



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

212345

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 487/04

(22) Přihlášeno 24 06 77
(21) (PV 2533-80)

(32) (31)(33) Právo přednosti od 25 06 76
(CI-1673) Maďarská lidová republika

(40) Zveřejněno 31 07 81

(45) Vydáno 15 12 84

(72) Autor vynálezu

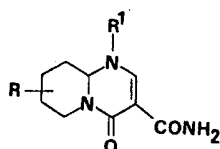
(73) Majitel patentu

MESZÁROS ZOLTÁN dr., KNOLL JÓZSEF dr., SZENTMIKLÓSI PÉTER dr.,
HERMECZ ISTVÁN dr., HORVÁTH ÁGNES, NAGY GÁBOR dr., VIRÁG SÁNDOR dr.,
VASVÁRI LELLE, DÁVID ÁGOSTON dr., BUDAPEŠT (MLR)
CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA R. T., BUDAPEŠT (MLR)

(54) Způsob výroby kondenzovaných derivátů pyrimidinu

Vynález se týká způsobu výroby nových kondenzovaných derivátů pyrimidinu, jejich opticky aktivních isomerů a fyziologicky snášitelných solí. Sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu se vyznačují cennými farmakologickými účinky, například analgetickými, protizánětlivými, PG-antagonistickými a antidepresivními. Některé z těchto sloučenin mají nadto příznivé účinky na nervový systém a jsou rovněž antilipemicky účinné.

Sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu lze znázornit obecným vzorcem I,



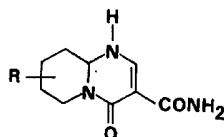
(I)

kde

každý ze symbolů R a R¹ znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.

K předmětu vynálezu náleží rovněž způsob výroby opticky aktivních isomerů, jakož i fyziologicky snášitelných solí sloučenin obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce I se způsobem podle vynálezu připraví tak, že se kondenzované deriváty pyrimidinu obecného vzorce II,



(II)

kde

R má výše uvedený význam,

popřípadě v podobě racemátu nebo opticky aktivní sloučeniny, nechají reagovat s halogenidy obecného vzorce IIIa,



kde

R¹ má výše uvedený význam a

X znamená halogen,

nebo se sulfáty obecného vzorce IIIb,



kde

R¹ má výše uvedený význam,

nebo s fosforečnany obecného vzorce IIIc,



kde

R¹ má výše uvedený význam,

s výhodou v přítomnosti látky vážící kyselinu, a popřípadě se takto vzniklý racemát obecného vzorce I rozdělí známým způsobem dělení racemátu ve své složky a/nebo se získaná sloučenina obecného vzorce I převede ve své fyziologicky snášitelné soli.

Při způsobu podle vynálezu se na kondenzované deriváty pyrimidinu obecného vzorce II působí vhodným činidlem pro zavedení skupiny R¹ do molekuly. Tímto činidlem může být například některý halogenid obecného vzorce IIIa. S výhodou se používá chloridu, bromidu nebo jodidu. Skupina R¹ se však může vnést i reakcí se sulfáty obecného vzorce IIIb nebo s fosfáty obecného vzorce IIIc. Vnášení skupiny R¹ se provádí s výhodou při teplotách v rozmezí od 20 do 250 °C a v přítomnosti ředidla.

Reakce se s výhodou provádí v přítomnosti látky vážící kyselinu. Jako látka vážící kyselinu přichází v úvahu s výhodou hydroxid alkalického kovu, například hydroxid sodný nebo hydroxid draselný, uhličitán alkalického kovu, jako například uhličitán sodný nebo uhličitán draselný, hydrouhličitán alkalického kovu, jako například hydrouhličitán sodný nebo hydrouhličitán draselný.

Jako rozpouštědla je možno použít nadbytku halogenidu obecného vzorce IIIa, popřípadě sulfátu obecného vzorce IIIb, popřípadě fosfátu obecného vzorce IIIc, nebo se pracuje v přítomnosti vody, alkoholů, ketonů, dimethylformamidu, aromatických uhlovodíků, formamidu, hexamethylfosfortriamidu, acetonitrilu nebo směsí těchto rozpouštědel.

K izolování získaných kondenzovaných derivátů pyrimidinu obecného vzorce I se reakční směs zpracuje o sobě známým postupem.

K výrobě kondenzovaných derivátů pyrimidinu obecného vzorce I je možno též vyjít z opticky aktivních kondenzovaných derivátů pyrimidinu obecného vzorce II.

Kondenzované deriváty pyrimidinu obecného vzorce II, kterých je možno použít jako východních látek, jsou známy z několika dřívějších patentových spisů (maďarské patentové spisy čísla 156 119, 158 085, 162 384, 162 373 a 166 577), zveřejněná nizozemská patentová přihláška číslo 72 12286), jakož i z literatury (Arz. Forsch. 22, str. 815 /1972/), popřípadě se mohou připravit způsoby tam popsanými. Sloučeniny obecných vzorců IIIb a IIIc jsou komerčně dostupné chemikálie.

Kondenzované deriváty pyrimidinu obecného vzorce I se vyznačují cennými farmakologickými účinky a je jich proto možno použít v průmyslu léčiv. Jednotliví představitelé této skupiny sloučenin mají analgetické, protizánětlivé, PG-antagonistické a antidepressivní účinky, zatímco jiné ze sloučenin podle vynálezu se nadto vyznačují příznivými účinky na nervovou soustavu též antilipemickým účinkem.

Farmakologická účinnost sloučenin podle vynálezu je doložena testy, provedenými za použití typického představitele sloučenin podle vynálezu, kterým je 1,6_{ax}-dimethyl-4-oxo-1,6,7,8,9,9a_{ax}-hexahydro-4H-pyrido [1,2-a]pyrimidin-3-karboxamid (CH-127). V tabulce I jsou uvedeny výsledky testů toxicity.

T a b u l k a I

Toxicita 1,6_{ax}-dimethyl-4-oxo-1,6,7,8,9,9a_{ax}-hexahydro-4H-pyrido [1,2-a]pyrimidin-3-karboxamidu (CH-127)

pokusná zvířata	způsob aplikace	LD ₅₀ (mg/kg)
krysy	orální	370
	intravenózní	210
	subkutánní	280
myši	orální	360

Toxicity zjištěné při intravenózní aplikaci jsou v tabulce II porovnány s toxicitami známého analgetika PROBONU, přičemž jsou vzhledem k různým molekulovým hmotnostem obou těchto sloučenin uvedeny i molární hodnoty intravenózní toxicity. Z tabulky II je patrné, že sloučenina CH-127 je při intravenózní aplikaci přibližně 1,5x méně toxická než PROBON.

T a b u l k a II

Toxicity PROBONU a CH-127 při intravenózní aplikaci

sloučenina	LD ₅₀ (mg/kg)	molekulová hmotnost	molární toxicita (mM/kg)
PROBON	220	362,41	0,60
CH-127	210	223,27	0,94

V tabulce III je porovnána analgetická účinnost sloučeniny CH-127 s analgetickou účinností PROBONU při zkoušce s horkou deskou (J. Pharm. Exp. Ther. 80, str. 130, 1944; Kisérletes Orvostudomány 2, str. 295, 1950), v tabulce IV pak při testu, při němž se vyvolávají křeče (Fed. Proc. 15, str. 494, 1956; J. Pharm. Exp. Ther. str. 400, 133, 1961) na myších.

T a b u l k a III

Porovnání analgetické účinnosti PROBONU a CH-127 při testu s horkou deskou na myších

sloučenina	způsob aplikace	ED ₅₀ (mg/kg)	ED ₅₀ (molární) (mM/kg)
PROBON	intravenózní	52	0,14
	subkutánní	66	0,18
CH-127	intravenózní	13	0,058
	subkutánní	25	0,11

T a b u l k a IV

Porovnání analgetické účinnosti PROBONU a CH-127 při testu, jímž se vyvolávají křeče na myších

sloučenina	způsob aplikace	ED ₅₀ (mg/kg)	ED ₅₀ (mg/kg)	terapeutický index (LD ₅₀ /ED ₅₀)
PROBON	orální	380	1,05	2,9
	intravenózní	140	0,38	-
	subkutánní	215	0,59	-
CH-127	orální	58	0,26	6,2
	intravenózní	34	0,15	-
	subkutánní	43	0,19	-

V tabulce V je porovnána protizánětlivá účinnost sloučeniny CH-127 a fenylbutazonu při různých edemových testech na krysí tlapě; zkoumané látky se aplikují orálně.

T a b u l k a V

karageninový edem (Proc. Soc. Exp. Biol. 111, str. 544 /1962/)	CH-127: ED ₃₀ = 15 mg/kg fenylbutazon: ED ₃₀ = 60 mg/kg
kaolinový edem (Arch. Int. Pharmacodyn. 132, str. 16 /1961/)	CH-127: ED ₃₀ = 33 mg/kg fenylbutazon: ED ₃₀ = 95 mg/kg
dextranový edem (Arch. Int. Pharmacodyn. 102, str. 33 /1955/)	CH-127: ED ₃₀ = 51 mg/kg fenylbutazon: ED ₃₀ = 220 mg/kg

Jak vyplývá z níže uvedené tabulky VI, je inhibiční účinek sloučeniny CH-127 u adrenalectomizovaných krys beze změny, což znamená, že protizánětlivý účinek je nezávislý na endogenních steroidech.

T a b u l k a VI

Protizánětlivý účinek sloučeniny CH-127 na normální a adrenalectomizované krysy (karageninový edem, orální aplikace)

dávka (mg/kg)	inhibice edemu (v %)	
	na normálních krysách	na adrenalectomizovaných krysách
25	29	25
75	50	44

Synergický účinek sloučeniny CH-127 při aplikaci společně s jinými protizánětlivými látkami je doložen výsledky uvedenými v tabulce VII.

T a b u l k a VII

sloučenina	dávka	inhibice edemu, % (karageninový edem, orálně)
CH-127	6,25	18
CH-127	25	30,4
Indomethacin	2,5	24
Suprophen	1,25	26,4
Suprophen + CH-127	1,25 + 25	65,7
Indomethacin + CH-127	2,5 + 5,25	41
Indomethacin + CH-127	2,5 + 25	83

Jak je z uvedených výsledků testů zřejmé, je při orální aplikaci sloučenina CH-127 účinnější než analgetikum PROBON; i její terapeutický index je příznivější.

I ostatní sloučeniny obecného vzorce I se vyznačují podobně dobrým analgetickým a protizánětlivým účinkem.

Kondenzované deriváty pyrimidinu obecného vzorce I jsou použitelné v kombinaci s jinými analgetiky, protizánětlivě nebo jinak účinnými sloučeninami. Tak se sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu vyznačují synergickým účinkem například s morfinem, 14-hydroxyazidomorfínem, fentanilem, indomethacinem, azidomorfínem, azidokodeinem atd. Tato vlastnost sloučenin vyrobených způsobem podle vynálezu je důležitá například pro anestezii při operacích.

Sloučenin obecného vzorce I možno použít jako účinných látek v léčivech, přičemž tato léčiva obsahují běžná netoxická, inertní, tuhá nebo kapalná plniva a nosiče.

Tato léčiva mohou mít tuhou (například tablety, tobolky, dražé atd) nebo kapalnou (například roztoky, suspenze, emulze) podobu. Jako vhodné nosiče pro tento účel přicházejí v úvahu například mastek, uhlíkatý vápenatý, stearát hořečnatý, voda, polyethylenglykol atd.

Léčiva mohou popřípadě obsahovat obvyklé pomocné látky a přísady, například emulgátory, látky napomáhající rozpadu atd.

Vynález je blíže objasněn dále uvedenými příklady, které však nikterak neomezují jeho rozsah.

P ř í k l a d 1

10,2 g 6_{ax}-methyl-4-oxo-1,6,7,8,9,9a_{ax}-hexahydro-4-pyrido-4-pyrido [1,2-a] pyrimidin-3-karboxamidu se suspenduje v roztoku 2 g hydroxidu sodného v 65 ml vody.

Během suspendování se po sobě přikape roztok 4 g hydroxidu sodného ve 20 ml vody a 9,5 g dimethylsulfátu. Po jednogodinovém míchání se pH roztoku upraví přidáním 10% kyseliny chlorovodíkové na neutrální hodnotu a vodný roztok se pak protřepe chloroformem. Organické fáze se spojí, vysuší síranem sodným, načež se odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá 10,8 g amidu kyseliny 1,6_{ax}-dimethyl-4-oxo-1,6,7,8,9,9a_{ax}-hexahydro-4H-pyrido [1,2-a]-pyrimidin-3-karboxylové. Produkt, překrystalovaný dvakrát z ethanolu, má teplotu tání v rozmezí od 185 do 186 °C.

Analýza:

vypočteno: 59,18 % C, 7,67 % H, 18,82 % N;
nalezeno: 58,95 % C, 7,69 % H, 18,85 % N.

P ř í k l a d 2

10,2 g amidu kyseliny 6_{ax}-methyl-4-oxo-1,6,7,8,9,9a_{ax}-hexahydro-4H-pyrido [1,2-a] pyrimidin-3-karboxylové se suspenduje v roztoku 2 g hydroxidu sodného v 65 ml vody. Současně se k reakční směsi odděleně přikape 11,55 g diethylsulfátu a roztok 4 g hydroxidu sodného ve 25 ml vody. Po hodinovém míchání se pH roztoku upraví přidáním 10% kyseliny chlorovodíkové na neutrální hodnotu, načež se roztok protřepe chloroformem. Organická fáze se odpaří za sníženého tlaku. Tím se získá 9,9 g amidu kyseliny 1-ethyl-6_{ax}-methyl-4-oxo-1,6,7,8,9,9a_{ax}-hexahydro-4H-pyrido [1,2-a] pyrimidin-3-karboxylové, který po překrystalování z isopropanolu taje v rozmezí od 162 do 163 °C.

Analýza:

vypočteno: 60,74 % C, 8,07 % H, 17,71 % N;
nalezeno: 60,58 % C, 8,88 % H, 17,85 % N.

P ř í k l a d 3

10,2 g amidu kyseliny 6_{ax}-methyl-4-oxo-1,6,7,8,9,9a_{ax}-hexahydro-4H-pyrido [1,2-a] pyrimidin-3-karboxylové se při teplotě 235 °C smísí v přítomnosti 6,4 g uhlíčitanu draselného se 27,3 g triethylfosfátu. Jakmile ustane vývoj plynů, vlije se reakční směs do 150 ml vody a několikrát se protřepe chloroformem. Spojené organické fáze se odpaří za sníženého tlaku. Tím se získá 8,5 g amidu kyseliny 1-ethyl-6_{ax}-methyl-4-oxo-1,6,7,8,9,9a_{ax}-hexahydro-4H-pyrido [1,2-a] pyrimidin-3-karboxylové, který po překrystalování z isopropanolu taje při teplotě 163 °C a po smísení s produktem získaným podle příkladu 2 nevyvolává žádné snížení teploty tání.

P ř í k l a d 4

10,2 g amidu kyseliny 6_{ax}-methyl-4-oxo-1,6,7,8,9,9a_{ax}-hexahydro-4H-pyrido [1,2-a] pyrimidin-3-karboxylové, 25 g n-butylbromidu a 7,5 g uhlíčitanu draselného se ve 125 ml ethylenolu zahřívá 30 hodin pod zpětným chladičem. Pak se reakční směs zfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Tím se získá 8,5 g amidu kyseliny 1-n-butyl-6_{ax}-methyl-4-oxo-1,6,7,8,9,9a_{ax}-hexahydro-4H-pyrido [1,2-a] pyrimidin-3-karboxylové o teplotě tání v rozmezí od 160 do 162 °C.

Analýza:

vypočteno 63,37 % C, 8,74 % H, 15,84 % N;
nalezeno: 63,08 % C, 8,83 % H, 15,78 % N.

P ř í k l a d 5

Injekční roztok

Do kalibrované skleněné baňky o objemu 40 000 ml se s přesností ± 1 g naváží 2 000 g amidu kyseliny 1,6_{ax}-dimethyl-4-oxo-1,6,7,8,9,9a_{ax}-hexahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylové (farmaceutické čistoty). Pak se baňka doplní ke značce destilovanou vodou o čistotě požadované pro injekce, přičemž se účinná látka zcela rozpustí. Vzniklý roztok se známým způsobem přefiltruje, načež se jím plní ampulky v množství 2 ml. Naplněné ampulky se sterilizují 30 minut při teplotě 120 °C.

P ř í k l a d 6

Kombinovaný injekční roztok

Do kalibrované skleněné baňky o objemu 10 000 ml se s přesností ± 1 g naváží 500 g amidu kyseliny 1,6_{ax}-dimethyl-4-oxo-1,6,7,8,9,9a_{ax}-hexahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylové o farmaceutické čistotě. Do druhé kádinky se naváží 1 g azidomorfínu a 100 ml 2% roztoku hydrouhličitanu sodného. Do první baňky se vlije přibližně 9 litrů destilované vody pro injekční roztoky, načež po rozpuštění navážené látky se přidá 8 g pyrosiřičitanu sodného. Po rozpuštění pyrosiřičitanu se přidá roztok azidomorfínu. Pak se za míchání baňka naplní až ke značce. Vzniklým roztokem se plní ampulky v množství 1 ml, které se sterilizují 1,5 hodin při teplotě 100 °C.

P ř í k l a d 7

Čípky

500 g amidu kyseliny 1,6_{ax}-dimethyl-4-oxo-1,6,7,8,9,9a_{ax}-hexahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylové se rozmělní na velikost částic pod 10 μ m a naváží do nádoby opatřené míchadlem, kterou je možno zahřívát. Pak se přidá 25 g koloidní kyseliny křemičité a poté 25 kg roztavené čípkové hmoty. Směs se zhomogenizuje a ze vzniklé homogenní hmoty, zahřáté na teplotu 45 °C, se známým způsobem v licím stroji vyrobí čípky, každý o hmotnosti 2,5 g.

P ř í k l a d 8

Dražé

1 000 g amidu kyseliny 1,6_{ax}-dimethyl-4-oxo-1,6,7,8,9,9a_{ax}-hexahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylové farmaceutické čistoty se zhomogenizuje se 300 g krystalické celulózy a 150 g bramborového škrobu, načež se zhomogenizovaná směs granuluje za přidání roztoku 10 g želatiny ve 300 ml vody. Vzniklý granulát se vysuší a znovu granuluje, načež se homogenně promísí se směsí 40 g mastku a 5 g kyseliny stearové. Z výsledné směsi se pak lisují na obou stranách vypouklé tablety, každá o hmotnosti 200 mg. Takto získané tablety se pak opatří povlakem v dražovacím bubnu.

P ř í k l a d 9

Protizánětlivá mast k ošetření pokožky

Při teplotě 45 °C se ve 400 g kapalného parafinu rozpustí 1 200 g cetylalkoholu s 400 g sorboxethenstearátu. K roztoku se pak přidá 2 000 g bílé vazelíny a roztavená a kapalná hmota se popřípadě zfiltruje. Odděleně se při teplotě 65 °C rozpustí 500 g amidu kyseliny 1,6_{ax}-dimethyl-4-oxo-1,6,7,8,9,9a_{ax}-hexahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylové v 5 400 g destilované vody. Vzniklý roztok se smíchá s roztokem 3 g propyl-p-oxybenzoátu a 7 g methyl-p-oxybenzoátu v 90 g ethanolu. Získaný roztok se pak ihned zpracuje ve vhodném homogenizátoru s výše uvedenou hmotou za vzniku homogenní masti. Ochlazenou mastí se pak známým způsobem plní tuby nebo kelímky.

P ř í k l a d 10

Kombinovaná protizánětlivá mast k ošetření pokožky

200 g cholesterolu, 300 g cetylalkoholu, 275 g bílého včelího vosku a 525 g lanolinu se při teplotě 55 °C zpracuje se 6 500 g bílé vazeliny na homogenní taveninu. Kapalná hmota se pak popřípadě zfiltruje. 500 g amidu kyseliny 1,6_{ax}-dimethyl-4-oxo-1,6,7,8,9,9a_{ax}-hexahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylové, rozmělněného na velikost částic 100 mesh, a 20 g koloidního pyrimidinu se zhomogenizuje ve 2 200 g destilované vody při teplotě 55 °C a pak se přidá k výše uvedené hmotě. Směs se pak zhomogenizuje ve vhodném homogenizátoru na homogenní mast. Ochlazenou mastí se pak známým způsobem plní tuby nebo kelímky nebo se nanáší na povrch sterilního obvazu, který se pak svine.

P ř í k l a d 11

Oční kapky

11 g boraxu, 22 g chloridu sodného, 115 g kyseliny borité a 1 g pyrosiřičitanu se rozpustí v 10 litrech vody a ke vzniklému roztoku se přidá 100 g amidu kyseliny 1,6_{ax}-dimethyl-4-oxo-1,6,7,8,9,9a_{ax}-hexahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylové. Vzniklý roztok se doplní destilovanou vodou na objem 10 000 ml, načež se jím za sterilních podmínek strojní plničkou plní lahvičky na oční kapky v množství 5 ml.

P ř í k l a d 12

Kombinované oční kapky

K roztoku 11 g boraxu, 21,2 g chloridu sodného, 114 g kyseliny borité a 1 g pyrosiřičitanu v téměř 10 litrech vody se přidá 200 mg primycinu a roztok se zahřeje k varu. Pak se ve vzniklém roztoku rozpustí 100 g amidu kyseliny 1,6_{ax}-dimethyl-4-oxo-1,6,7,8,9,9a_{ax}-hexahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylové a vzniklý roztok se doplní destilovanou vodou na objem 10 000 ml. Tímto roztokem se pak ve strojní plničce plní za sterilních podmínek lahvičky na oční kapky v množství 5 ml.

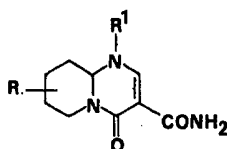
P ř í k l a d 13

Kombinovaný zásyp na rány

Směs 35 g hydrochloridu oxytetracyklinu, 65 g amidu kyseliny 1,6_{ax}-dimethyl-4-oxo-1,6,7,8,9,9a_{ax}-hexahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylové, 250 g močoviny a 9 650 g bezvodé laktózy se zhomogenizuje na jemný prášek. Velikost částic tohoto prášku se upraví tak, že projdou sítí 100 mesh, načež se získaná směs plní do vhodných zásypových obalů.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

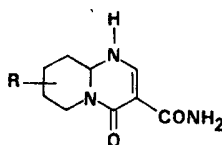
1. Způsob výroby kondenzovaných derivátů pyrimidinu obecného vzorce I,



(I)

kde

každý ze symbolů R a R¹ znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, jakož i jejich opticky aktivních isomerů a fyziologicky snášenlivých solí, vyznačující se tím, že se kondenzované deriváty pyrimidinu obecného vzorce II,



(II)

kde

R má výše uvedený význam,

popřípadě v podobě racemátu nebo opticky aktivní sloučeniny nechají reagovat s halogenidy obecného vzorce IIIa,



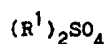
(IIIa)

kde

R¹ má výše uvedený význam a

X znamená halogen,

nebo se sulfáty obecného vzorce IIIb,

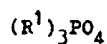


(IIIb)

kde

R¹ má výše uvedený význam,

nebo s fosfáty obecného vzorce IIIc,



(IIIc)

kde

R¹ má výše uvedený význam,

a popřípadě se takto vzniklý racemát obecného vzorce I rozdělí ve své složky a/nebo se získaná sloučenina obecného vzorce I převede ve své fyziologicky snášenlivé soli.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce kondenzovaných derivátů pyrimidinu obecného vzorce II s halogenidy obecného vzorce IIIa nebo se sulfáty obecného vzorce IIIb nebo s fosfáty obecného vzorce IIIc provádí v přítomnosti látky vážící kyselinu.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se jako látky vážící kyselinu použije hydroxidu alkalického kovu, s výhodou hydroxidu sodného nebo draselného, hydrouhličitanu alkalického kovu, s výhodou hydrouhličitanu sodného nebo draselného, nebo uhličitanu alkalického kovu, s výhodou uhličitanu sodného nebo uhličitanu draselného.

4. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se reakce provádí při teplotách v rozmezí od 20 do 250 °C.

5. Způsob podle bodů 1 až 4 k výrobě sloučeniny obecného vzorce I, kde každý ze symbolů R a R¹ znamená methylovou skupinu, vyznačující se tím, že se jako výchozích látek použije sloučenin obecných vzorců II a IIIa nebo IIIb nebo IIIc, kde R a R¹ mají význam uvedený v tomto bodě a X znamená halogen.