

(19)



(10) **LT 5598 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

- (11) Patento numeris: **5598** (51) Int. Cl. (2006): **C07C 241/00**
C07C 243/00
- (21) Paraiškos numeris: **2009 008**
- (22) Paraiškos padavimo data: **2009 02 13**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **2009 07 27**
- (45) Patento paskelbimo data: **2009 10 26**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/EP2006/065945**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **2006 09 04**
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2009 02 13**
- (30) Prioritetas: —
- (72) Išradėjas:
Jorge SILVA, LV
- (73) Patento savininkas:
Jorge SILVA, Noliktavas iela 1-3, 1010 Riga, LV
- (74) Patentinis patikėtinis/atstovas:
Reda ŽABOLIENĖ, Advokatės Redos Žabalienės kontora METIDA, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT

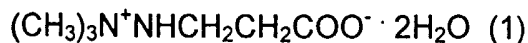
(54) Pavadinimas:

3-(2,2,2-Trimetilhidrazinio)propionato dihidrato gavimo būdas

(57) Referatas:

3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidrato gavimo būdas 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato esterių druskų muilinimu su tolesne gryninimo pakopa, naudojant prisotinimą su anglies dioksidu arba sieros dioksidu alkoholio tirpale.

Šis išradimas susijęs su farmaciškai aktyvių junginių, konkrečiai su farmaciškai aktyvios medžiagos 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidrato, žinomo vaisto Meldoniumo (INN), kurio formulė (1):



gavimo būdu.

Meldoniumas yra širdies-kraujagyslių ligoms skirtas vaistas, kurio vidutinė dienos dozė yra 1,0 g. Kadangi šis preparatas yra naudojamas kaip laisvai parduodamas vaistas, iškyla poreikis nebrangiam plataus masto jo gamybos būdai. Žinomi meldoniumo gamybos būdai nėra tinkami plataus masto gamybai.

Taigi, šio išradimo tikslas yra patobulinti ligi šiol žinomą meldoniumo gamybos būdą, sumažinant gamybos kaštus ir taikant gamybos procesą plačiu mastu.

Yra žinoma eilė (1) formulės junginio gamybos būdų. Iki šiol buvo naudojama paplitusi šio junginio gavimo schema: pradedant su 1,1-dimetilhidrazinu ir akrilo rūgšties esteriais yra gaunami 3-(2,2-dimetilhidrazin)propiono rūgšties esteriai, kurie yra alkilinami tinkamu alkilinimo agentu (metilo chloridas, metilo bromidas, metilo jodidas, dimetilsulfatas ir kt.). Tokiu būdu gautas alkil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato halogenidas arba metilsulfatas yra nukreipiamas hidrolizei ir dejonizacijai. Žinomi meldoniumo gamybos būdai skiriasi požiūriu į atitinkamai 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato druskos hidrolizę ir dejonizaciją.

Taigi, yra žinomas būdas pagal kurį alkil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato halogenido arba metilsulfato tirpalas yra veikiamas stipriai bazine jonų kaitos derva, rūgšties anijoną pakeičiant hidroksilo anijonu, po ko seka spontaniška šarminė hidrolizė (US 4481218). Būdas turi daug trūkumų: stipriai baziniai jonų kaitos agentai yra nestabilūs ir proceso metu praeina skaidymą ir oksidaciją; jie atsparūs tik ribotam regeneracijos ciklą skaičiui; dideli tirpiklių, rūgščių ir bazių, o taip pat dijonizuoto vandens kiekiai yra reikalingi dervų regeneravimui; gaminant (1) junginį šiuo būdu yra būdinga maža jonų kaitos geba ir todėl dideli gamybos kaštai. Šis būdas nėra patogus plataus masto meldoniumo gamybai.

Kai kurių aukščiau nurodytų trūkumų yra išvengiama, jeigu alkil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato druska yra dejonizuojama elektrodialize. Šis meldoniumo

LT 5598 B

gamybos būdas yra taikomas su dviem skirtingais techniniais tirpalais (SU1262900, RU1262900, LV5046 ir Васильев В. Н., Омельченко Ю.Н., Ткач И.Н., Пугович О.В., Калвиньш И.Я., Электромембранный синтез 3-(2,2,2-триметилгидразиний)пропионата. Журнал прикладной химии, 1992, вып. 12, том 65, стр. 2823-2825).

Šio būdo trūkumas yra tas, kad reikalinga labai specializuota įranga su naudojamų konstrukcinių medžiagų pasipriešinimo korozijai aukštais reikalavimais (platina dengti titano elektrodai, kontroliuojamo diametro akyta membrana, membranos medžiagos mechaninis ir cheminis stabilumas, elektrodializės įrangos keramika dengti konstrukciniai elementai). Pagrindiniai elektrodializės proceso parametrai turi būti pritaikyti eksperimentui – srovė, srovės greitis, tirpalų koncentracija, atstumai tarp elektrodų, kameros forma ir kt. Dėl membranos užsiteršimo proceso metu pradžioje nustatyti parametrai turėtų būti pastoviai keičiami. Proceso metu vyksta membranos suardymas, todėl reguliariai ji turi būti pakeičiama. Todėl tokios įrangos priežiūros kaštai yra dideli ir gamybos didinimas yra sudėtingas. Tuo pačiu metu su dialize vyksta vandens elektrolizė ir susidaro sprogstamosios dujos, kurios sukelia saugumo problemų. Todėl meldoniumo gamyba, naudojant elektrodializę, taip pat yra gerokai brangi.

Yra žinomas alternatyvus meldoniumo gamybos būdas, pagal kurį pirmoje pakopoje 1,1-dimetilhidrazinas yra kondensuojamas su akrilo rūgšties trimetilsililo esteriu ir gautas produktas yra alkilinamas į 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato trimetilsililo esterio halogenidą (RU95118258.04). Šis būdas yra pagrįstas gerai žinomu faktu, kad karboksirūgščių trimetilsililo esteriai praeina spontanišką hidrolizę vandenyje netgi be šarminės katalizės. Pagrindinis šio būdo trūkumas yra žymiai didesni akrilo rūgšties trimetilsililo esterių gavimo kaštai, palyginus su metilo akrilatu.

Karboksirūgščių esterių šarminės hidrolizės standartinis būdas, gaunant alkil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato druską, negali būti sėkmingai realizuotas iki šiol dėl 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidrato ir susidariusių neorganinių druskų atskyrimo problemų. Yra žinoma, kad 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionatas sudaro įvairias dvigubas druskas (SU 849724, Лопырев В.А., Долгушин Г.В., Воронков М.Г. Прикладная химия 1,1-диметилгидразина и его производных. Журнал прикладной химии, 1998, вып. 8, том 71, стр. 1233-1248). Kai kurios iš jų yra labai stabilios ir gali būti naudojamos žemės ūkyje kaip pesticidai.

LT 5598 B

Mūsų pastangos atskirti tokias dvigubas druskas, pavyzdžiui, NaCl ir 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dvigubą druską, esantį neapdorotame 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidrate, gautame alkil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato chlorido hidrolize, paprastai produktą ištirpinant arba kaitinant alkoholyje, buvo nesėkmingos. Rezultate dalis NaCl vis tiek liko produkte kaip dviguba druska ir visi mėginimai gauti gryną 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidratą (su pagrindinės medžiagos kiekiu >99,5%) buvo nesėkmingi. Mes gavome gryną 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dvigubą druską, pavyzdžiui, su NaI, veikiant etilo 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato jodidą su natrio etilatu ir nustatėme, kad ji gali būti iškristalizuota iš etanolio, neatskiriant į sudedamąsias dalis. Dėl didelio 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidrato tirpumo vandenyje, šis tirpiklis taip pat negali būti naudojamas neorganinių druskų sudedamosios dalies atskyrimui.

Neorganinių dvigubų druskų tirpumų suvestinė neseniai buvo publikuota (C.H. Yoder, J.P. Rowand, Application of the simple salt lattice energy approximation to the solubility of minerals. American Mineralogist, tomas 91, psl. 747-752, 2006). Dvigubų druskų tirpimai yra panašūs mažiau tirpių sudėtinių druskų tirpumams arba užima padėtį tarp sudėtinių druskų tirpumų. Todėl standartinė kristalizacija nėra pasirinkimo būdas, skirtas dvigubų druskų sudėtinių dalių atskyrimui. Yra žinoma, kad dvigubos druskos gali būti suskirstytos į jų sudedamąsias dalis daugkartinėmis funkcinėmis kristalizacijomis skirtingose temperatūrose. Nors šis būdas gali būti naudojamas neorganinėms druskoms, jis nėra naudojamas vaistams dėl nepastovaus organinio komponento susiskaidymo rizikos.

Netikėtai mes dabar atradome, kad 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato su neorganinėmis druskomis dvigubos druskos, susidarančios hidrolizės metu, gali būti pilnai atskirtos, jeigu reakcijos tirpalas alkoholyje neorganinių druskų nusodinimo metu yra prisotinamas dujiniu rūgšties anhidridu, būtent anglies dioksidu arba sieros dioksidu. Pavyzdžiui, 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato su KBr dviguba druska tokiu būdu gali būti suskirstoma į jos sudedamąsias dalis ir neorganinė druska gali būti pilnai pašalinta iš 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato paprastu filtravimu. Remiantis šiuo būdu, gali būti paruošiamas 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidratas ir išgryninamas iki farmacinio laipsnio (>99,5%), naudojant žinomus gryninimo būdus (kristalizacija).

LT 5598 B

Šis būdas gali būti tinkamai naudojamas alkil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato chlorido, bromido arba metilsulfato, o taip pat kito lengvai hidrolizuojamo 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato druskos, pavyzdžiui, benzil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato druskos, esterio konversijai. Gali būti naudojami šarminio agento kiekiai nuo ekvimolinio santykio iki daugiau negu dvigubo bazės pertekliaus, geriau 1,05-2,1, skaičiuojant nuo 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato esterio druskos.

Šis būdas taip pat gali būti naudojamas tokių tarpinių medžiagų, kaip 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propiono rūgšties halogenido arba metilsulfato, konversijai. Šiuo atveju 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato halogenido arba metilsulfato esteriai gali būti hidrolizuojami rūgštinėmis sąlygomis, katalizuojant HCl, sieros rūgštimi, fosforo rūgštimi ir kt., po ko seka neutralizacija tinkama neorganine rūgštimi (pavyzdžiui, natrio, kalio, kalcio arba magnio hidroksidas arba kita tinkama bazė, pavyzdžiui, natrio, kalio, ličio arba cezio karbonatas arba bikarbonatas ir kt.) ir tokiu būdu gautos dvigubos druskos gali būti lengvai atskiriamos išradimo būdu, naudojant tirpalo prisotinimą su anglies dioksidu arba sieros dioksidu.

Išrastas 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidrato gavimo būdas pateikia šio išradimo objektą – išvystyti tinkamą nebrangų plataus masto numatyto junginio gamybos būdą, kuris skiriasi nuo žinomų būdų 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dvigubų druskų atskyrimu, naudojant anglies dioksidadą arba sieros dioksidadą, kuris pasižymi eile pranašumų, palyginus su žinomais būdais. Taigi, naujas būdas apima nebrangių ir prieinamų reagentų (natrio, kalio hidroksidas arba kita tinkama bazė, anglies dioksidas arba sieros dioksidas, etanolis arba propanol-2), lengvai gaunamos ir žinomos cheminės technologijos įrangos (reaktoriai, kristalizacijai skirti indai, centrifugos ir kt.) panaudojimą. Minėtas būdas yra greitas ir duoda didelio grynumo 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidrato arba meldoniumo (>99,5%) dideles išeigas po paprastos kristalizacijos. Taigi, išrastas būdas įgalina nebrangiai gaminti aukštos kokybės meldoniumą.

Žemiau pateikti pavyzdžiai iliustruoja šį išradimą. Tačiau jie jokių būdu negali būti laikomi, kaip ribojantys.

Pavyzdžiai

Sekančiuose pavyzdžiuose naudojamas etanolis, jeigu nėra nurodyta kitaip, yra pramoninis etanolis, turintis maždaug 95 tūrio % etanolio ir 5% vandens.

1 pavyzdys

66,8 g KOH (pagrindinės medžiagos kiekis 90%) buvo suspenduota 450 ml etanolio ir 18-20°C per 5-10 min. maišant buvo pridėta 120,5 g metil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato bromido. Maišymas buvo tęsiamas 18-20°C iki esterio muilinimas buvo baigtas (kontroliuota TLC). Po to mišinys buvo vėsinamas iki 2-4°C ir sotinamas su CO₂ iki pH 8,1-8,5. Tokiu būdu susidariusios nuosėdos buvo nufiltruotos, išplautos su 3x20 ml etanolio ir sumaišyti filtratai buvo išgarinti. Buvo gauta 89 g (92%) pusiau kristalinės kietos medžiagos (3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato kiekis 94%). Kristalizacija iš etanolio arba propanol-2 arba kito tinkamo tirpiklio davė 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidrata su m.p. 85-87°C (grynumas > 99,5%).

2 pavyzdys

34,0 g KOH (pagrindinės medžiagos kiekis 90%) buvo suspenduota 450 ml etanolio ir 18-20°C per 5-10 min. maišant buvo pridėta 120,5 g metil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato bromido. Maišymas buvo tęsiamas 18-20°C iki esterio muilinimas buvo baigtas (kontroliuota TLC). Po to mišinys buvo vėsinamas iki 2-4°C ir sotinamas su CO₂ iki pH 8,1-8,5. Tokiu būdu susidariusios nuosėdos buvo nufiltruotos, išplautos su 3x20 ml etanolio ir sumaišyti filtratai buvo išgarinti. Buvo gauta 90 g (93%) pusiau kristalinės kietos medžiagos (3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato kiekis 93%). Kristalizacija iš etanolio arba propanol-2 arba kito tinkamo tirpiklio davė 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidrata su m.p. 85-87°C (grynumas > 99,5%).

3 pavyzdys

66 g KOH (pagrindinės medžiagos kiekis 90%) buvo suspenduota 450 ml etanolio ir 18-20°C per 5-10 min. maišant buvo pridėta 136 g metil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato metilsulfato. Maišymas buvo tęsiamas 18-20°C iki esterio muilinimas buvo baigtas (kontroliuota TLC). Po to mišinys buvo vėsinamas iki 2-4°C ir sotinamas su CO₂ iki pH 8,1-8,5. Tokiu būdu susidariusios nuosėdos buvo nufiltruotos, išplautos su 3x10 ml etanolio ir sumaišyti filtratai buvo išgarinti. Buvo

LT 5598 B

gauta 89,5 g (89%) pusiau kristalinės kietos medžiagos. Kristalizacija iš etanolio arba propanol-2 arba kito tinkamo tirpiklio davė 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidratą su m.p. 85-87°C (grynumas > 99,5%).

4 pavyzdys

66 g KOH (pagrindinės medžiagos kiekis 90%) buvo suspenduota 450 ml etanolio ir 18-20°C per 5-10 min. maišant buvo pridėta 136 g metil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato metilsulfato. Maišymas buvo tęsiamas 18-20°C iki esterio muilininimas buvo baigtas (kontroliuota TLC). Po to mišinys buvo vėsinamas iki 2-4°C, tokiu būdu susidariusios nuosėdos buvo nufiltruotos ir išplautos 2x20 ml etanolio. Filtratai buvo sumaišyti ir sotinami su CO₂ iki pH 8,1-8,5. Tokiu būdu susidariusios nuosėdos buvo nufiltruotos, išplautos su 3x10 ml etanolio ir sumaišyti filtratai buvo išgarinti. Buvo gauta 89,5 g (89%) pusiau kristalinės kietos medžiagos (3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato kiekis 91%) ir galiausiai išgryninta elektrodialize. Po išgarinimo kieta medžiaga buvo kristalizuojama iš etanolio arba propanol-2 arba kito tinkamo tirpiklio ir davė 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidratą su m.p. 85-87°C (grynumas > 99,5%).

5 pavyzdys

24 g NaOH buvo suspenduota 450 ml etanolio ir 18-20°C per 5-10 min. maišant buvo pridėta 136 g metil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato chlorido. Maišymas buvo tęsiamas 18-20°C iki esterio muilininimas buvo baigtas (kontroliuota TLC). Po to mišinys buvo vėsinamas iki 2-4°C ir sotinamas su CO₂ iki pH 8,1-8,5. Tokiu būdu susidariusios nuosėdos buvo nufiltruotos, išplautos su 3x10 ml etanolio ir sumaišyti filtratai buvo išgarinti. Buvo gauta 91g (95%) pusiau kristalinės kietos medžiagos (3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato kiekis 95%). Kristalizacija iš etanolio arba propanol-2 arba kito tinkamo tirpiklio davė 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidratą su m.p. 85-87°C (grynumas > 99,5%).

6 pavyzdys

33 g NaOH buvo suspenduota 450 ml etanolio ir 18-20°C per 5-10 min. maišant buvo pridėta 92 g metil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato chlorido. Maišymas buvo tęsiamas 18-20°C iki esterio muilininimas buvo baigtas (kontroliuota TLC). Po to mišinys buvo vėsinamas iki 2-4°C ir sotinamas su CO₂ iki pH 8,1-8,5. Tokiu būdu

susidariusios nuosėdos buvo nufiltruotos, išplautos su 3x10 ml etanolio ir sumaišyti filtratai buvo išgarinti. Buvo gauta 95g (95%) pusiau kristalinės kietos medžiagos (3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato kiekis 95%). Kristalizacijos iš propanol-2 metu buvo pridėta stipriai bazinės jonų kaitos dervos Amberlite IRA-400 kiekius, atitinkančius likusio Cl⁻ 1,2 ekvivalentus, po 5 min. derva yra nufiltruojama, išplaunama su 20 ml etanolio ir sumaišyti filtratai vėsunami. Buvo gautas 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidratas su m.p. 85-87°C (grynumas > 99,5%).

7 pavyzdys

33 g KOH (pagrindinės medžiagos kiekis 90%) buvo suspenduota 450 ml etanolio, 18-20°C per 5-10 min. maišant buvo pridėta 113,5 g metil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato bromido. Maišymas buvo tęsiamas 18-20°C iki esterio muilinimas buvo baigtas (kontroliuota TLC). Po to mišinys buvo vėsinaamas iki 2-4°C, tokiu būdu gautos neorganinės nuosėdos buvo nufiltruotos ir išplautos 2x20 ml etanolio. Filtratai buvo sumaišyti ir sotinami su SO₂ iki pH 8,1-8,5. Susidariusios nuosėdos buvo nufiltruotos, išplautos su 3x10 ml etanolio ir sumaišyti filtratai buvo išgarinti. Buvo gauta 90 g (93%) pusiau kristalinės kietos medžiagos (3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato kiekis 94%) ir galiausiai išgryninta elektrodialize. Po išgarinimo kietą medžiagą buvo kristalizuojama iš etanolio arba propanol-2 arba kito tinkamo tirpiklio ir davė 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidratą su m.p. 85-87°C (grynumas > 99,5%).

8 Pavyzdys

66 g KOH (pagrindinės medžiagos kiekis 90%) buvo suspenduota 450 ml etanolio ir 18-20°C per 5-10 min. maišant buvo pridėta 136 g metil-3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato bromido. Maišymas buvo tęsiamas 18-20°C iki esterio muilinimas buvo baigtas (kontroliuota TLC). Po to mišinys buvo vėsinaamas iki 2-4°C, tokiu būdu gautos neorganinės nuosėdos buvo nufiltruotos ir išplautos su 2x20 ml etanolio. Filtratai buvo sumaišyti ir sotinami su SO₂ iki pH 8,1-8,5. Tokiu būdu susidariusios nuosėdos buvo nufiltruotos, išplautos su 3x10 ml etanolio ir sumaišyti filtratai buvo išgarinti. Buvo gauta 89 g (92%) pusiau kristalinės kietos medžiagos (3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato kiekis 94%). Kristalizacija iš etanolio arba propanol-2 arba kito tinkamo tirpiklio ir davė 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidratą su m.p. 85-87°C (grynumas > 99,5%).

9 pavyzdys

Etilo 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato jodidas buvo įvestas į grįžtamąjį šaldytuvą su 2 natrio etilato ekvivalentais gryname etanolyje 20 valandų, vėsiami, nuosėdos nufiltruojamos, ekstrahuojamos su verdančiu metanoliu, tirpalas išgarinamas ir liekanos kristalizuojamos iš gryno etanolio. Buvo gauti bespalviai 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato ir natrio jodido dvigubos druskos kristalai, m.p. 186-188°C.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidrato gavimo būdas, besiskiriantis tuo, kad minėtas junginys gaunamas iš 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato esterių druskų muilinimu su šarminiu agentu, po ko seka neorganinių druskų nusodinimas, prisotinant reakcijos mišinį organiniame tirpiklyje dujiniu rūgšties anhidridu ir atskiriant numatytą junginį žinomais būdais.
2. Būdas pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad minėta druska yra halogenidas.
3. Būdas pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad minėta druska yra metilsulfatas.
4. Būdas pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad minėtas esteris yra metilo esteris.
5. Būdas pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad minėtas esteris yra etilo esteris.
6. Būdas pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad minėtas šarminis agentas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš natrio, kalio, ličio, cezio, kalcio ir magnio oksidų, hidroksidų, karbonatų ir bikarbonatų.
7. Būdas pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad minėtas šarminis agentas yra naudojamas moliniu kiekiu 1,05-2,15 su minėta druska.
8. Būdas pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad minėtas šarminis agentas yra kalio hidroksidas.
9. Būdas pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad minėtas šarminis agentas yra natrio hidroksidas.
10. Būdas pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad minėtas organinis tirpiklis yra parinktas iš grupės, susidedančios iš metanolio, etanolio ir propanol-2.
11. Būdas pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad minėtas rūgšties anhidridas yra anglies dioksidas.

12. Būdas pagal 1 punktu, besiskiriantis tuo, kad minėtas rūgštis anhidridas yra sieros dioksidas.