



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 05.08.1968 (P. 155050)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 31.07.1976

MKP C07c 143/84

Int. Cl.²
C07C 143/833

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Walter Aumueller, Helmut Weber, Karl Muth, Rudi Weyer

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

Sposób wytwarzania nowych benzenosulfonylomoczników

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych benzenosulfonylomoczników o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza grupę 4,7-endometylenoperhydroindan-2-ylową o wzorze 2, 2,6-endometylenocykloheptylową, 4,4-dwumetylocykloheksen-2-ylową, cyklopenten-2-ylową, cyklohepten-2-ylową, cyklookten-2-ylową, norkaran-7-ylową o wzorze 3, dwucyklo[5,1,0]oktylową-8 o wzorze 4, dwucyklo-[6,1,0]nonylową-9 o wzorze 5, metylacyklopentylową, 3-III-rzęd.-butylacyklopentylową, 2-chlorocyklopentylową, spiro-(2-cyklopropanopentylową) o wzorze 6, spiro-(2-cyklobutanopentylową) o wzorze 7, cyklopropylową, cyklobutylową, 5-metylocykloheksen-2-ylową, dwucyklo[3,1,0]heksylową o wzorze 8, X oznacza resztę fenylową, która zawiera w dowolnych pozycjach podstawniki Z i Z', przy czym Z i Z' mogą być jednakowe lub różne, Z oznacza atom wodoru lub chlorowca, niższą grupę alkilową, alkoksylową, alkoksy-alkoksylową, trójfluorometylową, Z' oznacza atom wodoru lub chlorowca, niższą grupę alkilową, alkoksylową, alkoksy-alkoksylową, lub X oznacza resztę tiofenową, która ewentualnie może być jedno- lub dwukrotnie podstawiona niższą grupą alkilową, alkoksylową lub atomem chlorowca, przy czym X oznacza najkorzystniej podstawioną resztę fenylową, Y oznacza grupę $-\text{CH}_2-$ $-\text{CH}_2-$.

„Niższa grupa alkilowa” oznacza grupę o 1—4

2

atomach węgla o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym.

Przykładami podstawnika X są grupy o wzorach 9—65.

5 Związki te ewentualnie w postaci ich soli odznaczają się silnym i długotrwałym działaniem obniżającym poziom cukru we krwi i w stosunku do związków znanych np. z belgijskiego opisu patentowego nr 654 561 wykazują przy zastosowaniu w znacznie mniejszej dawce, silniejsze i bardziej długotrwałe działanie obniżające zawartość cukru we krwi.

Sposobem według wynalazku benzenosulfonylomoczniki o wzorze ogólnym 1, w którym X, Y i R_1 mają wyżej podane znaczenie, otrzymuje się poddając reakcji podstawione grupą $\text{X}-\text{CO}-\text{NH}-$ $-\text{Y}-$, w której X i Y mają wyżej podane znaczenie, benzenosulfonyloizocyjaniany, estry kwasów benzenosulfonylokarbaminowych lub -tiolokarbaminowych, halogenki kwasów benzenosulfonylokarbaminowych, benzenosulfonylomoczniki, -semikarbazydy lub -semikarbazony z aminami podstawionymi podstawnikiem R_1 o wyżej podanym znaczeniu lub ewentualnie z ich solami, albo benzenosulfonamidy o wzorze 67, w którym X i Y mają wyżej podane znaczenie, lub ich sole, z podstawionymi podstawnikami R_1 izocyjanianami, estrami kwasów karbaminowych lub tiolokarbaminowych, halogenkami kwasów karbaminowych lub mocznikami, albo poddając hydrolizie odpowiednio

podstawione etery benzenosulfonyloizomoczników lub -izotiomoczników, estry benzenosulfonyloizomoczników, kwasy benzenosulfonyloparabanowe lub benzenosulfonylochlorowcoformamidyny albo wymieniając w odpowiednio podstawionych benzenosulfonylotiomocznikach atom siarki na atom tlenu, albo przyłączając wodę do odpowiednio podstawionych karboduimidów, albo utleniając odpowiednie benzenosulfinylomoczniki lub benzenosulfenylomoczniki, albo wprowadzając do benzenosulfonylomoczników o wzorze 68, w którym Y i R₁ mają wyżej podane znaczenie, przez acylowanie, ewentualnie kilkustopniowe, grupę X—CO, albo poddając reakcji odpowiednio podstawione halogenki benzenosulfonylowe z mocznikami podstawionymi grupą R₁ o wyżej podanym znaczeniu lub ich solami metali alkalicznych, albo wymieniając w odpowiednio podstawionych tioamidoalkilobenzenosulfonylomocznikach lub -tiomocznikach atom lub atomy siarki na atom lub atomy tlenu, albo poddając zmydłaniu związki o wzorze 69 lub ich pochodne z kwasem parabanowym lub związki o wzorze 70, przy czym we wzorach tych U oznacza każdorazowo jedną z grup: niższą grupę alkoxyłową, niższą grupę tioalkilową lub atom chlorowca, korzystnie atom chloru, a X, Y i R₁ mają wyżej podane znaczenie, albo ewentualnie uwadniając odpowiednie benzenosulfonylomoczniki, zawierające w cząsteczce wiązania nienasycone, po czym produkty reakcji przeprowadza się ewentualnie w sole działaniem substancji alkalicznych.

W zależności od natury materiałów wyjściowych, a zwłaszcza członu X w poszczególnych przypadkach ta lub inna z wymienionych metod może być nieprzydatna do wytwarzania poszczególnych związków określonych wzorem ogólnym 1. Takie stosunkowo rzadkie występujące przypadki specjalista może bez trudu ustalić i zastosowanie w takich przypadkach innej spośród opisanych dróg syntezy nie przedstawia trudności.

Zamiast benzenosulfonyloizocyjanianów można również stosować produkty reakcji benzenosulfonyloizocyjanianów z amidami kwasowymi takie jak kaprolaktam lub butyrolaktam, a także ze słabo zasadowymi aminami, jak np. karbazole.

Wymienione wyżej estry kwasów benzenosulfonylokarbaminowych lub estry kwasów benzenosulfonylotiolokarbaminowych mogą zawierać w składniku alkoholowym niższą grupę alkilową lub grupę fenyłową.

To samo dotyczy estrów kwasów karbaminowych lub odpowiednich estrów kwasów tiolokarbaminowych, podstawionymi podstawnikiem R₁ o wyżej podanym znaczeniu.

Jako halogenki stosuje się przede wszystkim chlorki.

Stosowane jako substancje wyjściowe w sposobie według wynalazku benzenosulfenylomoczniki mogą nie zawierać podstawników w tej części cząsteczki mocznika, która znajduje się po stronie przeciwnej do grupy sulfonylowej, lub mogą zawierać jeden a zwłaszcza dwa podstawniki.

Ponieważ podstawniki te w reakcji z aminami ulegają odszczepieniu, charakter ich można zmieniać w szerokich granicach. Obok benzenosulfony-

lomoczników z podstawnikami alkilowymi, aryłowymi, acylowymi lub heterocyklicznymi można również stosować bis-(benzenosulfonylo)-moczniki, które ewentualnie zawierają przy jednym z atomów azotu jeszcze jeden podstawnik, np. grupę metylową. Tak np. można tego rodzaju bis-(benzenosulfonylo)-moczniki lub również N-benzenosulfonylo-N'-acylo-moczniki poddawać reakcji z aminami o wzorze R₁NH₂, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie, ogrzewać otrzymane sole w podwyższonej temperaturze, zwłaszcza w temperaturze powyżej 100°C.

Można również użyć jako substancje wyjściowe moczniki o wzorze R₁—NH—CO—NH₂ lub takie moczniki, które przy wolnym atomie azotu mają jeszcze jeden lub w szczególności dwa podstawniki i poddać je reakcji z benzenosulfonamidami podstawionymi grupą X—CO—NH—Y. Jako tego rodzaju substancje wyjściowe nadają się np. N-podstawione grupą R₁ N'-acetylo-, N'-nitromoczniki lub N',N'-dwufenylomoczniki, przy czym obie reszty fenyłowe mogą być również podstawione lub połączone ze sobą bezpośrednio albo poprzez mostek np. grupą —CH₂—, —NH—, —O— lub —S—, a także N'-metylo-N'-fenylomoczniki lub N',N'-dwucykloheksylo-moczniki, odpowiednie karbamolimidazole lub karbamolotriazole oraz moczniki o wzorze R₁—NH—CO—NH—R₁, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie.

Hydrolizę wymienionych jako substancje wyjściowe kwasów benzenosulfonyloparabanowych, eterów benzenosulfonyloizomoczników lub -izotiomoczników, estrów benzenosulfonyloizomoczników lub benzenosulfonylochlorowcoformamidyn przeprowadza się najlepiej w środowisku alkalicznym. Etery i estry izomoczników można hydrolizować z dobrymi wynikami również w środowisku kwasnym.

Reakcję halogenków benzenosulfonowych z mocznikami podstawionymi grupą R₁ przeprowadza się z zastosowaniem silnie zasadowych środków powodujących kondensację, takich jak metale alkaliczne, amidki metali alkalicznych lub korzystnie wodorki metali alkalicznych, w obojętnych rozpuszczalnikach.

Zastąpienie atomu siarki atomem tlenu w odpowiednio podstawionych benzenosulfonylotiomocznikach można przeprowadzać w znany sposób, np. za pomocą tlenków lub soli metali ciężkich lub również przez zastosowanie środków utleniających, jak np. nadtlenek wodoru, nadtlenek sodu lub kwas azotowy.

Siarkę można także usuwać z tiomoczników przez działanie fosgenem lub pięciochlorkiem fosforu. Otrzymane jako półprodukty chloroformamidyny lub chlorokarboduimidy można przeprowadzić w benzenosulfonylomoczniki przez zastosowanie odpowiednich sposobów jak zmydłanie lub przyłączanie wody.

Odpowiednio podstawione benzenosulfonylomoczniki, zawierające w cząsteczce wiązanie nienasycone, np. o wzorze 71, w którym X i R₁ mają wyżej podane znaczenie, można przeprowadzić w żądane benzenosulfonylomoczniki przez uwodornienie, np.

wodorem cząsteczkowym w obecności znanego katalizatora uwodornienia.

Acylowanie aminoalkilobenzenosulfonylomoczników można przeprowadzać w jednym przejściu np. przez reakcję odpowiednio podstawionych halogenków kwasowych, można je również przeprowadzić w kilku przejściach. Jako przykład licznych możliwości etapowego acylowania należy wymienić reakcję aminoalkilosulfonylomoczników z chlorkiem 2-metoksybenzoilu i następnie wprowadzenie atomu chlorowca do rdzenia benzenowego grupy benzamidowej. Utlenienie odpowiednich benzenosulfonylomoczników lub benzenosulfonylomoczników można szczególnie korzystnie przeprowadzić za pomocą nadmanganianu.

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

Zamiast z tioamidoalkilobenzenosulfonylomoczników można również usunąć siarkę z odpowiednich eterów tioamidoalkilobenzenosulfonyloizotiomoczników, eterów lub estrów tioamidoalkilobenzenosulfonyloizomoczników, kwasów tioamidoalkilobenzenosulfonyloparabanowych lub tioamidoalkilobenzenosulfonylochlorowcoformamidyn przez traktowanie środkami utleniającymi w środowisku kwaśnym lub alkalicznym z jednoczesnym uwolnieniem ugrupowań sulfonylomocznikowych przez hydrolizę, przy czym powstają amidoalkilobenzenosulfonylomoczniki.

W ten sam sposób zamiast tioamidoalkilobenzenosulfonylotiomoczników można przekształcić w amidoalkilobenzenosulfonylomoczniki związki o wzorze 72, w którym U, X, Y i R₁ mają wyżej podane znaczenie, przez traktowanie środkami utleniającymi w środowisku kwaśnym lub alkalicznym z jednoczesnym usunięciem siarki i hydrolizą.

Sposób wykonania wymienionych reakcji można zmieniać w znacznym zakresie. Reakcję można np. przeprowadzać w obecności lub w nieobecności rozpuszczalników, w temperaturze pokojowej lub podwyższonej. Działanie opisanych pochodnych benzenosulfonylomoczników polegające na obniżeniu zawartości cukru we krwi stwierdzono w ten sposób, że podawano je np. w postaci soli sodowej w dawkach po 10 mg/kg normalnie żywionym królikom i oznaczono zawartość cukru we krwi znaną metodą Hagedorna-Jensena lub za pomocą autoanalyzera w ciągu dłuższego okresu czasu.

Stwierdzono np., że 10 mg/kg N-{4-[beta/2-metoksy-5-bromobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-cyklohepten-2-ylo-mocznik powoduje po 3 godzinach obniżenie zawartości cukru we krwi o 21%, które po 24 godzinach wynosi 31%, a po 48 godzinach 15%. W równej mierze 10 mg/kg N-{4-[beta/2-metoksy-5-metylobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-2-chlorocyklopentylo/-mocznik powoduje po 6 godzinach obniżenie zawartości cukru we krwi o 37% które po 24 godzinach wynosi 35%, a po 48 godzinach 14%.

Stwierdzono ponadto, że 10 mg/kg N-{4-[beta/2-

-metoksy-5-metylobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-[spiro/2-cyklopropano/-cyklopentylo]-mocznika powoduje po 3 godzinach obniżenie zawartości cukru we krwi o 36%. Wynosi ono po 6 godzinach 30%, po 24 godzinach 47% i po 48 godzinach 13%.

W belgijskim opisie patentowym nr 654 561 opisano również acyloaminoalkilobenzenosulfonylomoczniki o właściwościach hypoglikemicznych. Przy dozowaniu 50 mg/kg opisanego tam N-{4-betabenzamido-etylo/-benzenosulfonylo}-N'-cykloheksylomocznika obniżenie zawartości cukru we krwi u królika wynosi po 24 godzinach 17%, a po 48 godzinach 11%. Obniżenie zawartości cukru we krwi po podaniu 50 mg/kg N-{4-beta-benzamido-etylo/-benzenosulfonylo}-N'-4-metylocykloheksylo/-mocznika u królików wynosi po 24 godzinach 21%.

Związki według wynalazku mają więc znacznie silniejsze i dłuższe trwające działanie obniżające zawartość cukru we krwi, niż związki znane z belgijskiego opisu patentowego. Ponadto są one nadzwyczaj dobrze tolerowane.

Opisane benzenosulfonylomoczniki powinny służyć korzystnie do wytwarzania doustnych preparatów o działaniu obniżającym zawartość cukru we krwi do leczenia schorzenia diabetes mellitus i mogą być aplikowane same lub w postaci ich soli albo w obecności substancji, które prowadzą do tworzenia soli. W celu wytworzenia soli można stosować np. środki alkaliczne, takie jak wodorotlenki, węglany lub wodorowęglany metali alkalicznych lub metali ziem alkalicznych.

Jako preparaty medyczne stosuje się korzystnie tabletki, które obok związków według wynalazku zawierają znane substancje pomocnicze i nośniki jak np. talk, skrobia, cukier mlekowy, tragakant lub stearynian magnezu.

Preparat, który zawiera jako substancję czynną opisaną benzenosulfonylomoczniki, np. tabletkę lub proszek, z wymienionymi dodatkami lub bez nich, powinien mieć celowo nadaną odpowiednio dozowaną postać. Należy przy tym dobrać taką dawkę, która dostosowana jest do aktywności stosowanego benzenosulfonylomocznika i dożądanego efektu. Celowo, dawka jednostkowa wynosi około 0,5—100 mg, korzystnie 2—10 mg, jednakże można również stosować znacznie niższe lub wyższe dawki jednostkowe, które ewentualnie przed zaaplikowaniem należy zmniejszyć lub zwielokrotnić.

Przykład I. Wytwarzanie N-{4-[beta/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-3-metylo-cyklopentylo/-mocznika. 8,5 g N-{4-[beta/2-metoksy-5-chloro-benzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu, o temperaturze topnienia 189—191°C, ogrzewa się w 100 ml dioksanu z 2 g 3-metylo-cyklopentyloaminy w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną w temperaturze umiarkowanego wrzenia. Następnie oddestylowuje się większość dioksanu pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość zadaje wodą. Wytrącony produkt reakcji odsącza się i przekształtuje z metanolu. Otrzymany N-{4-[beta/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-3-metylo-

-cyklopentylo/-mocznik topnieje w temperaturze 156—158°C.

W analogiczny sposób z N-{4-[beta-/3-trójjfluorometylobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu o temperaturze topnienia 178—180°C otrzymuje się N-{4-[beta-/3-trójjfluorometylobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/4,7-endometylenoperhydroindan-2-ylo/-mocznik o temperaturze topnienia 175—177°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'-/4,7-endometylenoperhydroindan-2-ylo/-mocznik o temperaturze topnienia 191—192°C po krystalizacji z metanolu.

N-{4-[beta-/3-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/2,6-endometyleno-cykloheptylo/-mocznik o temperaturze topnienia 186—187°C po krystalizacji z metanolu,

N-{4-[beta-/3-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/cyklopenten-(2)-ylo/-mocznik o temperaturze topnienia 195—196°C (z metanolu),

N-{4-[beta-(3-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/4,4-dwumetylocykloheksen-(2)-ylo/-mocznik o temperaturze topnienia 188—190°C po krystalizacji (z metanolu),

N-{4-[beta-(3-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/cyklohepten-(2)-ylo/-mocznik o temperaturze topnienia 170—172°C po krystalizacji (z metanolu) i

N-{4-[beta-(3-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/cyklookten-(2)-ylo/-mocznik o temperaturze topnienia 179—181°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'-/4,7-endometylenoperhydroindan-2-ylo/-mocznik o temperaturze topnienia 199—200°C po krystalizacji (z mieszaniny metanolu i dwumetyloformamidu),

N-{4-[beta-/3-metoksytiofeno-2-karbonamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/3-III-rzęd.-butylcyklopentylo/-mocznik o temperaturze topnienia 191—193°C,

N-{4-[beta-/3-metoksytiofeno-2-karbonamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/cyklopenten-2-ylo/-mocznik o temperaturze topnienia 204—205°C po krystalizacji (z metanolu),

z N-{4-[beta-/3-etoksytiofeno-2-karbonamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu o temperaturze topnienia 163—165°C otrzymuje się

N-{4-[beta-(3-etoksytiofeno-2-karbonamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(4,4-dwumetylocykloheksen-2-ylo/-mocznik o temperaturze topnienia 140—142°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'-/4,7-endometylenoperhydroindan-2-ylo/-mocznik o temperaturze topnienia 187—189°C po

krystalizacji (z mieszaniny metanolu i dwumetyloformamidu),

N-{4-[beta-(2-metoksybenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2,6-endometyleno-cykloheptylo)-mocznik o temperaturze topnienia 170—172°C po krystalizacji (z metanolu).

N-{4-[beta-(2-metoksybenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/cyklopenten-(2)-ylo/-mocznik o temperaturze topnienia 170—172°C po krystalizacji (z metanolu),

N-{4-[beta-(2-metoksybenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(4,4-dwumetylocykloheksen-(2)-ylo)-mocznik o temperaturze topnienia 178—179°C po krystalizacji (z metanolu),

N-{4-[beta-(2-metoksybenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/cyklohepten-(2)-ylo/-mocznik o temperaturze topnienia 174—176°C po krystalizacji (z metanolu) i

N-{4-[beta-(2-metoksybenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/cyklookten-(2)-ylo/-mocznik o temperaturze topnienia 168—170°C po krystalizacji z metanolu,

z N-{4-[beta-(2-etoksybenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu o temperaturze topnienia 172—174°C otrzymuje się

N-{4-[beta-(2-etoksybenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(4,4-dwumetylocykloheksen-(2)-ylo)-mocznik o temperaturze topnienia 141—142°C po krystalizacji z metanolu i

N-{4-[beta-(2-etoksybenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/cyklohepten-(2)-ylo/-mocznik o temperaturze topnienia 162—164°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'-/4,7-endometylenoperhydroindan-2-ylo/-mocznik o temperaturze topnienia 175—177°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'-/4,7-endometylenoperhydroindan-(2)-ylo/-mocznik o temperaturze topnienia 177—179°C po krystalizacji z metanolu,

N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2,6-endometyleno-cykloheptylo)-mocznik o temperaturze topnienia 140—142°C po krystalizacji z metanolu,

N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/cyklopenten-(2)-ylo/-mocznik o temperaturze topnienia 188—189°C po krystalizacji z metanolu,

N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(4,4-dwumetylocykloheksen-(2)-ylo)-mocznik o temperaturze topnienia 170—172°C po krystalizacji z metanolu,

N-{4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/cyklohepten-(2)-ylo/-mocznik o temperaturze topnienia 142—144°C po krystalizacji z metanolu i

N-{4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-

-benzenosulfonylo)-N'/-cyklookten-(2)-ylo/mocznik o temperaturze topnienia 171—172°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'/-4,7-endometyleno-perhydroindan-(2)-ylo/mocznik o temperaturze topnienia 204—206°C po krystalizacji z mieszaniny metanolu i dwumetyloformamidu,

N-{4-[beta-/2-metoksy-5-metylobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo)-N'/-2,6-endometylenocykloheptylomocznik o temperaturze topnienia 189—191°C po krystalizacji z mieszaniny metanolu i dwumetyloformamidu,

N-{4-[beta-/2-metoksy-5-metylobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo)-N'/-cyklopenten-(2)-ylo/mocznik o temperaturze topnienia 201—203°C po krystalizacji z mieszaniny metanolu i dwumetyloformamidu,

N-{4-[beta-/2-metoksy-5-metylobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo)-N'/-4,4-dwumetylocykloheksen-(2)-ylo/mocznik o temperaturze topnienia 152—154°C po krystalizacji z metanolu,

N-{4-[beta-/2-metoksy-5-metylobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo)-N'/-cyklohepten-(2)-ylo/mocznik o temperaturze topnienia 177—178°C po krystalizacji z metanolu i

N-{4-[beta-/2-metoksy-5-metylobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo)-N'/-cyklookten-(2)-ylo/mocznik o temperaturze topnienia 178—180°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'/-4,7-endometyleno-perhydroindan-(2)-ylo/-mocznik o temperaturze topnienia 178—180°C po krystalizacji z metanolu,

N-{4-[beta-/2-metoksy-5-bromobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo)-N'/-2,6-endometylenocykloheptylo/-mocznik o temperaturze topnienia 170—172°C po krystalizacji z metanolu,

N-{4-[beta-/2-metoksy-5-bromobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo)-N'/-cyklopenten-(2)-ylo/-mocznik o temperaturze topnienia 188—190°C po krystalizacji z metanolu,

N-{4-[beta-/2-metoksy-5-bromobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo)-N'/-4,4-dwumetylocykloheksen-(2)-ylo/-mocznik o temperaturze topnienia 118—120°C po krystalizacji z metanolu,

N-{4-[beta-/2-metoksy-5-bromobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo)-N'/-cyklohepten-(2)-ylo/-mocznik o temperaturze topnienia 142—144°C po krystalizacji z metanolu, i

N-{4-[beta-/2-metoksy-5-bromobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo)-N'/-cyklookten-(2)-ylo/-mocznik o temperaturze topnienia 175—176°C po krystalizacji z metanolu,

z N-{4-[beta-/2-metoksyetoksybenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo)-metylouretanu o temperaturze topnienia 123—125°C otrzymuje się

N-{4-[beta-/2-metoksyetoksybenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo)-N'/-4,4-dwumetylocykloheksen-(2)-

-ylo/-mocznik o temperaturze topnienia 153—155°C po krystalizacji z metanolu i

N-{4-[beta-/2-metoksyetoksybenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo)-N'/-cyklohepten-(2)-ylo/-mocznik o temperaturze topnienia 166—168°C po krystalizacji z metanolu;

z N-{4-[beta-/2-etoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo)-metylouretanu o temperaturze topnienia 203—205°C otrzymuje się N-{4-[beta-/2-etoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo)-N'/-2,6-endometylenocykloheptylo/-mocznik o temperaturze topnienia 172—174°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'/-4,7-endometyleno-perhydroindan-2-ylo/-mocznik o temperaturze topnienia 190—192°C po krystalizacji z metanolu i N-{4-[beta-/3,5-dwumetylobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo)-N'/-cyklohepten-(2)-ylo/-mocznik o temperaturze topnienia 196—198°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'/-4,4-dwumetylocykloheksen-(2)-ylo/-mocznik o temperaturze topnienia 140—141°C po krystalizacji z metanolu

z N-{4-[beta-/3-metoksy-5-chlorotiofeno-2-karbonamido/-etylo]-benzenosulfonylo)-metylouretanu o temperaturze topnienia 186—188°C otrzymuje się N-{4-[beta-/3-metoksy-5-chlorotiofeno-2-karbonamido/-etylo]-benzenosulfonylo)-N'/-cyklohepten-2-ylo/-mocznik o temperaturze topnienia 164—166°C po krystalizacji z metanolu

N-{4-[beta-/3-metoksy-5-chlorotiofeno-2-karbonamido/-etylo]-benzenosulfonylo)-N'/-3-III-rzęd.-butylocyklopentylo/-mocznik o temperaturze topnienia 163—165°C,

z N-{4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo)-metylouretanu otrzymuje się N-{4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo)-N'/-2-chloro-cyklopentylo/-mocznik o temperaturze topnienia 196—198°C po krystalizacji z metanolu,

N-{4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo)-N'/-1-metylocyklopentylo/-mocznik o temperaturze topnienia 171—173°C po krystalizacji z metanolu,

N-{4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo)-N'/-cyklobutylo/-mocznik o temperaturze topnienia 177°C po krystalizacji z metanolu,

N-{4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo)-N'/-5-metylocykloheksen-2-ylo/-mocznik o temperaturze topnienia 173—175°C po krystalizacji z metanolu

N-{4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo)-N'/-3-III-rzęd.-butylocyklopentylo/-mocznik o temperaturze topnienia 140—142°C po krystalizacji z metanolu,

N-{4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo)-N'/-3-metylocyklopentylo/-mo-

cznik o temperaturze topnienia 152—153°C po krystalizacji z izopropanolu,

N-{4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-[spiro-/2-cyklobutano/-pentylo]-mocznik o temperaturze topnienia 176—178°C po krystalizacji z metanolu, dwumetyloformamidu i wody,

N-{4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-[spiro-/2-cyklopropano/-pentylo]-mocznik o temperaturze topnienia 167°C po krystalizacji z mieszaniny metanolu, dwumetyloformamidu i wody,

N-{4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-dwucyklo-[5,1,0]-oktylo-/8/-mocznik o temperaturze topnienia 150°C (rozkład) po krystalizacji z mieszaniny metanolu, dwumetylomocznika i wody,

Z N-{4-[beta-/2-metoksy-5-metylobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu otrzymuje się

N-{4-[beta-/2-metoksy-5-metylo-benzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/2-chlorocyklopentylo/-mocznik o temperaturze topnienia 209—210°C po krystalizacji z mieszaniny metanolu i dwumetyloformamidu,

N-{4-[beta-/2-metoksy-5-metylo-benzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/1-metylocyklopentylo/-mocznik o temperaturze topnienia 156—158°C po krystalizacji z metanolu,

N-{4-[beta-/2-metoksy-5-metylo-benzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-cyklobutylo-mocznik o temperaturze topnienia 209—211°C po krystalizacji z metanolu,

N-{4-[beta-/2-metoksy-5-metylo-benzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-5-metylocykloheksen-(2)-ylo/-mocznik o temperaturze topnienia 171—173°C po krystalizacji z metanolu,

N-{4-[beta-/2-metoksy-5-metylo-benzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/3-III-rzęd.-butylocyklopentylo/-mocznik o temperaturze topnienia 143—145°C po krystalizacji z metanolu,

N-{4-[beta-/2-metoksy-5-metylobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/3-metylocyklopentylo/-mocznik o temperaturze topnienia 151—153°C po krystalizacji z metanolu,

N-{4-[beta-/2-metoksy-5-metylo-benzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-[spiro-/2-cyklobutano/-pentylo]-mocznik o temperaturze topnienia 174°C po krystalizacji z mieszaniny metanolu, dwumetyloformamidu i wody i

N-{4-[beta-/2-metoksy-5-metylo-benzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-[spiro-/2-cyklopropano/-pentylo]-mocznik o temperaturze topnienia 188°C po krystalizacji z mieszaniny metanolu, dwumetyloformamidu i wody,

z N-{4-[beta-/3,5-dwumetylo-benzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu otrzymuje się N-{4-[beta-/3,5-dwumetylo-benzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/2-chlorocyklopentylo/-mocznik o temperaturze topnienia 207—209°C po krystalizacji z metanolu,

N-{4-[beta-/3,5-dwumetylo-benzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/III-rzęd.-butylocyklopentylo/-mocznik o temperaturze topnienia 150—152°C po krystalizacji z metanolu i

N-{4-[beta-/3,5-dwumetylo-benzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/3-metylocyklopentylo/-mocznik o temperaturze topnienia 183—185°C po krystalizacji z metanolu,

5 z N-{4-[beta-/2-metoksy-benzamido/-etylo]benzenosulfonylo}-metylouretanu otrzymuje się

N-{4-[beta-/2-metoksy-benzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/2-chlorocyklopentylo/-mocznik o temperaturze topnienia 182—183°C po krystalizacji z metanolu,

N-{4-[beta-/2-metoksy-benzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/3-III-rzęd.-butylo-cyklopentylo/-mocznik o temperaturze topnienia 175—177°C po krystalizacji z metanolu,

15 N-{4-[beta-/2-metoksy-benzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/3-metylocyklopentylo/-mocznik o temperaturze topnienia 164—165°C po krystalizacji z metanolu,

N-{4-[beta-/2-metoksy-benzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-[spiro-/2-cyklobutano/-pentylo]-mocznik o temperaturze topnienia 175°C po krystalizacji z mieszaniny metanolu, dwumetyloformamidu i wody i

25 N-{4-[beta-/2-metoksy-benzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-[spiro-/2-cyklopropano/-pentylo]-mocznik o temperaturze 165°C po krystalizacji z mieszaniny metanolu i wody,

z N-{4-[beta-/2-metoksy-benzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu otrzymuje się

30 N-{4-[beta-/2-etoksy-benzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/3-metylocyklopentylo/-mocznik o temperaturze topnienia 139—141°C po krystalizacji z metanolu,

z N-{4-[beta-/2-etoksy-5-chlorobenzamido/etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu otrzymuje się N-{4-[beta-/2-etoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/3-III-rzęd.-butylo-cyklopentylo/-mocznik o temperaturze topnienia 152—153°C po krystalizacji z metanolu i

40 N-{4-[beta-/2-etoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/3-metylocyklopentylo/-mocznik o temperaturze topnienia 144—146°C po krystalizacji z metanolu,

45 Analogicznie jak w przykładzie I z N-{4-[beta-/3,4-dwuchlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu otrzymuje się

N-{4-[beta-/3,4-dwuchlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/3-metylocyklopentylo/-mocznik o temperaturze topnienia 180—181°C po krystalizacji z metanolu.

50 Analogicznie jak w przykładzie I z N-{4-[beta-/2-metoksy-metoksy-benzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu otrzymuje się

55 N-{4-[beta-/2-metoksymetoksybenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/3-metylocyklopentylo/-mocznik o temperaturze topnienia 147—149°C po krystalizacji z metanolu,

Analogicznie jak w przykładzie I z N-{4-[beta-/3-trójlfluorometylo-benzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu otrzymuje się

60 N-{4-[beta-/3-trójlfluorometylo-benzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/3-metylocyklopentylo/-mocznik o temperaturze topnienia 166—168°C po krystalizacji z metanolu.

Analogicznie jak w przykładzie I z N-{4-[beta-/3-metoksy-5-chlorotiofeno-2-karbonamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu otrzymuje się N-{4-[beta-/3-metoksy-5-chlorotiofeno-2-karbonamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/3-metylocyklopentylo/-mocznik o temperaturze topnienia 169—170°C po krystalizacji z metanolu

Analogicznie jak w przykładzie I

z N-{4-[beta-/3-metoksytiofeno-2-karbonamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu otrzymuje się

N-{4-[beta-/3-metoksytiofeno-2-karbonamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/3-metylocyklopentylo/-mocznik o temperaturze topnienia 178—179°C po krystalizacji z metanolu,

z N-{4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu otrzymuje się N-{4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-dwucyklo-[3,1,0]-heksylo-/6/-mocznik o temperaturze topnienia 175—177°C po krystalizacji z metanolu,

z N-{4-[beta-/2-metoksy-5-bromo-benzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu otrzymuje się

N-{4-[beta-/2-metoksy-5-bromo-benzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/2-chlorocyklopentylo/-mocznik o temperaturze topnienia 191—193°C po krystalizacji z mieszaniny metanolu i dwumetyloformamidu,

N-{4-[beta-/2-metoksy-5-bromo-benzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-cyklobutylo-mocznik o temperaturze topnienia 174—176°C po krystalizacji z metanolu,

N-{4-[beta-/2-metoksy-5-bromo-benzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/3-III-rzęd.-butylocyklopentylo/-mocznik o temperaturze topnienia 144—146°C po krystalizacji z metanolu,

N-{4-[beta-/2-metoksy-5-bromo-benzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/3-metylocyklopentylo/-mocznik o temperaturze topnienia 144—145°C po krystalizacji z metanolu,

z N-{4-[beta-/3-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu otrzymuje się

N-{4-[beta-/3-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/2-chlorocyklopentylo/-mocznik o temperaturze topnienia 192—193°C po krystalizacji z metanolu,

N-{4-[beta-/3-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/1-metylocyklopentylo/-mocznik o temperaturze topnienia 191—193°C po krystalizacji z metanolu,

N-{4-[beta-/3-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/3-III-rzęd.-butylo-cyklopentylo/-mocznik o temperaturze topnienia 174—175°C po krystalizacji z metanolu,

N-{4-[beta-/3-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/3-metylocyklopentylo/-mocznik o temperaturze topnienia 164—166°C po krystalizacji z metanolu,

N-{4-[beta-/3-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-[spiro-/2-cyklobutano/-pentylo]-mocznik o temperaturze topnienia 192°C po krystalizacji z mieszaniny metanolu, dwumetyloformamidu i wody i

N-{4-[beta-/3-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-[spiro-/2-cyklopropano/-pentylo]-mocznik o temperaturze topnienia 187°C po krystalizacji z mieszaniny metanolu, dwumetyloformamidu i wody.

Analogicznie jak w przykładzie I otrzymuje się N-{4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-cyklopropylomocznik o temperaturze topnienia 165°C po krystalizacji z mieszaniny metanolu i wody,

N-{4-[beta-/2-metoksy-5-metylobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-cyklopropylomocznik o temperaturze topnienia 188°C po krystalizacji z mieszaniny metanolu, dwumetyloformamidu i wody

N-{4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-dwucyklo-[6,1,0]-nonylo-/9/-mocznik o temperaturze topnienia 110°C po krystalizacji z mieszaniny metanolu, dwumetyloformamidu i wody,

W analogiczny sposób otrzymuje się N-{4-[beta-/2-n-propoksybenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/3-metylocyklopentylo/-mocznik o temperaturze topnienia 138—140°C,

N-{4-[beta-/3-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/2-metylocyklopentylo/-mocznik o temperaturze topnienia 190—191°C,

N-{4-[beta-/4-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-[spiro-/2-cyklopropano/-pentylo]-mocznik o temperaturze topnienia 217—218°C z rozkładem,

N-{4-[beta-/3-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-dwucyklo-[3,1,0]-heksylo-/6/-mocznik o temperaturze topnienia 192—193°C,

N-{4-[beta-/2-metoksy-5-bromobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/2-metylocyklopentylo/-mocznik o temperaturze topnienia 177—178,5°C,

N-{4-[beta-/2-metoksy-5-bromobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-[spiro-/2-cyklopropano/-pentylo]-mocznik o temperaturze topnienia 168—170°C,

N-{4-[beta-/2-metoksy-5-bromobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-[spiro-/2-cyklobutano/-pentylo]-mocznik o temperaturze topnienia 172—174°C,

N-{4-[beta-/3,5-dwumetylobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/2-chloro-cyklopentylo/-mocznik o temperaturze topnienia 207—209°C,

N-{4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/2-metylocyklopentylo/-mocznik o temperaturze topnienia 179—180°C,

N-{4-[beta-/2-metoksy-5-metylobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/3-metylocyklopentylo/-mocznik o temperaturze topnienia 160—162°C,

N-{4-[beta-/2-metoksy-5-trójsfluorometylobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/2-metylocyklopentylo/-mocznik o temperaturze topnienia 180—181°C,

N-{4-[beta-/2-metoksybenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/2-metylocyklopentylo/-mocznik o temperaturze topnienia 173—175°C,

N-{4-[beta-/2-metoksy-5-metylobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/2-metylocyklopentylo/-mocznik o temperaturze topnienia 199—201°C,

N-{4-[beta-/2-metoksybenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-dwucyklo-[3,1,0]-heksylo-/6/-mocznik o temperaturze topnienia 186—188°C,

N-{4-[beta-/2-metoksyetoksy-5-chlorobenzamido/-

-etylo] - benzenosulfonylo) - N' - /3-metylocyklopentylo/-mocznik o temperaturze topnienia 133—135°C, N-{4-[beta-/2-metoksy-5-fluorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo) - N' - /3-metylocyklopentylo/-mocznik o temperaturze topnienia 167—169°C, N-{4-[beta-/2-metylobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo) - N' - /3-metylocyklopentylo/-mocznik o temperaturze topnienia 140—142°C, N-{4-[beta-/2-metylo-4-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo) - N' - /3-metylocyklopentylo/-mocznik o temperaturze topnienia 186—187°C, N-{4-[beta-/3-etoksytiofeno-2-karbonamido/-etylo]-benzenosulfonylo) - N' - /3-metylocyklopentylo/-mocznik o temperaturze topnienia 149—151°C, N-{4-[beta-/3-etoksytiofeno-2-karbonamido)-etylo]-benzenosulfonylo) - N' - /2-metylocyklopentylo/-mocznik o temperaturze topnienia 193—194°C, N-{4-[beta-/3-metoksy-5-bromotiofeno-2-karbonamido/-etylo]-benzenosulfonylo) - N' - /3-metylocyklopentylo/-mocznik o temperaturze topnienia 165—166,5°C, N-{4-[beta-/3-metoksytiofeno-2-karbonamido/-etylo]-benzenosulfonylo) - N' - /dwucyklo-[3,1,0]-heksylo/-6/-mocznik o temperaturze topnienia 179—181°C, N-{4-[beta-5'-metylotienylokarbonamido-/2/-etylo]-benzenosulfonylo) - N' - /3-metylocyklopentylo/-mocznik o temperaturze topnienia 203—204°C, N-{4-[beta-/2-propoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo) - N' - /3-metylocyklopentylo/-mocznik o temperaturze topnienia 114,5—117°C.

Przykład II. Wytwarzanie N-{4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo) - N' - /3-metylo-cyklopentylo/-mocznika, 3,25 g N-{4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo) - N' - /3-metylo-cyklopentylo/-mocznika dysperguje się w 30 ml chloroformu i zadaje 1,8 g pirydyny. Następnie dodaje się, mieszając, 2,1 g chlorku 2-metoksy-5-chlorobenzoiłu i ogrzewa się w ciągu 6 godzin w temperaturze 40°C. Mieszaninę reakcyjną zalega się pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość zadaje kilkakrotnie 1%-owym amoniakiem, roztwór amoniakalny zakwasza i odsączony osad przekrystalizowuje z metanolu. Otrzymany N-{4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo) - N' - /3-metylo-cyklopentylo/-mocznik topnieje w temperaturze 156—158°C.

Przykład III. Wytwarzanie N-{4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo) - N' - /3-metylo-cyklopentylo/-mocznika, 7,3 g 4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonamidu gotuje się, mieszając, w 100 ml acetonu z 4 g zmielonego węgla potasowego w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie dodaje się 2,5 g 3-metylo-cyklopentylizocyjanianu i miesza dalej w ciągu 8 godzin w temperaturze wrzenia. Potem odparowuje się aceton, pozostałość traktuje gorącą wodą, roztwór przesącza i zakwasza. Odsączony N-{4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo) - N' - /3-metylo-cyklopentylo/-mocznik przekrystalizowuje się z metanolu. Temperatura topnienia wynosi 156—158°C.

W analogiczny sposób

- z 4-[beta-/3,4-dwuchlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 171—172°C otrzymuje się
- N-{4-[beta-/3,4-dwuchlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo) - N' - /cyklohepten-(2)-ylo/-mocznik o temperaturze topnienia 197—199°C po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanolu i dwumetyloformamidu,
- z 4-[beta-/3,5-dwumetylotiofeno-2-karbonamido/-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 176—177°C otrzymuje się N-{4-[beta-/3,5-dwumetylotiofeno-2-karbonamido/-etylo]-benzenosulfonylo) - N' - /cyklohepten-(2)-ylo/-mocznik o temperaturze topnienia 184—185°C po krystalizacji z metanolu,
- z 4-[beta-/3-chlorotiofeno-2-karbonamido/-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 190—191°C otrzymuje się N-{4-[beta-/3-chlorotiofeno-2-karbonamido/-etylo]-benzenosulfonylo) - N' - /cyklohepten-(2)-ylo/-mocznik o temperaturze topnienia 190—191°C po krystalizacji z mieszaniny metanolu i dwumetyloformamidu,
- z 4-[beta-/2-metoksymetoksybenzamido/-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 169—170°C otrzymuje się N-{4-beta-/2-metoksybenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo) - N' - /cyklohepten-(2)-ylo/-mocznik o temperaturze topnienia 163—164°C po krystalizacji z metanolu,
- z 4-[beta-/2-metoksy-5-fluorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 167—169°C otrzymuje się N-{4-[beta-/2-metoksy-5-fluorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo) - N' - /cyklohepten-(2)-ylo/-mocznik o temperaturze topnienia 157—159°C po krystalizacji z metanolu,
- z 4-[beta-/2-etoksy-5-metylobenzamido/-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 147—148°C otrzymuje się
- N-{4-[beta-/2-etoksy-5-metylobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo) - N' - /cyklohepten-(2)-ylo/-mocznik o temperaturze topnienia 164—166°C po krystalizacji z mieszaniny metanolu i dwumetyloformamidu.
- Analogicznie jak w przykładzie III otrzymuje się
- N-{4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo) - N' - /norkoran-(7)-ylo/-mocznik o temperaturze topnienia 158°C po krystalizacji z mieszaniny metanolu i wody,
- z 4-[beta-/2-metoksy-5-metylobenzamido/-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 197°C otrzymuje się
- N-{4-[beta-/2-metoksy-metylobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo) - N' - /norkaran-(7)-ylo/-mocznik o temperaturze topnienia 183°C po krystalizacji z mieszaniny metanolu i wody,
- z 4-[beta-/4-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 225°C otrzymuje się
- N-{4-[beta-/4-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo) - N' - /norkaran-(7)-ylo/-mocznik o temperaturze topnienia 137°C po krystalizacji z mieszaniny metanolu i wody.

Przykład IV. Wytwarzanie N-{4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfo-

nylo)-N'-/3-metylocyklopentylo/-mocznika. 4,9 g kwasu 1-/3-metylocyklopentylo/-parabanowego dysperguje się w 200 ml benzenu. Do tego dodaje się 2,5 g trójetylaminy, a następnie 8,9 g 4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfochloru. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną, sączy na gorąco, ochłodzony przesącz zadaje eterem naftowym, osadzoną substancję odsącza, ogrzewa z 50 ml dioksanu i 100 ml 1 n ługu sodowego w ciągu 30 minut na łaźni parowej, roztwór przesącza i zadaje wodą i kwasem solnym. Wydzielony N-{4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/3-metylocyklopentylomocznik przekrystalizowuje się z metanolu. Temperatura topnienia wynosi 156—158°C.

Przykład V. Wytwarzanie N-{4-[beta-/5-chloro-2-metoksybenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/3-metylocyklopentylo/-mocznika. 2,55 g = 1/200 mola N-{4-[beta-/5-chloro-2-metoksybenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/3-metylocyklopentylo/-tiomocznika i 1,03 g (1/200 mola) dwucykloheksylokarbodwuimidu rozpuszcza się w 20 ml bezwodnego dioksanu i pozostawia przez noc. Roztwór po odsączeniu utworzonego dwucykloheksylotiomocznika zadaje się 10 ml wody i ogrzewa w ciągu 10 minut na łaźni parowej. Rozpuszczalnik odpędza się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość zadaje się toulensem i eterem i ekstrahuje 3-krotnie każdorazowo 300 ml 0,25% wodnego roztworu amoniaku. Fazę wodną oddziela się, sączy i przesącz zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym. Odsącza się, produkt traktuje niewielką ilością metanolu i ponownie zakwasza. Otrzymany w ten sposób N-{4-[beta-/5-chloro-2-metoksybenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/3-metylocyklopentylo/-mocznik przekrystalizowuje się z metanolu. Temperatura topnienia wynosi 156—158°C.

Przykład VI. Wytwarzanie N-{4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/3-metylocyklopentylo/-mocznika. 7,1 g 3-metylocyklopentylomocznika dysperguje się w 100 ml bezwodnego benzenu i zadaje 2,4 g 50% wodorku sodowego. Miesza się w ciągu 3 godzin w temperaturze 50°C, mieszaninę zadaje 9,7 g 4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfochloru w 100 ml bezwodnego benzenu i miesza w ciągu 3 godzin w temperaturze 80°C. Pozostawia się do ochłodzenia, wytrząsa mieszaninę reakcyjną kilkakrotnie z wodą i zakwasza połączone ekstrakty wodne kwasem solnym. Wytrącony produkt reakcji rozpuszcza się i ponownie wytrąca z 1% roztworu amoniaku i przekrystalizowuje z metanolu. N-{4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/3-metylocyklopentylo/-mocznik topnieje w temperaturze 156—158°C.

Przykład VII. Wytwarzanie N-{4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/3-metylocyklopentylo/-mocznika. 1,95 g N-{4-[beta-/2-metoksy-5-chlorotiobenzamido/-ety-

lo]-benzenosulfonylo}-N'-/3-metylocyklopentylo/-mocznika ogrzewa się w temperaturze wrzenia z 50 ml metanolu, 5 ml dioksanu i 2,5 ml jodku metylu w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie oddestylowuje się rozpuszczalnik, a pozostałość rozpuszcza się w rozcieńczonym ługu sodowym. Ogrzewa się krótko na łaźni parowej, sączy i zakwasza. Wytrącony N-{4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/3-metylocyklopentylo/-mocznik przekrystalizowuje się z metanolu. Temperatura topnienia wynosi 156—158°C.

Przykład VIII. Wytwarzanie N-{4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/3-metylocyklopentylo/-mocznika 2,5 g N-{4-[beta-/2-metoksy-5-chlorotiobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/3-metylocyklopentylo/-mocznika rozpuszcza się w 15 ml 2 n ługu sodowego i 20 ml dioksanu, roztwór zadaje się kilkoma kroplami 30%-go nadtlenu wodoru i ogrzewa w ciągu 15 minut na łaźni parowej. Rozcieńcza się wodą i zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym. Wytrącony N-{4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/3-metylocyklopentylo/-mocznik topnieje w temperaturze 156—158°C po krystalizacji z metanolu.

Przykład IX. Wytwarzanie N-{4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/3-metylocyklopentylo/-mocznika. 6,8 g chloru 4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfinylu, wytworzonego z kwasu 4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfinowego i chlorku tionylu, wprowadza się do zawiesziny 2,8 g 3-metylocyklopentylomocznika w 30 ml pirydyny. Po 10 minutach mieszaninę wlewa się do 100 ml wody z lodem, którą zadano 20 ml 2 n kwasu solnego. Wytrącony osad traktuje się 1%-owym amoniakiem, pozostałość rozpuszcza w dwumetyloformamidzie, a roztwór zadaje, mieszając, wodnym roztworem nadmanganianu potasowego, dotąd aż barwa nadmanganianu przestanie znikać. Odbarwia się, odsącza osad tlenków manganu a przesącz zadaje wodą i kwasem solnym.

Otrzymany N-{4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/3-metylocyklopentylo/-mocznik przekrystalizowuje się z metanolu, Temperatura topnienia wynosi 156—158°C.

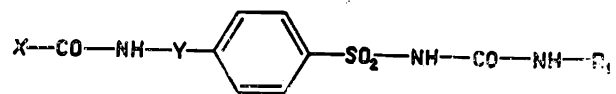
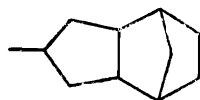
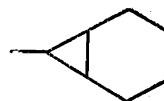
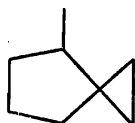
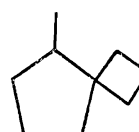
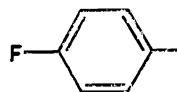
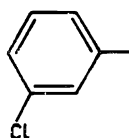
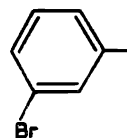
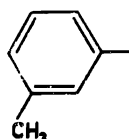
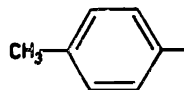
Przykład X. Wytwarzanie N-{4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/3-metylocyklopentylo/-mocznika. 2,5 g N-{4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/3-metylo-2-cyklopenten-1/-ylo/-mocznika o temperaturze topnienia 159—161°C, wytworzonego z N-{4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu i 3-metylo-2-cyklopenten-1/-ylo/-aminy rozpuszcza się w 150 ml metanolu i niewielkiej ilości dwumetyloformamidu. Uwodarnia się w obecności katalizatora palladowego osadzonego na węglu w temperaturze pokojowej i pod normalnym ciśnieniem, aż zakończy się pochłanianie wodoru. Ka-

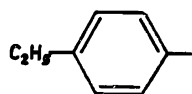
talizator odsąca się, większość rozpuszczalnika oddestylowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość zadaje wodą, wytrącony produkt powtórnie wytrąca z roztworu 1% amoniaku i przekryształizowuje z metanolu. Otrzymany N-{4-[beta-2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-3-metylocyklopentyllo/-mocznik topnieje w temperaturze 156–158°C.

Zastrzeżenie patentowe

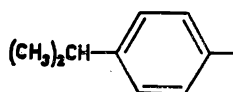
Sposób wytwarzania benzenosulfonylomoczników o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza grupę 4,7-endometylenoperhydroindan-2-ylową o wzorze 2, 2,6-endometyleno-cykloheptylową, 4,4-dwumetylocykloheksen-2/-ylową, cyklopenten-2/-ylową, cyklohepten-2/-ylową, cyklookten-2/-ylową, nor-karan-7-ylową o wzorze 3, dwucyklo [5,1,0]oktylową-8/ o wzorze 4, dwucyklo[6,1,0]nonylową-9/ o wzorze 5, metylocyklopentylową, 3-III-rzęd.-butylocyklopentylową, 2-chlorocyklopentylową, spiro-2-cyklopropanopentylową/ o wzorze 6, spiro-2-cyklobutanopentylową/ o wzorze 7, cyklopropylową, cyklobutylową, 5-metylocykloheksen-2/-ylową, dwucyklo [3,1,0]heksylową o wzorze 8, X oznacza resztę fenyłową, która w dowolnych pozycjach zawiera podstawniki Z i Z', przy czym Z i Z' mogą być jednakowe lub różne, Z oznacza atom wodoru lub chlorowca, niższą grupę alkilową, alkoksylową, alkoksy-alkoksylową, trójfluorometylową, Z' oznacza atom wodoru lub chlorowca, niższą grupę alkilową, alkoksylową, alkoksy-alkoksylową, lub X oznacza resztę tiofenową, która ewentualnie może być jedno- lub dwukrotnie podstawiona niższą grupą alkilową, alkoksylową lub atomem chlorowca, przy czym X oznacza najkorzystniej podstawioną resztę fenyłową, Y oznacza grupę $-CH_2-CH_2-$, **znamienny tym**, że podstawione grupą $X-CO-NH-Y$, gdzie X i Y mają wyżej podane znaczenie, benzenosulfonyloizocyjaniany, estry kwasów benzenosulfonylokarbaminowych lub -tiolokarbaminowych, halo-

genki kwasów benzenosulfonylokarbaminowych, benzenosulfonylomoczniki, -semikarbazydy lub -semikarbazony poddaje się reakcji z aminami podstawionymi podstawnikiem R_1 lub ewentualnie z ich solami, albo benzenosulfonamidy o wzorze 67, w którym X i Y mają wyżej podane znaczenie, lub ich sole poddaje się reakcji z podstawionymi podstawnikiem R_1 izocyjanianami, estrami kwasów karbaminowych lub tiolokarbaminowych, halogenkami kwasów karbaminowych lub mocznikami albo poddaje się hydrolizie odpowiednio podstawione etery benzenosulfonyloizomoczników lub -izotiomoczników, estry benzenosulfonyloizomoczników, kwasy benzenosulfonyloparabanowe lub benzenosulfonylochlorowcoformamidyny, albo w odpowiednio podstawionych benzenosulfonylotiomocznikach wymienia się atom siarki na atom tlenu, albo do odpowiednio podstawionych karbodwuimidów przyłącza się wodę, albo utlenia się odpowiednio benzenosulfonylomoczniki lub benzenosulfonylomoczniki, albo do benzenosulfonylomoczników o wzorze 68, w którym Y i R_1 mają wyżej podane znaczenie, wprowadza się przez acylowanie, ewentualnie w kilku przejściach, resztę $X-CO$, albo odpowiednio podstawione halogenki benzenosulfonylowe poddaje się reakcji z mocznikami podstawionymi podstawnikiem R_1 o wyżej podanym znaczeniu lub ich solami metali alkalicznych, albo w odpowiednio podstawionych tioamidoalkilobenzenosulfonylomocznikach lub -tiomocznikach wymienia się atom lub atomy siarki na atom lub atomy tlenu, albo poddaje się zmydłaniu związki o wzorze 69 lub ich pochodne z kwasem parabanowym lub związki o wzorze 70, przy czym we wzorach tych U oznacza każdorazowo jedną z grup: niższą grupę alkoksylową, niższą grupę tioalkilową lub atom chlorowca, korzystnie atom chloru, a X, Y i R_1 mają wyżej podane znaczenie lub poddaje się uwodornieniu odpowiednie benzenosulfonylomoczniki, które zawierają w cząsteczce wiązania nienasycone, po czym produkty reakcji przeprowadza się ewentualnie w sole działaniem substancji alkalicznych.

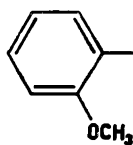
**WZÓR 1****WZÓR 2****WZÓR 3****WZÓR 4****WZÓR 5****WZÓR 6****WZÓR 7****WZÓR 8****WZÓR 9****WZÓR 10****WZÓR 11****WZÓR 12****WZÓR 13**



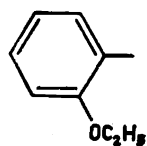
WZÓR 14



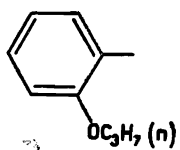
WZÓR 15



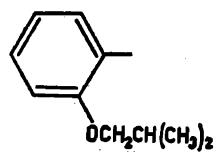
WZÓR 16



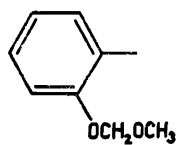
WZÓR 17



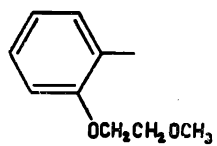
WZÓR 18



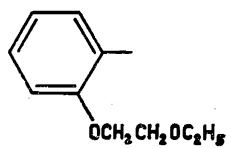
WZÓR 19



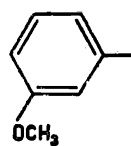
WZÓR 20



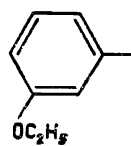
WZÓR 21



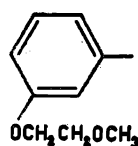
WZÓR 22



WZÓR 23

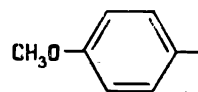


WZÓR 24

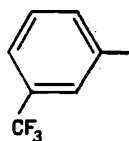


WZÓR 25

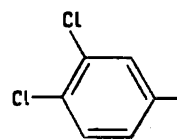
82382



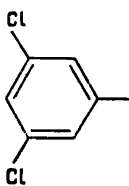
WZÓR 26



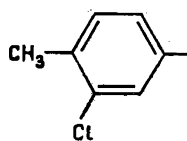
WZÓR 27



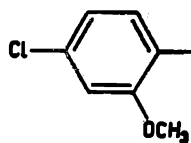
WZÓR 28



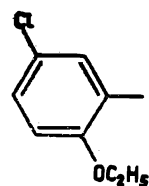
WZÓR 29



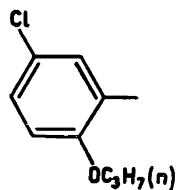
WZÓR 30



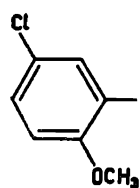
WZÓR 31



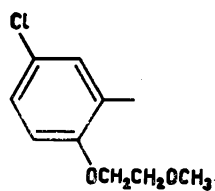
WZÓR 32



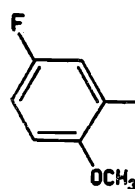
WZÓR 33



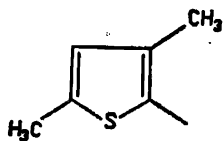
WZÓR 34



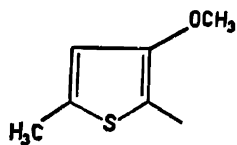
WZÓR 35



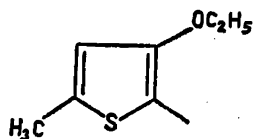
WZÓR 36



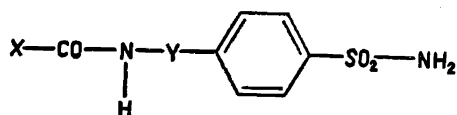
WZÓR 63



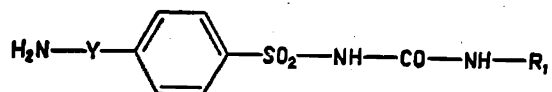
WZÓR 64



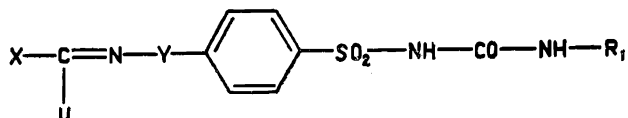
WZÓR 65



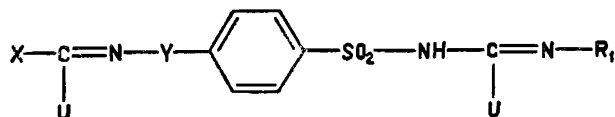
WZÓR 66



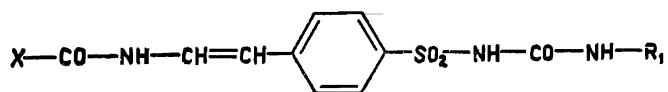
WZÓR 67



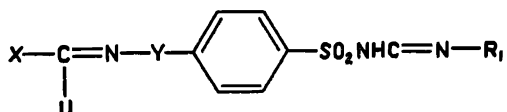
WZÓR 68



WZÓR 69



WZÓR 70



WZÓR 71

