



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 98448

(13) C2

(51) МПК

C07C 231/12 (2006.01)

C07C 235/06 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

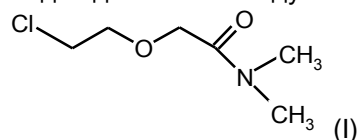
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21)	Номер заявки:	а 2008 08115	(73)	Власник(и):	ЕГІШ ДЬЙОДЬСЕРДЬЯР НІЛЬВАНОШАН МЮКЬОДО РЕСВЕНЬТАРШАШАГ, Kereszturi ut 30-38, H-1106 Budapest, Hungary (HU)
(22)	Дата подання заявки:	08.12.2006	(74)	Представник:	Брагарник Олександр Миколайович, реєстр. №326
(24)	Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.05.2012	(56)	Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	Kuznetsov N.V. and Krasavtsev. Certain reactions of 2,3-dichloro-1,4-dioxane // Ukrainskii Khimicheskii Zhurnal. - 1978. - Vol. 44, No. 7. - P. 744-747 US 5331100 A, 19.07.1994 EP 1094059 A1, 25.04.2001 DE 2150075 A1, 13.04.1972 Skinner, W. A. et al. Tick repellents. I: Ethylene glycol acetamides // Journal of Pharmaceutical Sciences. - 1982. - Vol. 71, No. 7. - P. 837-839 Mitchell J. A. et al. The preparation of aliphatic amides // Journal of the American Chemical Society. - 1931. - Vol. 53 - P. 1879-1883
(31)	Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	P0501140			
(32)	Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	08.12.2005			
(33)	Код держави- учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	HU			
(41)	Публікація відомостей про заявку:	26.08.2008, Бюл.№ 16			
(46)	Публікація відомостей про видачу патенту:	25.05.2012, Бюл.№ 10			
(86)	Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/HU2006/000110, 08.12.2006			
(72)	Винахідник(и):	Трінка Петер (HU), Мезей Тібор (HU), Рейтер Йожеф (HU), Барта Ференц (HU), Катона Золтан (HU), Верецькейне Донат Дьйорді (HU), Надь Калман (HU), Понго Ласло (HU)			

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 2-ХЛОРЕТОКСІОЦТОВОЇ КИСЛОТИ N,N-ДИМЕТИЛАМІДУ, ПРОМІЖНА СПОЛУКА ТА СПОСОБИ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ

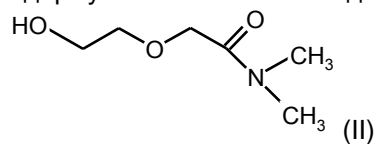
(57) Реферат:

Згідно даного винаходу 2-хлоретоксіоцтОВОЇ кислоти N,N-диметиламід формули (I)



UA 98448 C2

одержують шляхом взаємодії 2-гідроксіетоксіоцтової кислоти N,N-диметиламід формули (II)

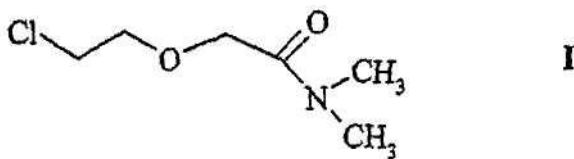


в розчиннику, можливо у присутності каталізатора, з тіонілхлоридом і видаленням розчинника шляхом перегонки.

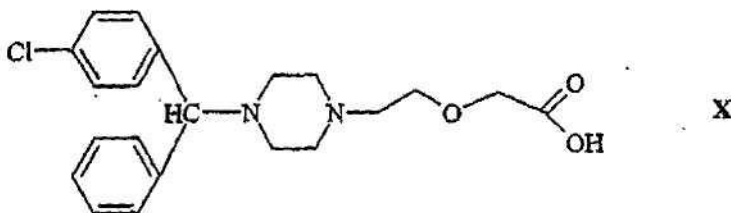
ОБЛАСТЬ ТЕХНІКИ

Даний винахід відноситься до способу одержання 2-хлоретоксіоцтової кислоти N,N-диметиламід формули (I), до його проміжної сполуки і до способу одержання цієї проміжної сполуки.

5 2-хлоретоксіоцтової кислоти N,N-диметиламід формули (I)



є проміжною сполукою у виробництві антигістамінного і протиалергічного фармацевтично активного інгредієнта, відомого під міжнародною непатентованою назвою цетиризин. Як цетиризин формули (X)

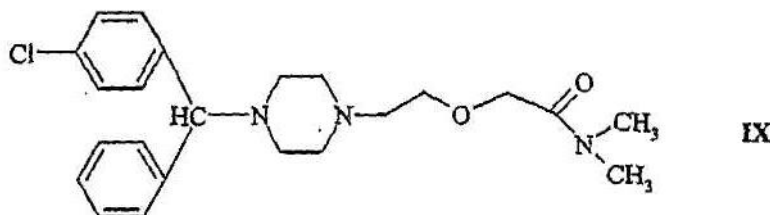


10

який хімічно представляє собою -{2-[4-(α -феніл-пара-хлорбензил)-піперазин-1-іл]-етоксі}-оцтову кислоту, так і його лівообертаючий енантіомер, (-) -{2-[4-(α -феніл-пара-хлорбензил)-піперазин-1-іл]-етоксі}-оцтова кислота, відомий під міжнародною непатентованою назвою левоцетиризин, застосовують в медицині.

15 ПОПЕРЕДНІЙ РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Цетиризин формули (X) одержують відповідно до рівня техніки шляхом гідролізу N,N-диметил-2-[4-(α -феніл-пара-хлорбензил)-піперазин-1-іл]-етоксі}-ацетаміду формули (IX)



20

2-хлоретоксіоцтової кислоти N,N-диметиламід формули (I) є важливою проміжною сполукою при отриманні сполуки формули (IX) і сполуки формули (X), а також їхніх оптичних ізомерів.

Спосіб одержання 2-хлоретоксіоцтової кислоти N,N-диметиламід формули (I) розкритий в опублікованому документі Німеччини № 2150075. Відповідно до цього способу 2-хлоретоксіоцтову кислоту і водний розчин диметиламіну піддають взаємодії у присутності триетиламіну і етилхлорформіату, і продукт 2-хлоретоксіоцтової кислоти N,N-диметиламід перегоняють у вакуумі. Недолік цього способу полягає в тому факті, що вартість реагентів відносно висока щодо ціни продукту, і чистота цього продукту непридатна для цілей виготовлення лікарських засобів.

25

Отже, виникає необхідність в способі, придатному для одержання 2-хлоретоксіоцтової кислоти N,N-диметиламід формули (I) чистоти, придатної для застосування при виготовленні фармацевтично активних інгредієнтів.

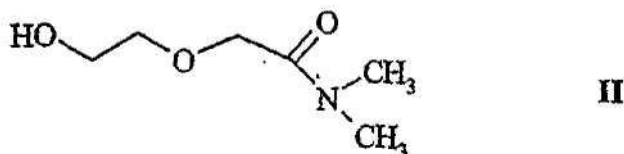
30

Вищезгадане завдання вирішено даним винаходом.

КОРОТКИЙ ВИКЛАД СУТІ ВІНАХОДУ

Основою даного винаходу є несподіване відкриття того, що 2-хлоретоксіоцтової кислоти N,N-диметиламід формули (I) може бути одержаний легко і при задовільній якості для одержання фармацевтично активних інгредієнтів шляхом взаємодії розчину 2-гідроксіетоксіоцтової кислоти N,N-диметиламід формули (II)

35



приготовленого в розчиннику типу галогенованого вуглеводня або ароматичного типу, і можливо у присутності каталізатора, з тіонілхлоридом і відгону розчинника після реакції. Якщо бажано, продукт 2-хлоретоксіоцтової кислоти N,N-диметиламід формули (I) може бути очищений шляхом вакуумної перегонки.

- 5 Згідно другого аспекту даного винаходу запропонований спосіб одержання нової проміжної сполуки 2-гідроксиетоксіоцтової кислоти N,N-диметиламід формули (II).

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

- Згідно першого аспекту даного винаходу запропонований спосіб одержання 2-хлоретоксіоцтової кислоти N,N-диметиламід формули (I), при якому піддають взаємодії розчин 10 2-гідроксиетоксіоцтової кислоти N,N-диметиламід формули (II), приготовлений в розчиннику типу галогенованого вуглеводня або ароматичного типу, і можливо у присутності каталізатора, з тіонілхлоридом і відгону розчинника після реакції.

- В процесі реакції можна використовувати розчинник типу галогенованого вуглеводня або ароматичного типу, наприклад, дихлоретан, чотирихлористий вуглець, дихлорметан, бензол, 15 толуол або ксилол, переважно дихлорметан або толуол.

Реакцію проводять при температурі між 0 і 40°C, переважно між 10 і 25°C. Час реакції залежно від температури реакції складає приблизно від 0,2 до 4 годин.

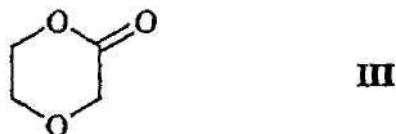
Як каталізатор можна використовувати органічну основу, таку як піридин або триетиламін, переважно піридин.

- 20 Початкова сполука 2-гідроксиетоксіоцтової кислоти N,N-диметиламід формули (II) є новою. Згідно другого аспекту даного винаходу запропоновані способи одержання 2-гідроксиетоксіоцтової кислоти N,N-диметиламід формули (II).

Відповідно до першого варіанту способу диметиламін формули (IV)



- 25 піддають взаємодії у відповідному розчиннику з [1,4]-діоксан-2-оном формули (III)



і розчинник випаровують. Продукт 2-гідроксиетоксіоцтової кислоти N,N-диметиламід формули (II) безпосередньо придатний для одержання 2-хлоретоксіоцтової кислоти N,N-диметиламід формули (I).

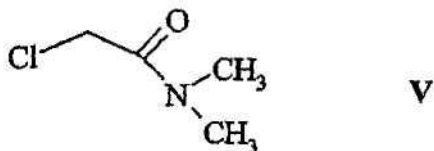
- 30 Початкова речовина реакції [1,4]-діоксан-2-он формули (III), є відомою сполукою згідно рівню техніки (Bull. Soc. Chim. Fr.: 1956, 1210).

Придатними розчинниками для цієї реакції є полярні або неполярні розчинники, наприклад, діоксан, тетрагідрофуран, толуол, етанол або ацетонітрил. Особливо переважно можна використовувати діоксан.

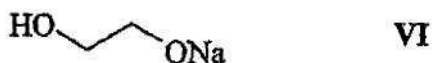
- 35 Реакцію проводять при температурі дещо нижче за кімнатну температуру, переважно між 5 і 15°C, найпереважніше приблизно при 5°C.

Коли реакція завершена, 2-гідроксиетоксіоцтової кислоти N,N-диметиламід формули (II) одержують шляхом випаровування розчинника.

Відповідно до другого варіанту способу хлороцтової кислоти N,N-диметиламід формули (V)



- 40 піддають взаємодії з мононатрієвою сіллю етилгліколю формули (VI)



у розчиннику етилгліколі або N,N-диметилформаміді або в суміші етилгліколю і діоксану, можливо у присутності каталізатора, і розчинник випаровують.

- 45 Придатними каталізаторами є солі тетраалкіламонію, де алкільна група містить від 1 до 6 атомів вуглецю. Переважно можна використовувати гідроксид тетрабутиламонію.

Після випаровування розчинника продукт 2-гідроксietоксіоцтової кислоти N,N-диметиламід формули (II) безпосередньо придатний для перетворення в 2-хлоретоксіоцтової кислоти N,N-диметиламід формули (I).

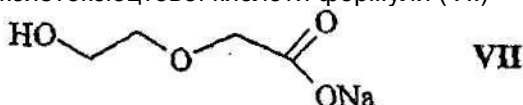
5 Хлороцтової кислоти N,N-диметиламід формули (V) є відомою сполукою відповідно до рівня техніки [W.E. Weaver, W.M. Whaley: J. Am. Chem. Soc. 69, 516 (1947)].

Розчинник в реакції використовують у від 5- до 8-кратній, переважно в 5-кратній кількості, з розрахунку на основі маси мононатрієвої солі етилгліколя.

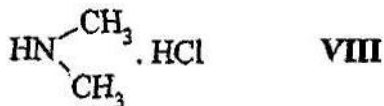
10 Реакцію проводять при температурі між 20 і 80°C, переважно при 50°C. Можливо сіль тетраалкіламонію, де алкільна група містить від 1 до 6 атомів вуглецю, наприклад, гідроксид тетрабутиламонію, можна використовувати як каталізатор. Кількість каталізатора складає між 1 і 25 г, переважно 10 г, обчислена на кожен моль хлороцтової кислоти N,N-диметиламід формули (V).

Обробку реакційної суміші проводять шляхом випаровування розчинника.

15 При третьому варіанті способу одержання 2-гідроксietоксіоцтової кислоти N,N-диметиламід формули (II) піддають взаємодії хлорацетат натрію і мононатрієву сіль етилгліколя в розчиннику етилгліколі, і одержану таким чином натрієву сіль 2-гідроксietоксіоцтової кислоти формули (VII)



піддають взаємодії з гідрохлоридом диметиламіну формули (VIII)



20 у відповідному розчиннику або в розплаві. Продукт 2-гідроксietоксіоцтової кислоти N,N-диметиламід формули (II), одержаний цим варіантом способу, також придатний для безпосереднього перетворення в 2-хлоретоксіоцтової кислоти N,N-диметиламід формули (I).

Початкові речовини цієї реакції є у продажу.

25 Згідно переважному втіленню способу натрієву сіль 2-гідроксietоксіоцтової кислоти формули (VII) не виділяють в чистій формі, оскільки хлорид натрію, присутній в продукті, не впливає на реакцію амідування гідрохлориду диметиламіну.

У тому випадку, коли взаємодію натрієвої солі 2-гідроксietоксіоцтової кислоти формули (VII) з гідрохлоридом диметиламіну проводять в розчині, переважно можна використовувати розчинники ароматичного вуглеводневого типу, переважно толуол. Використання такого розчинника дає можливість відділення продукту від неорганічної солі, присутньої в реакційній суміші.

Після завершення реакції неорганічні солі фільтрують, і розчинник випаровують.

35 Сирій 2-гідроксietоксіоцтової кислоти N,N-диметиламід формули (II), одержаний будь-яким з вищезазначених варіантів способу, безпосередньо придатний для перетворення в 2-хлоретоксіоцтової кислоти N,N-диметиламід формули (I).

Додаткові подробиці даного винаходу представлені в приведених нижче прикладах без обмеження об'єму захисту вказаними прикладами.

Приклад 1

40 2-гідроксietоксіоцтової кислоти N,N-диметиламід

У круглодонну колбу об'ємом 100 мл переносять 50 мл діоксану, і розчинник охолоджують до 5°C. Потім 8,1 г (0,18 моль) диметиламіну абсорбують в розчиннику при температурі 5-10°C за 20 хвилин. До розчину диметиламіну додають 10,2 г (0,1 моль) [1,4]-діоксан-2-ону при тій же температурі за 5 хвилин, і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після періоду реакції розчинник випаровують у вакуумі при температурі 50°C за один час. Таким чином одержують 14,1 г (95,9%) продукту, вказаного в заголовку, який має чистоту 98%, як визначено газовою хроматографією. Можливо, продукт можна очистити перегонкою у вакуумі (температура кипіння 130-135°C/13 Па). Сирий продукт безпосередньо придатний для одержання 2-хлоретоксіоцтової кислоти N,N-диметиламід.

50 ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ= 2,94 (s), 2,99 (s), 3,6 (m), 3,7 (m), 4,26 (s) млн⁻¹.

Елементний аналіз:

Обчислено: C: 48,96%; H: 8,90%; N: 9,52%.

Виміряно: C: 49,20%; H: 8,90%; N: 9,32%.

Приклад 2

2-гідроксиетоксіоцтової кислоти N,N-диметиламід

Здійснюють спосіб Прикладу 1 з тією відмінністю, що замість діоксану як розчинник використовують метанол. Таким чином, одержують 7,4 г (50,4%) продукту. Якість продукту ідентично такому продукту, одержаному способом Прикладу 1.

5 Приклад 3

2-гідроксиетоксіоцтової кислоти N,N-диметиламід

Здійснюють спосіб Прикладу 1 з тією відмінністю, що замість діоксану як розчинник використовують тетрагідрофуран. Вихід 8,8 г (59,8%). Якість продукту ідентично такому продукту, одержаному способом Прикладу 1.

10 Приклад 4

2-гідроксиетоксіоцтової кислоти N,N-диметиламід

Здійснюють спосіб Прикладу 1 з тією відмінністю, що замість діоксану як розчинник використовують толуол, і що випаровування розчинника проводять при 80°C замість 50°C за 4 години. В даному випадку вихід складає 6,0 г (40,6%). Якість продукту ідентично такому продукту, одержаному способом Прикладу 1.

15 Приклад 5

2-гідроксиетоксіоцтової кислоти N,N-диметиламід

Здійснюють спосіб Прикладу 1 з тією відмінністю, що замість діоксану як розчинник використовують ацетонітрил. Вихід 9,0 г (61,4%). Якість продукту ідентично такому продукту, одержаному способом Прикладу 1.

20 Приклад 6

2-гідроксиетоксіоцтової кислоти N,N-диметиламід

40 мл етилгліколю і 8,4 г (0,1 моль) мононатрієвої солі етилгліколю зважують в 100 мл круглодонну колбу. Реакційну суміш нагрівають до 50°C при перемішуванні, і при цій температурі додають по краплях 12,2 г (0,1 моль) хлороцтової кислоти N,N-диметиламід протягом 1 години. Реакційну суміш витримують при тій же температурі ще протягом 1 години, а потім піддають фракційній перегонці. Перша фракція (температура кипіння приблизно 80°C, 260 Па) містить розчинник етилгліколь. Температура кипіння фракції продукту складає 130-135°C (13 Па). Чистота продукту вище 98%, як визначено газовою хроматографією. Вихід 9,25 г (62,8%).

30 Приклад 7

2-гідроксиетоксіоцтової кислоти N,N-диметиламід

Здійснюють спосіб Прикладу 1 з тією відмінністю, що замість етилгліколю використовують суміш 1:1 (об/об) етилгліколя і діоксану. В даному випадку вихід складає 6,27 г (42,6%). Чистота продукту перевищує 98%, як визначено газовою хроматографією.

35 Приклад 8

2-гідроксиетоксіоцтової кислоти N,N-диметиламід

Здійснюють спосіб Прикладу 6 з тією відмінністю, що замість етилгліколя як розчинник використовують діоксан, і що в реакційну суміш додають 1 г гідроксиду тетрабутиламонію. В даному випадку вихід складає 4,73 г (32,1%) сполуки, вказаної в заголовку, що має чистоту вище 98%, як визначено газовою хроматографією.

40 Приклад 9

2-гідроксиетоксіоцтової кислоти N,N-диметиламід

Здійснюють спосіб Прикладу 6 з тією відмінністю, що замість етилгліколя як розчинник використовують N,N-диметилформамід. В даному випадку вихід складає 5,13 г (34,8%) сполуки, вказаної в заголовку, що має чистоту вище 98%, як визначено газовою хроматографією.

45 Приклад 10

2-гідроксиетоксіоцтової кислоти N,N-диметиламід

Здійснюють спосіб Прикладу 6 з тією відмінністю, що замість етилгліколя як розчинник використовують толуол, і що в реакційну суміш додають 1 г гідроксиду тетрабутиламонію. Вихід складає 5,22 г (35,5%) сполуки, вказаної в заголовку, що має чистоту вище 98%, як визначено газовою хроматографією.

50 Приклад 11

2-гідроксиетоксіоцтової кислоти N,N-диметиламід

200,4 г (1 моль) неочищеної натрієвої солі 2-гідроксиетоксіоцтової кислоти, одержаної з мононатрієвої солі етилгліколя, і 69 мас.% хлорацетату натрію поміщають в 1000 мл круглодонну колбу, обладнану мішалкою. Додавали 81,5 г (1 моль) наявного у продажу гідрохлориду диметиламіну, що має вологість приблизно 8 мас.%. Реакційну суміш нагрівають до температури 130°C і тримають при цій температурі протягом 20 хвилин. Після цього періоду до реакційної суміші додають 400 мл толуолу, і шляхом кип'ятіння азеотропної суміші протягом

55

60

періоду 16 годин відокремлюють воду. Після охолодження реакційної суміші хлорид натрію фільтрують, і кристали двічі промивають по 20 мл толуолу кожен. Фази толуолу об'єднують, і продукт виділяють випаровуванням толуолу. Вихід 116,2 г (78,9%) сполуки, вказаної в заголовку, що має чистоту вище 96%, як визначено газовою хроматографією. Продукт, одержаний таким чином, безпосередньо придатний для перетворення в 2-хлоретоксіцтової

Приклад 12

2-хлоретоксіцтової кислоти N,N-диметиламід

40 мл дихлорметану переносять в круглодонну колбу об'ємом 250 мл і додають 30,0 г (0,2 моль) 2-гідроксіетоксіцтової кислоти N,N-диметиламід. Посудину охолоджують на льоду і додають 25,0 г (0,21 моль) тіонілхлориду по краплинах за 10 хвилин. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 20 хвилин, і розчинник випаровують у вакуумі (260 Па) при 50°C. Таким чином, одержують 33,2 г (99%) сполуки, вказаної в заголовку, яка має чистоту вище 95% на підставі газового хроматографічного аналізу. Необов'язково цей продукт можна очистити вакуумною перегонкою (температура кипіння 85-86°C при 1,3 Па).

Продукт, одержаний у такий спосіб, придатний для його безпосереднього перетворення в N,N-диметил-{2-[4-(α -феніл-пара-хлорбензил)-піперазин-1-іл]-етоксі}-ацетамід і його оптичні ізомери.

Приклад 13

2-хлоретоксіцтової кислоти N,N-диметиламід

Здійснюють спосіб Прикладу 12 з тією відмінністю, що перед додаванням тіонілхлориду в реакційну суміш додають 0,5 мл піридину, і реакцію завершують перемішуванням реакційної суміші протягом двох годин. В даному випадку вихід складає 33,0 г (98%) сполуки, вказаної в заголовку, яка має чистоту 96,2% на підставі газового хроматографічного аналізу. Продукт, одержаний у такий спосіб, придатний для його безпосереднього перетворення в N,N-диметил-{2-[4-(α -феніл-пара-хлорбензил)-піперазин-1-іл]-етоксі}-ацетамід або його оптичні ізомери.

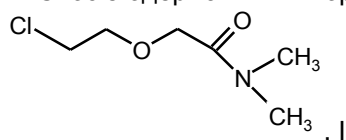
Приклад 14

2-хлоретоксіцтової кислоти N,N-диметиламід

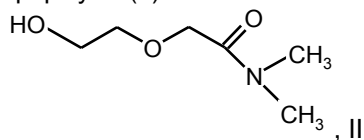
Здійснюють спосіб Прикладу 12 з тією відмінністю, що як розчинник використовують толуол і перед додаванням тіонілхлориду в реакційну суміш додають 1,0 мл піридину. У цих умовах вихід складає 33,0 г (98%) сполуки, вказаної в заголовку, що має чистоту 95,8% на підставі газового хроматографічного аналізу. Продукт, одержаний у такий спосіб, придатний для його безпосереднього перетворення в N,N-диметил-{2-[4-(α -феніл-пара-хлорбензил)-піперазин-1-іл]-етоксі}-ацетамід або його оптичні ізомери.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб одержання 2-хлоретоксіцтової кислоти N,N-диметиламід формули (I)



при якому піддають взаємодії розчин 2-гідроксіетоксіцтової кислоти N,N-диметиламід формули (II)



у розчиннику з тіонілхлоридом при температурі між 0 і 40 °C.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що вказану взаємодію здійснюють у присутності каталізатора.

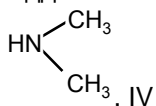
3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що розчинник є розчинником типу галогенованого вуглеводню або ароматичного типу, наприклад дихлорметан, бензол, толуол або ксилол, переважно толуол.

4. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що реакцію проводять при температурі між 10 і 25 °C.

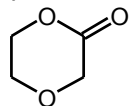
5. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що як каталізатор використовують органічну основу, таку як піридин або триетиламін, переважно піридин.

6. 2-Гідроксіетоксіцтової кислоти N,N-диметиламід формули (II).

7. Спосіб одержання 2-гідроксіетоксіоцтової кислоти N,N-диметиламід формули (II), при якому піддають взаємодії розчин диметиламіну формули (IV)



приготовлений в розчиннику, з [1,4]діоксан-2-оном формули (III)



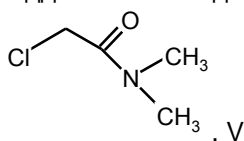
5 , III.

8. Спосіб за п. 7, який **відрізняється** тим, що застосовують полярний або неполярний розчинник, наприклад діоксан, тетрагідрофуран, етанол, ацетонітрил або толуол, переважно толуол.

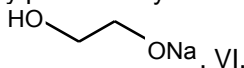
9. Спосіб за п. 7, який **відрізняється** тим, що реакцію проводять при температурі між 5 і 15 °С, переважно при температурі 5 °С.

10

10. Спосіб одержання 2-гідроксіетоксіоцтової кислоти N,N-диметиламід формули (II), при якому піддають взаємодії хлороцтової кислоти N,N-диметиламід формули (V)



у розчиннику етилгліколі з мононатрієвою сіллю етилгліколю формули (VI)



15

11. Спосіб за п. 10, який **відрізняється** тим, що вказану взаємодію здійснюють у присутності каталізатора.

12. Спосіб за п. 10, який **відрізняється** тим, що розчинник використовують у від 3- до 8-кратній, переважно п'ятикратній, кількості відносно маси натрієвої солі етилгліколю.

20

13. Спосіб за п. 10, який **відрізняється** тим, що реакцію проводять при температурі в інтервалі від кімнатної температури до температури кипіння розчинника, переважно при температурі між 30 і 60 °С.

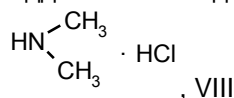
14. Спосіб за п. 11, який **відрізняється** тим, що як каталізатор застосовують сіль тетраалкіламонію, де алкільна група містить від 1 до 6 атомів вуглецю, переважно гідроксид тетрабутиламонію.

25

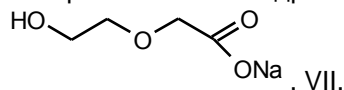
15. Спосіб за п. 14, який **відрізняється** тим, що каталізатор застосовують в кількості від 1 до 25 г/моль, переважно 10 г/моль, з розрахунку на основі молярної кількості хлороцтової кислоти N,N-диметиламід.

16. Спосіб одержання 2-гідроксіетоксіоцтової кислоти N,N-диметиламід формули (II), при якому піддають взаємодії гідрохлорид диметиламіну формули (VIII)

30



з натрієвою сіллю 2-гідроксіетоксіоцтової кислоти формули (VII)



17. Спосіб за п. 16, який **відрізняється** тим, що після вказаної взаємодії видаляють воду азеотропною перегонкою.

35

18. Спосіб за п. 16, який **відрізняється** тим, що як початкову речовину застосовують неочищену натрієву сіль 2-гідроксіетоксіоцтової кислоти, що містить хлорид натрію.

19. Спосіб за п. 16, який **відрізняється** тим, що піддають взаємодії гідрохлорид диметиламіну формули (VIII) і натрієву сіль 2-гідроксіетоксіоцтової кислоти формули (VII) в розплаві.

40

20. Спосіб за п. 17, який **відрізняється** тим, що воду, утворену в реакції, видаляють азеотропною перегонкою з толуолом.

Комп'ютерна верстка Л.Литвиненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601