(19) DANMARK

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 156434 B

PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 5402/80

(22) Indleveringsdag: 18 dec 1980

(41) Alm. tilgængelig: 20 jun 1981

(44) Fremlagt: 21 aug 1989

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 19 dec 1979 DE 2951135

(51) Int.Cl.[4] C 07 D 211/76
C 07 D 207/263
C 07 D 207/38
C 07 D 209/46
C 07 D 217/24
C 07 D 223/10

(71) Ansøger: *HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT; Brueningstrasse 45; 6230 Frankfurt/Main, DE

(72) Opfinder: Rudi *Weyer; DE, Volker *Hitzel; DE, Karl *Geisen; DE, Guenter *Regitz; DE

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af sulfonylurinstoffer eller deres fysiologisk acceptable salte

(56) Fremdragne publikationer

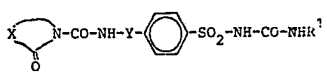
(57) Sammendrag:

cycloalkyl, dialkylcycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl eller alkylcycloalkenyl med hver især 4-9 carbonatomer, methylcyclopentylmethyl, cyclohexenylmethyl, chlorcyclohexyl, methoxycyclohexyl, bicycloheptyl, bicycloheptenyl, bicycloheptylmethyl, bicycloheptenylmethyl, bicyclooctyl, nortricyclyl, adamantyl eller benzyl, eller deres fysiologisk acceptable salte, kan fremstilles ved en række forskellige fremgangsmåder.

Sulfonylurinstofferne og deres salte er virksomme til en kraftig sænkning af blodsukkerspejlet og er derfor anvendelige til behandling af diabetes mellitus.

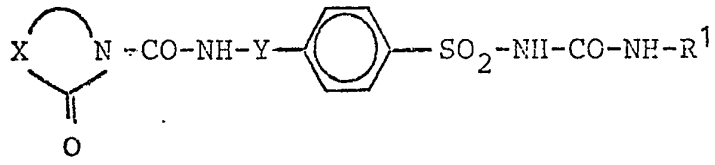
5402-80

Sulfonylurinstoffer med formlen



hvori
X betyder alkylen eller alkenylen med 3-6 carbonatomer, eventuelt substitueret med indtil 3 alkylgrupper med hver især 1-4 carbonatomer eller en phenylgruppe, cycloalkylenalkyl med indtil 3 carbonatomer i alkyldelen og hver især 5-7 ringcarbonatomer, eventuelt substitueret med indtil 3 methylgrupper eller umættet,
Y betyder alkylen med 2-3 carbonatomer, og
R^1 betyder alkyl med 4-6 carbonatomer, cycloalkyl, alkyl-

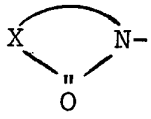
Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte sulfonylurinstoffer med formlen

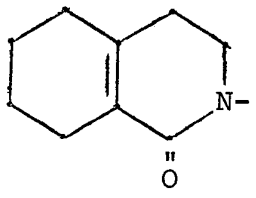
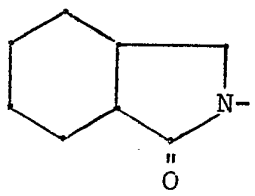


eller deres fysiologisk acceptable salte. Disse forbindelser har både i sig selv og som salte blodsukkersænkende egenskaber og udmærker sig ved en kraftig sænkning af blodsukkerspejlet, og derfor kan de anvendes som lægemiddelpræparater.

I ovenstående formel er symbolerne defineret som følger:

X betyder alkylen eller alkenylen med 3-6 carbonatomer, eventuelt substitueret med indtil 3 alkylgrupper med hver især 1-4 carbonatomer eller en phenylgruppe,

eller gruppen  betyder

 eller 

Y betyder alkylen med 2-3 carbonatomer,

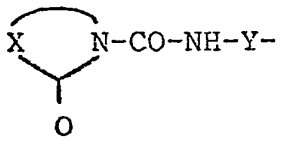
R^1 betyder alkyl med 4-6 carbonatomer, cycloalkyl, alkylcycloalkyl, dialkylcycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl eller alkylcycloalkenyl med hver især 4-9 carbonatomer, methylcyclopentylmethyl, cyclohexenylmethyl, chlorcyclohexyl, methoxycyclohexyl, bicycloheptyl, bicycloheptenyl, bicycloheptylmethyl, bicycloheptenylmethyl, bicyclooctyl, nortricyclyl, adamantyl eller benzyl.

I den almene formel betyder X fortrinsvis en med 1-2 C_1-C_2-alkylgrupper substitueret alkylen- eller alkenylengruppe med 3-4 carbonatomer, og Y betyder fortrinsvis CH_2-CH_2-, $-CH(CH_3)-CH_2-$, idet $-CH_2-CH_2-$-gruppen er særligt foretrukken.

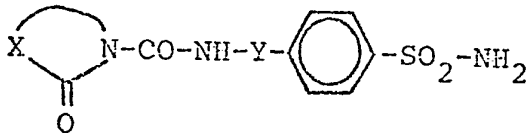
R^1 er fortrinsvis methylcyclopentyl, cyclopentylmethyl, cyclohexyl, 4-methyl-, 4-ethyl-, 4-isopropyl-cyclohexyl. Som bicycliske grupper kommer f.eks. bicyclo[2.2.1]heptyl, bicyclo[2.2.1]heptylmethyl samt de tilsvarende umættede grupper og bicyclo[2.2.2]octylgruppen i betragtning.

Analogifremgangsmåden ifølge opfindelsen er karakteriseret ved, at man

a) omsætter med gruppen

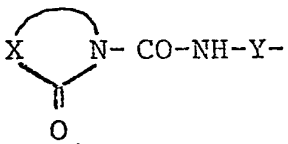


i 4-stilling substituerede benzensulfonyl-isocyanater, -carbaminsyreestere, -thiolcarbaminsyreestere, -urinstoffer, -semicarbazider eller -semicarbazoner med en amin R^1-NH_2 eller dens salte eller omsætter sulfonamider med formlen

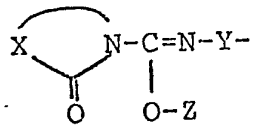


eller deres salte med R^1-substituerede isocyanater, carbaminsyreestere, thiolcarbaminsyreestere, carbaminsyrehalogenider eller urinstoffer,

b) spalter med gruppen

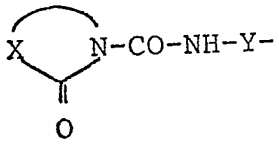


i 4-stilling substituerede benzensulfonyl-isourinstofethere, -isothiourinstofethere, -parabansyrer eller -halogenmyresyreamidiner eller spalter med gruppen



hvor Z betyder alkyl med 1-2 carbonatomer, i 4-stilling substituerede benzensulfonylurinstoffer,

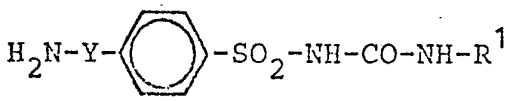
c) i med



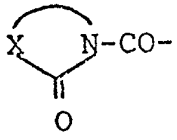
i 4-stilling substituerede benzensulfonylthiourinstoffer erstatter svovlatomet med oxygen,

d) oxiderer tilsvarende benzensulfinyl- eller -sulfenylurinstoffer,

e) i benzensulfonylurinstoffer med formlen



eventuelt trinvis, indfører gruppen



f) omsætter tilsvarende substituerede benzensulfonylhalogenider med R^1-substituerede urinstoffer eller deres alkalimetalsalte eller omsætter tilsvarende substituerede benzensulfinsyrehalogenider eller, i nærværelse af sure kondensationsmidler, også omsætter tilsvarende substituerede sulfinsyrer

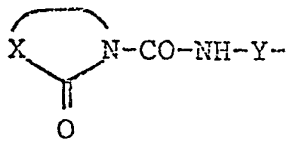
eller deres alkalimetalsalte med N-R^1-N'-hydroxy-urinstof og eventuelt til saltdannelse behandler reaktionsprodukterne med alkaliske midler.

De nævnte benzensulfonyl-carbaminsyreestere henholdsvis -thiolcarbaminsyreestere kan i alkoholkomponenten udvise en alkylgruppe eller en arylgruppe eller også en heterocyclisk gruppe. Da denne gruppe fraspaltes ved reaktionen, har dens kemiske konstitution ingen indflydelse på slutproduktets natur og kan derfor varieres inden for vide grænser. Det samme gælder for de N-R^1-substituerede carbaminsyreestere henholdsvis de tilsvarende thiolcarbaminsyreestere.

Som carbaminsyrehalogenider egner sig først og fremmest chloriderne.

De benzensulfonylurinstoffer, der kommer i betragtning som udgangsstoffer ved den her omhandlede fremgangsmåde kan være usubstituerede eller kan være substitueret én eller især to gange på de sider af urinstofmolekylet, der vender bort fra sulfonylgruppen. Da disse substituenter fraspaltes ved reaktionen med aminer, kan deres natur varieres inden for vide grænser. Foruden alkyl-, aryl,- acyl- eller heterocyclisk substituerede benzensulfonylurinstoffer kan man også anvende benzensulfonylcarbamoylimidazoler og lignende forbindelser eller bis-benzensulfonylurinstoffer, som kan bære yderligere en substituent, f.eks. methyl, på et af nitrogenatomerne. Man kan f.eks. behandle sådanne bis-(benzensulfonyl)-urinstoffer eller også N-benzensulfonyl-N'-acylurinstoffer med R^1-substituerede aminer og opvarme de således opnåede salte til forhøjede temperaturer, især til over 100°C.

Det er endvidere muligt at gå ud fra R^1-substituerede urinstoffer eller fra sådanne R^1-substituerede urinstoffer, som yderligere er substitueret én eller især to gange på det frie nitrogenatom og omsætte disse med



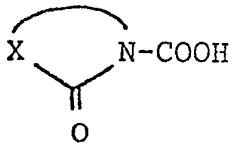
i 4-stilling substituerede benzensulfonamider. På tale som sådanne udgangsstoffer kommer f.eks. N-cyclohexyl-urinstof, de tilsvarende N'-acetyl, N'-nitro, N'-cyclohexyl, N',N'--diphenyl- (idet de to phenylgrupper også kan være substituerede samt være forbundet med hinanden direkte eller også over et broled, såsom $-CH_2-$, -NH-, -O- eller -S-), N'-methyl-N'-phenyl-, N,N-dicyclohexylurinstoffer samt cyclohexyl-carbamoylimidazoler, -pyrazoler eller -triazoler samt sådanne af de nævnte forbindelser, som i stedet for cyclohexyl bærer en anden substituent, der ligger indenfor definitionsområdet for R^1.

Spaltningen af de benzensulfonylparabansyrer, -isourinstofethere, -isothiourinstofethere eller -halogenmyresyreamidiner, der nævnes som udgangsstoffer under fremgangsmåde b) samt af de nævnte benzensulfonylurinstoffer, sker hensigtsmæssigt ved alkalisk hydrolyse. Isourinstofethere kan også spaltes i et surt medium med godt resultat.

Erstatningen af svovlatomet i thiourinstofgrupperingen af tilsvarende substituerede benzensulfonylthiourinstoffer med oxygen kan udføres på kendt måde, f.eks. ved hjælp af oxider eller salte af tungmetaller eller også under anvendelse af oxidationsmidler, såsom hydrogenperoxid, natriumperoxid, salpetersyrling eller permanganater. Thiourinstofferne kan også afsvovles ved behandling med phosgen eller phosphorpentachlorid. Chlormyresyreamidiner henholdsvis carbodiimider, der fremkommer som mellemtrin, kan omdannes til benzensulfonylurinstofferne ved egnede foranstaltninger, såsom forsæbning eller tillejring af vand.

Oxidationen af benzensulfinyl- henholdsvis benzensulfenylurinstoffer sker ved hjælp af i og for sig kendte metoder, fortrinsvis med oxidationsmidler, såsom permanganat eller hydrogenperoxid.

Acyleringen af sulfonylurinstofferne ifølge fremgangsmåde e) kan ske med reaktive derivater af syren



f.eks. halogenider.

Som sulfonyl- henholdsvis sulfinylhalogenider ifølge fremgangsmåde f) egner sig især chloriderne. Som surt kondensationsmiddel kan man f.eks. anvende thionylchlorid eller polyphosphorsyre.

Fremstillingen af de fysiologiske acceptable salte sker på i og for sig kendte måder. Til saltdannelse egner sig især alkalimetal- og jordalkalimetalhydroxider, -carbonater eller -bicarbonater samt fysiologisk acceptable organiske baser.

Udførelsesformerne for fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan almindeligvis varieres i vid udstrækning hvad angår reaktionsbetingelserne og tilpasses de øjeblikkelige forhold. F.eks. kan omsætningerne ske i fraværelse eller i nærværelse af opløsningsmidler, ved stuetemperatur eller ved forhøjet temperatur.

Alt efter udgangsstoffernes natur kan den ene eller den anden af de beskrevne fremgangsmåder i enkelte tilfælde give et ønsket individuelt benzensulfonylurinstof i kun små mængder eller ikke være egnet til dets syntese. I sådanne forholdsvis sjældent optrædende tilfælde er det ikke vanskeligt for en fagmand at syntetisere det ønskede produkt ved hjælp af en anden af de beskrevne fremgangsmåder.

De opnåede forbindelser kan renses ved genfældning og/eller omkrystallisation. Rensningen kan også ske ved at man frigør stoffet fra et krystallinsk (alkalimetal)-salt i et egnet opløsningsmiddel.

De heromhandlede forbindelser udmærker sig ved værdifulde farmakologiske, især blodsukkersænkende egenskaber. De egner sig derfor som lægemiddelpræparater, især som antidiabetika.

Den blodsukkersænkende virkning hos de her omhandlede benzensulfonylurinstoffer kan bestemmes ved, at de som frie forbindelser eller i form af natriumsalte anvendes som foder til normalt ernærede kaniner, hvorefter blodsukkerværdien bestemmes over et længere tidsrum ved

hjælp af den kendte metode af Hagedorn-Jensen eller med et autoanalyseapparat.

Den rutinemæssige bestemmelse af den blodsukkersænkende virkning kan ske med doseringer på f.eks. 10, 2 eller 0,4 mg virksomt stof pr. kg forsøgsdyr ved hjælp af kendte metoder.

De følgende forbindelser I til IX blev indgivet oralt i doseringer på 2 mg/kg kanin, og blodsukkerværdierne blev bestemt med et autoanalyseapparat i længere tid. Den herved målte blodsukkersænkning er angivet i den efterfølgende tabel I i % efter det angivne antal timer.

I. N-(4-<2-(3-Ethyl-4-methyl-2-oxo-3-pyrrolin-1-carboxamido)-ethyl>-benzensulfonyl)-N'-cyclohexylurinstof

II. N-(4-<2-(3-Ethyl-4-methyl-2-oxo-3-pyrrolin-1-carboxamido)-ethyl>-benzensulfonyl)-N'-4-methylcyclohexyl-urinstof

III. N-(4-<2-(3,4-Dimethyl-2-oxo-3-pyrrolin-1-carboxamido)-ethyl>-benzensulfonyl)-N'-4-methylcyclohexyl-urinstof

IV. N-(4-<2-(4-Methyl-2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl>-benzensulfonyl)-N'-cyclohexyl-urinstof

V. N-(4-<2-(4-Methyl-2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl>-benzensulfonyl)-N'-4-methylcyclohexyl-urinstof

VI. N-(4-<2-(4-Methyl-2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl>-benzensulfonyl)-N'-4-ethylcyclohexyl-urinstof

VII. N-(4-<2-(4-Methyl-2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl>benzensulfonyl)-N'-3-methylcyclopentyl-urinstof

VIII. N-(4-<2-(4-Methyl-2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl>-benzensulfonyl)-N'-4-methylcyclohex-3-enyl-urinstof

IX. N-(4-<2-(4-Methyl-2-oxo-3-pyrrolin-1-carboxamido)-ethyl>-benzensulfonyl)-N'-4-methylcyclohexyl-urinstof

Tabel I

Forbindelse	Blodsukkersænkning hos kaniner efter indgivelse af 2 mg/kg p.o. i % efter							
	1	3	6	24	48	72	92	120 timer
I	34	45	37	44	32	0		
II	24	35	36	33	34	8	0	
III	32	34	38	41	68	41	25	17
IV	25	37	45	11	6			
V	30	35	46	40	8			
VI	26	39	45	38	0			
VII	20	26	49	27	0			
VIII	27	37	43	28				
IX	23	31	33	26				

De her omhandlede acylureidoalkylbenzensulfonylurinstoffer udmærker sig ved en kraftig blodsukkersænkende virkning. Desuden tåles forbindelserne godt.

Forbindelsernes egenskaber tillader, at man ved diabetes mellitus terapien klarer sig med så små doser, at præparatet blot atter normaliserer den formindskede påvirkelighed af pankreas på et forhøjet blodsukkerspejl.

Benzensulfonylurinstoffer med ureidoalkylgruppe er allerede beskrevet flere gange (DE-patentskrift nr. 14 43 911, DE-fremlæggelsesskrift nr. 16 70 700, DE-patentskrift nr. 16 18 389, DE-patentskrift nr. 22 38 870).

Der er imidlertid i alle tilfælde tale om forbindelser, hvis ureidogruppe aldrig er substitueret med en acylgruppe, således som den findes i forbindelser fremstillet ifølge opfindelsen. De kendte forbindelser er endvidere ikke alene strukturelt forskellige fra de her omhandlede, men der er også væsentlige virkningsmæssige forskelle. Af tabel I fremgår, at forbindelsen III i en dosis på 2,0 mg/kg legemsvægt er aktiv i 120 timer. I modsætning hertil er forbindelser kendt fra DE-patentskrift nr. 14 43 911 kun aktive i 24 timer ved en 200 gange højere dosering. Hvis

dosis af disse forbindelser sænkes til 10 mg/kg, er virkningsvarigheden helt nede på 3 timer. Ved samme dosis på 10 mg/kg gælder for de fra de øvrige, nævnte skrifter kendte forbindelser, at der kun er ganske få af dem, som er aktive i mere end 48 timer. De omhandlede forbindelser er altså mindst 5 gange så aktive som de kendte. Det kunne ikke forventes, at de her omhandlede forbindelser udmærker sig ved de ovennævnte gunstige egenskaber.

Det har endvidere vist sig, at adskillige af de omhandlede forbindelser er aktive i så lav en dosis som 0,4 mg/kg legemsvægt indgivet peroralt til kaniner. Dette fremågr af de i nedenstående tabel II angivne resultater, som er bestemt på den ovenfor beskrevne måde.

Tabel II

Forbindelse	Blodsukkersænkning på kaniner efter indgift af 0,4 mg/kg p.o. i % efter			
	1	3	6	24 timer
N-(4-[2-(2-Oxo-hexamethylenimin-1-carboxamido)--ethyl]-benzensulfonyl)-N'-cyclohexylurinstof	20	26	32	0
N-(4-[2-(2-Oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl]--benzensulfonyl)-N'-cyclohexylurinstof	30	41	34	-
N-(4-[2-(2-Oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl]-benzensulfonyl)-N'-cyclopentyl-methylurinstof	31	29	32	11
N-[4-[2-(2-Oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl]--benzensulfonyl)-N'-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2--yl-methylurinstof	25	43	40	
N-(4-[2-(2-Oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl]--benzensulfonyl)-N'-cyclohex-3-enyl-methyl-urinstof	31	29	32	11
N-(4-[2-(2-Oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl]--benzensulfonyl)-N'-cyclooctylurinstof	21	30	32	
N-(4-[2-(2-Oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl]--benzensulfonyl)-N'-3,4-dimethyl-cyclohexylurinstof	15	32	41	0

DK 156434 B

De beskrevne sulfonylurinstoffer skal fortrinsvis tjene til fremstilling af oralt indgivelige præparater til behandling af diabetes mellitus. De kan indgives som sådanne eller i form af deres salte henholdsvis i nærværelse af stoffer, som fører til en saltdannelse. Til saltdannelse kan f.eks. alkaliske midler, såsom alkalimetal- eller jordalkalimetalhydroxider, -carbonater eller -bicarbonater, tages i anvendelse. Præparaterne kan foruden sulfonylurinstoffet henholdsvis dets salt også indeholde yderligere andre virkstoffer.

I betragtning som medicinske præparater kommer fortrinsvis tabletter, som ved siden af sulfonylurinstofferne eller deres salte indeholder de sædvanlige bære- og hjælpestoffer, såsom talkum, stivelse, mælkesukker eller magnesiumstearat. Derved kan det være hensigtsmæssigt at anvende det eller de virkstoffer på formalet eller på fint udfældet form eller som blanding af disse former. Et præparat, der som virksomt stof indeholder de her omhandlede benzensulfonylurinstoffer, f.eks. en tablet eller et pulver med eller uden tilsætninger, er hensigtsmæssigt bragt på en egnet doseret form. Som dosis skal der derved vælges en sådan, som er tilpasset det anvendte benzensulfonylurinstofs virkning og den ønskede effekt. Fortrinsvis andrager doseringen ca. 0,5 til 50 mg pr. enhed, fortrinsvis 1 til 20 mg, dog kan der også anvendes doseringsenheder, der ligger over eller under, og som eventuelt skal deles eller flerdobles for indgivelsen.

De efterfølgende eksempler viser nogle af de talrige fremgangsmådevarianter, der kan anvendes til syntese af de her omhandlede sulfonylurinstoffer. De skal dog ikke være en begrænsning af den foreliggende opfindelse.

Eksempel 1

N-(4-⌈2-(2-oxo-pyrrolidin-1-carboxamido)-ethyl-benzensulfonyl)-N'-cyclohexyl-urinstof

47 g 2-oxo-pyrrolidin-1-⟨N-2-phenyl-ethyl⟩-carboxamid (smp. 88-90°C, fremstillet ud fra pyrrolidon og 2-phenyl-ethyl-isocyanat) indføres under afkøling og omrøring i 95 g chlorsulfonsyre. Derefter opvarmer man i 1 time til 50°C, og efter afkøling hælder man på is, fraskiller sulfochloridet og behandler det med koncentreret ammoniak. Sulfonamidet skilles fra ved sugning og omkrystalliseres fra butylacetat--methylglycol. Smp. 178-180°C.

5 g 4-⟨2-(2-oxo-pyrrolidin-1-carboxamido)-ethyl⟩--benzensulfonamid bringes i opløsning i 100 ml acetone med 0,65 g NaOH og vand. Under omrøring og isafkøling tilsættes dråbevis 2,3 g cyclohexylisocyanat og der efterrøres i 2 timer ved stuetemperatur. Derefter afdestillerer man størstedelen af acetonen under formindsket tryk, syrner den vandige opløsning og genfælder produktet fra fortyndet ammoniak. Det fremkomne N-(4-⟨2-(2-oxo-pyrrolidin-1-carboxamido)--ethyl-⟩benzensulfonyl)-N'-cyclohexyl-urinstof omkrystalliseres fra fortyndet ethanol og smelter ved 189-190°C.

På analog måde fås

N-(4-⟨2-(2-oxo-pyrrolidin-1-carboxamido)-ethyl⟩-benzensulfonyl)-N'-4-methyl-cyclohexyl-urinstof med smp. 179-181°C (fra fortyndet ethanol).

Eksempel 2

N-(4-⟨2-(oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl⟩-benzensulfonyl)-N'-cyclohexyl-urinstof

50,4 g piperidon-(2) og 73 g β-phenylethylisocyanat opvarmes i 2 timer til 150°C i et oliebad. Den klare smelte afkøles, behandles med petroleumsether, hvorefter krystallisatet skilles fra ved sugning, og det således opnåede 2-oxo-piperidin-1-(N-2-phenylethyl)-carboxamid omkrystalliseres fra diisopropylether, smp. 66-67°C.

49,2 g 2-oxo-piperidin-1-(N-2-phenylethyl)-carboxamid indføres portionsvis ved 30°C i 140 g chlorsulfonsyre og omrøres i 1 time ved 40°C.

Den klare, seje opløsning dryppes på is, sulfonsyrechloridet skilles fra ved sugning (smp. 134-136°C), indføres i 750 ml koncentreret ammoniak og opvarmes i 30 minutter på et dampbad.

4-⟨2-(2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl⟩-benzensulfonamidet skilles fra ved sugning og omkrystalliseres fra isopropanol, smp. 173-174°C.

3,3 g sulfonamid, 80 ml acetone og 2,8 g K_2CO_3 opvarmes i 6 timer til kogepunktet under omrøring og tilbagesvaling. Derefter tilsætter man dråbevis 1,3 g cyclohexylisocyanat og efterrører i 6 timer ved kogetemperatur.

Efter at det har stået natten over frasuger man og behandler det opnåede krystallisat med fortyndet saltsyre og frasuger igen.

Det med godt udbytte opnåede N-(4-⟨2-(2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl⟩-benzensulfonyl)-N'-cyclohexyl-urinstof genfældes fra meget fortyndet vandig ammoniak/fortyndet saltsyre og omkrystalliseres fra vandig methanol, smp. 197-199°C.

På analog måde fås N-(4-⟨2-(2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl⟩-benzensulfonyl)-N'-4-methyl-cyclohexyl-urinstof med smp. 180-182°C (fra vandig ethanol).

N-(4-⟨2-(2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl⟩-benzensulfonyl)-N'-butyl-urinstof
smp. 156-158°C (acetone/vand)

N-(4-⟨2-(2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl⟩-benzensulfonyl)-N'-cyclopentyl-urinstof
smp. 167-169°C (fra vandig methanol)

N-(4-⟨2-(2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl⟩-benzensulfonyl)-N'-isobutyl-urinstof
smp. 179-181°C (fra acetone/vand)

N-(4-⟨2-(2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl⟩-benzensulfonyl)-N'-cyclooctyl-urinstof
smp. 170-172°C (fra acetone/vand)

Eksempel 3

N-(4-⟨2-(2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl⟩-benzensulfonyl)-N'-3,4-dimethyl-cyclohexyl-urinstof

2,3 g N-(4-⟨2-(2-oxo-piperidin-carboxamido)-ethyl⟩--benzensulfonyl)-carbaminsyre-methylester (smp. 167-169°C, fremstillet ud fra det tilsvarende sulfonamid med chlormyresyremethylester og acetone i nærværelse af kaliumcarbonat), 50 ml dioxan og 0,8 g 3,4-dimethyl-cyclohexylamin opvarmes til kogepunktet i 1 time under tilbagesvaling. Opløsningsmidlet fradestilleres under formindsket tryk, remanensen genfældes fra meget fortyndet ammoniak/fortyndet saltsyre og det med godt udbytte opnåede N-(4-⟨2-(2-oxo-piperidin--1-carboxamido)-ethyl⟩-benzensulfonyl)-N'-3,4-dimethyl-cyclohexyl-urinstof omkrystalliseres fra acetone/vand, smp. 139-141°C.

På analog måde fås
N-(4-⟨2-(2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl⟩-benzensulfonyl)-N'-cyclopentyl-methyl-urinstof
smp. 172-174°C (fra acetone/vand)

N-(4-<2-(2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl>benzen sulfonyl)-N'-nortricyclyl-urinstof
smp. 179-181°C (fra acetone/vand)

N-(4-<2-(2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl>-benzen-sulfonyl)-N'-bicyclo[2.2.1.]hept-5-en-2-yl-methyl-urinstof
smp. 184-186°C (fra acetone/vand)

N-(4-<2-(2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl>-benzen-sulfonyl)-N'-hexyl-urinstof
smp. 142-144°C (fra acetone/vand)

N-(4-<2-(2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl>-benzen-sulfonyl)-N'-3-methyl-cyclopentyl-urinstof
smp. 166-168°C (fra acetone/vand)

N-(4-<2-(2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl>-benzen-sulfonyl)-N'-cyclohex-3-enyl-methyl-urinstof (x 1/2 H_2O)
smp. 136-138°C (fra acetone/vand)

N-(4-<2-(2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl>-benzen-sulfonyl)-N'-4-isopropyl-cyclohexyl-urinstof
smp. 158-160°C (fra acetone/vand)

Eksempel 4

N-(4-⟨2-(2-oxo-hexamethylenimin-1-carboxamido)-ethyl⟩-benzensulfonyl)-N'-cyclohexyl-urinstof

28,2 g caprolactam og 37 g 2-phenyl-ethylisocyanat opvarmes i 2 timer til 150°C i et oliebad, hvorefter reaktionsblandingen hældes på vand, og 2-oxo-hexamethylenimin-1-(N-2-phenylethyl)-carboxamidet fraskilles ved sugning, tørres og omkrystalliseres fra petroleumsæther, smp. 65-67°C.

43 g 2-oxo-hexamethylenimin-1-(N-2-phenylethyl)-carboxamid indføres portionsvis i 80 ml chlorsulfonsyre ved ca. 30°C. Der efterrøres i 1 time ved 50°C og afkøles, hvorpå reaktionsblandingen dryppes på isvand. Til det fedtede udfældede sulfonsyrechlorid sættes 300 ml koncentreret ammoniak, og der opvarmes i 30 minutter på et dampbad.

Det opnåede sulfonamid fraskilles ved sugning og tørres. Smp. 176-178°C (fra fortyndet methanol).

3,4 g 4-⟨2-(2-oxo-hexamethylenimin-1-carboxamido)-ethyl⟩-benzensulfonamid, 150 ml acetone og 2,8 g K_2CO_3 opvarmes i 6 timer til kogepunktet under omrøring og tilbagesvaling. Derefter tildrypper man 1,3 g cyclohexylisocyanat og efterrører i 6 timer ved kogetemperatur.

Urinstoffets K-salt fraskilles ved sugning og opløses i vand, hvorpå opløsningen filtreres, og filtratet syrnes med fortyndet saltsyre. Det med godt udbytte opnåede sulfonylurinstof fraskilles ved sugning, genfældes fra meget fortyndet vandig ammoniak/fortyndet saltsyre og omkrystalliseres fra ethanol. Smp. 179-181°C.

På analog måde fås

N-(4-⟨2-(2-oxo-hexamethylenimin-1-carboxamido)-ethyl⟩-benzensulfonyl)-N'-4-methyl-cyclohexyl-urinstof

med smp. 181-182°C (fra acetone/vand)

N-(4-⟨2-(2-oxo-hexamethylenimin-1-carboxamido)-ethyl⟩-benzensulfonyl)-N'-butyl-urinstof

med smp. 117-119°C (fra ethanol)

N-(4-⟨2-(2-oxo-hexamethylenimin-1-carboxamido)-ethyl⟩-benzensulfonyl)-N'-4-ethyl-cyclohexylurinstof med smp. 162-164°C (fra fortyndet acetone)

N-(4-⟨2-(2-oxo-hexamethylenimin-1-carboxamido)-ethyl⟩-benzensulfonyl)-N'-3-methyl-cyclopentylurinstof med smp. 161-163°C (fra fortyndet acetone)

Eksempel 5

N-(4-⟨2-(2-oxo-hexamethylenimin-1-carboxamido)-ethyl⟩-benzensulfonyl)-N'-cyclopentyl-urinstof

4 g N-(4-⟨2-(2-oxo-hexamethylenimin-1-carboxamido)-ethyl⟩-benzensulfonyl)-carbaminsyre-methylester (smp. 146-148°C, fremstillet ud fra sulfonamid med chlormyresyre-methylester og kaliumcarbonat i acetone ved kogetemperatur). 100 ml dioxan og 0,9 g cyclopentylamin opvarmes i 1 time til kogepunktet under tilbagesvaling. Opløsningsmidlet fradestilleres i vakuum, og remanensen genfældes fra meget fortyndet vandig ammoniak/fortyndet saltsyre. Det med godt udbytte opnåede N-(4-⟨2-(2-oxo-hexamethylenimin-1-carboxamido)-ethyl⟩-benzensulfonyl)-N'-cyclopentyl-urinstof fraskilles ved sugning og omkrystalliseres fra acetone/vand. Smp. 148-150°C.

På analog måde fås

N-(4-⟨2-(2-oxo-hexamethylenimin-1-carboxamido)-ethyl⟩-benzensulfonyl)-N'-hexyl-urinstof smp. 142-144°C (fra acetone/vand)

N-(4-⟨2-oxo-hexamethylenimin-1-carboxamido)-ethyl⟩-benzensulfonyl)-N'-4-isopropyl-cyclohexyl-urinstof med smp. 173-175°C (fra fortyndet acetone)

Eksempel 6

N-(4-⟨2-(1-oxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isoquinolin-2-carboxamido)-ethyl⟩-benzensulfonyl)-N'-cyclohexyl-urinstof

1,9 g 4-(2-⟨1-oxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isoquinolin-2-carboxamido⟩-ethyl)-benzensulfonamid (smp. 140-142°C, fremstillet ud fra 1-oxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isoquinolin-2-(N-2-phenylethyl)-carboxamid [smp. 47°C, opnået ved reaktion af 1-oxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isoquinolin og phenylethylisocyanat] med chlorsulfonsyre og omsætning af det opnåede sulfochlorid med ammoniak) røres i 80 ml acetone efter tilsætning af 1,4 g formalet potaske i 4 timer under tilbagesvaling. Efter en kort afkøling tildrypper man en opløsning af 0,7 g cyclohexylisocyanat i en smule acetone og efterrører i yderligere 4 timer under tilbagesvaling. Suspensionen inddampes, hvorpå remanensen bringes i opløsning med vand, og opløsningen syrnes med 2 N saltsyre. Bundfaldet fraskilles ved sugning og omkrystalliseres fra ethanol efter genfældning fra en fortyndet ammoniakopløsning med 2 N saltsyre. Det således opnåede N-(4-⟨2-(1-oxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isoquinolin-2-carboxamido)-ethyl⟩-benzensulfonyl)-N'-cyclohexylurinstof smelter ved 176-177°C.

På analog måde fås

N-(4-⟨2-(1-oxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isoquinolin-2-carboxamido)-ethyl⟩-benzensulfonyl)-N'-(4-methyl-cyclohexyl)-urinstof

med smp. 180-182°C (fra ethanol)

Eksempel 7

N-(4-<2-(1-oxo-hexahydro-isoindolin-2-carboxamido-
-ethyl>-benzensulfonyl)-N'-cyclohexyl-urinstof

2,74 g 4-(2-<1-oxo-hexahydro-isoindolin-2-carbox-amido>-ethyl)-benzensulfonamid (smp. 145-147°C, fremstillet af 1-oxo-hexahydro-isoindolin-2-yl-(N-2-phenylethyl)-carboxamid [smp. 65-68°C, opnået ved reaktion af 1-oxo-hexahydro-isoindolin og phenylethylisocyanat] med chlorsulfonsyre og omsætning af det opnåede sulfochlorid med ammoniak) røres i 50 ml acetone og 25 ml dioxan efter tilsætning af 2,1 g formalet potaske i 3 timer under tilbagesvaling. Efter en kort afkøling tildrypper man en opløsning af 1,1 g cyclohexylisocyanat i en smule acetone og holder det under tilbagesvaling i yderligere 4 timer. Den afkølede suspension koncentreres i vakuum, hvorpå remanensen opløses i vand, og opløsningen syrnes med 2 N saltsyre. Bundfaldet genfældes, efter frasugning, fra en fortyndet ammoniakopløsning med 2 N saltsyre og omkrystalliseres fra ethanol. Det således fremstillede N-(4-<2-(1-oxo-hexahydro-isoindolin-2-carboxamido)-ethyl>-benzensulfonyl)-N'-cyclohexyl-urinstof smelter ved 139-140°C.

På analog måde fås

N-(4-<2-(1-oxo-hexahydro-isoindolin-2-carboxamido)-
-ethyl>-benzensulfonyl)-N'-(4-methyl-cyclohexyl)-urinstof

med smp. 153-155°C (fra ethanol)

Eksempel 8

N-(4-〈2-(4-methyl-2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl〉-benzensulfonyl)-N'-cyclohexyl-urinstof

På tilsvarende måde som beskrevet i eksempel 2 får man ud fra 4-methyl-2-oxo-piperidin og 2-phenylethylisocyanat 4-methyl-2-oxo-piperidin-1-(N-2-phenylethyl)-carboxamid med smp. 63°C. Ud fra dette får man med chlorsulfonsyre 4-〈2-(4-methyl-2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl〉-benzensulfochlorid med smp. 99-101°C, heraf fås med ammoniak det tilsvarende sulfonamid med smp. 149-151°C, og heraf fås med cyclohexylisocyanat N-(4-〈2-(4-methyl-2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl〉-benzensulfonyl)-N'-cyclohexyl-urinstof med smp. 177-178°C (fra fortyndet acetone)

På analog måde fås ud fra sulfonamid N-(4-〈2-(4-methyl-2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl〉-benzensulfonyl)-N'-4-methylcyclohexyl-urinstof med smp. 190-191°C (fra fortyndet acetone)

N-(4-〈2-(4-methyl-2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl〉-benzensulfonyl)-N'-butyl-urinstof med smp. 159-161°C (fra fortyndet acetone)

N-(4-〈2-(4-methyl-2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl〉-benzensulfonyl)-N'-4-ethyl-cyclohexyl-urinstof med smp. 178-180°C (fra fortyndet methanol)

N-(4-〈2-(4-methyl-2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl〉-benzensulfonyl)-N'-4-methyl-cyclohex-3-enyl-urinstof med smp. 173-175°C (fra fortyndet acetone)

Eksempel 9

N-(4-<2-(4-methyl-2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl>-benzensulfonyl)-N'-cyclopentyl-urinstof

På tilsvarende måde som beskrevet i eksempel 3 får man ud fra N-(4-<2-(4-methyl-2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl>-benzensulfonyl)-carbaminsyremethylester (smp. 137-139°C, fremstillet ud fra det i eksempel 8 nævnte 4<-2-(4-methyl-2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl>-benzensulfonamid ved omsætning med chlormyresyremethylester)

N-(4-<2-(4-methyl-2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl>-benzensulfonyl)-N'-cyclopentyl-urinstof
med smp. 177-179°C (fra fortyndet methanol)

N-(4-<2-(4-methyl-2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl>-benzensulfonyl)-N'-4-isopropylcyclohexyl-urinstof
med smp. 171-173°C (fra methanol)

N-(4-<2-(4-methyl-2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl>-benzensulfonyl)-N'-cycloheptyl-urinstof
med smp. 142-143°C (fra fortyndet ethanol)

N-(4-<2-(4-methyl-2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl>-benzensulfonyl)-N'-3-methyl-cyclopentyl-urinstof
med smp. 145-147°C (fra fortyndet acetone)

N-(4-<2-(4-methyl-2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl>-benzensulfonyl)-N'-bicyclo[2.2.1.]-hep-5-ten-2-yl-methyl-urinstof
med smp. 164-166°C (fra fortyndet acetone)

N-(4-<2-(4-methyl-2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl>-benzensulfonyl)-N'-3-methyl-cyclopentylmethyl-urinstof
med smp. 152-154°C (fra fortyndet acetone)

N-(4-<2-(4-methyl-2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl>-benzensulfonyl)-N'-adamantyl-urinstof
med smp. 176-178°C (fra fortyndet acetone)

Eksempel 10

N-(4-<2-(3-butyl-4-methyl-2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl>-benzensulfonyl)-N'-cyclohexyl-urinstof

3-butyl-4-methyl-2-oxo-piperidin (smp. 95-98°C, fremstillet analogt med DE-OS nr. 10 23 464) omsættes analogt med eksempel 2 med phenylethylisocyanat til dannelse af 3-butyl-4-methyl-2-oxo-piperidin-1-(N-2-phenylethyl)-carboxamid. Dette omsættes som råprodukt med chlorsulfonsyre til dannelse af sulfochlorid, og sulfochloridet omsættes med ammoniak til dannelse af 4-(2-<3-butyl-4-methyl-2-oxo-piperidin-1-carboxamido>-ethyl)-benzensulfonamid, smp. 165-167°C, og heraf opnås med cyclohexylisocyanat N-(4-<2-(3-butyl-4-methyl-2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl>-benzensulfonyl)-N'-cyclohexyl-urinstof med smp. 123-125°C (fra methanol).

På analog måde fås ud fra sulfonamid N-(4-<2-(3-butyl-4-methyl-2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl>-benzensulfonyl)-N'-4-methyl-cyclohexyl-urinstof med smp. 131-133°C (fra methanol)

Eksempel 11

N-(4-<2-(3,4-dimethyl-2-oxo-3-pyrrolin-1-carboxamido)-ethyl>-benzensulfonyl)-N'-cyclohexyl-urinstof

På tilsvarende måde som beskrevet i eksempel 2 får man ud fra 3,4-dimethyl-2-pyrrolon og 2-phenylethylisocyanat 3,4-dimethyl-2-oxo-3-pyrrolin-1-(N-2-phenylethyl)-carboxamid med smp. 132-134°C, deraf fås med chlorsulfonsyre sulfochlorid med smp. 189-190°C, af sulfochloridet fås med ammoniak sulfonamid med smp. 232-234°C, og af sulfonamidet fås med cyclohexylisocyanat N-(4-<2-(3,4-dimethyl-2-oxo-3-pyrrolin-1-carboxamido)-ethyl>-benzensulfonyl)-N'-cyclohexyl-urinstof med smp. 200-202°C (fra methanol-dioxan)

På analog måde får man fra sulfonamid

N-(4-⟨2-(3,4-dimethyl-2-oxo-3-pyrrolin-1-carboxamido)-ethyl⟩-benzensulfonyl)-N'-4-methyl-cyclohexyl-urinstof med smp. 208-210°C (fra fortyndet methanol)

N-(4-⟨2-(3,4-dimethyl-2-oxo-3-pyrrolin-1-carboxamido)-ethyl⟩-benzensulfonyl)-N'-butyl-urinstof med smp. 198-200°C (fra methanol-dioxan)

Eksempel 12

N-(4-⟨2-(4-methyl-2-oxo-3-pyrrolin-1-carboxamido)-ethyl⟩-benzensulfonyl)-N'-cyclohexyl-urinstof

På tilsvarende måde som beskrevet i eksempel 2 får man ud fra 4-methyl-2-pyrrolon og 2-phenylethylisocyanat 4-methyl-2-oxo-3-pyrrolin-1-(N-2-phenylethyl)-carboxamid med smp. 94-96°C, deraf fås med chlorsulfonsyre sulfochlorid med smp. 193-195°C, fra sulfochloridet fås sulfonamid med smp. 196-198°C og fra sulfonamidet fås med cyclohexylisocyanat

N(-4-⟨2-(4-methyl-2-oxo-3-pyrrolin-1-carboxamido)-ethyl⟩-benzensulfonyl)-N'-cyclohexyl-urinstof med smp. 195-197°C (fra fortyndet methanol-dioxan)

På analog måde fås fra sulfonamidet

N-(4-⟨2-(4-methyl-2-oxo-3-pyrrolin-1-carboxamido)-ethyl⟩-benzensulfonyl)-N'-4-methyl-cyclohexyl-urinstof med smp. 199-201°C (fra fortyndet dioxan)

N-(4-⟨2-(4-methyl-2-oxo-3-pyrrolin-1-carboxamido)-ethyl⟩-benzensulfonyl)-N'-butyl-urinstof med smp. 189-191°C (fra fortyndet methanol-dioxan)

Eksempel 13

N-(4-⟨2-(2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-propyl⟩-benzensulfonyl)-N'-cyclohexyl-urinstof

1,6 g 4-⟨2-(2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-propyl⟩-benzensulfonamid (smp. 165-167°C, fremstillet ud fra 4-(2-amino-propyl)-benzensulfonamid og 2-oxo-piperidin-1-carboxylsyrechlorid, som igen kan opnås fra Na-forbindelsen af 2-oxo-piperidin og phosgen) opvarmes i 100 ml acetone med 2 g formalet kaliumcarbonat i flere timer under omrøring i en tilbagesvaler til kogepunktet. Derefter tilsætter man 0,6 g cyclohexylisocyanat og koger videre i 6 timer ved tilbagesvaling. Derefter afdamper man acetonen under formindsket tryk, behandler remanensen med vand og saltsyre, frasuger og genfælder fra fortyndet ammoniak. N-(4-⟨2-(2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-propyl⟩-benzensulfonyl)-N'-cyclohexyl-urinstof omkrystalliseres fra fortyndet ethanol og smelter ved 176-177°C.

Eksempel 14

N-(4-⟨2-(4-methyl-2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl⟩-benzensulfonyl)-N'-cyclohexyl-urinstof

1,2 g N-(4-⟨2-(4-methyl-2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl⟩-benzensulfonyl)-N'-cyclohexyl-thiourinstof (smp. 179-181°C, fremstillet ud fra 4-⟨2-(4-methyl-2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl⟩-benzensulfonamid og cyclohexylsennepsolie i acetone i nærværelse af potaske) opløses i 75 ml acetone og 10 ml vand. Til opløsningen sætter man ved 0°C en opløsning af 0,1 g natriumnitrit i 5 ml vand, derefter tildrypper man 0,8 ml 5 N eddikesyre og efterrører i 2 timer ved 0°C. Derefter afdamper man acetonen under formindsket tryk, fraskiller produktet ved sugning og genfælder fra fortyndet ammoniak.

Efter omkrystallisationen fra fortyndet ammoniak smelter N-(4-⟨2-(4-methyl-2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl⟩-benzensulfonyl)-N'-cyclohexyl-urinstoffet ved 176-178°C og giver ingen smeltepunktsdepression med det ifølge eksempel 8 fremstillede produkt.

Eksempel 15

N-(4-⟨2-(4-methyl-2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl⟩-benzensulfonyl)-N'-cyclohexyl-urinstof

0,5 g N-(4-⟨2-(4-methyl-2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl⟩-benzensulfonyl)-N'-cyclohexyl-isourinstofmethylether (smp. 138-140°C, fremstillet ved afsvovling af N-(4-⟨2-(4-methyl-2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl⟩-benzensulfonyl)-N'-cyclohexyl-thiourinstof med kviksølvoxid i nærværelse af methanol) opløses i 5 ml dioxan og opvarmes kort på et dampbad med 2 ml koncentreret saltsyre. Derefter sætter man vand til reaktionsblandingen, frasuger, genfælder fra fortyndet ammoniak og omkrystalliserer fra fortyndet acetone

Det opnåede N-(4-⟨2-(4-methyl-2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl⟩-benzensulfonyl)-N'-cyclohexyl-urinstof smelter ved 176-178°C og giver ingen smeltepunktsdepression med det ifølge eksempel 8 opnåede stof.

Eksempel 16

N-(4-⟨2-(4-methyl-2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl⟩-benzensulfonyl)-N'-cyclohexyl-urinstof

Til 0,5 g N-(4-⟨2-(4-methyl-2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl⟩-benzensulfonyl)-N'-cyclohexyl-isothiourinstofmethylether (smp. 167-169°C, fremstillet ved methylering af N-(4-⟨2-(4-methyl-2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl⟩-benzensulfonyl)-N'-cyclohexyl-thiourinstof med methyliodid) i 30 ml tetrahydrofuran sættes 2 ml 2 N NaOH, og det opvarmes i nogle minutter på et dampbad. Derefter fortynder man med vand, fradestillerer tetrahydrofuran under formindsket tryk og syrner med fortyndet saltsyre. Det fremkomne produkt fraskilles ved sugning, genfældes fra fortyndet ammoniak og omkrystalliseres fra fortyndet acetone. Det opnåede N-(4-⟨2-(4-methyl-2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl⟩-benzensulfonyl)-N'-cyclohexyl-urinstof smelter ved 175-177°C og giver ingen smeltepunktsdepression med det ifølge eksempel 8 opnåede stof.

Eksempel 17

N-(4-〈2-(4-methyl-2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl〉-benzensulfonyl)-N'-cyclohexyl-urinstof

1,6 g N-(4-〈2-amino〉-benzensulfonyl)-N'-cyclohexyl-urinstof bringes i opløsning med 0,2 g natriumhydroxid i 10 ml vand og 50 ml acetone. Til denne opløsning drypper man under omrøring og isafkøling en opløsning af 0,85 g 4-methyl-2-oxo-piperidin-1-carboxylsyrechlorid (fremstillet ved omsætning af natriumforbindelsen af 4-methyl-2-oxo-piperidin med phosgen) i 20 ml acetone og efterrører i 2 timer ved stuetemperatur. Derefter bortdamper man acetonen under formindsket tryk, syrner, frasuger, genfælder produktet fra fortyndet ammoniak og omkrystalliserer fra fortyndet acetone. Det opnåede N-(4-〈2-(4-methyl-2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl〉-benzensulfonyl)-N'-cyclohexyl-urinstof smelter ved 177-178°C og er identisk med det ifølge eksempel 8 opnåede produkt.

Eksempel 18

N-(4-〈2-(4-methyl-2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl〉-benzensulfonyl)-N'-butyl-urinstof

0,6 g 4-〈2-(4-methyl-2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl〉-benzensulfinsyre (råprodukt med smp. 113-115°C, fremstillet ved omsætning af 4-〈2-(4-methyl-2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl〉-benzensulfochlorid med natriumsulfit) og 0,3 g N-hydroxy-N'-butyl-urinstof opløses i 50 ml dioxan. Til denne opløsning drypper man 0,4 g thionylchlorid i 10 ml dioxan og opvarmer i 2 timer til 60°C. Derefter afdampes opløsningsmidlet under formindsket tryk, til remanensen sættes vand, det fedtede stof fraskilles og genfældes fra ammoniak.

Det opnåede
N-(4-〈2-(4-methyl-2-oxo-piperidin-1-carboxamido)-ethyl〉-benzensulfonyl)-N'-butyl-urinstof smelter ved 155-157°C og giver ingen smeltepunktsdepression med det ifølge eksempel 8 opnåede stof.

Eksempel 19

N-(4-〈2-(3-ethyl-4-methyl-2-oxo-3-pyrrolin-1-carboxamido)-ethyl〉-benzensulfonyl)-N'-cyclohexyl-urinstof

På tilsvarende måde som beskrevet i eksempel 2 får man fra 3-ethyl-4-methyl-2-pyrrolon og 2-phenylethylisocyanat 3-ethyl-4-methyl-2-oxo-3-pyrrolin-1-(N-2-phenylethyl)-carboxamid med smp. 106-108°C. Deraf fås med chlorsulfonsyre sulfochlorid med smp. 172-175°C, ud fra sulfochloridet fås med ammoniak sulfonamid med smp. 180-182°C, og ud fra sulfonamidet fås med cyclohexylisocyanat
N-(4-〈2-(3-ethyl-4-methyl-2-oxo-3-pyrrolin-1-carboxamido)-ethyl〉-benzensulfonyl)-N'-cyclohexyl-urinstof
med smp. 185-187°C (fra fortyndet acetone)

På analog måde fås fra sulfonamidet
N-(4-〈2-(3-ethyl-4-methyl-2-oxo-pyrrolin-1-carboxamido)-ethyl〉-benzensulfonyl)-N'-4-methyl-cyclohexyl-urinstof
med smp. 168-170°C (fra fortyndet acetone)

N-(4-〈2-(3-ethyl-4-methyl-2-oxo-3-pyrrolin-1-carboxamido)-ethyl〉-benzensulfonyl)-N'-butyl-urinstof
med smp. 151-153°C (fra methanol)

Eksempel 20

N-(4-〈2-(3-butyl-4-methyl-2-oxo-3-pyrrolin-1-carboxamido)-ethyl〉-benzensulfonyl)-N'-cyclohexyl-urinstof

På tilsvarende måde som beskrevet i eksempel 2 får man fra 3-butyl-4-methyl-2-oxo-pyrrolon (smp. 95-97°C, fremstillet analogt med A. 598, 198 (1956)) og 2-phenylethylisocyanat 3-butyl-4-methyl-2-oxo-3-pyrrolin-1-(N-2-phenylethyl)-carboxamid med smp. 90-91°C. Ud fra dette fås med chlorsulfonsyre sulfochlorid, fra det rå sulfochlorid fås med ammoniak sulfonamid med smp. 132-134°C, og fra sulfonamidet fås med cyclohexylisocyanat N-(4-〈2-(3-butyl-4-methyl-2-oxo-3-pyrrolin-1-carboxamido)-ethyl〉-benzensulfonyl)-N'-cyclohexyl-urinstof med smp. 173-175°C (fra fortyndet methanol)

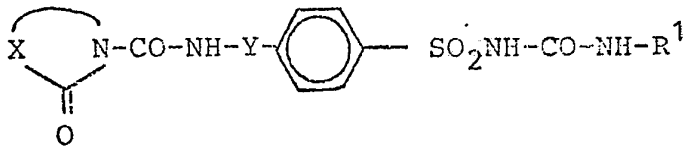
På analog måde fås ud fra sulfonamidet N-(4-〈2-(3-butyl-4-methyl-2-oxo-3-pyrrolin-1-carboxamido)-ethyl〉-benzensulfonyl)-N'-4-methyl-cyclohexyl-urinstof med smp. 178-180°C (fra fortyndet methanol)

N-(4-〈2-(3-butyl-4-methyl-2-oxo-3-pyrrolin-1-carboxamido)-ethyl〉-benzensulfonyl)-N'-butyl-urinstof med smp. 127-129°C (fra fortyndet methanol)

På analog måde fås ud fra det i eksempel 11 nævnte sulfonamid N-(4-〈2-(3,4-dimethyl-2-oxo-3-pyrrolin-carboxamido)-ethyl〉-benzensulfonyl)-N'-4-ethyl-cyclohexyl-urinstof med smp. 203-205°C (fra methanol-dioxan).

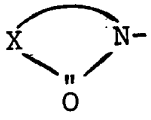
P a t e n t k r a v.

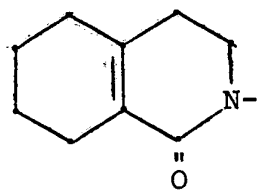
Analogifremgangsmåde til fremstilling af sulfonylurinstoffer med den almene formel



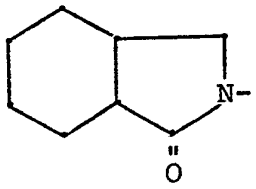
hvori

X betyder alkylen eller alkenylen med 3-6 carbonatomer, eventuelt substitueret med indtil 3 alkylgrupper med hver især 1-4 carbonatomer eller en phenylgruppe,

eller gruppen  betyder



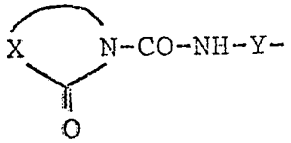
eller



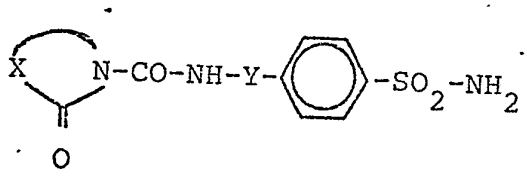
Y betyder alkylen med 2-3 carbonatomer,

R^1 betyder alkyl med 4-6 carbonatomer, cycloalkyl, alkylcycloalkyl, dialkylcycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl eller alkylcycloalkenyl med hver især 4-9 carbonatomer, methylcyclopentylmethyl, cyclohexenylmethyl, chlorcyclohexyl, methoxycyclohexyl, bicycloheptyl, bicycloheptenyl, bicycloheptylmethyl, bicycloheptenylmethyl, bicyclooctyl, nortricyclyl, adamantyl eller benzyl, eller deres fysiologisk acceptable salte, k e n d e t e g n e t ved, at man

a) omsætter med gruppen

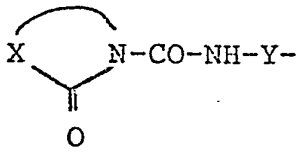


i 4-stilling substituerede benzensulfonyl-isocyanater, -carbaminsyreestere, -thiolcarbaminsyreestere, -urinstoffer, -semicarbazider eller -semicarbazoner med en amin R^1-NH_2 eller dens salte eller omsætter sulfonamider med formlen

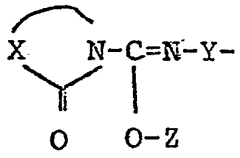


eller deres salte med R^1-substituerede isocyanater, carbaminsyreestere, thiolcarbaminsyreestere, carbaminsyrehalogenider eller urinstoffer,

b) spalter med gruppen

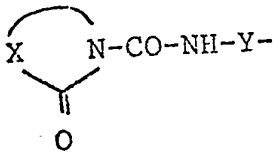


i 4-stilling substituerede benzensulfonyl-isourinstofethere, -isothiourinstofethere, -parabansyrer eller -halogenmyresyreamidiner eller spalter med gruppen



hvor Z betyder alkyl med 1-2 carbonatomer, i 4-stilling substituerede benzensulfonylurinstoffer,

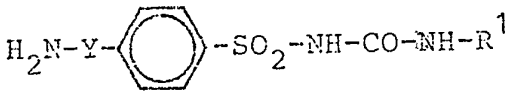
c) i med



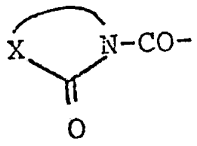
i 4-stilling substituerede benzensulfonylthiourinstoffer erstatter svovlatomet med oxygen,

d) oxiderer tilsvarende benzensulfinyl- eller -sulfenylurinstoffer,

e) i benzensulfonylurinstoffer med formlen



eventuelt trinvis, indfører gruppen



f) omsætter tilsvarende substituerede benzensulfonylhalogenider med R^1-substituerede urinstoffer eller deres alkalimetalsalte eller omsætter tilsvarende substituerede benzensulfinsyrehalogenider eller, i nærværelse af sure kondensationsmidler, også omsætter tilsvarende substituerede sulfinsyrer eller deres alkalimetalsalte med N-R^1-N'-hydroxy-urinstof og eventuelt til saltdannelse behandler reaktionsprodukterne med alkaliske midler.