

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

69 770

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12o,17/03

Zgłoszono: 27.05.1967 (P. 120 799)

Pierwszeństwo: 28.05.1966 Niemiecka
Republika
Federalna

MKP C07c 143/78

Zgłoszenie ogłoszono: 31.10.1972

Opis patentowy opublikowano: 04.06.1974

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

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, niższą grupę fenyloalkilową lub korzystnie atom wodoru, R' oznacza grupę dwumetylocykloheksylo-
wą lub 4,4-dwuetylo-cykloheksylo-
wą, X oznacza grupę fenylo-
wą, podstawioną w dowolnych po-
zycjach dwoma podstawnikami Z i Z', które mogą być jednakowe lub różne, przy czym Z oznacza atom wodoru lub chlorowca, niższą grupę alkilową, alkenylo-
wą, alkoksylową, alkenoksylową, chlorow-
coalkoksylową, alkoksyaloksylową, fenyloalkoksyl-
ową lub fenyloalkilową, cykloalkoksylową, fenylo-
wą, fenoksylową, niższą grupę acylową, benzoilową, trójfluorometylo-
wą, hydroksylową, niższą grupę acyloksylową, grupę -CN, -NO₂, Z' oznacza atom wodoru, atom chlorowca, niższą grupę alkilową, alkoksylową, alkoksyaloksylową lub acyloksylową, grupę hydroksylową, albo X oznacza grupę nafty-
lową, która ewentualnie może być jedno- lub dwu-
podstawioną atomem chlorowca, niższą grupą alki-
lową, niższą grupą alkoksylową lub grupą hydro-
ksylową, albo X oznacza grupę czterowodoronafty-
lową lub indanylo-
wą albo grupę tiofenową, która ewentualnie może być jedno-lub dwupodstawioną
niższą grupą alkilową, fenyloalkilową, alkoksylową,
alkoksyaloksylową, alkenoksylową, fenyloalkoksyl-
ową, arylo-
wą lub atomem chlorowca, albo grupę czterometylenotenylo-
wą lub trójmetylenotenylo-
wą, przy czym korzystnie X oznacza wyżej podaną

2

resztę fenylo-
wą, zawierającą podstawniki Z i Z' o wyżej podanym znaczeniu, Y oznacza łańcuch węglowodorowy o 1—3 atomach węgla, korzystnie ugrupowanie -CH₂-CH₂-.

5 Określenie niższa grupa alkilowa oznacza grupę o 1—4 atomach węgla o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, określenie niższa grupa acy-
lowa oznacza grupę acylową zawierającą do 4 atomów węgla, korzystnie grupę alkanoilową o pro-
stym lub rozgałęzionym łańcuchu.

10 Tak więc podstawnik R oznacza np. grupę mety-
lową, etylo-
wą, propylo-
wą, butylo-
wą, benzylo-
wą, beta-fenyloetyl-
ową. Korzystne są związki, w któ-
rych R oznacza atom wodoru. Podstawnik X we
15 wzorze 1 oznacza na przykład podane na rysunku układy pierścieniowe o wzorach 2—98. Podstawnik Y oznacza np. grupy o wzorach -CH₂-, -CH₂-
-CH₂-, o wzorze 99, o wzorze -CH₂-CH₂-CH₂-,
grupę o wzorach 100 lub 101.

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

30 Związki otrzymywane sposobem według wynalaz-
ku wykazują silne i długotrwałe działanie obniża-
jące poziom cukru we krwi.

Znane są benzenosulfonylomoczniki o działaniu obniżającym poziom cukru we krwi z belgijskiego opisu patentowego nr 654561. Okazało się, że np. obniżenie poziomu cukru we krwi po 24 godzinach wywołane przy podawaniu zwierzętom doświadczalnym związków otrzymanych sposobem według wynalazku w dawce 10 mg/kg, w przypadku stosowania związków o odmiennej budowie według belgijskiego opisu patentowego nr 654561 uzyskuje się dopiero przy stosowaniu dawki 50 mg/kg zatem pięciokrotnie większej.

Sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1, w którym X, Y, R i R' mają wyżej podane znaczenie, otrzymuje się w reakcji podstawionych grupą o wzorze 102, w którym X, Y i R mają wyżej podane znaczenie, benzenosulfonyloizocyjanianów, estrów kwasów benzenosulfonylokarbaminowych lub benzenosulfonylotiolokarbaminowych, halogenków kwasów benzenosulfonylokarbaminowych lub benzenosulfonylomoczników z podstawionymi podstawnikiem R' o wyżej podanym znaczeniu aminami lub ewentualnie z ich solami albo w reakcji benzenosulfonamidów o wzorze 103, w którym X, Y i R mają wyżej podane znaczenie, lub ewentualnie ich soli z podstawionymi podstawnikami R' o wyżej podanym znaczeniu izocyjanianami, estrami kwasów karbaminowych lub tiolokarbaminowych, halogenkami kwasów karbaminowych lub mocznikami, albo przez poddanie hydrolizie odpowiednio podstawionych eterów benzenosulfonyloizomocznika lub eterów benzenosulfonyloizotiomocznika lub kwasów benzenosulfonyloparabonowych, albo przez wymianę atomu siarki na atom tlenu w odpowiednio podstawionych benzenosulfonylotiomocznikach, albo przez poddanie utlenianiu odpowiednio podstawionych benzenosulfonylomoczników lub benzenosulfonylomoczników, lub przez wprowadzenie do benzenosulfonylomoczników o wzorze 104, w którym Y, R i R' mają wyżej podane znaczenie, przez acylowanie, ewentualnie stopniowe, reszty X-CO-, w której X ma wyżej podane znaczenie, po czym tak otrzymane produkty reakcji ewentualnie przeprowadza się w sole działaniem środków alkalicznych.

W zależności od rodzaju materiałów wyjściowych, w szczególności członu X, dobierany jest odpowiedni typ reakcji przedstawiony powyżej do wytwarzania związków objętych ogólnym wzorem indywidualnych związków.

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

Wymienione estry kwasów benzenosulfonylokarbaminowych lub estry kwasów benzenosulfonylotiolokarbaminowych mogą zawierać w składniku alkoholowym niższą grupę alkilową lub grupę fenylową. To samo dotyczy podstawionych podstawników R' o wyżej podanym znaczeniu estrów kwasów karbaminowych lub odpowiednich estrów kwasów tiokarbaminowych. Jako halogenki kwasów karbaminowych stosuje się przede wszystkim chlorki.

Stosowane w procesie jako substancje wyjściowe

benzenosulfonylomoczniki mogą być niepodstawione lub podstawione jedną, korzystnie dwiema niższymi grupami alkilowymi lub grupami aryłowymi po stronie przeciwległej do grupy sulfonylowej części mocznika. W miejsce w ten sposób podstawionych benzenosulfonylomoczników można również stosować odpowiednie N-benzenosulfonylo-N'-acylomoczniki, ponadto bis-/benzenosulfonylo-/moczniki. Można np. tego rodzaju bis-/benzenosulfonylo-/moczniki lub N-benzenosulfonylo-N'-acylomoczniki traktować aminami o wzorze R_1NH_2 , a otrzymane sole ogrzewać w podwyższonej temperaturze zwłaszcza powyżej 100°C.

Jako substancje wyjściowe można też stosować moczniki o wzorze $R'-NH-CO-NH_2$ lub acylowane moczniki o wzorze $R'-NH-CO-NH-/acyl/$, w którym acyl oznacza korzystnie niższą alifatyczną lub aromatyczną resztę kwasową lub N'-nitromocznik, lub fenylo-moczniki o wzorze $R_1-NH-C/-NH-C_6H_5$, albo dwufenylo-moczniki o wzorze $R_1-NH-CO-N-/C_6H_5/2$, w których grupy fenylo- mogą być podstawione oraz połączone ze sobą bezpośrednio lub poprzez człon mostkowy, np. $-CH_2-$, $-NH-$, $-O-$ lub $-S-$, albo N,N'-dwupodstawione moczniki o wzorze $R'-NH-CO-NH-R_1$ i poddać je reakcji z podstawionymi grupą X-CONH-Y-benzenosulfonamidami. Podstawniki R', X i Y w powyższych wzorach mają wyżej podane znaczenie.

Wymianę atomu siarki na atom tlenu w odpowiednio podstawionych benzenosulfonylotiomocznikach można np. przeprowadzić za pomocą tlenków lub soli metali ciężkich lub przez zastosowanie środków utleniających, jak np. nadtlenku wodoru, nadtlenku sodu lub kwasu azotawego. W ten sposób można również odsiarczać etery benzenosulfonyloizotiomocznikowe.

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

Warunki reakcji podczas przeprowadzania procesu według wynalazku mogą na ogół ulegać daleko idącym zmianom i być dostosowane do każdorazowych okoliczności. Tak np. można reakcję prowadzić z zastosowaniem rozpuszczalników w temperaturze pokojowej lub podwyższonej i przy różnych wartościach pH.

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 autoanalizatora.

W ten sposób np. ustalono, że 10 mg/kg N- {4-[beta-/2-metoksy-5-fluoro-benzamido-/etylo] -benzenosulfonylo} -N'-/3,4 -dwumetylocykloheksylo-/mocznika wywołuje po upływie 3 godzin obniżenie zawartości cukru we krwi o 45%, które po upływie 24 godzin wynosi jeszcze 44% i dopiero po upływie 48 godzin spada do wartości zerowej. W taki sam

sposób 10 mg/kg N- {4-[beta-/2-metoksy-5-chloro-benzamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -N' -/2,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznika wywołuje po upływie 3 godzin obniżenie zawartości cukru we krwi o 31%, które po upływie 24 godzin wynosi nawet 39%, podczas gdy znany N-/4-metylobenzenosulfonylo/-N'-butylomocznik przy dawkowaniu poniżej 25 mg/kg nie wywołuje u królików obniżenia zawartości cukru we krwi.

Silne działanie opisanych benzenosulfonylomoczników jest szczególnie wyraźne, przy dalszym zmniejszaniu dawki. Podając królikom N- {4-[beta-/2-n-propoksybenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -N' -/4,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznik w dawce 0,02 mg/kg, N- {4-[beta-/2-metoksy-5-chloro-benzamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -N' -/3,4-dwumetylo-cykloheksylo/-mocznik w 0,01 mg/kg i N- {4-[beta-/2-metoksy-5-fluorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -N' -/4,4-dwumetylo-cykloheksylo/-mocznik w dawce 0,008 mg/kg, można jeszcze stale stwierdzić wyraźne zawartości cukru we krwi.

Odnosnie toksyczności otrzymuje się wartości, których rząd wielkości odpowiada benzenosulfonylomocznikom takim jak N-/4-metylo-benzenosulfonylo/-N'-n-butylomocznik i N-/4-metylo-benzenosulfonylo/-N'-cykloheksylo/-mocznik, których LD₅₀ przy aplikacji doustnej wynosi 2,5 lub odpowiednio 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 podawane same lub w postaci ich soli albo też w obecności substancji, które prowadzą do utworzenia soli. Do wytworzenia 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 jak np. talk, skrobię, cukier mlekowy, tragakant lub stearynian magnezu.

Preparat, który zawiera opisane benzenosulfonylomoczniki jako substancję czynną, np. tabletkę lub proszek zawierający lub niezawierający wymienione dodatki 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 0,5—100 mg, korzystnie 2—10 mg, jednak można stosować również jednostki dawkowane znacznie wyższe lub niższe, które ewentualnie przed podaniem mogą być dzielone lub zwielokrotniane.

Przykład I. Wytwarzanie N- {4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -N' -/3,4-dwumetylo-cykloheksylo/-mocznika, 5,7 g N- {4-[beta-/2-metoksy-5-chloro-benzamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -metylouretanu o temperaturze

topnienia 189—191°C, zawieszają się w 100 ml dioksanu i dodaje 1,7 g 3,4-dwumetylo-cykloheksyloaminy o temperaturze wrzenia 47°C przy 6 mm Hg (temperatura topnienia octanu 114—115°C). Ogrzewa się, mieszając, w ciągu 1,5 godziny w temperaturze 110°C, przy czym powstający w reakcji metanol oddestylowuje. Przy dodaniu niewielkiej ilości wody wykrystalizowuje N- {4-[beta-/2-metoksy-5-chloro-benzamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -N' -/3,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznik, który po przekrystalizowaniu z metanolu topi się w temperaturze 170—171°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się N- {4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -N' -/4,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 177—178°C po krystalizacji z metanolu,

N- {4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -N' -/3,5-dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 193°C po krystalizacji z mieszaniny metanolu i dwumetyloformamidu i N- {4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -N' -/4,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 174—175°C po krystalizacji z metanolu;

z N- {4-[beta-/2-etoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -metylouretanu o temperaturze topnienia 203—204°C otrzymuje się N- {4-[beta-/2-etoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -N' -/4,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 136—138°C po krystalizacji z metanolu;

z N- {4-[beta-/2-alliloksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -metylouretanu o temperaturze topnienia 167—168°C otrzymuje się N- {4-[beta-/2-alliloksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -N' -/3,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 158—160°C po krystalizacji z metanolu i N- {4-[beta-/2-alliloksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -N' -/4,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 156—158°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' -/2,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 175—176°C po krystalizacji z metanolu, N- {4-[beta-/2-metoksy-5-fluorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -N' -/3,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 180—182°C po krystalizacji z metanolu i N- {4-[beta-/2-metoksy-5-fluorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -N' -/4,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 196—197°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-dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 167—168°C;

z N- {4-[beta-/2-metoksy-5-bromobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -metylouretanu o temperatu-

rze topnienia 197—199°C otrzymuje się N-{4-[beta-/2-metoksy-5-bromobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -N' -/2,4- dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 204—205°C po krystalizacji z mieszaniny metanolu i dwumetyloformamidu, N-{4-[beta-/2-metoksy-5-bromobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -N' -/3,4- dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 166—168°C po krystalizacji z metanolu i

N-{4-[beta-/2-metoksy-5-bromobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -N' -/3,5- dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 202—204°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' -/4,4- dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 164—168°C po krystalizacji z metanolu/;

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' -/3,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 157—159°C po krystalizacji z metanolu,

N-{4-[beta-/2,5-dwumetoksybenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -N' -/4,4- dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 132—134°C po krystalizacji z metanolu i

N-{4-[beta-/2,5-dwumetoksybenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -N' -/4,4-dwuetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 142—144°C po krystalizacji z metanolu;

z N-{4-[beta-/2-etoksy-5-acetylobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -metylouretanu o temperaturze topnienia 164—166°C, otrzymuje się N-{4-[beta-/2-etoksy-5-acetylobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -N' -/4,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 138—140°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' -/2,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 197—199°C po krystalizacji z mieszaniny metanolu i dwumetyloformamidu, N-{4-[beta-/2-metoksybenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -N' -/3,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 169—171°C po krystalizacji z metanolu,

N-{4-[beta-/2-metoksybenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -N' -/3,5-dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 179—181°C po krystalizacji z metanolu/ i

N-{4-[beta-/2-metoksybenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -N' -/4,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 188—189°C po krystalizacji z mieszaniny metanolu i dwumetyloformamidu;

z N-{4-[beta-/2-propoksybenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -metylouretanu o temperaturze top-

nienia 159—161°C otrzymuje się N-{4-[beta-/2-propoksybenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -N' -/4,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 183—184°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' -/4,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 170—172°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' -/3,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 163—165°C po krystalizacji z metanolu, N-{4-[beta-/3-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -N' -/4,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 168—169°C po krystalizacji z metanolu i

N-{4-[beta-/3-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -N' -/4,4-dwuetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 175—176°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' -/4,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 194—195°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-dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 181—183°C po krystalizacji z metanolu;

z N-{4-[beta-/3,4-czterometylenotiofeno-2-karbonamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -metylouretanu o temperaturze topnienia 194—196°C otrzymuje się N-{4-[beta-/3,4-czterometylenotiofeno-2-karbonamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -N' -/4,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 186—187°C po krystalizacji z metanolu.

Przykład II. Wytwarzanie N-{4-[beta-/2-metoksy-benzamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -N' -/4,4-dwuetylocykloheksylo/-mocznika. 6 g 4-[beta-/2-metoksy-benzamido/-etylo]-benzenosulfonamidu, o temperaturze topnienia 178—180°C, rozpuszcza się w 9 ml 2 n ługu sodowego i 40 ml acetonu i dodaje kroplami, mieszając w temperaturze 0—5°C, 3,3 g 4,4-dwuetylocykloheksyloizocyjanianu o temperaturze wrzenia 108—110°C przy 10 mm Hg, otrzymanego przez reakcję 4,4-dwuetylocykloheksyloaminy (o temperaturze wrzenia aminy 95—97°C przy 11 mm Hg, i temperaturze topnienia chlorowodoru 243°C) z fosgenem. Miesza się w ciągu 2—3 godzin w temperaturze pokojowej, rozcieńcza wodą i metanolem, odsącza od części nierozpuszczalnych i zakwasza przesącz rozcieńczonym kwasem solnym. Wytrącony w postaci krystalicznej N-{4-[beta-/2-metoksy-benzamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -N' -/4,4-dwuetylo-cykloheksylo/-mocznik topi się po

przekryształizowaniu z metanolu w temperaturze 186—187°C.

W analogiczny sposób z 4-[beta-/2-n-butoksybenzamido/-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 151—152°C otrzymuje się N-{4-[beta-/2-n-butoksybenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -N'-/2,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 190—191°C po krystalizacji z mieszaniny metanolu i dwumetyloformamidu;

z 4-[beta-/2-metoksy-5-metylobenzamido/-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 197—198°C otrzymuje się N-{4-[beta-/2-metoksy-5-metylobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -N'-/2,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 191—192°C po krystalizacji z mieszaniny metanolu i dwumetyloformamidu i

N-{4-[beta-/2-metoksy-5-metylobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -N'-/3,5-dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 203—204°C po przekryształizowaniu z mieszaniny metanolu i dwumetyloformamidu;

z 4-[beta-/2-metoksy-4-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 187—188°C otrzymuje się N-{4-[beta-/2-metoksy-4-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -N'-/2,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 186—188°C po krystalizacji z metanolu i N-{4-[beta-/2-metoksy-4-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -N'-/4,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 201—203°C po krystalizacji z metanolu;

z 4-[beta-/2-etoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 168—170°C otrzymuje się N-{4-[beta-/2-etoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -N'-/2,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 195—196°C po krystalizacji z metanolu;

z 4-[beta-/2-etoksy-5-acetylobenzamido/-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 197—198°C otrzymuje się N-{4-[beta-/2-etoksy-5-acetylobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -N'-/2,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 168—169°C po krystalizacji z metanolu;

z 4-[beta-/2-beta-metoksyetoksybenzamido/-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 128—130°C otrzymuje się N-{4-[beta-/2-beta-metoksyetoksybenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -N'-/2,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 164—165°C po krystalizacji z metanolu i N-{4-[beta-/2-beta-metoksyetoksybenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -N'-/4,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 190—191°C po krystalizacji z metanolu;

z 4-[beta-/2-beta-metoksyetoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 161—162°C otrzymuje się N-{4-[beta-/2-beta-metoksyetoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -N'-/2,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 163—164°C po krystalizacji z metanolu;

z 4-/2-metoksybenzamido/-metylo-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 190—191°C otrzymuje się

N-[4-/2-metoksybenzamido/-metylo-benzenosulfonylo]-N'-/4,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 210—211°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'-/2,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 167—168°C po krystalizacji z metanolu i

N-4-[beta-/2-fenoksybenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -N'-/4,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 148—150°C po krystalizacji z metanolu;

z 4-[beta-/3-metylobenzamido/-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 187—189°C otrzymuje się N-{4-[beta-/3-metylobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -N'-/2,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 178—180°C po krystalizacji z metanolu;

z 4-[beta-/N-metylo-3-metylobenzamido/-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 146°C otrzymuje się

N-{4-[beta-/N-metylo-3-metylobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -N'-/4,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 141—142°C po krystalizacji z metanolu;

z 4-[beta-/3,5-dwumetylobenzamido/-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 194—196°C otrzymuje się

N-{4-[beta-/3,5-dwumetylobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -N'-/2,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 202—204°C po krystalizacji z metanolu;

z 4-[beta-/3-trójfluorometylobenzamido/-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 145—147°C otrzymuje się

N-{4-[beta-/3-trójfluorometylobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -N'-/2,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 185—187°C po krystalizacji z metanolu/ i

N-{4-[beta-/3-trójfluorometylobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -N'-/4,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 169—170°C po krystalizacji z metanolu;

z 4-[beta-/3-metoksytiofeno-2-karbonamido/-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 201—203°C otrzymuje się N-{4-[beta-/3-metoksytiofeno-2-karbonamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -N'-/2,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 175—176°C po krystalizacji z metanolu;

z 4-[beta-/3-etoksytiofeno-2-karbonamido/-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 177—179°C otrzymuje się

N-{4-[beta-/3-etoksytiofeno-2-karbonamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -N'-/2,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 168—169°C po krystalizacji z metanolu;

z 4-[beta-/3-benzylloksytiofeno-2-karbonamido/-etylo]-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 196—198°C otrzymuje się N-{4-[beta-/3-benzylloksytiofeno-2-karbonamido/-etylo]-benzenosulfonylo} -N'-/4,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznik o

temperaturze topnienia 181—182°C po krystalizacji z mieszaniny metanolu i dwumetyloformamidu/.

Przykład III. Wytwarzanie N-{4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/2,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznika. 8,2 g N-{4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-mocznika, o temperaturze topnienia 171—173°C, zawieszają się w 150 ml dioksanu i po dodaniu 3,75 g octanu 2,4-dwumetylocykloheksyloaminy ogrzewa w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną. Następnie oddestylowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość zadaje wodą. Otrzymane kryształy N-{4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/2,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznika przekształca się z mieszaniny metanolu z dwumetyloformamidem. Temperatura topnienia wynosi 200—201°C.

Przykład IV. Otrzymywanie N-{4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/4,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznika.

a) 5,6 g kwasu 4,4-dwumetylocykloheksyloparabanowego, o temperaturze topnienia 182—183°C, otrzymanego przez reakcję 4,4-dwumetylocykloheksyloaminy z chlorkiem oksalilu, ogrzewa się razem z 9,7 g 4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfochloru i 2,5 g trójetyloaminy w 100 ml benzenu w ciągu 1,5 godziny pod chłodnicą zwrotną. Odsącza się na gorąco od nierozpuszczonych części i wygotowuje otrzymane przez chłodzenie przesącza kryształy w metanolu. Po przekształceniu z mieszaniny metanolu, dwumetyloformamidu i wody otrzymany kwas 1-{4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-3-/4,4-dwumetylocykloheksylo/-parabanowy topi się w temperaturze 196—197°C.

b) 0,5 g otrzymanego wyżej kwasu parabanowego ogrzewa się w 5 ml dioksanu i 10 ml 1 n ługu sodowego w ciągu 45 minut na łaźni parowej. Po ochłodzeniu zadaje się wodą, zakwasza i otrzymany N-{4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/4,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznik przekształca się z metanolu. Temperatura topnienia wynosi 177—178°C.

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

1) 2,9 g N-{4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/4,4-dwumetylocykloheksylo/-tiomocznika, o temperaturze topnienia 175—177°C z rozkładem, wytworzonego przez reakcję 4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonamidu z olejem cykloheksylogorczycznym w mieszaninie dioksanu i acetonu w obecności węglanu potasu, rozpuszcza się w 250 ml acetonu. Dodaje się wodnego roztworu 0,7 g azotynu sodowego i wkrapla, mieszając w temperaturze +5°C, 15 ml 5 n kwasu octowego. Po dalszym mieszanu w ciągu 2,5 godziny oddestylowuje się aceton. Pozostałość rozpuszcza się w rozcieńczonym ługu sodowym, roztwór klaruje węglem i zakwasza. Otrzymuje się krystaliczny osad N-{4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/4,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznika, który odsącza się i przekształca z roz-

cieńczonego metanolu. Substancja topi się w temperaturze 174—176°C.

2) a) 5,38 g N-{4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/4,4-dwumetylocykloheksylo/-tiomocznika rozpuszcza się w 5 ml dioksanu i 250 ml metanolu. Dodaje się 2,16 g tlenku rtęci i miesza w ciągu 4 godzin w temperaturze 60°C. Odsącza się od utworzonego siarczku rtęci, zateża przesącza do połowy i zadaje wodą. Po odstaniu w ciągu nocy tworzy się krystaliczny osad, który odsącza się i przekształca z rozcieńczonego metanolu. Tak otrzymany eter metylowy N-{4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/4,4-dwumetylocykloheksylo/-izomocznika topi się w temperaturze 149—151°C.

b) 0,5 g otrzymanego w punkcie 2a eteru izomocznika rozpuszcza się w 5 ml dioksanu. Po dodaniu 20 ml 2n wodorotlenku sodu ogrzewa się w ciągu 45 minut na łaźni parowej. Po zakwaszeniu otrzymuje się krystaliczny osad N-{4-[beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-etylo]-benzenosulfonylo}-N'-/4,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznika o temperaturze topnienia 174—176°C po przekształceniu z rozcieńczonego metanolu.

Przykład VI. Wytwarzanie N-[4-beta-benzamido-etylo]-benzenosulfonylo]-N'-/4,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznika.

a) 6,4 g 4-/beta-benzamido-etylo/-benzenosulfonamidu sodu i 7,2 g estru metylowego kwasu 4-/beta-benzamido-etylo-benzenosulfonylo/-karbaminoowego miesza się dokładnie. Substancję umieszcza się w kolbie stożkowej o pojemności 300 ml, tak aby pokryła dno kolby. Wtedy kolbę umieszcza się w łaźni olejowej podgrzanej do temperatury 250°C. Po upływie kilku minut masa zaczyna się spiekać, a po upływie dalszych 5 minut następuje ponowne zestalenie.

Pozostawia się do ochłodzenia, spieczoną masę reakcyjną traktuje około 1%-wym wodnym roztworem amoniaku, przesącza i zakwasza przesącza 2 n kwasem solnym. Otrzymuje się krystaliczny osad N, N'-du-4-[beta-/benzamido-etylo]-benzenosulfonylo]-mocznika, który ponownie rozpuszcza się w rozcieńczonym amoniaku i ponownie wytrąca przez zakwaszenie rozcieńczonym kwasem solnym. Substancja topi się, po odsączeniu i przekształceniu, w temperaturze 204°C z rozkładem.

b) 3,17 g otrzymanego według punktu a) bis-mocznika zawieszają się w 100 ml dioksanu. Dodaje się, mieszając, 0,78 g 4,4-dwumetylocykloheksyloaminy i obserwuje tworzenie się soli.

Następnie ogrzewa się w ciągu godziny, mieszając, do temperatury wrzenia. Po upływie kilku minut zawiesina przechodzi w klarowny roztwór. Zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem, traktuje pozostałość około 1%-wym amoniakiem i sączy. Z przesącza otrzymuje się przez zakwaszenie krystaliczny osad N-[4-beta-benzamido-etylo]-benzenosulfonylo]-N'-/4,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznika. Substancja topi się po przekształceniu z metanolu w temperaturze 199—201°C.

Przykład VII. Wytwarzanie N-{4-[gamma-/2-metoksy-5-bromobenzamido/-propylo]-benzenosulfonylo}-N'-/4,4-dwumetylocykloheksylo/-mocz-

nika. 9 g 4-(gamma-[2-metoksy-5-bromo-benzamido]-propylo)-benzenosulfonamidu sodowego i 16 g N,N-dwufenylo -N'- /4,4-dwumetylo-cykloheksylo/-mocznika ogrzewa się w 30 ml dwumetyloformamidu w ciągu 7 godzin w łaźni olejowej w temperaturze 100°C. Pozostawia się do ochłodzenia, zaddaje mieszaninę reakcyjną wodą i środkiem alkalicznym i ekstrahuje eterem powstałą dwufenyloaminę. Fazę wodną traktuje się węglem i przesącz zakwasza. Otrzymany sulfonilomocznik przekrystalizowuje się z wody z metanolem, po czym topi się on w temperaturze 192°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się N-{4-[gamma-/2-metoksy-5-bromobenzamido/-propylo]-benzenosulfonylo}-N'-/2,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 184°C po krystalizacji z mieszaniny metanolu i wody,

N- {4- [beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-propylo]-benzenosulfonylo} -N'- /4,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 153°C po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanolu i wody,

N- {4- [beta-/2-metoksy-5-chlorobenzamido/-propylo]-benzenosulfonylo} -N'-/2,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 181°C po krystalizacji z mieszaniny metanolu i wody,

N- {4- [beta-naftylo-/1'-amidoetylo]-benzenosulfonylo} -N'-/2,4-dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 216°C po krystalizacji z mieszaniny metanolu i wody i

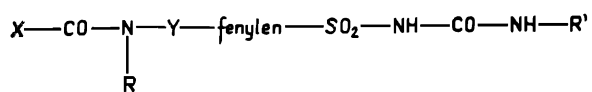
N- {4- [beta -tetralinokarbon -/2'/ -amidoetylo]-benzenosulfonylo} -N' -/2,4- dwumetylocykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 167°C po krystalizacji z mieszaniny metanolu i wody.

Przykład VIII. Wytwarzanie N-{4-[beta-/2-metoksy -5- chloro -benzamido/-alfa -metylo-etylo]-benzenosulfonylo} -N'- /4,4 -dwuetylo -cykloheksylo/-mocznika. 9,6 g 4-[beta-/2-metoksy-5-chloro -benzamido/ -alfa -metylo -etylo]-benzenosulfonamidu rozpuszcza się w 250 ml dioksanu. Dodaje się 6,9 g drobno zmielonego węgla potasowego i ogrzewa, mieszając, w ciągu 2 godzin do wrzenia. Następnie wkrapla się, mieszając dalej 4,5 g 4,4-dwuetylocykloheksyloizocyjanianu. Miesza się i ogrzewa w ciągu 8 godzin, wlewa do wody i zakwasza. Otrzymany krystaliczny osad odsącza się i suszy. Rozpuszcza się w dwumetyloformamidzie, dodaje metanolu i otrzymuje wykryształizowany N-{4- [beta -/2- metoksy -5- chlorobenzamido/-alfa -metylo -etylo]-benzenosulfonylo} -N' -/4,4- dwuetylo-cykloheksylo/-mocznik o temperaturze topnienia 161—163°C.

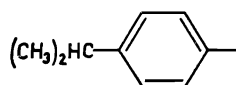
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych benzenosulfonylomoczników o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza niższą grupę alkilową, niższą grupę fenyloalkilową lub korzystnie atom wodoru, R' oznacza gru-

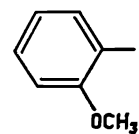
pę dwumetylocykloheksyloową lub 4,4-dwuetylo-cykloheksyloową, X oznacza grupę fenyloową, podstawioną w dowolnych pozycjach dwoma podstawnikami Z i Z', które mogą być jednakowe lub różne, przy czym Z oznacza atom wodoru lub chlorowca, niższą grupę alkilową, alkenyloową, alkoksyloową, alkenoksyloową, chlorowcoalkoksyloową, alkoksyaloksyloową, fenyloalkoksyloową lub fenyloalkilową, cykloalkoksyloową, fenyloową, fenoksyloową, niższą grupę acyloową, benzoilową, trójfluorometyloową, hydroksyloową, niższą grupę acyloksyloową, grupę -CN, -NO₂, Z' oznacza atom wodoru lub chlorowca, niższą grupę alkilową, alkoksyloową, alkoksyaloksyloową lub acyloksyloową, hydroksyloową albo X oznacza grupę naftyloową, która ewentualnie może być jedno lub dwupodstawiona atomem chlorowca, niższą grupą alkilową, niższą grupą alkoksyloową lub grupą hydroksyloową, albo X oznacza grupę czterowodoronaftyloową lub indanyloową, albo grupę tiofenową, która ewentualnie może być jedno lub dwupodstawiona niższą grupą alkilową, fenyloalkilową, alkoksyloową, alkoksyaloksyloową, alkenyloksyloową, fenyloalkoksyloową, aryloową lub atomem chlorowca, albo grupę czterometylenotenyloową lub trójmetrylenotenyloową, przy czym X korzystnie oznacza wyżej podaną resztę fenyloową, 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 102, w którym X, Y i R mają wyżej podane znaczenie, benzenosulfonyloizocyjaniany, estry kwasów benzenosulfonylokarbaminowych lub estry kwasów benzenosulfonylotiolokarbaminowych, halogenki kwasów benzenosulfonylokarbaminowych lub benzenosulfonylomoczniki poddaje się reakcji z podstawionymi podstawnikiem R' o wyżej podanym znaczeniu aminami lub ewentualnie ich solami, albo benzenosulfonamidy o wzorze 103, w którym X, Y i R mają wyżej podane znaczenie, lub ewentualnie ich sole poddaje się reakcji z podstawionymi podstawnikiem R' o wyżej podanym znaczeniu izocyjanianami, estrami kwasów karbaminowych lub tiolokarbaminowych, halogenkami kwasów karbaminowych lub mocznikami, albo poddaje się hydrolizie odpowiednio podstawione etery benzenosulfonyloizomocznikowe lub benzenosulfonyloizotiomocznikowe albo kwasy benzenosulfonyloparabanowe, albo w odpowiednio podstawionych benzenosulfonylotiomocznikach wymienia się atom siarki na atom tlenu, albo utlenia się odpowiednie benzenosulfonylomoczniki lub benzenosulfonylomoczniki, lub do benzenosulfonylomoczników o wzorze 104, w którym Y, R i R' mają podane znaczenie, wprowadza się przez acylowanie, ewentualnie etapowe, resztę X-CO-, w której X ma wyżej podane znaczenie, po czym tak otrzymane produkty reakcji ewentualnie przeprowadza się w sole działaniem środków alkalicznych.



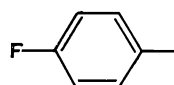
WZÓR 1



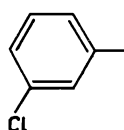
WZÓR 8



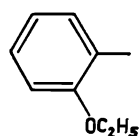
WZÓR 9



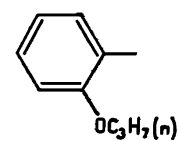
WZÓR 2



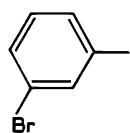
WZÓR 3



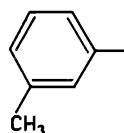
WZÓR 10



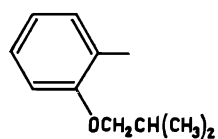
WZÓR 11



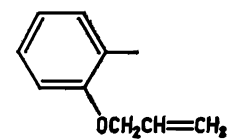
WZÓR 4



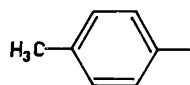
WZÓR 5



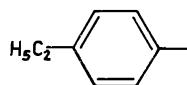
WZÓR 12



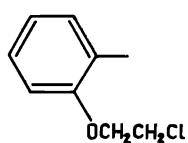
WZÓR 13



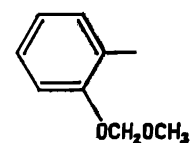
WZÓR 6



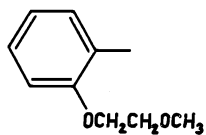
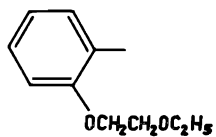
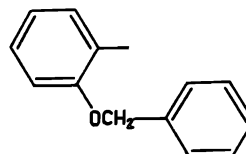
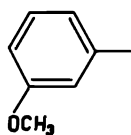
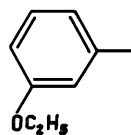
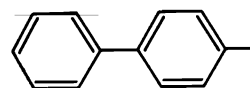
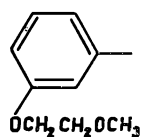
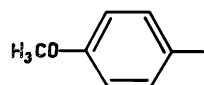
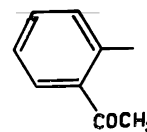
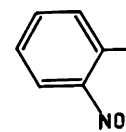
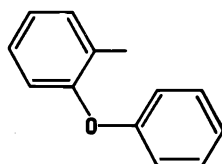
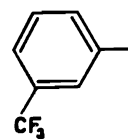
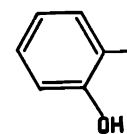
WZÓR 7

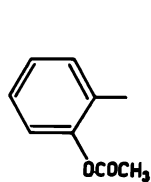
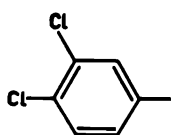
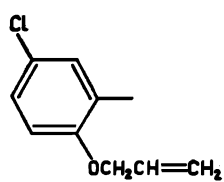
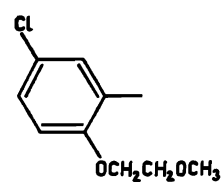
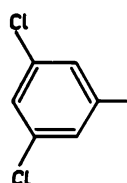
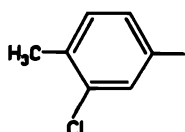
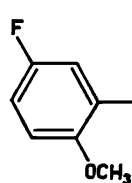
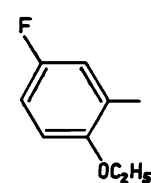
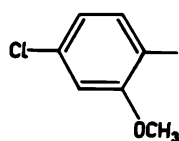
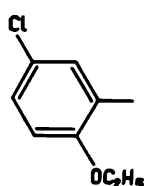
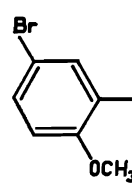
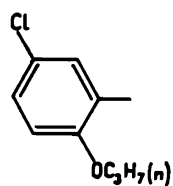
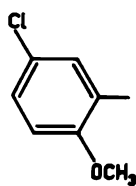
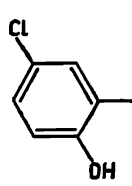
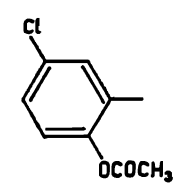


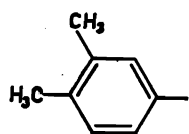
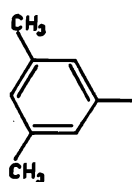
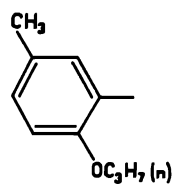
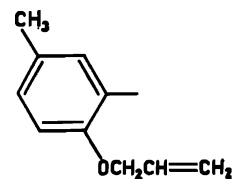
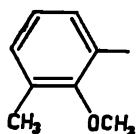
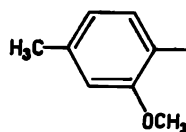
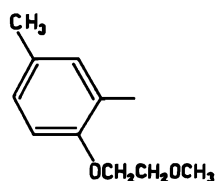
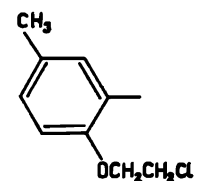
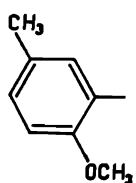
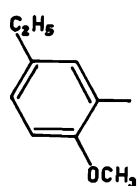
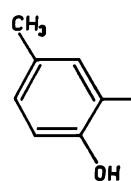
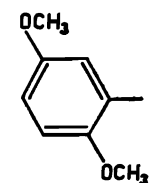
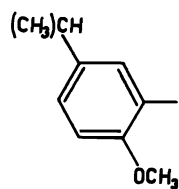
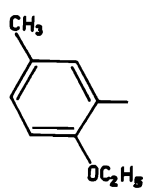
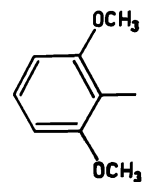
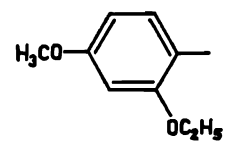
WZÓR 14

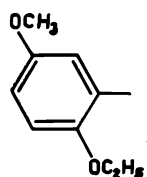
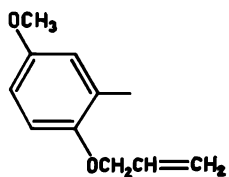
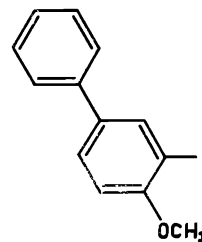
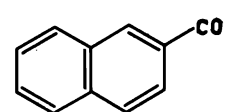
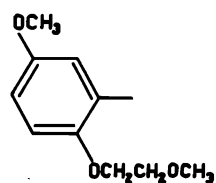
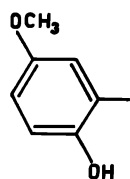
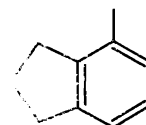
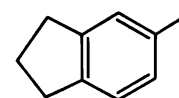
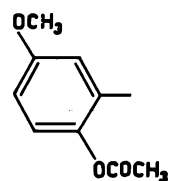
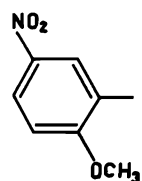
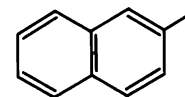
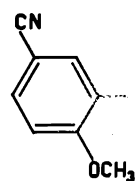
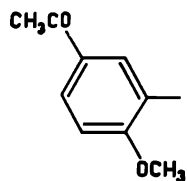
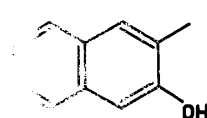


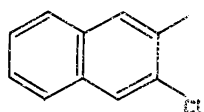
WZÓR 15

**WZÓR 16****WZÓR 17****WZÓR 23****WZÓR 18****WZÓR 19****WZÓR 24****WZÓR 20****WZÓR 21****WZÓR 25****WZÓR 26****WZÓR 22****WZÓR 27****WZÓR 28**

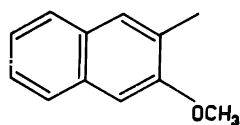
**WZÓR 29****WZÓR 30****WZÓR 37****WZÓR 38****WZÓR 31****WZÓR 32****WZÓR 39****WZÓR 40****WZÓR 33****WZÓR 34****WZÓR 41****WZÓR 42****WZÓR 35****WZÓR 36****WZÓR 43****WZÓR 44**

**WZÓR 45****WZÓR 46****WZÓR 53****WZÓR 54****WZÓR 47****WZÓR 48****WZÓR 55****WZÓR 56****WZÓR 49****WZÓR 50****WZÓR 57****WZÓR 58****WZÓR 51****WZÓR 52****WZÓR 59****WZÓR 60**

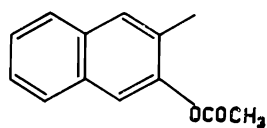
**WZÓR 61****WZÓR 62****WZÓR 69****WZÓR 70****WZÓR 63****WZÓR 64****WZÓR 72****WZÓR 71****WZÓR 65****WZÓR 66****WZÓR 73****WZÓR 67****WZÓR 68****WZÓR 74**



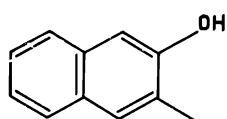
WZÓR 75



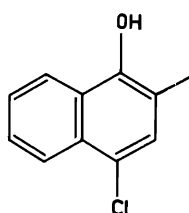
WZÓR 76



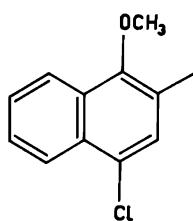
WZÓR 77



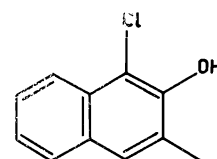
WZÓR 78



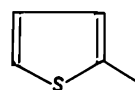
WZÓR 79



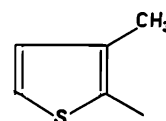
WZÓR 80



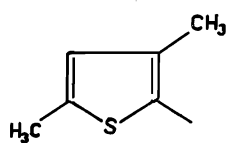
WZÓR 81



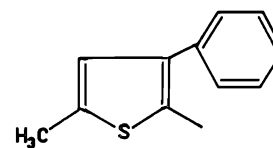
WZÓR 82



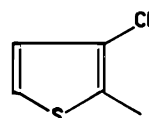
WZÓR 83



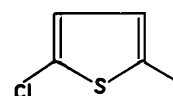
WZÓR 84



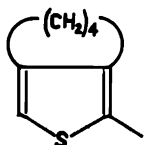
WZÓR 85



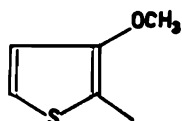
WZÓR 86



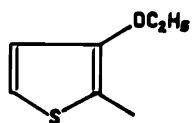
WZÓR 87



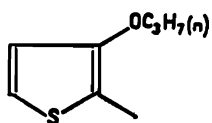
WZÓR 88



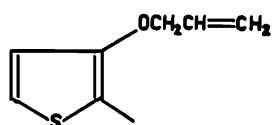
WZÓR 89



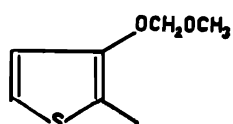
WZÓR 90



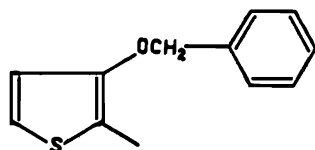
WZÓR 91



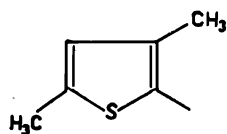
WZÓR 92



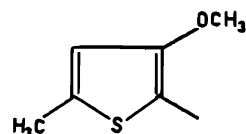
WZÓR 93



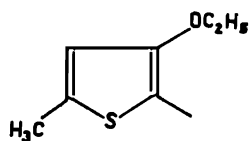
WZÓR 94



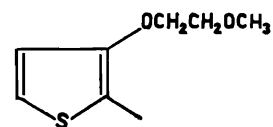
WZÓR 95



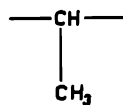
WZÓR 96



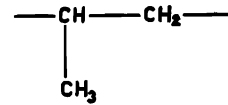
WZÓR 97



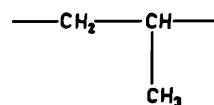
WZÓR 98



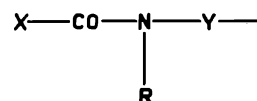
WZÓR 99



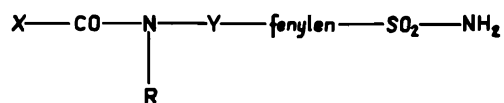
WZÓR 100



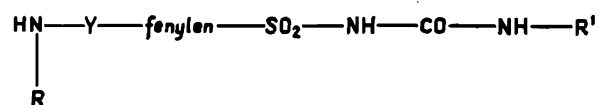
WZÓR 101



WZÓR 102



WZÓR 103



WZÓR 104