

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

Eqz. SŁUŻBOWY
OPIS PATENTOWY

69677

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 24.XI.1967 (123 724)

Pierwszeństwo: 29.XI.1966 Niemiecka
Republika
Federalna

Zgłoszenie ogłoszono: 31.X.1972

Opis patentowy opublikowano: 15.I.1974

Kl. 12o,17/03

MKP C07c 143/78

Współtwórcy wynalazku: Helmut Weber, Walter Aumüller, Rudi
Weyer, Karl Muth, Felix Helmut Schmidt

Uprawniony z patentu: Farbwerke Hoechst Aktiengesellschaft
vormals Meister Lucius, u. Brüning, Frankfurt
n/Menem (Niemiecka Republika Federalna)

Sposób wytwarzania nowych benzenosulfonylomoczników

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych benzenosulfonylomoczników o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza niższą grupę alkilową, korzystnie metylową lub niższą grupę alkenylową, X oznacza podstawiony w pozycji 4, lub korzystnie w pozycji 5 w stosunku do grupy karbonamidowej atom wodoru, fluoru, chloru lub bromu, korzystnie atom chloru; niższą grupę alkilową, korzystnie metylową lub niższą grupę alkoksylową, korzystnie metoksylową, R' oznacza resztę endometylenocykloheksylową, endometylenocykloheksenyłową, endoetylenocykloheksylową, endoetylenocykloheksenyłową.

Określenie niższa grupa alkilowa lub alkenylowa obejmuje podstawniki zawierające 1—4 atomów węgla o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym. Odpowiednio do wyżej podanych oznaczeń R może oznaczać np. resztę metylową, etylową, propylową, izopropylową, butylową, izobutylową, III-rzęd-butylową, allylową, R' może w szczególności oznaczać resztę 2,5-endometylenocykloheksylową, 2,5-endometylenocykloheksenyłową, 2,5-endoetylenocykloheksylową, 2,5-endoetylenocykloheksenyłową.

Związki te ewentualnie w postaci ich soli mają właściwości silnego a w szczególności długotrwałego działania obniżającego poziom cukru we krwi.

Znane są benzenosulfonylomoczniki o analogicznej budowie jak związki otrzymane sposobem według wynalazku o działaniu obniżającym poziom cu-

2

kru we krwi, z belgijskiego opisu patentowego nr 654 561, np. N-[4-(beta-benzamidoetylo)-benzenosulfonylo]-N'-cykloheksylomocznik lub N-[4-(beta-benzamidoetylo)-benzenosulfonylo]-N'-cykloheksylomocznik. Okazało się jednak, że np. przy podawaniu zwierzętom doświadczalnym związków otrzymanych sposobem według wynalazku w dawce 10 mg/kg uzyskiwano obniżenie poziomu cukru we krwi po 24 godzinach zaś w przypadku stosowania związków o analogicznej budowie (według belgijskiego opisu patentowego nr 654 561) uzyskuje się obniżenie poziomu cukru przy stosowaniu dawki 50 mg/kg, zatem pięciokrotnie większej.

Sposobem według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1, w którym X, R i R mają wyżej podane znaczenie, otrzymuje się w reakcji podstawionych w pozycji para grupą o wzorze 2 w którym X i R mają wyżej podane znaczenie, benzenosulfonyloizocyjanianów, estrów kwasów benzenosulfonylo-karbaminowych lub benzenosulfonylotiolokarbaminowych, benzenosulfonylomoczników, benzenosulfonylosemikarbazydów lub benzenosulfonylosemikarbazonów, z aminami zawierającymi podstawnik R' o wyżej podanym znaczeniu lub ich solami, albo w reakcji wymiany benzenosulfonamidów o wzorze 3 w którym X i R mają wyżej podane znaczenie lub ich soli izocyjanianami, estrami kwasów karbaminowych lub tiolokarbaminowych, halogenkami kwasów karbami-

nowych lub mocznikami, podstawionymi podstawnikami R' o wyżej podanym znaczeniu.

Wymienione estry kwasów benzenosulfonylokarbaminowych lub benzenosulfonylotiokarbaminowych mogą posiadać w składniku alkoholowym resztę alkilową lub arylową, albo też resztę heterocykliczną. Ponieważ reszta ta podczas reakcji oddziela się, jej struktura chemiczna nie ma żadnego wpływu na charakter produktu końcowego i dlatego może ona być różna. To samo odnosi się do podstawionych podstawnikiem R' estrów kwasów karbaminowych lub odpowiednich estrów kwasów tiokarbaminowych. Jako halogenki kwasów karbaminowych nadają się przede wszystkim chlorki.

Stosowane jako substrat benzenosulfonylomoczniki mogą w cząsteczce mocznika znajdującej się po stronie przeciwnej do grupy sulfonylowej być niepodstawione lub podstawione jednym lub korzystnie dwoma podstawnikami. Ponieważ podstawniki te podczas reakcji z aminami zostają oddzielone, ich charakter może być zmieniany w szerokich granicach. Obok podstawionych resztą alkilową, arylową, acylową lub heterocykliczną benzenosulfonylomoczników można również stosować dwu-(benzenosulfonylo)-moczniki, które przy jednym z atomów azotu mogą zawierać jeszcze dalszy podstawnik, np. resztę metylową. Tego rodzaju dwu-(benzenosulfonylo)-moczniki lub też N-benzenosulfonylo-N'-acylomoczniki można np. traktować aminami o wzorze R'-NH₂, w którym R' ma wyżej podane znaczenie, i otrzymane sole ogrzewać korzystnie do temperatury powyżej 100°C.

Można również prowadzić reakcję wymiany moczników, o wzorze R'-NH-CO-NH₂, w którym R' ma wyżej podane znaczenie lub takich moczników, które przy wolnym atomie azotu mają jeszcze jeden korzystnie dwa podstawniki, z podstawionymi grupą o wzorze 6, w którym X ma wyżej podane znaczenie, benzenosulfonamidami. Jako tego rodzaju substancje wyjściowe można stosować np. N-endometylenocykloheksylomocznik lub N-endometylenocykloheksenylomocznik odpowiednio moczniki N'-acetylowe, N'-nitrowe, N'-endometylenocykloheksylo-moczniki, N'-endometylenocykloheksenylomoczniki, N',N'-dwufenylomoczniki (przy czym obie reszty fenyłowe mogą być również podstawione albo razem połączone bezpośrednio albo też przez człon mostkowy typu (-CH₂-, -NH-, -O-, lub -S-), N'-metylo-N'-fenylomoczniki, N',N'-dwucykloheksylo-moczniki, jak również podstawione podstawnikiem R' o podanym znaczeniu cykloheksylo-karbamoiloimidazole lub cykloheksylokarbamoiotriazole.

Związki o wzorze 1 można otrzymać również przez hydrolizę odpowiednio podstawionych eterów lub estrów benzenosulfonylo-izomocznika, eterów benzenosulfonyloizotiomocznika, kwasów benzenosulfonyloparabanowych lub amidyn kwasów benzenosulfonylochlorowcomrówkowych.

Hydroliza wymienionych jako substancje wyjściowe kwasów benzenosulfonyloparabanowych, eterów benzenosulfonyloizomocznika lub benzenosulfonyloizotiomocznika, estrów benzenosulfonyloizo-

mocznika lub amidyn kwasów benzenosulfonylochlorowcomrówkowych następuje korzystnie w środowisku zasadowym. Etery i estry izomocznikowe można również hydrolizować z dobrym skutkiem w środowisku kwaśnym.

Inne reakcje otrzymania związków o wzorze 1, w którym X, R i R' mają wyżej podane znaczenie, polega na przyłączeniu wody do odpowiednio podstawionych karbodwuimidów lub na wymianie w odpowiednio podstawionych benzenosulfonylotiomocznikach atomu siarki na atom tlenu lub na uwodarnianiu odpowiednio podstawionych benzenosulfonylomoczników, które zawierają w cząsteczce wiązania nienasycone, albo na wprowadzaniu przez acylację, ewentualnie stopniową, do benzenosulfonylomoczników o wzorze 4, w którym R' ma wyżej podane znaczenie, reszty o wzorze 5, w którym X i R mają wyżej podane znaczenie.

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

W tiomocznikach wymienia się atom siarki przez działanie fosgenem lub pięciochlorkiem fosforu. Otrzymane jako faza pośrednia amidyny lub karbodwuimidy kwasu chloromrówkowego można przeprowadzić za pomocą odpowiednich reakcji takich jak zmydlanie lub przyłączenie wody w benzenosulfonylomoczniki.

Odpowiednio podstawione benzenosulfonylomoczniki, które w cząsteczce zawierają wiązanie nienasycone, np. o wzorze 7, w którym X, R i R₁ mają wyżej podane znaczenie, można przeprowadzić przez uwodornienie, np. wodorem molekularnym w obecności znanego katalizatora uwodornienia, w benzenosulfonylomoczniki według wynalazku.

Acyłowanie aminoetylo-benzenosulfonylo-moczników można prowadzić albo w jednej operacji, np. przez reakcję odpowiednio podstawionych halogenków kwasu benzoowego, lub też w kilku operacjach. Jako przykład licznych możliwości stopniowego acylowania można wymienić reakcję wymiany aminoetylo-benzenosulfonylo-moczników z chlokiem 2-metoksybenzoilu oraz dodatkowe wprowadzenie atomu chlorowca do pierścienia benzenowego grupy benzamidowej.

Sposób wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1, w którym X, R i R' mają wyżej podane znaczenie, można ze względu na warunki reakcji zmieniać w szerokim zakresie i dostosowywać do każdorazowej sytuacji. Reakcje wymiany można np. prowadzić w obecności lub bez rozpuszczalników, w temperaturze pokojowej lub temperaturze podwyższonej.

Opisanymi wyżej sposobami można otrzymać żądany benzenosulfonylomocznik zależnie od charakteru substancji wyjściowych z różną wydajnością. W przypadku otrzymywania produktu z niską wydajnością należy przeprowadzić syntezę żadanego produktu na drodze realizacji innego z opisanych sposobów.

Jako odpowiednie podstawniki o wzorze ogólnym 5, w którym X i R mają wyżej podane znaczenie, stosuje się grupy o wzorach 8—42.

Otrzymane produkty reakcji przeprowadza się ewentualnie przez traktowanie środkami alkalicznymi w odpowiednie sole.

Działanie związków o wzorze 1, w którym X, R i R' mają wyżej podane znaczenie, obniżające zawartość cukru we krwi, ustalono w ten sposób, że podawano je królikom w dawkach 10 mg/kg i ustalono przez dłuższy okres czasu zawartość cukru we krwi znaną metodą Hagedorna-Jensena lub za pomocą autoanalyzera.

Tak np. ustalono, że 10 mg/kg N-{4-[beta-(2-metoksy-5-bromo-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2,5-endometylenocykloheksylo)-mocznika wywołuje po upływie 3 godzin obniżenie zawartości cukru we krwi o 35%, po 24 godzinach, o 26%, a po 48 godzinach 18%.

W ten sam sposób ustalono, że 10 mg/kg N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chloro-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2,5-endometylenocykloheksylo)-mocznika wywołuje po 3 godzinach obniżenie zawartości cukru we krwi o 32%, po 24 godzinach o 43%, po 48 godzinach o 28%, a nawet po 72 godzinach o 14%, podczas gdy znany N-(4-metylo-benzenosulfonylo)-N'-butylomocznik przy dawkowaniu mniejszym niż 25 mg/kg nie wywołuje już u królików obniżenia poziomu cukru we krwi.

Silne działanie opisanych benzenosulfonylomoczników jest szczególnie wyraźne, gdy zmniejsza się dawkę preparatu. Jeśli podaje się królikom N-{4-[beta-(2-metoksy-5-bromobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2,5-endometylenocykloheksylo)-mocznik w dawkach 0,1 mg/kg lub N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chloro-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2,5-endometylenocykloheksylo)-mocznik w dawkach 0,06 mg/kg lub N-{4-[beta-(2-metoksy-5-metylobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2,5-endometylenocykloheksylo)-mocznik w dawkach 0,06 mg/kg, to zawsze jeszcze stwierdza się wyraźne obniżenie zawartości cukru we krwi.

Opisane benzenosulfonylomoczniki powinny służyć przede wszystkim do wytwarzania podawanych 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 wytworzenia soli, np. środków alkalicznych, takich jak wodorotlenki, węglany lub wodorowęglany metali alkalicznych lub metali ziem alkalicznych.

Jako preparaty lecznicze stosuje się korzystnie benzenosulfonylomoczniki w postaci tabletek, które obok substancji otrzymanej sposobem według wynalazku zawierają powszechnie stosowane substancje pomocnicze i nośniki, takie jak talk, skrobię, cukier mlekowy, tragakant lub stearynian magnezu.

Preparat zawierający jako substancję biologicznie czynną opisane benzenosulfonylomoczniki, np. tabletkę lub proszek, zawierający wymienione dodatki lub bez nich, powinien stanowić odpowiednią dawkę. Jako odpowiednie dawki należy dobierać takie ilości, które są dostosowane do sku-

teczności stosowanego benzenosulfonylomocznika oraz dożądanego efektu. Korzystnie dawka na jednostkę wagi wynosi około 0,5—100 mg, a zwłaszcza 2—10 mg, jednak można również stosować znacznie wyższe lub niższe dawki z tym, że ewentualnie przed zastosowaniem mogą być zmniejszone lub zwielokrotnione.

Przykład I. Wytwarzanie N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2,5-endometylenocykloheksylo)-mocznika. 4,2 g N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chloro-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu o temperaturze topnienia 189—191°C dysperguje się w 100 ml dioksanu i po dodaniu 1,2 g 2,5-endometylenocykloheksyloaminy ogrzewa się w ciągu 1 godziny w temperaturze 110°C. Po ochłodzeniu krystalizuje powstały N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chloro-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2,5-endometylenocykloheksylo)-mocznik, który po przekrystalizowaniu z metanolu topi się w temperaturze 187—189°C.

W analogiczny sposób z N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chloro-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu o temperaturze topnienia 178—180°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chloro-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2,5-endometylenocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 203—205°C po krystalizacji z metanolu;

z N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chloro-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu o temperaturze topnienia 203—205°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chloro-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2,5-endometylenocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 158—160°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'-(2,5-endometylenocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 171—172°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'-(2,5-endometylenocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 191—193°C po krystalizacji z mieszaniny metanolu i dwumetyloformamidu.

z N-{4-[beta-(2,5-dwumetoksy-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu o temperaturze topnienia 173—175°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2,5-dwumetoksy-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2,5-endometylenocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 163—165°C (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'-(2,5-endometylenocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 197—198°C po krystalizacji z metanolu;

z N-{4-[beta-(2-metoksy-5-fluorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-metylouretanu o temperaturze topnienia 171—173°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2-metoksy-5-fluorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2,5-endometylenocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 206—207°C po krystalizacji z mieszaniny metanolu i dwumetyloformamidu.

Przykład II. Wytwarzanie N-{4-[beta-(2-metoksy-5-fluoro-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2,5-endometylenocykloheksylo)-mocznika. 6 g 4-[beta-(2-metoksy-5-fluoro-benzamido)-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 167—169°C rozpuszcza się w 8,5 ml 2n ługu sodowego i 50 ml acetonu i zadaje kroplami w temperaturze 0—5°C 2,5 g 2,5-endometylenocykloheksyloizocyjanianu. Miesza się dalej w ciągu 3 godzin, zadaje wodą i metanolem, odsacza od części nierozpuszczonych i zakwasza przesącz rozcieńczonym kwasem solnym. Wytrącony N-{4-[beta-(2-metoksy-5-fluoro-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2,5-endometylenocykloheksylo)-mocznik topi się po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanolu i dwumetyloformamidu w temperaturze 206—207°C.

W analogiczny sposób z 4-[beta-(2-n-propoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 192—194°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2-n-propoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2,5-endometylenocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 171—173°C po krystalizacji z metanolu;

z 4-[beta-(2-n-propoksy-5-metylobenzamido)-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 166—167°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2-n-propoksy-5-metylobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2,5-endometylenocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 148—150°C po krystalizacji z metanolu;

z 4-[beta-(2-metoksy-5-etylobenzamido)-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 193—195°C otrzymuje się N-{4-[beta-(2-metoksy-5-etylobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2,5-endometylenocykloheksylo)-mocznik o temperaturze topnienia 162—164°C po krystalizacji z metanolu.

Przykład III. Wytwarzanie N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2,5-endometyleno-cykloheksylo)-mocznika. 2 g N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chloro-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2,5-endometyleno-cykloheksylo)-tiomocznika (wytworzonego z 4-[beta-(2-metoksy-5-chloro-benzamido)-etylo]-benzenosulfonamidu i oleju 2,5-endometyleno-cykloheksylo-gorczycznego przez kilkugodzinne gotowanie i mieszanie w acetonie w obecności węglanu potasu; temperatura topnienia po przekrystalizowaniu z rozcieńczonego metanolu 158—160°C) rozpuszcza się w około 10 ml 2 n ługu sodowego i 5 ml dioksanu. Po dodaniu około 5 ml 35%-go nadtlenu wodoru ogrzewa się w ciągu około 20 minut na łaźni wodnej. Po ochłodzeniu zakwasza się. Otrzymuje się krystaliczny osad, który odsacza się, rozpuszcza w około 1%-wym amoniaku i po przesączeniu ponownie wytrąca przez zakwaszenie. Tak otrzymany surowy N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chloro-ben-

zamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2,5-endometyleno-cykloheksylo)-mocznik topi się po przekrystalizowaniu z metanolu w temperaturze 186—188°C.

Przykład IV. Wytwarzanie N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chloro-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2,5-endometylenocykloheksylo)-mocznika.

a) 1 g N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chloro-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2,5-endometyleno-cykloheksylo)-tiomocznika (porównaj przykład III) rozpuszcza się w 50 ml metanolu. Po dodaniu 0,5 g tlenku rtęci i niewielkiej ilości węglanu potasu ogrzewa się, mieszając, w ciągu 4 godzin do temperatury 50—60°C. Przesącza się, zateża i krystalizuje z rozcieńczonego metanolu. Tak otrzymany eter metylowy N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chloro-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2,5-endometyleno-cykloheksylo)-izomocznika topi się w temperaturze 118—120°C.

b) 0,1 g otrzymanego według punktu IVa produktu ogrzewa się w 2 ml dioksanu i 10 ml stężonego kwasu solnego w ciągu 20 minut na łaźni parowej. Otrzymany po wlaniu do wody produkt odsacza się i przekrystalizowuje z rozcieńczonego metanolu. Temperatura topnienia tak otrzymanego N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chloro-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2,5-endometyleno-cykloheksylo)-mocznika wynosi 186—188°C.

Taki sam produkt otrzymuje się przez alkaliczne zmydlenie wytworzonego według punktu IVa eteru izomocznika przez 1-godzinne ogrzewanie z 2 n ługiem sodowym na łaźni parowej.

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

a) 0,8 g kwasu endometyleno-cykloheksylo-parabanowego, o temperaturze topnienia 111—113°C po krystalizacji z rozcieńczonego metanolu, rozpuszcza się w 30 ml benzenu. Dodaje się 0,4 g trójmetyloaminy i 1,6 g chlorku kwasu 4-[beta-(2-metoksy-5-chloro-benzamido)-etylo]-benzenosulfonowego i ogrzewa w ciągu 2,5 godziny pod chłodnicą zwrotną do wrzenia. Zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem, zadaje otrzymany osad wodą i rozciera. Substancja krystalizuje po pewnym czasie. Odsacza się ją, przemycza wodą i przekrystalizowuje z mieszaniny metanolu z dioksanem. Tak otrzymany kwas 1-{4-[beta-(2-metoksy-5-chloro-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-3-(2,5-endometylenocykloheksylo)-parabanowy topi się w temperaturze 227—229°C.

b) Otrzymany według punktu Va produkt rozpuszcza się w niewielkiej ilości dioksanu i 2 n ługu sodowego i roztwór ogrzewa w ciągu 45 minut na łaźni parowej. Po ochłodzeniu rozcieńcza się wodą i zakwasza. Otrzymany osad N-{4-[beta-(2-metoksy-5-chloro-benzamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-(2,5-endometyleno-cykloheksylo)-mocznika topi się po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanolu i wody w temperaturze 186—188°C.

Zastrzeżenie patentowe

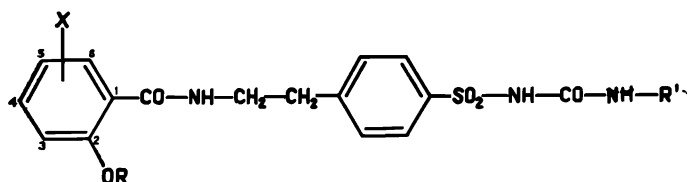
Sposób wytwarzania benzenosulfonylomoczników o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza niższą grupę alkilową, korzystnie metylową lub niższą.

9

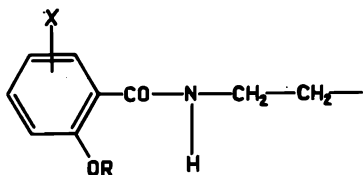
grupę alkenylową, X oznacza podstawiony w położeniu 4, lub korzystnie 5 w stosunku do grupy karbonamidowej, atom wodoru, fluoru, chloru lub bromu, korzystnie atom chloru, niższą grupę alkilową, korzystnie metylową lub niższą resztę alkoksylową, korzystnie metoksylową, R' oznacza grupę endometylenocykloheksenyłową, lub endometylenocykloheksylową, endoetylenocykloheksylową, endoetylenocykloheksenyłową, **znamienny tym**, że benzenosulfonyloizocyjaniany, estry kwasów benzenosulfonylokarbaminowych lub benzenosulfonylotiolokarbaminowych, benzenosulfonylomoczniki, benzenosulfonylosemikarbazyny lub benzenosulfonylosemikarbazony podstawione w położeniu para grupą o wzorze 2, w którym X i R mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji wymiany z podstawionymi podstawnikami R' o wyżej podanym znaczeniu aminami lub ich solami, albo benzenosulfonamidy o wzorze 3, w którym X i R mają wyżej podane znaczenie, lub ich sole poddaje się reakcji wymiany z izocyjanianami, estrami kwa-

10

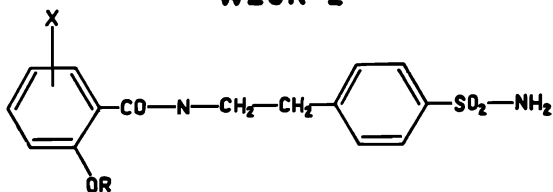
sów karbaminowych lub tiolokarbaminowych, halogenkami kwasów karbaminowych lub mocznikami, podstawionymi podstawnikami R' o wyżej podanym znaczeniu, albo hydrolizuje się odpowiednio podstawicne etery lub estry benzenosulfonyloizomocznika, etery benzenosulfonyloizotiomocznika, kwasy benzenosulfonyloparabanowe lub amidyny kwasów benzenosulfonylochlorowcomrówkowych, albo dołącza się wodę do odpowiednio podstawionych karbodwuimidów, albo w odpowiednio podstawionych benzenosulfonylotiomocznikach wymienia się atom siarki na atom tlenu, albo uwodornia się odpowiednie benzenosulfonylomoczniki, które w cząsteczce zawierają wiązania nienasycone, albo wprowadza się ewentualnie stopniowo przez acylację do benzenosulfonylomoczników o wzorze 4, w którym R' ma wyżej podane znaczenie, resztę o wzorze 5, w którym X i R mają wyżej podane znaczenie, po czym produkty reakcji ewentualnie przez traktowanie środkami alkalicznymi przeprowadza się w odpowiednie sole.



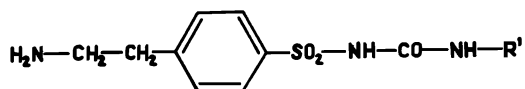
WZÓR 1



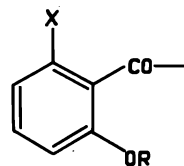
WZÓR 2



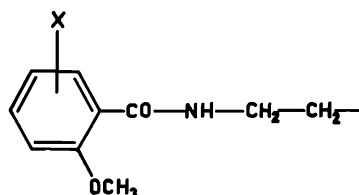
WZÓR 3



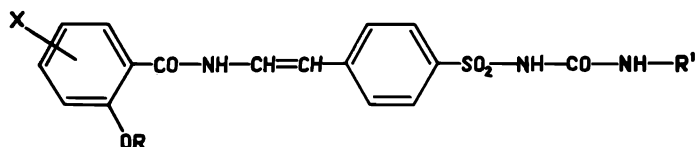
WZÓR 4



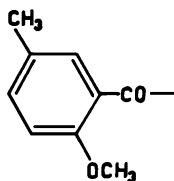
WZÓR 5



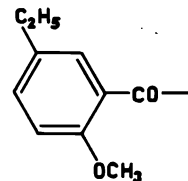
WZÓR 6



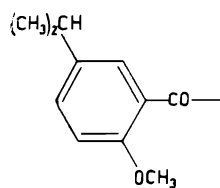
WZÓR 7



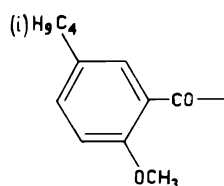
WZÓR 8



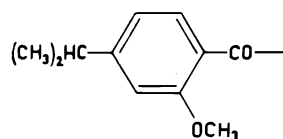
WZÓR 9



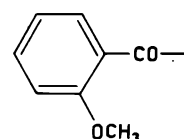
WZÓR 10



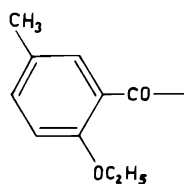
WZÓR 11



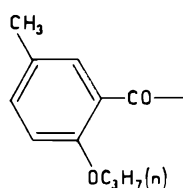
WZÓR 18



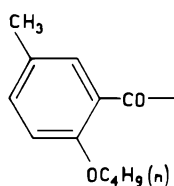
WZÓR 19



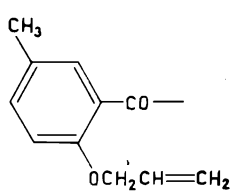
WZÓR 12



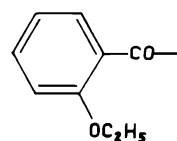
WZÓR 13



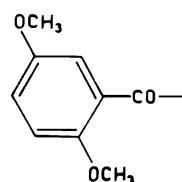
WZÓR 14



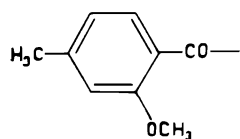
WZÓR 15



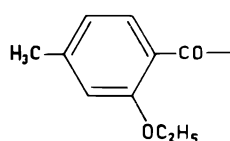
WZÓR 20



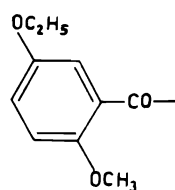
WZÓR 21



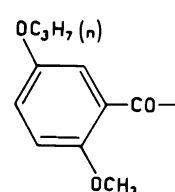
WZÓR 16



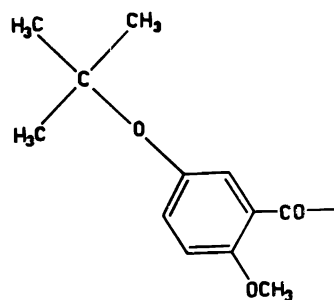
WZÓR 17



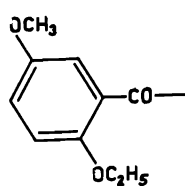
WZÓR 22



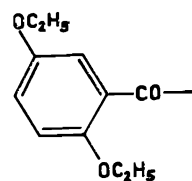
WZÓR 23



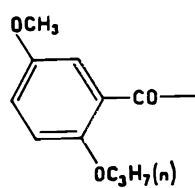
WZÓR 24



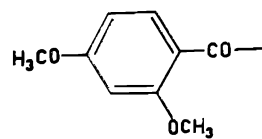
WZÓR 25



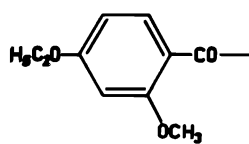
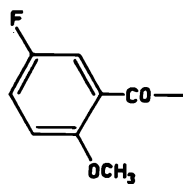
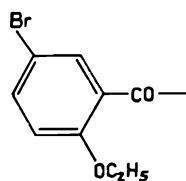
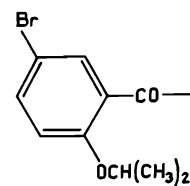
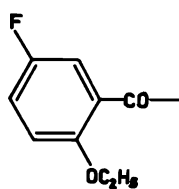
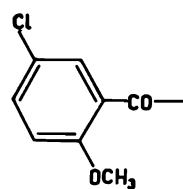
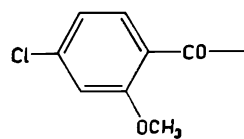
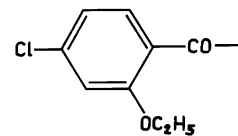
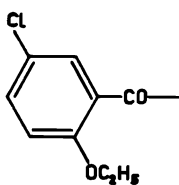
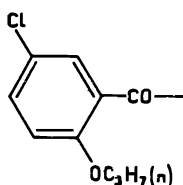
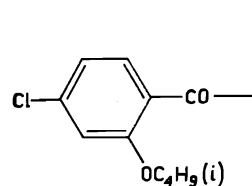
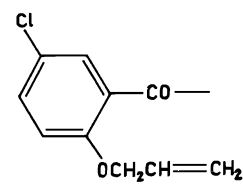
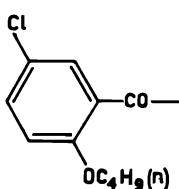
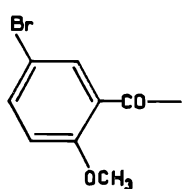
WZÓR 26



WZÓR 27



WZÓR 28

**WZÓR 29****WZÓR 30****WZÓR 37****WZÓR 38****WZÓR 31****WZÓR 32****WZÓR 39****WZÓR 40****WZÓR 33****WZÓR 34****WZÓR 41****WZÓR 42****WZÓR 35****WZÓR 36**