

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningskrift nr. 118550

Int. Cl. C 07 c 143/78
C 07 c 143/78

Kl. 12 o-17/03
12 o-25

Patentsøknad nr. 160 301 Inngitt 2. XI 1965

Løpedag 17. X 1964

Søknaden alment tilgjengelig fra 1. VII 1968

Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 12. I 1970

Prioritet begjært fra: 19. X-63, 20. II-, 21. V-, og 26. VI-64
Tyskland, nr. F 41 042, F 42 062, F 42 933 og F 43 268

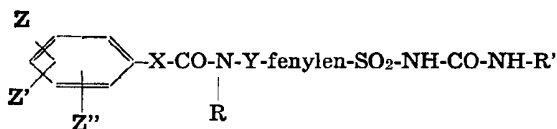
FARBWERKE HOECHST AG. vormalt Meister Lucius & Brüning,
Postfach 80 03 20, 6230 Frankfurt/Main, 80, Tyskland.

Oppfinnere: Helmut Weber, Rauenthaler Weg 14, Frankfurt/Main,
Walter Aumüller, Am Fließergarten 17, Kelkheim/Taunus,
Rudi Weyer, Johannes-Allee 41, Frankfurt/Main,
Karl Muth, Altkönigstrasse 11, Kelkheim/Taunus, og
Felix Helmut Schmidt, Lucas-Cranachstrasse 23, Mannheim-Neuostheim, Tyskland.

Fullmektig: Mag. scient. Knud-Henry Lund.

Fremgangsmåte til fremstilling av terapeutisk aktive benzolsulfonylurinstoffer.

Oppfinnelsen vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive benzolsulfonylurinstoffer med formel



hvor i fenylengruppen kan være substituert med klor i 4-stilling,

R betyr hydrogen, lavere alkyl eller lavere fenylalkyl,

R' betyr a) alkyl, alkenyl, eller merkaptalkyl med 2—6 karbonatomer,
b) lavere fenylalkyl, fenylcyklopropyl,
c) lavere cykloheksylalkyl, cykloheptylmetyl, cykloheptyletyl eller cyklooktylmetyl,

d) endoalkylencykloheksyl, endoalkylen-cykloheksenyl, endoalkylencykloheksylmetyl eller endoalkylen-cykloheksenylmetyl med 1—2 endoalkylen-karbonatomer,
e) lavere alkylcykloheksyl, lavere alkoksycykloheksyl,
f) cykloalkyl med 5—8 karbonatomer,
g) cykloheksenyl, cykloheksenylmetyl,
h) tienyl.

X betyr en enkel kjemisk binding eller et broledd bestående av en mettet eller umettet, rett eller forgrenet hydrokarbonkjede med 1—6 karbonatomer og eventuelt en -O- eller -S-gruppe,

Y betyr en mettet, rett eller forgrenet hydrokarbonkjede med 1—4 karbonatomer,

Z betyr hydrogen, lavere alkyl, lavere alkoksy, halogen, cykloalkoksy med 5—6 karbonatomer, cykloheksyl, laverealkylmerkapt,

fenyl, lavere fenylalkyl, lavere acyl, benzoyl, trifluormetyl, hydroksy, lavere acyl-oksyl, benzyloksy, karboksy, lavere karbalkoksyl.

Z' betyr hydrogen eller når Z er hydrogen, hydroksy, alkyl, alkoksyl eller halogen, betyr Z' også lavere alkyl, lavere alkoksyl eller halogen eller Z og Z' betyr sammen metylendioksygruppen $-O-CH_2-O-$.

Z'' betyr hydrogen, eller når Z og Z' begge betyr alkyl, kan Z'' bety lavere alkyl eller deres salter.

I de følgende og forestående definisjoner betyr «lavere alkyl» alltid et slikt med 1—4 karbonatomer i retlinjet eller forgrenet kjede. «Lavere acyl» betyr en acylrest (organisk syrerest) med inntil 4 karbonatomer, fortrinnsvis en retlinjet eller forgrenet alkanoylrest av tilsvarende kjedelengde.

Tilsvarende de ovenfor gitte definisjoner kan R eksempelvis bety metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert. butyl, benzyl, α - eller β -fenyletyl, β -, α - eller γ -fenylpropyl. Forbindelser hvori R er metyl eller benzyl, eller spesielt slike hvori R betyr hydrogen er foretrukket.

R' kan eksempelvis bety etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sek. butyl, retlinjede eller forgrenet amyl (pentyl), heksyl, heptyl eller oktyl, de til de nevnte hydrokarbonrester tilsvarende rester med en etylenisk dobbeltbinding som allyl eller krotyl, videre slike alkyler med 2—6 karbonatomer, som dessuten har en merkaptogruppe som β -merkaptotetyl eller høyere merkaptotalkyler. Videre kan det som R' komme på tale benzyl, α -fenyl-etyl, β -fenyl-etyl, α -, β - eller γ -fenylpropyl eller fenylbutyl.

Spesielt foretrekkes slike forbindelser fremstilt ifølge oppfinnelsen som som R' inneholder syklopentyl, sykloheksyl, sykloheptyl, syklooktyl, metylsykloheksyl, etylsykloheksyl, propyl- og isopropylsykloheksyl, metoksy- og isopropoksy-sykloheksyl, idet alkyl- resp. alkoksyl-gruppene kan foreligge i 2-, 3- eller fortrinnsvis i 4-stilling og nemlig såvel i cis- som også i trans-stilling. Sykloheksylmetyl- α - eller β -sykloheksyletyl, sykloheksylpropyl, endometylen-sykloheksyl, endoetylen-sykloheksyl, endometylen-sykloheksylmetyl, endoetylen-sykloheksylmetyl, endometylen-sykloheksylmetyl, α - eller β -fenylsyklopropyl såvel i cis- som også i trans-form.

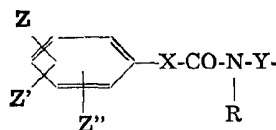
X er definisjonsmessig en enkel kjemisk binding eller et broledd av 1—6 karbonatomer, som tilhører en hydrokarbonkjede og eventuelt en av gruppene $-O-$ eller $-S-$. Disse sistnevnte grupperinger kan såvel avbryte hydrokarbonkjeden som også stå mellom denne og fenylkjernen eller mellom hydrokarbonkjeden og karbonylgruppen. Følgelig kan det som X eksempelvis nevnes: $-CH_2-$, CH_2-CH_2- , $-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $CH_2-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-CH(C_2H_5)-$, $-C(C_2H_5)_2-$, $-C(CH_3)(C_2H_5)-$ såvel tilsvarende retlinjede eller forgrenede pentylen- eller heksylenbroer, videre umettede ledd som $-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-C(CH_3)=CH-$, $-CH=C(CH_3)-$ eller høyere ledd av tilsvarende oppbygning, som også kan ha flere dobbeltbindinger. Eksempler

for ledd, som dessuten inneholder en av de ovennevnte heterogrupper er $-O-CH_2-$, $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-O-CH(CH_3)-$, $-CH_2-O-$, $-S-CH_2-$, $-S-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-S-CH_2-$, $-S-CH(CH_3)-$.

Y betyr hydrokarbonrest med 1—4 karbonatomer, som kan være retlinjet eller forgrenet. Som eksempler kan det nevnes de i ovenstående avsnitt for X definerte ledd, såvidt de faller under den generelle definisjon av Y.

Eksempler for substituenten Z er metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-, iso- eller tert.-butyl såvel som de tilsvarende alkoksylgrupper, fluor, klor, brom, jod, sykloheksyl, syklopentyl, metyl-, etyl-, propyl- eller butyl-merkaptotetyl, med retlinjet eller forgrenede alkylrester, fenyl, fenyletyl, fenylpropyl, acetyl, propionyl, butyryl, acetoksy, propionyl, butyryl, karbometoksy, karboetoksy, karbopropoksy, metylkarbamyl, etylkarbamyl, dimetyl- eller dietylkarbamyl.

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er karakterisert ved at man omsetter benzol- eller 4-klorbenzolsulfonamider som i benzolkjernen er substituert med en substituent med den generelle formel



eller deres salter med R'-substituerte isocyanater, karbaminsyreestere, tiokarbaminsyreestere, karbaminsyrehalogenider eller urinstoffer, hvor R, R', X, Y, Z, Z' og Z'' betyr det samme som nevnt ovenfor, og eventuelt behandler fremgangsmåteproduktene med alkaliske midler for saltdannelse.

Andre fremgangsmåter er beskrevet i utl. skrifter 118.548, 118.551—118.556.

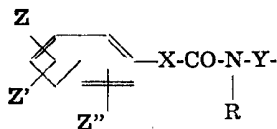
Alt etter naturen for leddene Z, Z', Z'', X og R' vil i enkelte tilfelle den nevnte fremgangsmåten være uegnet for fremstilling av de individuelle forbindelser som faller inn under den generelle formel, eller i det minste nødvendiggjøre forholdsregler for beskyttelse av aktive grupper. Slike forholdsvis sjeldent opptredende tilfelle kan lettere erkjennes av fagfolk, og det byr ikke på noen vanskeligheter i slike tilfelle med resultat å anvende en annen syntese måte, slik den er beskrevet i ovenfor nevnte utl. skrifter. Således er det undertiden nødvendig ved forestring eller foretring å beskytte hydroksylgrupper plassert istedenfor Z, ved forestring å beskytte på tilsvarende steder plaserte karboksylgrupper eller også å beskytte ved ringslutning til ftalimidderivat en til karbonamidgruppen i o-stilling plassert karboksylgruppe som beskrevet i utl. skrift nr. 118.555. Tilsvarende gjelder i de tilfelle hvor R' angir en merkaptotalkylgruppe.

De nevnte R'-substituerte karbaminsyreestere resp. de tilsvarende monotiokarbaminsyreestere kan i alkoholkomponentene ha en lavere alkylrest eller en fenylrest.

Som karbaminsyrehalogenider egner det seg i første rekke kloridene.

Videre er det mulig å gå ut fra urinstoffer med formel $R^1-NH-CO-NH_2$ eller acylerte urinstoffer med formel $R^1-NH-CO-NH-acyl$, hvori acyl betyr en fortrinnsvis lavmolekylær alifatisk eller aromatisk syrerest eller nitrogruppen, resp. fra fenylurin-

stoffer med formel $R^1\text{-NH-CO-NH-C}_6\text{H}_5$ eller fra difenylurinstoffer med formel $R^1\text{-NH-CO-N(C}_6\text{H}_5)_2$, idet fenylrestene kan være substituert såvel direkte eller også være forbundet med hverandre over et broledd som $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$ eller $-\text{S}-$, eller fra N,N-disubstituerte urinstoffer med formel $R^1\text{-NH-CO-NH-R}^1$ og å omsette disse med



substituerte benzosulfonamider.

De nevnte benzosulfonylkarbaminsyreestere, resp. tiokarbaminsyreestere kan i alkoholkomponentene ha en lavere alkylrest eller en fenylrest.

Som karbaminsyrehalogenider egner det seg i første rekke kloridene.

De som utgangsstoffer for fremgangsmåten angjeldende benzosulfonylurinstoffer kan på den side av urinstoffmolekylet som vender bort fra sulfonylgruppen være usubstituert eller en eller to ganger substituert med fortrinnsvis lavere alkylrester eller arylrester, idet arylrestene eventuelt kan være forbundet med hverandre ved en kjemisk binding eller over et broledd som $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$ eller $-\text{S}-$. I stedet for på slik måte substituerte benzosulfonylurinstoffer kan det også anvendes tilsvarende N-benzosulfonyl-N'-acyl-urinstoffer, som ved N'-nitrogenatomet dessuten kan være alkylert eller arylert og også bis-(benzosulfonyl)-urinstoffer. Man kan eksempelvis behandle slike bis-(benzosulfonyl)-urinstoffer, eller N-benzosulfonyl-N'-acylurinstoffer med aminer $R^1\text{NH}_2$.

De dannede salter oppvarmes til forhøyede temperaturer, spesielt slike over 100°C .

Utførelsesformen av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen kan generelt varieres sterkt med hensyn til reaksjonsbetingelser og tilpasses de eventuelle forhold. Eksempelvis kan omsetningene gjennomføres under anvendelse av oppløsningsmidler ved værelsetemperatur eller ved forhøyet temperatur.

De ved hjelp av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen oppnåelige benzosulfonylurinstoff-derivater er verdifulle legemidler, som utmerker seg ved en sterk og fremfor alt langvarig blodsukkersenkende virkning. Deres blodsukkersenkende virkning kunne f.eks. fastslås på kaniner ved at man foret fremgangsmåteproduktene i vanlige doser på 400 mg/kg og bestemte blodsukkerverdier etter den kjente metode av Hagerdorn-Jensen over et lengere tidsrom.

Således ble det f.eks. fastslått at N-[4-(β -benzamidoetyl)-benzosulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff bevirker en maksimal blodsukkersenkning (målt etter 6 timer) på 32 %. Etter 24 timer utgjør denne ennå 32 %. Ved administrering av N-[4-(β -benzamidoetyl)-benzosulfonyl]-N'-(4'-metylcykloheksyl)-urinstoff senkes blodsukkerspeilet maksimalt 34 %, etter 24 timer utgjør senkningen ennå 31 % og etter 48 timer ennå 20 %. Derimot bevirker ved sammenligningsforsøk det som oralt antidiabetikum kjente og over hele verden som legemiddel anvendte N-(4-metylbenzosulfonyl)-N'-butyl-urinstoff i den ovenfor angitte dosering riktignok en maksimal

blodsenkning på 40 %, som imidlertid etter 24 timer igjen er gått tilbake til 0. Ved administrering av den vesentlig lavere dosering på 50 mg/kg på kaniner, som muliggjør en differensiert bestemmelse av den blodsukkersenkende virkning og kommer nærmere den terapeutiske dosering ble det funnet at det nye N-[4-(β -benzamido-etyl)-benzosulfonyl]-N'-cykloheksylurinstoff etter 24 timer bevirker en blodsukkersenkning på 17 % og etter 48 timer ennå på 11 % og det nye N-[4-(β -benzamidoetyl)-benzosulfonyl]-N'-(4'-metylcykloheksyl)-urinstoff bevirker etter 24 timer sogar ennå en senkning på 21 %, mens den blodsukkersenkende virkning av det kjente N-(4-metyl-benzosulfonyl)-N'-n-butylurinstoff ved samme dosering etter 24 timer er sunket til 0.

Videre ble det eksempelvis fastslått at 50 mg/kg av N-[4-(β -fenoksy-acetamidoetyl)-benzosulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff ved kaniner etter 6 timer bevirker en blodsukkersenkning på 40 %, mens blodsukkerspeilet ved administrering av det kjente N-(4-metyl-benzosulfonyl)-N'-n-butyl-urinstoff nedsettes med 30 %.

Fremgangsmåteproduktenes sterke virkning blir spesielt tydelig når man nedsetter dosen. Administrerer man N-[4-(β -fenoksyacetamidoetyl)-benzosulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff, eller N-[4-(β -fenylacetamidoetyl)-benzosulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff i doseringer på 1 mg/kg på kaniner, så fastslås det stadig en tydelig blodsukkersenkning, mens det allerede nevnte N-(4-metyl-benzosulfonyl)-N'-n-butyl-urinstoff ved en dosis på mindre enn 25 mg/kg på kaniner ikke mer er virksomt.

Administrerer man N-[4-(β -3-klor-4-metylbenz-amido-etyl)-benzosulfonyl]-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff i en dosering på 0,2 mg/kg, N-[4-(β -3,5-dimetoksy-benz-amidoetyl)-benzosulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff i en dosering på 0,3 mg/kg eller N-[4-(β -3,4-diklor-benzamido-etyl)-benzosulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff i en dosering på 0,3 mg/kg, N-[4-(β -2-hydroksybenzamidoetyl)-benzosulfonyl]-N'-n-butylurinstoff i en dosering på 2 mg/kg eller N-[4-(β -2-hydroksybenzamidoetyl)-benzosulfonyl]-N'-cykloheksylurinstoff i en dosering på 0,15 mg/kg på kaniner, så fastslås alltid en tydelig blodsukkersenkning.

I følgende tabell angis for et antall forbindelser hvis fremstilling er gjenstand for foreliggende oppfinnelse de doseringer i mg/kg som ved kaniner etter oral inngivning nettopp bevirker en entydig fastslåbar senkning av blodsukkerspeilet («terskeldosis»). Til sammenligning skal det henvises til at terskeldosis for det kjente N-(4-metyl-benzosulfonyl)-N'-n-butyl-urinstoff utgjør ca. 25 mg/kg.

Forbindelse	Terskeldosis ved oral inngivning på kaniner (mg/kg)
N-[4-(β -benzamidoetyl)-benzosulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff	0,1
N-[4-(β -benzamidoetyl)-benzosulfonyl]-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff	0,04
N-[4-(β -fenoksyacetamidoetyl)-benzosulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff	0,1
N-[4-(β -fenylacetamidoetyl)-benzosulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff	1

Forbindelse	Terskeldosis ved oral inn- givning på kaniner (mg/kg)	Forbindelse	Terskeldosis ved oral inn- givning på kaniner (mg/kg)
N-[4-(β-(3-klor-4-metyl-benzamido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff	0,2	N-[4-(β-(3-metylbenzamido)-propyl)-benzol-sulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff	0,2
N-[4-(β-(3,4-diklor-benzamido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff	0,3	N-[4-(β-fenoksyacetamido-propyl)-benzol-sulfonyl]-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff	0,3
N-[4-(β-(2-hydroksey-benzamido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-n-butyl-urinstoff	2	N-[4-(α, α-dimetyl-β-benzamido-etyl)-benzol-sulfonyl]-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff	1
N-[4-(β-(2-hydroksey-benzamido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff	0,15	N-[4-klor-3-(β-benzamidoetyl)-benzol-sulfonyl]-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff	0,6
N-[4-(β-(4-metyl-benzamido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff	0,2	N-[4-(β-fenylmerkaptacetamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff	0,2
N-[4-(β-(4-metyl-benzamido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff	0,3	N-[4-(β-(3,4-diklor-fenylacetamido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff	0,3
N-[4-(β-(3-metyl-benzamido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff	0,1	N-[4-(α-etyl-β-benzamido-etyl)-benzol-sulfonyl]-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff	1
N-[4-(β-(4-metoksy-benzamido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff	0,2	N-[4-(β-(4-etoksybenzamido)-etyl)-benzol-sulfonyl]-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff	0,4
N-[4-(β-(4-klor-benzamido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff	0,2	N-[4-(β-(4-etyl-benzamido)-etyl)-benzol-sulfonyl]-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff	0,2
N-[4-(β-(fenylacetamido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff	0,5	N-[4-(β-(α-metyl-benzamido)-etyl)-benzol-sulfonyl]-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff	2
N-[4-(β-(α-fenoksypropionamido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff	0,1	N-[4-(β-(4-fenyl-benzamido)-etyl)-benzol-sulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff	2
N-[4-(β-(α-benzamido-metyl)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff	0,4	N-[4-(β-(N-benzyl-benzamido)-etyl)-benzol-sulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff	1
N-[4-fenylacetamido-metyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff	0,2	N-[4-(β-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksylmetyl-urinstoff	1
N-[4-(β-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-etyl-cykloheksyl)-urinstoff	0,008	N-[4-(β-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metoksy-cykloheksyl)-urinstoff	2
N-[4-(β-(3-trifluormetyl-benzamido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-n-butyl-urinstoff	0,3	N-[4-(γ-benzamido-propyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff	0,8
N-[4-(β-(3-trifluormetyl-benzamido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff	0,15	N-[4-(γ-(4-metoksy-benzamido)-propyl)-benzol-sulfonyl]-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff	0,6
N-[4-(β-(3-fluor-benzamido)-etyl)-benzol-sulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff	0,1	N-[4-(γ-(3-klor-4-metyl-benzamido)-propyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff	1
N-[4-(β-(β-fenylpropionamido)-etyl)-benzol-sulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff	0,3	N-[4-(β-3,5-dimetoksy-benzamido-etyl)-benzol-sulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff	0,3
N-[4-(β-(β-fenyl-propionamido)-etyl)-benzol-sulfonyl]-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff	0,08		
N-[4-(β-(4-klor-fenoksyacetamido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff	0,2		
N-[4-(β-cinnamoylamido-etyl)-benzol-sulfonyl]-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff	0,2		
N-[4-(β-(4-etyl-benzamido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff	0,2		
N-[4-(β-(3-klor-benzamido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff	0,1		
N-[4-(β-(3,4-dimetylbenzamido)-etyl)-benzol-sulfonyl]-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff	0,2		
N-[4-(β-benzylloksykarbonamido-etyl)-benzol-sulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff	0,2		

De beskrevne benzolsulfonylurinstoffer skal fortrinnsvis tjene til fremstilling av oralt administrerbare preparater med blodsukkersenkende virkning for behandling av diabetes mellitus og kan appliseres som sådanne eller i form av deres salter, resp. i nærvær av stoffer, som fører til en saltdannelse. Til saltdannelse kan det eksempelvis benyttes: alkaliske midler som alkali- eller jordalkalihydroksyder, -karbonater eller -bikarbonater, men også organiske baser, spesielt tertiære nitrogenbaser forutsatt at de er fysiologisk tålbare.

Som medisinske preparater kommer det for-

trinnsvis i betraktning tabletter som ved siden av fremgangsmåteproduktene inneholder de vanlige hjelpe- og bærestoffer, som talkum, stivelse, melkesukker, tragant eller magnesiumstearat.

Et preparat som inneholder de omtalte benzolsulfonfylurinstoffer som virksomt stoff, f.eks. en tablett eller et pulver med eller uten de nevnte tilsetninger, er hensiktsmessig brakt i en egnet dosert form. Som dosis er det da å velge en slik som er tilpasset det anvendte benzolsulfonfylurinstoffs virkning og den ønskede effekt. Hensiktsmessig utgjør doseringen pr. enhet ca. 0,5 til 100 mg, fortrinnsvis 2 til 10 mg, imidlertid kan det også anvendes betraktelig høyere og lavere doseringsenheter, som eventuelt før applikasjonen er å dele opp resp. å mangfoldiggjøre.

Eksempel 1.

N-[4-(β -benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff.

60,8 g 4-(β -benzamido-etyl)-benzolsulfonamid oppløses i 100 ml 2 n natronlut og 400 ml aceton og blandes ved 0–5° C dråpevis med 28 g 4-metylcykloheksyl-isocyanat. Man etteromrører i 2 timer og tilsetter deretter den dobbelte vannmengde, filtrerer over kull og surgjør filtratet med fortynnet saltsyre. De utfelte krystaller av N-[4-(β -benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff smelter etter omkrystallisering fra metanol ved 177–178° C.

På analog måte ble det dannet:

N-[4-(β -benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cyklooktyl-urinstoff med smeltepunkt 148–149° C (fra metanol),

N-[4-(β -benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 189–191° C (fra metanol),

N-[4-(β -benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-butyl-urinstoff med smeltepunkt 183,5–185° C (fra metanol),

N-[4-(β -4'-metyl-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cyklooktyl-urinstoff med smeltepunkt 168–170° C (fra metanol),

N-[4-(β -4'-metyl-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 204–206° C (fra dimetylformamid/vann),

N-[4-(β -4'-metyl-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-butyl-urinstoff med smeltepunkt 185,5–186,5° C (fra metanol),

N-[4-(β -4'-metyl-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 183–185° C (fra dimetylformamid/vann),

N-[4-(β -4'-metoksy-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cyklooktyl-urinstoff med smeltepunkt 192–193° C (fra dimetylformamid/vann),

N-[4-(β -4'-metoksy-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 209–211° C (fra dimetylformamid/vann),

N-[4-(β -4'-metoksy-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-butyl-urinstoff med smeltepunkt 194–195° C (fra dimetylformamid/vann),

N-[4-(β -4'-metoksy-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4'-metylcykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 208–209° C (fra dimetylformamid/vann).

Eksempel 2.

N-[4-(benzamido-metyl)-benzolsulfonyl]-N'-cyklooktyl-urinstoff.

31,2 g 4-(benzamido-metyl)-benzolsulfonamid-natrium blandes i rivskål med 15,6 g cyklooktylurinstoff (fremstillet av cyklooktylamin og kaliumcyanat, smeltepunkt 179–181° C) og oppvarmes i oljebad i 6 timer ved 150° C. Reaksjonsblandingen oppstas etter avkjøling i vann, oppløsningen filtreres, surgjøres og utfellingen suges fra. Det således dannede N-[4-(benzamido-metyl)-benzolsulfonyl]-N'-cyklooktyl-urinstoff smelter etter frasuging og omkrystallisering fra metanol ved 185–186° C.

Eksempel 3.

N-[4-(β -benzamido-metyl)-benzolsulfonyl]-N'-cyklooktyl-urinstoff.

15,6 g 4-(benzamido-metyl)-benzolsulfonamid-natrium blandes godt med 7 g malt kaliumkarbonat og 18,5 g cyklooktylkarbaminsyre-metylester (fremstillet ved omsetning av cyklooktylamin med klormaursyremetylester med smeltepunkt 65–66° C) og oppvarmes i oljebad i 3 timer ved 130° C. Man blander reaksjonsblandingen etter avkjøling med vann, fjerner overskytende karbaminsyreestere ved ekstrahering med eter, surgjør den vandige oppløsning og frasuger utfellingen. Det dannede råprodukt omkrystalliseres to ganger fra metanol. Krystallene av N-[4-(benzamido-metyl)-benzolsulfonyl]-N'-cyklooktyl-urinstoff smelter ved 185–186° C.

Eksempel 4.

N-[4-(β -benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4'-metylcykloheksyl)-urinstoff.

15,4 g N,N-difenyl-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff, 8,15 g 4-(β -benzamido-etyl)-benzolsulfonamid-natrium og 30 mg dimetylformamid oppvarmes i 7 timer i oljebad ved 100° C. Man avkjøler, tilsetter vann, gjør det hele alkalisk og utettrer det dannede difenylamin. Den vandige fase filtreres over kull og filtratet surgjøres. Det i meget godt utbytte dannede N-[4-(β -benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4'-metylcykloheksyl)-urinstoff smelter etter omkrystallisering fra metanol ved 177–178° C.

Eksempel 5.

N-[4-(γ -benzamido-propyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff.

16 g 4-(γ -benzamido-propyl)-benzolsulfonamid oppløses i 100 ml aceton og 25 ml 2n natronlut og ved 0–5° C under isavkjøling og omrøring, tildryppes 12,5 g cykloheksylisocyanat. Man lar det komme til værelsetemperatur i løpet av to timer, surgjør og avdestillerer acetonet i vakuum ved værelsetemperatur. Residuet oppløses i 1 %-ig ammoniakk, adskilles ved filtrering fra uoppløst, filtratet surgjøres og utfellingen omkrystalliseres fra etanol/vann. Smeltepunkt 140° C.

På analog måte ble det dannet:

N-[4-(γ -benzamido-propyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4'-isopropylcykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 197° C (fra etanol/vann),

N-[4-(γ -4'-klorbenzamido-propyl)-benzolsulfonyl]-

N'-cyklo-heksyl-urinstoff med smeltepunkt 201° C (fra metanol),
N-[4-(γ-4'-klorbenzamido-propyl)-benzolsulfonyl]-N'-n-butyl-urinstoff med smeltepunkt 154° C (fra etanol/vann).

Eksempel 6.

N-[4-(β-benzamido-propyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff.

16 g 4-(β-benzamidopropyl)-benzolsulfonamid oppløses i 100 ml aceton og 25 ml 2n natronlut og under omrøring og isavkjøling inndryppes ved 0—5° C 13 g cykloheksylisocyanat. I løpet av to timer lar man det komme til værelsetemperatur, surgjør med konsentrert saltsyre og avdestillerer acetonet i vakuum ved værelsetemperatur. Residuet opptas i 1 %-ig ammoniakk, filtreres og filtratet blandes med konsentrert saltsyre. Det utfelte bunnfall omkrystalliseres fra etanol/vann. Smeltepunkt 199—201° C.

På analog måte ble det dannet:

N-[4-(β-benzamido-propyl)-benzolsulfonyl]-N'-n-butyl-urinstoff med smeltepunkt 159—161° C (fra etanol).

Eksempel 7.

N-[4-(4'-klorbenzamido-metyl)-benzolsulfonyl]-N'-cyklo-heksyl-urinstoff.

16,3 g 4-(4'-klor-benzamido-metyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 214—216° C) oppløses i 25 ml 2 n natronlut og 50 ml aceton og blandes ved 0—5° C under omrøring dråpevis med 6,3 g cykloheksyl-isocyanat. Man etteromrører i 3 timer, fortynner med meget vann, tilsetter noe metanol, filtrerer og surgjør filtratet. Det dannede N-[4-(4'-klorbenzamido-metyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff smelter etter omkrystallisering fra metanol ved 192—192,5° C.

På analog måte får man:

N-[4-(4'-klor-benzamido-metyl)-benzolsulfonyl]-N'-cyklo-oktyl-urinstoff med smeltepunkt 188—189° C (fra dimetylformamid/vann),
N-[4-(4'-klorbenzamido-metyl)-benzolsulfonyl]-N'-butyl-urinstoff med smeltepunkt 183—184° C (fra metanol),
N-[4-(4'-klor-benzamido-metyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4'-metyl-cykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 211—212° C (fra metanol);
N-[4-(α-benzamidoetyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 190—190,5° C (fra metanol),
N-[4-(α-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cyklo-oktyl-urinstoff med smeltepunkt 171—173° C (fra metanol/dimetylformamid),
N-[4-(α-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-n-butyl-urinstoff med smeltepunkt 190—191° C (fra dimetylformamid/vann);
N-[4-(α-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4'-metylcykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 201—202° C (fra metanol/dimetylformamid);

N-[4-(α-4'-klor-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cyklo-heksyl-urinstoff med smeltepunkt 206—208° C (fra metanol);
N-[4-(β-3'-metyl-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cyklo-heksyl-urinstoff med smeltepunkt 169—170° C (fra metanol);
N-[4-(β-3'-metyl-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-n-butyl-urinstoff med smeltepunkt 139—140° C (fra metanol);
N-[4-(β-3'-klor-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cyklo-heksyl-urinstoff med smeltepunkt 190—191° C (fra metanol);
N-[4-(β-3'-klor-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-n-butyl-urinstoff med smeltepunkt 155—156° C (fra metanol),
N-[4-(β-2'-klor-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 204—205° C (fra metanol),
N-[4-(β-3'-fluor-benzamidoetyl)-benzolsulfonyl]-N'-cyklo-heksyl-urinstoff med smeltepunkt 198—199° C (fra metanol),
N-[4-(β-3'-fluor-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-n-butyl-urinstoff med smeltepunkt 182—183° C (fra metanol).

På analog måte vil man:

fra 4-(β-4-metylbenzamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 216—218° C) få
N-[4-(β-4'-metylbenzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-etylcykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 208—210° C (fra metanol/dimetylformamid);
fra 4-(β-3-metylbenzamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 165° C) få
N-[4-(β-3-metylbenzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 165,5—167,5° C (fra metanol) og
N-[4-(β-3-metylbenzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-etyl-cykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 170—172,5° C (fra metanol);
fra 4-(β-2-metylbenzamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 186—188° C) få
N-[4-(β-2-metylbenzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 182—183° C (fra metanol),
N-[4-(β-2-metylbenzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 179—180° C (fra metanol/dimetylformamid) og
N-[4-(β-2-metylbenzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-etyl-cykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 169—171° C av dimetylformamid/metanol);
fra 4-(β-4-etylbenzamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 149° C) få
N-[4-(β-4-etylbenzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 190—192° C (fra dimetylformamid/vann),
N-[4-(β-4-etylbenzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-n-butyl-urinstoff med smeltepunkt 137—138° C (fra metanol),
N-[4-(β-4-etylbenzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 184—185,5° C (fra dimetylformamid/vann) og
N-[4-(β-4-etylbenzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-etyl-cykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 181—182,5° C (fra metanol),
fra 4-(β-4-isopropylbenzamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 184° C)
N-[4-(β-4-isopropylbenzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-

N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 195—196° C (fra dimetylformamid/vann) og
 N-[4-(β -4-isopropylbenzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 196—197° C (fra dimetylformamid/vann);
 fra 4-(β -4-metoksybenzamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 229—231° C) få
 N-[4-(β -4-metoksybenzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-etylcykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 218—219,5° C (fra dimetylformamid/vann);
 fra 4-(β -3-metoksybenzamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 162° C) få
 N-[4-(β -3-metoksybenzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 184—185° C (fra dimetylformamid/vann);
 N-[4-(β -3-metoksybenzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-n-butyl-urinstoff med smeltepunkt 155—156° C (fra metanol);
 N-[4-(β -3-metoksybenzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 197—198° C (fra dimetylformamid/vann) og
 N-[4-(β -3-metoksybenzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-etylcykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 202—203° C (fra dimetylformamid/vann);
 fra 4-(β -2-metoksybenzamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 173—174° C) få
 N-[4-(β -2-metoksybenzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 184° C (fra metanol);
 N-[4-(β -2-metoksybenzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-n-butyl-urinstoff med smeltepunkt 124—126° C (fra metanol);
 N-[4-(β -2-metoksybenzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 179—181° C (fra metanol) og
 N-[4-(β -2-metoksybenzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-etylcykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 131—132° C (fra metanol);
 fra 4-(β -4-etoksybenzamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 212—213° C) få
 N-[4-(β -4-etoksybenzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 199—200° C (fra metanol/dimetylformamid);
 N-[4-(β -4-etoksybenzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 203—204° C (fra metanol/dimetylformamid) og
 N-[4-(β -4-etoksybenzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-etylcykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 212—213° C (fra dimetylformamid/vann);
 fra 4-(β -4-fluorbenzamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 173—174° C) få
 N-[4-(β -4-fluorbenzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 189—190° C (fra metanol) og
 N-[4-(β -4-fluorbenzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 190,5—191,5° C (fra metanol);
 fra 4-(β -3-fluorbenzamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 218—218,5° C) få
 N-[4-(β -3-fluorbenzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 182—184° C (fra metanol) og
 N-[4-(β -3-fluorbenzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-etylcykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 196° C (fra dimetylformamid/vann);

fra 4-(β -3-klorbenzamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 166—167° C) få
 N-[4-(β -3-klorbenzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 173—175° C (fra metanol) og
 N-[4-(β -3-klorbenzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-etylcykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 164—166° C (fra metanol);
 fra 4-(β -2-klorbenzamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 195—196° C) få
 N-[4-(β -2-klorbenzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-n-butyl-urinstoff med smeltepunkt 139,5—141° C (fra metanol);
 N-[4-(β -2-klorbenzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 180—182° C (fra dimetylformamid/vann) og
 N-[4-(β -2-klorbenzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-etylcykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 156° C (fra dimetylformamid/vann);
 fra 4-(α -benzamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 215—216° C) få
 N-[4-(α -benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-n-butyl-urinstoff med smeltepunkt 190—191° C (fra dimetylformamid/vann) og
 N-[4-(α -benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 201—201,5° C (fra metanol/dimetylformamid);
 fra 4-(α -4-klorbenzamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 211—214° C) få
 N-[4-(α -4-klorbenzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 210—211° C (fra dimetylformamid/vann).

På analog måte vil man videre:

fra 4-(γ -benzamidopropyl)-benzolsulfonamid, smeltepunkt 155° C få
 N-[4-(γ -benzamidopropyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff, smeltepunkt: 189° C (fra etanol/vann) og
 N-[4-(γ -benzamidopropyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-etylcykloheksyl)-urinstoff (trans), smeltepunkt: 179° C (fra etanol/vann)
 fra 4-(β -4-klorbenzamidopropyl)-benzolsulfonamid, smeltepunkt 191° C få:
 N-[4-(β -4-klorbenzamidopropyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff, smeltepunkt 240° C (fra dimetylformamid/vann) og
 N-[4-(β -4-klorbenzamidopropyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff, smeltepunkt: 210° C (fra etanol)
 fra 4-(β -4-metylbenzamidopropyl)-benzolsulfonamid, smeltepunkt 209—210° C få
 N-[4-(β -4-metylbenzamidopropyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff, smeltepunkt: 229° C (fra dimetylformamid-vann) og
 N-[4-(β -4-metylbenzamidopropyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff, smeltepunkt 201° C (fra etanol)
 N-[4-(β -4-metylbenzamidopropyl)-benzolsulfonyl]-N'-n-butyl-urinstoff, smeltepunkt 178° C (fra metanol/vann)
 fra 4-(β -4-metoksybenzamidopropyl)-benzolsulfonamid, smeltepunkt 163—165° C få
 N-[4-(β -4-metoksybenzamidopropyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff, smeltepunkt: 210° C (fra dimetylformamid/vann) og
 N-[4-(β -4-metoksybenzamidopropyl)-benzolsulfo-

nyl]-N'-cykloheksyl-urinstoffer, smeltepunkt: 193—194° C (fra etanol/vann),
 fra 4-(γ -4-isopropylbenzamidopropyl)-benzolsulfonamid, smeltepunkt: 147° C få
 N-[4-(γ -4-isopropylbenzamidopropyl)-benzolsulfonfyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff, smeltepunkt: 142° C (fra metanol)
 N-[4-(γ -4-isopropylbenzamidopropyl)-benzolsulfonfyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff, smeltepunkt 148° C (fra metanol/vann)
 fra 4-(β -3-metylbenzamidopropyl)-benzolsulfonamid, smeltepunkt 164° C få
 N-[4-(β -3-metylbenzamidopropyl)-benzolsulfonfyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff, smeltepunkt 188° C (fra metanol) og
 N-[4-(β -3-metylbenzamidopropyl)-benzolsulfonfyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff, smeltepunkt 162—163° C (fra etanol/vann)
 fra 4-(β -benzamidopropyl)-benzolsulfonamid, smeltepunkt: 209° C, få
 N-[N-(β -benzamidopropyl)-benzolsulfonfyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff, smeltepunkt 204° C (fra metanol/vann)
 fra 4-(γ -4-metoksybenzamidopropyl)-benzolsulfonamid, smeltepunkt 175° C få
 N-[4-(γ -4-metoksybenzamidopropyl)-benzolsulfonfyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff, smeltepunkt: 152° C (fra etanol/vann)
 N-[4-(γ -4-metoksybenzamidopropyl)-benzolsulfonfyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff, smeltepunkt 160° C (fra etanol)
 N-[4-(γ -4-metoksybenzamidopropyl)-benzolsulfonfyl]-N'-(4-etylcykloheksyl)-urinstoff (trans), smeltepunkt: 172° C (fra metanol/vann),
 fra 4-(γ -4-metylbenzamidopropyl)-benzolsulfonamid, smeltepunkt 150° C få
 N-[4-(γ -4-metylbenzamidopropyl)-benzolsulfonfyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff, smeltepunkt 194° C (fra metanol/vann),
 N-[4-(γ -4-metylbenzamidopropyl)-benzolsulfonfyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff, smeltepunkt 165° C (fra metanol/vann)
 fra 4-(β -benzamidopropyl)-benzolsulfonamid, smeltepunkt 208° C få
 N-[4-(β -benzamidopropyl)-benzolsulfonfyl]-N'-cyklopentyl-urinstoff, smeltepunkt 176° C (fra etanol/vann)
 N-[4-(β -benzamidopropyl)-benzolsulfonfyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff, smeltepunkt 158° C (fra etanol/vann)
 N-[4-(β -benzamidopropyl)-benzolsulfonfyl]-N'-(4-isopropylcykloheksyl)-urinstoff, smeltepunkt 183° C (fra isopropanol)
 N-[4-(β -benzamidopropyl)-benzolsulfonfyl]-N'-cykloheptyl-urinstoff, smeltepunkt 189° C (fra etanol/vann)
 N-[4-(β -benzamidopropyl)-benzolsulfonfyl]-N'-(4-etylcykloheksyl)-urinstoff (trans), smeltepunkt 203° C (fra etanol)
 fra 4-(β -3-fluorbenzamidopropyl)-benzolsulfonamid, smeltepunkt 165° C få
 N-[4-(β -3-fluorbenzamidopropyl)-benzolsulfonfyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff, smeltepunkt 177° C (fra etanol)
 N-[4-(β -3-fluorbenzamidopropyl)-benzolsulfonfyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff, smeltepunkt 204—205° C (fra etanol)

fra 4-(β -3-klorbenzamidopropyl)-benzolsulfonamid, smeltepunkt 168° C få
 N-[4-(β -3-klorbenzamidopropyl)-benzolsulfonfyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff, smeltepunkt 176—178° C (fra etanol)
 N-[4-(β -3-klorbenzamidopropyl)-benzolsulfonfyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff, smeltepunkt: 169° C (fra etanol)
 fra 4-(β -4-jodbenzamidopropyl)-benzolsulfonamid, smeltepunkt 260° C få
 N-[4-(β -4-jodbenzamidopropyl)-benzolsulfonfyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff, smeltepunkt 209° C (fra metanol/vann)
 fra 4-(β -4-brombenzamidopropyl)-benzolsulfonamid, smeltepunkt 236—238° C få
 N-[4-(β -4-brombenzamidopropyl)-benzolsulfonfyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff (trans), smeltepunkt 205—207° C (fra etanol/dioksan)
 N-[4-(β -4-brombenzamidopropyl)-benzolsulfonfyl]-N'-isobutyl-urinstoff, smeltepunkt 181—183° C (fra etanol/dioksan)
 fra 4-(β -2-brombenzamidopropyl)-benzolsulfonamid, smeltepunkt 176—178° C få
 N-[4-(β -2-brombenzamidopropyl)-benzolsulfonfyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff (trans), smeltepunkt 184—186° C (fra metanol) og
 N-[4-(β -2-brombenzamidopropyl)-benzolsulfonfyl]-N'-isobutyl-urinstoff, smeltepunkt 165—167° C (fra metanol).

Videre vil man ved omsetning av 4-(β -benzamidopropyl)- α -metyl-etyl)-benzolsulfonamid med cykloheksylisocyanat få N-[4-(β -benzamidopropyl)- α -metyl-etyl)-benzolsulfonfyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 176—178° C (fra metanol) og ved anvendelse av butylisocyanat vil man få N-[4-(β -benzamidopropyl)- α -metyl-etyl)-benzolsulfonfyl]-N'-butyl-urinstoff med smeltepunkt 184—185° C (fra metanol).

Videre vil man ved omsetning av 4-(β -4'-klorbenzamidopropyl)- α -metyl-etyl)-benzolsulfonamid og cykloheksylisocyanat få N-[4-(β -4'-klorbenzamidopropyl)- α -metyl-etyl)-benzolsulfonfyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff av smeltepunkt 196—198° C (fra metanol) og ved anvendelse av butylisocyanat ved tilsvarende N-[4-(β -4'-klorbenzamidopropyl)- α -metyl-etyl)-benzolsulfonfyl]-N'-butyl-urinstoff av smeltepunkt 159—161° C (fra metanol).

Eksempel 8.

N-[4-(β -fenoksy-acetamidopropyl)-benzolsulfonfyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff.

13,7 g 4-(β -fenoksy-acetamidopropyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 172 til 174° C fra dimetylformamid/metanol dannet ved omsetning av fenoksyeddiksyreklorid og 4- β -aminoetyl-benzolsulfonamid-natrium) suspenderes i 19 ml 2 n natronlut og 50 ml aceton og blandes ved 0 til 5° C dråpevis med 4,8 g cykloheksyl-isocyanat. Man omrører i 3 timer ved værelsestemperatur, fortynner deretter med 150 ml vann og 50 ml metanol, filtrerer og surgjør filtratet med fortynnet saltsyre. Det således dannede N-[4-(β -fenoksy-acetamidopropyl)-benzolsulfonfyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff omkrystalliseres fra metanol og smelter ved 176 til 177° C.

På analog måte får man:

N-[4-(β -fenoksy-acetamidopropyl)-benzolsulfonfyl]-

N'-butyl-urinstoff med smeltepunkt 114 til 116° C (fra metanol),
 N-[4-(β-fenoksy-acetamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4'-metyl-cykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 161° C (fra metanol),
 N-[4-(fenyl-acetamido-metyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 196 til 197° C (fra dimetylformamid/vann),
 N-[4-(fenyl-acetamido-metyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 212 til 213° C (fra dimetylformamid/vann),
 N-[4-(fenyl-acetamido-metyl)-benzolsulfonyl]-N'-n-butyl-urinstoff med smeltepunkt 197 til 198° C (fra dimetylformamid/vann),
 N-[4-(fenyl-acetamido-metyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4'-metyl-cykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 194 til 195° C (fra dimetylformamid/vann),
 N-[4-(β-hydro-cinnamoyl-amido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 184 til 186° C (fra metanol),
 N-[4-(β-cinnamoylamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 183 til 184° C (fra metanol),
 N-(4-[β-(α-fenoksy-propionylamido)-etyl]-benzolsulfonyl)-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 158 til 159° C (fra metanol).

På analog måte vil man:

av 4-(β-fenoksyacetamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 171—173° C) få
 N-[4-(β-fenoksyacetamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-etyl-cykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 160—161° C (fra dimetylformamid/vann);
 av 4-(β-(β-fenylpropionamido)-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 165—166,5° C) få
 N-[4-(β-(β-fenylpropionamido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-n-butyl-urinstoff med smeltepunkt 129—130,5° C (fra metanol),
 N-[4-(β-(β-fenylpropionamido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 190,5° C (fra metanol) og
 N-[4-(β-(β-fenylpropionamido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-etylcykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 184—186° C (fra metanol);
 av 4-(β-fenylpropionamidometyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 131—133° C) få
 N-[4-(β-fenylpropionamidometyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 174—176° C (fra metanol) og
 N-[4-(β-fenylpropionamidometyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 192—193° C (fra metanol/dimetylformamid);
 av 4-(β-4-klorfenylacetamido-etyl)-benzolsulfonamid smeltepunkt 115—118° C (rå) få
 N-[4-(β-4-klorfenylacetamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 164—166° C (fra metanol) og
 N-[4-(β-4-klorfenylacetamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-etylcykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 180—181,5° C (fra metanol);
 av 4-[β-fenylisobutyramido)-etyl]-benzolsulfonamid (smeltepunkt 157—160° C) få
 N-[4-(β-(β-fenylisobutyramido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 163—166° C (fra metanol) og
 N-[4-(β-(β-fenylisobutyramido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 187—189° C (fra metanol);

av 4-(β-cinnamoylamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 236—237,5° C) få
 N-[4-(β-cinnamoylamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-butyl-urinstoff med smeltepunkt 162—163° C (fra metanol),
 N-[4-(β-cinnamoylamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 204—206° C (fra metanol) og
 N-[4-(β-cinnamoylamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-etyl-cykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 205—206° C (fra metanol);
 av 4-(β-4-klorcinnamoylamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 214—215° C) få
 N-[4-(β-4-klorcinnamoylamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 206—208° C (fra dimetylformamid/vann),
 N-[4-(β-4-klorcinnamoylamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 225—226° C (fra dimetylformamid/vann) og
 N-[4-(β-4-klorcinnamoylamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-etylcykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 223—224° C (fra metanol/dimetylformamid);
 av 4-[β-(β-metylcinnamoylamido)-etyl]-benzolsulfonamid (smeltepunkt 190—192° C) få
 N-[4-(β-(β-metylcinnamoylamido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 167—169° C (fra metanol),
 N-[4-(β-(β-metylcinnamoylamido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-butyl-urinstoff med smeltepunkt 172—174° C (fra metanol),
 N-[4-(β-(β-metylcinnamoylamido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 174—175,5° C (fra metanol) og
 N-[4-(β-(β-metylcinnamoylamido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-etylcykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 168—170° C (fra metanol);
 av 4-[β-(α-metylcinnamoylamido)-etyl]-benzolsulfonamid (smeltepunkt 207° C) få
 N-[4-(β-(α-metylcinnamoylamido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 175—177,5° C (fra metanol);
 av 4-(β-4-metylphenoksyacetamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 160—161° C) få
 N-[4-(β-4-metylphenoksyacetamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 167—168° C (fra metanol),
 N-[4-(β-4-metylphenoksyacetamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 173—175° C (fra dimetylformamid/vann) og
 N-[4-(β-4-metylphenoksyacetamidoetyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-etylcykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 195—196,5° C (fra dimetylformamid/vann);
 av 4-(β-4-klorfenoksyacetamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 159—161° C) få
 N-[4-(β-4-klorfenoksyacetamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 174—176° C (fra dimetylformamid/vann) og
 N-[4-(β-4-klorfenoksyacetamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 173—174° C (fra metanol/dimetylformamid);
 av 4-(β-(α-fenoksypropionamido)-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 146—147° C) få
 N-[4-(β-(α-fenoksypropionamido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-butyl-urinstoff med smeltepunkt 139—141° C (fra metanol),
 N-[4-(β-(α-fenoksypropionamido)-etyl)-benzolsulfo-

- nyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 202—204° C (fra metanol/dimetylformamid) og
 N-[4-(β -(α -fenoksypropionamido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-etylcykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 209,5—211,5° C (fra metanol/dimetylformamid);
 av 4-(α -fenoksypropionamido-metyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 145—146° C) få
 N-[4-(α -fenoksypropionamidometyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 176—177° C (fra metanol/dimetylformamid) og
 N-[4-(α -fenoksypropionamidometyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 205—206° C (fra dimetylformamid/vann);
 av 4-[β -(γ -fenoksybutyramido)-etyl]-benzolsulfonamid (smeltepunkt 168—170° C) få
 N-[4-(β -(γ -fenoksybutyramido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 173—175° C (fra metanol) og
 N-[4-(β -(γ -fenoksybutyramido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 154—157° C (fra metanol);
 av 4-(β -benzyloksykarbonamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 157—158° C) få
 N-[4-(β -benzyloksykarbonamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 170—170,5° C (fra metanol),
 N-[4-(β -benzyloksykarbonamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-butyl-urinstoff med smeltepunkt 120—122° C (fra metanol) og
 N-[4-(β -benzyloksykarbonamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 178—179,5° C (fra metanol);
 av 4-(benzyloksykarbonamido-metyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 156—157° C) få
 N-[4-(benzyloksykarbonamidometyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 170—171° C (fra metanol),
 N-[4-(benzyloksykarbonamidometyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 185—185,5° C (fra metanol) og
 N-[4-(benzyloksykarbonamidometyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-etylcykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 184—186° C (fra metanol);
 av 4-(β -fenylmerkaptoproacetamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 139—142° C) få
 N-[4-(β -fenylmerkaptoproacetamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 151—152° C (fra metanol),
 N-[4-(β -fenylmerkaptoproacetamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-butyl-urinstoff med smeltepunkt 124—125° C (fra metanol),
 N-[4-(β -fenylmerkaptoproacetamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 179—180° C (fra dimetylformamid/vann) og
 N-[4-(β -fenylmerkaptoproacetamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-etylcykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 193—194,5° C (fra dimetylformamid/vann);
 4-[β -(β -fenylmerkaptoproacetamido)-etyl]-benzolsulfonamid (smeltepunkt 113—115° C) få
 N-[4-(β -(β -fenylmerkaptoproacetamido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 160—161° C (fra metanol),
 N-[4-(β -(β -fenylmerkaptoproacetamido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 152—153° C (fra metanol) og
 N-[4-(β -(β -fenylmerkaptoproacetamido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-etylcykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 150—151° C (fra metanol);
 av 4-[β -4-klorbenzylmerkaptoproacetamido-etyl]-benzolsulfonamid (smeltepunkt 157° C) få
 N-[4-(β -4-klorbenzylmerkaptoproacetamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 139—141° C (fra metanol) og
 N-[4-(β -4-klorbenzylmerkaptoproacetamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-butyl-urinstoff med smeltepunkt 133—134,5° C (fra metanol);
 av 4-(β -3-metoksy-fenylacetamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 125° C) få
 N-[4-(β -3-metoksy-fenylacetamidoetyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 190—192° C (fra etanol/vann),
 N-[4-(β -3-metoksy-fenylacetamidoetyl)-benzolsulfonyl]-N'-butyl-urinstoff med smeltepunkt 128—130° C (fra etanol/vann) og
 N-[4-(β -3-metoksy-fenylacetamidoetyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-etylcykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 170—172° C (fra etanol/vann) og
 N-[4-(β -3-metoksy-fenylacetamidoetyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-etylcykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 157—159° C (fra etanol/vann);
 av 4-(3-metoksy-fenylacetamidometyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 140—142° C) få
 N-[4-(3-metoksy-fenylacetamidometyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 202—204° C (fra etanol/vann) og
 N-[4-(3-metoksy-fenylacetamidometyl)-benzolsulfonyl]-N'-butyl-urinstoff med smeltepunkt 184—187° C (fra etanol/vann);
 av N-4-(β -fenylacetamido)-propyl-benzolsulfonamid (smeltepunkt 161° C) få
 N-[4-(β -fenylacetamido-propyl)-benzolsulfonyl]-N'-n-butyl-urinstoff med smeltepunkt 179—180° C (fra metanol/vann) og
 N-[4-(β -fenylacetamido-propyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 186—187° C (fra metanol/vann);
 av N-4-(β -(β -fenyl)-propionamido-propyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 131° C) få
 N-[4-(β -(β -fenyl)-propionamido-propyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 165° C (fra metanol/vann);
 N-4-(β -fenoksyacetamido)-propyl-benzolsulfonamid (smeltepunkt 172—173° C) få
 N-[4-(β -fenoksyacetamido-propyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 137° C (fra metanol/vann);
 av N-4-(γ -(α -fenoksy)-propionamido-propyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 116—117° C) få
 N-[4-(γ -(α -fenoksy)-propionamido-propyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 148° C (fra metanol/vann);
 av N-4-(β -(α -fenoksy)-propionamido)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 172° C) få
 N-[4-(β -(α -fenoksy)-propionamido-propyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 188° C (fra etanol) og
 N-[4-(β -(α -fenoksy)-propionamido-propyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 180° C (fra metanol/vann);

av N-4-(β -2-klorfenoksyacetamidopropyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 121° C) få

N-[4-(β -2-klorphenoksyacetamidopropyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 152° C (fra metanol/vann);

Eksempel 9.

N-[4-(β -4'-klorfenyl-acetamido- α -metyl-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff.

26,5 g 4-[β -4'-klorfenyl-acetamido- α -metyl-etyl]-benzol-sulfonamid suspenderes i 250 ml aceton. Under omrøring tilsetter man 9,6 g finmalt kaliumkarbonat og oppvarmer i 1 time til kokning. Man til-drypper 12,5 g cykloheksyl-isocyanat og etteromrører under stadig kokning i 5 timer. Etter acetone-avdestillering opptas residuet i vann. Man filtrerer og surgjør filtratet. Det i et utbytte på 21 g dannede N-[4-(β -4'-klorfenyl-acetamido- α -metyl-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff smelter etter omkrystallisering fra metanol ved 180 til 182° C.

Eksempel 10.

N-[4-(γ -fenacetamido-propyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff.

18 g 4-(γ -fenacetamido-propyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 167° C) blandes med 110 ml aceton og 27 ml 2n natronlut og avkjøles til 0 til 5° C. Under omrøring inndrypper man ved denne temperatur 7 g cykloheksylisocyanat. Etter avsluttet inndrypning videreomrører man i 3 timer og lar ved å fjerne isbadet temperaturen øke til 20° C. Man surgjør reaksjonsoppløsningen, fjerner acetone- i vakuum ved værelsestemperatur og ekstraherer residuet med 1 %-ig ammoniak. Ekstraktet surgjøres, den dannede utfelling suges fra og omkrystalliseres fra etanol/vann. (Smeltepunkt 156° C).

På analog måte ble det dannet:

N-[4-(γ -fenacetamido-propyl)-benzolsulfonyl]-N'-n-butyl-urinstoff med smeltepunkt 167 til 168° C (fra etanol).

N-[4-(β -fenacetamido-propyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 178° C (fra etanol)

N-[4-(β -fenoksyacetamido-propyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 181° C (fra metanol)

N-[4-(γ -fenoksyacetamido-propyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4'-metyl-cykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 161° C (fra etanol)

N-[4-(β -fenoksyacetamido-propyl)-benzolsulfonyl]-N'-n-butyl-urinstoff med smeltepunkt 149° C (fra etanol).

Eksempel 11.

N-[4-(fenoksyacetamidometyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff.

32 g 4-(fenoksyacetamidometyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 177 til 178° C, fremstillet av 4-aminometyl-benzol-sulfonamid og fenoksyacetyl-klorid) suspenderes i 200 ml aceton. Hertil setter man en oppløsning på 4 g natriumhydroksyd i 60 ml vann og inndrypper i den dannede klare oppløsning

under omrøring ved værelsestemperatur 12,5 g cykloheksyl-isocyanat. Man etteromrører i 2 timer, blander ansatsen, hvorav det allerede er utskilt seg reaksjonsprodukt med vann og saltsyre og frasuger. N-[4-(fenoksyacetamidometyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff smelter etter omkrystallisering fra metanol-dimetylformamid ved 170 til 172° C.

På analog måte får man:

N-[4-(fenoksyacetamidometyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-isopropyl-cykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 180 til 182° C.

N-[4-(fenoksyacetamidometyl)-benzolsulfonyl]-N'-isobutyl-urinstoff med smeltepunkt 140 til 142° C.

Eksempel 12.

N-[4-(β -(4-metoksy-fenylacetamido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff.

17,4 g 4-[β -(4-metoksy-fenylacetamido)-etyl]-benzolsulfonamid (smeltepunkt 134 til 135° C, fremstillet av 4-(β -aminoetyl)-benzolsulfonamid og p-metoksyfenyl-acetyl-klorid) has i 200 ml aceton og blandes med den vandige oppløsning av 2 g natriumhydroksyd. Man tilsetter ytterligere så meget vann at omtrent klar oppløsning er dannet, tildrypper under omrøring 6,5 g cykloheksylisocyanat og etteromrører i 2 timer. Den dannede uklarhet suges fra, filtratet blandes med vann og saltsyre og det isolerte produkt omkrystalliseres fra etanol. N-[4-(β -(4-metoksy-fenylacetamido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff smelter ved 166 til 168° C.

På analog måte fåes:

N-[4-(β -(4-metoksy-fenylacetamido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-butyl-urinstoff med smeltepunkt 131 til 133° C

N-[4-(4-metoksy-fenylacetamidometyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 192 til 194° C

N-[4-(4-metoksy-fenylacetamidometyl)-benzolsulfonyl]-N'-butyl-urinstoff med smeltepunkt 171 til 173° C.

Eksempel 13.

N-[4-(β -cinnamoylamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff.

7,35 g N-N-difenyl-N'-cykloheksyl-urinstoff og 8,8 g natriumsalt av 4-(β -cinnamoylamido-etyl)-benzolsulfonamid suspenderes i 50 ml dimetylformamid og oppvarmes under omrøring i 6 timer ved 100° C. Man fortynner deretter den klare oppløsning med noe vann, gjør det alkalisk med fortynnet natronlut og utryster 2 ganger med eter. Den vandige fase filtreres over kull og surgjøres. Det utfelte N-[4-(β -cinnamoylamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff suges fra og omkrystalliseres fra dimetyl-formamid/vann og har smeltepunkt 182 til 184° C.

Eksempel 14.

N-[4-(β -3,5-dimetoksy-benzamidoetyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff.

18,2 g 4-(β -3,5-dimetoksy-benzamidoetyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 151—153° C, fremstillet av 4-(β -amino-etyl)-benzolsulfonamid og 3,5-dimetoksy-benzoyl-klorid) blandes i 200 ml aceton med

en oppløsning av 2 g natriumhydroksyd i litt vann. Man tilsetter ytterligere vann inntil det er dannet en klar oppløsning, tildrypper under omrøring ved værelsestemperatur 6,5 g cykloheksylisocyanat og etteromrører i 2 timer ved værelsestemperatur. En dannet lett utfelling suges fra og filtratet blandes med vann og saltsyre. Man frasuger det utfelte produkt og omkrystalliserer fra etanol-vann. N-[4-(β -3,5-dimetoksy-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff smelter ved 184 til 186° C.

På analog måte får man:

N-[4-(β -3,5-dimetoksy-benzamidoetyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-etyl-cykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 209—210° C

N-[4-(β -3,5-dimetoksy-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-butyl-urinstoff, smeltepunkt 178—180° C.

På analog måte får man fra: 4-(3,5-dimetoksybenzamidometyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 189—191° C)

N-[4-(3,5-dimetoksy-benzamido-metyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff, smeltepunkt 160—162° C,

N-[4-(3,5-dimetoksy-benzamido-metyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-etyl-cykloheksyl)-urinstoff, smeltepunkt 190—192° C.

Eksempel 15.

N-[4-(3-metyl-4-klorbenzamidometyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff.

12 g 4-(3-metyl-4-klorbenzamidometyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 204° C) oppløses i 110 ml aceton og 18 ml 2n NaOH og ved 0—5° C inndryppes langsomt under omrøring 5 g cykloheksylisocyanat. Deretter omrører man i 3 timer og lar da temperaturen stige til værelsestemperatur. Man surgjør med 2n HCl og avdestillerer oppløsningsmidlet under nedsatt trykk. Residuet ekstraheres med 1 %-ig ammoniakk, ekstraktet surgjøres og utfellingen omkrystalliseres fra etanol under tilsetning av litt vann, (smeltepunkt 187° C).

På analog måte ble det fremstillet:

N-[4-(3-metyl-4-klorbenzamidometyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 180° C (fra etanol),

av 4-(β -3-metyl-4-klorbenzamidometyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 180—181° C),

N-[4-(β -3-metyl-4-klorbenzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-n-butylurinstoff med smeltepunkt 178° C (fra metanol/vann)

N-[4-(β -3-metyl-4-klorbenzamidometyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 184° C (fra etanol/vann),

N-[4-(β -3-metyl-4-klorbenzamidometyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 191° C (fra etanol)

av 4-(β -3-metyl-4-metylbenzamidopropyl)-benzolsulfonamid med smeltepunkt 159° C:

N-[4-(β -3-klor-4-metylbenzamidopropyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 209° C (fra etanol/vann)

av 4-(γ -3-klor-4-metylbenzamidopropyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 145° C):

N-[4-(γ -3-klor-4-metylbenzamidopropyl)-benzolsul-

fonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 151° C (fra metanol)

N-[4-(γ -3-klor-4-metylbenzamidopropyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 168° C (fra etanol)

av 4-(2,4-dimetylbenzamidometyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 202° C):

N-[4-(2,4-dimetylbenzamidometyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 197—199° C (fra etanol)

av 4-(β -2,4-dimetylbenzamidometyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 173° C)

N-[4-(β -2,4-dimetylbenzamidometyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 208° C (fra meget etanol eller dimetylformamid/vann)

N-[4-(β -2,4-dimetylbenzamidometyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 177° C (fra etanol)

av 4-(γ -2,5-dimetylbenzamidopropyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 141° C);

N-[4-(γ -2,5-dimetylbenzamidopropyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 184° C (fra etanol).

Eksempel 16.

N-[4-(β -2-metyl-6-klor-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-cykloheksyl-urinstoff.

17,5 g 4-(β -2-metyl-6-klor-benzamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 176—178° C) oppvarmes til kokning i en time under omrøring i 250 ml aceton med 13,8 g finpulverisert kaliumkarbonat. Deretter tildrypper man 6,3 cykloheksylisocyanat og etteromrører i 6 timer ved værelsetemperatur. Man avdestillerer acetonet i vakuum, opptar residuet i ca. 3 liter vann, filtrerer og surgjør filtratet med fortennet saltsyre. Den dannede krystallinske utfelling av N-[4-(β -2-metyl-6-klor-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-cykloheksyl-urinstoff suges fra, vaskes med vann og oppløses for ytterligere rensing i 1 %-ig ammoniakk. Etter fornyet filtrering surgjøres det dannede filtrat og krystallisatet omkrystalliseres fra metanol etter frasugning. Smeltepunkt 203—204° C.

På analog måte får man fra

4-[β -2-metyl-6-klor-benzamido-etyl)-benzolsulfonamid og 4-metyl-cykloheksylisocyanat:

N-[4-(β -2-metyl-6-klor-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 190—191° C (fra metanol).

Analogt ble det fremstillet:

N-[4-(β -3,5-dipropoksy-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 172—174° C (fra metanol)

ved omsetning av 4-(β -3,5-dipropoksy-benzamido-etyl)-benzolsulfonamid, smeltepunkt 185—187° C og cykloheksyl-isocyanat såvel som

N-[4-(β -3,5-dipropoksy-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff fra det ovennevnte sulfonamid og 4-metyl-cykloheksyl-isocyanat, smeltepunkt 170—172° C (fra metanol), såvel som

N-[4-(β -3,5-dipropoksy-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-n-butyl-urinstoff fra det ovennevnte sulfonamid og butyl-isocyanat med smeltepunkt 170—172° C (fra isopropanol).

Eksempel 17.

N-[4-(β -3,4-dimetyl-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff.

16,6 g 4-(β -3,4-dimetyl-benzamidoetyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 190° C) blandes i 25 ml 2n natronlut og 50 ml aceton ved 0—5° C under omrøring med 6,5 g cykloheksyl-isocyanat. Man etteromrører i 3 timer, fortynner med vann og noe metanol, frafiltrerer uoppløst, surgjør og omkrystalliserer den dannede utfelling fra dimetylformamid/vann. Smeltepunktet for N-[4-(β -3,4-dimetyl-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff ligger ved 194—195° C.

På analog måte får man:

N-[4-(β -3,4-dimetyl-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 172—174° C (fra dimetylformamid/vann) av 4-(β -3,4-diklorbenzamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 171—172° C):

N-[4-(β -3,4-diklor-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 187—189° C (fra dimetylformamid/vann)

N-[4-(β -3,4-diklor-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 192—194° C (av dimetylformamid/vann)

av 4-(β -3-klor-4-metyl-benzamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 198—200° C):

N-[4-(β -3-klor-4-metyl-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 207—209° C (av dimetylformamid/vann)

N-[4-(β -3-klor-4-metyl-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 200—202° C (fra dimetylformamid/vann), av 4-(β -2,6-diklor-benzamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 182—184° C):

N-[4-(β -2,6-diklor-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 206—207° C (av dimetylformamid/vann)

N-[4-(β -2,6-diklor-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-butyl-urinstoff med smeltepunkt 189—191° C (fra dimetylformamid/vann)

N-[4-(β -2,6-diklor-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 180—181° C (fra metanol)

av 4-(β -2,5-dimetyl-benzamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 162° C)

N-[4-(β -2,5-dimetyl-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 184—185° C (fra metanol)

N-[4-(β -2,5-dimetyl-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-butyl-urinstoff med smeltepunkt 169—171° C (fra metanol) av 4-(β -2,4-diklor-benzamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 162—164° C)

N-[4-(β -2,4-diklor-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 197—198° C (fra dimetylformamid/vann)

N-[4-(β -2,4-diklor-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-butyl-urinstoff med smeltepunkt 186—188° C (fra dimetylformamid/vann)

av 4-(β -3-klor-4-metylbenzamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 198—200° C):

N-[4-(β -3-klor-4-metylbenzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-butyl-urinstoff med smeltepunkt 174—175° C (fra metanol/dimetylformamid) og

N-[4-(β -3-klor-4-metylbenzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-etylcykloheksyl)-urinstoff (trans) med

smeltepunkt 196—197° C (fra metanol/dimetylformamid),

av 4-(β -3,4-dimetylbenzamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 190° C):

N-[4-(β -3,4-dimetylbenzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-etylcykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 177,5—179° C (fra metanol).

Eksempel 18.

N-[4-(β -4-n-butoksy-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff.

18,8 g 4-(β -4-n-butoksy-benzamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 208—209° C) omrøres sammen med 13,8 g kaliumkarbonat og 300 ml aceton i 1 time. Deretter oppvarmes det til acetonets kokning. Deretter tildrypper man ved acetonets koketemperatur 6,3 g cykloheksylisocyanat og etteromrører i 4 timer under ytterligere kokning. Man inndamper i vakuum, oppløser det dannede residum i ca. 2 l vann på dampbad, filtrerer og surgjør tiltratet med fortynnet saltsyre. Det dannede residum opptas i en 1 %-ig vandig ammoniakk og ved surgjøring utfelles igjen filtratet med saltsyre. Det således dannede N-[4-(β -4-n-butoksy-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff smelter etter omkrystallisering fra et metanol/dioksan ved 197—199° C.

På analog måte får man av det samme 4-(β -4-n-butoksy-benzamido-etyl)-benzolsulfonamid og 4-metyl-cykloheksylisocyanat:

N-[4-(β -4-n-butoksy-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-4-metyl-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 202—204° C (av metanol/dioksan)

og under anvendelse av n-butylisocyanat vil man få N-[4-(β -4-n-butoksy-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-n-butyl-urinstoff med smeltepunkt 203—205° C (fra metanol).

Eksempel 19.

N-[4-(β -2-benzyloksy-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff.

20,5 g 4-(β -2-benzyloksy-benzamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 180—183° C) suspenderes i 250 ml aceton. Man tilsetter 13,8 g malt kaliumkarbonat og oppvarmer i 1½ time under tilbakelep til kokning. Nå tildryppes 6,25 g cykloheksyl-isocyanat. Etter 7½ times etteromrøring ved acetonets koketemperatur avdestilleres dette i vakuum. Man opptar residuet i vann, frafiltrerer uoppløst, klargjør med kull og surgjør filtratet. Det dannede rå N-[4-(β -2-benzyloksy-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff smelter etter omkrystallisering fra metanol ved 175—177° C.

På analog måte vil man under anvendelse av det ovennevnte sulfonamid og metyl-cykloheksyl-isocyanat få N-[4-(β -2-benzyloksy-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-4-metyl-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 165—167° C.

Eksempel 20.

N-[4-(β -2-hydroksy-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff.

1 g av det ifølge eksempel 19 dannede N-[4-(β -2-benzyloksy-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff oppløses i ca. 150 ml metanol.

Etter tilsetning av palladium-sort ryster man oppløsningen i en hydreringsbombe med hydrogen. Etter avsluttet hydrogenopptak frafiltreres reaksjonsoppløsningen fra katalysator og inndampes. Det dannede N-[4-(β -2-hydroksy-benzamido-etyl)-benzolsulfonfyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff smelter etter omkrystallisering fra metanol ved 191—193° C.

Eksempel 21.

N-[4-(β -2-karboksy-benzamido- α -metyl-etyl)-benzolsulfonfyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff.

34,4 g 4-(β -ftalimido- α -metyl-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 165—171° C) oppløses i 500 ml aceton. Man tilsetter 27,6 g malt kaliumkarbonat og oppvarmer i en time under omrøring og tilbakesløp til kokning. Nå tildryppes 12,5 g cykloheksyl-isocyanat. Etter 6 timers oppvarming under tilbakesløp og samtidig omrøring avdestilleres acetonet fra reaksjonsblandingen og residuet oppløses i vann. Ved surgjøring med saltsyre får man en utfelling som man på nytt oppløser i 1 %-ig ammoniak. Etter filtrering og surgjøring krystalliserer N-[4-(β -2-karboksy-benzamido- α -metyl-etyl)-benzolsulfonfyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff ut. Stoffets smeltepunkt ligger etter omkrystallisering fra metanol ved 170—171° C (under spaltning).

På analog måte vil man under anvendelse av 4-(β -ftalimido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 225—227° C) få N-[4-(β -2-karboksy-benzamido-etyl)-benzolsulfonfyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 161—163° C (under spaltning) såvel som under anvendelse av det nettopp nevnte benzolsulfonamid og isobutylisocyanat få N-[4-(β -2-karboksy-benzamido-etyl)-benzolsulfonfyl]-N'-isobutyl-urinstoff av smeltepunkt 145—146° C (under spaltning).

Den samme forbindelse fåes når man i steden for ftalimidet omsetter 4-(β -2-karboksy-benzamido-etyl)-benzolsulfonamid under anvendelse av et overskudd av kaliumkarbonat i aceton med isobutylisocyanat.

På analog måte vil man av:

4-(β -2-karboksy-4-klor-benzamido-etyl)-benzolsulfonamid og cykloheksyl-isocyanat få N-[4-(β -2-karboksy-4-klor-benzamido-etyl)-benzolsulfonfyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 117—118° C (spaltning),
av 4-(β -2-karboksy-4-klor-benzamido-etyl)-benzolsulfonamid og 4-metyl-cykloheksyl-isocyanat få N-[4-(β -2-karboksy-4-klor-benzamido-etyl)-benzolsulfonfyl]-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 109—110° C (spaltning).

Eksempel 22.

N-[4-(β -3-trifluormetyl-benzamido-etyl)-benzolsulfonfyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff.

18,6 g 4-(β -3-trifluormetyl-benzamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 145—147° C fra metanol) oppløses i 25 ml 2n natronlut og 50 ml aceton og blandes ved 0—5° C dråpevis med 6,3 g cykloheksylisocyanat. Man etteromrører i 3 timer, fortynner med vann og noe metanol, filtrerer og surgjør filtratet. Det i krystallinsk form dannede N-[4-(β -3-trifluormetyl-benzamido-etyl)-benzolsulfonfyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff smelter etter omkrystallisering fra metanol ved 160—162° C.

På analog måte får man:

J-[4-(β -3-trifluormetyl-benzamido-etyl)-benzolsulfonfyl]-N'-butyl-urinstoff med smeltepunkt 145—146° C (fra metanol),
N-[4-(β -3-trifluormetyl-benzamido-etyl)-benzolsulfonfyl]-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 176—177° C (fra metanol).

På analog måte vil man av

4-(β -4-cyan-benzamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 237—238° C, fra dimetylformamid/vann) få

av 4-(β -4-trifluor-metyl-benzamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 216—217° C) få

N-[4-(β -4-trifluormetyl-benzamido-etyl)-benzolsulfonfyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 205—206° C (fra dimetylformamid/vann) og

N-[4-(β -4-trifluormetyl-benzamido-etyl)-benzolsulfonfyl]-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 213—214° C (fra dimetylformamid/vann),

av 4-(β -4-benzylloksy-benzamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 242° C) få

N-[4-(β -4-benzylloksy-benzamido-etyl)-benzolsulfonfyl]-N'-cykloheksylurinstoff med smeltepunkt 218° C (fra dimetyl-formamid/vann) og

trans N-[4-(β -benzylloksy-benzamido-etyl)-benzolsulfonfyl]-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff med

smeltepunkt 224° C (fra dimetylformamid/vann),

av 4-(β -3-trifluormetylbenzamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 145—147° C)

J-[4-(β -3-trifluormetyl-benzamido-etyl)-benzolsulfonfyl]-N'-(4-etylcykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 181—182,5° C (fra metanol);

av 4-(β -4-benzylloksybenzamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 242° C) få

N-[4-(β -4-benzylloksybenzamido-etyl)-benzolsulfonfyl]-N'-butyl-urinstoff med smeltepunkt 206—207° C (fra dimetyl-formamid/vann);

av 4-(β -4-fenylbenzamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 281—283° C) få

N-[4-(β -4-fenylbenzamido-etyl)-benzolsulfonfyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 222° C (spaltning) (fra metanol);

av 4-(β -4-tert.butylbenzamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 208° C) få

N-[4-(β -4-tert.butylbenzamido-etyl)-benzolsulfonfyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt

201—202,5° C (fra metanol),

N-[4-(β -4-tert.butylbenzamido-etyl)-benzolsulfonfyl]-N'-butyl-urinstoff med smeltepunkt 160—161° C (fra metanol),

N-[4-(β -4-tert.butylbenzamido-etyl)-benzolsulfonfyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff (trans) med

smeltepunkt 190—191° C (fra metanol) og

N-[4-(β -4-tert.butylbenzamido-etyl)-benzolsulfonfyl]-N'-(4-etylcykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 180—181° C (fra metanol)

av 4-(β -2-acetylbenzamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 213—215° C) få

N-[4-(β -2-acetylbenzamido-etyl)-benzolsulfonfyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 181° C

(spaltning) (fra metanol) og

N-[4-(β -2-acetylbenzamido-etyl)-benzolsulfonfyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 184—185° C (fra metanol);

av 4-(4-metylmerkaptobenzamidometyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 195° C) få

N-[4-(4-metylmerkaptobenzamidometyl)-benzolsul-

fonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 191—192° C (fra dimetylformamid/vann) og N-[4-(4-metylmerkaptobenzamidometyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 204—205° C (fra dimetylformamid/vann); av 4-(β -2-hydroksy-4-klor-benzamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 172—174° C) få N-[4-(β -2-hydroksy-4-klor-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 204—206° C (fra metanol/dioksan), N-[4-(β -2-hydroksy-4-klor-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-4-metylcykloheksyl-urinstoff (trans) med smeltepunkt 203—205° C (fra metanol) og N-[4-(β -2-hydroksy-4-klor-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-n-butyl-urinstoff med smeltepunkt 171—173° C (fra etanol).

Eksempel 23.

N-[4-(γ -4-karboksy-benzamido-propyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff.

7 g N-4-(γ -4-karboksy-benzamido-propyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 148—149° C) oppløses i 100 ml aceton og 19,4 ml 2n natronlut og blandes under omrøring og avkjøling (0—5° C) med 2,5 g cykloheksylisocyanat dråpevis. Etter inndrypningens avslutning lar man det etteromrøre i 3 timer og lar da temperaturen stige til 20° C. Deretter surgjør man, fjerner acetonet i vakuum ved værelsetemperatur og ekstraherer residuet med 1 %-ig ammoniakk. Det med syre utfelte urinstoff omkrystalliseres fra metanol og litt vann. Smeltepunkt 163—164° C.

Eksempel 24.

N-[4-(2+-hydroksy-benzamido-metyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff.

10 g N-[4-(2+-hydroksy-benzamido-metyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 184° C) oppløses i 80 ml aceton og 32,5 ml 2n natronlut, avkjøles til 0—5° C og blandes under omrøring dråpevis med 4,6 g metyl-cykloheksylisocyanat. Under 3 timers etteromrøring lar man temperaturen stige til 20° C, surgjør og fjerner acetonet på rotasjonsfordamper ved værelsetemperatur. Residuet ekstraheres med 1 %-ig ammoniakk, ekstraktet surgjøres og utfelting suges fra. En omkrystalliserer fra etanol/vann og får krystaller med smeltepunkt 180—181° C.

På analog måte vil man av:

N-[4-(β -2-hydroksy-benzamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 207° C) få N-[4-(β -2-hydroksy-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 193° C (fra etanol), N-[4-(β -2-hydroksy-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 188° C (fra etanol/vann), N-[4-(β -2-hydroksy-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-n-butyl-urinstoff med smeltepunkt 152° C (fra isopropanol/vann), av N-[N-(β -2-hydroksy-benzamido-propyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 196° C) få N-[4-(β -2-hydroksy-benzamido-propyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 158° C (fra etanol/vann),

av N-[4-(γ -3-acetoksy-benzamido-propyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 137° C) få N-[4-(γ -3-hydroksy-benzamido-propyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 173—174,5° C (fra etanol/vann).

Under fremstillingen i alkalisk miljø foregikk avacetylering av hydroksygruppen.

Eksempel 25.

N-[4-(β -2,4,6-trimetyl-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff.

11,3 g 4-(β -2,4,6-trimetyl-benzamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 193—195° C), fremstillet av 2,4,6-trimetyl-benzoylchlorid og 4-(β -amino-etyl)-benzolsulfonamid oppvarmes under omrøring til kokning, med 9,2 g kaliumkarbonat i 100 ml aceton. Hertil drypper man 4,2 g cykloheksylisocyanat og etteromrører i 3 timer ved koketemperatur. Blandingen inndampes deretter i vakuum, residuet oppløses i vann, oppløsningen filtreres og surgjøres med fortynnet saltsyre. Det utfelte produkt gjenutfelles fra 1 %-ig ammoniakk og omkrystalliseres fra metanol. N-[4-(β -2,4,6-trimetyl-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksylurinstoff smelter ved 214—216° C.

På analog måte får man:

N-[4-(β -2,4,6-trimetyl-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 206—208° C, N-[4-(β -2,4,6-trimetyl-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-n-butyl-urinstoff med smeltepunkt 210—212° C.

På analog måte vil man av:

4-(β -3,4,5-trimetoksybenzamido-etyl)-benzolsulfonamid med smeltepunkt 170—172° C få N-[4-(β -3,4,5-trimetoksybenzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 180—181° C (fra metanol), N-[4-(β -3,4,5-trimetoksybenzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-butyl-urinstoff med smeltepunkt 165—167° C (fra metanol), N-[4-(β -3,4,5-trimetoksybenzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 208—209° C (fra metanol/dimetylformamid) og N-[4-(β -3,4,5-trimetoksybenzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-etyl-cykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 205—206,5° C (fra metanol).

På analog måte vil man videre av:

N-4(β -3,4,5-trimetoksybenzamido-propyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 176° C) få N-[4-(β -3,4,5-trimetoksybenzamido-propyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff (smeltepunkt 215° C) (fra aceton/vann); av N-4(γ -3,4,5-trimetoksybenzamido-propyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 181—183° C) få N-[4-(γ -3,4,5-trimetoksybenzamido-propyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff (smeltepunkt 166° C) (fra etanol/vann).

Eksempel 26.

N-[4-(β -N-metyl-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff.

15,9 g 4-(β -N-metylbenzamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 184—185,5° C av metanol) suspenderes i 25 ml 2n natronlut og 50 ml aceton

og blandes ved 0—5° C under omrøring dråpevis med 6,5 g cykloheksylisocyanat. Man etteromrører i 3 timer ved værelsetemperatur, fortynner med vann, filtrerer og surgjør filtratet. Det i krystallinsk form dannede N-[4-(β -N-metyl-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff smelter etter omkrystallisering fra dimetylformamid/vann ved 199—200° C.

På analog måte får man:

N-[4-(β -N-metylbenzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 172—174° C (fra dimetylformamid/vann).

På analog måte vil man av 4-(β -4-metyl-4-klorbenzamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 193—199° C), (av metanol) få:

N-[4-(β -N-metyl-4-klorbenzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 164—166° C (av dimetylformamid/vann) og N-[4-(β -N-metyl-4-klorbenzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 187—188° C (fra metanol/dimetylformamid).

På analog måte vil man av 4-(β -N-metyl-3-metyl-benzamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 146° C, fra metanol/vann) få:

N-[4-(β -N-metyl-3-metylbenzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 142—144,5° C (fra metanol) og N-[4-(β -N-metyl-3-metylbenzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 155—157° C (fra metanol).

På analog måte vil man av 4-(N-metyl-benzamido-metyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 197° C fra metanol/dimetylformamid) få:

N-[4-(N-metyl-benzamido-metyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 179—181° C (fra dimetylformamid/vann) og N-[4-(N-metyl-benzamido-metyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 137—138° C (fra metanol).

På analog måte vil man av 4-(N-metyl-4-klorbenzamido-metyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 144° C, fra alkohol) få:

N-[4-(N-metyl-4-klorbenzamido-metyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 199—201° C (fra metanol).

På analog måte vil man av 4-(β -N-benzyl-4-benzamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 174—175° C, fra metanol) få:

N-[4-(β -N-benzyl-benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 135—137° C (spaltning) (fra metanol).

Eksempel 27.

N-[4-(β -3,5-dimetylphenoksyacetamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff (trans).

18,1 g 4-(β -3,5-dimetylphenoksyacetamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 172° C) oppløses i 25 ml 2n natronlut og 50 ml aceton og under omrøring blandes dråpevis ved 0—5° C med 7 g 4-metylcykloheksylisocyanat (trans). Man lar det etter-

omrøre i 3 timer, fortynner med metanol og noe dimetylformamid, filtrerer, setter vann til filtratet og surgjør med fortynnet saltsyre. Det i krystallinsk form dannede N-[4-(β -3,5-dimetylphenoksyacetamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff suges fra og omkrystalliseres fra metanol, med smeltepunkt 188—190° C.

På analog måte får man:

N-[4-(β -3,5-dimetylphenoksyacetamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 162—163° C (fra metanol).

På analog måte vil man av 4-(β -3,4-dimetylphenoksyacetamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 150—151° C) få:

N-[4-(β -3,4-dimetylphenoksyacetamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 176—177,5° C (fra metanol) og

N-[4-(β -3,4-dimetylphenoksyacetamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 184—185,5° C (fra metanol)

av 4-(β -2,4-diklorfenoksyacetamido-etyl)-benzolsulfonamid smeltepunkt 147° C) få:

N-[4-(β -2,4-diklorfenoksyacetamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 156—158° C (fra metanol) og

N-[4-(β -2,4-diklorfenoksyacetamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff (trans), med smeltepunkt 173—175° C (av metanol)

av 4-(β -2-metyl-4,6-diklor-fenoksyacetamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 85° C) få

N-[4-(β -2-metyl-4,6-diklor-fenoksyacetamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 189—190,5° C (fra metanol),

N-[4-(β -2-metyl-4,6-diklor-fenoksyacetamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 173—175° C (fra metanol) og

N-[4-(β -2-metyl-4,6-diklorfenoksyacetamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-etyl-cykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 180—180,5° C (fra metanol),

av 4-(β -3,4-diklorfenylacetamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 132—134° C) få:

N-[4-(β -3,4-diklorfenylacetamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 192—194° C (fra dimetylformamid/vann) og

N-[4-(β -3,4-diklorfenylacetamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 178—179° C (fra dimetylformamid/vann)

av 4-(β -3,4-dimetoksyfenylacetamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 158—160° C) få:

N-[4-(β -3,4-dimetoksyfenylacetamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 174—176° C (fra metanol) og

N-[4-(β -3,4-dimetoksyfenylacetamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 161—163° C (fra metanol/dimetylformamid)

av 4-(β -3,4-diklorcinnamoylamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 201—203° C) få

N-[4-(β -3,4-diklorcinnamoylamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 203—204° C (fra dimetylformamid/vann) og

N-[4-(β -3,4-diklorcinnamoylamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 196—198° C (fra dimetylformamid/vann).

Eksempel 28.

N-[4-(β -(α,α -dietyl-4-klorfenylacetamido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff (trans)

15 g 4-[β -(α,α -dietyl-4-klorfenylacetamido)-etyl]-benzolsulfonamid (smeltepunkt 118—119° C, fra alkohol/vann) oppløses i 18,4 ml 2n NaOH og 35 ml aceton og blandes under omrøring ved 0—5° C dråpevis med 5,4 g 4-metylcykloheksylisocyanat (trans). Reaksjonsblandingen videreomrøres i 3 timer, fortynnes med vann og metanol og frafiltrereres fra uoppløst. Det ved filtratets surgjøring i krystallinsk form dannede N-[4-(β -(α,α -dietyl-4-klorfenylacetamido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff (trans) smelter etter omkrystallisering fra dimetylformamid/vann ved 190—191° C.

Likeledes ble det dannet:

N-[4-(β -(α,α -dietyl-4-klorfenylacetamido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(cykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 189—191° C (fra dimetylformamid/vann).

På analog måte vil man av

4-[β -(α,α -dietylphenylacetamido)-etyl]-benzolsulfonamid (smeltepunkt 135—136° C) få:

N-[4-(β -(α,α -dietylphenylacetamido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 198—198,5° C (fra metanol),

N-[4-(β -(α,α -dietylphenylacetamido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-butyl-urinstoff med smeltepunkt 150—152° C (fra metanol) og

N-[4-(β -(α,α -dietylphenylacetamido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 170—172° C (fra metanol)

av 4-[β -(γ -fenylvaleramido)-etyl]-benzolsulfonamid (smeltepunkt 105° C) få

N-[4-(β -(γ -fenylvaleramido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 141—143° C (fra metanol)

av 4-[β -(α -benzylbutyramido)-etyl]-benzolsulfonamid (smeltepunkt 132—134° C, fra metanol/vann)

N-[4-(β -(α -benzylbutyramido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 172—174° C (fra metanol),

N-[4-(β -(α -benzylbutyramido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 187—188° C (fra metanol) og

N-[4-(β -(α -benzylbutyramido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-etylcykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 168—170° C (fra metanol);

av 4-(α,α -dietylphenylacetamido-metyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 128—129° C) få

N-[4-(α,α -dietylphenylacetamidometyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 184—185° C (fra dimetylformamid/vann)

N-[4-(α,α -dietylphenylacetamido-metyl)-benzolsulfonyl]-N'-butyl-urinstoff med smeltepunkt 160° C (fra metanol) og

N-[4-(α,α -dietylphenylacetamido-metyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-etylcykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 202—203° C (fra dimetylformamid/vann);

av 4-(β -(3-metoksy- α,α -dietyl-fenylacetamido)-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 129° C) få:

N-[4-(β -(3-metoksy- α,α -dietyl-fenylacetamido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksylurinstoff med smeltepunkt 191—193° C (fra etanol/vann),

N-[4-(β -(3-metoksy- α,α -dietyl-fenylacetamido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 151—153° C (fra etanol/vann).

På analog måte vil man av

4-[β -(β -metyl- β -fenylbutyramido)-etyl]-benzolsulfonamid (smeltepunkt 133—135° C) fra fortynnet metanol få:

N-[4-(β -(β -metyl- β -fenylbutyramido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 157,5—159,5° C (fra fortynnet metanol),

N-[4-(β -(β -metyl- β -fenylbutyramido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-4-metylcykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 194—196° C (fra fortynnet metanol) og

N-[4-(β -(β -metyl- β -fenylbutyramido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-butyl-urinstoff med smeltepunkt 134—136° C (fra fortynnet metanol).

Eksempel 29.

N-[4-(β -(α -fenyl- β -metyl-butylamido)-etyl)-sulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff.

18 g 4-(β -(α -fenyl- β -metyl-butylamido)-etyl)-benzolsulfonamid, smeltepunkt 163—165° C, (fra fortynnet metanol) oppløses i 250 ml aceton. Etter tilsetning av 13,8 g K₂CO₃ oppvarmer man i løpet av en time under omrøring og tilbakelep til kokning.

Etter tilsetning av 6,25 g cykloheksylisocyanat fortsettes omrøringen og oppvarmningen 8 timer. Man destillerer derpå av oppløsningsmidlet og opptar residuet i vann. Ved surgjøring av den filtrerte oppløsning får man et krystallinsk bunnfall av N-[4-(β -(α -fenyl- β -metyl-butylamido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff. Stoffet smelter etter omkrystallisering fra fortynnet metanol ved 176—178° C.

På samme måte vil man fra det samme sulfonamid under anvendelse av 4-metylcykloheksylisocyanat (trans) få:

N-[4-(β -(α -fenyl- β -metyl-butylamido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 224—226° C (fra fortynnet metanol) og under anvendelse n-butylisocyanat

N-[4-(β -(α -fenyl- β -metyl-butylamido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-n-butyl-urinstoff med smeltepunkt 137—139° C (fra eddikester).

På analog måte vil man av:

4-(β -(β -metyl- β -fenylbutyramido)-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 133—135° C) få:

N-[4-(β -(β -metyl- β -fenylbutyramido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-butyl-urinstoff med smeltepunkt 134—136° C (fra fortynnet metanol)

N-[4-(β -(β -metyl- β -fenylbutyramido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 157,5—159,5° C (fra fortynnet metanol) og

N-[4-(β -(β -metyl- β -fenylbutyramido)-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-4-metylcykloheksyl-urinstoff (trans) med smeltepunkt 194—196° C (fra fortynnet metanol);

av 4-(β -3,4,5-trimetoksybenzamidopropyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 176° C) få

N-[4-(β -3,4,5-trimetoksybenzamidopropyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 215° C (fra aceton/vann);

fra 4-(γ -3,4,5-trimetoksybenzamidopropyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 181—183° C) få:

N-[4-(γ -3,4,5-trimetoksybenzamidopropyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 166° C (fra etanol/vann).

Eksempel 30.

N-[4-(β -benzofenon-4-karbonamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff.

11,5 g 4-(β -benzofenon-4-karbonamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 240—242° C) blandes med 8 g finpulverisert kaliumkarbonat i 100 ml acetone. Man omrører og oppvarmer under tilbake-løp til kokning. Etter 1 time tildrypper man under ytterligere omrøring og oppvarmning 3,6 g cykloheksylisocyanat og etteromrører i 4 timer ved acetone's koketemperatur. Acetone't avdestilleres i vakuu, det dannede residu'm behandles med vann og saltsyre. Den danne krystallgrøt suges fra og vaskes med vann. Man får i godt utbytte N-[4-(β -benzofenon-4-karbonamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff som råprodukt. Etter omkrystallisering fra metanol/dioksan smelter stoffet ved 222—224° C.

På analog måte vil man av det ovennevnte benzolsulfonamid under anvendelse av 4-metyl-cykloheksyl-isocyanat få N-[4-(β -benzofenon-4-karbonamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-4-metyl-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 217—219° C (fra metanol/dioksan).

Eksempel 31.

N-[4-(α -etyl- β -benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff.

16,6 g 4-(α -etyl- β -benzamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 185—187° C dannet av benzo-syre (β -fenyl-butyl)-amid ved omsetning med klor-sulfonsyre og etterfølgende behandling med am-moniakk) oppløses i 25 ml 2n natronlut og 50 ml acetone og blandes ved 0—5° C dråpevis med 6,5 g cykloheksyl-isocyanat. Man videreomrører i 2—3 timer fortynnet med vann, filtrerer og surgjør fil-tratet med fortynnet saltsyre. Det utfelte produkt suges fra og omkrystalliseres fra metanol. Smelte-punkt 189—190° C.

På analog måte får man:

N-[4-(α -etyl- β -benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff (trans) med smelte-punkt 184° C (fra metanol);
av 4-(α -etyl- β -4-klorbenzamido-etyl)-benzolsulfon-amid (smeltepunkt 177° C) vil man få:
N-[4-(α -etyl- β -4-klorbenzamido-etyl)-benzolsulfo-nyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 201,5—203° C (av metanol/dimetylformamid),
N-[4-(α -etyl- β -4-klorbenzamido-etyl)-benzolsulfo-nyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 206—207° C (fra metanol/dimetylform-amid) og
N-[4-(α -etyl- β -4-klorbenzamido-etyl)-benzolsulfo-nyl]-N'-(4-etylcykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 205—207° C (fra dimetylformamid/vann);
av 4-(α - α -dimetyl- β -benzamido-etyl)-benzolsulfon-amid (smeltepunkt 213—216° C) vil man få:
N-[4-(α - α -dimetyl- β -benzamido-etyl)-benzolsulfo-

nyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 195—197° C (fra metanol) og
N-[4-(α - α -dimetyl- β -benzamido-etyl)-benzolsulfo-nyl]-N'-4-metylcykloheksyl-urinstoff (trans) med smeltepunkt 190—191° C;
av 4-(δ -benzamidobutyl)-benzolsulfonamid (smelte-punkt 193° C) vil man få:
N-[4-(δ -benzamidobutyl)-benzolsulfonyl]-N'-cyklo-heksyl-urinstoff med smeltepunkt 173° C (fra me-tanol/vann).

Eksempel 32.

N-[4-klor-3-(β -benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff (trans).

10 g 4-klor-3-(β -benzamido-etyl)-benzolsulfon-amid (smeltepunkt 193—195° C av 2-(β -benzamido-etyl)-klorbenzol under omsetning med klor-sulfonsyre og etterfølgende behandling med ammoniakk) opp-løses i 14,8 ml 2n natronlut og 30 ml acetone og blan-des ved 0—5° C under omrøring dråpevis med 4,3 g 4-metylcykloheksylisocyanat (trans). Man etterom-rører i 3 timer, fortynner med vann og metanol, fil-trerer og surgjør filtratet med fortynnet saltsyre. Det dannede urinstoff suges fra og smelter etter omkrystallisering fra dimetylformamid/vann ved 179—180° C.

På analog måte får man:

N-[4-klor-3-(β -benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 106—108° C (spaltning, innhold 1 H₂O) (fra metanol);
av 4-klor-3-(benzamidometyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 163—165° C):
N-[4-klor-3-(benzamidometyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 180° C (fra metanol) og
N-[4-klor-3-(benzamidometyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff (trans) med smelte-punkt 182—183° C (fra metanol/vann);
av 2,4,6-trimetyl-3-(β -benzamidoetyl)-benzolsulfon-amid (smeltepunkt 198—200° C)
N-[2,4,6-trimetyl-3-(β -benzamido-etyl)-benzolsulfo-nyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 197—198° C (fra dimetylformamid/vann),
N-[2,4,6-trimetyl-3-(β -benzamido-etyl)-benzolsulfo-nyl]-N'-butyl-urinstoff med smeltepunkt 209—211° C (fra dimetylformamid/vann),
N-[2,4,6-trimetyl-3-(β -benzamido-etyl)-benzolsulfo-nyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 209—210° C (fra dimetylformamid/vann) og
N-[2,4,6-trimetyl-3-(β -benzamido-etyl)-benzolsulfo-nyl]-N'-(4-etylcykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 197—199° C (fra dimetylformamid/vann);
av 4-klor-3-(4-klorbenzamidometyl)-benzolsulfon-amid (smeltepunkt 130° C, spaltning)
N-[4-klor-3-(4-klorbenzamidometyl)-benzolsulfo-nyl]-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 210—211° C (fra dimetylformamid/vann).

Eksempel 33.

N-[3-(β -benzoamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff.

En oppløsning av 6,5 g 3-sulfamyl-benzylcyanid i 400 ml iseddik hydreres med palladiumsort som katalysator ved normaltrykk og værelsestemperatur.

Etter ca. 1 time er den beregnede hydrogenmengde opptatt. Det fra katalysatoren adskilte filtrat fordampes til tørrhet i vakuum, det sirupøse residum oppløses i 200 ml vann, nøytraliseres med natronlut og blandes videre med 2 mol NaOH (beregnet på anvendte sulfonamid). En mindre uklarhet fjernes med dyrekull. Deretter tildryppes under omrøring benzoylchlorid (ca. 10 % overskudd). Etter 2 timer bringes den krystallinske utskillelse ved tilsetning av 2n natronlut i oppløsning og 3-(β -benzamido-etyl)-benzolsulfonamid utfelles ved innstilling på pH 9. Det suges fra, vaskes med vann og tørkes i vakuum. Utbytte 85 % av det teoretiske, smeltepunkt 159—160° C.

Det således dannede sulfonamid omsettes i vandig acetonisk oppløsning i nærvær av natronlut med overskytende cykloheksylisocyanat. Ved den vandige opparbeidelse ble det gjenvunnet 31 % utgangssulfonamid og N-[3-(β -benzoamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff dannet som krystallvannholdig produkt. Smeltepunkt 115° C under spaltning. Stoffet inneholder 1,5 % krystallvann og er papirkromatografisk enhetlig.

På analog måte vil man av:

3-(β -4-klorbenzamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 178—179° C) få:

N-[3-(β -4-klorbenzamidoetyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 118° C (spaltning) med en krystallvanninnhold på ca. 1,2 %;

av 3-(β -3,4-diklorbenzamidoetyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 144—145° C) få

N-[3-(β -3,4-diklorbenzamidoetyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 130—135° C (spaltning) med et krystallvanninnhold på ca. 2,3 %;

av 3-(β -3-fluorbenzamido-etyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 147—148° C) få:

N-[3-(β -3-fluorbenzamidoetyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 127—129° C fra etanol;

av 3-(β -3-metylbenzamidoetyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 149—150° C) få:

N-[3-(β -3-metylbenzamidoetyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 105—107° C under spaltning med et krystallvanninnhold på 0,9 %.

Eksempel 34.

N-[3-(β -benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff.

30,4 g av det ifølge eksempel 34 fremstilte 3-(β -benzamido-etyl)-benzolsulfonamid oppløses i 1 liter aceton. Etter tilsetning av 41 g K₂CO₃ og 14 ml klormaursyreetyltester oppvarmer man i 6 timer under tilbakeløp. Etter avkjøling blander man med 200 ml vann og adskiller det øvre vandige acetoniske skikt. Acetonet avdampes i vakuum, residuet fortynnes med 600 ml vann og den dannede oppløsning innstilles med fortynnet saltsyre på pH 8,5. Man hensetter i noen timer og frasuger det utkrystalliserte utgangssulfonamid. Det ved surgjøring av filtratet (pH 4) som seig masse utskilte N-[3-(β -benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-etyluretan opptas i metylenklorid, den dannede oppløsning tørkes over natriumsulfat og inndampes til tørrhet i vakuum. Residuet (33 g) oppløses i en blanding av 500 ml toluol og 100 ml dimetylformamid og oppvarmes

etter tilsetning av 11,2 g trans-4-metyl-cykloheksylamin i 1 time under tilbakeløp. Etter avkjøling ekstraherer man med 500 ml 0,5 n natronlut og deretter ytterligere 1 gang med 250 ml 0,5 n natronlut. De forenede uttrekk vaskes en gang med eter og innstilles med fortynnet saltsyre på pH 8,5. Man adskiller fra en liten mengde av en seig utskillelse, og innstiller deretter ved dråpevis tilsetning av fortynnet saltsyre under omrøring på pH 6. Man får N-[3-(β -benzamidoetyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff som krystallvannig produkt. Smeltepunkt 115° C under spaltning. Stoffet inneholder ca. 1,2 % krystallvann og er papirkromatografisk enhetlig.

På analog måte får man:

N-[3-(β -benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-etyl)-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 120—125° C med et krystallvanninnhold på ca. 1,2 %;

N-[3-(β -benzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cyklo-oktyl-urinstoff med smeltepunkt 115—120° C med et krystallvanninnhold på 1,5 %;

På analog måte vil man videre av

N-[3-(β -4-metylbenzamidoetyl)-benzolsulfonyl]-etyl-uretan (smeltepunkt 189—190° C) få

N-[3-(β -4-metylbenzamidoetyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 172—173° C (fra etanol).

Eksempel 35.

N-[2-(β -benzamido-etyl)-4-metoksy-benzolsulfonyl]-N'-n-butyl-urinstoff.

a) 65 g β -benzamido-etyl-4-metoksybenzol oppløses i 156 ml kloroform. Til oppløsningen dryppes ved —10—0° C under kraftig omrøring 125° C g klorsulfonsyre. Reaksjonsblandingen lar man nå komme til værelsetemperatur og venter så lenge til klorhydrogen- og svoveldioksydutviklingen er avsluttet. Nå helles reaksjonsblandingen på is.

Man dekanterer av den vandige fase. Det dannede sulfoklorid overhelles med 300 ml konsentrert ammoniakk og oppvarmes deretter på et vannbad. Etter kort tid adskiller det dannede sulfonamid seg. Man avkjøler, suger fra og vasker godt med vann etterpå. Således får man 2- β -benzamido-etyl-4-metoksy-benzolsulfonamid med smeltepunkt 159—160° C.

b) 16,7 g 2- β -benzamido-etyl-4-metoksy-benzolsulfonamid (smeltepunkt 159—160° C) suspenderes i 200 ml aceton og bringes ved tilsetning av 2 g natriumhydroksyd og vann i oppløsning.

Hertil drypper man under omrøring ved værelsetemperatur 5 g n-butyliisocyanat og etteromrører i 2 timer. En dannet fin utfelling suges fra og filtratet blandes med vann og saltsyre. Man frasuger og omkrystalliserer produktet fra etanol og vann. N-[2-(β -benzamido-etyl)-4-metoksy-benzolsulfonyl]-N'-n-butyl-urinstoff smelter ved 146° C.

På analog måte får man:

N-[2-(β -benzamido-etyl)-4-metoksy-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 166° C (fra fortynnet etanol);

N-[2-(β -benzamido-etyl)-4-metoksy-benzolsulfonyl]-N'-(4-etyl-cykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 168—170° C (fra fortynnet etanol);

N-[2-(β -benzamido-etyl)-4-metoksy-benzolsulfonyl]-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 167—169° C (fra fortynnet etanol).

Eksempel 36.

N-[4-(β -3,4-metylen-dioksybenzamido-etyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff.

9 g 4-(β -3,4-metylendioksy-benzamidoetyl)-benzolsulfonamid (smeltepunkt 227° C, fra metanol) suspenderes i 12,5 ml 2n natronlut og 50 ml aceton og blandes ved 0—5° C dråpevis med 3,4 g cykloheksyl-isocyanat. Man etteromrører i 3 timer, bringer det deretter ved vannfortynning i oppløsning, filtrerer og surgjør filtratet med fortynnet eddiksyre. Det i krystallinsk form dannede N-[4-(β -3,4-metylen-dioksy-benzamidoetyl)-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff smelter etter omkrystallisering fra metanol/dimetylformamid ved 208—210° C.

På analog måte får man:

N-[4-(β -3,4-metylendioksy-benzamidoetyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 203—205° C (fra metanol/dimetylformamid).

Eksempel 37.

N-[4-(β -benzamido-etyl)-2,3,5,6-tetrametyl-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff.

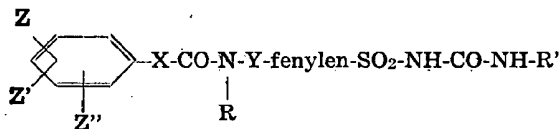
9 g 4-(β -benzamido-etyl)-2,3,5,6-tetrametyl-benzolsulfonamid (smeltepunkt 257° C, fra dimetylformamid/vann) suspenderes i 12,5 ml 2n natronlut og 50 ml aceton og blandes ved 0—5° C dråpevis med 3,2 g cykloheksyl-isocyanat. Ved 3 timers etteromrøring går reaksjonsblandingen litt etter litt i oppløsning. Man fortynner deretter med vann og metanol, frafiltrerer uoppløst, surgjør filtratet med fortynnet saltsyre og omkrystalliserer det utfelte N-[4-(β -benzamido-etyl)-2,3,5,6-tetra-metyl-benzolsulfonyl]-N'-cykloheksyl-urinstoff fra dimetylformamid/vann (smeltepunkt 208—209° C).

På analog måte får man:

N-[4-(β -benzamido-etyl)-2,3,5,6-tetrametyl-benzolsulfonyl]-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff (trans) med smeltepunkt 209—211° C (fra dimetylformamid/vann).

Patentkrav:

Fremgangsmåte til fremstilling av terapeutisk aktive benzolsulfonylurinstoffer med formel



hvor i fenylengruppen kan være substituert med klor i 4-stilling,

R betyr hydrogen, lavere alkyl eller lavere fenylalkyl,

R' betyr a) alkyl, alkenyl eller merkaptalkyl med 2—6 karbonatomer,
b) lavere fenylalkyl, fenylcyklopropyl,
c) lavere cykloheksylalkyl, cykloheptylmetyl, cykloheptyletyl eller cyklooktylmetyl,
d) endoalkylencykloheksyl, endoalkylen-cykloheksenyl, endoalkylencykloheksylmetyl eller endoalkylen-cykloheksenylmetyl med 1—2 endoalkylen-karbonatomer,
e) lavere alkylcykloheksyl, lavere alkoksycykloheksyl,
f) cykloalkyl med 5—8 karbonatomer,
g) cykloheksenyl, cykloheksenylmetyl,
h) tienyl,

X betyr en enkel kjemisk binding eller et broledd bestående av en mettet eller umettet, rett eller forgrenet hydrokarbonkjede med 1—6 karbonatomer og eventuelt en -O- eller -S-gruppe,

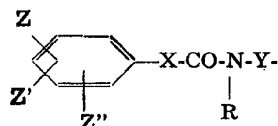
Y betyr en mettet, rett eller forgrenet hydrokarbonkjede med 1—4 karbonatomer,

Z betyr hydrogen, lavere alkyl, lavere alkoksy, halogen, cykloalkoksy med 5—6 karbonatomer, cykloheksyl, lavere alkylmerkapt, fenyl, lavere fenylalkyl, lavere acyl, benzoyl, trifluor-metyl, hydroksy, lavere acyloksy, benzyloksy, karboksy, lavere karbalkoksy,

Z' betyr hydrogen eller når Z er hydrogen, hydroksy, alkyl, alkoksy eller halogen, betyr Z' også lavere alkyl, lavere alkoksy eller halogen eller Z og Z' betyr sammen metylendioksygruppen -O-CH₂O-,

Z'' betyr hydrogen, eller når Z og Z' begge betyr alkyl, kan Z'' bety lavere alkyl,

eller deres salter, karakterisert ved at man omsetter benzol- eller 4-klor-benzolsulfonamider som i benzolkjernen er substituert med en substituent med den generelle formel



eller deres salter med R'-substituerte isocyanater, karbaminsyreestere, tiokarbaminsyreestere, karbaminsyrehalogenider eller urinstoffer, hvor R, R', X, Y, Z, Z' og Z'' betyr det samme som nevnt ovenfor, og eventuelt behandler fremgangsmåteproduktene med alkaliske midler for saltdannelse.

Anførte publikasjoner: