



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 27.05.1967 (P. 155243)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 30.10.1976

MKP C07c 143/84

Int. Cl.² C07C 143/833

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Hoechst Aktiengesellschaft, Frankfurt n/Menem
(Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania benzenosulfonylomoczników

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania benzenosulfonylomoczników o wzorze 1, w którym R oznacza niższą grupę alkilową, niższą grupę fenyloalkilową lub korzystnie atom wodoru, R¹ oznacza grupę cykloheksylową, która jest jednocześnie podstawiona grupą metylową i alkoksylową o 1—2 atomach węgla, albo grupę chlorocykloheksylową, albo grupę spiro-(5,5/-undecyl-3)-ową o wzorze 2, albo grupę egzo-trójcyklo(3,2,1,0^{2,4})-oktanową o wzorze 3, albo grupę 4-metylocykloheksenylową, X oznacza grupę fenyłową, która w dowolnych pozycjach zawiera podstawniki Z i Z', które mogą być jednakowe lub różne, przy czym Z oznacza atom wodoru, atom chlorowca, niższą grupę alkilową, grupę alkenylową, alkoksylową, alkenoksylową, chlorowcoalkoksylową, alkoksyaloksylową, fenyloalkoksylową lub fenyloalkilową, cykloalkoksylową, fenyłową, fenoksylową, niższą grupę acylową, grupę benzoilową, trójfluorometyłową, hydroksylową, niższą grupę acyloksylową, cyjanową lub nitrową, Z' — oznacza atom wodoru, atom chlorowca, niższą grupę alkilową, alkoksylową, alkoksyaloksylową lub acyloksylową, hydroksylową, albo X oznacza grupę naftylową, która ewentualnie może być jedno lub dwupodstawiona atomem chlorowca, niższą grupą alkilową, niższą grupą alkoksylową lub grupą hydroksylową albo X oznacza grupę czterowodoronaftylową lub indanyłową, albo grupę tienylową, która ewentualnie może być jedno lub dwupodstawiona niższą grupą alkilową, fenyloalki-

2

lową, alkoksylową, alkoksyaloksylową, alkenoksylową, fenyloalkoksylową, acylową lub atomem chlorowca, albo grupę czterometylenotenyłową lub trójmetylenotenyłową, przy czym X korzystnie oznacza wyżej podaną grupę fenyłową, zawierającą podstawniki Z i Z' o wyżej podanym znaczeniu, Y oznacza łańcuch węglowodorowy o 1—3 atomach węgla, korzystnie ugrupowanie -CH-CH₂-.

Określenie **niższa grupa alkilowa** oznacza resztę o 1—4 atomach węgla o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym. Określenie **niższa grupa acylowa** oznacza grupę acylową o 1—4 atomach węgla, korzystnie prostolańcuchową lub rozgałęzioną grupę alkanoilową.

Odpowiednio do wyżej podanych określeń R może oznaczać np. grupę metylową, etylową, propylową, butylową, benzyłową, beta-fenyloetylową. Korzystne są związki, w których R oznacza atom wodoru.

Podstawnik X we wzorze 1 oznacza np. podane na rysunku układy pierścieniowe o wzorach 4—100.

Podstawnik Y oznacza np. grupy o wzorach -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-, przy czym korzystne są te, które rdzeń benzenowy łączą z grupą karbonamidową poprzez 2 atomy węgla.

Podstawnik R¹ oznacza np. następujące grupy: 2-, 3- lub 4-chlorocykloheksylową, 3-metoksy-4-metylocykloheksylową, 3-etoksy-4-metylocyklohe-

ksylową, 3-metylo-4-metoksycykloheksylową, 2-metoksy-4-metylocykloheksylową, 2-etoksy-4-metylocykloheksylową, 2-metoksy-5-metylocykloheksylową.

Występujący we wzorze 1 rodnik „fenyleno” jest korzystnie niepodstawiony. Może być jednak również podstawiony jednym lub dwoma podstawnikami takimi jak: atomem chlorowca, niższą grupą alkilową lub niższą grupą alkoksylową. Podstawnik „fenyleno” łączy pozostałe części cząsteczki we wzajemnym położeniu orto, meta, lub para, przy czym korzystna jest pozycja para.

Substancje te ewentualnie w postaci ich soli mają właściwości silnego i długotrwałego obniżania zawartości cukru we krwi.

Sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1, w którym X, Y, R i R¹ mają wyżej podane znaczenie otrzymuje się, poddając reakcji podstawione grupą o wzorze X-CO-N(R)-Y-, w którym X, R i Y mają wyżej podane znaczenie, benzenosulfonyloizocyjaniany, estry kwasów benzenosulfonylokarbaminowych, estry kwasów benzenosulfonylotiolokarbaminowych, halogenki kwasów benzenosulfonylokarbaminowych lub benzenosulfonylomoczniki, benzenosulfonylosemikarbazydy lub benzenosulfonylosemikarbazony z podstawionymi podstawnikami R¹, o wyżej podanym znaczeniu, aminami lub ewentualnie ich solami, albo poddając reakcji benzenosulfonamidy o wzorze 101, w którym X, Y i R mają wyżej podane znaczenie, lub ich sole z podstawionymi podstawnikami R¹ o wyżej podanym znaczeniu, izocyjanianami, estrami kwasów karbaminowych, estrami kwasów tiolokarbaminowych, halogenkami kwasów karbaminowych lub mocznikami, albo poddając hydrolizie odpowiednio podstawione etery benzenosulfonyloizomocznikowe, etery benzenosulfonyloizotiomocznikowe, estry benzenosulfonyloizomocznikowe, kwasy benzenosulfonyloparabanowe lub amidy kwasów benzenosulfonylochlorowcomrówkowych, albo wymieniając w odpowiednio podstawionych benzenosulfonylotiomocznikach atom siarki na atom tlenu, albo przyłączając wodę do odpowiednio podstawionych karbodwuimidów, albo utleniając odpowiednio podstawione benzenosulfonylomoczniki lub benzenosulfonylomoczniki, albo wprowadzając do benzenosulfonylomoczników o wzorze 102, w którym Y, R i R¹ mają wyżej podane znaczenie, przez acylowanie, ewentualnie etapowe, resztę X-CO-, w której X ma wyżej podane znaczenie, albo poddając odpowiednio podstawione halogenki benzenosulfonylowe reakcji z mocznikami podstawionymi podstawnikiem R¹ o wyżej podanym znaczeniu, albo wymieniając w odpowiednio podstawionych tioamidoalkilobenzenosulfonylomocznikach lub tioamidoalkilobenzenosulfonylotiomocznikach atom siarki lub atomy siarki na atom tlenu lub atomy tlenu, albo w przypadku gdy R oznacza atom wodoru, poddając zmydlaniu związki o wzorze 103 lub ich pochodne z kwasem parabanowym albo związki o wzorze 104, przy czym w związkach tych X, Y i R¹ mają wyżej podane znaczenie i U oznacza każdorazowo niższą grupę alkoksylową, niższą grupę tioalkilową lub atom chlorowca, korzystnie atom chloru, lub w przypadkach gdy R¹ nie oznacza grupy metylcykloheksenylowej poddając

uwodornieniu odpowiednie benzenosulfonylomoczniki, które zawierają w cząsteczce wiązania nienasycone, po czym ewentualnie produkty reakcji traktuje się środkami alkalicznymi w celu wytworzenia soli.

W zależności od rodzaju materiałów wyjściowych, w szczególności członu X, dobiera się odpowiedni typ reakcji przedstawiony powyżej.

Zamiast benzenosulfonyloizocyjanianów można również stosować produkty reakcji benzenosulfonyloizocyjanianów z amidami kwasowymi, jak np. z kaprolaktamem lub butyrolaktamem, ponadto ze słabo zasadowymi aminami, jak np. z karbazolami.

Wymienione estry kwasów benzenosulfonylokarbaminowych lub estry kwasów benzenosulfonylotiolokarbaminowych mogą zawierać w składniku alkoholowym niższą grupę alkilową lub grupę fenyłową. To samo dotyczy podstawionych podstawnikiem R¹ o wyżej podanym znaczeniu estrów kwasów karbaminowych lub odpowiednich estrów kwasów tiolokarbaminowych.

Jako halogenki kwasów karbaminowych stosuje się przede wszystkim chlorki.

Stosowane w procesie jako substancje wyjściowe benzenosulfonylomoczniki mogą być niepodstawione albo jedno lub korzystnie dwupodstawione po stronie przeciwległej do grupy sulfonylowej cząsteczki mocznika. Ponieważ podstawniki te podczas reakcji z aminami zostają odszczepione, ich charakter może być zmieniany w szerokich granicach. Obok benzenosulfonylomoczników podstawionych grupą alkilową, aryłową, acylową lub heterocykliczną można również stosować bis-(benzenosulfonylo)-moczniki, które ewentualnie zawierają jeszcze przy atomie azotu dalszy podstawnik, np. grupę metylową. Można np. tego rodzaju bis-(benzenosulfonylo)-moczniki lub także N-benzenosulfonylo-N'-acylo-moczniki potraktować aminami o wzorze R¹NH₂, w którym R¹ ma wyżej podane znaczenie, i otrzymać sole ogrzać do podwyższonej temperatury, w szczególności powyżej 100°C.

Można również stosować jako substancje wyjściowe moczniki o wzorze R¹-NH-CO-NH₂, lub takie moczniki, które są przy wolnym atomie azotu jedno, korzystnie dwupodstawione i poddać je reakcji z benzenosulfonamidami podstawionymi grupą X-CO-N(R)-Y-, w którym X, Y i R mają wyżej podane znaczenie. Jako tego rodzaju substancje wyjściowe stosuje się np. podstawione przy atomie azotu podstawnikiem R¹ o wyżej podanym znaczeniu N'-acetylomoczniki lub N'-nitromoczniki, N',N'-dwufenylomoczniki, przy czym obie grupy fenyłowe mogą być również podstawione jak również połączone ze sobą bezpośrednio, lub też przez człon mostkowy -CH₂-, -NH-, -O- lub -S-, N'-metylo-N'-fenylomoczniki lub N',N'-dwucykloheksylomoczniki, jak również odpowiednie karbamioilimidazole lub karbamioilotriazole, wreszcie także moczniki o wzorze R¹-NH-CO-NH-R¹, w którym R¹ ma wyżej podane znaczenie.

Hydrolizę wymienionych jako substancje wyjściowe kwasów benzenosulfonyloparabanowych, eterów benzenosulfonyloizomocznikowych, eterów benzenosulfonyloizotiomocznikowych, estrów benzeno-

sulfonyloizomocznikowych lub amidyn kwasów benzenosulfonylochlorowcomrówkowych prowadzi się korzystnie w środowisku alkalicznym. Etery izomocznikowe i estry izomocznikowe można również hydrolizować z dobrym wynikiem w środowisku kwaśnym.

Wymianę atomu siarki na atom tlenu w odpowiednio podstawionych benzenosulfonylotiomocznikach można przeprowadzić w znany sposób, np. za pomocą tlenków lub soli metali ciężkich lub przez zastosowanie środków utleniających, jak np. nadtlenu wodoru, nadtlenu sodu lub kwasu azotawego.

Tiomoczniki można również odsiarzyć przez traktowanie fosgenem lub pięciochlorkiem fosforu. Otrzymane jako produkt pośrednio amidyny kwasu chloromrówkowego lub karbodwuimidy kwasu chloromrówkowego można przez zastosowanie odpowiednich zabiegów, jak np. zmydlenie lub przyłączenie wody, przeprowadzić w benzenosulfonylomoczniki.

Odpowiednio podstawione benzenosulfonylomoczniki, które zawierają w cząsteczce wiązanie nienasycone, np. o wzorze $X-CO-NR-CH=CH$ - (fenylen)- $-SO_2-NH-CO-NH-R^1$, w którym X, R i R^1 mają wyżej podane znaczenie, można przeprowadzić w benzenosulfonylomoczniki według wynalazku przez uwodornienie np. molekularnym wodorem w obecności znanego katalizatora reakcji uwodorniania.

Acylowanie aminoalkilobenzenosulfonylomoczników można przeprowadzić albo w jednym etapie, np. przez reakcję odpowiednio podstawionych halogenków kwasowych, albo w kilku etapach. Jako przykład licznych możliwości etapowego acylowania należy wymienić reakcję aminoalkilobenzenosulfonylomoczników z chlorkiem 2-metoksybenzoilu i następne wprowadzenie atomu chlorowca do pierścienia benzenowego grupy benzamidowej.

Wymianę atomów siarki w odpowiednio podstawionych tioamidoalkilobenzenosulfonylomocznikach lub tioamidoalkilobenzenosulfonylotiomocznikach na atomy tlenu można przeprowadzić np. za pomocą środków utleniających jak nadtlenek wodoru, nadtlenek sodu lub inne związki nadtlenowe.

Zamiast tioamidoalkilobenzenosulfonylomoczników można również odsiarzać do amidoalkilobenzenosulfonylomoczników odpowiednie etery tioamidoalkilobenzenosulfonyloizotiomocznikowe, etery tioamidoalkilobenzenosulfonyloizomocznikowe lub estry tioamidoalkilobenzenosulfonyloizomocznikowe, kwasy tioamidoalkilobenzenosulfonyloparabanowe lub amidy kwasów tioamidoalkilobenzenosulfonylochlorowcomrówkowych przez traktowanie środkami utleniającymi w kwaśnym lub alkalicznym środowisku z jednoczesnym hydrolitycznym uwolnieniem ugrupowania sulfonylomocznikowego.

W ten sam sposób zamiast tioamidoalkilobenzenosulfonylotiomoczników można przekształcić w amidoalkilobenzenosulfonylomoczniki związki o wzorze 105, w których X, Y, R^1 i U mają wyżej podane znaczenie, przez traktowanie ich środkami utleniającymi w kwaśnym lub alkalicznym środowisku z jednoczesnym odsiarzeniem i hydrolizą.

Warunki przeprowadzenia reakcji sposobem we-

dług wynalazku można zmieniać w szerokich granicach i dostosować do każdorazowych okoliczności. Można np. prowadzić reakcję w nieobecności lub w obecności rozpuszczalników, w temperaturze pokojowej lub podwyższonej.

Działanie opisanych pochodnych benzenosulfonylomocznika obniżające zawartość cukru we krwi można stwierdzić, stosując je np. w postaci soli sodowej, w dawkach 10 mg/kg do karmienia normalnie odżywianych królików i oznaczając przez dłuższy okres czasu poziom cukru we krwi znaną metodą Hagedorna-Jensena lub za pomocą autoanalyzerów.

W ten sposób np. ustalono, że 10 mg/kg N-(4-[beta-(2-etoksy-5-fluorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-N'-(4-chlorocykloheksylo)-mocznika wywołuje po upływie 3 godzin obniżenie zawartości cukru we krwi o 39%, które po 24 godzinach wynosi jeszcze 28%, po 48 godzinach jeszcze 16% i dopiero po upływie 72 godzin spada do wartości zerowej, a 10 mg/kg N-(4-[beta-(2-etoksy-5-fluoro-benzamidu)-etylo]-benzenosulfonylo)-N'-(3-metoksy-4-metylocykloheksylo)-mocznika wywołuje po upływie 3 godzin obniżenie zawartości cukru we krwi o 32%, które po upływie 24 godzin wynosi jeszcze 21% i dopiero po 48 godzinach spada do wartości zerowej. W taki sam sposób 10 mg/kg N-(4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-N'-(4-chlorocykloheksylo)-mocznika wywołuje po upływie 3 godzin obniżenie zawartości cukru we krwi o 25%, które po 24 godzinach wynosi nawet 33%, a po 48 godzinach 25%; 10 mg/kg N-(4-[beta-(2-metoksy-5-chloro-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-N'-(egzo-trójkcyklo-[3,2,1,0^{2,4}]-oktano-3-anti)-mocznika wywołuje po upływie 3 godzin obniżenie zawartości cukru we krwi o 21%, które po 24 godzinach wynosi 33%, a po 48 godzinach jeszcze 17%. 10 mg/kg N-(4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-N'-(3-metoksy-4-metylo-cykloheksylo)-mocznika wywołuje po 3 godzinach obniżenie zawartości cukru we krwi o 25%, które po 24 godzinach wynosi 25%, a po 48 godzinach stale jeszcze 12%, podczas gdy np. znany N-(4-[beta-(3-chloro-4-metylo-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-N'-(4-metylocykloheksylo)-mocznik w dawce 10 mg/kg nie wywołuje u królików żadnego obniżenia poziomu cukru we krwi. Nowe związki mają znacznie dłuższe działanie obniżające poziom cukru we krwi, niż związki znane z belgijskiego opisu patentowego nr 654 561.

Silne działanie opisanych benzenosulfonylomoczników staje się szczególnie wyraźne przy dalszym zmniejszeniu dawki. Jeśli zaaplikuje się królikom N-(4-[beta-(2-metoksybenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-N'-(4-chlorocykloheksylo)-mocznik w dawce 0,04 mg/kg N-(4-[beta-(2-metoksy-5-chloro-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-N'-(2-chlorocykloheksylo)-mocznik w dawce 0,04 mg/kg, N-(4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-N'-(4-chlorocykloheksylo)-mocznik w dawce 0,02 mg/kg, N-(4-[beta-2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-N'-(3-metoksy-4-metylocykloheksylo)-mocznik w dawce 0,1 mg/kg, N-(4-[beta-(2-metoksy-5-metylo-benzamido)-etylo]-

-benzenosulfonylo)-N'-(spiro<5,5>-undecylo<3>-mocznik w dawce 0,06 mg/kg lub N-{4-[beta-(2-metoksy-5-metylo-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-N'-(3-metoksy-4-metylocykloheksylo)-mocznik w dawce 0,01 mg/kg, to stale jeszcze można stwierdzić wyraźne obniżenie zawartości cukru we krwi.

Odnośnie toksyczności tych związków otrzymuje się wartości, których rząd wielkości odpowiada N-(4-metylo-benzenosulfonylo)-N'-n-butylocmocznikowi i N(4-metylobenzenosulfonylo)-N'-cykloheksylomocznikowi, dla których wartość LD₅₀ przy aplikacji doustnej wynosi odpowiednio 2,5 i 4,8 g/kg.

Produkty według wynalazku wykazują zatem bardzo silne działanie obniżające zawartość cukru we krwi przy nadzwyczaj dobrej tolerancji.

Opisane benzenosulfonylomoczniki mogą służyć przede wszystkim do wytwarzania aplikowanych doustnie preparatów o działaniu obniżającym zawartość cukru we krwi do leczenia schorzenia diabetes mellitus i mogą być aplikowane same lub w postaci ich soli lub też w obecności substancji, które prowadzą do utworzenia soli. Do wytwarzania soli można stosować np. środki alkaliczne jak wodorotlenki, węglany lub wodorowęglany metali alkalicznych lub metali ziem alkalicznych.

Jako preparaty medyczne stosuje się korzystnie tabletki, które obok produktów otrzymanych sposobem według wynalazku mogą zawierać znane środki pomocnicze i nośniki takie jak np. talk, skrobię, cukier mlekowy, tragakant lub stearynian magnezu.

Preparat, który zawiera opisane benzenosulfonylomoczniki jako substancję czynną, np. tabletki lub proszek zawierający lub niezawierający wymienionych dodatków, przygotowuje się korzystnie w postaci nadającej się do dozowania, przy czym dawkę dobiera się taką, aby działanie użytego benzenosulfonylomocznika było przystosowane dożądanego efektu. Dawkowanie na jednostkę wagi wynosi około 0,5—100 mg, korzystnie 2—10 mg, jednak można stosować również jednostki dawkowane znacznie wyższe lub niższe, które ewentualnie przed podaniem mogą być zmniejszone lub zwielokrotnione.

Przykład I. Wytwarzanie N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-N'-(3-metoksy-4-metylocykloheksylo)-mocznika. 4,2 g N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-metylouretanu, o temperaturze topnienia 189—191°C dysperguje się w 50 ml dioksanu i po dodaniu 2 g octanu 3-metoksy-4-metylocykloheksyloaminy, o temperaturze topnienia 134—136°C, otrzymanego przez uwodornienie w rdzeniu benzenowym 3-metoksy-4-metyloaniliny na katalizatorze Co₂O₃ w temperaturze 260°C pod ciśnieniem wodoru 250 atm i rozpuszczonego w 50 ml dioksanu, ogrzewa się w ciągu około 1 godziny w temperaturze 110°C, przy czym utworzony podczas reakcji metanol oddestylowuje. Po ochłodzeniu dodaje się niewielką ilość wody, po czym wytrąca się utworzony N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-N'-(3-metoksy-4-metylocykloheksylo)-mocznik w postaci krystalicznej,

który przekrystalizowuje się z metanolu. Temperatura topnienia wynosi 179—181°C.

W analogiczny sposób z N-{4-[beta-(3-trófluorometylobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-metylouretanu o temperaturze topnienia 178—180°C otrzymuje się N-{4-[beta-(3-trófluorometylobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-N'-(3-metoksy-4-metylocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 159—161°C po krystalizacji z metanolu,

z N-{4-[beta-(3,4-dwuchlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-metylouretanu o temperaturze topnienia 198—200°C otrzymuje się N-{4-[beta-(3,4-dwuchlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-N'-(3-metoksy-4-metylocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 190—191°C po krystalizacji z metanolu,

z N-{4-[beta-(3-benzylksytiofenokarbonamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-metylouretanu o temperaturze topnienia 163—164°C otrzymuje się N-{4-[beta-(3-benzylksytiofeno-2-karboksy-amido)-etylo]-benzenosulfonylo)-N'-(3-metoksy-4-metylocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 177—178°C po krystalizacji z metanolu,

z N-{4-[beta-(3-etoksytiofeno-2-karboksyamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-metylouretanu o temperaturze topnienia 163—165°C otrzymuje się N-{4-[beta-(3-etoksytiofeno-2-karboksyamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-N'-(3-metoksy-4-metylocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 154—156°C po krystalizacji z metanolu,

z N-{4-[beta-(2-metoksybenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-metylouretanu o temperaturze topnienia 174—176°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2-metoksybenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-N'-(3-metoksy-4-metylocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 184—185°C po krystalizacji z metanolu,

z N-{4-[beta-(2-metoksy-4-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-metylouretanu o temperaturze topnienia 178—180°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2-metoksy-4-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-N'-(3-metoksy-4-metylocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 191—193°C po krystalizacji z metanolu,

z N-{4-[beta-(2-metoksy-5-metylobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-metylouretanu o temperaturze topnienia 175—177°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2-metoksy-5-metylobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-N'-(3-metoksy-4-metylocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 177—179°C po krystalizacji z mieszaniny metanolu i dwumetyloformamidu.

z N-{4-[beta-(2-metoksy-5-bromobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-metylouretanu o temperaturze topnienia 197—199°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2-metoksy-5-bromobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-N'-(3-metoksy-4-metylocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 181—183°C po krystalizacji z mieszaniny metanolu i dwumetyloformamidu,

z N-{4-[beta-(3,5-dwumetylobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu o temperaturze topnienia 223—225°C otrzymuje się N-{4-[beta-(3,5-dwumetylobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(3-metoksy-4-metylocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 181—183°C po krystalizacji z metanolu,

z N-{4-[beta-(2-alliloksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu o temperaturze topnienia 167—169°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2-alliloksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(3-metoksy-4-metylocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 146—148°C po krystalizacji z metanolu,

z N-{4-[beta-(2-etoksy-5-fluorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu o temperaturze topnienia 193—195°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2-etoksy-5-fluorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(3-metoksy-4-metylocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 173—174°C po krystalizacji z metanolu,

z N-{4-[beta-(2-etoksy-4-trójjfluorometylobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu o temperaturze topnienia 166—168°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2-etoksy-4-trójjfluorometylobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(3-metoksy-4-metylocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 171—173°C po krystalizacji z metanolu,

z N-{4-[beta-(2-tetralino-/2/-karbamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu o temperaturze topnienia 176°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2-tetralino-/2/-karbamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(3-etoksy-4-metylocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 138°C po krystalizacji z mieszaniny metanolu i wody.

Przykład II. Wytwarzanie N-{4-[beta-(2-metoksy-5-metylobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(3-etoksy-4-metylocykloheksylo)-mocznika. 4 g N-{4-[beta-(2-metoksy-5-metylobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu o temperaturze topnienia 175—177°C dysperguje się w 75 ml dioksanu i zadaje 1,7 g 3-etoksy-4-metylocykloheksyloaminy o temperaturze wrzenia 80°C/10 mm Hg, otrzymanej przez uwodornienie w rdzeniu benzenowym 3-etoksy-4-metyloaniliny na katalizatorze CO₂O₃ w temperaturze 260°C pod ciśnieniem wodoru 250 atm. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 1 godziny w temperaturze 110°C. Następnie wytrąca się wodą N-{4-[beta-(2-metoksy-5-metylobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(3-etoksy-4-metylocykloheksylo)-mocznik. Kryształy topią się po przekrystalizowaniu z metanolu w temperaturze 172—174°C.

W analogiczny sposób z N-{4-[beta-(3-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu o temperaturze topnienia 173—175°C otrzymuje się N-{4-[beta-(3-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(3-etoksy-4-metylocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 178—180°C,

z N-{4-[beta-(3-metoksytiofeno-2-karboksyamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu o temperaturze topnienia 226—228°C otrzymuje się N-{4-[beta-(3-metoksytiofeno-2-karboksyamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(3-etoksy-4-metylocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 157—159°C po krystalizacji z metanolu,

z N-{4-[beta-(2-metoksybenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu o temperaturze topnienia 174—176°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2-metoksybenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(3-etoksy-4-metylocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 168—169°C (z metanolu),

z N-{4-[beta-(2-n-butoksybenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu o temperaturze topnienia 160—162°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2-n-butoksybenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(3-etoksy-4-metylocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 140—142°C po krystalizacji z metanolu,

z N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu o temperaturze topnienia 189—191°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(3-metoksy-4-metylocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 173—175°C po krystalizacji z metanolu,

z N-{4-[beta-(2-metoksy-5-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu o temperaturze topnienia 197—199°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2-metoksy-5-bromo-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(3-etoksy-4-metylocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 178—180°C po krystalizacji z metanolu,

z N-{4-[beta-(3,5-dwumetylobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu o temperaturze topnienia 223—225°C otrzymuje się N-{4-[beta-(3,5-dwumetylobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(3-etoksy-4-metylocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 190—192°C po krystalizacji z metanolu,

z N-{4-[beta-(2-etoksy-5-acetylobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu o temperaturze topnienia 164—168°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2-etoksy-5-acetylobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(3-etoksy-4-metylocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 155—157°C po krystalizacji z metanolu.

z N-{4-[beta-(3-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu o temperaturze topnienia 173—175°C otrzymuje się N-{4-[beta-(3-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(spiro[5,5]-undecylo-/3/)-mocznik o temperaturze topnienia 211—212°C po krystalizacji z mieszaniny metanolu i dwumetyloformamidu,

z N-{4-[beta-(3-metoksytiofeno-2-karboksyamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu o temperaturze topnienia 226—228°C otrzymuje się N-{4-

-[beta-(3-metoksytiofeno-3-karboksyamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-N'-(spiro[5,5]-undecylo-(3))-mocznik o temperaturze topnienia 182—183°C po krystalizacji z metanolu.

z N-{4-[beta-(2-metoksy-5-metylobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-metylouretanu o temperaturze topnienia 175—177°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2-metoksy-5-metylobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-N'-(spiro[5,5]-undecylo-(3))-mocznik o temperaturze topnienia 172—173°C po krystalizacji z metanolu,

z N-{4-[beta-(2-metoksy-5-bromobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-metylouretanu o temperaturze topnienia 197—199°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2-metoksy-5-bromobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-N'-(spiro[5,5]-undecylo-(3))-mocznik o temperaturze topnienia 194—196°C po krystalizacji z mieszaniny metanolu i dwumetyloformamidu,

z N-{4-[beta-(2-fenoksybenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-metylouretanu o temperaturze topnienia 167—169°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2-fenoksybenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-N'-(spiro[5,5]-undecylo-(3))-mocznik o temperaturze topnienia 166—167°C po krystalizacji z metanolu,

z N-{4-[beta-(2-metoksy-4-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-metylouretanu o temperaturze topnienia 178—180°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2-metoksy-4-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-N'-(spiro[5,5]-undecylo-(3))-mocznik o temperaturze topnienia 213—215°C po krystalizacji z mieszaniny metanolu i dwumetyloformamidu,

z N-{4-[beta-(2-metoksy-5-metylobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-metylouretanu o temperaturze topnienia 175—177°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2-metoksy-5-metylobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-N'-(3-metylo-4-metoksycykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 110—112°C po krystalizacji z metanolu,

z N-{4-[beta-(2-metoksy-5-bromobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-metylouretanu o temperaturze topnienia 197—199°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2-metoksy-5-bromobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-N'-(3-metylo-4-metoksycykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 113°C (rozkład) po krystalizacji z metanolu,

z N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-metylouretanu o temperaturze topnienia 189—191°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-N'-(3-metylo-4-metoksycykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 112—114°C (rozkład) po krystalizacji z metanolu,

z N-{4-[beta-(3-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-metylouretanu o temperaturze topnienia 173—185°C otrzymuje się N-{4-[beta-(3-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-N'-(3-metylo-4-metoksycykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 166—168°C po krystalizacji z metanolu.

Przykład III. Wytwarzanie N-{4-[beta-(3-metoksymetoksytiofeno-2-karbonamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-N'-(3-metoksy-4-metylocykloheksylo)-mocznika. 5 g 4-[beta-(3-metoksymetoksytiofeno-2-karbonamido)-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 160—162°C rozpuszcza się w 7 ml 2 n ługu sodowego i 50 ml acetonu i zadaje w temperaturze 0—5°C kroplami, 2,4 g izocyjanianu 3-metoksy-4-metylocykloheksylo o temperaturze wrzenia 90°C/10 mm Hg. Następnie miesza się w ciągu 2 godzin, rozcieńcza wodą, przesącza w celu oddzielenia od części nierozpuszczalnych i zakwasza przesącz rozcieńczonym kwasem solnym. Wytrącony w postaci krystalicznej N-{4-[beta-(3-metoksymetoksytiofeno-2-karbonamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-N'-(3-metoksy-4-metylocykloheksylo)-mocznik topi się, po przekrystalizowaniu z metanolu, w temperaturze 125—127°C.

W analogiczny sposób z 4-[beta-(4-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 225—226°C otrzymuje się N-{4-[beta-(4-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-N'-(3-metoksy-4-metylocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 209—210°C po krystalizacji z mieszaniny metanolu i dwumetyloformamidu,

z 4-[beta-(3-metylobenzamido)-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 197—199°C otrzymuje się N-{4-[beta-(3-metylobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-N'-(3-metoksy-4-metylocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 167—169°C po krystalizacji z metanolu,

z 4-[beta-(3,4-czterometylenotiofeno-2-karboksyamido)-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 173—174°C otrzymuje się N-{4-[beta-(3,4-czterometylenotiofeno-2-karboksyamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-N'-(3-metoksy-4-metylocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 187—188°C po krystalizacji z metanolu,

z 4-[beta-(2-metoksy-5-fenylbenzamido)-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 213—214°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2-metoksy-5-fenylbenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-N'-(3-metoksy-4-metylocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 143—145°C po krystalizacji z metanolu,

z 4-[beta-(2-fenoksybenzamido)-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 187—188°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2-fenoksybenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-N'-(3-metoksy-4-metylocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 170—172°C po krystalizacji z metanolu,

z 4-[beta-(2-metoksy-5-acetylobenzamido)-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 206—208°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2-metoksy-5-acetylobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-N'-(3-metoksy-4-metylocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 174—176°C po krystalizacji z mieszaniny metanolu i dwumetyloformamidu,

Przykład IV. Wytwarzanie N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-

-N'-(spiro[5,5]-undecylo-(3)-)-mocznika. Mieszaninę 10,3 g N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-mocznika, 300 ml toluenu, 30 ml eteru jednometylowego glikolu, 1,65 g kwasu octowego i 4,2 g (spiro[5,5]-undecylo-(3)-)-aminy o temperaturze wrzenia 120—122°C/10 mm Hg, ogrzewa się w ciągu 5 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie zateża się pod próżnią, pozostałość zadaje alkoholem, a otrzymane kryształy N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(spiro[5,5]-undecylo-(3)-)-mocznika przekształcają się z metanolu. Temperatura topnienia wynosi 190°C.

W analogiczny sposób z N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-mocznika o temperaturze topnienia 183—185°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2-metoksybenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(spiro[5,5]-undecylo-(3)-)-mocznik o temperaturze topnienia 207—209°C po krystalizacji z mieszaniny metanolu i dwumetyloformamidu.

Przykład V. Wytwarzanie N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(3-metoksy-4-metylocykloheksylo)-mocznika. 3,9 g 4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonamidu sodowego i 6,7 g N,N-dwufenylo-N'-(3-metoksy-4-metylocykloheksylo)-mocznika o temperaturze topnienia 125—126°C, ogrzewa się w 100 ml dwumetyloformamidu w ciągu 45 minut w temperaturze 110°C. Ochładza się, wlewa do wody i zadaje się 10%-wym amoniakiem. Następnie sącza się, przesącza zakwasza, a otrzymany osad ponownie oczyszcza przez rozpuszczenie w amoniaku i wytrącenie kwasem solnym. Wytrącony w postaci krystalicznej N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(3-metoksy-4-metylocykloheksylo)-mocznik topi się, po przekształceniu z metanolu, w temperaturze 179—181°C.

Przykład VI. Wytwarzanie N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(3-metoksy-4-metylocykloheksylo)-mocznika. 8,2 g N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(3-metoksy-4-metylocykloheksylo)-mocznika, o temperaturze topnienia 151—153°C, ogrzewa się z roztworem 1,6 g wodorotlenku sodowego w 30 ml wody w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Ochładza się do temperatury pokojowej. Zadaje 20 ml acetonu i 1,2 g kwasu octowego i dodaje porcjami 4,1 g chlorku 2-metoksy-5-chlorobenzamidu. Po dwugodzinnym mieszanym w temperaturze pokojowej odsącza się, osad zadaje roztworem dwuwęglanu, a następnie wytrąca z rozcieńczonego amoniaku kwasem solnym. Otrzymany N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(3-metoksy-4-metylocykloheksylo)-mocznik topi się, po przekształceniu z mieszaniny metanolu i dwumetyloformamidu, w temperaturze 179—180°C.

Przykład VII. Wytwarzanie N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(4-chlorocykloheksylo)-mocznika. 8,5 g N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-

-benzenosulfonylo)-metylouretanu, o temperaturze topnienia 189—191°C dysperguje się w 100 ml dioksanu i zadaje 7,8 g 4-chlorocykloheksyloaminy, o temperaturze wrzenia 82—84°C/7 mm Hg, otrzymanej przez reakcję 4-aminocykloheksanolu z pięcioclorkiem fosforu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 1 godziny w temperaturze 110°C, przy czym oddestylowuje wytworzony w czasie reakcji metanol. Po ochłodzeniu dodaje się niewielką ilość wody, wskutek czego wytrąca się wytworzony N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(4-chlorocykloheksylo)-mocznik. Po przekształceniu z mieszaniny metanolu i dwumetyloformamidu topi się on w temperaturze 177—178°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2-chlorocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 194—195°C po krystalizacji z mieszaniny metanolu i dwumetyloformamidu,

z N-{4-[beta-(3-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-metylouretanu o temperaturze topnienia 173—175°C otrzymuje się N-{4-[beta-(3-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2-chlorocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 179—180°C po krystalizacji z metanolu,

z N-{4-[beta-(2-metoksybenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-metylouretanu o temperaturze topnienia 174—176°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2-metoksybenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(4-chlorocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 157—158°C po krystalizacji z metanolu i N-{4-[beta-(2-metoksybenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2-chlorocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 198—199°C po krystalizacji z mieszaniny metanolu i dwumetyloformamidu,

z N-{4-[beta-(2-n-propoksybenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-metylouretanu o temperaturze topnienia 159—161°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2-n-propoksybenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2-chlorocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 100—102°C po krystalizacji z metanolu,

z N-{4-[beta-(2-n-butoksybenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-metylouretanu o temperaturze topnienia 160—162°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2-n-butoksybenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2-chlorocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 131—133°C po krystalizacji z metanolu,

z N-{4-[beta-(2-metoksy-4-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-metylouretanu o temperaturze topnienia 178—180°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2-metoksy-4-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(4-chlorocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 181—182°C po krystalizacji z metanolu,

z N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo)-metylouretanu o temperaturze topnienia 203—205°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-

lo)-N'-(2-chlorocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 162—164°C po krystalizacji z metanolu,

z N-{4-[beta-(2-metoksy-5-bromobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu o temperaturze topnienia 197—199°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2-metoksy-5-bromobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(4-chlorocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 180—182°C po krystalizacji z metanolu, i N-{4-[beta-(2-metoksy-5-bromobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2-chlorocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 198—199°C po krystalizacji z mieszaniny metanolu i dwumetyloformamidu,

z N-{4-[beta-(2-etoksy-5-fluorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu o temperaturze topnienia 193—195°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2-etoksy-5-fluorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(4-chlorocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 159—161°C po krystalizacji z mieszaniny metanolu i dwumetyloformamidu,

z N-{4-[beta-(2-metoksy-5-metylobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu o temperaturze topnienia 175—177°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2-metoksy-5-metylobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(4-chlorocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 110—112°C po krystalizacji z metanolu i N-{4-[beta-(2-metoksy-5-metylobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2-chlorocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 206—207°C po krystalizacji z mieszaniny metanolu i dwumetyloformamidu,

z N-{4-[beta-(2,5-dwumetoksybenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu o temperaturze topnienia 173—175°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2,5-dwumetoksybenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2-chlorocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 143—145°C po krystalizacji z metanolu,

z N-{4-[beta-(3,5-dwumetylobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu o temperaturze topnienia 223—225°C otrzymuje się N-{4-[beta-(3,5-dwumetylobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(4-chlorocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 179—181°C po krystalizacji z metanolu i N-{4-[beta-(3,5-dwumetylobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2-chlorocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 202—204°C po krystalizacji z metanolu,

z N-{4-[beta-(2-fenoksybenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu o temperaturze topnienia 167—169°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2-fenoksybenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2-chlorocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 147—149°C po krystalizacji z metanolu,

z N-{4-[beta-(3-metoksytiofeno-2-karboksyamido)-etylo]benzenosulfonylo}-metylouretanu o temperaturze topnienia 226—228°C otrzymuje się N-{4-[beta-(3-metoksytiofeno-2-karboksyamido)-etylo]-benze-

nosulfonylo}-N'-(2-chlorocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 200—201°C po krystalizacji z metanolu,

z N-[4-(beta-benzamido-etylo)-benzenosulfonylo]-metylouretanu o temperaturze topnienia 185—187°C otrzymuje się N-[4-(beta-benzamido-etylo)-benzenosulfonylo]-N'-(2-chlorocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 186—187°C po krystalizacji z metanolu,

z N-{4-[beta-(3-metylobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu o temperaturze topnienia 200—202°C otrzymuje się N-{4-[beta-(3-metylobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2-chlorocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 179—181°C po krystalizacji z metanolu,

z N-{4-[beta-(3-trójlfluorometylobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu o temperaturze topnienia 178—180°C otrzymuje się N-{4-[beta-(3-trójlfluorometylobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2-chlorocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 177—179°C po krystalizacji z metanolu,

z N-{4-[beta-(3-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu o temperaturze topnienia 173—175°C otrzymuje się N-{4-[beta-(3-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(4-chlorocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 173—175°C po krystalizacji z metanolu,

z N-{4-[beta-(3-metoksytiofeno-2-karbonamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu o temperaturze topnienia 226—228°C otrzymuje się N-{4-[beta-(3-metoksytiofeno-2-karbonamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(4-chlorocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 196—197°C po krystalizacji z mieszaniny metanolu i dwumetyloformamidu,

z N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu o temperaturze topnienia 189—191°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(3-chlorocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 144—146°C po krystalizacji z mieszaniny metanolu i dwumetyloformamidu,

z N-{4-[gamma-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-propylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu o temperaturze topnienia 160°C otrzymuje się N-{4-[gamma-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-propylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2-chlorocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 93°C (rozkład) po krystalizacji z mieszaniny metanolu i wody,

z N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-propylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu o temperaturze topnienia 197°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-propylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2-chlorocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 78°C (rozkład) po krystalizacji z mieszaniny metanolu i wody,

z N-{4-[beta-(3-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu o temperaturze topnienia 173—175°C otrzymuje się N-{4-[beta-(3-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(3-chlorocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 151—153°C po krystalizacji z metanolu,

z N-{4-[beta-(2-metoksy-5-metylobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu o temperaturze 175—177°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2-metoksy-5-metylobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(3-chlorocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 146—148°C po krystalizacji z metanolu,

z N-{4-[beta-(3-etoksytiofeno-2-karboksyamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu o temperaturze topnienia 163—165°C otrzymuje się N-{4-[beta-(3-etoksytiofeno-2-karboksyamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2-chlorocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 176—177°C po krystalizacji z metanolu,

z N-{4-[beta-(2-alliloksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu o temperaturze topnienia 167—169°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2-alliloksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2-chlorocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 145—147°C po krystalizacji z metanolu,

Przykład VIII. Wytwarzanie N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(4-chlorocykloheksylo)-mocznika. 4,26 g N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu ogrzewa się z 2 g octanu 4-chlorocykloheksyloaminy w 100 ml dioksanu w ciągu 1,5 godziny pod chłodnicą destylacyjną. Po dodaniu wody i przekrystalizowaniu wytrąconego produktu z mieszaniny metanolu z dwumetyloformamidem otrzymuje się z bardzo dobrą wydajnością N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(4-chlorocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 177—178°C.

Przykład IX. Wytwarzanie N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2-chlorocykloheksylo)-mocznika. Mieszaninę 10,3 g N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-mocznika o temperaturze topnienia 171—173°C, 300 ml toluenu, 30 ml eteru jednometylowego glikolu, 1,65 g kwasu octowego i 3,3 g 2-chlorocykloheksyloaminy ogrzewa się w ciągu 5 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość traktuje alkoholem. Otrzymany jako surowy produkt N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2-chlorocykloheksylo)-mocznik topi się, po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanolu z dwumetyloformamidem, w temperaturze 194—195°C.

Przykład X. Wytwarzanie N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(4-chlorocykloheksylo)-mocznika. 3,9 g 4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosul-

fonamidu sodowego, 6,5 g N,N-dwufenylo-N'-(4-chlorocykloheksylo)-mocznika o temperaturze topnienia 115—116°C, i 100 ml dwumetyloformamidu ogrzewa się w ciągu 45 minut w temperaturze 110°C. Ochładza się, wlewa do wody i zadaje 10%-wym amoniakiem. Następnie sączy się, przesącza zakwasza, a otrzymany osad oczyszcza przez ponowne rozpuszczenie w amoniaku i wytrącenie kwasem solnym. Wytrącający się w postaci krystalicznej N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(4-chlorocykloheksylo)-mocznik topi się, po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanolu z dwumetyloformamidem, w temperaturze 178—179°C.

Przykład XI. Wytwarzanie N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(4-chlorocykloheksylo)-mocznika. 7,8 g N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(4-chlorocykloheksylo)-mocznika o temperaturze topnienia 151—153°C ogrzewa się z 1,6 g wodorotlenku sodowego i 30 ml wody w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Ochładza się do temperatury pokojowej, dodaje 50 ml acetonu i 1,2 g kwasu octowego, wprowadza porcjami 4,1 g chlorku 2-metoksy-5-chlorobenzoiłu i miesza dalej w ciągu 1 godziny. Osad odsącza się, miesza z roztworem wodorowęglanu i przekrystalizowuje z mieszaniny metanolu z dwumetyloformamidem. Temperatura topnienia otrzymanego N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(4-chlorocykloheksylo)-mocznika wynosi 178—179°C.

Przykład XII. Wytwarzanie N-{4-[beta-(2-metoksy-4-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2-chlorocykloheksylo)-mocznika. 5 g 4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 185—186°C rozpuszcza się w 7 ml 2 n ługu sodowego i 50 ml acetonu i zadaje kroplami w temperaturze 0—5°C, mieszając, 2,3 g izocyjanianu 2-chlorocykloheksyłu. Miesza się nadal w ciągu 2 godzin, rozcieńcza wodą i metanolem, odsącza części nierozpuszczalne, a przesącza zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym. Wytrącający się N-{4-[beta-(2-metoksy-4-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2-chlorocykloheksylo)-mocznik topi się, po przekrystalizowaniu z metanolu, w temperaturze 174—176°C.

W analogiczny sposób z 4-[beta-(4-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 225—226°C otrzymuje się N-{4-[beta-(4-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2-chlorocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 180—181°C po krystalizacji z metanolu;

z 4-[beta-(2-etoksybenzamido)-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 148—150°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2-etoksybenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2-chlorocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 147—148°C po krystalizacji z metanolu;

z 4-[beta-(3,5-dwumetylotiofeno-2-karboksyamido)-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze top-

nienia 176—177°C otrzymuje się N-{4-[beta-(3,5-dwumetylotiofeno-2-karboksyamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2-chlorocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 177—179°C po krystalizacji z metanolu.

Przykład XIII. Wytwarzanie N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(4-chlorocykloheksylo)-mocznika.

a) 2,3 g kwasu 4-chlorocykloheksyloparabanowego, o temperaturze topnienia 222—223°C, dysperguje się w 50 ml benzenu i ogrzewa z 3,9 g 4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfochloru i 1 g trójetiloaminy w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Rozpuszczalnik dekantuje się, pozostały olej zadaje wodą, a nierozpuszczalną pozostałość przekrystalizowuje z metanolu. Temperatura topnienia otrzymanego kwasu 1-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-3-(4-chlorocykloheksylo)-parabanowego wynosi 179—181°C.

b) 0,9 g powyższego związku ogrzewa się w 5 ml dioksanu i 10 ml 1 n ługu sodowego w ciągu 45 minut na łaźni parowej. Następnie zadaje się wodą, zakwasza i przekrystalizowuje z metanolu. Otrzymuje się N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(4-chlorocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 179—181°C.

Przykład XIV. Wytwarzanie N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2-chlorocykloheksylo)-mocznika.

a) 1 g N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2-chlorocykloheksylo)-tiomocznika, o temperaturze topnienia 173—175°C, rozpuszcza się w 100 ml metanolu, do którego dodano 10 ml dioksanu. Do roztworu dodaje się 1,1 g tlenku rtęciowego i miesza w ciągu 3 godzin w temperaturze 50—60°C. Po odsączeniu od siarczku rtęciowego zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem. Tak otrzymany eter metylowy N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2-chlorocykloheksylo)-izomocznika topi się, po wykryszalizowaniu z rozcieńczonego metanolu, w temperaturze 125—127°C.

b) 0,1 g otrzymanego w przykładzie XIVa produktu dysperguje się w 2 ml dioksanu i 10 ml stężonego kwasu solnego. Ogrzewa się w ciągu 5 minut na łaźni parowej, wlewa do wody, odsącza osad i przekrystalizowuje go z metanolu. Otrzymany N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2-chlorocykloheksylo)-mocznik topi się w temperaturze 192—194°C.

Przykład XV. Wytwarzanie N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2-chlorocykloheksylo)-mocznika. 0,5 g N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2-chlorocykloheksylo)-tiomocznika, o temperaturze topnienia 173—175°C, rozpuszcza się w 30 ml 2 n ługu sodowego i zadaje 10 ml 30%-go nadtlenu wodoru. Ogrzewa się w ciągu 20 minut na łaźni parowej, ochładza i zakwasza. Otrzymuje się osad, który odsącza się i zadaje silnie rozcień-

czonym amoniakiem. Po przesączeniu zakwasza się. Tak otrzymany N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2-chlorocykloheksylo)-mocznik topi się po przekrystalizowaniu z metanolu, w temperaturze 192—194°C.

Przykład XVI. Wytwarzanie N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-egzo-trójcyclo-[3,2,1,0^{2,4}]oktano-3-anti)-mocznika. 18,5 g 4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonamidu rozpuszcza się w 250 ml dioksanu, dodaje 13,8 g zmielonego węglanu potasowego i ogrzewa w ciągu 2 godzin, mieszając, pod chłodnicą zwrotną. Następnie wkrapla się roztwór egzo-trójcyclo-[3,2,1,0^{2,4}]oktano-3-antizocyjanianu w benzenie, otrzymanego przez termiczne przegrupowanie odpowiedniego azydku kwasowego i miesza w ciągu 5,5 godzin w temperaturze wrzenia. Ochłodzony roztwór wlewa się do wody, zakwasza, osad odsącza i dwukrotnie przekrystalizowuje z mieszaniny dioksanu z wodą. Temperatura topnienia wynosi 188—190°C z rozkładem.

W analogiczny sposób otrzymuje się N-{4-[beta-(2-metoksy-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(egzo-trójcyclo-[3,2,1,0^{2,4}]oktano-3-anti)-mocznik o temperaturze topnienia 163—165°C,

N-{4-[beta-(2-metoksy-5-metylobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(egzo-trójcyclo-[3,2,1,0^{2,4}]oktano-3-anti)-mocznik o temperaturze topnienia 175—177°C z rozkładem,

N-{4-[beta-(4-chloro-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(egzo-trójcyclo-[3,2,1,0^{2,4}]oktano-3-anti)-mocznik o temperaturze topnienia 202—204°C z rozkładem.

Przykład XVII. Wytwarzanie N-[4-(beta-benzamido-etylo)-benzenosulfonylo]-N'-(4-metylo-cykloheksen-3-ylo)-mocznika.

7,6 g 4-(beta-benzamido-etylo)-benzenosulfonamidu gotuje się w 150 ml acetonu z 5 g węglanu potasowego w ciągu 3 godzin, mieszając, pod chłodnicą zwrotną. Następnie dodaje się 3,5 g izocyjanianu 4-metylo-cykloheksen-3-ylo, o temperaturze wrzenia 72—74°C/12 mm Hg, wytworzonego przez rozkład azydku kwasu 4-metylo-cyklohekseno-3-karboksyłowego otrzymanego w znany sposób z kwasu 4-metylo-cykloheksen-3-karboksyłowego, i miesza w ciągu 8 godzin w temperaturze wrzenia. Rozpuszczalnik odparowuje się, pozostałość traktuje wodą, przesącza, a przesącz zakwasza. Odsączony 4-[4-(beta-benzamido-etylo)-benzenosulfonylo]-N'-(4-metylo-cykloheksen-3-ylo)-mocznik przekrystalizowuje się z rozcieńczonego etanolu. Topi się on w temperaturze 195—196°C.

W analogiczny sposób z N-[beta-(2-metoksy-5-chloro-benzamido)-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 214—216°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chloro-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(4-metylo-cykloheksen-3-ylo)-mocznik o temperaturze topnienia 158—160°C,

z 4-[beta-(2-metoksy-benzamido)-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 178—180°C

otrzymuje się N-{4-[beta-(2-metoksy-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(4-metylo-cykloheksen-3-ylo)-mocznik o temperaturze topnienia 173—175°C,

z N-[beta-(3-chloro-benzamido)-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 161—163°C otrzymuje się N-{4-[beta-(3-chloro-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(4-metylo-cykloheksen-3-ylo)-mocznik o temperaturze topnienia 147—149°C,

z 4-[beta-(4-chloro-benzamido)-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 220—221°C otrzymuje się N-{4-[beta-(4-chloro-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(4-metylo-cykloheksen-3-ylo)-mocznik o temperaturze topnienia 201—203°C,

z 4-[beta-(3-metylo-benzamido)-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 187—189°C otrzymuje się N-{4-[beta-(3-metylo-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(4-metylo-cykloheksen-3-ylo)-mocznik o temperaturze topnienia 160—162°C,

z 4-[beta-(2-metoksy-4-chloro-benzamido)-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 187—188°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2-metoksy-4-chloro-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(4-metylo-cykloheksen-3-ylo)-mocznik o temperaturze topnienia 160—162°C,

z 4-[beta-(2,4-dwuchloro-benzamido)-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 162—164°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2,4-dwuchloro-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(4-metylo-cykloheksen-3-ylo)-mocznik o temperaturze topnienia 178—180°C,

z 4-[beta-(2-etoksy-benzamido)-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 148—150°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2-etoksy-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(4-metylo-cykloheksen-3-ylo)-mocznik o temperaturze topnienia 158—160°C,

z 4-[beta-(2-izoamylksy-benzamido)-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 148°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2-izoamylksy-benzamidu)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(4-metylo-cykloheksen-3-ylo)-mocznik o temperaturze topnienia 140—142°C,

z 4-[beta-(2-allilksy-benzamido)-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 129—130°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2-allilksy-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(4-metylo-cykloheksen-3-ylo)-mocznik o temperaturze topnienia 144—146°C,

z 4-[beta-(2-izoamylksy-5-chloro-benzamido)-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 142—144°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2-izoamylksy-5-chloro-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(4-metylo-cykloheksen-3-ylo)-mocznik o temperaturze topnienia 124—126°C,

z 4-[beta-(3-fluoro-benzamido)-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 218—219°C

otrzymuje się N-{4-[beta-3-(fluoro-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(4-metylo-cykloheksen-3-ylo)-mocznik o temperaturze topnienia 188—190°C,

z 4-[beta-(3-chloro-4-metylo-benzamido)-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 184—185°C otrzymuje się N-{4-[beta-(3-chloro-4-metylo-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(4-metylo-cykloheksen-3-ylo)-mocznik o temperaturze topnienia 185—187°C,

z 4-[beta-(2,5-dwumetylo-benzamido)-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 139—141°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2,5-dwumetylo-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(4-metylo-cykloheksen-3-ylo)-mocznik o temperaturze topnienia 173—175°C,

z 4-(beto-naftaleno-2-karbonamido-etylo)-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 206—208°C otrzymuje się N-{4-[beta-(naftaleno-2-karbonamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(4-metylo-cykloheksen-3-ylo)-mocznik o temperaturze topnienia 180—182°C,

z 4-[beta-(4-nitro-benzamido)-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 182—184°C otrzymuje się N-{4-[beta-(4-nitro-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(4-metylo-cykloheksen-3-ylo)-mocznik o temperaturze topnienia 172—174°C,

z 4-[beta-(2-metoksy-5-metylo-benzamido)-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 193—194°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2-metoksy-5-metylo-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(4-metylo-cykloheksen-3-ylo)-mocznik o temperaturze topnienia 149—151°C,

z 4-[beta-(2-etoksy-5-metylo-benzamido)-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 151—153°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2-etoksy-5-metylo-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(4-metylo-cykloheksen-3-ylo)-mocznik o temperaturze topnienia 158—159°C.

Przykład XVIII. Otrzymywanie N-{4-[beta-(2-metoksy-4-chloro-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(4-metylo-cykloheksen-3-ylo)-mocznika.

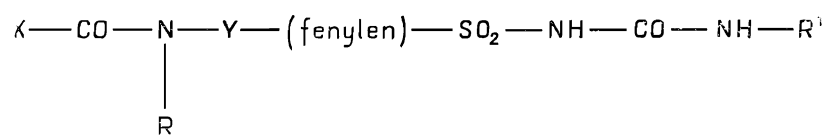
4,2 g N-{4-[beta-(2-metoksy-4-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu o temperaturze topnienia 178—180°C ogrzewa się w 50 ml dioksanu, mieszając, w temperaturze 110°C, z 4-metylo-cykloheksen-3-yloaminą, o temperaturze topnienia 50°C/10 mm Hg, wytworzoną z izocyjanianu 4-metylo-cykloheksen-3-ylu przez zmydlenie go 50% w kwasem octowym, przy czym tworzący się w czasie reakcji metanol oddestylowuje. Większą część dioksanu odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość zadaje wodą. Wytrącony produkt odsącza się i przekrystalizowuje z rozcieńczonego etanolu. Otrzymany N-{4-[beta-(2-metoksy-4-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(4-metylo-cykloheksen-3-ylo)-mocznik, topi się w temperaturze 160—162°C.

Przykład XIX. Wytwarzanie N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(egzo-trójcyklo[3,2,1,0^{2,4}]-oktano-3-anti)-mocznika. 18,5 g 4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonamidu rozpuszcza się w 250 ml dioksanu, dodaje 13,8 g zmielonego węgla potasowego i ogrzewa w ciągu 2 godzin, mieszając, pod chłodnicą zwrotną. Następnie wkrapla się roztwór egzo-trójcyklo[3,2,1,0^{2,4}]-oktano-3-antyizocyjanienu w benzenie, wytworzonego przez termiczne przegrupowanie odpowiedniego azydku kwasowego, i miesza w ciągu 5,5 godziny w temperaturze wrzenia. Ochłodzony roztwór wlewa się do wody, zakwasza, osad odsącza i dwukrotnie przekrystalizowuje z mieszaniny dioksanu z wodą. Temperatura topnienia wynosi 188–190°C z rozkładem.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania benzenosulfonylomoczników o wzorze 1, w którym R oznacza niższą grupę alkilową, niższą grupę fenyloalkilową lub korzystnie atom wodoru, R¹ oznacza grupę cykloheksylową, która jest jednocześnie podstawiona grupą metylową i alkoksylową o 1–2 atomach węgla, albo grupę chlorocykloheksylową, albo grupę spiro-(5,5)undecyl-(3)-ową o wzorze 2, albo grupę egzo-trójcyklo[3,2,1,0^{2,4}]-oktanową o wzorze 3, albo grupę 4-metylocykloheksenylową, X oznacza grupę fenyłową, która w dowolnych pozycjach zawiera podstawniki Z i Z', które mogą być jednakowe lub różne, przy czym Z oznacza atom wodoru, atom chlorowca, niższą grupę alkilową, grupę alkenylową, alkoksylową, alkenyloksylową, chlorowcoalkoksylową, alkoksyalkoksylową, fenyloalkoksylową lub fenyloalkilową, cykloalkoksylową, fenyłową, fenoksylową, niższą grupę acylową, grupę benzoilową, trójfluorometylową, hydroksylową, niższą grupę acyloksylową, cyjanową, nitrową, Z' oznacza atom wodoru, atom chlorowca, niższą grupę alkilową, alkoksylową, alkoksyalkoksylową lub acyloksylową, hydroksylową, albo X oznacza grupę naftylową, która ewentualnie może być jedno lub dwupodstawiona atomem chlorowca, niższą grupą alkilową, niższą grupą alkoksylową lub grupą hydroksylową, albo X oznacza grupę czterowodoronaftylową lub indanylową, albo grupę tienylową, która ewentualnie może być jedno lub dwupodstawiona niższą grupą alkilową, fenyloalkilową, alkoksylową, alkoksyalkoksylową, alkenoksylową, fenyloalkoksylową, aryłową lub atomem chlorowca, albo grupę czterometylenotenyłową lub trójmetylenotenyłową, przy czym X korzystnie oznacza wy-

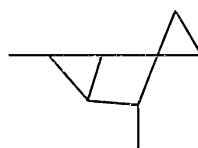
żej podaną grupę fenyłową, zawierającą podstawniki Z i Z' o wyżej podanym znaczeniu, Y oznacza łańcuch węglowodorowy o 1–3 atomach węgla, korzystnie ugrupowanie -CH₂-CH₂-, **znamienny tym**, że podstawione grupą o wzorze X-CO-N/R/-Y- w którym X, Y i R mają wyżej podane znaczenie, benzenosulfonyloizocyjaniany, estry kwasów benzenosulfonylokarbaminowych, estry kwasów benzenosulfonylotiokarbaminowych lub benzenosulfonylomoczniki, benzenosulfonylosemikiarbazony lub benzenosulfonylosemikiarbazony poddaje się reakcji z podstawionymi podstawnikami R¹ o wyżej podanym znaczeniu aminami lub ewentualnie ich solami, albo benzenosulfonamidy o wzorze 101, w którym X, Y i R mają wyżej podane znaczenie, lub ewentualnie ich sole poddaje się reakcji z podstawionymi podstawnikami R¹ o wyżej podanym znaczeniu izocyjaniami, estrami kwasów karbaminowych, estrami kwasów tiolokarbaminowych, halogenkami kwasów karbaminowych lub mocznikami, albo poddaje się hydrolizie odpowiednio podstawione estry benzenosulfonyloizomocznikowe, etery benzenosulfonyloizomocznikowe, kwasy benzenosulfonyloparabanowe albo w odpowiednio podstawionych benzenosulfonylotiomocznikach wymienia się atom siarki na atom tlenu, albo przyłącza się wodę do odpowiednio podstawionych karbodwuimidów, albo utlenia się odpowiednio podstawione benzenosulfonylomoczniki lub benzenosulfonylomoczniki, albo do benzenosulfonylomoczników o wzorze 102, w którym Y, R i R' mają wyżej podane znaczenie, wprowadza się przez acylowanie, ewentualnie etapowe, resztę X-CO-, w której X ma wyżej podane znaczenie, albo odpowiednio podstawione halogenki benzenosulfonylowe poddaje się reakcji z mocznikami podstawionymi podstawnikami R¹ o wyżej podanym znaczeniu, albo w odpowiednio podstawionych tioamidoalkilobenzenosulfonylomocznikach lub tioamidoalkilobenzenosulfonylotiomocznikach wymienia się atom siarki lub atomy siarki na atom tlenu lub atomy tlenu, albo w przypadku gdy R oznacza atom wodoru, poddaje się zmydlaniu związku o wzorze 103 lub ich pochodne z kwasem parabanowym albo związku o wzorze 104, przy czym w związkach tych X, Y i R¹ mają wyżej podane znaczenie, i U oznacza każdorazowo niższą grupę alkoksylową, niższą grupę tioalkilową lub atom chlorowca, korzystnie atom chloru, lub poddaje się uwodornieniu odpowiednie benzenosulfonylomoczniki, które zawierają w cząsteczce wiązania nienasycone, po czym ewentualnie otrzymane związki przeprowadza się w sole traktując je środkami alkalicznymi w znany sposób.



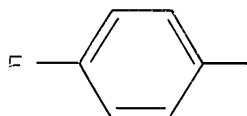
WZÓR 1



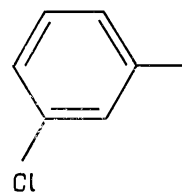
WZÓR 2



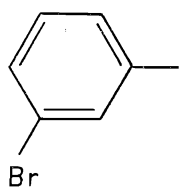
WZÓR 3



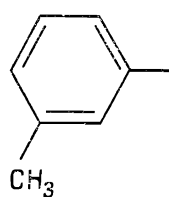
WZÓR 4



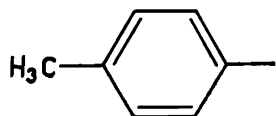
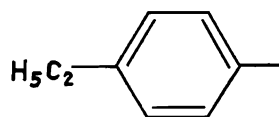
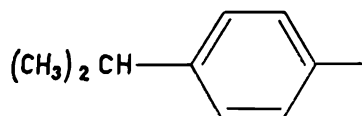
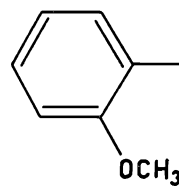
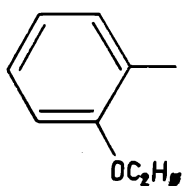
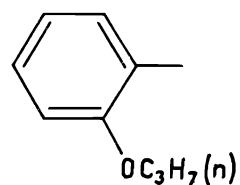
WZÓR 5

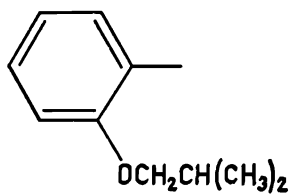
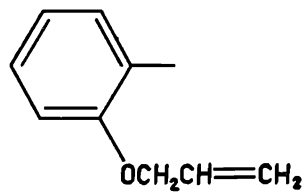
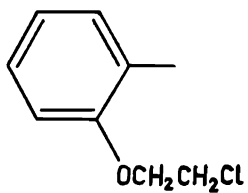
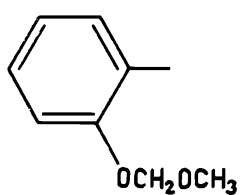
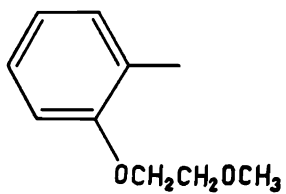
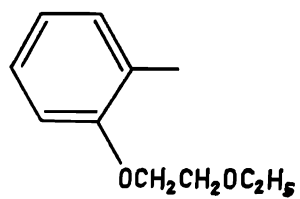


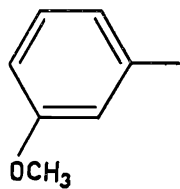
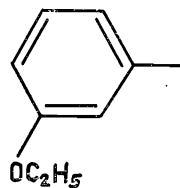
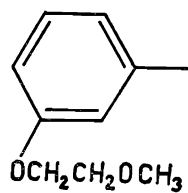
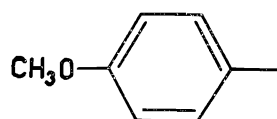
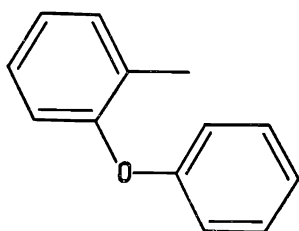
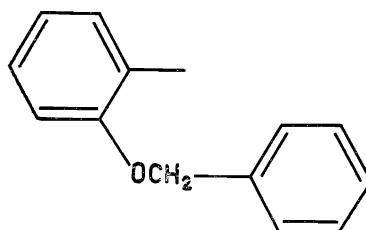
WZÓR 6

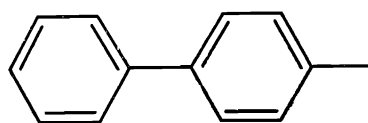
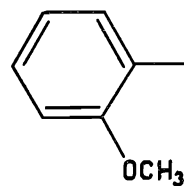
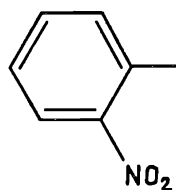
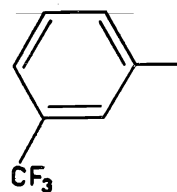
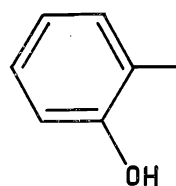
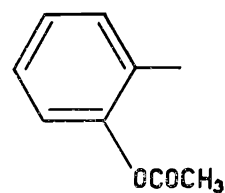


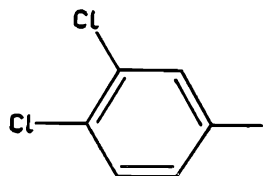
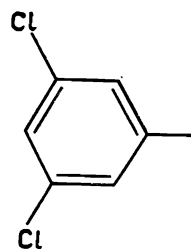
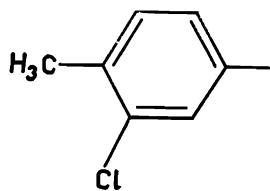
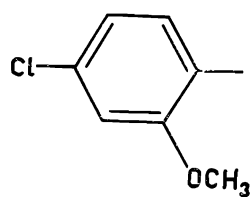
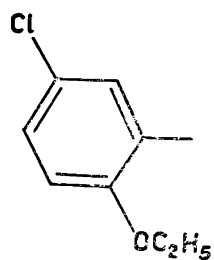
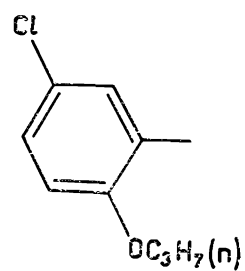
WZÓR 7

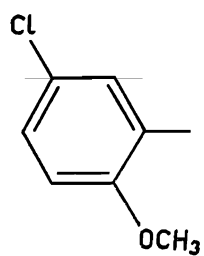
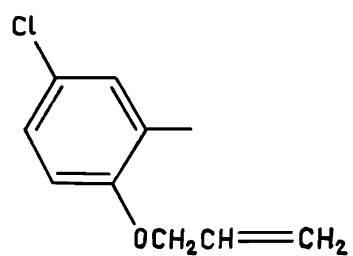
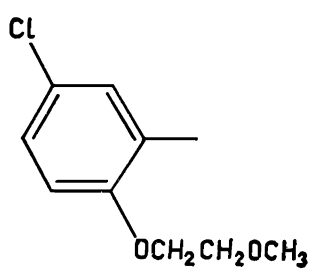
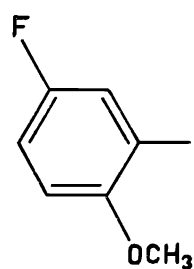
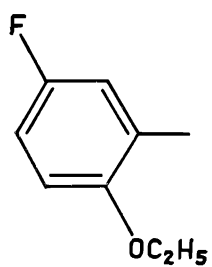
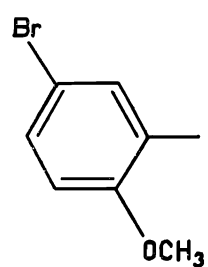
**WZÓR 8****WZÓR 9****WZÓR 10****WZÓR 11****WZÓR 12****WZÓR 13**

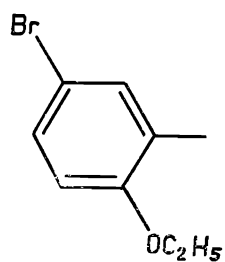
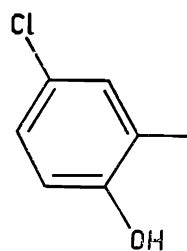
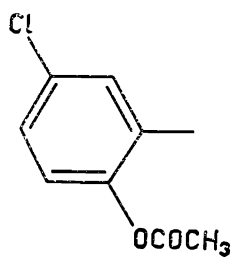
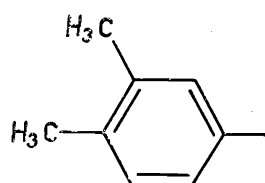
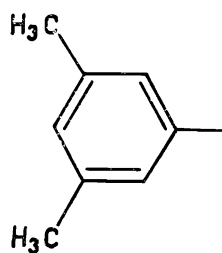
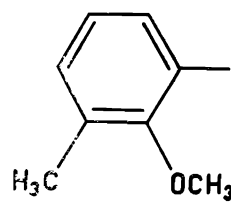
**WZÓR 14****WZÓR 15****WZÓR 16****WZÓR 17****WZÓR 18****WZÓR 19**

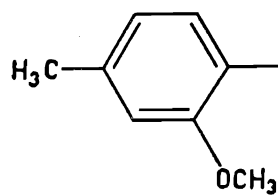
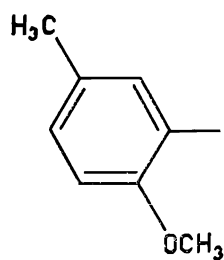
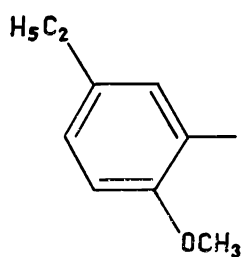
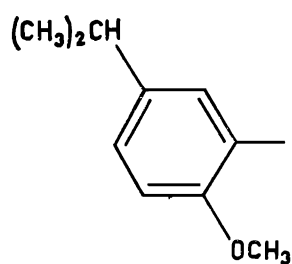
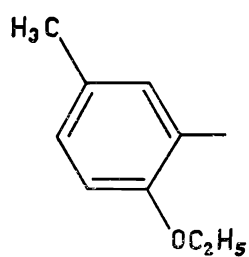
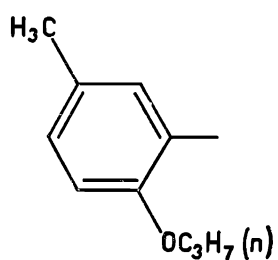
**WZÓR 20****WZÓR 21****WZÓR 22****WZÓR 23****WZÓR 24****WZÓR 25**

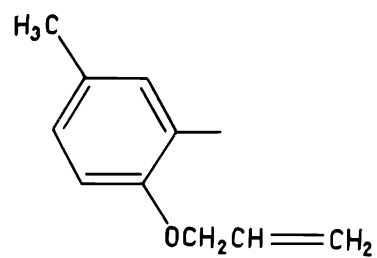
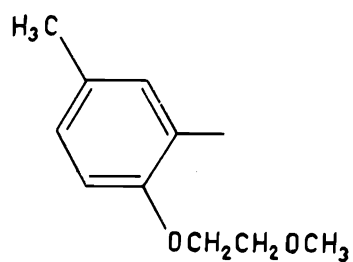
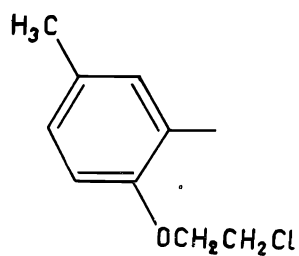
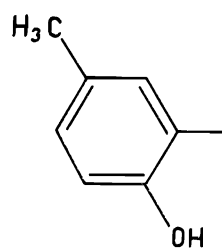
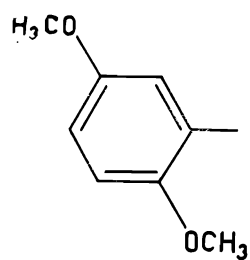
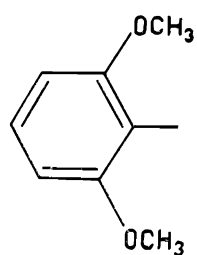
**WZÓR 26****WZÓR 27****WZÓR 28****WZÓR 29****WZÓR 30****WZÓR 31**

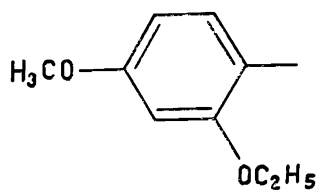
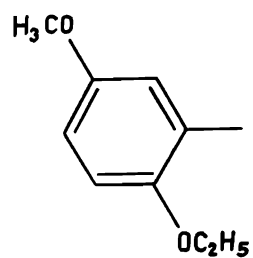
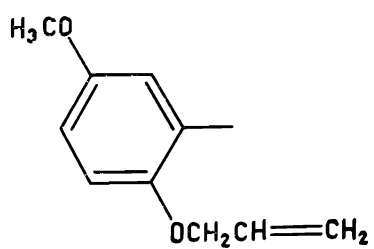
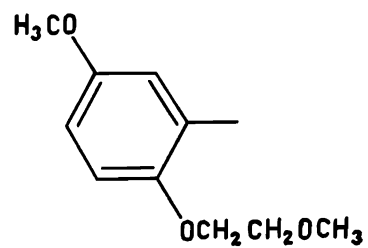
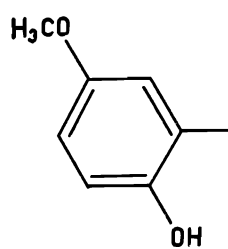
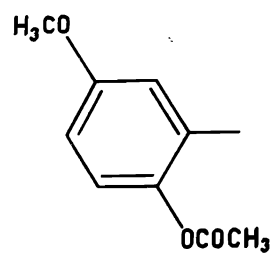
**WZÓR 32****WZÓR 33****WZÓR 34****WZÓR 35****WZÓR 36****WZÓR 37**

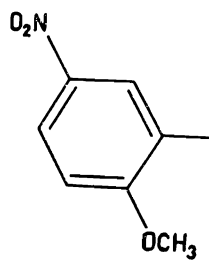
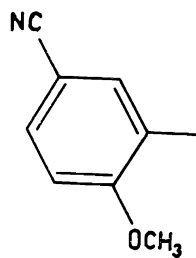
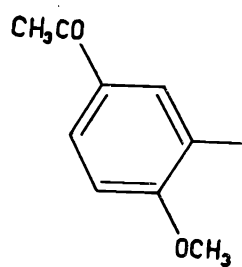
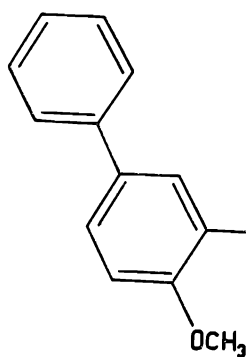
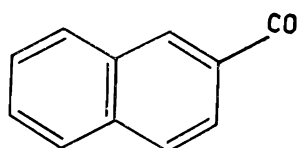
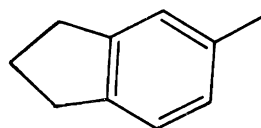
**WZÓR 38****WZÓR 39****WZÓR 40****WZÓR 41****WZÓR 42****WZÓR 43**

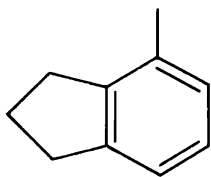
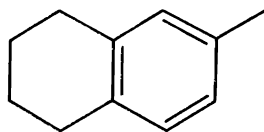
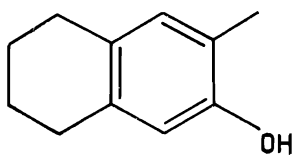
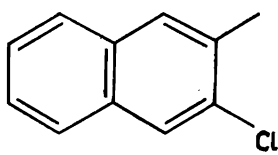
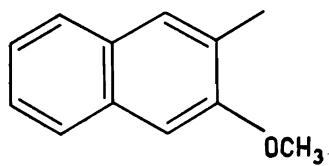
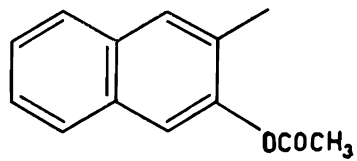
**WZÓR 44****WZÓR 45****WZÓR 46****WZÓR 47****WZÓR 48****WZÓR 49**

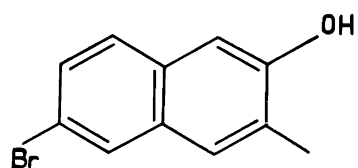
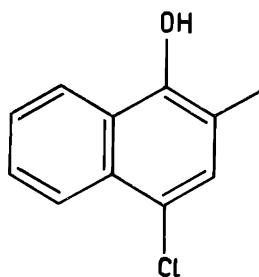
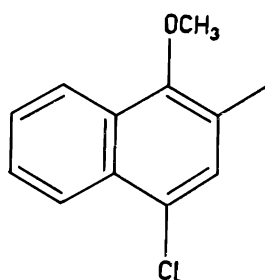
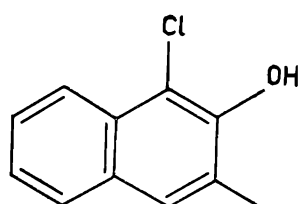
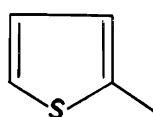
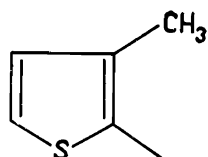
**WZÓR 50****WZÓR 51****WZÓR 52****WZÓR 53****WZÓR 54****WZÓR 55**

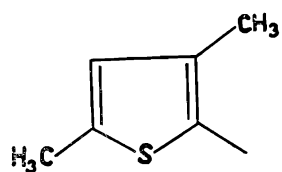
**WZÓR 56****WZÓR 57****WZÓR 58****WZÓR 59****WZÓR 60****WZÓR 61**

**WZÓR 62****WZÓR 63****WZÓR 64****WZÓR 65****WZÓR 66****WZÓR 67**

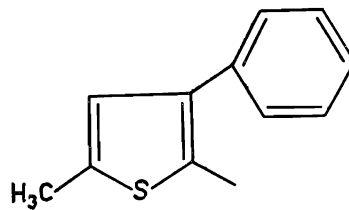
**WZÓR 68****WZÓR 69****WZÓR 70****WZÓR 71****WZÓR 72****WZÓR 73**

**WZÓR 74****WZÓR 75****WZÓR 76****WZÓR 77****WZÓR 78****WZÓR 79**

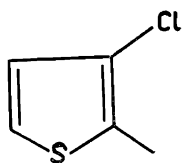
**WZÓR 80****WZÓR 81****WZÓR 82****WZÓR 83****WZÓR 84****WZÓR 85**



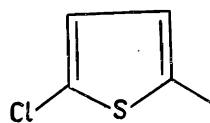
WZÓR 86



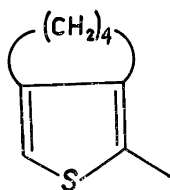
WZÓR 87



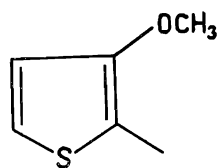
WZÓR 88



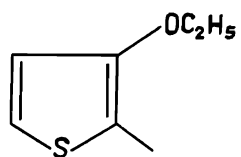
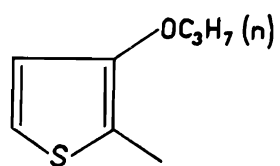
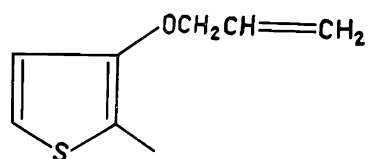
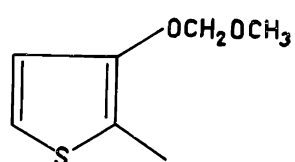
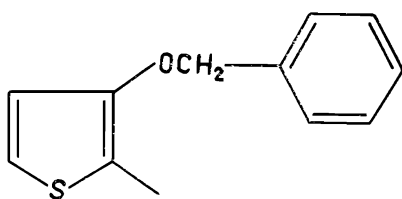
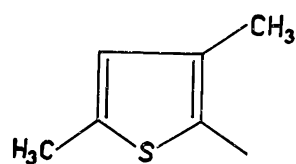
WZÓR 89

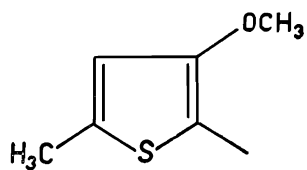
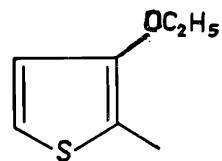
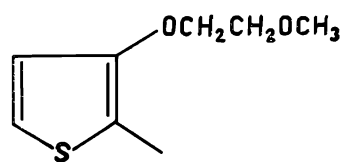
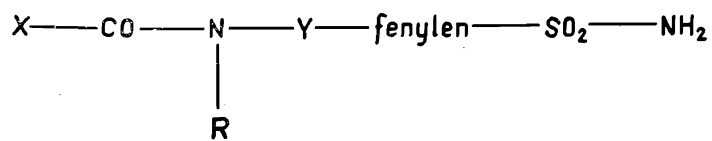


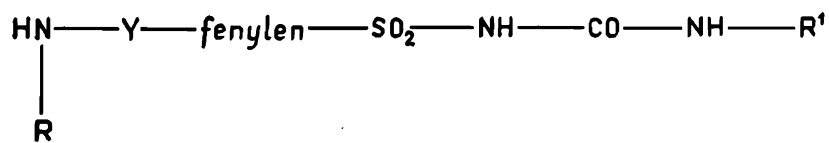
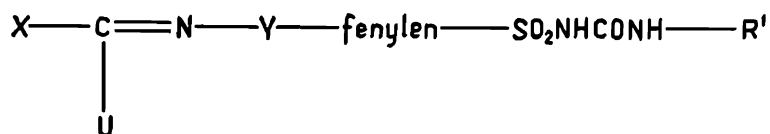
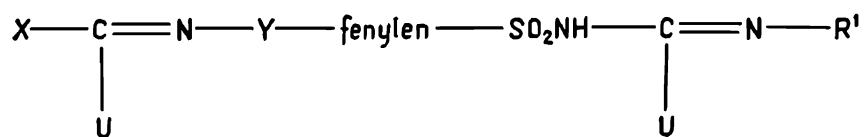
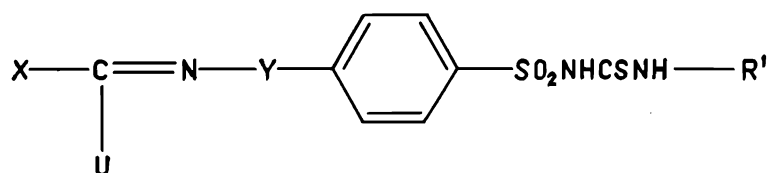
WZÓR 90



WZÓR 91

**WZÓR 92****WZÓR 93****WZÓR 94****WZÓR 95****WZÓR 96****WZÓR 97**

**WZÓR 98****WZÓR 99****WZÓR 100****WZÓR 101**

**WZÓR 102****WZÓR 103****WZÓR 104****WZÓR 105**