



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

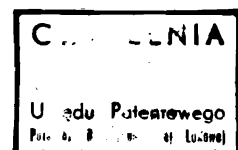
Zgłoszono: 10.04.73 (P. 161812)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 02.12.74

Opis patentowy opublikowano: 30.12.1978

Int. Cl.² C07D 239/82



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Sumitomo Chemical Company Limited, Osaka
(Japonia)

Sposób wytwarzania pochodnych chinazolinonu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych chinazolinonu, o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają niezależnie od siebie atom wodoru, atom chlorowca, grupę trójfluorometylową, grupę nitrową, niższy rodnik alkilowy lub niższy rodnik alkoksylowy, R_3 oznacza atom wodoru lub chlorowca albo niższy rodnik alkilowy, zaś R_4 oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, rodnik polichlorowcoalkilowy lub cykloalkiloalkilowy.

Określenie „chlorowiec” obejmuje tutaj wszystkie rodzaje atomów chlorowców, to znaczy fluoru, chloru, bromu i jodu; określenie „alkil” oznacza węglowodorowe rodniki alifatyczne zarówno o prostych, jak i rozgałęzionych łańcuchach, zaś niższym rodnikiem alkilowym może być np. alkil o 1–4 atomach C, taki jak metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, n-butyłowy, izo-butyłowy i trzeciorzędowy-butyłowy, termin „niższy rodnik alkoksylowy” oznacza np. rodnik alkoksylowy o 1–4 atomach C, taki jak rodnik metoksy, etoksy, n-propoksy, izo-propoksy, n-butoksy i trzeciorzędowy-butoksy; określeniem „rodnik polichlorowcoalkilowy” określa się np. rodnik trójchlorometyłowy, trójfluorometyłowy, trójchloroetyłowy, trójfluoroetyłowy lub pięciofluoropropylowy; określenie „rodnik cykloalkiloalkilowy” oznaczać może np. rodnik (C_3 –cykloalkilo)– C_{1-4} -alkilowy, w którym fragment C_3 –cykloalkilowy może oznaczać takie grupy jak cyklopropyl, cyklobutyl, cykloheksyl, meto-

2

cyklopropyl i dwumetylocyklopropyl, zaś fragment C_{1-4} -alkilowy ma wyżej określone znaczenie.

Wiadomym jest, że pochodne chinazolinonu o wzorze 1 można wytwarzać przez reakcję pochodnej o-aminobenzofenonowej o wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają powyżej określone znaczenie, z np. mocznikiem. Jednak sposób ten wykazuje wiele wad, a mianowicie między innymi: synteza wielu wyjściowych pochodnych o-aminobenzofenonowych o wzorze 2 jest trudna do realizacji; związki o wzorze 2 zawierające grupę podstawnikową, taką jak np. rodnik alkilowy R_4 muszą na ogół być wytwarzane w procesie trójstopniowym ze związków, w których R_4 oznacza atom wodoru; wspomniana wyżej reakcja kondensacji musi być prowadzona w podwyższonej temperaturze, a obróbka końcowa w tym procesie jest bardzo trudna w realizacji.

Celem wynalazku jest opracowanie nowego sposobu wytwarzania pochodnych chinazolinonu o wzorze 1 przy zastosowaniu w charakterze substratu łatwej do wytworzenia pochodnej indolowej i bez stosowania pochodnej o-aminobenzofenonowej, której stosowanie wiąże się z wieloma opisanymi powyżej niedogodnościami.

Dalszym celem przedłożonego wynalazku jest opracowanie nowego sposobu wytwarzania pochodnych chinazolinonu o wzorze 1 w łagodnych warunkach reakcyjnych, z pominięciem wielu wad sposobu, w którym w charakterze materiału wyjściowe-

go stosowana jest pochodna o-aminobenzofenonowa. Sposobem według wynalazku wytwarza się pochodną chinazolinonową o wzorze 1 przez hydrolizę lub ogrzewanie odpowiedniej pochodnej acylomocznikowej o wzorze 3.

Pochodną o wzorze 3, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, a R_5 oznacza niższą grupę alkoksylową, benzoksylową, karboksylową, karbamylową lub niższą grupę alkoksykarbonylową, można z łatwością przeprowadzać w pochodną chinazolinonową o wzorze 1 przez ogrzewanie lub hydrolizę. W przypadku konwersji drogą ogrzewania, pochodną acylomocznikową ogrzewa się zazwyczaj do temperatury topnienia (rozkładu), w nieobecności rozpuszczalnika. Wspomnianą wyżej reakcję można również przeprowadzać z łatwością, w obecności rozpuszczalnika, takiego jak dwumetyloformamid, sulfotlenek dwumetylu, bis-(2-metoksy)-dwuetyloeter („diglyme”), lub związki podobnego rodzaju, charakteryzuje się wyższą temperaturą wrzenia.

W przypadku konwersji drogą hydrolizy, korzystnie jest stosować takie środki alkaliczne jak wodorotlenek sodu, wodorotlenek potasu lub inne związki podobnego rodzaju, bądź też taki kwas nieorganiczny, jak kwas solny, kwas siarkowy lub związki zbliżonego rodzaju.

Pochodne chinazolinonu o wzorze 1 wytwarzane sposobem według wynalazku są użyteczne jako środki przeciwpalające lub znieczulające o niskiej toksyczności. Są one również przydatne jako półprodukty w procesach wytwarzania innych środków uspokajających oddziaływujących na centralny system nerwowy.

Sposobem według wynalazku można wytwarzać np. następujące pochodne chinazolinonowe:

4-fenylo-2-(1H)-chinazolinon; 4-fenylo-6-chloro-2-(1H)-chinazolinon; 4-fenylo-6-bromo-2-(1H)-chinazolinon; 4-fenylo-6-fluoro-2-(1H)-chinazolinon; 4-fenylo-6-metylo-2-(1H)-chinazolinon; 4-fenylo-6-metoksy-2-(1H)-chinazolinon; 4-fenylo-6-nitro-2-(1H)-chinazolinon; 4-fenylo-6-trójklorometylo-2-(1H)-chinazolinon; 4-fenylo-6,8-dwuchloro-2-(1H)-chinazolinon; 4-fenylo-6,7-dwumetoksy-2-(1H)-chinazolinon; 4-(o-chlorofenylo)-6-chloro-2-(1H)-chinazolinon; 4-(o-chlorofenylo)-6-nitro-2-(1H)-chinazolinon; 4-(o-fluorofenylo)-6-chloro-2-(1H)-chinazolinon; 1-metylo-4-fenylo-2-(1H)-chinazolinon; 1-metylo-4-fenylo-6-chloro-2-(1H)-chinazolinon; 1-metylo-4-fenylo-6-jodo-2-(1H)-chinazolinon; 1-metylo-4-fenylo-6-metoksy-2-(1H)-chinazolinon; 1-metylo-4-fenylo-6-nitro-2-(1H)-chinazolinon; 1-metylo-4-fenylo-6-trójklorometylo-2-(1H)-chinazolinon; 1,6-dwumetylo-4-fenylo-2-(1H)-chinazolinon; 1,8-dwumetylo-4-fenylo-6-chloro-2-(1H)-chinazolinon; 1-metylo-4-fenylo-6-nitro-2-(1H)-chinazolinon; 1-etylo-4-(o-tolilo)-6-chloro-2-(1H)-chinazolinon; 1-izopropilo-4-fenylo-6-chloro-2-(1H)-chinazolinon; 1-izopropilo-4-fenylo-6-metoksy-2-(1H)-chinazolinon; 1-izopropilo-4-fenylo-6-nitro-2-(1H)-chinazolinon; 1-izopropilo-4-fenylo-6-trójklorometylo-2-(1H)-chinazolinon; 1-izobutilo-4-fenylo-6-chloro-2-(1H)-chinazolinon; 1-n-butilo-4-fenylo-6-chloro-2-(1H)-chinazolinon; 1-(2,2,2-trójkloroetylo)-4-fenylo-6-chloro-2-(1H)-chinazolinon; 1-cyklopropylometylo-4-(o-tolilo)-6-chloro-2-(1H)-chinazolinon; 1-cyklopropylometylo-4-fenylo-6-nitro-2-(1H)-china-

zolinon; 1-cyklopropylometylo-4-fenylo-6-trójklorometylo-2-(1H)-chinazolinon; 1-cyklopropylometylo-4-fenylo-6-bromo-2-(1H)-chinazolinon; 1-cyklopropylometylo-4-fenylo-6,8-dwuchloro-2-(1H)-chinazolinon; 1-cyklopropylometylo-4-fenylo-6-metoksy-2-(1H)-chinazolinon; 1-cyklopropylometylo-4-(o-fluorofenylo)-6-chloro-2-(1H)-chinazolinon; 1-cyklopropylometylo-4-(m-chlorofenylo)-6-chloro-2-(1H)-chinazolinon; 1-cyklopropylometylo-4-(o-chlorofenylo)-6-nitro-2-(1H)-chinazolinon; 1-cykloheksylometylo-4-fenylo-6-nitro-2-(1H)-chinazolinon.

Wynalazek zilustrowany jest następującymi przykładami, które nie wyczerpują wszystkich możliwości zastosowania sposobu według wynalazku.

Przykład I. Do roztworu 2,0 g 1-metylo-3-fenylo-5-chloro-indolo-2-karbaminianu etylu w 20 ml kwasu octowego wkrapla się w temperaturze 15–20°C w ciągu 5 minut roztwór 2,0 g bezwodnika chromowego w 2 ml wody. Powstającą mieszaninę miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 15 godzin, a następnie do mieszaniny reakcyjnej dodaje 50 ml wody. Uzyskaną mieszaninę reakcyjną zobojętnia się stężoną wodą amoniakalną i ekstrahuje eterem.

Wyekstrahowaną warstwę eterową przemycia się wodą i suszy nad solą glauberską. Rozpuszczalnik usuwa się przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem i uzyskuje 1,92 g 4-(4-chloro-2-benzilo-fenylo)-4-metyloalofaninu etylu w postaci oleistej substancji. Po rozpuszczeniu oleistej substancji w 20 ml etanolu i dodaniu do roztworu 5 ml 20%-owego wodnego roztworu wodorotlenku potasu uzyskaną w rezultacie mieszaninę ogrzewa się do temperatury wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut. Po usunięciu rozpuszczalnika przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość przemycia się wodą, zbiera przez odsączenie i przekształca z izopropanolu, uzyskując 1-metylo-4-fenylo-6-chloro-2-(1H)-chinazolinon o temperaturze topnienia 220–221°C.

Produkt wyjściowy wytwarza się w następujący sposób: zawiesinę 5,82 g azydru kwasu 1-metylo-3-fenylo-5-chloroindolokarboksylowego-2- w 300 ml etanolu ogrzewa się do temperatury wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Po schłodzeniu do temperatury pokojowej otrzymany roztwór przesącza się i rozpuszczalnik usuwa przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną pozostałość przekształca się z izopropanolu otrzymując 5,30 g 1-metylo-3-fenylo-5-chloroindolo-2-karbaminianu etylu o temperaturze topnienia 123–4°C.

Przykład II. Do zawiesiny 1,0 g 1-metylo-3-fenylo-5-chloroindolo-2-karbaminianu benzylu w 10 ml kwasu octowego wkrapla się mieszając w temperaturze poniżej 25°C roztwór 1,0 g bezwodnika kwasu chromowego w 1 ml wody. Wytworzoną mieszaninę miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 6 godzin, a następnie dodaje do niej 25 ml wody. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną zobojętnia się stężoną wodą amoniakalną i ekstrahuje eterem. Wyekstrahowaną warstwę eterową przemycia się wodą i suszy nad siarczanem sodu. Rozpuszczalnik usuwa się przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem i uzyskuje 0,94 g 4-(4-

-chloro-2-benzoiłofenylo)-4-metyloalofanianu benzylu w postaci oleistej substancji.

Po rozpuszczeniu jej w 9 ml etanolu i dodaniu do roztworu 3 ml stężonego kwasu solnego otrzymaną w rezultacie mieszaninę ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Po usunięciu rozpuszczalnika drogą destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość zobojętnia się stężoną wodą amoniakalną. Uzyskane kryształy zbiera się przez odsączenie, przemywa wodą i przekrystalizowuje z etanolu uzyskując 1-metylo-4-fenylo-6-chloro-2(1H)-chinazolinon o temperaturze topnienia 220–221°C.

Produkt wyjściowy wytwarza się w następujący sposób: do wrzącej pod chłodnicą zwrotną mieszaniny 30 ml alkoholu benzyloвого i 130 ml toluenu dodaje się stopniowo 15 g azydku kwasu 1-metylo-3-fenylo-5-chloroindolokarboksylowego-2-. Ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną kontynuuje się jeszcze w ciągu następnych 30 minut, a następnie mieszaninę reakcyjną ochładza.

Po usunięciu nierozpuszczalnych substancji drogą filtracji otrzymany roztwór zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem w celu usunięcia toluenu, a następnie odpędza alkohol benzyłowy przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszcza się metodą chromatografii na kolumnie wypełnionej 700 g żelu krzemionkowego, przy zastosowaniu chloroformu w charakterze rozpuszczalnika uzyskuje 8 g 1-metylo-3-fenylo-5-chloroindolo-2-karbaminianu benzylu. Temperatura topnienia kryształów otrzymanych po przekrystalizowaniu z etanolu wynosi 163,5–164,5°C.

Przykład III. a). Do zawiesiny 1,0 g 3-(o-fluorofenylo)-5-chloroindolo-2-karbaminianu etylu w 10 ml kwasu octowego wkrapla się mieszając w temperaturze 15–20°C roztwór 1,0 g bezwodnika kwasu chromowego w 1 ml wody. Po mieszanii w ciągu 15 godzin w temperaturze pokojowej mieszaninę reakcyjną zobojętnia się stężoną wodą amoniakalną i ekstrahuje chloroformem. Wyekstrahowaną warstwę chloroformową przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodu a rozpuszczalnik usuwa drogą destylacji, otrzymując 0,8 g oleistej substancji. Substancję tę traktuje się węglem aktywnym w obecności etanolu i przekrystalizowuje z etanolu, otrzymując 4-[2-(o-fluorobenzoił)-4-chlorofenylo]-alofanian etylu o temperaturze topnienia 207–207,5°C.

Produkt wyjściowy wytwarza się w następujący sposób: roztwór 3,0 g azydku kwasu 3-(o-fluorofenylo)-5-chloroindolokarboksylowego-2- w 200 ml etanolu ogrzewa się do temperatury wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Po schłodzeniu do temperatury pokojowej mieszaninę reakcyjną przesącza się, a rozpuszczalnik usuwa przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną pozostałość przekrystalizowuje się z etanolu uzyskując kryształy o temperaturze topnienia 130,5–132°C.

b). 0,1 g ozonku 3-(o-fluorofenylo)-5-chloroindolo-1,2-dwukarboksyimidowego dodaje się do 2 ml etanolu i otrzymaną mieszaninę ogrzewa do temperatury wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 7 godzin. Po ochłodzeniu wytworzone kryształy

zbiera się przez odsączenie i uzyskuje 0,09 g 4-[2-(o-fluorobenzoił)-4-chlorofenylo]-alofanianu etylu o temperaturze topnienia 208–209°C.

Produkt wyjściowy wytwarza się w następujący sposób: do zawiesiny 1,0 g 3-(o-fluorofenylo)-5-chloroindolo-1,2-dwukarboksyimidku w 25 ml kwasu octowego wprowadza się mieszając mieszaninę ozonu i tlenu. Po upływie 30 minut mieszanina reakcyjna przybiera postać roztworu, a potem zaczynają wytrącać się kryształy. Mieszaninę ozonu i tlenu wprowadza się do mieszaniny w ciągu dalszych 3 godzin, wytworzone kryształy odsącza i suszy uzyskując ozonok 3-(o-fluorofenylo)-5-chloroindolo-1,2-dwukarboksyimidowy o temperaturze topnienia 136,5–7°C (z rozkładem).

0,2 g 4-[2-(o-fluorobenzoił)-4-chlorofenylo]-alofanianu etylu rozpuszcza się w mieszaninie 6 ml etanolu i 0,8 ml 20% roztworu wodnego wodorotlenku sodu i uzyskaną mieszaninę ogrzewa się do temperatury wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Po usunięciu etanolu drogą destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymaną pozostałość zakwasza się stężonym kwasem solnym i oziębia do następnego dnia. Następnie wydzielone kryształy odsącza się i suszy uzyskując 0,14 g 4-(o-fluorofenylo)-6-chloro-2(1H)-chinazolinonu o temperaturze topnienia powyżej 300°C.

Przykład IV. 50 mg 4-[2-(o-fluorobenzoił)-4-chlorofenylo]-alofanianu etylu rozpuszcza się w dwumetyloformamidzie i mieszaninę ogrzewa pod chłodnicą zwrotną aż do wytworzenia się kryształów. Kryształy zbiera się przez odsączenie i osusza uzyskując 4-(o-fluorofenylo)-6-chloro-2(1H)-chinazolinon o temperaturze topnienia powyżej 300°C.

Przykład V. 0,50 g kwasu 1-[2-(o-fluorobenzoylo)-4-chlorofenylo]-parabanowego dodaje się do 7 ml wody i mieszaninę ogrzewa do temperatury 95°C na łaźni wodnej w ciągu 3,5 godzin. Po schłodzeniu kryształy zbiera się przez odsączenie, przemywa wodą i suszy uzyskując 0,45 g kwasu 5-[2-(o-fluorobenzoił)-4-chlorofenylo]-oksalurowego o temperaturze topnienia 199,5–200°C (z rozkładem).

Uzyskany związek poddaje się hydrolizie przy zastosowaniu podobnej procedury jak opisana w przykładzie III i uzyskuje 4-(o-fluorofenylo)-6-chloro-2(1H)-chinazolinon o temperaturze topnienia powyżej 300°C.

Produkt wyjściowy wytwarza się w następujący sposób: do zawiesiny 2,0 g 3-(o-fluorofenylo)-5-chloroindolo-1,2-dwukarboksyimidku w 30 ml kwasu octowego dodaje się roztwór 3,0 g bezwodnika kwasu chromowego w 3 ml wody i otrzymaną mieszaninę miesza się w ciągu 5 godzin w temperaturze 65°C. Po usunięciu kwasu octowego przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem do pozostałości dodaje się 100 ml wody i roztwór ekstrahuje eterem. Wyekstrahowaną warstwę eterową przemywa się wodą, osusza nad solą glauberską i destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem w celu usunięcia rozpuszczalnika. Pozostałość przemywa się n-pentanem uzyskując 1,74 g kwasu 1-[2-(o-fluorobenzoił)-4-chlorofenylo]-parabanowego w postaci bezpostaciowej stałej substancji.

Przykład VI. Roztwór 0,20 g kwasu 1-[2-(o-fluorobenzoił)-4-chlorofenylo]-parabanowego w 3

ml etanolu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin. Po oziębieniu wytworzone kryształy oddziela się przez odsączenie i uzyskuje 0,04 g 5-[2-(o-fluorobenzoilo-4-chlorofenilo)-oksaluraniu etylu o temperaturze topnienia 199–200°C (z rozkładem). Następnie przesącz ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną i uzyskuje 0,09 g dodatkowych kryształów. Całkowita wydajność wynosi 0,13 g.

Otrzymany w rezultacie związek poddaje się hydrolizie przy zastosowaniu podobnej procedury jak opisana w przykładzie III i uzyskuje 4-(o-fluorofenilo)-6-chloro-2(1H)-chinazolinon o temperaturze topnienia powyżej 300°C.

Przykład VII. 0,20 g kwasu 1-[2-(o-fluorobenzoilo)-4-chlorofenilo]-parabanowego dodaje się do 2 ml stężonej wody amoniakalnej, a otrzymaną w wyniku mieszaninę miesza w temperaturze pokojowej w ciągu 3 godzin. Kryształy zbiera się przez odsączenie, przemywa wodą i suszy uzyskując 0,19 g 5-2-(o-fluorobenzoilo)-4-chlorofenilo-oksaluramidu. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny etanolu i dwumetyloformamidu kryształy wykazują temperaturę topnienia 212–212,5°C (z rozkładem).

Otrzymany tą drogą związek poddaje się hydrolizie przy zastosowaniu podobnej procedury jak opisana w przykładzie III i uzyskuje w rezultacie 4-(o-fluorofenilo)-6-chloro-2(1H)-chinazolinon.

Przykład VIII. 0,5 g ozonku 3-fenilo-5-nitroindolo-1,2-dwukarboksyimidowego dodaje się do 25 ml etanolu i otrzymaną mieszaninę ogrzewa w ciągu 30 minut pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu wytworzone kryształy zbiera się przez odsączenie i uzyskuje 0,4 g 4-[2-benzoilo-4-chlorofenilo]-alofanianu etylu o temperaturze topnienia 202–203°C.

Otrzymany związek poddaje się hydrolizie przy zastosowaniu podobnej procedury jak opisana w przykładzie III i uzyskuje się 4-fenilo-6-nitro-2(1H)-

-chinazolinon o temperaturze topnienia powyżej 300°C.

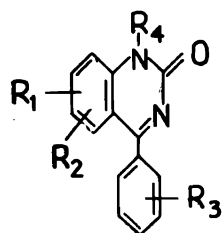
Produkt wyjściowy wytwarza się w następujący sposób: do zawiesiny 1,0 g 3-fenilo-5-nitroindolo-1,2-dwukarboksyimidku w 25 ml kwasu octowego wprowadza się mieszając mieszaninę ozonu i tlenu. Po upływie 2,5 godzin mieszanina reakcyjna przybiera postać roztworu. Mieszaninę ozonu i tlenu przepuszcza się przez roztwór w ciągu dodatkowej 1 godziny, otrzymany roztwór rozcieńcza wodą a utworzone kryształy zbiera przez odsączenie i suszy uzyskując ozonek 3-fenilo-5-nitro-indolo-1,2-dwukarboksyimidkowy o temperaturze topnienia 100°C (z rozkładem).

Zastrzeżenia patentowe

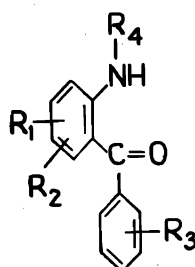
1. Sposób wytwarzania pochodnych chinazolinonu o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają niezależnie od siebie atom wodoru, atom chlorowca, grupę trójfluorometylową, grupę nitrową, niższy rodnik alkilowy lub niższy rodnik alkoksylowy, R_3 oznacza atom wodoru lub chlorowca, albo niższy rodnik alkilowy, zaś R_4 oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, grupę polichlorowcoalkilową lub cykloalkiloalkilową, **znamienny tym**, że poddaje się cyklizacji acylomocznikową pochodną o wzorze 3, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej określone znaczenie, a R_5 oznacza niższy rodnik alkoksylowy, rodnik benzoksyłowy, grupę karboksylową, grupę karbamylową lub niższą grupę alkoksykarbonylową.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że prowadzi się cyklizację przez ogrzewanie w obecności rozpuszczalnika takiego jak dwumetyloformamid, sulfotlenek dwumetylu i eter bis(2-metoksy)-dwuetylowy.

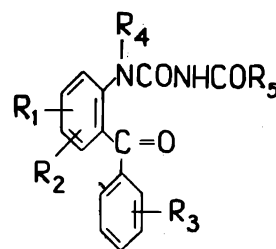
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że cyklizację prowadzi się przez hydrolizę w obecności alkalicznego wodorotlenku lub mineralnego kwasu.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3