C-NMR (*d*₆- CDCl₃, 101 MHz, ppm): 199,3; 156,2; 136,7 135,5; 133,3; 128,7; 128,7; 128,5; 128,5; 128,5; 128,5; 128,0; 127,6; 127,6; 67,4; 55,4; 38,7; 15,5; 14,6. Wydajność 82%.

Przykład 24: N-metylo-1-fenyl-1-okso-2-butylokarbaminian benzylu.



Według wzoru 1, X=H-, R₁= C₂H₅, R₂= CH₃, R₃= -CH₂Ar. ¹H-NMR (*d*₆- aceton, 500 MHz, ppm): 8,03-7,87 (m, 2H, aromat); 7,62 (dt, 1H, aromat, J₁=22,0, J₂=7,4); 7,52-7,29 (m, 7H, aromat); 5,52 (ddd, 1H, CH, J₁=46,7, J₂=9,6, J₃=5,3); 5,29-5,10 (m, 2H, CH₂); 2,76 (s, 3H, CH₃); 1,99-1,73 (m, 2H, CH₂); 0,98-0,92 (m, 3H, CH₃); ¹³C-NMR (*d*₆- aceton, 126 MHz, ppm): 198,4; 156,4; 137,3 136,1; 133,1; 128,6; 128,6; 128,4; 128,4; 128,2; 128,2; 127,8; 127,5; 127,5; 66,8; 60,7; 29,6; 20,5; 9,8. Wydajność 87%.

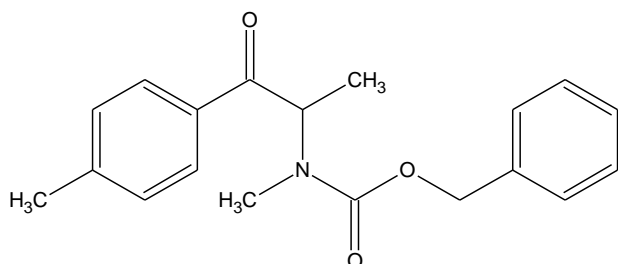
Przykład 25: N-etylo-1-fenyl-1-okso-2-butylokarbaminian benzylu.



Według wzoru 1, X=H-, R₁= C₂H₅, R₂= C₂H₅, R₃= -CH₂Ar. ¹H-NMR (*d*₆- CDCl₃, 500 MHz, ppm): 8.10-7.83 (m, 2H, aromat); 7,60-7,26 (m, 8H, aromat); 5,62 (dd, 1H, CH, J₁=8,3, J₂=6,6); 5,22 (q, 2H, CH₂, J=12,5 Hz) 3,14 (dd, 2H, CH₂, J₁=14,1, J₂=7,0); 2,07-1,72 (m, 2H, CH₂); 0,99 (dq, 6H, 2CH₃, J₁=13,5 Hz, J₂=6,9); ¹³C-NMR (*d*₆- CDCl₃, 126 MHz, ppm): 198,8;

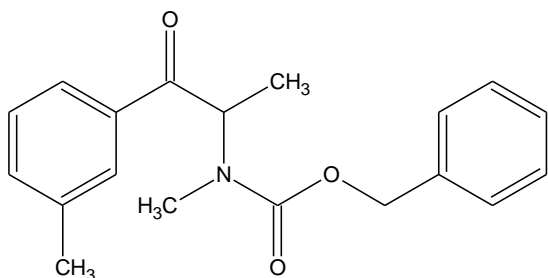
156,7; 136,7; 135,9; 133,3; 128,7; 128,7; 128,5; 128,5; 128,5; 128,5; 128,0; 127,6; 127,6; 67,5; 60,3; 38,3; 21,7; 15,1; 10,5. Wydajność 83%.

Przykład 26: N-metylo-1-(4-metylofenylo)-1-okso-2-propylokarbaminian benzylu.



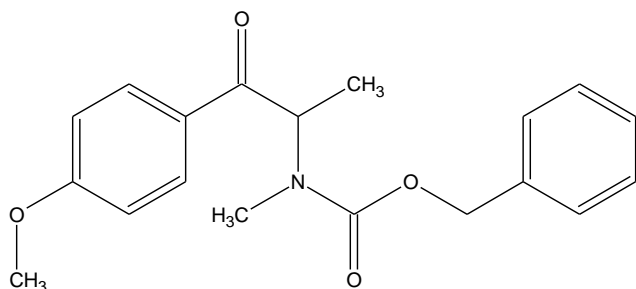
Według wzoru 1, X= 4'-CH₃, R₁= CH₃, R₂= CH₃, R₃= -CH₂Ar. ¹H-NMR (*d*₆- aceton, 500 MHz, ppm): 7.89-7.74 (m, 2H, aromat); 7.42-7.21 (m, 7H, aromat); 5.60 (dq, 1H, CH, J₁=44,4, J₂=6,9); 5.24-5.04 (m, 2H, CH₂); 2.86-2.76 (m, 3H, CH₃); 2.07 (tt, 3H, CH₃, J₁=4,4, J₂=2,2); 1.43-1.33 (m, 3H, CH₃); ¹³C-NMR (*d*₆- aceton, 126 MHz, ppm): 198,1; 155,7; 143,8; 137,3; 133,2; 129,2; 129,2; 128,4; 128,4; 128,3; 128,3; 127,8; 127,5; 127,5; 66,8; 55,6; 30,0; 20,7; 12,8. Wydajność 84%.

Przykład 27: N-metylo-1-(3-metylofenylo)-1-okso-2-propylokarbaminian benzylu.



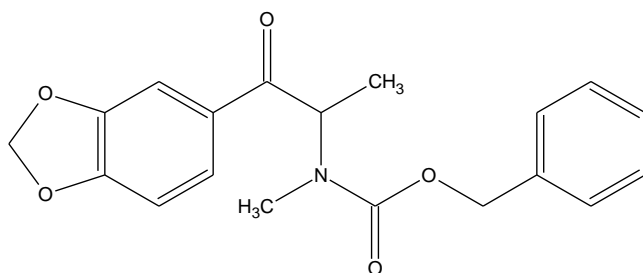
Według wzoru 1, X= 3'-CH₃, R₁= CH₃, R₂= CH₃, R₃= -CH₂Ar. ¹H-NMR (*d*₆- CDCl₃, 400 MHz, ppm): 7.83-7.58 (m, 2H, aromat); 7.41-7.18 (m, 7H, aromat); 5.63 (dq, 1H, CH, J₁=104,2, J₂=6,8); 5.29-5.10 (m, 2H, CH₂); 2.80 (d, 3H, CH₃, J=22,4 Hz); 2.36 (d, 3H, CH₃, J=25,2 Hz); 1.41 (d, 3H, CH₃, J=6,9); ¹³C-NMR (*d*₆- CDCl₃, 101 MHz, ppm): 199,4; 156,2; 138,5; 136,7; 135,4; 134,1; 128,9; 128,5; 128,5; 128,5; 128,5; 128,0; 127,6; 125,6; 67,4; 55,2; 29,4; 21,3; 13,5. Wydajność 81%.

Przykład 28: N-metylo-1-(4-metoksyfenylo)-1-okso-2-propylokarbaminian benzylu.



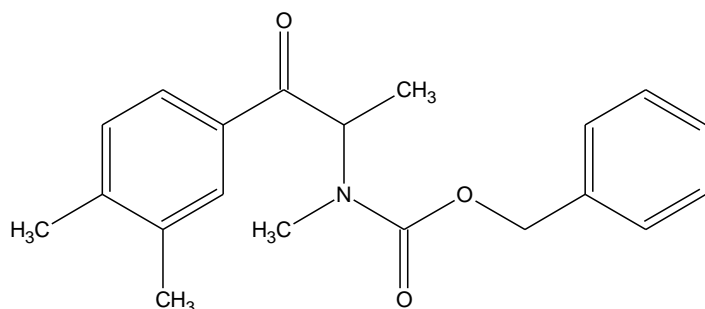
Według wzoru 1, X= 4'-OCH₃, R₁= CH₃, R₂= CH₃, R₃= -CH₂Ar. ¹H-NMR (*d*₆- CDCl₃, 400 MHz, ppm): 7,91 (dd, 2H, aromat, J₁=74,8 Hz, J₂=8,6); 7,43-7,24 (m, 5H, aromat); 6,85 (dd, 2H, aromat, J₁=55,0 Hz, J₂=8,6); 5,67 (dt, 1H, CH, J₁=93,9, J₂=6,8); 5,36-5,08 (m, 2H, CH₂); 3,87 (d, 3H, CH₃, J=9,7 Hz); 2,77 (d, 3H, CH₃, J=14,7 Hz); 1,42-1,35 (m, 3H, CH₃); ¹³C-NMR (*d*₆- CDCl₃, 101 MHz, ppm): 197,3; 163,7; 156,2; 136,7; 130,9; 130,9; 128,5; 128,5; 128,2; 128,0; 127,7; 127,7; 113,9; 113,9; 67,4; 55,4; 54,6; 29,2; 13,4. Wydajność 79%.

Przykład 29: N-metylo-1-(3,4-metylenodioksyfenylo)-1-okso-2-propylokarbaminian benzylu.



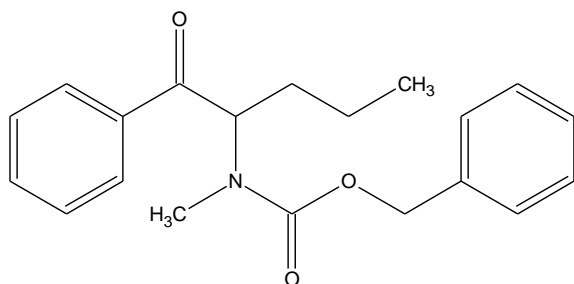
Według wzoru 1, X= 3',4'-OCH₂O, R₁= CH₃, R₂= CH₃, R₃= -CH₂Ar. ¹H-NMR (*d*₆- CDCl₃, 500 MHz, ppm): 7,67 (dd, 1H, aromat, J₁=8,2 Hz, J₂=1,4 Hz); 7,51-7,26 (m, 6H, aromat); 6,85-6,64 (m, 1H, aromat); 6,06 (s, 2H, CH₂); 5,58 (dq, 1H, CH, J₁=130,5, J₂=6,8); 5,33-5,12 (m, 2H, CH₂); 2,78 (d, 3H, CH₃, J=20,4 Hz); 1,44-1,33 (m, 3H, CH₃); ¹³C-NMR (*d*₆- CDCl₃, 126 MHz, ppm): 197,0; 156,2; 152,0; 148,2; 136,6; 130,0; 128,5; 128,5; 128,0; 127,7; 127,7; 125,0; 108,3; 108,1; 101,8; 67,5; 54,6; 29,2; 13,6. Wydajność 79%.

Przykład 30: N-metylo-1-(3,4-dimetylofenylo)-1-okso-2-propylokarbaminian benzylu.



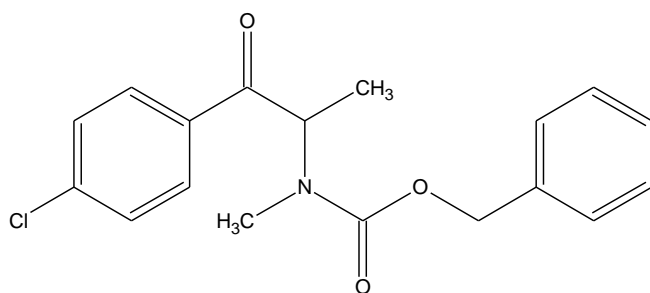
Według wzoru 1, X= 3',4'- CH₃, R₁= CH₃, R₂= CH₃, R₃= -CH₂Ar. ¹H-NMR (*d*₆- aceton, 500 MHz, ppm): 7,78-7,59 (m, 2H, aromat); 7,41-7,28 (m, 5H, aromat); 7,21 (dd, 1H, aromat, J₁=30,0 Hz, J₂=7,8 Hz); 5,61 (dq, 1H, CH, J₁=45,9, J₂=6,8); 5,15 (ddd, 2H, CH₂, J₁=31,2 Hz, J₂=15,7 Hz, J₃= 8,9 Hz); 2,88-2,74 (m, 3H, CH₃); 2,29 (dd, 3H, CH₃, J₁=24,4 Hz, J₂=15,7 Hz); 2,07 (ddt, 3H, CH₃, J₁=6,6 Hz, J₂=4,4 Hz, J₃= 2,2 Hz); 1,41-1,33 (m, 3H, CH₃); ¹³C-NMR (*d*₆- aceton, 126 MHz, ppm): 198,2; 155,7; 142,5; 137,3; 136,9; 133,6; 129,7; 129,7; 129,3; 128,4; 128,4; 127,8; 127,5; 125,9; 66,7; 55,5; 30,0; 19,1; 18,9; 12,9. Wydajność 79%.

Przykład 31: N-metylo-1-fenylo-1-okso-2-pentylokarbaminian benzylu.



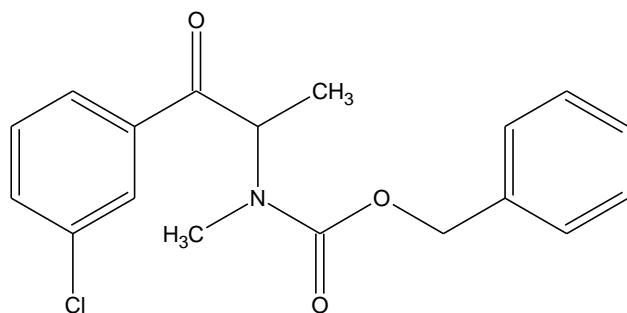
Według wzoru 1, X= H, R₁= C₃H₇, R₂= CH₃, R₃= -CH₂Ar. ¹H-NMR (*d*₆- CDCl₃, 500 MHz, ppm): 8,06-7,82 (m, 2H, aromat); 7,56 (dt, 1H, aromat, J₁=23,9 Hz, J₂=7,4 Hz); 7,48-7,27 (m, 7H, aromat); 5,60 (ddd, 1H, CH, J₁=115,5, J₂=9,2, J₃=5,6); 5,33-5,12 (m, 2H, CH₂); 2,78 (d, 3H, CH₃, J=15,1); 1,93-1,72 (m, 2H, CH₂); 1,43-1,30 (m, 2H, CH₂); 0,99 (dt, 3H, CH₃, J₁=15,0 Hz, J₂=7,4 Hz); ¹³C-NMR (*d*₆- CDCl₃, 126 MHz, ppm): 199,0; 156,7; 136,7; 135,7; 133,3; 128,7; 128,7; 128,5; 128,5; 128,3; 128,3; 128,0; 127,6; 127,6; 67,5; 58,5; 29,7; 29,3; 19,1; 13,9. Wydajność 80%.

Przykład 32: N-metylo-1-(4-chlorofenylo)-1-okso-2-propylokarbaminian benzylu.



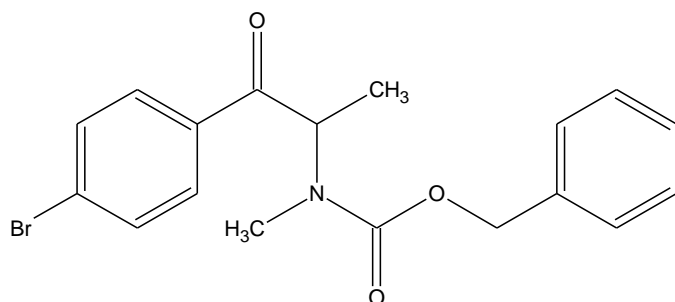
Według wzoru 1, X= 4'-Cl, R₁= CH₃, R₂= CH₃, R₃= CH₂Ar. ¹H-NMR (*d*₆- aceton, 500 MHz, ppm): 7,90 (dd, 2H, aromat, J₁=50,6 Hz, J₂=8,4 Hz); 7,47 (dd, 2H, aromat, J₁=38,9 Hz, J₂=48,4 Hz); 7,40-7,27 (m, 5H, aromat); 5,53 (dq, 1H, CH, J₁=26,0, J₂=6,7); 5,22-5,02 (m, 2H, CH₂); 2,87-2,76 (m, 3H, CH₃); 1,39 (t, 3H, CH₃, J=8,3 Hz); ¹³C-NMR (*d*₆- CDCl₃, 126 MHz, ppm): 197,6; 155,7; 138,5; 137,2; 134,6; 129,9; 129,9; 128,7; 128,7; 128,4 128,4; 127,9; 127,9; 127,5; 66,8; 56,3; 29,7; 12,5. Wydajność 90%.

Przykład 33: N-metylo-1-(3-chlorofenylo)-1-okso-2-propylokarbaminian benzylu.



Według wzoru 1, X= 3'-Cl, R₁= CH₃, R₂= CH₃, R₃= CH₂Ar. ¹H-NMR (*d*₆- CDCl₃, 500 MHz, ppm): 8,00-7,86 (m, 1H, aromat); 7,84-7,63 (m, 1H, aromat); 7,56-7,49 (m, 1H, aromat); 7,42-7,23 (m, 5H, aromat); 5,55 (dq, 1H, CH, J₁=141,1, J₂=6,8); 5,27-5,11 (m, 2H, CH₂); 2,79 (d, 3H, CH₃, J=30,2 Hz); 1,41 (d, 3H, CH₃, J=6,9 Hz); ¹³C-NMR (*d*₆- CDCl₃, 126 MHz, ppm): 198,0; 156,2; 136,9; 136,5; 136,1; 135,0; 133,2; 130,0; 128,4; 128,4; 128,7; 127,7; 127,7; 126,5; 67,6; 55,5; 29,5; 13,3. Wydajność 91%.

Przykład 34: N-metylo-1-(4-bromofenylo)-1-okso-2-propylokarbaminian benzylu.



Według wzoru 1, X= 4'-Br, R₁= CH₃, R₂= CH₃, R₃= CH₂Ar. ¹H-NMR (*d*₆- aceton, 500 MHz, ppm): 7,90-7,74 (m, 2H, aromat); 7,63 (dd, 2H, aromat, J₁=38,6 Hz, J₂=8,3 Hz); 7,40-7,27 (m, 5H, aromat); 5,57-5,45 (m, 1H, CH); 5,22-5,02 (m, 2H, CH₂); 2,82 (dd, 3H, CH₃, J₁=12,5 Hz, J₂=4,2 Hz); 1,39 (t, 3H, CH₃, J=8,2 Hz); ¹³C-NMR (*d*₆- aceton, 126 MHz, ppm): 197,8; 155,7; 137,2; 134,9; 131,7; 131,7; 129,9; 129,9; 128,4; 128,4; 127,8; 127,5; 127,5; 127,2; 66,8; 56,3; 29,8; 12,5. Wydajność 92%.

Otrzymane związki posiadają specyficzne właściwości hamowania aktywności cholinoesteraz, przy czym część związków charakteryzuje większa zdolność inhibicji butyrylocholinoesteraz, niż acetylocholinoesteraz, co ma zastosowanie w metodach leczenia choroby Alzheimerera. Nowa pochodna karbaminianów według wzoru nr 1 lub 2 stosowana jest do wytwarzania substancji czynnych przeznaczonych do leczenia choroby Alzheimerera, jako selektywnych inhibitorów AChE lub BuChE.

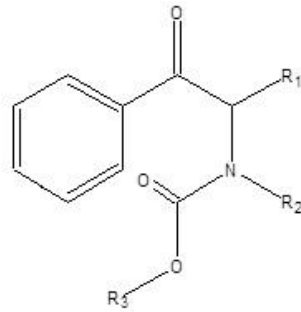
Aktywności otrzymanych związków i ich porównanie do aktywności obecnie stosowanych leków na Alzheimerera przedstawia tabela 1.

Lp.	X	R1	R2	R3	Mw	AChE IC ₅₀ [□M]	BuChE IC ₅₀ [□M]	AChE/ BuChE
Metylokarbaminiany								
1	H	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	235,279	245,33±0,75	227,91±0,90	1,08
2	H	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	235,279	328,86±9,72	440,56±7,54	0,75
3	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	249,306	273,74±2,16	362,87±7,41	0,75
4	4-Br	CH ₃	CH ₃	CH ₃	300,148	282,74±0,71	224,08±2,19	1,26
5	4-Cl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	255,697	308,80±6,16	131,57±4,55	2,35

6	3-Cl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	255,697	329,68±42,06	113,61±0,29	2,90
7	4-CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	235,279	50,63±0,63	180,77±11,99	0,28
8	3-CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	235,279	133,98±2,30	115,89±2,16	1,16
9	4-MeO	CH ₃	CH ₃	CH ₃	251,278	146,91±1,51	186,60±1,55	0,79
10	3,4-OCH ₂ O	CH ₃	CH ₃	CH ₃	265,262	225,46±2,72	194,93±1,93	1,16
Fenylokarbaminiany								
11	H	CH ₃	C ₂ H ₅	Ar	297,348	166,72±1,75	27,64±0,55	6,03
12	H	C ₂ H ₅	CH ₃	Ar	297,348	179,02±6,21	52,96±1,06	3,38
13	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Ar	311,375	95,69±5,37	15,62±0,06	6,13
14	4-CH ₃	CH ₃	CH ₃	Ar	297,348	138,64±1,45	87,63±2,37	1,58
15	3-CH ₃	CH ₃	CH ₃	Ar	297,348	165,62±2,75	48,29±0,31	3,43
16	4-MeO	CH ₃	CH ₃	Ar	313,348	90,21±0,73	105,73±1,94	0,85
17	3,4-OCH ₂ O	CH ₃	CH ₃	Ar	327,331	84,00±0,43	53,56±0,72	1,57
18	4-Cl	CH ₃	CH ₃	Ar	317,767	44,24±2,35	38,96±0,28	1,14
19	3-Cl	CH ₃	CH ₃	Ar	317,767	108,81±1,10	14,81±0,01	7,35
20	4-Br	CH ₃	CH ₃	Ar	362,218	51,46±1,38	44,05±1,71	1,17
21	H	C ₃ H ₇	CH ₃	Ar	311,375	97,97±0,36	16,55±0,13	5,92
22	3,4-diCH ₃	CH ₃	CH ₃	Ar	311,375	47,95±2,09	26,41±0,05	1,82
Benzylokarbaminiany								
23	H	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₂ -Ar	311,375	158,41±0,87	11,37±0,05	13,93
24	H	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₂ -Ar	311,375	104,15±2,91	21,38±0,26	4,87
25	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₂ -Ar	325,402	119,47±1,23	21,29±0,48	5,61
26	4-CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ -Ar	311,375	40,06±0,01	26,43±0,40	1,52
27	3-CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ -Ar	311,375	83,32±2,49	12,50±0,24	6,67
28	4-MeO	CH ₃	CH ₃	CH ₂ -Ar	327,374	62,57±0,65	57,39±0,02	1,09
29	3,4-OCH ₂ O	CH ₃	CH ₃	CH ₂ -Ar	341,358	75,57±1,25	51,89±1,18	1,46
30	3,4-diCH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ -Ar	325,402	76,78±2,76	16,87±0,22	4,55
31	H	C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₂ -Ar	325,402	134,65±0,70	16,30±0,17	8,26
32	4-Cl	CH ₃	CH ₃	CH ₂ -Ar	331,793	52,83±0,34	7,02±0,15	7,53
33	3-Cl	CH ₃	CH ₃	CH ₂ -Ar	331,793	84,37±2,27	5,51±0,20	15,31
34	4-Br	CH ₃	CH ₃	CH ₂ -Ar	376,244	32,01±0,54	11,28±0,15	2,84
	Rywastygmina					56,1±1,41	38,4±1,97	1,46
	Galantamina					1,54±0,02	2,77±0,15	0,56

Zastrzeżenia patentowe

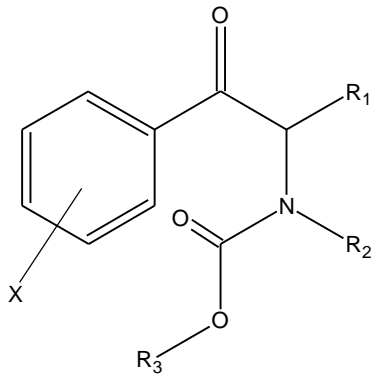
1. Nowa pochodna karbaminianów znamienne tym, że ma strukturę chemiczną



według wzoru 1

gdzie R1 stanowi grupę metylową, etylową lub propylową, R2 – grupę metylową lub etylową, R3 - grupę metylową, fenyłową lub benzylową.

2. Nowa pochodna wg zastrz. 1 znamienna tym, że ma strukturę chemiczną według



wzoru 2

w której pierścień benzenowy posiada co najmniej jeden podstawnik x, korzystnie dwa podstawniki x, gdzie x stanowi halogen, alkil albo eter.

3. Zastosowanie nowych pochodnych karbaminianów określonych w zastrz. 1 lub 2 do wytwarzania substancji czynnych przeznaczonych do leczenia choroby Alzheimera, zwłaszcza jako selektywnych inhibitorów AChE lub BuChE.