



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

216929
(11) (32)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 223/16

(22) Přihlášeno 23 05 80

(21) (PV 3658-80)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 25 05 79
(42680) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 31 03 81

(45) Vydáno 15 01 85

(72)
Autor vynálezu

WEINSTOCK JOSEPH, PHOENIXVILLE, PENNSYLVANIA (Sp. st. a.)

(73)
Majitel patentu

SMITHKLINE CORPORATION, PHILADELPHIA, PENNSYLVANIA
(Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby derivátů 3-allyl-7,8-dihydroxy-6-halogen-1-(4-hydroxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu

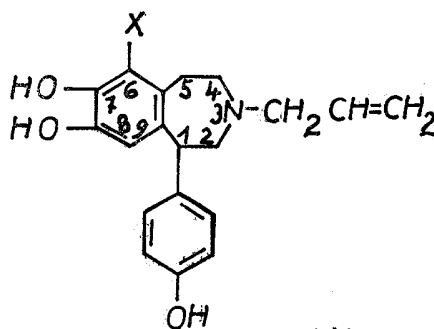
1

2

Vynález se týká způsobu výroby skupiny sloučenin, jejichž skladba má 1-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinovou kostru, specificky substituovanou v poloze 6 halogenem, v polohách 7,8 dvěma hydroxylovými skupinami na benzenovém jádru, v poloze 3 allylovou skupinou, vázanou na atomu dusíku v kruhu a hydroxylovou skupinou, vázanou v poloze 1 na fenylovém jádru. Tyto sloučeniny jsou renálními vazodilátory s novým bradykardickým účinkem. Jako takové mají obzvláště význam pro léčení anginy pectoris.

Ve švýcarském patentovém spisu č. 555 831 a v belgickém patentovém spisu č. 860 774 se popisují generické skupiny sloučenin, příbuzné výše uvedeným sloučeninám, avšak bez výslovné zmínky o těchto čtyřech základních sloučeninách nebo o jejich jedinečné biologické účinnosti.

Konečné produkty, získané způsobem podle vynálezu, je možno znázornit strukturálním vzorcem I



(1)

kde

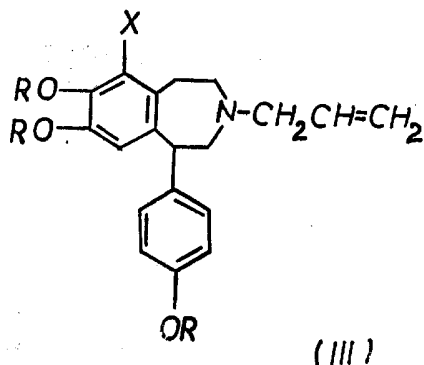
X znamená halogen, tj. fluor, chlor, brom nebo jód.

K přípravě farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami, vyznačujících se použitelností volných zásad vzorce I a vyrobených známými postupy, se používá jak

anorganických, tak organických kyselin, jako jsou například kyselina maleinová, fumarová, benzoová, askorbová, pamová, jantarová, bismethylensalicylová, methansulfonová, ethandisulfonová, octová, šfavelová, propionová, jantarová, salicylová, citrónová, glukonová, asparagová, stearová, palmitová, itykonová, glykolová, p-aminobenzoová, glutamová, benzensulfonová, chlorovodíková, bromovodíková, sírová, cyklohexylsulfamová, fosforečná a dusičná.

Zásada se nechá reagovat s ekvivalentním množstvím nebo s nadbytkem zvolené kyseliny v organickém rozpouštědle. Vzniklá sůl se izoluje odfiltrováním nebo odpařením rozpouštědla. Soli s halogenovodíkovými kyselinami a zejména s kyselinou methansulfonovou jsou obzvláště výhodné vzhledem k dobré rozpustnosti a orální účinnosti.

Předmětem vynálezu je proto způsob výroby derivátů 3-allyl-7,8-dihydroxy-6-halogen-1-(4-hydroxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu obecného vzorce I, kde X znamená halogen, nebo jejich farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami nebo jejich alkanoylových esterů se 2 až 8 atomy uhlíku v alkanoylové části, který se vyznačuje tím, že se sloučenina obecného vzorce III



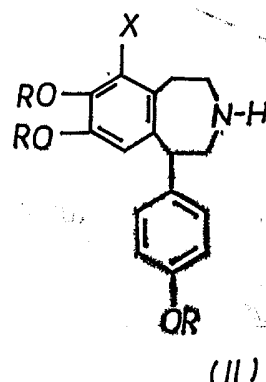
kde

X znamená halogen a každý ze symbolů R znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo benzylovou skupinu nebo dva sousedící symboly R na benzenovém jádru vzaty společně znamenají methylenovou nebo ethylenovou skupinu vázanou v poloze 7, 8, nechá při teplotě v rozmezí od -15°C do teploty místnosti reagovat s desalkylačním činidlem, jako je bromid nebo chlorid boritý nebo hlinitý, hydrochlorid pyridinu, vodný roztok bromovodíku, s výhodou ve vhodném rozpouštědle, například v halogenovaném organickém rozpouštědle, v benzenu či sirouhlíku, a vzniklá zásada se popřípadě převede reakcí s alespoň jedním ekvivalentem kyseliny v adiční sůl s kyselinou nebo se popřípadě vyrobí O-alkanoylový ester reakcí vzniklé zásady s alkanoylanhydridem nebo s chloridem kyseliny v přítomnosti zásady.

Je zřejmé, že sloučeniny obecného vzor-

ce I se mohou vyskytovat jako diastereoizomery, které je možno rozštěpit v pravotočivé a levotočivé optické isomery. Dělení optických isomerů od sebe je možno vhodně provést frakcionovanou krystalizací jejich solí s opticky aktivními kyselinami z vhodných rozpouštědel. Pokud v dalším není jinak uvedeno, zahrnuje způsob podle vynálezu všechny isomery, ať jednotlivé nebo ve směsích. Tam, kde se izolují jednotlivé isomery, bude požadovaná farmakologická účinnost převládat obvykle u jednoho z isomerů, avšak zpravidla se pro účely vynálezu bude používat směsi isomerů.

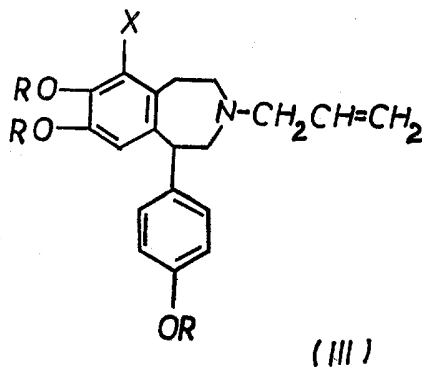
Výchozími látkami pro sloučeniny obecného vzorce I jsou sloučeniny, které se připraví N-allylací sloučenin obecného vzorce II



kde

X znamená halogen a každý ze symbolů R znamená alkylovou skupinu, zejména s 1 až 6 atomy uhlíku, jako je methylová skupina, dále benzylovou skupinu nebo dva sousedící symboly R na benzenovém jádru, vzaty společně, znamenají methylenovou nebo ethylenovou skupinu.

N-allylace k získání bezprostředně předcházejících sloučenin obecného vzorce III



kde

R má výše uvedený význam, se provádí za použití allylbromidu, allylchloridu nebo allyljodidu v inertním organickém rozpouš-

tědle, zejména v acetonitrilu, v přítomnosti terciární organické zásady, jako je pyridin, triethylamin nebo dimethylanilin.

Ochranné skupiny R ve sloučeninách obecného vzorce III se pak odstraní reakcí těchto na kyslících chráněných sloučenin s činidly, vyvolávajícími etherové štěpení, jako jsou bromid nebo chlorid bromitý, výhodný v halogenovaném organickém rozpouštědle, jako je methylenchlorid, chlorid uhličitý nebo chloroform, hydrochlorid pyridinu, vodný roztok bromovodíku, chlorid nebo bromid hlinitý ve vhodném rozpouštědle, jako je benzen nebo sirouhlík, kyselina jodovodíková, fluorovodík-fluorid antimonický nebo kyselina trifluormethylsulfonová v thioanisolu za vzniku vyráběných sloučenin obecného vzorce I. Překvapivě je N-allylová skupina v poloze 3 poměrně nereaktivní, avšak je výhodné, pracovat za co nejmírnějších reakčních podmínek, aby reakce na dvojně vazbě allylové skupiny byla co nejmenší.

Výhodný postup podle vynálezu zahrnuje reakci trietheru obecného vzorce III s bromidem boritým v halogenovaném organickém rozpouštědle, jako je methylenchlorid, chloroform nebo chlorid uhličitý při teplotách v rozmezí od -15°C do teploty místnosti až do skončení reakce. Nadbytek bromidu boritého se rozloží alkoholem. Odpařením těkavých složek se získá vyráběný výsledný produkt obecného vzorce I.

Pokud jde o spektrum biologické účinnosti sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu, bylo překvapivě zjištěno, že se sloučeniny obecného vzorce I vyznačují jedinečným hemodynamickým profilem, který je charakterizován sníženým tepenným

krevním tlakem, sníženou frekvencí srdeční činnosti a sníženou myokardiální prací se zvýšeným tepovým objemem a zvýšenou renální perfúzí.

Sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu, jsou proto obzvláště výhodné jako prostředky proti angině pectoris.

Spektrum účinnosti těchto nových sloučenin je doloženo výsledky, získanými při třech farmakologických postupech:

- (1) Test s normotensivním anestezovaným psem, kdy se sleduje střední tepenný krevní tlak (MAP), průtok krve ledvinami (RBF), renální vaskulární odpor (RVR), a frekvence srdečního tepu (HR) po infuzi dávek v $\mu\text{g/kg/min}$, prováděný známou farmakodynamickou metodou pro stanovení periferních dopaminergních účinků zejména na ledviny,
- (2) anti-Parkinsonismový test s rotující krysou pro stanovení centrálních dopaminergních účinků, a
- (3) test se spontánně hypertensivní krysou.

Dále uvedené údaje dokládají výhodné spektrum účinnosti sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu, v porovnání se spektrem účinnosti příbuzných sloučenin, jejichž struktura je považována za příbuznější struktury vyráběných sloučenin, než je struktura sloučenin uváděných podle dosavadního stavu techniky.

Test 1 — normotensivní anestezovaný pes

- (A) Hydrobromid 3-allyl-6-chlor-7,8-dihydroxy-1-(4-hydroxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu

$\mu\text{g/kg/min}$	MAP ^{*)}	RBF ^{**)}	RVR ^{***)}	HR ^{****)}
0,3	— 3,5	+ 8,7*	—11,4*	0
3	—14,4*	+18,1*	—27,8*	+0,5
30	—16,9*	+20,0*	—30,7*	—8,7*

- (B) Hydrát hydrobromidu 3-allyl-6-chlor-7,8-dihydroxy-1-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu

$\mu\text{g/kg/min}$	MAP ^{*)}	RBF ^{**)}	RVR ^{***)}	HR ^{****)}
0,3	— 1,8	+13,0*	—13,1	+ 6,8*
3	— 8,5*	+32,5*	—30,7*	+ 7,4*
30	—22,3*	+ 6,6*	—22,3*	— 1,0
300	+ 3,4	—12,5*	+18,3*	—13,5*

- (C) Hydrobromid 6-chlor-7,8-dihydroxy-3-methyl-1-(4-hydroxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu

$\mu\text{g/kg/min}$	MAP ^{*)}	RBF ^{**)}	RVR ^{***)}	HR ^{****)}
3	— 3,3	0	—3,0	0
30	+ 4,5	+ 7,1	—2,4	0
300	+11,1*	+17,4*	—5,1	0

(D) 6-chlor-7,8-dihydroxy-1-(4-hydroxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

$\mu\text{g/kg/min}$	MAP ^{*)}	RBF ^{**)}	RVR ^{***)}	HR ^{****)}
3	— 6,7	+29,4	—26,2*	+ 6,7*
30	— 6,8	+18,7*	—21,1*	+14,2*
300	—19,3*	— 9,8*	—10,4*	+18,2*

MAP^{*)} — střední tepenný krevní tlak

RBF^{**)} — průtok krve ledvinami

RVR^{***)} — renální vaskulární odpor

HR^{****)} — frekvence srdečního tepu

Čísla označená ^{*)} se považují za statisticky významná.

Z těchto údajů vyplývá, že při dávce 30 mikrogramů se prototyp skupiny sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu, s chlorem vázaným v poloze 6 [sloučenina (A)] vyznačuje renálními dopaminergními účinky se zvýšeným krevním průtokem ledvinami jakož i s nižším krevním tepenným

tlakem a bradykardií. Sloučenina B, jež nemá hydroxylovou skupinu vázanou na fenylovém zbytku, nevyvolává bradykardii v dávce 30 mikrogramů, v dávce 300 mikrogramů však ji vyvolává, avšak nemá žádný renální dopaminergní účinek. Sloučenina, u níž je v poloze 3 vázána methylová skupina místo allylové, nemá renální dopaminergní ani bradykardickou účinnost. Sloučenina D, která nemá vázanou allylovou skupinu na dusíku, vyvolává při všech dávkách **zvýšení** frekvence srdečního tepu. Tento posledně uvedený účinek je očekávanou reakcí na všeobecnou periferní vazodilataci.

Test 2 — Rotující krysa (i. p.)

(A) 10 mg/kg	647 $\pm$ 84
10	631 $\pm$ 152
2,0	297 $\pm$ 64
(B) RD ₅₀₀	0,03 mg/kg
(C) 10 mg/kg	762 $\pm$ 253
(D) 10 mg/kg	14 $\pm$ 7

Statisticky významná, avšak nízká účinnost

nízká účinnost (neúčinná)

Test 3 — Spontánně hypertensivní krysa

Postup:

Dospělí samečci hypertensivních krys, vážící asi 350 až 400 g, se anestetizují natriumpentobarbitalem (65 mg/kg, i. p.). Do průdušnice se zavede kanyla a krysy se nechají spontánně dýchat. Pulsující tepenný krevní tlak se měří snímačem v krční tepně se zavedenou kanylou. Střední tepenný krevní tlak se vypočte jako diastolický krevní tlak plus 1/3 pulsového tlaku. Frekvence srdečního tepu se měří kardiotačem, ovládaným systolickým pulsovým tlakem. Roztoky zkoumaných látek se přivádějí do ocasní žíly se zavedenou kanylou. Po chirurgickém zákroku se nechá pro vyrovnání uplynout asi 10 minut. Zkoumané sloučeniny se aplikují v 0,9% solném roztoku. Výsledky se zaznamenávají jakožto počet mcg/kg volné zásady. Kontrolní odečty se provádějí v 5 až 10minutových intervalech při dávkách, zvyšujících se od 1 do 1000 mcg/kg.

Sloučenina A vyrobená způsobem podle vynálezu, vyvolala snížení tepenného krevního tlaku a frekvence srdečního tepu v závislosti na dávce v rozmezí od 1 do 1000 mcg/kg (i.v.). Ve stejném rozsahu dávek způsobil dopamin výrazné zrychlení srdeční činnosti a zvýšení tepenného tlaku. Proti bra-

dykardii a hypotensi, vyvolaným sloučeninou A, bylo použito látky blokující ganglia (hexamethonium) a látky působící opačně než dopamin (metoclopramide). Prototypová sloučenina A, vyrobená způsobem podle vynálezu, vyvolala při intraduodenální dávce 10 mg/kg u anestetizovaného psa bradykardii a arteriální hypotensi v trvání 30 až 45 minut. Při orální dávce 5 mg/kg u normálního psa nebyly pozorovány žádné vedlejší účinky.

Sloučenina B, nemající hydroxylovou skupinu na fenylovém zbytku, rovněž vyvolávala bradykardii a hypotensi u krys SH, avšak nevyznačovala se specifičností účinku, poněvadž byla velmi účinným centrálním dopaminergním činidlem.

Sloučenina C v dávce od 1 do 1000 mg/kg (i.v.) měla pouze triviální vliv na krevní tlak a snižovala frekvenci srdečního tepu pouze při podání v nejvyšší zkoušené dávce (1000 mcg/kg).

Kromě výše popsaných testů ukázaly podrobné studie použití sloučeniny A, prototypu sloučenin vyrobených způsobem podle vynálezu, u anestetizovaného psa snížení periferní odolnosti v systemické cévní soustavě, zvýšení tepového objemu přes zpomalení frekvence a snad snížení adrenergního tonu v srdci a cévní soustavě.

Farmaceutické prostředky, obsahující slou-

čeniny vyrobené způsobem podle vynálezu a mající jedinečnou antihypertenzivní účinnost a zejména účinnost proti angině pectoris, se připravují v obvyklých formách dávkovacích jednotek vpravením sloučeniny obecného vzorce I, jejího isomeru nebo její farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou nebo jejího esterového derivátu do netoxického farmaceutického nosiče známým postupem v netoxickém množství, postačujícím vyvolat požadovaný farmakodynamický účinek u subjektu, lidského nebo zvířecího.

Výhodně budou prostředky obsahovat aktivní složku v účinném, avšak netoxickém množství v rozmezí od asi 25 mg do asi 500 mg, výhodně od asi 15 do asi 75 mg aktivní složky v dávkovací jednotce, avšak toto množství bude záviset na poměrné účinnosti základní sloučeniny, na požadované specifické biologické aktivitě, na způsobu aplikace, buď orálním nebo parenterálním, a na stavu pacienta. Bylo zjištěno, že výhodná sloučenina (A), vyrobená způsobem podle vynálezu, zejména v podobě methylsulfonátu, se vyznačuje dobrou absorbovatelností v gastrointestinálním traktu, takže orální dávkovací formy mají prvořadou důležitost a jsou výhodně voleny v rozmezí výše uvedených dávkovacích jednotek. Intravenosní nebo subkutánní dávky by byly nižší.

Farmaceutické prostředky, obsahující sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu, se vyrábějí postupy běžnými ve farmaceutickém průmyslu a zahrnují mísení, granulování a popřípadě lisování nebo různá mísení a rozpouštění složek podle potřeby k získání požadovaného výsledného produktu.

Dále uvedené příklady blíže objasňují přípravu a použití sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu. Teploty jsou uvedeny ve stupních Celsia. Odborníkům budou zřejmé jakékoliv případné obměny těchto příkladů.

Příklad 1

K roztoku 6-chlor-7,8-dimethoxy-1-(4-methoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu (3,47 g, 0,01 molu) o teplotě tání v rozmezí od 140 do 142,5° v 50 ml acetonitrilu se přidá 2,8 ml (0,02 molu) triethylaminu a 1,4 ml (0,011 molu) allylbromidu. Směs se zahřívá 2,5 hodiny při teplotě v rozmezí od 85 do 95 °C. Pak se reakční směs odpaří do sucha a zbytek se suspenduje ve vodě a dvakrát extrahuje ethylacetátem. Spojené organické extrakty se promyjí nejprve vodou, pak roztokem chloridu sodného, načež se odpaří, čímž se získá 2,6 g (výtěžek 67,2 %) 3-allyl-6-chlor-7,8-dimethoxy-1-(4-methoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu v podobě žluté olejovité kapaliny.

2, 6 g (0,0067 molu) této kapaliny se roz-

pustí v 55 ml methylenchloridu a vzniklý roztok se ochladí na teplotu -15°, načež se k roztoku během 30 minut pomalu přidá 6,0 ml (0,064 molu) bromidu boritého ve 40 ml methylenchloridu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 3 hodiny, načež se po ochlazení k ní pomalu a za chlazení přidá nadbytek methanolu. Methanol se odpaří, čímž se získá pěna, která se rozpustí v co nejmenším množství methanolu a vzniklý roztok se ochladí. Pak se přidá malé množství ethylacetátu, čímž se vyvolá vyloučení 1,85 g (výtěžek 65 %) hydrobromidu 3-allyl-6-chlor-7,8-dihydro-1-(4-hydroxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu o teplotě tání v rozmezí od 195 do 199 °C (za rozkladu).

1 g vzniklého hydrobromidu ve vodném methanolu se neutralizuje roztokem uhličitanu sodného. Uvolněná zásada v množství 500 mg se nechá reagovat s mírným nadbytkem kyseliny methansulfonové v methanolu, čímž se získá 550 mg methylsulfonátu.

Výše popsaným postupem se za použití 6-fluor-7,8-dimethoxy-1-(4-methoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu pro N-allylaci a následnou demethylaci bromidem boritým získá hydrobromid 3-allyl-6-fluor-7,8-dihydroxy-1-(4-hydroxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu. Použije-li se 6-brom-7,8-dimethoxy-1-(4-methoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu pro N-allylaci a následnou desalkylaci bromidem boritým, získá se obdobně hydrobromid 3-allyl-6-brom-7,8-dihydroxy-1-(4-hydroxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu.

Příklad 2

Roztok 7,8 g (0,018 molu) 6-bromtrimethoxybenzazepinu z příkladu 1 ve 300 ml methylenchloridu se jakožto výchozí látka míchá 2 hodiny s nadbytkem anhydridu kyseliny trifluoroctové. Pak se rozpouštědlo odpaří a přidá se toluen. Směs se znovu odpaří k získání 3-aminu. K 8,7 g 3-amidu v 60 ml toluenu se přidá směs 25 ml (2,6 M, 0,65 molu) butyllithia ve 200 ml etheru, ochlazená na teplotu -78°. Po míchání reakční směsi po dobu 15 minut se přidá směs 9,1 g (0,036 molu) jódu a 60 ml ethyletheru. Teplota směsi se za míchání nechá vystoupit na teplotu místnosti, načež se směs nechá při teplotě 0 °C reagovat se 200 ml 10% kyseliny chlorovodíkové. Během reakce se reakční směs míchá. Vyloučená tuhá látka se izoluje, vyjme směsí methylenchloridu a methanolu, promyje roztokem chloridu sodného, vysuší a odpaří, čímž se získá hydrochlorid 6-jód-7,8-dimethoxy-1-(4-methoxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu o teplotě tání v rozmezí od 237 do 239°. N-allylaci použitím allyljodidu 2 g trimethoxylové sloučeniny s následnou demethylací 1,25 g N-allylové sloučeniny jako v příkladu 1 se získá 450 mg hyd-

robromidu 3-allyl-7,8-dihydroxy-6-jód-1-(4-hydroxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu.

Příklad 3

1,0 g hydrobromidu 3-allyl-6-chlor-7,8-dihydroxy-1-(4-hydroxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu se suspenduje ve 200 ml kyseliny trifluoroctové a k suspenzi se přidá 1,29 ml acetyl bromidu. Směs se zahřívá 2 hodiny pod zpětným chladičem, načež se míchá další 2 hodiny. Po odpaření do sucha se zbytek vyjme benzenem a po zahuštění se získá hydrobromid 3-allyl-6-chlor-7,8-diacetoxy-1-(4-acetoxifenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu.

Podobně se připraví isobutyryloxylové, propionyloxylové, isovaleryloxylové, n-butyryloxylové, n-heptanoyloxylové a jiné vyšší deriváty na katecholových hydroxylových

skupinách nebo na všech třech hydroxylových skupinách.

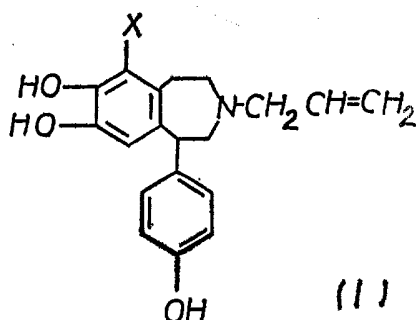
Příklad 4

Složky	mg v jedné tobolce
hydrobromid 3-allyl-6-chlor-7,8-dihydroxy-1-(4-hydroxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu	50 (volná zásada)
stearát hořečnatý	2
laktóza	150

Výše uvedené složky se důkladně promísí a vzniklou směsí se plní tobolky z tvrdé želatiny. Tyto tobolky se ústně podávají pacientům 1 až 5× denně k vyvolání specifického dopaminergního účinku pro léčení symptomů anginy pectoris.

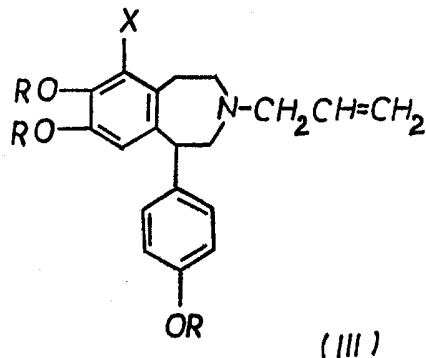
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby derivátů 3-allyl-7,8-dihydroxy-6-halogen-1-(4-hydroxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinu obecného vzorce I



kde

X znamená halogen, nebo jejich farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami, nebo jejich alkanoylových esterů se 2 až 8 atomy uhlíku v alkanoylové části, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce III



kde

X znamená halogen a každý ze symbolů R znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo benzylovou skupinu nebo dva sousedící symboly R na benzenovém jádru vzaty společně znamenají methylenovou nebo ethylenovou skupinu vázanou v poloze 7,8, nechá při teplotě v rozmezí od -15°C od teploty místnosti reagovat s dealkylačním činidlem, jako je bromid nebo chlorid boritý nebo hlinitý, hydrochlorid pyridinu, vodný roztok bromovodíku, s výhodou ve vhodném rozpouštědle, například v halogenovaném organickém rozpouštědle, v benzenu či sirouhlíku, a vzniklá zásada se popřípadě převede reakcí s alespoň jedním ekvivalentem kyseliny v adiční sůl s kyselinou nebo se popřípadě vyrobí O-alkanoylový ester reakcí vzniklé zásady s alkanoylanhydridem nebo s chloridem kyseliny v přítomnosti zásady.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použije sloučeniny obecného vzorce III, kde X znamená chlor a R má význam uvedený v bodu 1.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použije sloučeniny obecného vzorce III, kde X znamená chlor a R má význam uvedený v bodu 1, a jako demethylačního činidla se použije bromidu boritého.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že jako výchozí sloučeniny se použije sloučeniny obecného vzorce III, kde X znamená chlor a R má význam uvedený v bodu 1, jako demethylačního činidla se použije bromidu boritého a vzniklá zásada se dále nechá reagovat s netoxickou kyselinou za vzniku soli.