CH 619 452 A5

(19) SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 D 207/09

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

BIBLIOTHEK ZÜRICH

(12) PATENTSCHRIFT A5

(11) 619 452

(21) Gesuchsnummer: 3809/76

(22) Anmeldungsdatum: 26.03.1976

(30) Priorität(en): 28.03.1975 HU GO 1307

(24) Patent erteilt: 30.09.1980

(45) Patentschrift veröffentlicht: 30.09.1980

(73) Inhaber:
Alkaloida Vegyészeti Gyar, Tiszavasvari (HU)

(72) Erfinder:
Dr. Judit Kosary, Budapest (HU)
Dr. Endre Kasztreiner, Budapest (HU)
Dr. Lajos Farkas, Budapest (HU)
Dr. Janos Borvendeg, Budapest (HU)
Judit Eggenhofer-Szauer, Budapest (HU)
Veronika Pap, Budapest (HU)
Dr. Tibor Balogh, Budapest (HU)
György Somogyi, Budapest (HU)
Dr. Ernö Orban, Budapest (HU)
Eva Koczka-Falta, Budapest (HU)
Erzsébet Bursich-Szekeres, Budapest (HU)

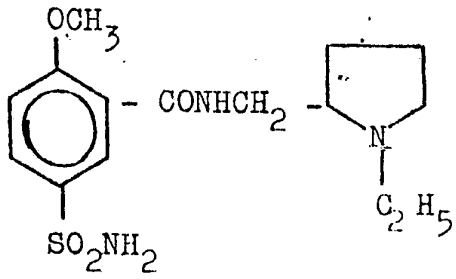
(74) Vertreter:
Patentanwälte W.F. Schaad, V. Balass, E.E. Sandmeier, Zürich

(54) Verfahren zur Herstellung von 1-Aethyl-2-(2'-methoxy-5'-sulfonamidobenzoyl)-aminomethylpyrrolidin und seinen Säureadditionssalzen.

(57) Der Wirkstoff 1-Äthyl-2-(2′-methoxy-5′-sulfonamidobenzoyl)-aminomethylpyrrolidin wird erhalten, indem man die entsprechene 2′-Chlorverbindung mit einem Metallmethoxid umsetzt, wobei das chlorierte Ausgangsmaterial seinerseits durch Umsetzung eines funktionellen Derivats der 2-Chlor-5-sulfonamidobenzoesäure mit 1-Äthyl-2-aminomethylpyrrolidin gebildet wird. Der Wirkstoff hat Magengeschwüre inhibierende und psychotrope Wirkung.

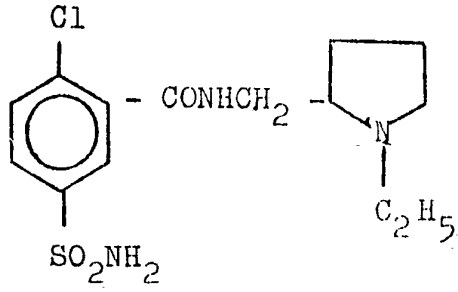
PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von 1-Äthyl-2-(2'-methoxy--5'-sulfonamidobenzoyl)-aminomethylpyrrolidin der Formel I



(I)

und dessen Säureadditionssalzen, dadurch gekennzeichnet, dass das Säureamid der Formel II



(II)

mit einem Metallmethoxyd umgesetzt und die in dieser Weise erhaltene Verbindung der Formel I gegebenenfalls mit einer Säure in ein Säureadditionssalz überführt wird.

2. Verfahren zur Herstellung von 1-Äthyl-2-(2'-methoxy--5'-sulfonamidobenzoyl)-aminomethylpyrrolidin der Formel I und dessen Säureadditionssalzen, dadurch gekennzeichnet, dass ein reaktionsfähiges funktionelles Derivat der 2-Chlor--5-sulfonamidobenzoesäure mit 1-Äthyl-2-aminomethylpyrrolidin umgesetzt und das in dieser Weise erhaltene Säureamid der Formel II nach dem Verfahren des Anspruchs 1 in die Verbindung der Formel I überführt wird.

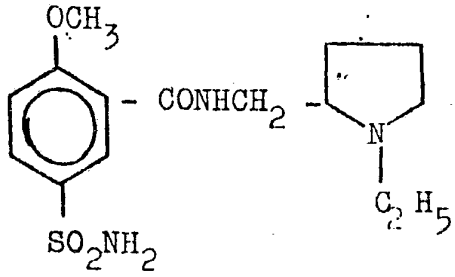
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Metallmethoxyd ein Alkalimetallmethoxyd, vorzugsweise Natriummethoxyd, angewendet wird.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion bei einer Temperatur zwischen 60°C und 160°C, vorzugsweise zwischen 125°C und 130°C, gegebenenfalls in Gegenwart von Dimethylformamid, durchgeführt wird.

5. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass als reaktionsfähiges funktionelles Derivat der 2-Chlor-5--sulfonamidobenzoesäure ihre Ester mit aliphatischen Alkoholen, die Säurehalogenide oder Säureanhydride angewendet werden.

6. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion in einem neutralen Lösungsmittel, gegebenenfalls in Gegenwart eines Zusatzstoffes alkalischen Charakters durchgeführt wird.

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung des Magengeschwüre inhibierenden und psychotrope Wirkungen ausübenden, «Sulpiride» genannten 1-Äthyl-2-(2'-methoxy-5'-sulfonamidobenzoyl)-aminomethylpyrrolidins der Formel I



(I)

[Arch. Franc. Mal. Appar. Digest *59*, 50 (1970); Sem. Hop. *45*, 3028 (1969)], wie auch seiner mit therapeutisch annehmbaren Säuren gebildeten Salze.

Mehrere Verfahren sind aus der Literatur zur Herstellung der Verbindung der Formel I, bzw. dessen Salzsäuresalzes, bekannt.

Laut der ungarischen Patentschrift Nr. 153 310 wird die Verbindung der Formel I derart hergestellt, dass durch Erhitzen der 2-Methoxy-5-sulfonamidobenzoesäure mit einem Überschuss von Thionylchlorid das Säurechlorid gebildet und das letztere mit 1-Äthyl-aminomethylpyrrolidin kondensiert wird. Das salzsaure Salz der Verbindung der Formel I kristallisiert nach der Zugabe von Wasser aus dem Reaktionsgemisch. Die Beschreibung teilt nur die Herstellung des salzsauren Salzes mit, gibt jedoch keine Auskunft bezüglich der Ausbeute.

Der Hauptnachteil dieser Herstellungsart besteht in der Bildung von nur kleinen Mengen von unreinem salzsaurem Salz während der Kondensation des Säurechlorids mit 1--Äthyl-2-aminopyrrolidin; die Reinigung und Umsetzung des salzsauren Salzes in die entsprechende Base ist mit beträchtlichem Verlust verbunden. All diese Nachteile erscheinen in einer besonders prägnanten Form, wenn das Verfahren in grösserem Massstab verwendet werden soll.

Laut der US-Patentschrift Nr. 3 342 826 kann man die Verbindung der Formel I in der folgenden Weise erhalten: Aus Imidazol und Phosgen wird in trockenem Benzol das Carbonyl-diimidazol hergestellt, das Imidazol-Hydrochlorid durch Filtrieren entfernt, die Lösung zur Trockne eingeengt, der erhaltene Rückstand in wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und mit 2-Methoxy-5-sulfonamidobenzoesäure umgesetzt. Die Reaktion des erhaltenen N-(2-Methoxy-5-sulfonamidobenzoyl)-imidazols mit 1-Äthyl-2-aminomethylpyrrolidin führt zur Verbindung der Formel I. Daten bezüglich der Ausbeute und die physikalischen Parameter der Base der Formel I oder ihres salzsauren Salzes werden in der Beschreibung nicht mitgeteilt. Diese Art der Herstellung hat viele Nachteile. Einerseits müssen in jedem Schritt der Reaktion trockene Lösungsmittel, in dem ersten Schritt (Herstellung des Carbonyl-diimidazols) sogar eine trockene Stickstoff-Atmosphäre angewendet werden. Anderseits bedarf dieser Schritt des äusserst giftigen Phosgens. Drittens müssen während des Verfahrens die Lösungsmittel in zwei Fällen unter Vakuum eingeengt werden, was zu unvermeidlichen Verlusten führt und so die Wirtschaftlichkeit herabsetzt. Der Vorgang ist äusserst empfindlich sowohl auf Feuchtigkeit wie auch auf den Sauerstoff der Luft und ist deshalb nicht zur Herstellung grösserer Ansätze geeignet.

Laut der belgischen Patentschrift Nr. 787 180 wird die Verbindung der Formel I derart hergestellt, dass man erst aus 1-Äthyl-2-aminomethylpyrrolidin und Phosphoroxychlorid in einer Pyridinlösung das Tris-(1-äthylpyrrolidyl-2-methyl)--phosphoramid herstellt und das letztere mit 2-Methoxy-5-sulfonamidobenzoesäure umsetzt. Nach Eindampfen bildet sich das salzsaure Salz, von dem nach Reinigung die Verbindung der Formel I in basischer Form erhalten wird. Die Aus-

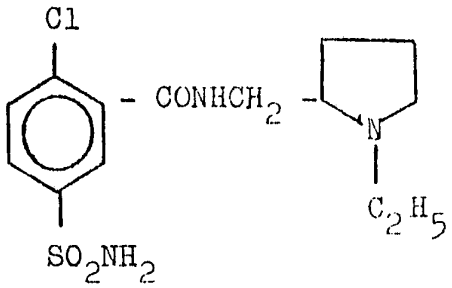
beute beträgt auf die Ausgangsverbindung 1-Äthyl-2-aminomethylpyrrolidin bezogen 10,5%, und auf die als Ausgangsstoff benützte Säure bezogen 34,5%. Der Nachteil des Verfahrens besteht in erster Linie in der niedrigen Ausbeute, und zweitens in der Tatsache, dass solche Stoffe verwendet werden müssen (Pyridin und Phosphoroxychlorid zusammen), die – besonders im Falle von grösseren Ansätzen – ausserordentlich starke Wärmeentwicklung verursachen. Demzufolge kann das Verfahren nicht zur grossindustriellen Herstellung empfohlen werden und ist auch wegen der schwachen Ausbeuten unwirtschaftlich.

Laut der belgischen Patentschrift Nr. 787 794 kann die Verbindung der Formel I in folgender Weise erhalten werden. Erst wird der Äthylester der 2-Methoxy-5-sulfonamidobenzoesäure mit Hilfe von Hydrazinhydrat in das Säurehydrazid übergeführt (Ausbeute 86%). Aus dem letzteren wird mittels Salzsäure und Natriumnitrit das Säureazid hergestellt, das in einer Dioxanlösung unmittelbar mit 1-Äthyl-2-aminomethylpyrrolidin umgesetzt wird. Nach Behandlung mit Salzsäure erhält man das salzsaure Salz der Verbindung der Formel I, von dem durch Ausfällung mit Ammoniak die Base hergestellt wird. Die Ausbeute der Verbindung der Formel I beträgt 42,6% bezüglich des 2-Methoxy-5-sulfonamidobenzoesäureanhydrids, 21,3% bezüglich des 1-Äthyl-2-aminomethylpyrrolidins und 36,6% bezüglich des Ausgangsstoffes, d.h. des Äthylesters der 2-Methoxy-5-sulfonamidobenzoesäure. Ein Hauptnachteil dieses Verfahrens ist die niedrige Ausbeute. Ein anderer wichtiger Nachteil besteht darin, dass man zur Vereinigung der sauren und der basischen Komponenten vier Reaktionsschritte (Ester, Hydrazid, Azid, Endprodukt) benötigt.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, durch Beheben der Nachteile der bekannten Verfahren ein Verfahren zu sichern, das in einfacher Weise und auch in industriellem Masse die Herstellung der Verbindung der Formel I mit einer guten Ausbeute ermöglicht.

Die Erfindung beruht auf den folgenden Erkenntnissen:

a) Das Chloratom in der Verbindung der Formel II



(II)

kann leicht und in guter Ausbeute mit einer Methoxygruppe ausgetauscht werden.

Die Verbindung der Formel II kann auf einfache Weise und in guter Ausbeute erhalten werden, falls die 2-Chlorbenzoesäure mit Chlorsulfonsäure umgesetzt, die erhaltene 2--Chlor-5-chlorsulfonylbenzoesäure amidiert und ein reaktives Derivat, z.B. ein niederer Alkylester oder das Chlorid der erhaltenen 2-Chlor-5-sulfonamidobenzoesäure mit 1-Äthyl-2--aminomethylpyrrolidin umgesetzt wird.

Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung von 1-Äthyl-2-(2'-methoxy-5'-sulfonamidobenzoyl)-aminomethylpyrrolidin gemäss Anspruch 1. Ferner betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I gemäss dem kennzeichnenden Teil des Anspruchs 2.

Der Erfolg der erfindungsgemässen Arbeitsweise ist aus folgenden Gründen überraschend. Es ist bekannt, dass die an den Benzolring gebundenen Halogenatome nur wenig reaktionsfähig sind, falls die Verbindung keine sogenannten auflockernden Gruppen enthält. Die zum Halogenatom in ortho- oder para-Stellung ständige Sulfonamid- und Carbonsäuregruppen (sogenannte negative Substituenten) üben eine solche lockernde Wirkung aus. Demzufolge könnte man logisch erwarten, dass, wenn das Chloratom in der Verbindung der Formel II mit dem Methoxydanion – besonders unter verhältnismässig energischen Umständen – reagiert, es in derselben Weise mit der tertiären Aminogruppe in Wechselwirkung treten wird, so z.B. mit dem Stickstoffatom der Äthylpyrrolidingruppe der Verbindungen der Formeln I und II, was in beiden Fällen zur Bildung von bedeutenden Mengen eines quaternären Nebenproduktes und somit zur Verschlechterung der Ausbeute und Reinheit der gewünschten Verbindung der Formel I während der Umsetzung der Verbindung der Formel II in die Verbindung der Formel I führen würde.

Aus der Verbindung der Formel II kann aber die Verbindung der Formel I in einer guten Ausbeute und in reiner Form durch den Austausch des Chloratoms durch die Methoxygruppe erhalten werden, wodurch bewiesen wird, dass sich keine quaternären Produkte in beträchtlicher Menge bilden; demzufolge ist der Austausch des Chloratoms durch die Methoxygruppe trotz der energischen Reaktionsbedingungen ein überraschend selektiver Vorgang.

Die Erfindung ist weiterhin auch darum überraschend, weil es logisch folgen würde, dass die reaktiven Derivate der 2-Chlor-5-sulfonamidobenzoesäure auch die Reaktivität des Chloratoms in der Verbindung der Formel II besitzen. Es wäre deshalb zu erwarten, dass im Laufe der Herstellung der Verbindung der Formel II, wenn das reaktive Derivat der 2-Chlor-5-sulfonamidobenzoesäure mit 1-Äthyl-2-aminomethylpyrrolidin umgesetzt wird, das Chloratom in Stellung 2 – besonders unter verhältnismässig energischen Reaktionsbedingungen – mit dem Stickstoffatom der Äthylpyrrolidingruppe in Reaktion tritt, was wieder zur Bildung von quaternären Nebenprodukten und so zu einer Verschlechterung der Ausbeute und Reinheit der gewünschten Verbindung der Formel II führen würde. Jedoch kann aus den entsprechenden reaktiven Derivaten der 2-Chlor-5-sulfonamidobenzoesäure durch die Umsetzung mit 1-Äthyl-2-aminomethylpyrrolidin die Verbindung der Formel II in guter Ausbeute und in reinem Zustand gewonnen werden, und das beweist, dass sich Produkte von quaternärem Typ während dieser Reaktion in keiner bedeutenden Menge bilden, folglich liefert die Wechselwirkung zwischen den reaktiven Derivaten der 2-Chlor-5-sulfonamidobenzoesäure und dem 1-Äthyl-2-aminomethylpyrrolidin trotz der energischen Reaktionsbedingungen mit einer überraschenden Selektivität die Verbindung der Formel II.

Die 2-Chlor-5-chlorsulfonylbenzoesäure ist eine aus der Literatur bekannte Verbindung (schweizerische Patentschrift Nr. 351 281). Zu ihrer Herstellung kann man 2-Chlorbenzoesäure mit einem Überschuss von Chlorsulfonsäure, vorzugsweise unter Erwärmen und ohne Lösungsmittel, umsetzen, wobei zweckmässig zunächst der Überschuss an Chlorsulfonsäure mit Wasser zersetzt und dann die als Niederschlag erhaltene rohe 2-Chlor-5-chlorsulfonsäure weiterverwendet wird.

Die 2-Chlor-5-sulfonamidobenzoesäure ist eine aus der Literatur bekannte Verbindung [J. Pharm. Pharmacol. 14, 679 (1962)]. Sie kann durch die Reaktion der 2-Chlor-5-chlorsulfonylbenzoesäure mit konzentrierter Ammoniaklösung hergestellt werden. Als Lösungsmittel wird zweckmässig ein niederer aliphatischer Alkohol, vorzugsweise Isopropanol, verwendet. Am Anfang der Reaktion wird zweckmässig eine niedrige Temperatur (ca. 0 °C) zur Aufrechterhaltung der Ammoniakkonzentration angewendet, sodann wird die Reaktion bei einer höheren Temperatur, z.B. Raumtemperatur, beendet.

Um aus der 2-Chlor-5-sulfonamidobenzoesäure die Ver-

bindung der Formel II herzustellen, muss die Säure zunächst in ein reaktiveres Derivat, zweckmässig in einen Ester, ein Säurehalogenid oder ein gemischtes Anhydrid überführt werden. Von den Estern sind die mit aliphatischen Alkoholen mit 1-4 Kohlenstoffatomen gebildeten Ester als Ausgangsmaterialien des erfindungsgemässen Verfahrens am günstigsten. Als Säurehalogenid wird vorzugsweise ein Säurechlorid angewendet.

Die Methyl- und Äthylester der 2-Chlor-5-sulfonamidobenzoesäure sind in der Literatur an einer einzigen Stelle erwähnt [J. Pharm. Pharmacol. 14, 679 (1962)], aber weder die Methode der Herstellung noch die physikalischen und chemischen Eigenschaften der Verbindungen sind mitgeteilt. Die anderen Ester der 2-Chlor-5-sulfonamidobenzoesäure sind aus der Literatur nicht bekannt. Diese Ester können z.B. durch Erwärmen der Säure mit dem entsprechenden Alkohol in Gegenwart eines Katalysators sauren Charakters, wie z.B. Schwefelsäure und Salzsäure, hergestellt werden. Als Lösungsmittel wird zweckmässig ein Überschuss des Alkohols verwendet. Die Veresterungsreaktion kann aber auch so durchgeführt werden, dass die während der Bildung des Esters entstandenen Wasserdämpfe durch die Dämpfe des als Lösungsmittel benutzten Alkohols entfernt werden.

Das Säurechlorid wird zweckmässig durch die Behandlung der Säure mit Thionylchlorid oder mit einem phosphorhaltigen Halogenierungsmittel, z.B. Phosphortrichlorid, Phosphoroxychlorid oder Phosphorpentachlorid, hergestellt. Es ist vorteilhaft, die Reaktion mit Thionylchlorid bei der Temperatur des Siedepunktes des Gemisches durchzuführen, und als Lösungsmittel den Überschuss an Thionylchlorid anzuwenden.

Der Ester der 2-Chlor-5-sulfonamidobenzoesäure und das 1-Äthyl-2-aminomethylpyrrolidin können auch durch Erhitzen, zweckmässig in einem polaren Lösungsmittel, z.B. in einem Alkohol oder Alkandiol mit 1-5 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise in Äthylenglykol, umgesetzt werden. Es ist ferner vorteilhaft, ein Zusatzmittel von alkalischem Charakter, z.B. die Natrium-Verbindung des entsprechenden Alkohols oder des Äthylenglykols, oder eine organische Base, z.B. Imidazol, anzuwenden.

Die Umsetzung des 2-Chlor-5-sulfonamidobenzoylchlorids mit 1-Äthyl-2-aminomethylpyrrolidin wird zweckmässig in einem Lösungsmittel durchgeführt. Als Lösungsmittel kann vorzugsweise Wasser oder ein neutrales Lösungs- bzw. Verdünnungsmittel, z.B. ein chlorierter Kohlenwasserstoff, wie z.B. Chloroform, verwendet werden. Man kann dem Reaktionsgemisch auch einen Stoff basischen Charakters zur Bildung der entstandenen Salzsäure zugeben. Zu diesem Zweck kann selbst der Überschuss des 1-Äthyl-2-aminomethylpyrrolidins oder ein anderes tertiäres Amin, wie z.B. Triäthylamin oder Pyridin, oder ein anorganisches Säurebindemittel, wie z.B. Natrium oder Natriumcarbonat, verwendet werden.

Die Umsetzung der Verbindung der Formel II zur Verbindung der Formel I mit Metallmethoxyd wird zweckmässig in einem geeigneten Lösungsmittel durchgeführt. Als Lösungsmittel wird zweckmässig Methanol, und als Metallmethoxyd ein alkalisches Methoxyd, in erster Reihe Natriummethoxyd, angewendet. Die Reaktion wird zweckmässig bei einer Temperatur zwischen dem Siedepunkt des Methanols und 160°C, vorzugsweise bei 125°C bis 130°C, durchgeführt. Falls es erwünscht ist, die Reaktion beim Siedepunkt des Methanols, also unter normalem Druck, durchzuführen, dann ist es vorteilhaft, dem Reaktionsgemisch einige, auf die Menge des Methanols gerechnete, Prozente von Dimethylformamid hinzusetzen.

Die mit therapeutisch verträglichen Säuren gebildeten Salze der Verbindung der Formel I werden zweckmässig derart hergestellt, dass man die Base der Formel I in einem geeigneten Lösungsmittel warm löst, und der Lösung die gewünschte Säure an sich, oder die konzentrierte wässrige Lösung der gewünschten Säure oder deren Lösung in einem organischen Lösungsmittel hinzufügt. Die Säureadditionssalze fallen in der Wärme aus und kristallisieren beim Auskühlen der Lösung. Zur Lösung der Base wird zweckmässig ein aliphatischer Alkohol, in erster Reihe Äthanol oder Isopropanol, benutzt; die Säuren werden in ihrer Äthanol- oder Isopropanollösung angewendet.

Die wichtigsten Vorteile des erfindungsgemässen Verfahrens im Verhältnis zu den in der Literatur beschriebenen Verfahren sind wie folgt:

Ausgehend von der kommerziell erhältlichen billigen 2-Chlorbenzoesäure wird das Zielprodukt der Formel I in nicht mehr als fünf Schritten in einer Gesamtausbeute von 42,9% bezüglich der 2-Chlorbenzoesäure (die Ausbeuten der einzelnen Schritte sind der Reihe nach 95, 79, 88, 91 und 71,5%) erhalten.

Bei dieser Betrachtung wird die Synthese der Verbindung der Formel I mit der Umsetzung zwischen 2-Chlorbenzoesäure und Chlorsulfonsäure eingeleitet. Die Ausgangsverbindung der in der Literatur beschriebenen Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I ist, wie schon erwähnt, die 2-Methoxy-5-sulfonamidobenzoesäure, bzw. deren Ester. Laut Literaturangaben kann diese Säure von Salicylsäure [J. Chem. Soc. London, 1986 (1923)] oder von 2-Nitrophenol ausgehend (britische Patentschrift Nr. 1 204 406) hergestellt werden; beide Verfahren besitzen jedoch den gemeinsamen Zug, dass eine die Methoxygruppe enthaltende Verbindung mit Chlorsulfonsäure, bzw. mit Oleum zwecks Bildung der Sulfonamidgruppe in Stellung 5 in Reaktion gebracht werden muss; im ersten Fall muss 2-Methoxybenzoesäure mit Oleum in Wechselwirkung treten, im zweiten soll 2-Nitroanisol mit Chlorsulfonsäure reagieren. Es ist jedoch bekannt, dass die Methylätherderivate der Phenole durch Schwefelsäure, bzw. durch Chlorsulfonsäure zersetzt werden können [J. Chem. Soc., London, 4963 (1961); Berichte, *98*, 2070 (1965); J. Org. Chem. *32*, 1269 (1967)].

Diese Nachteile der bekannten Verfahren werden erfindungsgemäss vermieden, indem man die Einführung der Methoxygruppe in 2-Stellung als letzten Verfahrensschritt vorsieht.

Ein weiterer Vorteil des Verfahrens besteht in der einfachen Arbeitsweise und guten Ausbeute bei der Umsetzung der Verbindung der Formel II zur Verbindung der Formel I. So ist das Verfahren zur Herstellung von grösseren Mengen, also auch zur industriellen Durchführung geeignet. Die Reaktion ist einheitlich und selektiv.

Das erfindungsgemässe Verfahren wird anhand der nachstehenden Ausführungsbeispiele näher erläutert.

Beispiel 1

Schritt «A»: 2-Chlor-5-chlorsulfonylbenzoesäure

93,6 g (0,06 Mol) 2-Chlorbenzoesäure werden unter Kühlung mit Eiswasser und Rühren bei 5-6°C binnen 90 Minuten zu 360 ml Chlorsulfonsäure zugesetzt. Nachfolgend wird das Reaktionsgemisch eine Stunde auf dem Eiswasserbad, eine Stunde bei Zimmertemperatur und 6 Stunden bei 96°C gerührt, auf Zimmertemperatur gekühlt und auf 1200 g Eis gegossen. Nach einstündigem Stehen wird der ausgeschiedene weisse Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und unter Vakuum in Gegenwart von Phosphorpentoxyd getrocknet. Ausbeute: 145 g (95%) 2-Chlor-5-chlorsulfonylbenzoesäure; Schmp.: 142-147°C.

Schritt «B»: 2-Chlor-5-sulfonamidobenzoesäure

750 ml Isopropanol werden bei 0 bis 5°C mit trockenem Ammoniakgas gesättigt, 75,3 g (0,295 Mol) der in Schritt «A»

hergestellten 2-Chlor-5-chlorsulfonylbenzoesäure unter Rühren in einer Stunde zugesetzt, und darauffolgend unter langsamer kontinuierlicher Ammoniakzufuhr eine Stunde unter Eiswasserkühlung und dann 20 Minuten bei Zimmertemperatur gerührt. Der ausgeschiedene Niederschlag wird abgesaugt und die Mutterlauge auf dem Wasserbade bei 45°C zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird dem früher abgesaugten Niederschlag zugegeben, in 700 ml Wasser gelöst, mit Beinkohle geklärt, und nach Filtrieren wird die Lösung mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Das den Niederschlag enthaltende Gemisch wird zum nächsten Tag bei 4°C stehen gelassen, abgesaugt, das Präzipitat mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 55 g (79%) 2-Chlor-5-sulfamidobenzoesäure; Schmp. 220-222°C. Nach Umkristallisieren aus Wasser ändert sich der Schmelzpunkt des Stoffes nicht.

Schritt «C»: 2-Chlor-5-sulfonamidobenzoesäure-methylester

Einem Gemisch von 48 g (0,22 Mol) der in Schritt «B» hergestellten 2-Chlor-5-sulfonamidobenzoesäure und von 480 ml Methanol werden unter ständigem Rühren 22 ml konzentrierte Schwefelsäure tropfenweise bei einer 40°C nicht überschreitenden Temperatur zugesetzt. Das Gemisch wird unter Refluxkühler 8 Stunden gekocht, mit Beinkohle heiss geklärt, und die nach Filtrieren erhaltene Lösung unter Vakuum stark eingeengt. Dann wird eine 10%ige Sodalösung bis zum Erreichen eines pH-Wertes von 7 tropfenweise der Lösung zugesetzt. Das den Niederschlag enthaltende Gemisch wird einige Stunden bei einer Temperatur von 4°C stehen gelassen, dann abgesaugt, das Präzipitat mit Wasser gewaschen und unter Vakuum in Gegenwart von Phosphorpentoxyd getrocknet. Ausbeute: 48,2 g (94,5%) ungereinigter Methylester der 2-Chlor-5-sulfonamidobenzoesäure, der aus 48 ml Methanol umkristallisiert 44,6 g (88%) reinen Ester liefert; Schmp.: 127-128°C.

Schritt «D»: 1-Äthyl-2-N-(2'-chlor-5'-sulfonamidobenzoyl)-aminomethylpyrrolidin (II)

Einem Gemisch von 43,7 g (0,175 Mol) in Schritt «C» hergestelltem 2-Chlor-5-sulfonamidobenzoesäure-methylester und 145 ml absolutem Äthylenglykol werden 11,6 g (0,17 Mol) Imidazol zugesetzt. Das Gemisch wird eine halbe Stunde gerührt, dann auf 10°C abgekühlt und nach der tropfenweisen Zugabe von 28,8 g (0,225 Mol) 1-Äthyl-2-aminomethylpyrrolidin 8 Stunden bei 95°C gerührt, und dann bei 4°C zwei Tage stehen gelassen. Das Präzipitat wird abgesaugt, erst mit 50%igem wässerigem Methanol und dann mit Wasser gewaschen, und unter Vakuum in Gegenwart von Phosphorpentoxyd getrocknet. Ausbeute: 55,1 g (91%) 1-Äthyl-2-N-(2'-chlor-5'-sulfonamidobenzoyl)-aminomethylpyrrolidin (II); Schmp.: 180°C. Aus Methanol umkristallisiert ändert sich der Schmelzpunkt der Substanz nicht.

Schritt «E»: 1-Äthyl-2-N-(2'-methoxy-5'-sulfonamidobenzoyl)-aminomethylpyrrolidin (I)

Methode 1

2,4 g (0,105 Atom) Natrium werden in 60 ml Methanol gelöst, und 10,38 g (0,03 Mol) des in Schritt «D» hergestellten 1-Äthyl-2-N-(2'-chlor-5'-sulfonamidobenzoyl)-aminomethylpyrrolidins (II) und 6,3 ml wasserfreies Dimethylformamid hinzugegeben. Das Gemisch wird unter Rückflusskühler 42 Stunden gekocht und dann unter Vakuum bei einer Temperatur von 40°C zur Trockne eingeengt. Der Destillationsrückstand wird mit 150 ml wasserfreiem Äthanol vermischt, und mit einer 20%igen Salzsäurelösung in Äthanol bis zu einem pH-Wert von 5 angesäuert. Es werden 80 ml Aceton zugegeben und 5-6 Stunden bei einer Temperatur von 4°C gehalten. Das ausgefallene Präzipitat wird abgesaugt, mit Aceton gewaschen und getrocknet. Das so erhaltene Kristallpulver wird in 160 ml Wasser gelöst, tropfenweise mit 12 ml konzentrierter wässeriger Ammoniumhydroxydlösung versetzt und über Nacht bei 4°C stehen gelassen. Das ausgeschiedene Präzipitat wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und unter Vakuum in Gegenwart von Phosphorpentoxyd getrocknet. Ausbeute: 7,4 g (71,5%) 1-Äthyl-2-N-(2'-methoxy-5'-sulfonamidobenzoyl)-aminomethylpyrrolidin (I). Schmp.: 178°C. Nach Umkristallisieren aus Äthanol bleibt der Schmelzpunkt der Substanz unverändert.

Methode 2

1,38 g (0,06 Atom) Natrium werden in 50 ml Methanol gelöst, 3,46 g (0,01 Mol) des in Schritt «D» hergestellten 1-Äthyl-2-N-(2'-chlor-5'-sulfonamidobenzoyl)-aminomethylpyrrolidin (II) werden der Lösung zugegeben, und das Gemisch wird in Bombenrohr auf einem 140°C heissen Ölbad 12 Stunden erwärmt. Nach Abkühlen und Klären mit Beinkohle wird die Lösung unter Vakuum bei einer Temperatur von 40°C eingeengt, der Rückstand mit 20 ml Äthanol vermischt und unter denselben Umständen wie zuerst eingeengt. Der Destillationsrückstand wird mit 50 ml wasserfreiem Äthanol vermischt, mit einer 20%igen Salzsäurelösung in Äthanol bis zum Erreichen eines pH Wertes von 5 angesäuert, und nach der Zugabe von 50 ml Aceton 5 bis 6 Stunden bei 4°C gehalten. Das ausgefallene Präzipitat wird abgesaugt, mit Aceton gewaschen und getrocknet. Das auf diese Weise erhaltene Kristallpulver wird in 50 ml heissem Wasser gelöst, mit 4 ml einer wässerigen konzentrierten Ammoniumhydroxydlösung tropfenweise versetzt und bis zum nächsten Tag bei einer Temperatur von 4°C stehen gelassen. Das Präzipitat wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und unter Vakuum in Gegenwart von Phosphorpentoxyd getrocknet. Ausbeute: 2,36 g (69%) 1-Äthyl-2-N-(2'-methoxy-5'-sulfonamidobenzoyl)-aminomethylpyrrolidin (I); Schmp.: 178°C.

Beispiel 2

Schritt «A»: 2-Chlor-5-sulfonamidobenzoylchlorid

Ein Gemisch von 23,68 g (0,1 Mol) 2-Chlor-5-sulfonamidobenzoesäure und 140 ml Thionylchlorid wird unter dem Rückflusskühler 1,5 Stunden gekocht, die reine Lösung über Nacht bei 4°C stehen gelassen, abgesaugt, mit Benzol gewaschen und unter Vakuum bei Zimmertemperatur in Gegenwart von Phosphorpentoxyd getrocknet. Ausbeute: 22,45 g (88,5%) 2-Chlor-5-sulfonamidobenzoylchlorid; Schmp.: 141-143°C. Durch vorsichtiges Einengen der Mutterlauge werden noch weitere 3 bis 6% des Säurechlorids erhalten.

Schritt «B»: 1-Äthyl-2-N-(2'-Chlor-5'-sulfonamidobenzoyl)-aminomethylpyrrolidin (II)

Methode 1

Einem Gemisch von 5,59 g (0,044 Mol) 1-Äthyl-2-aminomethylpyrrolidin und 80 ml Wasser werden unter ständigem Rühren und Kühlen mit Eiswasser bei einer Temperatur von 4 bis 7°C 5,08 g (0,02 Mol) des in Schritt «A» hergestellten 2-Chlor-5-sulfonamidobenzoylchlorids zugesetzt. Das Gemisch wird bei derselben Temperatur weitere 2 Stunden gerührt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 40°C getrocknet. Ausbeute: 6,08 g (87,9%) 1-Äthyl-2-N-(2'-chlor-5'-sulfonamidobenzoyl)-aminomethylpyrrolidin (II); Schmp.: 178-180°C. Nach Umkristallisieren aus Methanol: Schmp.: 180°C.

Methode 2

Einem Gemisch von 1,54 g (0,012 Mol) 1-Äthyl-2-aminomethylpyrrolidin, 1,2 g (0,012 Mol) Triäthylamin und 50 ml Wasser werden unter ständigem Rühren und Kühlen mit Eiswasser bei einer Temperatur von 4 bis 7°C 2,54 g (0,01 Mol) 2-Chlor-5-sulfonamidobenzoylchlorid zugegeben. Danach

geht man wie in Methode 1, Schritt «A» des Beispiels 2 vor. Ausbeute: 2,90 g (85,6%) 1-Äthyl-2-N-(2'-chlor-5-sulfonamidobenzoyl)-aminomethylpyrrolidin (II): Schmp.: 178°C.

Schritt «C»: 1-Äthyl-2-N-(2'-methoxy-5'-sulfonamidobenzoyl)-aminomethylpyrrolidin (I) (Sulpiride)

Stimmt mit Schritt «E» in Beispiel 1 überein.

Beispiel 3

1-Äthyl-2-N-(2'-methoxy-5'-sulfonamidobenzoyl)-aminomethylpyrrolidin (I) -hydrochlorid

Man gibt einer heissen Lösung von 43,95 g (0,13 Mol) 1-Äthyl-2-N-(2'-methoxy-5'-sulfonamidobenzoyl)-aminomethylpyrrolidin (I) in 770 ml wasserfreiem Äthanol tropfenweise 103 ml (0,29 Mol) einer 10,28%igen Chlorwasserstoffgaslösung in wasserfreiem Äthanol zu, lässt das den Niederschlag enthaltende Gemisch 10 Minuten unter ständigem Rühren sieden und dann bei einer Temperatur von 4°C über Nacht stehen. Den nächsten Tag wird das kristallinische salzsaure Salz abgesaugt, das Präzipitat mit Aceton gewaschen und unter Vakuum in Gegenwart von Phosphorpentoxyd getrocknet. Ausbeute: 44,8 g (92,6%) Hydrochloridsalz: Schmp.: 233 bis 237°C.

Nach Umkristallisieren aus Salzsäure enthaltendem wässerigem Isopropanol ist der Schmelzpunkt 238 bis 239°C.

Beispiel 4

1-Äthyl-2-N-(2'-methoxy-5'-sulfonamidobenzoyl)-aminomethylpyrrolidin (I) -hydrogensulfat

Eine heisse Lösung von 3,41 g (0,01 Mol) 1-Äthyl-2-N-(2'-methoxy-5'-sulfonamidobenzoyl)-aminomethylpyrrolidin (I) in 100 ml wasserfreiem Äthanol wird tropfenweise mit 0,6 ml (0,012 Mol) konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Das den Niederschlag enthaltende Gemisch wird bis zum nächsten Tag bei 4°C stehen gelassen, dann abgesaugt, mit wasserfreiem Äthanol gewaschen und unter Vakuum in Gegenwart von Phosphorpentoxyd getrocknet. Ausbeute: 4,35 g (99%) schwefelsaures Salz; Schmp. nach Umkristallisieren aus Äthanol: 198°C.

Beispiel 5

1-Äthyl-2-N-(2'-methoxy-5'-sulfonamidobenzoyl)-aminomethylpyrrolidin (I) -hydrogenmaleat

Einer heissen Lösung von 3,41 g (0,01 Mol) 1-Äthyl-2-N-(2'-methoxy-5'-sulfonamidobenzoyl)-aminomethylpyrrolidin (I) in 150 ml Isopropanol werden 1,3 g (0,011 Mol) Maleinsäure zugesetzt. Das Gemisch wird bis zum nächsten Tag bei 4°C stehen gelassen, dann abgesaugt, das Präzipitat mit Isopropanol gewaschen und unter Vakuum in Gegenwart von Phosphorpentoxyd getrocknet. Ausbeute: 3,34 g (73%) maleinsaures Salz; Schmp. nach Umkristallisieren aus Isopropanol: 132°C.

Beispiel 6

1-Äthyl-2-N-(2'-methoxy-5'-sulfonamidobenzoyl)-aminomethylpyrrolidin (I) -hydrogenfluorid

Einer Lösung von 1,13 g (0,0033 Mol) 1-Äthyl-2-N-(2'-methoxy-5'-sulfonamidobenzoyl)-aminomethylpyrrolidin (I) in 35 ml Isopropanol werden 0,5 ml (0,029 Mol) einer 50%igen wässerigen Fluorwasserstofflösung zugesetzt. Das Gemisch wird bis zum nächsten Tag bei 4°C stehen gelassen, das Präzipitat abgesaugt, mit Isopropanol gewaschen und unter Vakuum in Gegenwart von Phosphorpentoxyd getrocknet. Ausbeute: 1,05 g (88%) fluorwasserstoffsaures Salz; Schmp. nach Umkristallisieren aus Äthanol: 129-130°C.