

327882

PATENTE DE INVENCION

Case 2151. 37/KU/MK.



MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento para la producción de  
derivados de sulfonílurea"

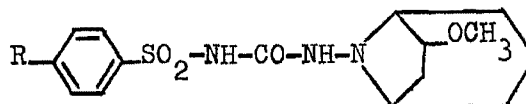
====

Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea,  
Suiza.

====

La presente invención se relaciona con nue  
vos derivados de urea sulfonílica y con un procedi-  
miento para su producción.

La presente invención proporciona derivados  
5. de sulfonílurea de fórmula I,

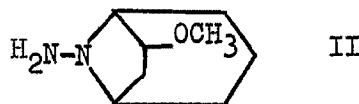


I



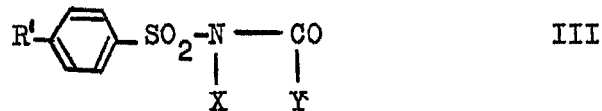
en la que R significa un átomo de hidrógeno o halógeno, un radical alquilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono inclusive, o el radical nitro, amino o acetilamino, y sus sales de álcali o de amonio.

La presente invención proporciona además un procedimiento para la producción de los compuestos I, caracterizado porque se hace reaccionar 8-amino-6-metoxi-nortropano de fórmula II



con un compuesto de fórmula III,

15.



en la que R' tiene el mismo significado como R con la excepción del radical amino,

20.

y o

X significa un átomo de hidrógeno e

Y significa un radical capaz de ser separado junto con un átomo de hidrógeno del radical amino primario de la amina de fórmula II,

25.

o

X e Y juntamente significan un segundo enlace entre el átomo de carbono y el átomo de nitrógeno,

30.

cuando se obtiene un compuesto I en el que R significa



el radical nitro o acetilamino y se desea un compuesto I en el que R significa el radical amino primario, se efectúa esta conversión mediante reducción o hidrólisis y se convierte opcionalmente el compuesto I resultante en sus sales de álcali o de amonio.

5.

Puede usarse un radical alcoxi inferior, un radical amino o acetilamino como el radical y capaz de ser disociado en la fórmula III. Por lo tanto son materiales iniciales de fórmula III adecuados los ésteres alquílicos inferiores, preferentemente el éster metílico o éster etílico, por ejemplo de un ácido 4-tolueno- o 4-clorobenzoico-sulfonil-carbámico, sus amidas (es decir la 4-tolueno- o 4-clorobenceno-sulfonilurea) o las N-acetilamidas (es decir derivados de 1-acetil-3-sulfonilurea).

10.

15.

Cuando X e Y en la fórmula III significan un segundo enlace entre el átomo de carbono y el átomo de nitrógeno, los materiales iniciales son, por ejemplo, los isocianatos 4-tolueno- o 4-clorobenceno-sulfónicos.

20.

El procedimiento puede, por ejemplo, efectuarse como sigue, dependiendo de los materiales iniciales usados:

25.

Se añade una solución de 8-amino-6-metoxi-nortropano de fórmula II en un disolvente orgánico anhidro, por ejemplo benceno absoluto, tolueno, xileno, dimetilformamida, a una solución de un éster del ácido bencenosulfonil-carbámico, por ejemplo el 4-tolueno- o 4-clorobenceno-sulfonil-carbámato de etilo, preferentemente en el mismo disolvente, y luego se calienta la mezcla de la reacción durante 1 a 6 horas hasta 70-80°C o a la temperatura de reflujo del disolvente. Después de separar el

30.



disolvente, por ejemplo mediante filtración o destilación, se aísla el producto final y se purifica opcionalmente mediante cristalización.

5. La reacción de 8-amino-6-metoxi-nortropano con un éster del ácido bencenosulfonil-carbámico (fórmula III) también puede efectuarse sin disolvente, es decir por fusión.

10. Cuando se usa como material inicial de fórmula III un derivado de sulfonilurea o sulfonil-acetilurea, por ejemplo 4-toluenosulfonilurea o 1-(4-clorobencenosulfonil)-3-acetilurea, se efectúa el procedimiento del invento calentando hasta 80-140°C durante 1 a 2 horas una mezcla del derivado de urea y 8-amino-6-metoxi-nortropano en benceno absoluto, tolueno o xileno, preferentemente en una atmósfera de nitrógeno, separando a continuación el disolvente e aislando y purificando el producto final.

15. Cuando se usa como material inicial un isocianato sulfonílico, por ejemplo isocianato 4-tolueno- o 4-clorobenceno-sulfonílico, éste se disuelve en un disolvente orgánico anhidro, por ejemplo benceno absoluto o tolueno, y se añade esta solución lentamente a la temperatura ambiente a una solución, preferentemente en el mismo disolvente, de 8-amino-6-metoxi-nortropano. Se mantiene la mezcla a 20-80°C durante media hora a tres horas con el fin de completar la reacción y luego se sigue elaborando el producto final.

20. Los compuestos de fórmula I, en la que R significa el radical amino, no pueden producirse en la forma arriba descrita, pero pueden obtenerse de los compuestos acetilamínicos o nítricos correspondientes producidos por

25.

30.



los métodos arriba descritos: Se disocia el radical acetilo hidrolíticamente, preferentemente con un álcali acuoso; se reduce el radical nitro, por ejemplo catalíticamente con paladio sobre carbón en dimetil formamida.

5. Los compuestos del invento son compuestos sólidos y cristalinos a la temperatura ambiente; con amoníaco o un álcali forman sales cristalinas que son estables a la temperatura ambiente.

10. Los derivados heterocíclicos de sulfonílurea del invento poseen valiosas propiedades farmacodinámicas. Así, en ensayos efectuados con animales (ratas,perros) exhiben un marcado efecto de reducción del ázúcar de la sangre, cuyo efecto tiene una larga duración y se presenta aún cuando se aplican dosis reducidas. Además, los
15. compuestos son bien tolerados y tienen una baja toxicidad en comparación de su efecto. Son especialmente notables en este sentido la 1-(4-clorobenceno-sulfonil)-3-(6-metoxi-nortropan-8-il)-urea y la 1-(4-toluenosulfonil)-3-(6-metoxi-nortropan-8-il)-urea.

20. Por lo tanto el uso de los compuestos del invento está indicado en el tratamiento de Diabetes mellitus, en cuyo caso se aplican preferentemente per os en una dosis diaria de 50 a 1000 mg.

25. Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas se trabajan los compuestos con los adyuvantes orgánicos o inorgánicos usuales que son inertes y fisiológicamente aceptables. Son preparaciones medicinales adecuadas, por ejemplo, las tabletas, grageas, cápsulas, jarabes, soluciones inyectables. Las preparaciones pueden
30. contener adyuvantes, por ejemplo polivinil,pirrolidona,



metil celulosa, talco, estearato magnésico, ácido esteárico y ácido sórbico, y adecuados agentes de conservación, sustancias edulcorantes y colorantes y aromatizantes.

5. Ejemplo de una preparación medicamentosa: tabletas.

	1-(4-toluenosulfonyl)-3-(6-metoxi-nortropan-8-il)-urea.	0,100 g
	estearato magnésico	0,0010g
	polivinil pirrolidona	0,0040g
10.	talco	0,0050g
	almidón de maíz	0,010 g
	lactosa	0,038 g
	aceite de dimetil silicona	0,0005g
	polietilenglicol - 6000	<u>0,0015 g</u>
15.	para una tableta de	0,160 g
	el compuesto del Ejemplo 1 <sup>o</sup> .	

Los derivados del ácido bencenosulfonyl-carbámico, isocianato bencenosulfonyl, bencenosulfonyl-urea o bencenosulfonyl-acetilurea, usados como materiales iniciales de fórmula III, en cuanto no han sido descritos hasta ahora, pueden obtenerse de las benceno-sulfonamidas substituidas correspondientes de fórmula IV,

20.



25. en la que R' tiene el significado arriba indicado.

Los ésteres del ácido sulfonyl-carbámico, por ejemplo el éster metílico o etílico, se obtienen tratando una benceno-sulfonamida con un éster del ácido clorofórmico correspondiente en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo acetona, en presencia de un agente de

30.



- condensación alcalino, por ejemplo carbonato sódico o potásico, durante 5 a 8 horas a 40-70°C. El compuesto que precipita de la mezcla de la reacción enfriada se disuelve luego en agua y se acidifica la solución acuosa con un ácido mineral, por ejemplo ácido clorhídrico concentrado, con lo cual precipita el éster del ácido sulfonil-carbámico deseado, se aísla por filtración y se purifica a continuación, por ejemplo mediante cristalización.
- 5.
10. Los isocianatos bencenosulfonílicos usados como materiales iniciales pueden producirse calentando la sulfonamida correspondiente hasta aproximadamente 150-200°C con fosgeno en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo nitrobenzono o dicloro- o tricloro-benceno,
15. preferentemente 1,2,4-tricloro-benceno, separando el disolvente de la mezcla de la reacción mediante destilación y aislando y purificando el isocianato sulfonílico deseado, por ejemplo mediante destilación o cristalización.
20. Las benceno-sulfonilureas pueden obtenerse como sigue:
- Se calienta la sulfonamida correspondiente durante 4 a 6 horas con un cianato de metal alcalino en una solución acuosa, alcohólica, seguidamente se separa por filtración la sal de metal alcalino del derivado de urea que precipita de la mezcla de la reacción resultante, se disuelve en una pequeña cantidad de agua, se acidifica la solución acuosa con un ácido mineral diluido, por ejemplo ácido clorhídrico diluido, y se
- 25.
30. aísla de la misma el derivado de benceno-sulfonilurea.



13 JUN. 1966

Las 1-benceno-sulfonil-3-acetilureas pueden obtenerse por calentamiento de los derivados de sulfonilurea correspondientes con ácido acético glacial en presencia de una pequeña cantidad de ácido sulfúrico o por reacción de los isocianatos sulfonílicos correspondientes con acetamida.

5.

En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado y son sin corregir.

10.

EJEMPLO 1: 1-(4-toluenosulfonil)-3-(6-metoxi-nortropan-8-il)-urea.

Se añaden a la temperatura ambiente 0,35 cc de ácido acético glacial y seguidamente una solución de 5,6 g de 8-amino-6-metoxi-nortropano en 10 cc de benceno absoluto a 8,7 g de 4-toluenosulfonil-carbámato de etilo en 25 cc de benceno absoluto. Se calienta la solución de la reacción hasta 75° durante 4 horas, se evapora el benceno en un vacío y se añade etanol absoluto al residuo semi-sólido, con lo cual se produce la cristalización. Se separa el material sólido por filtración y se recristaliza dos veces en etanol absoluto. P.F. 210-212°.

15.

20.

Los siguientes compuestos se obtienen en forma análoga:

25.

EJEMPLO 2: 1-(4-clorobencenosulfonil)-3-(6-metoxi-nortropan-8-il)-urea.

Este compuesto se obtiene de 8,45 g de 4-clorobencenosulfonil-carbámato de etilo y 5,0 g de 8-amino-6-metoxi-nortropano. P.F. 202-204° (después de recristalizar 2 veces de etanol).

30.



13 JUN 1966

EJEMPLO 3: 1-(4-metiltio-bencenosulfonil)-3-(6-metoxi-nortropan-8-il)-urea.

5. Este compuesto se obtiene de 13,8 g de 4-metiltio-bencenosulfonil-carbámato d etilo (P.F. 144-145º) y 9,4 g de 8-amino-6-metoxi-nortropano. P.F. 143-145º (des composición) (después de cristalizar es éter/benceno (1:1) y recristalizar en acetato de etilo).

EJEMPLO 4: 1-(4-acetilamino-bencenosulfonil)-3-(6-metoxi-nortropan-8-il)-urea.

10.

Este compuesto se obtiene de 4,3 g de 4-acetilamino-bencenosulfonil-carbámato de etilo y 2,82 g de 8-amino-6-metoxi-nortropano en tolueno absoluto. P.F. 220-222º (después de cristalizar en etanol/dioxano/agua 1:1:1).

EJEMPLO 5: 1-sulfanilil-3-(6-metoxi-nortropan-8-il)-urea.

15.

Se añaden 230 cc de hidróxido sódico normal a 30,0 g de 1-(4-acetilamino-bencenosulfonil)-3-(6-metoxi-nortropan-8-il)-urea (producción véase el Ejemplo 4). Se calienta la solución de la reacción al reflujo durante 3 horas. Después de enfriar, se purifica la solución de la reacción sobre carbón animal y se ajusta el pH a 4 con ácido acético a 5%. Se separa el precipitado resultante por filtración, se lava con agua y se recoge en cloroformo. Después de secar sobre sulfato magnésico y de evaporar el disolvente se cristaliza el residuo obtenido rápidamente en una mezcla de etanol y acetato etílico (1:1). El compuesto indicado en el título tiene un P.F. de 173-175º.

20.

25.

EJEMPLO 6: 1-(4-clorobenceno-sulfonil)-3-(6-metoxi-nortropan-8-il)-urea.

30.



13 JUN 1966

5. Se calienta hasta 130-140° durante 2 horas y mientras se pasa una corriente de nitrógeno una mezcla de 2,7 g de urea 1-(4-clorobenceno-sulfonil)-3-acetilica (producida de urea 4-clorobenceno-sulfonilica y anhídrido acético en presencia de ácido sulfúrico; P.F. 160-161°) y 1,5 g de 8-amino-6-metoxi-nortropano en 5 cc de xileno absoluto. Seguidamente se separa el xileno por destilación a 15 mm. de Hg. se añaden 50 cc de etanol absoluto al residuo y se efectúa la evaporación a 15 mm de Hg. Se frota el producto
10. bruto con una pequeña cantidad de etanol absoluto, después de lo cual cristaliza el derivado de urea al reposar durante la noche. P.F. 202-204°, después de recrystalizar 2 veces de etanol.

15. EJEMPLO 7: 1-(4-toluenosulfonil)-3-(6-metoxi-nortropan-8-il)-urea.

20. Se añade por gotas y mientras se agita en el transcurso de 30 minutos una solución de 1,5 g de 8-amino-6-metoxi-nortropano en 20 cc de tolueno absoluto a una solución de 1,9 g de isocianato 4-toluenosulfonílico en 60 cc de tolueno absoluto. Se calienta hasta 60-65° durante 3 horas y seguidamente se evapora el tolueno a 15 mm de Hg. Se frota el residuo con etanol frío, con lo cual se separa la 1-(4-toluenosulfonil)-3-(6-metoxi-nortropan-8-il)-urea en forma cristalina. P.F. 210-212° después de crsitalizar de metanol.

25. El compuesto siguiente puede obtenerse en forma análoga:

- EJEMPLO 8: 1-(4-clorobencenosulfonil)-3-(6-metoxi-nortropan-8-il)-urea.

30. Este compuesto se obtiene de 4,4 g de isocianato 4-clorobencenosulfonílico y 3,1 g de 8-amino-6-metoxi-nortropano.



P.F. 202.204<sup>o</sup> (después de recristalizar 2 veces en etanol).

EJEMPLO 9: 1-(4-etilbencenosulfonil)-3-(6-metoxi-nortropan-8-il)-urea.

5. Se añade a la temperatura ambiente y en una atmosfera de nitrógeno una solución de 3,37 g de 8-amino-6-metoxi-nortropano en 5 cc de tolueno absoluto a 4,58 g de 4-etilbencenosulfonil-carbámato de etilo en 30 cc de tolueno absoluto, con lo cual la mezcla se calienta ligeramente hasta aproximadamente 30<sup>o</sup>. Después de calentar al reflujo durante una hora se lava la mezcla de la reacción enfriada con agua y luego se extrae con amoníaco 2N. Se ajusta el pH del extracto amoniacal a 6 con ácido clorhídrico 2.N, se separa el material insoluble por filtración y luego se ajusta el pH de la solución <sup>a</sup>3| añadiendo cuidadosamente ácido clorhídrico 2 N mientras se agita y se enfría. Se separa el precipitado resultante por filtración, se cristaliza en etanol y luego en etilmetilcetona. El compuesto mencionado en el título tiene un P.F. de 160-162<sup>o</sup>.
- 10.
- 15.
- 20.

El 4-etilbenceno-sulfonil-carbámato de etilo usado como material inicial se produce como sigue:

- Se añaden por gotas a la temperatura ambiente y mientras se agita 8,58 g de clorofórmato de etilo a una mezcla de 11,15 g de sulfonamida 4-etilbencénica y 21,56 g de carbonato potásico en 180 cc de acetona y se calienta la mezcla de la reacción al reflujo durante 18 horas. Después de enfriar la mezcla, se separa la precipitación por filtración y se disuelve en 250 cc de agua fría. Luego se acidifica la solución acuosa con ácido clorhídrico 5 N a 0<sup>o</sup> y mientras se agita, se extrae
- 25.
- 30.

13 JUN 1958



el aceite resultante con benceno, se lava el extracto bencénico con agua y se seca sobre sulfato sódico. Después de evaporar el benceno se frota el residuo aceitoso obtenido con pentano y se recristaliza fraccionadamente los cristales resultantes en éter/éter de petróleo. El 4-etilbenceno-sulfonil-carbámato de etilo tiene un P.F. de 51-53°.

Los siguientes compuestos pueden obtenerse en forma análoga:

10. EJEMPLO 10: 1-bencenosulfonil-3-(6-metoxi-nortropan-8-il)-urea.

Este compuesto se produce de 20,6 g de bencenosulfonil-carbámato de etilo y 16,9 g de 8-amino-6-metoxi-nortropano. P.F. 206-208° (después de recristalizar en etanol/acetato de etilo y dioxano/éter).

15. EJEMPLO 11: 1-(4-bromobencenosulfonil)-3-(6-metoxi-nortropan-8-il)-urea.

Este compuesto se produce de 13,3 g de 4-bromobencenosulfonil-carbámato de etilo y 7,3 g de 8-amino-6-metoxi-nortropano. P.F. 175-177° (descomp.) (después de recristalizar en etanol, tricloroetileno/ciclohexano y dimetil sulfóxido).

20. EJEMPLO 12: 1-(4-nitrobencenosulfonil)-3-(6-metoxi-nortropan-8-il)-urea.

25. Este compuesto se produce de 22,0 g de 4-nitrobencenosulfonil-carbámato de etilo y 15,0 g de 8-amino-6-metoxi-nortropano en benceno absoluto. P.F. 176-179° (después de recoger en cloruro metilénico, evaporar el disolvente y cristalizar rápidamente el aceite resultante de etanol).

30. EJEMPLO 13: 1-(4-nitrobencenosulfonil)-3-(6-metoxi-nortropan-8-il)-urea.



Se añade a la temperatura ambiente y en una atmósfera de nitrógeno una solución de 3,3 g de isocianato 4-nitrobencenosulfonílico en 12 cc de benceno absoluto a 2,6 g de 8-amino-6-metoxi-nortropano en 7 cc de benceno absoluto.

5. Se agita la solución de la reacción a la temperatura ambiente durante 5 horas y luego se deja reposar durante 15 horas. Luego se lava la solución con agua y se extrae con amoníaco 2 N. Se ajusta el pH de la solución amoniacal a 1 con ácido clorhídrico mientras se agita y se enfría. Se evapora esta solución acuosa turbia hasta aproximadamente 70 cc en un vacío y luego se extrae con cloruro metilénico. Después de secar y de evaporar el disolvente se recristaliza el residuo obtenido en benceno y tetra-hidrofurano/éter de petróleo; P.F. 176-179°.
- 10.
15. EJEMPLO 14: 1-(4-metilsulfonil-bencenosulfonil)-3-(6-metoxi-nortropan-8-il)-urea.

- Se añade por gotas en el transcurso de 10 minutos una solución de 15,6 g de 8-amino-6-metoxi-nortropano en 65 cc de benceno a una suspensión de 30,7 g de 4-metilsulfonil-bencenosulfonil-carbámato de etilo en 100 cc de benceno. Seguidamente se calienta la mezcla de la reacción al reflujo durante 5 horas, se enfría luego a la temperatura ambiente y se sacude 3 veces, cada vez con 70 cc de una solución acuosa de amoníaco al 12,5 %. Se acidifica fuertemente el extracto amoniacal con ácido clorhídrico concentrado mientras se enfría con hielo y se extrae 3 veces, cada vez con 100 cc de cloroformo. Después de lavar hasta neutralidad y de secar el extracto clorofórmico sobre sulfato magnésico se separa el disolvente por destilación, se disuelve el residuo aceitoso en 50 cc de etanol y se añaden 100 cc
- 20.
- 25.
- 30.



de éter a la solución, con lo cual cristaliza el compuesto indicado en el título. Después de recrystalizar en cloroformo/etanol/pentano el compuesto tiene un P.F. de 160-162° (descomposición).

5. El 4-metilsulfonil-bencenosulfonil-carbámato de etilo usado como material inicial se produce como sigue:

Se añaden por gotas en el transcurso de 10 minutos 60,7 g de clorofórmato de etilo a una suspensión de 101 g de sulfonamida 4-metilsulfonil-bencénica y 153 g de carbonato potásico en 525 cc de acetona absoluta y se calienta la mezcla hasta ebullición al reflujo mientras se agita durante 16 horas. Se separa el material precipitado de la mezcla de la reacción enfriada por filtración, se disuelve en 2000 cc de agua, se acidifica fuertemente la solución alcalina añadiendo cuidadosamente ácido clorhídrico concentrado, se separa el producto cristalino precipitado por filtración, se lava con agua y se seca. El 4-metilsulfonil-bencenosulfonil-carbámato de etilo tiene un P.F. de 124-126° después de recrystalizar en etanol.

20. El compuesto siguiente puede obtenerse en forma análoga:

EJEMPLO 15: 1-(4-metoxibencenosulfonil)-3-(6-metoxi-nortropan-8-il)-urea.

25. Este compuesto se produce de 25,9 g de 4-metoxibencenosulfonil-carbámato de etilo y 15,6 g de 8-amino-6-metoxi-nortropano. P.F. 144-148° (descomposición) (sin recrystalización).

EJEMPLO 16: 1-(4-metilsulfonil-bencenosulfonil)-3-(6-metoxi-nortropan-8-il)-urea.

30. Se calienta hasta ebullición al reflujo durante



5. 5 horas una solución de 29,1 g de 4-metilsulfinil-bencenosulfonil-carbámato de etilo y 15,6 g de 8-amino-6-metoxi-nortropano en 125 cc de acetonitrilo. Después de concentrar la solución hasta la mitad de su volumen, el producto de la reacción cristaliza y es recristalizado en acetonitrilo/éter. El compuesto indicado en el título tiene un P.F. de 153-157°.

El 4-metilsulfinil-bencenosulfonil-carbámato de etilo usado como material inicial se produce como sigue:

10. Se añaden por gotas en el transcurso de 3 horas 53,5 g de clorofórmato de etilo a una suspensión de 82 g de sulfonamida 4-metilsulfinil-bencénica y 134,5 g de carbonato potásico en 460 cc de acetona absoluta, con lo cual la temperatura de la reacción sube a 40°. Seguidamente se calienta la mezcla de la reacción hasta ebullición al reflujo durante otras 18 horas. Se separa el material precipitado de la mezcla de la reacción enfriada por filtración, se disuelve el residuo en 2000 cc de agua, se acidifica fuertemente la solución alcalina con ácido clorhídrico concentrado y se extrae 3 veces el compuesto que se separa en forma de aceite, cada vez con 400 cc de cloroformo. Se lavan los extractos clorofórmicos combinados con agua, se seca y se reduce de volumen, con lo cual precipita el 4-metilsulfinil-bencenosulfonil-carbámato de etilo en forma cristalina. P.F. 146-148°.

#### N O T A

30. Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en





- hidrógeno e Y significa un radical capaz de ser separado junto con un átomo de hidrógeno del radical amino primario de la amina de fórmula II, o X e Y juntamente significan un segundo enlace entre el átomo de carbono y el
5. átomo de nitrógeno, cuando se obtiene un compuesto I en el que R significa el radical nitro o acetilamino y se desea un compuesto I en el que R significa el radical amino primario, se efectúa esta conversión por reducción o hidrólisis.
10. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el radical Y es un radical alcoxi inferior, amino o acetilamino.
- 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se añade 8-amino-6-metoxi-nortropano
15. en un disolvente orgánicoanhidro a una solución de benzenosulfonil-carbámato y luego se calienta la mezcla de la reacción durante 1 a 6 horas hasta 70-120°C, se aísla el producto final.
- 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se calienta hasta 80-140°C durante 1
20. a 2 horas un derivado de sulfonílurea o de sulfonil-acetílurea de fórmula III indicada en la reivindicación 1 y 8-amino-6-metoxi-nortropano en un disolvente orgánico inerte, se aísla el producto final.
- 5.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque se efectúa la reacción en una atmósfera de nitrógeno.
25. 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se disuelve un isocianato sulfonílico
30. de fórmula III indicada en la reivindicación 1, en un



disolvente orgánico anhidro, se añade esta solución a la temperatura ambiente a una solución de 8-amino-6-metoxi-nortropano, se mantiene la mezcla a 20-30°C durante media hora a tres horas, se aísla el producto final.

5. 7.- "Procedimiento para la producción de derivados de sulfonílurea", tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de dieciocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

**13 JUN 1966**

Madrid,  
SANDOZ, A.G.

GOMEZ ACEBO Y MODET  
R. P. Representa: F. Hernández Ruiz