



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 D 213/82

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



PATENT SCHRIFT A5

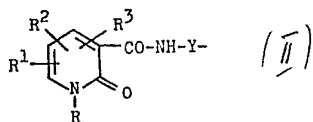
11

628 887

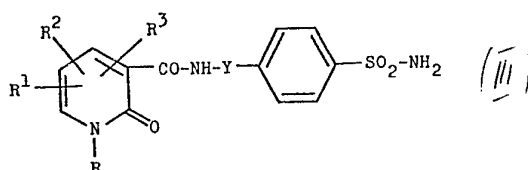
<p>②① Gesuchsnummer: 6077/77</p> <p>②② Anmeldungsdatum: 16.05.1977</p> <p>③③ Priorität(en): 18.05.1976 DE 2621958</p> <p>②④ Patent erteilt: 31.03.1982</p> <p>④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 31.03.1982</p>	<p>⑦③ Inhaber: Hoechst Aktiengesellschaft, Frankfurt a.M. 80 (DE)</p> <p>⑦② Erfinder: Dr. Volker Hitzel, Hofheim/Taunus (DE) Dr. Rudi Weyer, Kelkheim (DE) Dr. Werner Pfaff, Hofheim/Taunus (DE) Dr. Karl Geisen, Frankfurt a.M. (DE)</p> <p>⑦④ Vertreter: Brühwiler & Co., Zürich</p>
---	--

⑤④ Verfahren zur Herstellung von Benzolsulfonylharnstoffen.

⑤⑦ Benzolsulfonylharnstoffe der Formel I, worin R, R¹ bis R⁴ und Y die im Patentanspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und deren Salze, werden hergestellt, indem man mit der Gruppe

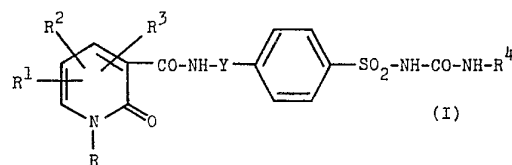


in 4-Stellung substituierte Benzolsulfonylisocyanate, -carbaminsäureester, -thiolcarbaminsäureester, -harnstoffe, -semicarbazide oder -semicarbazone mit einem Amin R⁴-NH₂ oder dessen Salzen umgesetzt oder Sulfonamide der Formel



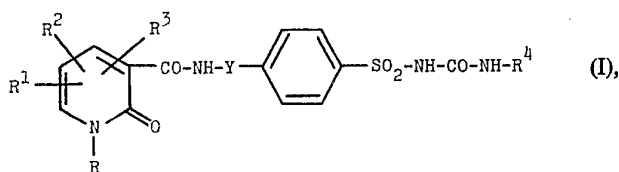
oder deren Salze mit R⁴-substituierten Isocyanaten, Carbaminsäureestern, Thiolcarbaminsäureestern, Carbaminsäurehalogeniden oder Harnstoffen umgesetzt, und die Reaktionsprodukte gegebenenfalls zur Salzbildung mit alkalischen Mitteln behandelt.

Die Verbindungen der Formel I besitzen blutzuckersenkende Wirksamkeit.



PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Benzolsulfonylharnstoffstoffen der Formel I



in welcher bedeuten

- R Alkyl, Alkoxyalkyl, Alkenyl, die jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatome aufweisen, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Alkylcycloalkyl, Alkylcycloalkenyl, Cycloalkylalkyl, Cycloalkenylalkyl, Alkylcycloalkylalkyl, Alkylcycloalkenylalkyl mit jeweils 5 bis 9 Kohlenstoffatomen, Phenyl, welches gegebenenfalls mono- oder disubstituiert ist durch C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy oder durch Halogen, Phenylalkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, welches gegebenenfalls durch Alkyl oder Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder durch Halogen mono- oder disubstituiert ist,
- R₁, R² und R³ Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen, Halogen, R¹ und R² zusammen auch



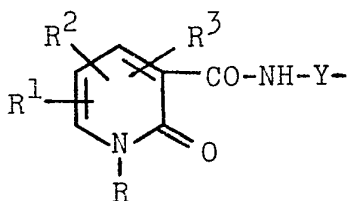
in 5,6-Stellung, gegebenenfalls substituiert

durch Halogen oder Methyl,

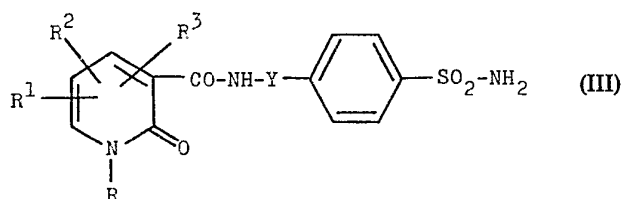
Y Alkylen mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen,

R⁴ Alkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Cycloalkenyl, Alkylcycloalkenyl mit jeweils 5 bis 9 Kohlenstoffatomen, C₁-C₂-Alkylcyclopentylmethyl, Cyclohexenylmethyl, Chlorcyclohexyl, Bicycloheptenylmethyl, Bicycloheptylmethyl, Bicycloheptenyl, Bicycloheptyl, Nortricyclyl, Adamantyl, Benzyl und deren Salzen,

dadurch gekennzeichnet, dass man mit der Gruppe



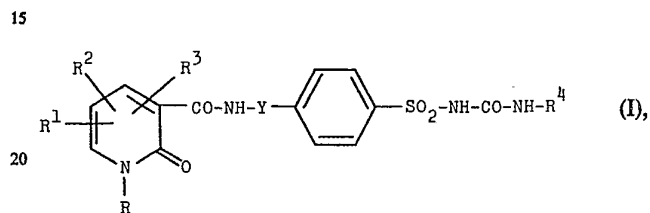
in 4-Stellung substituierte Benzolsulfonylisocyanate, -carbaminsäureester, -thiolcarbaminsäureester, -harnstoffe, -semicarbazide oder -semicarbazone mit einem Amin R⁴-NH₂ oder dessen Salzen umgesetzt oder Sulfonamide der Formel



oder deren Salze mit R⁴-substituierten Isocyanaten, Carbaminsäureestern, Thiolcarbaminsäureestern, Carbaminsäurehalogeniden oder Harnstoffen umgesetzt, und die Reaktionsprodukte gegebenenfalls zur Salzbildung mit alkalischen Mitteln behandelt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I herstellt, in der Y die -CH₂-CH₂-Gruppe bedeutet.

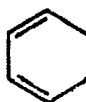
Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Sulfonylharnstoffstoffen der Formel I



die als Substanz oder in Form ihrer Salze blutzuckersenkende Eigenschaften besitzen und sich durch eine starke und langanhaltende Senkung des Blutzuckerspiegels auszeichnen.

In der Formel bedeuten:

- R Alkyl, Alkoxyalkyl, Alkenyl, die jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatome aufweisen, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Alkylcycloalkyl, Alkylcycloalkenyl, Cycloalkylalkyl, Cycloalkenylalkyl, Alkylcycloalkylalkyl, Alkylcycloalkenylalkyl mit jeweils 5 bis 9 Kohlenstoffatomen, Phenyl, welches gegebenenfalls mono- oder disubstituiert ist durch C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy oder durch Halogen, Phenylalkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, welches gegebenenfalls durch Alkyl oder Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder durch Halogen mono- oder disubstituiert ist,
- R¹, R², R³ Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen, Halogen, R¹ und R² zusammen auch



in 5,6-Stellung, geg. subst. durch Halogen

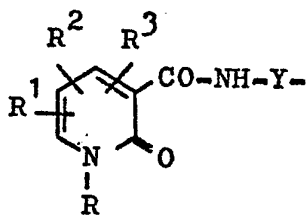
oder Methyl

Y Alkylen mit 2-3 C-Atomen, vorzugsweise -CH₂-CH₂-

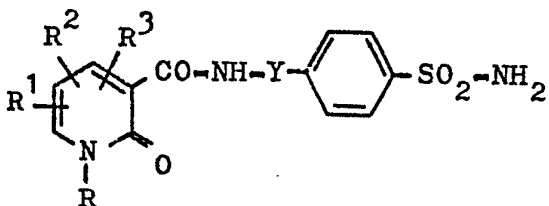
R⁴ Alkyl mit 3 bis 6 C-Atomen, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Cycloalkenyl, Alkylcycloalkenyl mit jeweils 5 bis 9 C-Atomen, C₁ bis C₂-Alkylcyclopentylmethyl, Cyclohexenylmethyl, Chlorcyclohexyl, Bicycloheptenylmethyl, Bicycloheptylmethyl, Bicycloheptenyl, Bicycloheptyl, Nortricyclyl, Adamantyl, Benzyl.

Bevorzugt sind Verbindungen, in denen R einen Alkylrest und insbesondere den Butylrest darstellt. R¹, R² und R³ bedeuten vorzugsweise Wasserstoff.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung dieser Sulfonylharnstoffe ist dadurch gekennzeichnet, dass man mit der Gruppe



in 4-Stellung substituierte Benzolsulfonyl-isocyanate, carbaminsäureester, -thiolcarbaminsäureester, -harnstoffe, -semicarbazide oder -semicarbazone mit einem Amin R^4-NH_2 oder dessen Salzen umsetzt oder Sulfonamide der Formel



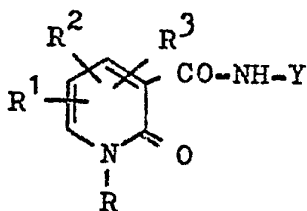
oder deren Salze mit R^4 -substituierten Isocyanaten, Carbaminsäureestern, Thiolcarbaminsäureestern, Carbaminsäurehalogeniden oder Harnstoffen umsetzt, und die Reaktionsprodukte gegebenenfalls zur Salzbildung mit alkalischen Mitteln behandelt.

Die erwähnten Benzolsulfonyl-carbaminsäureester bzw. -thiolcarbaminsäureester können in der Alkoholkomponente einen Alkylrest oder einen Arylrest oder auch einen heterocyclischen Rest aufweisen. Da dieser Rest bei der Reaktion abgespalten wird, hat seine chemische Konstitution keinen Einfluss auf den Charakter des Endproduktes und kann deshalb in weiten Grenzen variiert werden. Das gleiche gilt für die $N-R^4$ -substituierten Carbaminsäureester bzw. die entsprechenden Thiolcarbaminsäureester.

Als Carbaminsäurehalogenide eignen sich in erster Linie die Chloride.

Die als Ausgangsstoffe des Verfahrens in Frage kommenden Benzolsulfonylharnstoffe können an der der Sulfonylgruppe abgewandten Seite des Harnstoffmoleküls unsubstituiert oder ein- oder insbesondere zweifach substituiert sein. Da diese Substituenten bei der Reaktion mit Aminen abgespalten werden, kann ihr Charakter in weiten Grenzen variiert werden. Neben alkyl-, aryl-, acyl- oder heterocyclisch substituierten Benzolsulfonylharnstoffen kann man auch Benzolsulfonylcarbamoylimidazole und ähnliche Verbindungen oder Bisbenzolsulfonylharnstoffe, die an einem der Stickstoffatome noch einen weiteren Substituenten z.B. Methyl, tragen können, verwenden. Man kann beispielsweise derartige Bis-(benzolsulfonyl)-harnstoffe oder auch N-Benzolsulfonyl-N'-acylharnstoffe mit R^4 -substituierten Aminen behandeln und die erhaltenen Salze auf erhöhte Temperaturen, insbesondere solche oberhalb $100^\circ C$, erhitzen.

Weiterhin ist es möglich, von R^4 -substituierten Harnstoffen auszugehen oder von solchen R^4 -substituierten Harnstoffen, die am freien Stickstoffatom noch ein- oder insbesondere zweifach substituiert sind, und diese mit



in 4-Stellung substituierten Benzolsulfonamiden umzusetzen. Als solche Ausgangsstoffe kommen beispielsweise in Frage N-Cyclohexyl-harnstoff, die entsprechenden N'-Acetyl-, N'-Nitro-, N'-Cyclohexyl-, N',N'-Diphenyl-(wobei die beiden Phenylreste auch substituiert sowie direkt oder auch über ein Brückenglied wie $-CH_2-$, $-NH-$, $-O-$ oder $-S-$ miteinander verbunden sein können), N'-Methyl-N'-phenyl-, N',N'-Dicyclohexylharnstoffe sowie Cyclohexyl-carbamoylimidazole, -pyrazole oder -triazole sowie solche der genannten Verbindungen, die anstelle des Cyclohexyls einen anderen im Bereich der Definition für R^4 liegenden Substituenten tragen.

Die Ausführungsformen der Verfahren gemäß der Erfindung können im allgemeinen hinsichtlich der Reaktionsbedingungen weitgehend variiert und den jeweiligen Verhältnissen angepasst werden. Beispielsweise können die Umsetzungen in Abwesenheit oder Anwesenheit von Lösungsmitteln, bei Raumtemperatur oder bei erhöhter Temperatur durchgeführt werden.

Die blutzuckersenkende Wirkung der beschriebenen Benzolsulfonylharnstoffe kann dadurch festgestellt werden, dass man sie als freie Verbindungen oder in Form der Natriumsalze in Dosen von 10 mg/kg an normal ernährte Kaninchen verfüttert und den Blutzuckerwert nach der bekannten Methode von Hagedorn-Jensen oder mit einem Autoanalyzer über eine längere Zeitdauer ermittelt.

Acylaminoalkylbenzolsulfonylharnstoffe, die im Acylrest eine Amidgruppe haben, sind zwar auch schon beschrieben worden (DOS 2 230 543), doch zeigten diese Verbindungen keine so starke oder langanhaltende blutzuckersenkende Wirkung wie die erfindungsgemäßen Verbindungen.

Die Benzolsulfonylharnstoffe der Formel I sollen vorzugsweise zur Herstellung von oral verabreichbaren Präparaten mit blutzuckersenkender Wirksamkeit zur Behandlung des Diabetes mellitus dienen oder können als solche oder in Form ihrer Salze bzw. in Gegenwart von Stoffen, die zu einer Salzbildung führen, appliziert werden. Zur Salzbildung können beispielsweise alkalische Mittel wie Alkali- oder Erdalkalihydroxyde, -carbonate oder -bicarbonate herangezogen werden.

Als medizinische Präparate kommen vorzugsweise Tabletten in Betracht, die neben den Verfahrenserzeugnissen die üblichen Träger- und Hilfsstoffe wie Talkum, Stärke, Milchsucker, Tragant oder Magnesiumstearat erhalten.

Ein Präparat, das die beschriebenen Benzolsulfonylharnstoffe als Wirkstoff enthält, z.B. eine Tablette oder ein Pulver mit oder ohne Zusätze, wird zweckmäßig in eine geeignet dosierte Form gebracht. Als Dosis ist dabei eine solche zu wählen, die der Wirksamkeit des verwendeten Benzolsulfonylharnstoffs und dem gewünschten Effekt angepasst ist. Zweckmäßig beträgt die Dosierung je Einheit etwa 1 bis 100 mg, vorzugsweise 5 bis 20 mg, jedoch können auch darüber oder darunter liegende Dosierungseinheiten verwendet werden, die gegebenenfalls vor Applikation zu teilen bzw. zu vervielfachen sind.

Die Sulfonylharnstoffe der Formel I können sowohl allein für die Behandlung des Diabetes mellitus eingesetzt werden als auch in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika. Als solche kommen nicht nur blutzuckersenkende Sulfonylharnstoffe in Betracht, sondern auch Verbindungen von unterschiedlichem chemischen Aufbau, wie beispielsweise Biguanide, insbesondere das Phenyläthyl-biguanid oder das Dimethyl-biguanid.

Die nachfolgenden Beispiele zeigen einige der zahlreichen Ausführungsformen des erfindungsgemäßen Verfahrens. Sie sollen jedoch nicht eine Einschränkung des Erfindungsgegenstandes darstellen.

Beispiel 1

N-[4-(β -1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxo-nicotinamido,-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-cyclohexyl-harnstoff

2,9 g 4-(β -1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxo-nicotinamido,-äthyl)-benzolsulfonamid (Schmp. 235-237°, hergestellt aus 4-(β -Aminoäthyl)-benzolsulfonamid und dem gemischten Anhydrid der 1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxo-nicotinsäure in verdünntem Aceton) werden in 100 ml Aceton/100 ml Dioxan mit 2,5 g gepulvertem Kaliumcarbonat 3 Stunden unter Rühren am Rückfluss gekocht. Anschliessend gibt man 1,4 g Cyclohexylisocyanat zu und rührt 8 Stunden bei Siedetemp. nach. Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt, filtriert, das Filtrat angesäuert, das Produkt abgesaugt und aus verd. Äthanol umkristallisiert. Der erhaltene N-[4-(β -1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxonicotinamido,-äthyl)benzolsulfonyl]-N'-cyclohexyl-harnstoff schmilzt bei 210-212°C.

In analoger Weise erhält man den N-[4-(β -1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxo-nicotinamido,-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-methylcyclohexyl)-harnstoff vom Schmp. 225-227° aus verd. Äthanol, N-[4-(β -1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxo-nicotinamido,-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-isobutyl-harnstoff vom Schmp. 220-222° (aus Äthanol), N-[4-(β -1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxo-nicotinamido,-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-äthylcyclohexyl)-harnstoff vom Schmp. 202-204° (aus Äthanol).

Beispiel 2

N-[4-(β -1-Benzyl-1,2-dihydro-2-oxo-nicotinamido,-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-cyclohexyl-harnstoff

3,5 g 4-(β -1-Benzyl-1,2-dihydro-2-oxo-nicotinamido,-äthyl)-benzolsulfonamid (Schmp. 196-198, hergestellt aus 4-(β -Aminoäthyl)-benzolsulfonamid und dem gemischten Anhydrid der 1-Benzyl-1,2-dihydro-2-oxo-nicotinsäure) werden in 70 ml Aceton mit 2,5 g gemahlener Pottasche am Rückflusskühler 3 Stunden unter Rühren zum Sieden erhitzt. Anschliessend gibt man 1,2 g Cyclohexylisocyanat zu und rührt weitere 8 Stunden bei Siedetemperatur nach. Nach Abkühlen saugt man ab, behandelt die feste Substanz mit warmem Wasser, filtriert und säuert das Filtrat an. Das ausgefällte Produkt wird aus Isopropanol umkristallisiert. Der erhaltene N-[4-(β -1-Benzyl-1,2-dihydro-2-oxo-nicotinamido,-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-cyclohexyl-harnstoff schmilzt bei 192 bis 194°C.

In analoger Weise erhält man den N-[4-(β -1-Benzyl-1,2-dihydro-2-oxo-nicotinamido,-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-methylcyclohexyl)-harnstoff vom Schmp. 162-164° (aus Isopropanol), N-[4-(β -1-Benzyl-1,2-dihydro-2-oxo-nicotinamido,-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-äthylcyclohexyl)-harnstoff vom Schmp. 164-166° (aus verd. Methanol).

Beispiel 3

N-[4-(β -1-Äthyl-1,2-dihydro-2-oxo-nicotinamido,-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-cyclohexylharnstoff

6,0 g 4-(β -1-Äthyl-1,2-dihydro-2-oxo-nicotinamido,-äthyl)-benzolsulfonamid (Schmelzpunkt 215 bis 216°C, hergestellt aus 4-(β -Aminoäthyl)-benzolsulfonamid und 1-Äthyl-1,2-dihydro-2-oxo-nicotinsäurechlorid) werden in 60 ml Aceton suspendiert. Nach Zugabe von 8,55 ml 2 n Natronlauge kühlt man auf 0°C ab. Unter Rühren tropft man 2,35 g Cyclohexylisocyanat in 5 ml Aceton zu und rührt 1 Stunde bei 0°C und 4 Stunden bei Raumtemperatur nach. Danach verdünnt man mit Wasser auf das doppelte Volumen, filtriert und säuert die

Lösung mit 2 n Salzsäure an. Der Niederschlag wird aus verdünnter Ammoniak-Lösung mit verdünnter Salzsäure umgefällt, mit Natriumbicarbonat-Lösung ausgerührt und aus Methanol umkristallisiert. Der so erhaltene N-[4-(β -1-Äthyl-1,2-dihydro-2-oxo-nicotinamido,-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-cyclohexylharnstoff schmilzt bei 189 bis 190°C.

In analoger Weise erhält man den N-[4-(β -1-Äthyl-1,2-dihydro-2-oxo-nicotinamido,-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-methylcyclohexyl)-harnstoff vom Schmelzpunkt 209 bis 210°C (aus Methanol/Dioxan), N-[4-(β -1-Äthyl-1,2-dihydro-2-oxo-nicotinamido,-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-butyl-harnstoff vom Schmelzpunkt 170 bis 171°C (aus Methanol/Dioxan), N-[4-(β -1-Propyl-1,2-dihydro-2-oxo-nicotin-amido,-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-cyclohexylharnstoff vom Schmelzpunkt 190 bis 191°C (aus verdünntem Äthanol) aus dem entsprechenden Sulfonamid vom Schmelzpunkt 182 bis 183°C, und N-[4-(β -1-Isobutyl-1,2-dihydro-2-oxo-nicotin-amido,-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-cyclohexylharnstoff vom Schmelzpunkt 181 bis 183°C (aus verdünntem Äthanol) aus dem entsprechenden Sulfonamid vom Schmelzpunkt 124 bis 127°C.

Beispiel 4

N-[4-(β -1-Äthyl-1,2-dihydro-2-oxo-nicotinamido,-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-cyclohexylharnstoff

2,0 g 4-(β -1-Äthyl-1,2-dihydro-2-oxo-nicotinamido,-äthyl)-benzolsulfonylcarbaminsäuremethylester (Schmp. 160 bis 161°C, hergestellt aus 4-(β -1-Äthyl-1,2-dihydro-2-oxo-nicotinamido,-äthyl)-benzolsulfonamid und Chlorameisensäuremethylester) werden in 30 ml Dioxan mit 0,5 g Cyclohexylamin am absteigenden Kühler 2 Stunden zum leichten Sieden erhitzt. Anschliessend dampft man das Lösungsmittel im Vakuum ein, fällt den Rückstand aus verd. Ammoniak-Lösung mit verd. Salzsäure um, saugt ab und kristallisiert aus Methanol um.

Der N-[4-(β -1-Äthyl-1,2-dihydro-2-oxo-nicotinamido,-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-cyclohexylharnstoff schmilzt bei 189-190°C.

In analoger Weise erhält man aus 4-(β -1-Butyl-1,2-dihydro-2-oxo-nicotinamido,-äthyl)-benzolsulfonylcarbaminsäuremethylester (Schmp. 198-200°C) den

N-[4-(β -1-Butyl-1,2-dihydro-2-oxo-nicotinamido,-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-cyclopentylmethyl-harnstoff vom Schmp. 153-155°C (aus Aceton), N-[4-(β -1-Butyl-1,2-dihydro-2-oxo-nicotinamido,-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-cyclohexylmethyl-harnstoff vom Schmp. 123-125°C (aus Essigester), N-[4-(β -1-Butyl-1,2-dihydro-2-oxo-nicotinamido,-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-adamantyl-harnstoff vom Schmp. 182 bis 184°C (aus Essigester-Dimethylformamid), N-[4-(β -1-Butyl-1,2-dihydro-2-oxo-nicotinamido,-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-norbornylmethyl-harnstoff vom Schmp. 162-164°C (aus Essigester-Methanol), N-[4-(β -1-Butyl-1,2-dihydro-2-oxo-nicotinamido,-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-hexyl-harnstoff vom Schmp. 98-99°C (aus Essigester-Methanol), N-[4-(β -1-Butyl-1,2-dihydro-2-oxo-nicotinamido,-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-(3-methylcyclopentylmethyl)-harnstoff vom Schmp. 118-119°C (aus Essigester-Methanol), N-[4-(β -1-Butyl-1,2-dihydro-2-oxo-nicotinamido,-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-norbornyl-harnstoff vom Schmp. 154 bis 155°C (aus Methanol-Dioxan), N-[4-(β -1-Butyl-1,2-dihydro-2-oxo-nicotinamido,-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-chlorcyclohexyl)-harnstoff vom Schmp. 133-135°C (aus Methanol),

N-[4-(β - ϵ -1-Butyl-1,2-dihydro-2-oxo-nicotinamido,-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'- Δ^3 -cyclohexenylmethyl-harnstoff vom Schmp. 122-124°C (aus Methanol).

Beispiel 5

N-[4-(β - ϵ -1-Butyl-1,2-dihydro-2-oxo-nicotinamido,-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-cyclohexyl-harnstoff

7,6 g 4-(β - ϵ -1-Butyl-1,2-dihydro-2-oxo-nicotinamido,-äthyl)-benzolsulfonamid (Schmp. 162-163°C, hergestellt aus 4-(β -Aminoäthyl)-benzolsulfonamid und 1-Butyl-1,2-dihydro-2-oxo-nicotinsäurechlorid in Chloroform/Sodalösung) werden in 100 ml Aceton und 50 ml Dioxan mit 5,5 g gemahlener Pottasche 3 Stunden unter Rühren zum Rückfluss erhitzt. Anschliessend setzt man 2,5 g Cyclohexylisocyanat zu und rührt weitere 6 Stunden unter Rückfluss nach. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser verdünnt, filtriert und mit 2 n Salzsäure angesäuert. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, aus verdünnter Ammoniak-Lösung mit verdünnter Salzsäure umgefällt und aus Methanol umkristallisiert. Der N-[4-(β - ϵ -1-Butyl-1,2-dihydro-2-oxo-nicotinamido,-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-cyclohexyl-harnstoff schmilzt bei 178 bis 179°C.

In analoger Weise erhält man den N-[4-(β - ϵ -1-Butyl-1,2-dihydro-2-oxo-nicotinamido,-äthyl)-

-benzolsulfonyl]-N'-(4-methylcyclohexyl)-harnstoff vom Schmp. 159-160°C (aus Methanol-Dioxan),

N-[4-(β - ϵ -1-Butyl-1,2-dihydro-2-oxo-nicotinamido,-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-butyl-harnstoff vom Schmp. 139-141°C (aus Methanol),

N-[4-(β - ϵ -1-Butyl-1,2-dihydro-2-oxo-nicotinamido,-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'- Δ^3 -cyclohexenyl-harnstoff vom Schmp. 169°C (aus Methanol-Dimethylformamid),

N-[4-(β - ϵ -1-Butyl-1,2-dihydro-2-oxo-nicotinamido,-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-isobutyl-harnstoff vom Schmp. 141 bis 142°C (aus Methanol-Dimethylformamid),

N-[4-(β - ϵ -1-Butyl-1,2-dihydro-2-oxo-nicotinamido,-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-(4-äthylcyclohexyl)-harnstoff vom Schmp. 159-161°C (aus Methanol),

15 N-[4-(β - ϵ -1-Butyl-1,2-dihydro-2-oxo-nicotinamido,-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-cycloheptyl-harnstoff vom Schmp. 149 bis 151°C (aus Methanol),

N-[4-(β - ϵ -1-Butyl-1,2-dihydro-2-oxo-nicotinamido,-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-cyclooctyl-harnstoff vom Schmp. 134 bis 136°C (aus Methanol),

20 N-[4-(β - ϵ -1-Butyl-1,2-dihydro-2-oxo-nicotinamido,-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-propyl-harnstoff vom Schmp. 149-151°C (aus Methanol),

25 N-[4-(β - ϵ -1-Butyl-1,2-dihydro-2-oxo-nicotinamido,-äthyl)-benzolsulfonyl]-N'-benzyl-harnstoff vom Schmp. 162-163°C (aus Methanol-Dimethylformamid).