



FI000102166B



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(12) PATENTTIJULKAISU
PATENTSKRIFT

(10) FI 102166 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats

30.10.1998

(51) Kv.lk.6 - Int.kl.6

C 07C 211/26, 209/16
C 07D 213/38, 307/52

(21) Patenttihakemus - Patentansökning

903457

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

09.07.1990

(24) Alkupaivä - Löpdag

09.07.1990

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

11.01.1991

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet

10.07.1989 DK 3400/89 P

(73) Haltija - Innehavare

1. A/S Gea Farmaceutisk Fabrik, Holger Danskes Vej 89, 2000 Frederiksberg, Danmark, (DK)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Alhede, Boerge, Rypelyngvej 8, 2670 Greve, Danmark, (DK)
2. Buchardt, Ole, Soendergårdsvej 73, 3500 Vaerloese, Danmark, (DK)
3. Clausen, Finn Priess, Delfinvej 14, 3450 Alleroed, Danmark, (DK)
4. McCluskey, Klaus K., Firhoej 61, 2690 Karlslunde, Danmark, (DK)
5. Petersen, Hans, Guldagervej 11, 2720 Vanloese, Danmark, (DK)

(74) Asiamies - Ombud: Leitzinger Oy, Ruoholahdenkatu 8, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

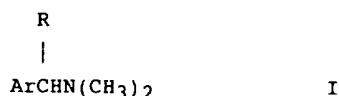
Menetelmä N,N-dimetyyliaminometyyliaryyliyhdisteiden valmistamiseksi
Förfarande för framställning av N,N-dimetyliaminometylaryl föreningar

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

DK B 137898 (C 07D 213/38), DK B 153758 (C 07D 307/52)

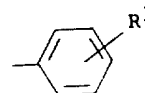
(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee menetelmää valmistaa ranitidiinia ja muita yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä

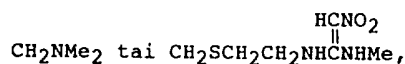


jossa R on vety tai metyyliryhmä, ja Ar on mahdollisesti substituoitu fenyyli-ryhmä, jolla on kaava

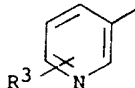
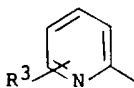
jossa R¹ on vety, kloori tai bromi tai C₁₋₆-alkyyli, mahdollisesti substituoitu furyyli-ryhmä, jolla on kaava



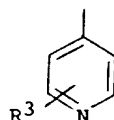
jossa R² on vety, C₁₋₆-alkyyli tai ryhmä, jolla on kaava



jossa Me on metyyliryhmä, tai mahdollisesti substituoitu pyridyyliryhmä, jolla on kaava



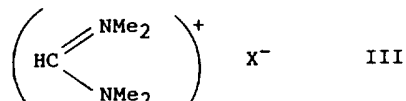
tai



jossa R³ on vety tai C₁-6-alkyyli, tai niiden suoloja. Yhdisteet voidaan valmistaa yhdessä ainoassa vaiheessa huokeista raaka-aineista ja hyvällä saannolla saattamalla dimetyyliformamidissa liuottimena yleisen kaavan II mukainen hydroksimetyyliaryyliyhdiste

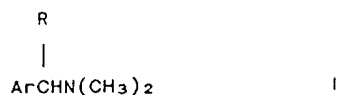


jossa R ja Ar ovat edellä esitetyt, reagoimaan dimetyyliamiinin ja kaavan III mukaisen tetrametyyliformamidiniumsuolan kanssa

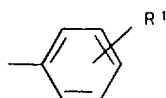


jossa X on kloori, bromi tai tosyli, minkä jälkeen muodostunut yhdiste muutetaan haluttaessa suolakseen.

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av ranitidin och andra föreningar med den allmänna formeln I



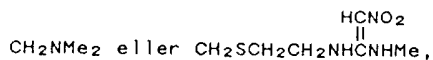
vari R betecknar väte eller metyl och Ar betecknar en eventuell substituerad fenylgrupp med formeln



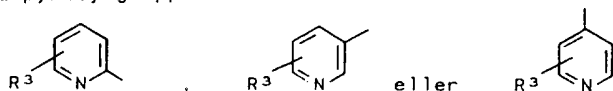
vari R¹ betecknar en väteatom, kloratom eller bromatom eller en C₁-6-alkylgrupp, en eventuell substituerad furylgrupp med formeln



vari R² betecknar en väteatom, en C₁-6-alkylgrupp eller en grupp med formeln



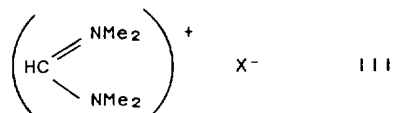
vari Me betecknar en metylgrupp, eller en eventuell substituerad pyridylgrupp med formeln



vari R³ betecknar en väteatom eller en C₁-6-alkylgrupp, kan framställas i ett enda steg utgående från billiga råmaterialer och med bra utbyte om man omsätter i dimetylformamid en hydroximetylarlylförening med den allmänna formeln II



vari R och Ar har angivna betydelser, med dimetylamin och ett tetrametyyliformamidiniumsalt med formeln III

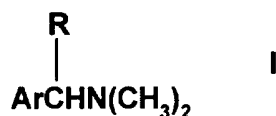


vari X betecknar klor, brom eller tosyl, varefter den bildade föreningen eventuellt omvandlas till ett salt därav.

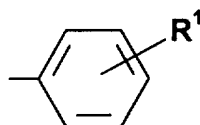
- 5 Menetelmä N,N-dimetyyliaminometyyliaryyliyhdisteiden valmistamiseksi - Förfarande för framställning av N,N-dimetyliaminometylaryl-föreningar

Keksintö koskee erityistä menetelmää ranitidiinin ja muiden yleisen kaavan I mukaisten N,N-dimetyyliaminometyyliaryyliyhdisteiden valmistamiseksi

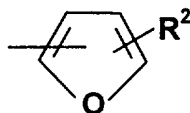
10



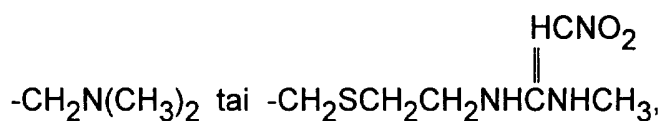
- jossa R on vety tai metyyliryhmä, ja Ar on mahdollisesti substituoitu fenyyli-ryhmä,
15 jolla on kaava



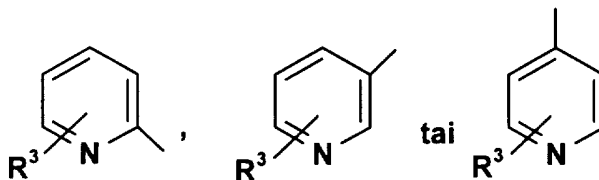
- jossa R¹ on vety, kloori tai bromi tai C₁₋₆-alkyyli, tai Ar on mahdollisesti substituoitu
20 furyyli-ryhmä, jolla on kaava



- jossa R₂ on vety, C₁₋₆-alkyyli tai ryhmä, jolla on kaava
25



- 30 tai Ar on mahdollisesti substituoitu pyridyyli-ryhmä, jolla on kaava

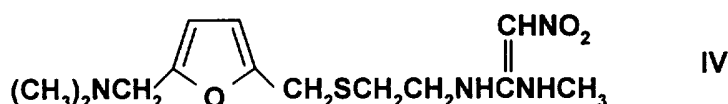


35

jossa R³ on vety tai C₁₋₆-alkyyli,
tai niiden suolojen valmistamiseksi.

- 5 Yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet ovat ainakin osaksi tunnettuja, ja soveltuvat osaksi välituotteiksi lääketeollisuudessa käytettäväksi, osaksi lääkeaineiksi. Hyvin tunnettu lääkeaine, joka kuuluu tähän yhdisteluokkaan, on kaavan IV mukainen ranitidiini, joka on tärkeä aine haavaumia vastaan (mahahaavaa ja pohjukaissuolihaavaumaa)

10



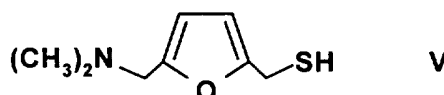
Yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi tunnetaan joukko menetelmiä muuttamalla alkoholeja dimetyyliamiineiksi, katso esimerkiksi Houben-Weyl,

- 15 Methoden der organischen Chemie, XI/1 (1957), 108-235 ja sama VI/6 (1984), 914-916 (Alkohole III); J. March. Adv. Orgn. Chem. (1985), 366, 3. painos; Y. Tanigawa et al., Tetrahedron Letters (1975), 471; Organic Reactions 29 (1983), 1-162; E.H. White et al., JACS 87 (1965), 5261, S.-I) ja niissä olevat viitteet.

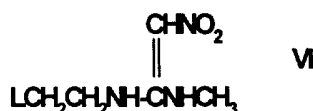
- 20 Kaikki nämä menetelmät ovat joko monivaiheisia reaktioita, joissa eristetään välituotteita, tai niissä käytetään tavallisesti saatavissa olevia reagensseja, vaativat katalysaattorin käyttöä ja/tai tapahtuvat äärimmäisissä olosuhteissa, kuten esimerkiksi korotetussa lämpötilassa tai vahvasti happamassa ympäristössä.

- 25 DK-patenttijulkaisusta 148258 (GB-1565966) tunnetaan erilaisia analogisia menetelmiä ranitidiinin valmistamiseksi. Näissä menetelmissä käytetään helposti saatavilla olevia raaka-aineita, mutta ne vaativat joukkoa reaktiovaiheita ja vaivalloisia puhdistusprosesseja.

- 30 US-patenttijulkaisun 4497961 mukaan voidaan ranitidiini valmistaa saattamalla kaavan V mukainen tioli

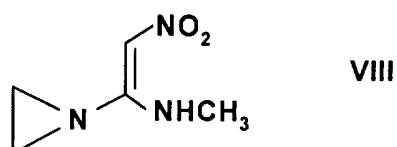


- 35 reagoimaan yleisen kaavan VI mukaisen alkylointireagenssin kanssa



- 5 jossa L on lähtevä ryhmä, edullisesti halogeeniatomi. Koska saannot, tiolista V laskien, ovat suuruusluokkaa 20 - 30 %, on kokonaissaanto helposti saatavilla olevasta furaanijohdannaisesta hyvin alhainen.

- US-patenttijulkaisussa 4440938 kuvataan ranitidiinin valmistus saattamalla kaavan
10 V mukainen tioli reagoimaan kaavan VIII mukaisen atsiridiiniyhdisteen (etyleni-
imiiniyhdiste) kanssa



15

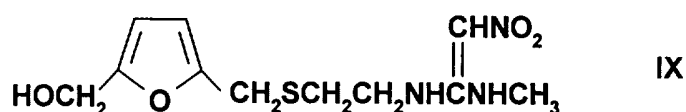
- ja GB-patenttijulkaisussa 2075980 kuvataan ranitidiinin valmistus saattamalla
kaavan V mukainen yhdiste reagoimaan kaavan VIII mukaisen yhdisteen kanssa;
tai niiden sukuisista yhdisteistä, joissa kaavan V ja VIII mukaisissa yhdisteissä se
typpiä, johon metyyliryhmä on sitoutunut, on muuten substituoitunut. GB-pa-
20 tenttijulkaisussa esitetään reaktiolle korkea saanto, nimittäin normaalisti yli 80 %
tässä viimeisessä reaktiovaiheessa ranitidiinin valmistamiseksi.

- Jopa vaikka nämä 2 lähtöainetta ilmoitetaan voitavan saada kohtuullisen hyvillä
saannoilla, ei tämä prosessi sovellu tekniseen käyttöön, koska siinä käytetään
25 kaava VIII mukaista atsiridiinia. Atsiridiinit ovat yleensä vahvasti toksisia, hyvin
reaktiivisia yhdisteitä, jotka vaikuttavat jopa hyvin alhaisissa konsentraatioissa
mutageenisesti ja karsinogeenisesti. Sellaisten yhdisteiden tekninen valmistus ja
käyttö on siten arveluttavaa, ja välttämätöntä käyttää kalliita turvallisuus- ja kontrol-
litoimenpiteitä.

30

- Parannettu menetelmä ranitidiinin valmistamiseksi on kuvattu esille pannussa DK-
patenttihakemuksessa 153758 (EP-patenttijulkaisu 219225). Se koostuu kaavan IX
mukaisen N-[2-[[[5-(hydroksimetyyli)-2-furanyyli]metyyli]tio]etyyli]-N'-metyyli-2-nitro-
1,1-eteenidiamiinin

35



- 5 saattamisen reagoimaan orgaanisessa liuottimessa dimetyyliamiinin ja kaavan X mukaisen (N,N-dimetyyliamino)trifenyylifosfoniumhalogenidin kanssa



- 10 jossa Hal on bromi tai kloori.

Tällä menetelmällä on kuitenkin se haitta, että lähtöaine trifenyylifosfiini on kallista, ja koska sillä on suuri molekyylipaino, on tämän apuaineen hinta moolia kohden rasite lopputuotteen hinnalle.

15

Siten keksintö koskee menetelmää edellä mainittujen, yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jolla voidaan muuttaa aryylietanoleja vastaaviksi kaavan I mukaisiksi N,N-dimetyyliaminometyylijohtannaisiksi halvoista raaka-aineista, lievissä olosuhteissa, nimittäin lievästi happamissa pH-arvoissa, ja hyvillä saannoilla (56 - 88 % eristettyä yhdistettä), menetelmää, joka soveltuu hyvin ranitidiiniin ja muiden kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseen teknisessä mittakaavassa.

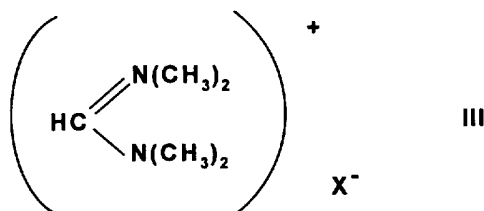
20

Tämä saavutetaan keksinnön mukaisilla menetelmillä, jotka ovat erityisiä siinä, että dimetyyliformamidissa liuottimena saatetaan reagoimaan yleisen kaavan II mukainen hydroksimetyyliaryyliyhdiste

25



- 30 jossa R ja Ar ovat edellä esitetyt, dimetyyliamiinin ja kaavan III mukaisen tetrameetyyliformamidiniumsuolan kanssa



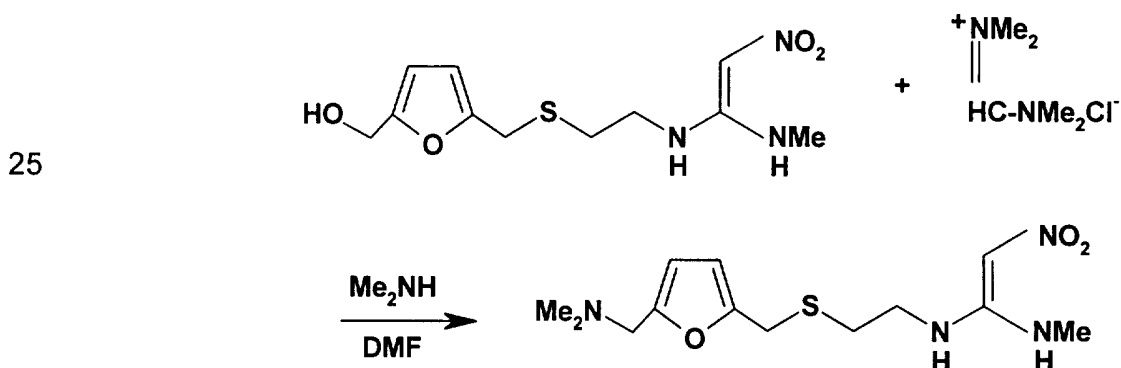
35

jossa X on anioni, kuten esimerkiksi kloori, bromi tai tosyyli, minkä jälkeen muodostunut yhdiste muutetaan haluttaessa suolakseen.

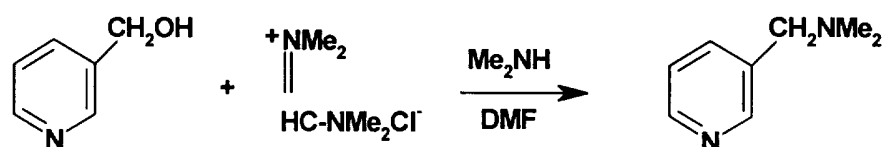
- 5 Keksinnön mukaisesti käytetään edullisesti reaktiolämpötiloja 80 -130°C, erityisesti 90 - 100°C. Samoin keksinnön mukaisesti on mahdollista käyttää dimetyyliamiinia määrä 2 moolia tai enemmän jokaista kaavan II mukaisen hydroksimetyyliaryyliyhdisteen moolia kohden, ja kaavan III mukaista tetrametyyliformamidiniumsuolaa määrä 1 mooli tai enemmän jokaista kaavan II mukaista hydroksimetyyliaryyliyhdistemoolia kohden.

Keksinnön mukaisen menetelmän erityinen etu on, että se on spesifinen, jolloin mahdollisesti läsnäolevat tyydyttyneet alifaattiset alkoholit eivät substituoidu.

- 15 Kaavan I mukaisten yhdisteiden suoloina valmistetaan tarkoituksenmukaisesti tavanomaisia lääketeollisuudessa käytettyjä suoloja epäorgaanisten ja orgaanisten suolojen kanssa, kuten esimerkiksi hydroklorideja, hydrobromideja, fosfaatteja, sulfaatteja, pikraatteja, tosylaatteja tai bentseenisulfonaatteja.
- 20 Keksinnön mukainen menetelmä soveltuu erinomaisesti ranitidiinin valmistukseen seuraavan reaktiokaavion mukaisesti



- 30 tai 3-(N,N-dimetyyliaminometyyli)pyridiinin seuraavan reaktiokaavion mukaisesti



- 35 Käytännössä edetään tarkoituksenmukaisesti siten, että alkoholi lämmitetään suljetussa astiassa yhdessä tetrametyyliformamidiniumsuolan, dimetyyliamiinin ja dimetyyliformamidin kanssa 80 - 120°C:ssa 8 - 64 tuntia. Sen jälkeen muodostunut

- 5 dimetyyliaminometyyliariyyliyhdiste käsitellään tislaamalla ja/tai saostamalla suolan muodossa.

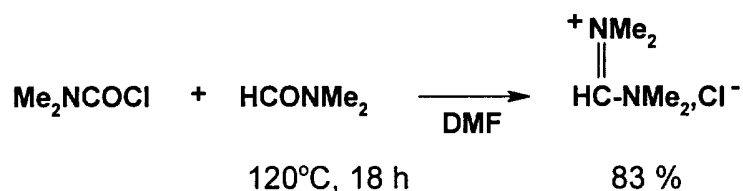
Keksinnön mukaista menetelmää valaistaan seuraavassa lähemmin joillakin suori-
tusesimerkeillä. Niissä esitetään myös reaktiokaavioita, joissa Me tarkoittaa

- 10 metyyliä.

A. Lähtöaineet

Tetrametyyliformamidiniumkloridi

15



- 20 Dimetyylikarbamyylikloridi (108 g, 1,00 mol) liuotettiin dimetyyliformamidiin (DMF; 400 ml) ja lämmitettiin 120°C:ssa 18 tuntia. Huoneen lämpötilaan jäädyttämisen jälkeen muodostuneet kiteet suodatettiin pois, pestiin DMF:llä ja kuivattiin tyhjiössä 110°C:ssa. Täten saatiin 113 g (83 %) tetrametyyliformamidiniumkloridia valkoisena tuotteena. Sp. 143 - 146°C.

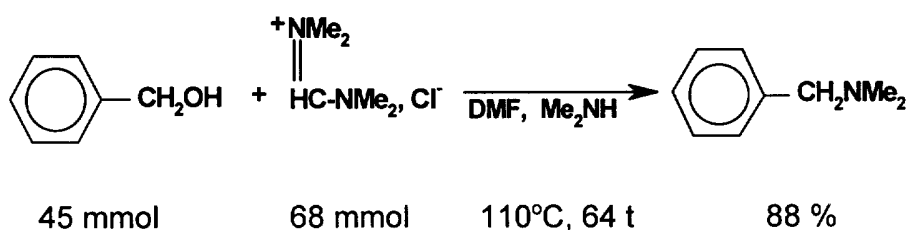
25

Keksinnön mukainen menetelmä

Esimerkki 1

30

N,N-dimetyylibentsyyliamiini



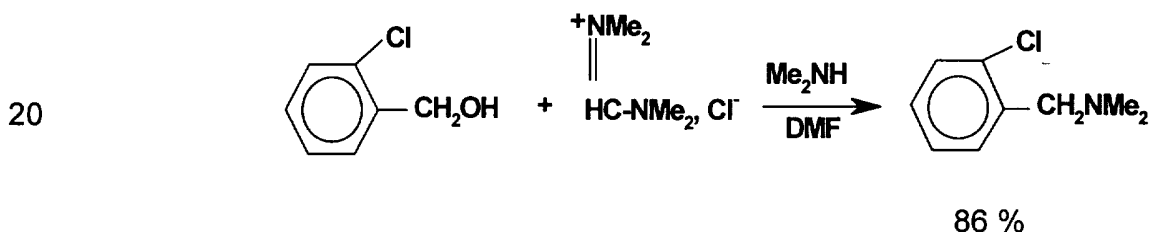
35

Bentsyylialkoholia (4,86 g, 45 mmol) ja tetrametyyliformamidiniumkloridia (9,3 g, 68 mmol) kuumennettiin autoklaavissa 110°C:ssa 64 tunnin ajan yhdessä dimetyyli-

- 5 amiinin (9,0 g, 200 mmol) ja DMF:n (90 ml) kanssa. Sen jälkeen reaktioseos jäähdytettiin, ja lisättiin vettä (90 ml) ja uutettiin heksaanilla (2 x 200 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin 25 % natriumkloridin suolaliuoksella, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin öljyksi. Öljy tislattiin 74 kPa:ssa. Se jae, joka tislautui 166 - 170°C:ssa, kerättiin, ja se osoittautui koostuvan 5,34 g:sta (88 %) N,N-dimetyylibentsyyliamiinia. Väritön öljy n_D^{20} 1,4998. HPLC osoitti 98 % puhtauden.
- 10 Alkuaineanalyysi $C_9H_{15}N$:lle (mp. 135,2):
laskettu: C 79,95 H 9,69 N 10,36
saatu: C 80,44 H 10,06 N 10,01 %

15 Esimerkki 2

2-kloori-N,N-dimetyylibentsyyliamiini

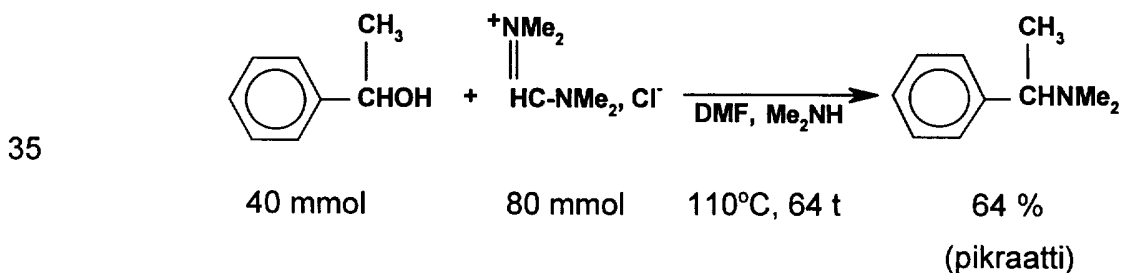


Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 1 kuvatulla tavalla 2-klooribentsyylialkoholista 86 % saannolla. Kp./1,6 kPa 94 - 98°C. Väritön öljy n_D^{20} 1,5240.

- 25 Alkuaineanalyysi $C_9H_{12}ClN$:lle (mp. 169,7):
laskettu: C 63,71 H 7,13 N 8,26
saatu: C 64,87 H 7,39 N 7,91 %

Esimerkki 3

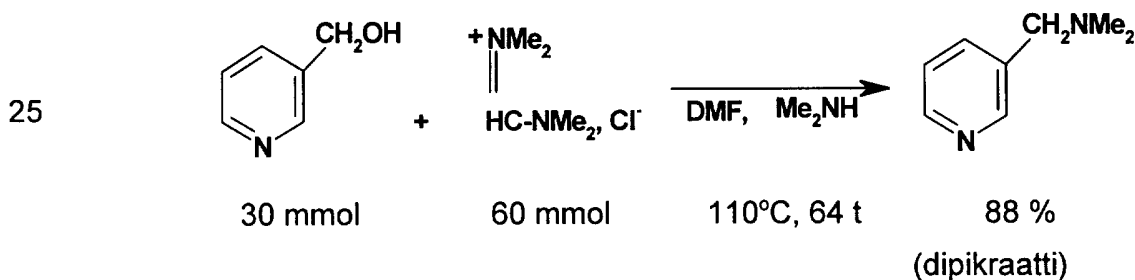
N,N-dimetyyli-1-fenylyietyyliamiini



- 5 1-fenyylietanolia (4,88 g, 40 mmol) ja tetrametyyliformamidiniumkloridia (10,9 g, 80 mmol) lämmitettiin autoklaavissa 110°C:ssa 64 tuntia yhdessä dimetyyliamiinin (9,0 g, 200 mmol) ja DMF:n (80 ml) kanssa. Sen jälkeen reaktioseos jäädytettiin, säädettiin pH 12 N suolahapolla pH-arvoon 2 ja haihdutettiin vesisuihkutyhjiöllä. Jäännökseen lisättiin 6 N natriumhydroksidia (1200 ml) ja uutettiin sitten heksaanilla (2 x 200 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteet kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin sen jälkeen. Tulokseksi saatu jäännös liuotettiin etanoliin, ja siihen lisättiin pikriinihappoa (7,3 g, 32 mmol) etanolissa. Muodostunut tuote suodatettiin, pestiin ja kuivattiin. Täten eristettiin 9,6 g (64 %) N,N-dimetyyli-1-fenyyl-etyyliamiini-pikraattia.
- 15 Sp. 137,5 - 139°C.
 Alkuaineanalyysi $C_{16}H_{18}N_4O_7$:lle (mp. 378,3):
 laskettu: C 50,79 H 4,79 N 14,81
 saatu: C 50,72 H 4,92 N 14,78 %

20 Esimerkki 4

3-(N,N-dimetyyliamiinimetyyli)pyridiini



- 30 3-(hydroksiemetyyli)pyridiiniä (3,27 g, 30 mmol) ja tetrametyyliformamidiniumkloridia (8,2 g, 60 mmol) lämmitettiin autoklaavissa 110°C:ssa 64 tuntia yhdessä dimetyyliamiinin (6,8 g, 150 mmol) ja DMF:n (60 ml) kanssa. Sen jälkeen reaktioseos jäädytettiin, pH säädettiin 12 N suolahapolla pH-arvoon 2, ja haihdutettiin vesisuihkutyhjiössä. Jäännökseen lisättiin 6 N natriumhydroksidia (100 ml) ja uutettiin sen jälkeen t-butyylimetyylieetterillä (2 x 200 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin 20 % natriumkloridin vesiliuoksella ja haihdutettiin sen jälkeen 5 g:ksi öljyä. Öljy liuotettiin etanoliin ja lisättiin pikriinihappoa (13,7 g, 60 mmol) etanolissa. Mu-

- 5 dostunut tuote suodatettiin pois, pestiin ja kuivattiin. Näin eristettiin 15,6 g (88 %) 3-(N,N-dimetyyliaminometyyli)pyridiini-dipikraattia, Sp. 188,5 - 192°C.

Alkuaineanalyysi $C_{20}H_{18}N_8O_{13}$:lle (mp. 594,4):

laskettu: C 40,41 H 3,05 N 18,85

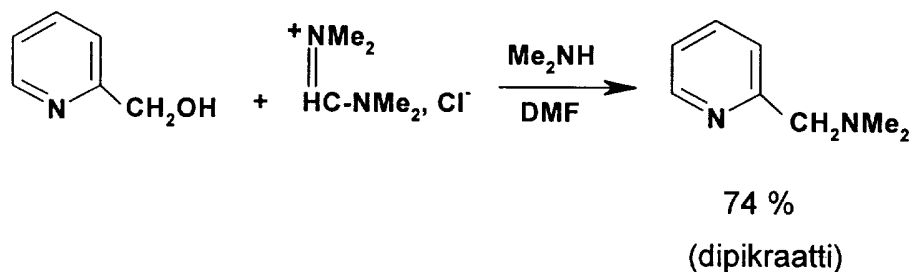
saatu: C 40,36 H 3,11 N 18,78 %

10

Esimerkki 5

2-(N,N-dimetyyliaminometyyli)pyridiini

15



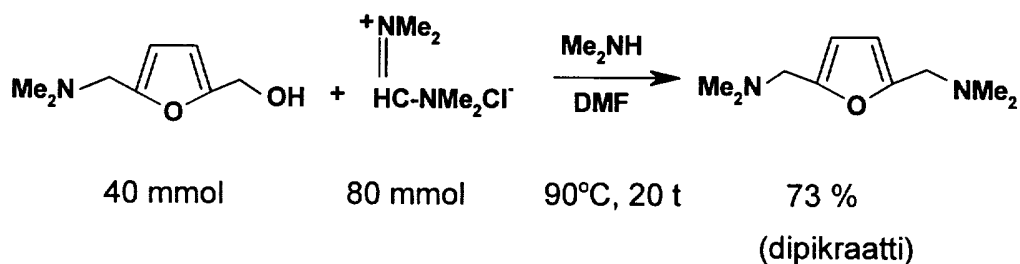
20

Valmistettiin samalla tavalla, kuin kuvattiin esimerkissä 2 2-(hydroksimetyyli)pyridiinistä 74 % saannolla. Dipikraatin sulamispiste oli 166 - 168°C.

Esimerkki 6

25

2,5-bis-(N,N-dimetyyliaminometyyli)furaani



30

- 35 5-(dimetyyliaminometyylifurfuryyli)alkoholia (6,20 g, 40 mmol) ja tetrametyyliformamidiniumkloridia (10,9 g, 80 mmol) lämmitettiin autoklaavissa 90°C:ssa 20 tuntia yhdessä dimetyyliamiinin (9,0 g, 200 mmol) ja DMF:n (80 ml) kanssa. Sen jälkeen reaktioseos jäähdytettiin, ja pH säädettiin 12 N suolahapolla pH-arvoon 2, ja haihdutettiin vesisuihkutyhjiöllä. Jäännökseen lisättiin 8 N natriumhydroksidia (100 ml),

5 ja uutettiin sen jälkeen t-butyylimetyylieetterillä (2 x 150 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin 20 % natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin natriumsulfaatilla, ja haihdutettiin sitten. Tulokseksi saatu jäännös liuotettiin etanoliin, ja siihen lisättiin pikriinihappoa (16 g, 70 mmol) etanolissa. Muodostunut tuote suodatettiin pois, pestiin ja kuivattiin. Näin eristettiin 128,6 g (73 %) 2,5-bis-(N,N-dimetyyliaminome-
10 tyyli)furaani-pikraattia. Sp. 199 - 201,5°C.

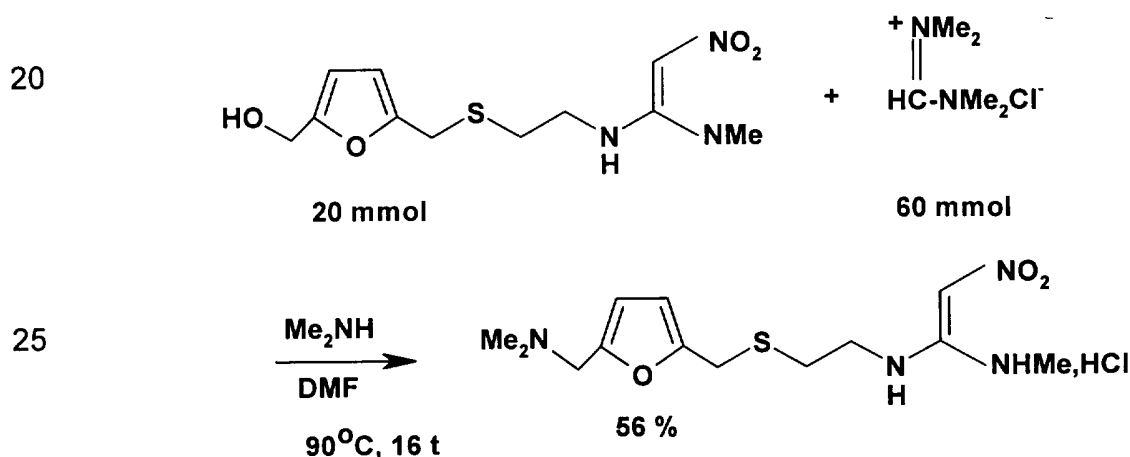
Alkuaineanalyysi $C_{22}H_{24}N_8O_{15}$:ta (mp. 640,4):

laskettu: C 41,26 H 3,77 N 17,50

saatu: C 41,14 H 3,75 N 17,43 %

15 Esimerkki 7

N-[2-[[[5-[(dimetyyliamino)metyyli]-2-furanyyli]metyyli]tio]etyyli]-N'-metyyli-2-nitro-1,1-eteenidiamiini-HCl (ranitidiini-HCl)



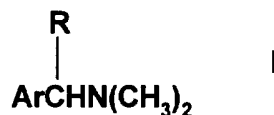
30 N-[2-[[[5-(hydroksimetyyli)-2-furanyyli]metyyli]tio]etyyli]-N'-metyyli-2-nitro-1,1-eteeni-
diamiinia (5,74 g, 20 mmol) ja tetrametyyliamidiiniumkloridia (8,2 g, 60 mmol)
lämmitettiin autoklaavissa 16 tuntia 90°C:ssa yhdessä dimetyyliamiinin (6 g,
130 mmol) ja DMF:n (60 ml) kanssa. Sen jälkeen reaktioseos haihdutettiin vesisuih-
kutyhjössä, ja jäännös liuotettiin seokseen, jossa oli 20 % natriumkloridin vesiliuos-
ta (60 ml) ja 1-butanoli/tolueenia (1:1, 90 ml). pH säädettiin 4 N suolahapolla pH-
35 arvoon 3,5, ja erotettiin. Vesifaasin pH säädettiin 11 N natriumhydroksidilla pH-
arvoon 9,5, ja uutettiin 1-butaani/tolueenilla (1:1, 2 x 90 ml).

- 5 Yhdistetyt orgaaniset uutteen haihdutettiin kuiviin vesisuihkutyhjiöllä tai liuotettiin 2-propanoliin. Tämä liuos suodatettiin hitaasti silikageelikerroksen (20 g) läpi. Suodatinkerros huuhdeltiin 2-propanolilla. Suodos konsentroitiin noin 50 ml:ksi, ja lisättiin 8 N suolahappoa pH-arvon säätämiseksi 4,5:een. Muodostunut saostuma suodatettiin pois 10°C:ssa, ja pestiin 2-propanolilla. Kuivaamalla saatiin 3,9 g
- 10 (56 %) ranitidiini-HCL:ää beigenvärisenä tuotteena, sp. 135 - 137°C.
Alkuaineanalyysi $C_{13}H_{22}N_4O_3S$, HCl:lle (mp. 350,9):
laskettu: C 44,50 H 6,61 N 15,97
saatu: C 44,35 H 6,63 N 15,81 %

5 Patenttivaatimukset

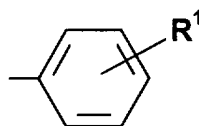
1. Menetelmä yleisen kaavan I mukaisten N,N-dimetyyliaminometyyliaryyliyhdisteiden valmistamiseksi

10



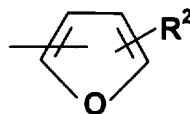
jossa R on vety tai metyyliryhmä, ja Ar on mahdollisesti substituoitu fenyyli-ryhmä, jolla on kaava

15



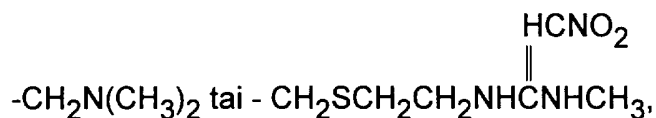
jossa R¹ on vety, kloori tai bromi tai C₁₋₆-alkyyli, tai Ar on mahdollisesti substituoitu furyyli-ryhmä, jolla on kaava

20



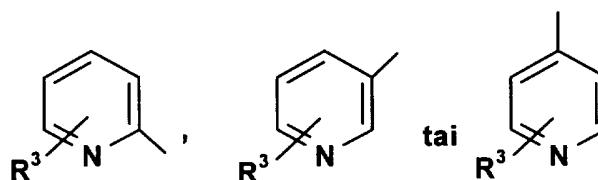
jossa R₂ on vety, C₁₋₆-alkyyli tai ryhmä, jolla on kaava

25



tai Ar on mahdollisesti substituoitu pyridyyli-ryhmä, jolla on kaava

30



35

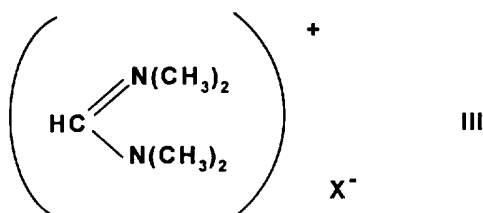
jossa R³ on vety tai C₁₋₆-alkyyli, tai niiden suolojen valmistamiseksi, **tunnettu siitä**, että dimetyyliformamidissa liuottimena saatetaan reagoimaan yleisen kaavan II mukainen hydroksimetyyliaryyliyhdiste

5



jossa R ja Ar ovat edellä esitetyt, dimetyyliamiinin ja kaavan III mukaisen tetrametyyli-formamidiniumsuolan kanssa

10



15

jossa X on kloori, bromi tai tosyyl, minkä jälkeen muodostunut yhdiste muutetaan haluttaessa suolakseen.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu siitä**, että reaktiolämpötila pidetään 80-130°C:ssa, edullisesti 90-100°C:ssa.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, **tunnettu siitä**, että dimetyyliamiinia käytetään määrä 2 moolia tai enemmän jokaista kaavan II mukaisen hydroksimetyyliaryyliyhdisteen moolia kohden, ja kaavan III mukaista tetrametyyli-formamidiniumsuolaa määrä 1 mooli tai enemmän jokaista kaavan II mukaisen hydroksimetyyliaryyliyhdisteen moolia kohden.

5 Patentkrav

1. Förfarande för framställning av N,N-dimethylaminometylarylföreningar med den allmänna formeln I



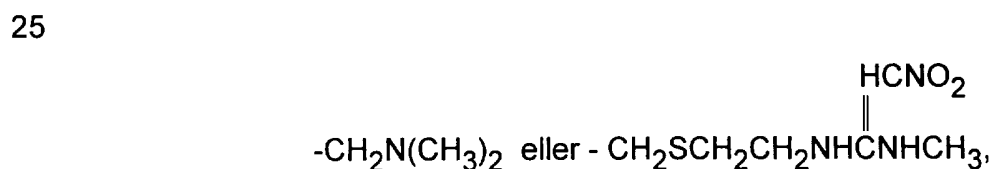
i vilken formel R betecknar en väteatom eller en metylgrupp och Ar betecknar en eventuellt substituerad fenylgrupp med formeln



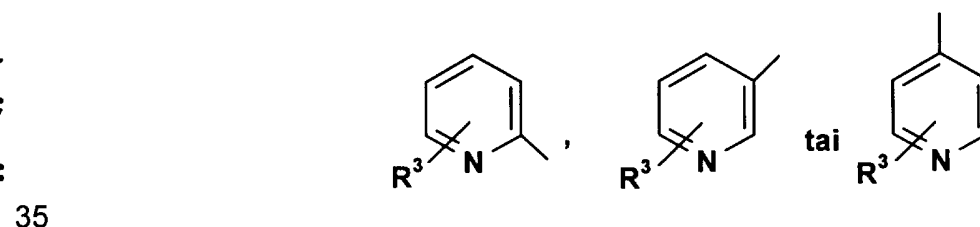
vari R¹ betecknar en väteatom, kloratom eller bromatom eller en C₁₋₆-alkylgrupp, eller Ar betecknar en eventuellt substituerad furylgrupp med formeln -



vari R₂ betecknar en väteatom, C₁₋₆-alkylgrupp eller en grupp med formeln



30 eller Ar är en eventuellt substituerad pyridylgrupp med formeln



vari R³ betecknar en väteatom eller en C₁₋₆-alkylgrupp, eller för framställning av deras salter, **kännetecknat därav**, att man i dimetylformamid såsom lösningsmedel omsätter en hydroximetylarylförening med den allmänna formeln II

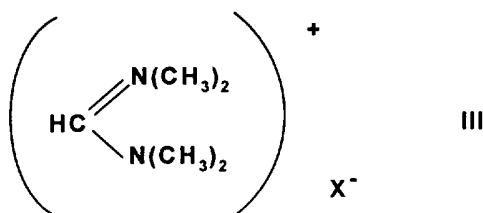
15

5



vari R och Ar har ovan angivna betydelser, med dimetylamen och ett tetrametylformamidiniumsalt med formeln III

10



15

vari X betecknar klor, brom eller tosyl, varefter den bildade föreningen eventuellt omvandlas till sitt salt därav.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, **kännetecknat därav**, att reaktionstemperaturen
20 hålles vid 80 - 130°C, och företrädesvis vid 90 - 100°C.

3. Förfarande enligt patentkrav 1 eller 2, **kännetecknat därav**, att dimetylamen
används i en mängd av 2 mol eller mer varje mol hydroximetylarylförening II och
att tetrametylformamidiniumsaltet III användes i en mängd av 1 mol eller mer varje
25 mol hydroximetylarylförening II.

