



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

199656
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 30 11 76
(21) (PV 7764-76)

(40) Zveřejněno 31 10 79

(45) Vydáno 15 07 83

(51) Int. Cl.³
C 07 C 91/30
C 07 C 93/26
A 61 K 31/13
A 61 K 31/05

(72)
Autor vynálezu

KIKUMOTO RYOJI, TOKIO, TOBE AKIHIRO, KAWASAKI,
TONOMURA SHINJI, TOKIO, IKOMA HIDENOBU, KAWASAKI
a HONDA KAZUO, YOKOHAMA (Japonsko)

(73)
Majitel patentu

MITSUBISHI CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, TOKIO (Japonsko)

(54) Způsob výroby ortho-substituovaných fenoxylaminoderivátů

1

Předmětem vynálezu je způsob výroby ortho-substituovaných fenoxylaminoderivátů.

V práci, kterou uveřejnili L. C. Cheney a spol. v J. Am. Chem. Soc. 71, 60 (1949), jsou popsány různé deriváty difenylmethanu s jedním substituentem v ortho-poloze, například se skupinou

2-dimethylaminoethoxylovou,
2-diethylaminoethoxylovou,
2-morfolinoethoxylovou,
2-(1-piperidyl)ethoxylovou,
2-isopropylaminoethoxylovou,
3-(1-piperidyl)propoxylovou,
3-dimethylaminopropoxylovou,

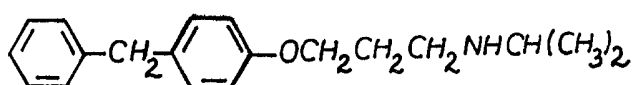
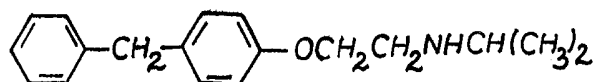
2

3-dibutylaminopropoxylovou.

V téže práci je současně uvedeno, že se vyznačuje 2-(2-aminoethoxy)difenylmethan a 2-(3-aminopropoxy)difenylmethan při pokusech na zvířatech antihistaminovými účinky, jakož i lokálně anestetickým působením.

Pokusy bylo zjištěno, že 2-(3-dimethylaminopropoxy)difenylmethan, popsaný rovněž v uvedené práci, nemá žádné antidepresivní účinky.

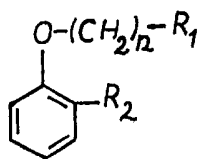
Belgický patentový spis 831 514 (totožný s francouzským patentovým spisem číslo 2 278 329) popisuje pouze tyto 2 dále uvedené sloučeniny



které jsou ve vztahu ke sloučeninám podle tohoto vynálezu.

Předmětem tohoto vynálezu je způsob vý-

roby nových ortho-substituovaných fenoxylaminoderivátů obecného vzorce I



(I)

kde

R₂ znamená benzylovou skupinu, n znamená 4 nebo 5 a R₁ znamená alkylaminoskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo 1-piperidyllovou skupinu, nebo

R₂ znamená benzylovou skupinu, n znamená 3 a R₁ znamená alkylaminoskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, nebo

R₂ znamená fenoxyllovou skupinu, n znamená 4 nebo 5 a R₁ znamená aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo dialkylaminoskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, nebo

R₂ znamená fenylthioskupinu, n znamená 3 a R₁ znamená alkylaminoskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, nebo

R₂ znamená fenylthioskupinu, n znamená 4 a R₁ znamená aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku nebo morfolinovou skupinu, nebo

R₂ znamená fenylthioskupinu, n znamená 5 a R₁ znamená dialkylaminoskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku nebo morfolinovou skupinu, nebo

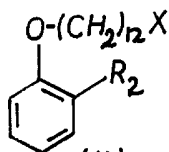
R₂ znamená 1-fenylethylovou skupinu, n znamená 4 a R₁ znamená aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo dialkylaminoskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, nebo

R₂ znamená 1-fenylethylovou skupinu, n znamená 3 a R₁ znamená dimethylaminoskupinu, nebo

R₂ znamená fenyllovou skupinu, n znamená 4 a R₁ znamená aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo dialkylaminoskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku,

jakož i odpovídajících farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami.

Způsob podle vynálezu se vyznačuje tím, že se na ortho-substituovaný (ω -halogenalkoxy)benzenový derivát obecného vzorce II



(II)

kde X znamená atom halogenu a R₂ a n mají výše uvedené významy, působí aminem obecného vzorce III

kde R₁ má výše uvedený význam, načež se získaná sloučenina popřípadě převádí na adiční sůl s kyselinou.

Soli sloučenin obecného vzorce I se mohou odvozovat od organických nebo anorganických kyselin, a jako speciální příklady kyselin, které se hodí pro přípravu solí, je možno uvést kyselinu octovou, jantarovou, adipovou, propionovou, vinnou, jablečnou, maleinovou, citrónovou, benzoovou, toluensulfonovou, methansulfonovou, chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou, fosforečnou a dusičnou.

Za zvláště výhodné sloučeniny obecného vzorce I je možno označit tyto látky:

2-(4-methylaminobutoxy)difenylmethan,
2-(4-ethylaminobutoxy)difenylmethan,
2-(5-methylaminopentyloxy)difenylmethan,
2-(4-methylaminobutoxy)difenylether,
2-(4-dimethylaminobutoxy)difenylether,
2-(5-methylaminopentyloxy)difenylether,
2-(3-methylaminopropoxy)difenylsulfid,
2-(4-methylaminobutoxy)difenylsulfid,
2-(4-dimethylaminobutoxy)difenylsulfid,
2-(5-methylaminopentyloxy)difenylsulfid,
2-(3-methylaminopropoxy)difenylmethan,
2-(4-methylaminobutoxy)difenylmethylmethan,
2-(4-dimethylaminobutoxy)difenylmethylmethan,
2-(3-dimethylaminopropoxy)difenylmethylmethan,
2-(4-methylaminobutoxy)difenyl,
2-(4-aminobutoxy)difenyl,
2-(4-dimethylaminobutoxy)difenyl.

Sloučeniny obecného vzorce II, které se používají při postupu podle tohoto vynálezu jako výchozí látky, se mohou připravovat známým způsobem reakcí odpovídajícím způsobem ortho-substituovaného fenolu s 1,3-dihalogenpropanem, 1,4-dihalogenbutanem nebo 1,5-dihalogenpentanem za přítomnosti báze.

Jako speciální příklady aminů obecného vzorce III, které se dají použít při postupu podle tohoto vynálezu, je možno jmenovat amoniak, primární aminy, jako je methylamin, ethylamin nebo isopropylamin, sekundární aminy, jako je dimethylamin, diethylamin, N-methylethylamin, morfolin, piperidin, 4-methylpiperazin nebo pyrrolidin.

Množství použitého aminu činí 1 až 100 molů na 1 mol ortho-substituovaného ω -halogenalkoxybenzenového derivátu. S výhodou se amin používá v nadbytku, protože se tím urychlí průběh reakce. Reakci je možno provést bez rozpouštědla, s výhodou se však provádí v homogenní fázi v prostředí rozpouštědla, jež se chová jako inertní za podmínek reakce.

Jako speciální příklady použitelných rozpouštědel je možno uvést vodu, dioxan, tet-

rahydrofuran, dimethylsulfoxid, nižší alifatické alkoholy a jejich směsi.

Reakce proběhne uspokojivě v poměrně širokém teplotním rozmezí. Obecně se provádí reakce za teploty v rozmezí od 20 do 150 °C. Doba reakce závisí na reakční teplotě a na reaktivitě výchozích sloučenin; obecně se jedná o 10 minut až 40 hodin. Reakce se provádí s výhodou za přítomnosti sloučeniny, vázající halogenovodíky, protože se tím zvýší reakční rychlost.

Jako příklady použitelných sloučenin, vázajících halogenovodíky, je možno uvést anorganické zásady, jako je hydroxid draselný, hydroxid sodný, uhličitán draselný nebo sodný, a dále terciární aminy, jako je pyridin a triethylamin. Množství použité báze se pohybuje s výhodou od 1 až do 5 molů na mol ortho-substituovaného ω -halogenalkoxybenzenového derivátu.

Nepoužije-li se látka vázající halogenovodíky, pak reaguje ortho-substituovaný ω -aminoalkoxybenzenový derivát s halogenovodíkem, vznikajícím při reakci, za vzniku odpovídající soli.

Soli ortho-substituovaných ω -aminoalkoxybenzenových derivátů se připravují reakcí bazických sloučenin s kyselinou.

Ortho-substituované ω -aminoalkoxybenzenové deriváty a jejich soli se čistí krystalizací z rozpouštědla, jako je směs ethanolu a diethyletheru.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou cennými léčivy s thymoleptickou a antikonvulsní účinností. To bylo dokázáno pokusy na zvířatech.

Sloučeniny obecného vzorce I byly testovány na myších se zřetelem na jejich případný antidepresivní, sedativní, antikonvulsní a anticholinergický účinek. K tomuto úč-

lu se sloučeniny injikují intraperitoneálně myším, a jejich účinek se srovnává s účinkem 3-(3-dimethylaminopropyliden)-1,2,4,5-dibenzocyklohepta-1,4 dienu (amitriptylinu).

Antidepresivní účinek byl zjišťován na podkladě antagonismu hypothermie, vyvolané reserpinem v dávce 5 mg/kg i. p. (viz P. S. J. Spencer „Antidepressant Drugs“, vyd. S. Garattinu a M. N. G. Duhes, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam 1967, str. 194 až 204). Antireserpinová účinnost se vyjadřuje jako relativní účinnost s tím, že amitriptylin má účinnost 1.

Akutní toxicita byla propočtena podle postupu Litchfielda a Wilcoxona.

Útlum centrální nervové soustavy byl sledován podle schopnosti sloučenin vyvolávat katalepsii za měření testem, který popsali S. Courvoisier, R. Ducrot, L. Julou v „Psychotropie Drugs“, vyd. S. Garattinu, V. Ghetti (1957), str. 373, jakož i za použití sloučenin, ovlivňujících spontánní motilitu. (Spontánní motilita se měří za použití zařízení „Animex“).

Protizánětlivá účinnost se stanovuje na podkladu antagonismu tonických křečí, vyvolaných elektrošokem [L. S. Goodman, M. Singh Grewal, W. C. Brown a E. A. Swinyard, J. Pharmacol. Exptl. Therap. 108, 168 (1953)].

Centrální anticholinergická účinnost byla stanovena na podkladě tremoru, vyvolaného u myší tremorinem [G. M. Everett, L. E. Bloucus a J. M. Sheppard, Science 124, 79 (1956)].

Výsledky jsou uvedeny v tabulkách I a II, kde hodnoty ED₅₀ znamenají takovou dávku testované sloučeniny, jež potlačuje z 50% odpovídající reakci.

TABULKA I

Antireserpinová účinnost

Sloučenina	Relativní aktivita	LD ₅₀ (mg/kg) intraperitoneální
Hydrochlorid 2-(4-methylaminobutoxy)- difenylmethanu	0,73	173
Hydrochlorid 2-(4-ethylaminobutoxy)- difenylmethanu	0,53	120
Hydrochlorid 2-(5-methylaminopentyloxy)- difenylmethanu	0,54	160
Hydrochlorid 2-(3-dimethylaminopropoxy)- difenylmethanu	0,00	—
Hydrochlorid 2-(4-methylaminobutoxy)- difenyletheru	1,10	100
Hydrochlorid 2-(4-dimethylaminobutoxy)- difenyletheru	0,58	92
Hydrochlorid 2-(5-methylaminopentyloxy)- difenyletheru	0,57	85
Hydrochlorid 2-(4-methylaminobutoxy)- difenylsulfidu	0,90	120
Hydrochlorid 2-(4-dimethylaminobutoxy)- difenylsulfidu	0,70	130
Hydrochlorid 2-(3-methylaminopropoxy)- difenylsulfidu	0,60	135
Hydrochlorid 2-(3-methylaminopropoxy)- difenylmethanu	0,56	160
Hydrochlorid 2-(3-dimethylaminopropoxy)- difenylmethanu	0,00	—
Hydrochlorid 2-(2-dimethylaminoethoxy)- difenylmethanu	0,00	—
Hydrochlorid 2-(2-methylaminoethoxy)- difenylmethanu	0,00	—
Hydrochlorid 2-(4-methylaminobutoxy)- difenylmethylmethanu	0,66	140
Hydrochlorid 2-(4-dimethylaminobutoxy)- difenylmethylmethanu	0,36	110
Hydrochlorid 2-(3-dimethylaminopropoxy)- difenylmethylmethanu	0,34	155
Hydrochlorid 2-(4-methylaminobutoxy)- difenylu	0,99	78
Hydrochlorid 2-(4-aminobutoxy)difenylu	0,59	137
Hydrochlorid 2-(4-dimethylaminobutoxy)- difenylu	0,45	100
Amitriptylin	1,00	65

TABULKA II

Zánětlivé procesy tlumící, antikonvulsní a centrálně anticholinergické účinnosti

Sloučenina	Antikonvulsní účinnost ED ₅₀ (mg/kg, i. p.)	Svalově rela- xační účinnost ED ₅₀ (mg/kg, i. p.)	Útlum spon- tánní motility ED ₅₀ (mg/kg, i. p.)	Antitremorový účinek ED ₅₀ (mg/kg, i. p.)
Hydrochlorid 2-(4-methylami- nobutoxy)difenylmethanu	45	80	70	nad 60
Hydrochlorid 2-(4-methylami- nobutoxy)difenyletheru	32	60	60	30
Hydrochlorid 2-(4-methylami- nobutoxy)difenylsulfidu	nad 60	50	nad 60	30
Hydrochlorid 2-(3-methylami- nopropoxy)difenylmethanu	40	65	90	42
Hydrochlorid 2-(4-methylami- nobutoxy)difenylmethyl- methanu	25	nad 60	32	20
Hydrochlorid 2-(4-methylami- nobutoxy)difenylu	14	40	30	20
Hydrochlorid 2-(4-aminobuto- xy)difenylu	14	50	40	60
Amitriptylín	16	15	18	4

Z obou tabulek I a II je možno vyčíst, že ortho-substituované fenoxalkylaminoderi-
váty obecného vzorce I mají antireserpio-
vou účinnost, kterou je možno srovnávat s
amitriptylinem, a to za nižší toxicity a za
slabšího útlumu centrálního nervového sy-
stému, jakož i nižší anticholinergické účin-
nosti.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno
podávat orálně, subkutánně, intravenózně,
intramuskulárně nebo intraperitoneálně.
Dávkování se řídí kromě jiného podle stáří,
zdravotního stavu a hmotnosti léčeného, po-
dle obtížnosti deprese, podle kadence léčby
i podle druhu požadovaného účinku. Obecně
se pohybuje dávkování léčiva mezi 0,5 až
50 mg/kg, s výhodou pak v rozmezí 1 až 30
mg/kg hmotnosti těla a za jeden den.

Forma podávání léčiva není jakkoli ome-
zována, a jako příklady je možno uvést tab-
lety, kapsle, prášky, roztoky nebo suspenze
k orálnímu nebo parenterálnímu podávání.
Obsah léčiva v dávkovací formě se pohybu-
je od 0,5 do 90 %, přepočteno na celkovou
hmotnost přípravku.

Přípravky mohou vedle léčiva obsahovat
pevný nebo kapalný nosič. Jako příklady po-
užitelných kapalných nosičů je možno uvést
vodu, podzemnicový olej, olej ze sójových
bobů, minerální olej a sezamový olej. Jako
příklady nosičů pro parenterální použití je
možno uvést roztoky chloridu sodného a
cukru, dále glykoly, jako je ethylenglykol,
propylenglykol a polyethylenglykol. Roz-
tok chloridu sodného obsahuje 0,5 až 20,
s výhodou 1 až 10 hmotnostních % léčiva.

Dále připojené příklady vysvětlují blíže
postup podle tohoto vynálezu:

Příklad 1

Roztok 5,0 g 2-(4-brombutoxy)difenylethe-

ru a 30 ml 40% vodného roztoku dimethyl-
aminu v prostředí 100 ml ethanolu se pone-
chá stát 8 hodin za teploty místnosti, načež
se ethanol a nadbytečný dimethylamin od-
destiluje za sníženého tlaku. Ke zbytku se
přidá 2 N roztok hydroxidu sodného, a alka-
lizovaná reakční směs se extrahuje diethyl-
etherem. Roztok v etheru se zahustí, ke zbyt-
ku se přidá 2 N roztok chlorovodíkové ky-
seliny, a získaný roztok se zahustí do sucha.
Zbytek se překrystaluje ze směsi ethanolu
a diethyletheru, a ve výtěžku 4,6 g se získá
hydrochlorid 2-(4-dimethylaminobutoxy)di-
fenyletheru, t. t. 131 až 135 °C.

Příklad 2

Roztok 5,0 g 2-(5-brompentyloxy)difenyl-
etheru a 6 g methylaminu v 100 ml ethano-
lu se zahřívá v zatavené trubici 2 hodiny
na 50 °C. Potom se ethanol a nadbytek me-
thylaminu oddestiluje za sníženého tlaku,
ke zbytku se přidá 2 N roztok hydroxidu so-
dného, a alkalizovaná reakční směs se ex-
trahuje diethyletherem. Do roztoku v di-
ethyletheru se zavede proud suchého chlo-
rovodíku, vzniklá sraženina se odfiltruje, a
surový produkt se překrystaluje ze směsi
ethanolu a diethyletheru. Ve výtěžku 4,2 g
se získá hydrochlorid 2-(5-methylamino-
pentyloxy)difenyletheru, t. t. 88 až 90 °C.

Příklad 3

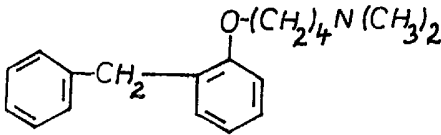
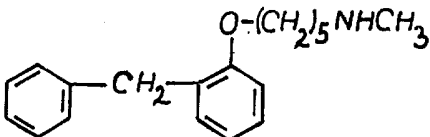
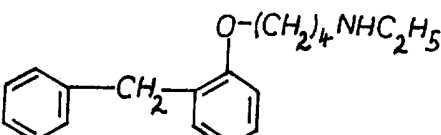
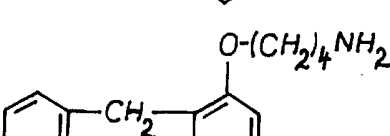
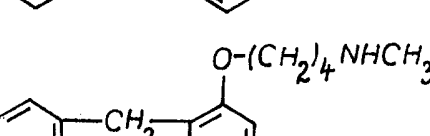
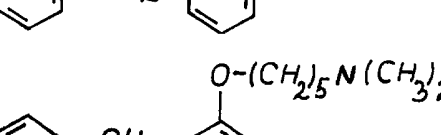
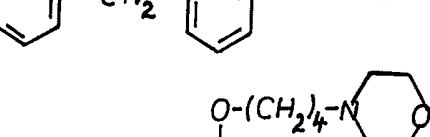
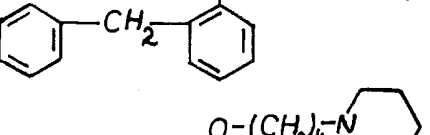
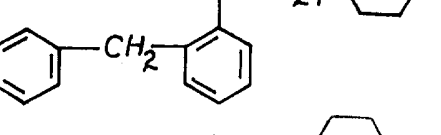
Roztok 5,0 g 2-(4-brombutoxy)difenylu v
10 g isopropylaminu se nechá stát 5 hodin
za teploty místnosti; potom se nadbytek iso-
propylaminu oddestiluje za sníženého tlaku,
ke zbytku se přidá 2 N roztok hydroxidu
sodného, a alkalizovaná reakční směs se ex-
trahuje diethyletherem. Po zahustění rozto-
ku v etheru se přidá ke zbytku 2 N roztok

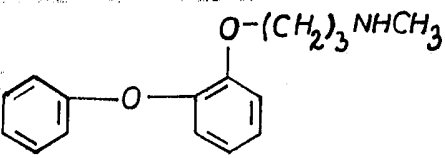
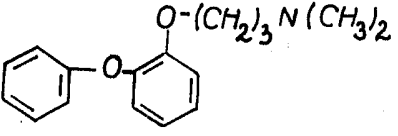
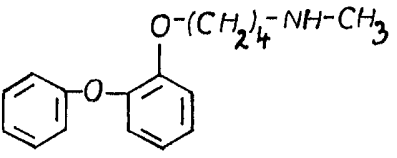
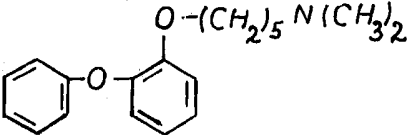
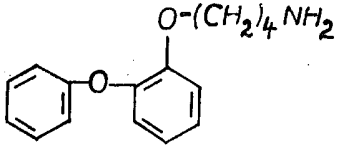
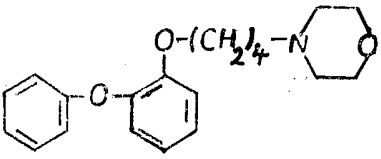
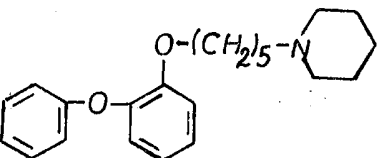
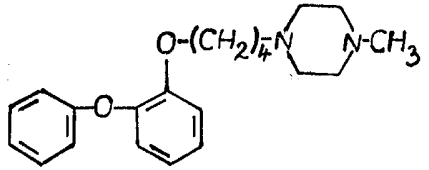
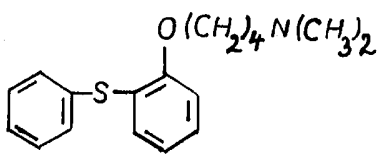
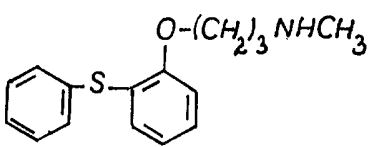
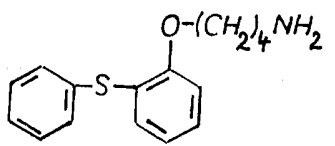
kyseliny chlorovodíkové a reakční směs se zahustí do sucha. Zbytek se překrystaluje ze směsi ethanolu a diethyletheru. Ve výtěžku 4,5 g se izoluje hydrochlorid 2-(5-iso-propylaminobutoxy)difenylu o t. t. 172 až 177 °C.

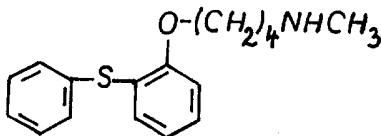
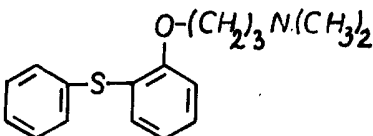
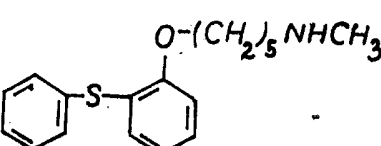
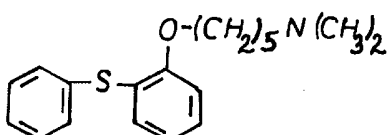
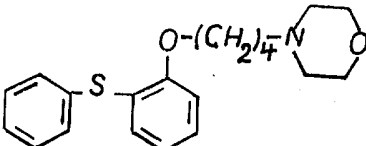
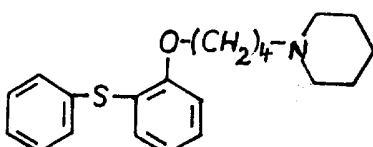
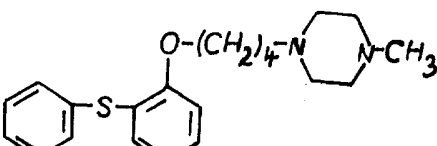
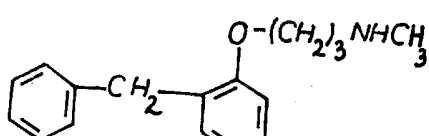
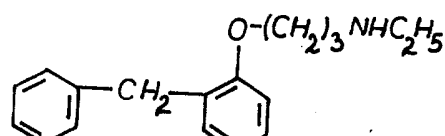
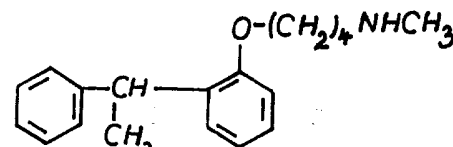
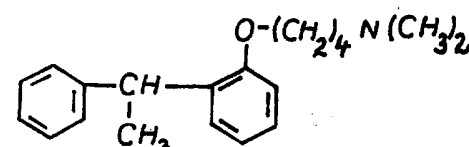
Příklady 4 až 47

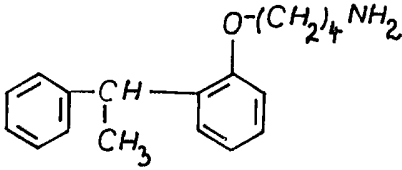
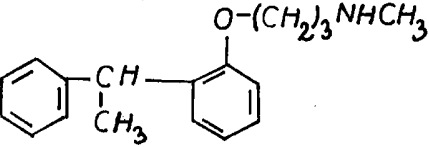
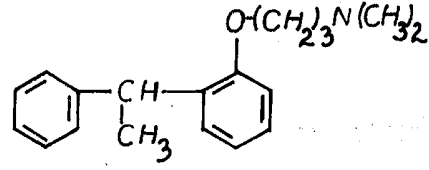
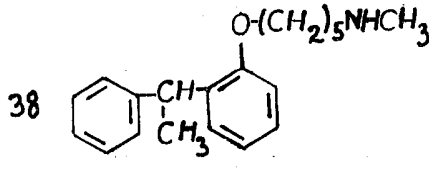
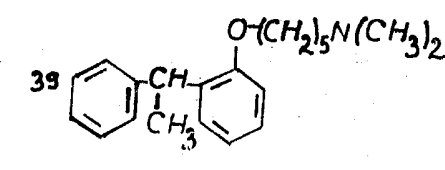
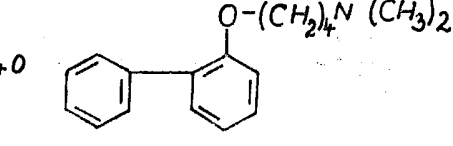
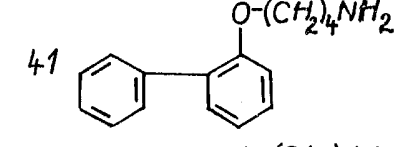
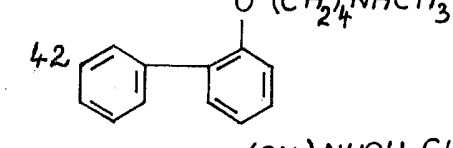
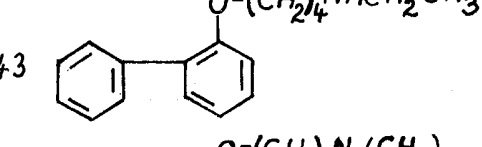
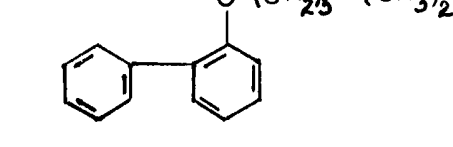
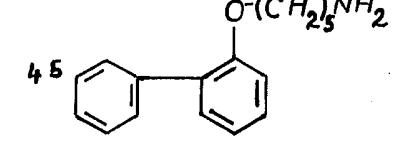
Za použití postupů, popsaných v příkladech 1, 2 nebo 3 a vhodných výchozích sloučenin se připraví tyto dále uvedené produkty:

TABULKA

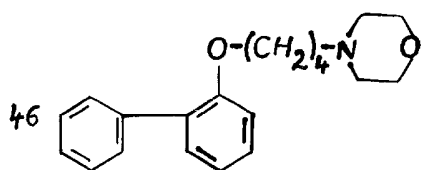
Příklad č.	Sloučenina	Sůl s	Příprava podle příkladu	T. t. °C
4		HCl	1	135 — 138
5		HCl	2	87,5 — 89,5
6		HCl	2	104 — 106
7		HCl	1	112 — 113
8		HCl	1	114 — 119
9		HCl	1	87 — 91
10		HCl	1	173 — 177
11		HCl	1	139 — 142
12		2 HCl	1	129 — 133

Příklad č.	Sloučenina	Sůl s	Příprava podle příkladu	T. t. °C
13		HCl	1	82,5 — 84,5
14		HCl	1	139 — 141,5
15		HCl	2	112 — 116
16		HCl	1	104 — 108
17		HCl	1	93 — 95
18		HCl	1	141 — 144
19		HCl	1	106 — 110
20		2 HCl	1	200 — 208
21		HCl	1	140 — 146
22		HCl	2	99 — 102
23		HCl	1	78 — 81

Příklad č.	Sloučenina	Sůl s	Příprava podle příkladu	T. t. °C
24		HCl	1	143 — 147
25		HCl	1	98 — 100,5
26		HCl	1	prášek
27		HCl	2	95 — 98
28		HCl	1	106 — 109
29		HCl	1	126 — 128
30		2 HCl	1	180 — 187
31		HCl	1	148 — 152
32		HCl	1	153 — 154
33		HCl	1	155 — 158
34		HCl	2	117,5 — 119

Příklad č.	Sloučenina	Sůl s	Příprava podle příkladu	T. t. °C
35		HCl	1	109 — 111
36		HCl	1	153 — 154
37		HCl	2	142 — 144
38		HCl	1	102 — 105
39		HCl	1	121 — 122
40		HCl	1	115 — 118
41		HCl	1	155 — 158
42		HCl	1	142 — 144
43		HCl	1	146 — 148
44		HCl	2	98 — 104
45		HCl	1	124 — 126

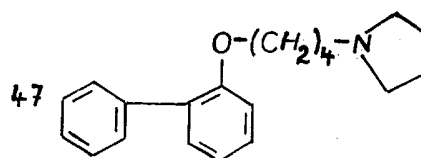
Příklad č.	Sloučenina	Sůl s	Příprava podle příkladu	T. t. °C
------------	------------	-------	-------------------------	----------



HCl

3

146 — 150



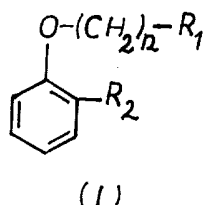
HCl

3

153 — 158

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby ortho-substituovaných fenoxalkylaminoderivátů obecného vzorce I



kde

R₂ znamená benzylovou skupinu, n znamená 4 nebo 5 a R₁ znamená alkylaminoskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo 1-piperidylovou skupinu, nebo

R₂ znamená benzylovou skupinu, n znamená 3 a R₁ znamená alkylaminoskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, nebo

R₂ znamená fenoxyllovou skupinu, n znamená 4 nebo 5 a R₁ znamená aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo dialkylaminoskupinu s 2 až 6 atomy uhlíku, nebo

R₂ znamená fenylthioskupinu, n znamená 3 a R₁ znamená alkylaminoskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, nebo

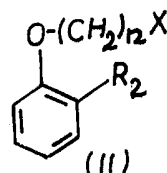
R₂ znamená fenylthioskupinu, n znamená 4 a R₁ znamená aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo dialkylaminoskupinu s 2 až 6 atomy uhlíku či morfolinovou skupinu, nebo

R₂ znamená fenylthioskupinu, n znamená 5 a R₁ znamená dialkylaminoskupinu s 2 až 6 atomy uhlíku nebo morfolinovou skupinu, nebo

R₂ znamená 1-fenylethyllovou skupinu, n znamená 4, R₁ znamená aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo dialkylaminoskupinu s 2 až 6 atomy uhlíku, nebo

R₂ znamená 1-fenylethyllovou skupinu, n znamená 3 a R₁ znamená dimethylaminoskupinu, nebo

R₂ znamená fenyllovou skupinu, n znamená 4, a R₁ znamená aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo dialkylaminoskupinu s 2 až 6 atomy uhlíku, jakož i odpovídajících farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami, vyznačený tím, že se na ortho-substituovaný (ω-halogenalkoxy)benzenový derivát obecného vzorce II



kde X znamená atom halogenu, a R₂ i n mají výše uvedené významy, působí aminem obecného vzorce III



kde R₁ má výše uvedené významy, a případně se získaná sloučenina převádí na sůl reakcí s kyselinou.