

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningsskrift nr. 127189

Int. Cl. C 07 c 143/78 Kl. 12o-25
C 07 c 143/78 12o-17/03
C 07 d 13/10 12q-25

Patentsøknad nr. 2508/70 Inngitt 26.6.1970
Løpedag 13.5.1967

Søknaden alment tilgjengelig fra 1.7.1968

Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 21.5.1973

Prioritet begjært fra: 18.3.1967 Tyskland,
nr. F 51862

Avdelt fra søknad nr. 168.150
(Patent nr. 122.417)

Farbwerke Hoechst Aktiengesellschaft
vormals Meister Lucius & Brüning,
Postfach 80 03 20, 6230 Frankfurt (Main) 80, Tyskland.

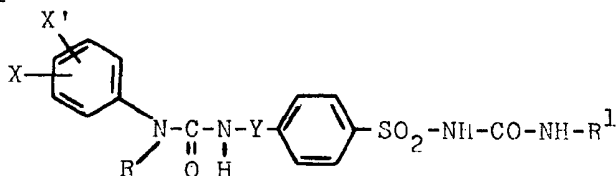
Oppfinnere: Rudi Weyer, Johannes-Allee 41, Frankfurt/Main,
Walter Aumüller, Am Fliedergarten 17, Kelkheim/
Taunus, Helmut Weber, Raenthaler Weg 14,
Frankfurt/Main, Karl Muth, Altkönigstr. 11,
Kelkheim/Taunus og Kurt Stach, Stegerwaldweg 13,
Mannheim-Waldhof, alle: Tyskland.

Fullmektig: Mag. scient. Knud-Henry Lund.

Analogifremgangsmåter for fremstilling av benzen-
sulfonylurinstoffer med blodsukkersenkende virkning.

Tillegg til patent nr. 118.606

Oppfinnelsen vedrører analogifremgangsmåter til frem-
stilling av benzensulfonylurinstoffer med blodsukkersenkende virkning
og med formel



hvor

R betyr alkyl med 1-3 karbonatomer,

R¹ betyr

a) alkyl med 3-6 karbonatomer,

- b) lavere alkyl- eller dialkylcykloheksyl,
- c) cykloalkyl med 5-8 karbonatomer,
- d) cykloheksenyl, metylcykloheksenyl,

X betyr hydrogen, lavere alkyl, lavere alkoksy, halogen,
 X' betyr det samme som X, og dessuten når X betyr hydrogen, en $-CF_3$
 eller $-NO_2$ -gruppe, eller
 X og X' betyr sammen en metylendioksygruppe, og
 Y betyr $-CH_2 \cdot CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2-$ eller $-CH_2 \cdot CH(CH_3)-$,
 samt salter av de nevnte benzensulfonylurinstoffer, som videreføring
 av oppfinnelsen ifølge patent nr. 118.606.

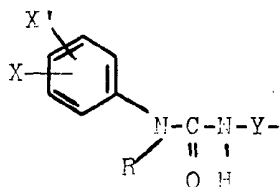
I det ovennevnte og de følgende definisjoner betyr
 "lavere alkyl" alltid en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer i rett
 eller forgrenet kjede.

R^1 kan eksempelvis bety propyl, isopropyl, butyl, iso-
 butyl eller sek. butyl.

Spesielt foretrukket er slike forbindelser som inne-
 holder en cykloalifatisk rest som eventuelt er substituert med alkyl.
 Som slike rester skal det eksempelvis nevnes cyklopentyl-, cykloheksyl-,
 cykloheptyl-, cyklooktyl-, metyl-cykloheksyl-, etylcykloheksyl-,
 propyl- og isopropylcykloheksyl-, idet alkylgruppene fortrinnsvis er
 plassert i 4-stilling såvel i cis- som i transkonfigurasjon.

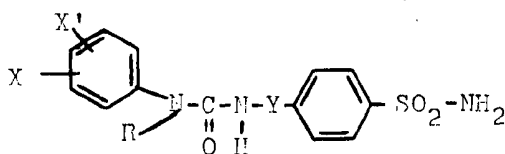
Analogifremgangsmåtene til fremstilling av de nevnte
 benzensulfonylurinstoffer er karakterisert ved at man enten

a) omsetter aminer med formel R^1NH_2 eller deres salter
 med benzensulfonylisocyanater, -karbaminsyreestere, -tiolkarbaminsyreestere,
 -urinstoffer, -semikarbazider eller -semikarbazoner som
 i benzenkjernen inneholder substituenten



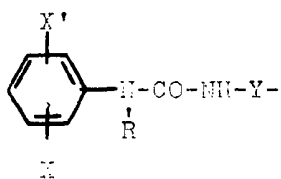
eller

b) omsetter sulfonamider med formel



eller deres salter med R^1 -substituerte isocyanater, karbaminsyreestere, tiolkarbaminsyreestere, karbaminsyrehalogenider eller urinstoffer, eller

c) hydrolyserer N-benzensulfonylurinstoffetere, -isotiourinstoffetere, halogenmaursyreamidiner eller -parabansyrer som i benzenkjernen er substituert med gruppen

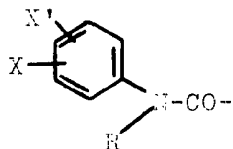


og i N' -stilling med gruppen R^1 , eller

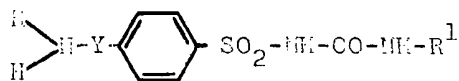
d) erstatter svovelatomet i benzensulfonyltiourinstoffer svarende til benzensulfonylurinstoffer med formel I med et oksygenatom, eller

e) hydrogenerer benzensulfonylurinstoffer svarende til benzensulfonylurinstoffer med formel I, som i molekylet inneholder mettede bindinger, eller

f) innfører resten



i benzensulfonylurinstoffer med formel



ved acylering,

og behandler eventuelt fremgangsmåteproduktene med alkaliske midler for saltdannelse.

Alt etter naturen av substituentene X og R vil i enkelte tilfelle den ene eller andre av de nevnte fremgangsmåter være uegnet for fremstilling av de under den generelle formel fallende forbindelser. Slike forholdsvi sjeldent opptredende tilfeller kan lett erkjennes av fagfolk og det byr ikke på vanskeligheter i slike tilfeller med resultat å anvende en av de andre omtalte syntesemetoder.

De nevnte benzensulfonyl-karbaminsyreestere resp. -tiolkarbaminsyreestere kan i alkoholkomponentene ha en lavere alkylrest

127189

eller en fenylrest. Det samme gjelder for de R^1 -substituerte karbaminsyreestere resp. de tilsvarende monotiokarbaminsyreestere:

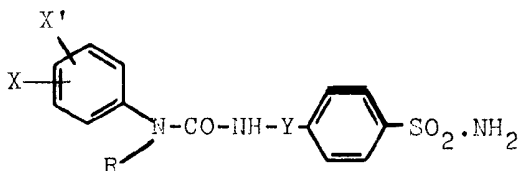
Som karbaminsyrehalogenider egner det seg i første rekke kloridene.

De som utgangsstoffer for fremgangsmåtene aktuelle benzensulfonylurinstoffer kan ved den side av urinstoffmolekylet som er vendt bort fra sulfonylgruppen være usubstituert eller substituert én eller spesielt to ganger. Da disse substituenten ved reaksjonen med aminer avspaltes, kan deres karakter varieres innen vide grenser. Ved siden av alkyl-, aryl-, acyl- eller heterocykliske substituerte benzensulfonylurinstoffer kan man også anvende bis-(bensulfonyl)-urinstoffer som eventuelt ved ét av nitrogenatomene dessuten kan ha en ytterligere substituent, f.eks. metyl. Man kan eksempelvis behandle slike bis-(bensulfonyl)-urinstoffer eller også N-benzensulfonyl-N'-acylurinstoffer med aminer av formel R^1NH_2 og oppvarme de dannede salter til forhøyede temperaturer, spesielt slike over $100^\circ C$.

Videre er det mulig å gå ut fra urinstoffer med formel

$$H_2N-CO-NHR^1$$

eller fra urinstoffer som ved det frie nitrogenatom er substituert en eller spesielt to ganger og å omsette disse med benzensulfonamider av formelen



Som slike utgangsstoffer kommer det eksempelvis på tale de tilsvarende N'-acetyl-, N'-nitro-, N'-cykloheksyl-, N'-(4-metyl-cykloheksyl)-, N',N'-difenyl- (idet de to fenylrester også kan være substituert såvel direkte som også være forbundet med hverandre over et broledd som $-CH_2-$, $-NH-$, $-O-$ eller $-S-$), N'-metyl-N'-fenyl-, N',N'-dicykloheksylurinstoffer såvel som R^1 -karbamoylimidazoler eller -triazoler.

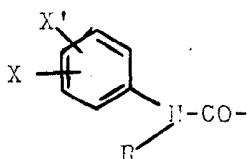
Hydrolysen av de som utgangsstoffer nevnte benzensulfonylparabansyrer, -isourinstoffetere, -isotiourinstoffetere, eller -halogenmaursyreamidiner foregår hensiktsmessig i alkalisk medium. Isourinstoffetere og halogenmaursyreamidiner kan også hydrolyseres med godt resultat i et surt medium.

Utbyggingen av svovelatomet i benzensulfonyltiourinstoffer med et oksygenatom kan eksempelvis utføres ved hjelp av ok-

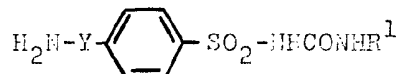
syder eller salter av tungmetaller eller også ved anvendelse av oksydasjonsmidler som hydrogenperoksyd, natriumperoksyd eller salpetersyrling. Derved kan en i venstre molekylidel befinnende tiourinstoffgruppe eller et derivat derav samtidig overføres til urinstoff. Tiourinstoffene kan også avsvovles ved behandling med fosgen eller fosforpentaklorid. Klormaursyreamidiner resp. -karbodiimider som dannes som mellomprodukter kan ved egnede forholdsregler som forsøpning eller tilleiring av vann overføres i benzensulfonylurinstoffene.

Benzensulfonylurinstoffer som i molekylet inneholder en olefinisk binding kan ved hydrogenering, f.eks. med molekylært hydrogen i nærvar av en kjent hydrogeneringskatalysator overføres i benzensulfonylurinstoffene.

Innføring av resten



i aminoalkyl-benzensulfonyl-urinstoffer med formel



kan såvel foretas i ett som også i flere reaksjonstrinn. Eksempelvis er det mulig å omsette de nevnte aminoalkylbenzensulfonyl-urinstoffer med tilsvarende substituerte karbaminsyrehalogenider, hensiktsmessig i nærvar av tertiære organiske baser. Man kan imidlertid også først behandle aminoalkylbenzensulfonyl-urinstoffene med fosgen og bringe de dannede mellomprodukter til reaksjon med tilsvarende substituerte aminer.

Utførelsesformen av fremgangsmåtene ifølge oppfinnelsen kan generelt varieres sterkt med hensyn til reaksjonsbetingelser og tilpasses forholdene. Eksempelvis kan omsetningene foregå under anvendelse av oppløsningsmidler ved værelsestemperatur eller ved forhøyet temperatur. De ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen oppnåelige benzensulfonylurinstoffderivater er verdifulle legemidler som utmerker seg ved en sterk og langvarig blodsukkersenkende virkning. Deres blodsukkersenkende virkning kunne fastslås på kaniner ved å føre dem med fremgangsmåteprodukter i en dose på 10 mg/kg og bestemt blodsukkerverdien ifølge den kjente metode av Hagerdorn-Jensen,

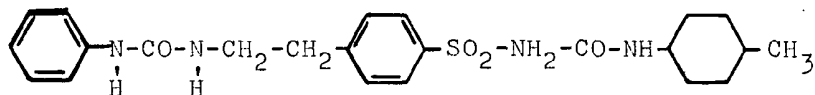
127189

eller med en autoanalyser over et lengre tidsrom. Således ble det f.eks. funnet at N-[4-(β-N-metyl-N-fenyl-ureido)-etyl]-benzensulfonyl-7-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff på kaniner etter 3 timer bevirker en blodsukkersenkning på 30%, som etter 24 timer sogar utgjør 49%. N-[4-(β-N-4-metylphenyl-N-metyllureido)-etyl]-benzensulfonyl-7-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff bevirker under de angitte forsøksbetingelser etter 6 timer en blodsukkersenkning på 32%, som etter 24 timer ennå utgjør 27% og etter 48 timer ennå 25%. På samme måte fører N-[4-(β-2-klorfenyl-N-metyllureido)-etyl]-benzensulfonyl-7-N'-cykloheksylurinstoff etter 3 timer til en blodsukkersenkning på 30%, som etter 24 timer utgjør 39%.

I forhold til dette er det som oralt antidiabetikum kjente N-(4-metyl-benzensulfonyl)-N'-butyl-urinstoff på kaniner uvirksomt ved doser på mindre enn 25 mg/kg.

Den sterke langvarige blodsukkersenkende virkning av sulfonylurinstoffene som fremstilles ifølge oppfinnelsen er tydeliggjort av de angitte tall. De i norsk patent nr. 118.606 omtalte forbindelser viser ved en dosering av 10 mg/kg etter 24 timer ikke mer blodsukkersenkende virkning.

Således er eksempelvis K10-verdiene (prosentuell senkning av blodsukkerspeilet etter peroral applikasjon av 10 mg/kg på kaniner) av det i norsk patent nr. 118.606 omtalte N-[4-(β-N-fenylureido)-etyl]-benzensulfonyl-7-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff med formel



Etter	1,	3,	6,	24 timer
K10 (%)	19,	24,	19,	0.

Av den følgende tabell fremgår det at benzensulfonylurinstoffene fremstilt ifølge oppfinnelsen har en vesentlig bedre blodsukkersenkende virkning.

127189

T a b e l l

K 10 betyr blodsukkersenkende virkning på kaniner i % ved peroral applikasjon av 10 mg stoff pr. kg av forsøksdyret.

Forbindelse	K 10 etter			
	1	3	6	24 timer
1) N-/4-(β-<N-fenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyl7-N'-cykloheksyl-urinstoff	31	32	23	19
2) N-/4-(β-<N-fenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyl7-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff	13	30	35	49
3) N-/4-(β-<N-2-klor-fenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyl7-N'-cykloheksyl-urinstoff	21	30	32	39
4) N-/4-(β-<N-2-klor-fenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyl7-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff	27	21	18	14
5) N-/4-(β-<N-3-klor-fenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyl7-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff	35	39	40	33
6) N-/4-(β-<N-4-klor-fenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyl7-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff	25	35	41	39
7) N-/4-(β-<N-4-metyl-fenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyl7-N'-cykloheksyl-urinstoff	27	21	25	19
8) N-/4-(β-<N-4-metyl-fenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyl7-N'-4-metyl-cykloheksyl-urinstoff	23	20	32	27
9) N-/4-(β-<N-4-metyl-fenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyl7-N'-(4-etyl-cykloheksyl)-urinstoff	14	21	28	19
10) N-/4-(β-<N-4-metyl-fenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyl7-cykloheptyl-urinstoff	14	24	34	19
11) N-/4-(β-<N-3-metyl-fenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyl7-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff	28	26	25	23
12) N-/4-β-<N-2-metyl-fenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyl7-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff	18	20	15	18
13) N-/4-(β-<N-fenyl-N-etyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyl7-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff	11	15	17	19
14) N-/4-(β-<N-4-metoksy-fenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyl7-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff	25	29	30	28
15) N-/4-(β-<N-3-metoksy-fenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyl7-N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff	9	26	33	28

127189

Forts. av tabellen

Forbindelse	K 10 etter			
	1	3	6	24 timer
16) N- γ -4-(β -<N-3-trifluormetyl-fenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyl γ -N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff	30	31	29	20
17) N- γ -4-(β -<N-2-metyl-5-klor-fenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzen-sulfonyl γ -N'-cykloheksyl-urinstoff	8	31	34	27
18) N- γ -4-(β -<N-2-metyl-5-klor-fenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyl γ -N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff	32	22	22	43
19) N- γ -4-(β -<N-2-metoksy-4-klor-fenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyl γ -N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff	24	34	20	22
20) N- γ -4-(β -<N-3,4-dimetyl-fenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyl γ -N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff	30	27	19	13
21) N- γ -4-(β -<N-3-metoksy-4-metyl-fenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyl γ -N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff	5	13	17	22
22) N- γ -4-(β -<N-4-klor-fenyl-N-etyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyl γ -N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff	33	30	34	31
23) N- γ -4-(β -<N-4-etoksy-fenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyl γ -N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff	22	12	17	17
24) N- γ -4-(β -<N-3-klor-4-metyl-fenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyl γ -N'-cykloheksyl-urinstoff	28	41	39	36
25) N- γ -4-(β -<N-3-klor-4-metyl-fenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyl γ -N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff	30	30	29	27
26) N- γ -4-(β -<N-4-brom-fenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyl γ -N'-cykloheksyl-urinstoff	25	29	20	16
27) N- γ -4-(β -<N-4-brom-fenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyl γ -N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff	30	29	24	26
28) N- γ -4-(β -<N-4-brom-fenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyl γ -N'-isobutyl-urinstoff	28	31	26	12
29) N- γ -4-(β -<N-4-bromfenyl-N-metylureido>-etyl)-benzensulfonyl γ -N'(Δ^3 -cykloheksenyl)-urinstoff	32	32	33	17
30) N- γ -4-(β -<N-4-metylphenyl-N-metylureido>-etyl)-benzensulfonyl γ -N'-(4-metyl- Δ^3 -cykloheksenyl)-urinstoff	12	21	26	9

127189

De omtalte benzensulfonylurinstoffer skal fortrinnsvis tjene til fremstilling av oralt administrerbare preparater med blodsukkersenkende virkning til 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 anvendes alkaliske midler som alkali- eller jordalkalihydroksyder, -karbonater eller bikarbonater.

Som medisinske preparater kommer det fortrinnsvis i betraktning tabletter som ved siden av fremgangsmåteproduktene inneholder de vanlige hjelpe- og barestoffer som talkum, stivelse, melkesukker, tragant eller magnesiumstearat.

Et preparat som inneholder de nevnte benzensulfonylurinstoffer som virksomt stoff, f.eks. en tablett eller et pulver med eller uten de nevnte tilsetninger, er hensiktsmessig bragt i en form med bestemt dosering. Som dosis skal det da velges en slik som er tilpasset virkningen av det anvendte benzensulfonylurinstoff 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 eller lavere doser som eventuelt må deles resp. mangfoldiggjøres før applisering.

Eksempel 1.

N-4-(β-N-fenyl-N-metyl-ureido)-etyl)-bensensulfonyl-7-N'-
cykloheksyl-urinstoff.

8,3 g 4-(β-N-fenyl-N-metyl-ureido)-etyl)-bensensulfonamid (smeltepunkt 156 - 158°), fremstillet ved omsetning av 4-(β-aminoetyl)-bensensulfonamid med N-fenyl-N-metyl-karbamidsyreklorid) suspenderes i 100 ml aceton og bringes ved tilsetning av 1 g NaOH og vann i oppløsning. Hertil tildrypper man ved værelsestemperatur under omrøring 3,3 g cykloheksylisocyanat og lar det etteromrøre i 2 timer. Reaksjonsblandingen blandes med vann, filtreres og surgjøres

127189

med saltsyre. Man frafiltrerer det utfelte produkt, gjenutfeller fra ca. 1% ammoniakk og får ved omkrystallisering fra vann/etanol N- β -4-(β -<N-fenyl-N-metylureido>-etyl)-benzensulfonyl β -N'-cykloheksylurinstoff med smeltepunkt 148 - 150°C.

På analog måte får man:

N- β -4-(β -<N-fenyl-N-metylureido>-etyl)-benzensulfonyl β -N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 136-138°C,

N- β -4-(β -<N-fenyl-N-metylureido>-etyl)-benzensulfonyl β -N'-butylurinstoff med smeltepunkt 131-133°C,

fra 4-(β -<N-2-klorfenyl-N-metylureido>-etyl)-benzensulfonamid med smeltepunkt 134-136°C:

N- β -4-(β -<N-2-klorfenyl-N-metylureido>-etyl)-benzensulfonyl β -N'-cykloheksylurinstoff med smeltepunkt 204-206°C,

N- β -4-(β -<N-2-klorfenyl-N-metylureido>-etyl)-benzensulfonyl β -N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 169-171°C

N- β -4-(β -<N-2-klorfenyl-N-metylureido>-etyl)-benzensulfonyl β -N'-isobutylurinstoff med smeltepunkt 189-191°C,

fra 4-(β -<N-3-klorfenyl-N-metylureido>-etyl)-benzensulfonamid med smeltepunkt 158-160°C:

N- β -4-(β -<N-3-klorfenyl-N-metylureido>-etyl)-benzensulfonyl β -N'-cykloheksylurinstoff med smeltepunkt 169-170°C,

N- β -4-(β -<N-3-klorfenyl-N-metylureido>-etyl)-benzensulfonyl β -N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 150-152°C,

fra 4-(β -<N-4-klorfenyl-N-metylureido>-etyl)-benzensulfonamid med smeltepunkt 168-170°C:

N- β -4-(β -<N-4-klorfenyl-N-metylureido>-etyl)-benzensulfonyl β -N'-cykloheksylurinstoff med smeltepunkt 173-175°C,

N- β -4-(β -<N-4-klorfenyl-N-metylureido>-etyl)-benzensulfonyl β -N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 179-181°C,

fra 4-(β -<N-4-metylfenyl-N-metylureido>-etyl)-benzensulfonamid med smeltepunkt 163-165°C:

N- β -4-(β -<N-4-metylfenyl-N-metylureido>-etyl)-benzensulfonyl β -N'-cykloheksylurinstoff med smeltepunkt 165-167°C,

N- β -4-(β -<N-4-metylfenyl-N-metylureido>-etyl)-benzensulfonyl β -N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 176-178°C.

N- β -4-(β -<N-4-metylfenyl-N-metylureido>-etyl)-benzensulfonyl β -N'-(4-etylcykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 163-165°C,

N- β -4-(β -<N-4-metylfenyl-N-metylureido>-etyl)-benzensulfonyl β -N'-cykloheptylurinstoff med smeltepunkt 140-142°C.

$N-\underline{4}-(\beta-\langle N-4\text{-metyl-fenyl-N-metyl-ureido}\rangle\text{-etyl})\text{-benzensulfonyl}\underline{7}\text{-N}'\text{-isobutyl-urinstoff}$ med smeltepunkt $137-139^{\circ}\text{C}$,
 $N-\underline{4}-(\beta-\langle N-4\text{-metyl-fenyl-N-metyl-ureido}\rangle\text{-etyl})\text{-benzensulfonyl}\underline{7}\text{-N}'\text{-(4-metyl-}\Delta 3\text{-cykloheksenyl)-urinstoff}$ med smeltepunkt $178-180^{\circ}\text{C}$,
 $N-\underline{4}-(\beta-\langle N-4\text{-metyl-fenyl-N-metyl-ureido}\rangle\text{-etyl})\text{-benzensulfonyl}\underline{7}\text{-N}'\text{-(}\Delta 3\text{-cykloheksenyl)-urinstoff}$ med smeltepunkt $150-152^{\circ}\text{C}$,
 fra $4-(\beta-\langle N-3\text{-metyl-fenyl-N-metyl-ureido}\rangle\text{-etyl})\text{-benzensulfonamid}$ med smeltepunkt $136-138^{\circ}\text{C}$:
 $N-\underline{4}-(\beta-\langle N-3\text{-metyl-fenyl-N-metyl-ureido}\rangle\text{-etyl})\text{-benzensulfonyl}\underline{7}\text{-N}'\text{-cykloheksyl-urinstoff}$ med smeltepunkt $167-169^{\circ}\text{C}$,
 $N-\underline{4}-(\beta-\langle N-3\text{-metyl-fenyl-N-metyl-ureido}\rangle\text{-etyl})\text{-benzensulfonyl}\underline{7}\text{-N}'\text{-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff}$ med smeltepunkt $133-135^{\circ}\text{C}$.
 $N-\underline{4}-(\beta-\langle N-3\text{-metyl-fenyl-N-metyl-ureido}\rangle\text{-etyl})\text{-benzensulfonyl}\underline{7}\text{-N}'\text{-isobutyl-urinstoff}$ med smeltepunkt $150-152^{\circ}\text{C}$,
 fra $4-(\beta-\langle N-2\text{-metyl-fenyl-N-metyl-ureido}\rangle\text{-etyl})\text{-benzensulfonamid}$ med smeltepunkt $138-140^{\circ}\text{C}$:
 $N-\underline{4}-(\beta-\langle 2\text{-metyl-fenyl-N-metyl-ureido}\rangle\text{-etyl})\text{-benzensulfonyl}\underline{7}\text{-N}'\text{-cykloheksyl-urinstoff}$ med smeltepunkt $197-199^{\circ}\text{C}$,
 $N-\underline{4}-(\beta-\langle N-2\text{-metyl-fenyl-N-metyl-ureido}\rangle\text{-etyl})\text{-benzensulfonyl}\underline{7}\text{-N}'\text{-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff}$ med smeltepunkt $171-172^{\circ}\text{C}$,
 fra $4-(\beta-\langle N\text{-etyl-N-fenyl-ureido}\rangle\text{-etyl})\text{-benzensulfonamid}$ med smeltepunkt $138-140^{\circ}\text{C}$:
 $N-\underline{4}-(\beta-\langle N\text{-etyl-N-fenyl-ureido}\rangle\text{-etyl})\text{-benzensulfonyl}\underline{7}\text{-N}'\text{-cykloheksyl-urinstoff}$ med smeltepunkt $162-164^{\circ}\text{C}$
 $N-\underline{4}-(\beta-\langle N\text{-etyl-N-fenyl-ureido}\rangle\text{-etyl})\text{-benzensulfonyl}\underline{7}\text{-N}'\text{-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff}$ med smeltepunkt $159-161^{\circ}\text{C}$
 $N-\underline{4}-(\beta-\langle N\text{-etyl-N-fenyl-ureido}\rangle\text{-etyl})\text{-benzensulfonyl}\underline{7}\text{-N}'\text{-butyl-urinstoff}$ med smeltepunkt $147-149^{\circ}\text{C}$,
 fra $4-(\beta-\langle N-4\text{-metoksyfenyl-N-metyl-ureido}\rangle\text{-etyl})\text{-benzensulfonamid}$ med smeltepunkt $150-152^{\circ}\text{C}$:
 $N-\underline{4}-(\beta-\langle N-4\text{-metoksyfenyl-N-metyl-ureido}\rangle\text{-etyl})\text{-benzensulfonyl}\underline{7}\text{-N}'\text{-cykloheksyl-urinstoff}$ med smeltepunkt $184-186^{\circ}\text{C}$
 $N-\underline{4}-(\beta-\langle N-4\text{-metoksyfenyl-N-metyl-ureido}\rangle\text{-etyl})\text{-benzensulfonyl}\underline{7}\text{-N}'\text{-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff}$ med smeltepunkt $188-190^{\circ}\text{C}$
 fra $4-(\beta-\langle N-3\text{-metoksyfenyl-N-metyl-ureido}\rangle\text{-etyl})\text{-benzensulfonamid}$ med smeltepunkt $194-196^{\circ}\text{C}$:
 $N-\underline{4}-(\beta-\langle N-3\text{-metoksyfenyl-N-metyl-ureido}\rangle\text{-etyl})\text{-benzensulfonyl}\underline{7}\text{-N}'\text{-cykloheksyl-urinstoff}$ med smeltepunkt $137-139^{\circ}\text{C}$,
 $N-\underline{4}-(\beta-\langle N-3\text{-metoksyfenyl-N-metyl-ureido}\rangle\text{-etyl})\text{-benzensulfonyl}\underline{7}\text{-N}'\text{-}$

(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 152-154°C
N-l-4-(β-<N-3-metoksyfenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyll7-N'-
isobutyl-urinstoff med smeltepunkt 115-117°C
fra 4-(β-<N-2-metoksyfenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonamid med
smeltepunkt 155-157°C:
N-l-4-(β-<N-2-metoksyfenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyll7-N'-
cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 192-194°C
N-l-4-(β-<N-2-metoksyfenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyll7-N'-
(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 178-180°C
N-l-4-(β-<N-2-metoksyfenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyll7-N'-
isobutyl-urinstoff med smeltepunkt 189-191°C
fra 4-(β-<N-3-trifluormetylfenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfon-
amid med smeltepunkt 176-178°C:
N-l-4-(β-<N-3-trifluormetylfenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfo-
nyll7-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 161-163°C
N-l-4-(β-<N-3-trifluormetylfenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyll7-
N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 151-153°C
N-l-4-(β-<N-3-trifluormetylfenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyll7-
N'-isobutyl-urinstoff med smeltepunkt 144-146°C
fra 4-(β-<N-4-isopropylfenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonamid
med smeltepunkt 173-174°C:
N-l-4-(β-<N-4-isopropylfenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyll7-N'-
cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 157-159°C
N-l-4-(β-<N-4-isopropylfenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyll7-N'-
(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 164-166°C
N-l-β-<N-4-isopropylfenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyll7-N'-
isobutyl-urinstoff med smeltepunkt 150-152°C,
fra 4-(β-<N-5-klor-2-metyl-fenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfon-
amid med smeltepunkt 150-152°C:
N-l-4-(β-<N-5-klor-2-metyl-fenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyll7-
N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 173-175°C
N-l-4-(β-<N-5-klor-2-metyl-fenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyll7-
N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 170-172°C,
N-l-4-(β-<N-5-klor-2-metyl-fenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyll7-
N'-butyl-urinstoff med smeltepunkt 155-157°C
fra 4-(β-<N-5-klor-2-metoksy-fenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfon-
amid med smeltepunkt 172-174°C:
N-l-4-(β-<N-5-klor-2-metoksy-fenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfo-
nyll7-N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 182-184°C

$N-\underline{\underline{4}}-(\beta-\langle N-5\text{-klor-2-metoksy-fenyl-N-metyl-ureido}\rangle\text{-etyl})\text{-benzensulfonyl}\underline{\underline{7}}\text{-N}'\text{-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff}$ med smeltepunkt $147\text{-}149^{\circ}\text{C}$.
 $N-\underline{\underline{4}}-(\beta-\langle N-5\text{-klor-2-metoksy-fenyl-N-metyl-ureido}\rangle\text{-etyl})\text{-benzensulfonyl}\underline{\underline{7}}\text{-N}'\text{-isobutyl-urinstoff}$ med smeltepunkt $150\text{-}152^{\circ}\text{C}$
 fra $4-(\beta-\langle N-4\text{-klor-2-metoksy-fenyl-N-metyl-ureido}\rangle\text{-etyl})\text{-benzensulfonamid}$ med smeltepunkt $175\text{-}177^{\circ}\text{C}$:
 $N-\underline{\underline{4}}-(\beta-\langle N-4\text{-klor-2-metoksy-fenyl-N-metyl-ureido}\rangle\text{-etyl})\text{-benzensulfonyl}\underline{\underline{7}}\text{-N}'\text{-cykloheksyl-urinstoff}$ med smeltepunkt $192\text{-}194^{\circ}\text{C}$
 $N-\underline{\underline{4}}-(\beta-\langle N-4\text{-klor-2-metoksy-fenyl-N-metyl-ureido}\rangle\text{-etyl})\text{-benzensulfonyl}\underline{\underline{7}}\text{-N}'\text{-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff}$ med smeltepunkt $181\text{-}183^{\circ}\text{C}$
 $N-\underline{\underline{4}}-(\beta-\langle N-4\text{-klor-2-metoksy-fenyl-N-metyl-ureido}\rangle\text{-etyl})\text{-benzensulfonyl}\underline{\underline{7}}\text{-N}'\text{-isobutyl-urinstoff}$ med smeltepunkt $181\text{-}183^{\circ}\text{C}$
 fra $4-(\beta-\langle N-3,4\text{-dimetyl-fenyl-N-metyl-ureido}\rangle\text{-etyl})\text{-benzensulfonamid}$ med smeltepunkt $154\text{-}156^{\circ}\text{C}$:
 $N-\underline{\underline{4}}-(\beta-\langle N-3,4\text{-dimetyl-fenyl-N-metyl-ureido}\rangle\text{-etyl})\text{-benzensulfonyl}\underline{\underline{7}}\text{-N}'\text{-cykloheksyl-urinstoff}$ med smeltepunkt $184\text{-}186^{\circ}\text{C}$
 $N-\underline{\underline{4}}-(\beta-\langle N-3,4\text{-dimetyl-fenyl-N-metyl-ureido}\rangle\text{-etyl})\text{-benzensulfonyl}\underline{\underline{7}}\text{-N}'\text{-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff}$ med smeltepunkt $157\text{-}159^{\circ}\text{C}$,
 $N-\underline{\underline{4}}-(\beta-\langle N-3,4\text{-dimetyl-fenyl-N-metyl-ureido}\rangle\text{-etyl})\text{-benzensulfonyl}\underline{\underline{7}}\text{-N}'\text{-isobutyl-urinstoff}$ med smeltepunkt $150\text{-}152^{\circ}\text{C}$
 $N-\underline{\underline{4}}-(\beta-\langle N-3,4\text{-dimetyl-fenyl-N-metyl-ureido}\rangle\text{-etyl})\text{-benzensulfonyl}\underline{\underline{7}}\text{-N}'\text{-(4-etyl-cykloheksyl)-urinstoff}$ med smeltepunkt $151\text{-}153^{\circ}\text{C}$,
 fra $4-(\beta-\langle N-3\text{-metoksy-4-metyl-fenyl-N-metyl-ureido}\rangle\text{-etyl})\text{-benzensulfonamid}$ med smeltepunkt $176\text{-}177^{\circ}\text{C}$:
 $N-\underline{\underline{4}}-(\beta-\langle N-3\text{-metoksy-4-metyl-fenyl-N-metyl-ureido}\rangle\text{-etyl})\text{-benzensulfonyl}\underline{\underline{7}}\text{-N}'\text{-cykloheksyl-urinstoff}$ med smeltepunkt $151\text{-}153^{\circ}\text{C}$
 $N-\underline{\underline{4}}-(\beta-\langle N-3\text{-metoksy-4-metyl-fenyl-N-metyl-ureido}\rangle\text{-etyl})\text{-benzensulfonyl}\underline{\underline{7}}\text{-N}'\text{-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff}$ med smeltepunkt $174\text{-}176^{\circ}\text{C}$
 $N-\underline{\underline{4}}-(\beta-\langle N-3\text{-metoksy-4-metyl-fenyl-N-metyl-ureido}\rangle\text{-etyl})\text{-benzensulfonyl}\underline{\underline{7}}\text{-N}'\text{-butyl-urinstoff}$ med smeltepunkt $160\text{-}162^{\circ}\text{C}$,
 fra $4-(\beta-\langle N-2\text{-klor-4-metyl-fenyl-N-metyl-ureido}\rangle\text{-etyl})\text{-benzensulfonamid}$ med smeltepunkt $156\text{-}158^{\circ}\text{C}$:
 $N-\underline{\underline{4}}-(\beta-\langle N-2\text{-klor-4-metyl-fenyl-N-metyl-ureido}\rangle\text{-etyl})\text{-benzensulfonyl}\underline{\underline{7}}\text{-N}'\text{-cykloheksyl-urinstoff}$ med smeltepunkt $185\text{-}187^{\circ}\text{C}$
 $N-\underline{\underline{4}}-(\beta-\langle N-2\text{-klor-4-metyl-fenyl-N-metyl-ureido}\rangle\text{-etyl})\text{-benzensulfonyl}\underline{\underline{7}}\text{-N}'\text{-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff}$ med smeltepunkt $168\text{-}170^{\circ}\text{C}$
 $N-\underline{\underline{4}}-(\beta-\langle N-2\text{-klor-4-metyl-fenyl-N-metyl-ureido}\rangle\text{-etyl})\text{-benzensulfonyl}\underline{\underline{7}}\text{-N}'\text{-isobutyl-urinstoff}$ med smeltepunkt $182\text{-}184^{\circ}\text{C}$
 fra $4-(\beta-\langle N\text{-etyl-N-4-klorfenyl-ureido}\rangle\text{-etyl})\text{-benzensulfonamid}$ med

smeltepunkt 189-192°C:

N- β -(4-(β -<N-etyl-N-4-klorfenyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyl $\overline{17}$ -N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 164-166°C

N- β -(4-(β -<N-etyl-N-4-klorfenyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyl $\overline{17}$ -N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 167-169°C.

N- β -(4-(β -<N-etyl-N-4-klorfenyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyl $\overline{17}$ -N'-isobutyl-urinstoff med smeltepunkt 164-166°C,

fra 4-(β -<N-4-etoksyfenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonamid med smeltepunkt 176-178°C:

N- β -(4-(β -<N-4-etoksyfenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyl $\overline{17}$ -N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 169-171°C

N- β -(4-(β -<N-4-etoksyfenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyl $\overline{17}$ -N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 175-177°C

N- β -(4-(β -<N-4-etoksyfenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyl $\overline{17}$ -N'-isobutyl-urinstoff med smeltepunkt 143-145°C

fra 4-(β -<N-3-etoksy-fenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonamid med smeltepunkt 177-179°C:

N- β -(4-(β -<N-3-etoksy-fenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyl $\overline{17}$ -N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 139-141°C

N- β -(4-(β -<N-3-etoksy-fenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyl $\overline{17}$ -N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 149-151°C

N- β -(4-(β -<N-3-etoksy-fenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyl $\overline{17}$ -N'-butyl-urinstoff med smeltepunkt 124-126°C

fra 4-(β -<N-3-klor-4-metyl-fenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonamid med smeltepunkt 189-192°C:

N- β -(4-(β -<N-3-klor-4-metyl-fenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyl $\overline{17}$ -N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 188-190°C.

N- β -(4-(β -<N-3-klor-4-metyl-fenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyl $\overline{17}$ -N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 154-156°C,

N- β -(4-(β -<N-3-klor-4-metyl-fenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyl $\overline{17}$ -N'-isobutyl-urinstoff med smeltepunkt 162-164°C.

N- β -(4-(β -<N-3-klor-4-metyl-fenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyl $\overline{17}$ -N'-(4-etyl-cykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 145-147°C,

fra 4-(β -<N-4-brom-fenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonamid med smeltepunkt 177-181°C:

N- β -(4-(β -<N-4-bromfenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyl $\overline{17}$ -N'-cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 173-175°C

N- β -(4-(β -<N-4-bromfenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyl $\overline{17}$ -N'-(4-metyl-cykloheksyl)-urinstoff med smeltepunkt 180-191°C

N - β -(β - $\langle N$ -4-bromfenyl- N -metyl-ureido \rangle -etyl)-benzensulfonyl- N' -isobutyl-urinstoff med smeltepunkt 156-158°C.

Eksempel 2.

N - β -(β - $\langle N$ -4-klorfenyl- N -metyl-ureido \rangle -etyl)-benzensulfonyl- N' -cykloheksyl-urinstoff.

10,6 g 4-(β - $\langle N$ -4-klorfenyl- N -metyl-ureido \rangle -etyl)-benzensulfonyl-metyl-uretan (smeltepunkt 188-190°C, fremstillet av 4-(β - $\langle N$ -klorfenyl- N -metyl-ureido \rangle -etyl)-benzensulfonamid og klormaursyremetylester) oppvarmes med 2,5 g cykloheksylamin i oljebad i 1 time ved 130°C. Etter avkjøling gjenutfelles reaksjonsproduktet fra 1% ammoniakk og omkrystalliseres fra vann/etanol. N - β -(β - $\langle N$ -4-klorfenyl- N -metyl-ureido \rangle -etyl)-benzensulfonyl- N' -cykloheksyl-urinstoff smelter ved 173-175°C.

På analog måte vil man fra 4-(β - $\langle N$ -4-metylphenyl- N -metylureido \rangle -etyl)-benzensulfonyl-metyluretan (smeltepunkt 166-168°C) få N - β -(β - $\langle N$ -4-metyl-phenyl- N -metyl-ureido \rangle -etyl)-benzensulfonyl- N' -cykloheksyl-urinstoff med smeltepunkt 165-167°C.

N - β -(β - $\langle N$ -4-netylphenyl- N -metylureido \rangle -etyl)-benzensulfonyl- N' -cykloheptyl-urinstoff med smeltepunkt 140-142°C.

N - β -(β - $\langle N$ -4-metylphenyl- N -metyl-ureido \rangle -etyl)-benzensulfonyl- N' -cyklopentyl-urinstoff med smeltepunkt 156-158°C.

Eksempel 3.

N - β -(β - $\langle N$ -fenyl- N -metyl-ureido \rangle -etyl)-benzensulfonyl- N' -(4-metylcykloheksyl)-urinstoff.

7,5 g N - β -(β - $\langle N$ -fenyl- N -metyl-ureido \rangle -etyl)-benzensulfonyl-urinstoff (smeltepunkt 162-164°C, fremstillet av 4-(β - $\langle N$ -fenyl- N -metyl-ureido \rangle -etyl)-benzensulfonamid og kaliumcyanat i 90% etanol) oppvarmes med 3,5 g 4-metylcykloheksylaminacetat i 1 time under tilbakeløp. Deretter inndamper man i vakuum, behandler residuet med 1% ammoniakk, filtrerer og utfeller med fortynnet saltsyre. Det dannede N - β -(β - $\langle N$ -fenyl- N -metyl-ureido \rangle -etyl)-benzensulfonyl- N' -(4-metylcykloheksyl)-urinstoff omkrystalliseres fra vann-etanol og smelter ved 136-138°C.

Eksempel 4.

N - β -(β - $\langle N$ -metyl- N -fenyl-ureido \rangle -etyl)-benzensulfonyl- N' -cykloheksyl-urinstoff.

127189

0,5 g N-1-4-(β -<N-metyl-N-fenyl-ureido>-etyl)-benzen-sulfonyl17-N'-cykloheksyl-tiourinstoff (smeltepunkt 175-176°C, fremstillet av 4-(β -<N-metyl-N-fenyl-ureido>-etyl)-benzensulfonamid og cykloheksylsennepsolje) oppløses i 10 ml aceton. Hertil drypper man en oppløsning av 0,75 g natriumnitrit i 2,5 ml vann og deretter en oppløsning av 0,6 g iseddik og 2,5 ml vann i løpet av 30 minutter. Blandingen etteromrøres i 2 timer ved værelsestemperatur, blandes deretter med vann og reaksjonsproduktet frasuges. Man omkrystalliserer fra metanol og får N-1-4-(β -<N-metyl-N-fenyl-ureido>-etyl)-benzen-sulfonyl17-N'-cykloheksylurinstoff med smeltepunkt 148-149°C.

Eksempel 5.

N-1-4-(β -<N-4-klorfenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzen-sulfonyl17-N'-cykloheksyl-urinstoff.

1,6 g N-1-4-(β -aminoetyl)-benzen-sulfonyl17-N'-cykloheksyl-urinstoff oppvarmes i 10 ml pyridin med 1,1 g N-(4-klorfenyl)-N-metyl-karbamidsyreklorid i 10 minutter på dampbad. Etter avkjøling heller man i vann, surgjør svakt, frasuger fellingen og omkrystalliserer fra vann-etanol. N-1-4-(β -<N-4-klorfenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzen-sulfonyl17-N'-cykloheksyl-urinstoff smelter ved 173-175°C.

Eksempel 6.

N-1-4-(β -<N-4-metyl-fenyl-N-metylureido>-etyl)-benzen-sulfonyl17-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff.

2,4 g N-1-4-(β -<N-4-metylfenyl-N-metylureido>-etyl)-benzen-sulfonyl17-N'-(4-metyl- Δ^3 -cykloheksenyl)-urinstoff oppløses i 100 ml metanol under oppvarmning og hydrogeneres i nærvær av Pd-kullkatalysator ved normaltrykk til avslutning av hydrogenopptak. Deretter frafiltreres katalysatoren, oppløsningen inndampes og residuet omkrystalliseres fra metanol. Det dannede N-1-4-(β -<N-4-metylfenyl-N-metylureido>-etyl)-benzen-sulfonyl17-N'-(4-metylcykloheksyl)-urinstoff smelter ved 176-178°C.

Eksempel 7.

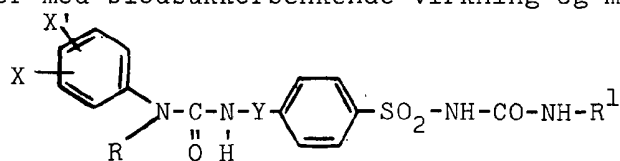
N-1-4-(β -<N-4-klorfenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzen-sulfonyl17-N'-cykloheksyl-urinstoff.

0,5 g 1-1-4-(β -<N-4-klorfenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzen-sulfonyl17-3-cykloheksyl-parabansyre (smeltepunkt 217-219°C, fremstillet av 4-(β -<N-4-klorfenyl-N-metylureido>-etyl)-benzen-sulfo-

klorid og cykloheksylparabansyre) oppvarmes med 10 ml 1 N natronlut i 10 minutter på dampbad. Man filtrerer og surgjør den avkjølte oppløsning svakt med saltsyre. Det utfelte N-4-(β -<N-4-klorfenyl-N-metyl-ureido>-etyl)-benzensulfonyl-7-N'-cykloheksyl-urinstoff omkrySTALLISERES fra vann-etanol og smelter ved 173-175°C.

P a t e n t k r a v :

Analogifremgangsmåter til fremstilling av benzensulfonyl-urinstoffer med blodsukkersenkende virkning og med formel



hvor

R betyr alkyl med 1 til 3 karbonatomer,

R¹ betyr

- alkyl med 3 til 6 karbonatomer,
- cykloheksyl som er substituert med en eller to lavere alkylgrupper,
- cykloalkyl med 5 til 8 karbonatomer,
- cykloheksenyl, metylcykloheksenyl,

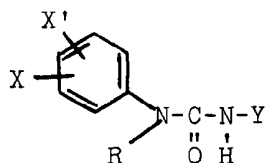
X betyr hydrogen, lavere alkyl, lavere alkoksy, halogen,

X' betyr det samme som X og dessuten, når X betyr hydrogen, en -CF₃ eller NO₂-gruppe, eller X og X' betyr sammen en metylendioksygruppe, og

Y betyr -CH₂.CH₂-, -CH(CH₃).CH₂- eller -CH₂.CH(CH₃)-

samt deres salter, som videreføring av oppfinnelsen ifølge patent nr. 118.606, k a r a k t e r i s e r t ved at man enten

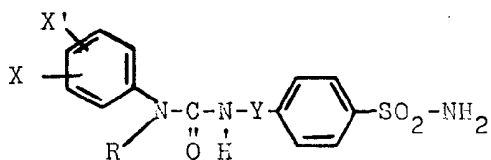
a) omsetter aminer med formel R¹NH₂ eller deres salter med benzensulfonylisocyanater, -karbaminsyreestere, -tiolkarbaminsyreestere, -urinstoffer, -semikarbazider eller -semikarbazoner som i benzenkjernen inneholder substituenten



eller

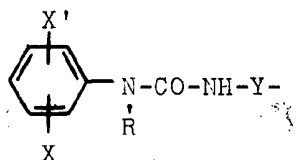
b) omsetter sulfonamider med formel

127189



eller deres salter med R^1 -substituerte isocyanater, karbaminsyre-estere, tiolkarbaminsyreestere, karbaminsyrehalogenider eller urinstoffer, eller

c) hydrolyserer N-benzensulfonylurinstoffetere, -isotiourinstoffetere, halogenmaursyreamidiner eller -parabansyrer som i benzenkjernen er substituert med gruppen

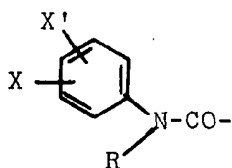


og i N'-stilling med gruppen R^1 , eller

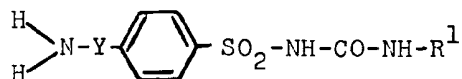
d) erstatter svovelatomet i benzensulfonyltiourinstoffer svarende til benzensulfonylurinstoffer med formel I med et oksygenatom, eller

e) hydrogenerer benzensulfonylurinstoffer svarende til benzensulfonylurinstoffer med formel I, som i molekylet inneholder umettede bindinger, eller

f) innfører resten



i benzensulfonylurinstoffer med formel



ved acylering,

og behandler eventuelt fremgangsmåteproduktene med alkaliske midler for saltdannelse.

Anførte publikasjoner:

Nederlandsk off. skrift nr. 65 15 958