

SCHWEIZERISCHE Eidgenossenschaft  
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(11) CH 696 542 A5

(51) Int. Cl.: C07D 401/04 (2006.01)  
C07D 209/46 (2006.01)

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) PATENTSCHRIFT

(21) Gesuchsnummer: 01201/03

(73) Inhaber:  
Siegfried Ltd, Untere Brühlstrasse 4  
4800 Zofingen (CH)

(22) Anmeldedatum: 09.07.2003

(72) Erfinder:  
WEBER, Beat, 4800 Zofingen (CH)  
Jay Steven Siegel, 8006 Zürich (CH)

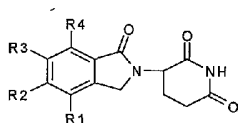
(24) Patent erteilt: 31.07.2007

(45) Patentschrift veröffentlicht: 31.07.2007

(74) Vertreter:  
Braun & Partner Patent-, Marken-, Rechtsanwälte,  
Reussstrasse 22  
4054 Basel (CH)

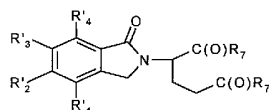
(54) Verfahren zur Herstellung von substituierten 2,6-Dioxopiperidin-3-yl-Verbindungen.

(57) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I):



(I)

worin einer der Substituenten R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> Nitro, Amino, oder -NHR<sub>5</sub>, oder -N(R<sub>5</sub>)R<sub>6</sub>; die verbleibenden drei Substituenten von R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1-4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1-4</sub>)-Alkoxy; R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> unabhängig voneinander (C<sub>1-4</sub>)-Alkyl, oder eine Schutzgruppe bedeuten, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel (II):



(II)

worin einer der Substituenten R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub>, R'<sub>4</sub> Nitro, oder -NHR<sub>5</sub>, oder -N(R<sub>5</sub>)R<sub>6</sub>; und die verbleibenden drei Substituenten von R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub> und R'<sub>4</sub> sowie R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> die oben angegebene Bedeutung haben; R<sub>7</sub> jeweils Amino oder -O<sup>-</sup> (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>), oder -OH, oder -O-Alkyl, oder lineares oder verzweigtes (C<sub>1-12</sub>)-Alkyl, bedeuten; für R<sub>7</sub> = -NH<sub>2</sub>: unter Abspaltung von NH<sub>3</sub>, oder für R<sub>7</sub>

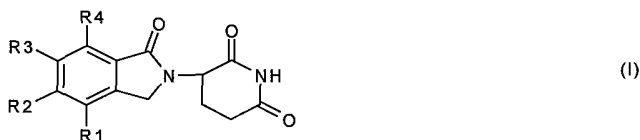
= -O<sup>-</sup>(NH<sub>4</sub><sup>+</sup>): unter Abspaltung von Wasser und NH<sub>3</sub>, oder für R<sub>7</sub> = -OH: in Gegenwart eines geeigneten Reagenzes wie Formamid oder Ammoniak unter Abspaltung von Wasser; oder für R<sub>7</sub> = -O-Alkyl: in Gegenwart eines geeigneten Reagenzes wie Formamid oder Ammoniak unter Abspaltung von Alkyl-OH, umgesetzt; und anschliessend gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> abspaltet.

**Beschreibung**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft die Herstellung von substituierten 2,6-Dioxopiperidin-3-yl-Verbindungen, insbesondere von substituierten 1-Oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindolverbindungen.

**[0002]** Substituierte 1-Oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindole sind bekannt, ebenso deren Verwendung als pharmazeutisch wirksame Verbindungen, insbesondere zur Reduktion von Zytokinen, z.B. des Tumornekrosefaktors- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ). Auch Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen sind bekannt. Es besteht jedoch das Bedürfnis, diese Verbindungen mit besser verfügbaren Ausgangsmaterialien sowie günstiger und reiner herstellen zu können.

**[0003]** Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I):



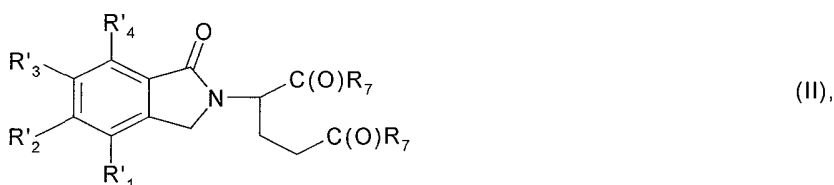
worin

einer der Substituenten  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $R_4$  Nitro ( $-\text{NO}_2$ ), Amino ( $-\text{NH}_2$ ), oder  $-\text{NHR}_5$ , oder  $-\text{N}(\text{R}_5)\text{R}_6$ ;

die verbleibenden drei Substituenten von  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $R_4$  unabhängig voneinander Wasserstoff, ( $\text{C}_{1-4}$ )-Alkyl oder ( $\text{C}_{1-4}$ )-Alkoxy;

$R_5$  und  $R_6$  unabhängig voneinander ( $\text{C}_{1-4}$ )-Alkyl, oder eine Schutzgruppe;

welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel (II):



worin

einer der Substituenten  $R'_1$ ,  $R'_2$ ,  $R'_3$  und  $R'_4$  Nitro ( $-\text{NO}_2$ ), oder  $-\text{NHR}_5$ , oder  $-\text{N}(\text{R}_5)\text{R}_6$ ; und die verbleibenden drei Substituenten von  $R'_1$ ,  $R'_2$ ,  $R'_3$  und  $R'_4$  sowie  $R_5$  und  $R_6$  die oben für  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $R_4$ , sowie  $R_5$  und  $R_6$  angegebenen Bedeutungen haben;

$R_7$  jeweils Amino ( $-\text{NH}_2$ ) oder  $-\text{O}^- (\text{NH}_4^+)$ , oder  $-\text{OH}$ , oder  $-\text{O}$ -Alkyl, worin Alkyl lineares oder verzweigtes ( $\text{C}_{1-12}$ )-Alkyl, bedeuten;

für  $R_7 = -\text{NH}_2$ : unter Abspaltung von  $\text{NH}_3$ , oder für  $R_7 = -\text{O}^- (\text{NH}_4^+)$ : unter Abspaltung von Wasser und  $\text{NH}_3$ , oder

für  $R_7 = -\text{OH}$  in Gegenwart eines geeigneten Reagenzes wie Formamid oder Ammoniak unter Abspaltung von Wasser; oder für  $R_7 = -\text{O}$ -Alkyl: in Gegenwart eines geeigneten Reagenzes wie Formamid oder Ammoniak unter Abspaltung von Alkyl-OH umsetzt; und anschliessend gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen  $R_5$  und  $R_6$  abspaltet.

**[0004]**  $R_1$  oder  $R_2$ , vorzugsweise  $R_1$ , bedeuten vorzugsweise Nitro oder  $-\text{NHR}_5$ , vorzugsweise Nitro.

Vorzugsweise bedeuten  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  und  $R_6$  unabhängig voneinander Wasserstoff.

**[0005]**  $R_5$  und  $R_6$  als Schutzgruppe bedeuten unabhängig voneinander vorzugsweise Trialkylsilyl, Alkyloxycarbonyl oder Phenylloxycarbonyl, vorzugsweise Boc (= tert.-Butyloxycarbonyl); oder Trialkylsilyl.

$R'_1$  oder  $R'_2$ , vorzugsweise  $R'_1$ , bedeuten vorzugsweise Nitro.

$-\text{NHR}_5$  oder  $-\text{N}(\text{R}_5)\text{R}_6$ . Vorzugsweise bedeutet  $R'_1$  Nitro.

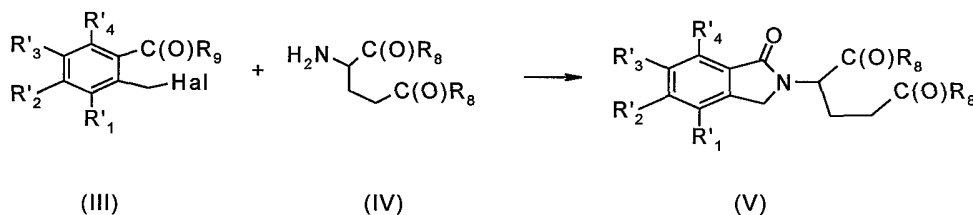
$R_7$  bedeutet vorzugsweise Amino ( $-\text{NH}_2$ ) oder Methoxy.

**[0006]** Bevorzugt ist die Herstellung von in 4-Stellung substituierten 1-Oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl) isoindolverbindungen, insbesondere von 1-Oxo-4-nitro-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindol [auch als 3-(4-Nitro-1-oxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion bezeichnet] und 1-Oxo-4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindol [auch als 3-(4-Amino-1-oxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion bezeichnet].

**[0007]** Die Reaktionsbedingungen für die erfindungsgemässe Umsetzung der Ausgangsmaterialien ist aus analogen Reaktionen bekannt. Bedeutet  $R_7$  Amino ( $-\text{NH}_2$ ), so erhitzt man die Verbindung der Formel (II) vorzugsweise in einem hochsiedenden Lösungsmittel, wie beispielsweise Formamid, oder in Substanz auf eine Temperatur im Bereich von  $80^\circ\text{C}$  bis  $180^\circ\text{C}$ , vorzugsweise  $160^\circ\text{C}$  bis  $170^\circ\text{C}$ , wobei sich Ammoniak abspaltet. Durch Zusetzen von Wasser fällt dann das Produkt aus und kann abfiltriert werden.

**[0008]** Bedeutet  $R_7 = -\text{O}$ -Alkyl, so wird die Verbindung in Gegenwart einer Aminquelle, vorzugsweise Formamid auf eine Temperatur im Bereich von  $80^\circ\text{C}$  bis  $180^\circ\text{C}$ , vorzugsweise  $160^\circ\text{C}$  bis  $170^\circ\text{C}$  erhitzt, wobei sich Ammoniak abspaltet. Durch Zusetzen von Wasser fällt dann das Produkt aus und kann abfiltriert werden.

**[0009]** Die Verbindung der allgemeinen Formel (II) stellt man her, indem man zuerst eine Verbindung der allgemeinen Formel (III) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (IV) zur Verbindung der allgemeinen Formel (V) umsetzt:



worin die Substituenten  $R'_1$ ,  $R'_2$ ,  $R'_3$ ,  $R'_4$  die für die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) angegebenen Bedeutungen haben;

Hal Halogen, vorzugsweise Chlor;

$R_8$  ( $C_{1-4}$ )-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy;

$R_9$  ( $C_{1-4}$ )-Alkoxy oder Halogen, vorzugsweise Methoxy, bedeuten; und anschliessend die Substituenten  $R_8$  in Substituenten  $R_7$  der Verbindung der Formel (II) umwandelt.

**[0010]** Die Umwandlung der Substituenten  $R_8$  in Substituenten  $R_7$  der Verbindung der Formel (II) (für  $R_7 = \text{Amino}$ ) geschieht dadurch, dass man die Verbindung der allgemeinen Formel (V) mit Ammoniak oder einem Alkaliamid in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise bei Raumtemperatur, behandelt.

**[0011]** Die Reaktionsbedingungen für die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formeln (I), (II) und (V) sind aus analogen Reaktionen bekannt. Bedeutet beispielsweise  $R_1$  oder  $R_2$  Nitro, so kann im Weiteren die entsprechende Aminoverbindung mittels Hydrierung gewonnen werden.

**[0012]** Die Schutzgruppen  $R_5$  und  $R_6$  entfernt man vorzugsweise durch Behandlung mit einer geeigneten Säure, beispielsweise mit Ameisensäure, Essigsäure und/oder Trifluoressigsäure, vorzugsweise mit Ameisensäure. Methoden für die Isolierung der einzelnen Verbindungen, beispielsweise der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) aus dem Reaktionsgemisch sowie für deren weitere Reinigung sind dem Fachmann bekannt.

**[0013]** Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (III) und (IV) sind an sich bekannt.

**[0014]** In diesem Sinne betrifft die vorliegende Erfindung auch ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I), welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man

- eine Verbindung der allgemeinen Formel (III) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (IV) zur Verbindung der allgemeinen Formel (V) umsetzt;
- die Verbindung der allgemeinen Formel (V) in eine Verbindung der Formel (II) umwandelt;
- für  $R_7 = -\text{NH}_2$ : die Verbindung der allgemeinen Formel (II) unter Abspaltung von  $\text{NH}_3$  erhitzt; oder
- für  $R_7 = -\text{O-Alkyl}$ : die Verbindung der allgemeinen Formel (II) in Gegenwart eines geeigneten Reagens unter Abspaltung von  $R_7$  umsetzt, und
- gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen  $R_5$  und  $R_6$  abspaltet.

**[0015]** Dabei ist es erfindungsgemäss nicht immer nötig, die Verbindung der Formel (II) aus dem Reaktionsgemisch zu isolieren. Es ist möglich aus der Verbindung der Formel (V) die Verbindung der Formel (I) direkt herzustellen, wobei die Verbindung der Formeln (II) intermediär gebildet wird.

**[0016]** Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

#### Beispiel 1

**[0017]** [Herstellung von 2-(4-Nitro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pentandioic acid dimethyl ester, Verbindung der Formel (V)]

**[0018]** In 100 ml Acetonitril werden 11 g (0.04 mol) 2-Brommethyl-3-nitro-benzoesäure-methylester, 8 g (0.045 mol) Glutaminsäure-dimethylester und 5 g Natriumhydrogencarbonat über Nacht am Rückfluss erhitzt. Die Suspension wird anschliessend im Vakuum eingedampft und mit Toluol und Wasser versetzt. Die Toluol-Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen und erneut im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird aus 30 g Isopropanol kristallisiert. Man erhält 10.5 g (78% der Theorie) der Verbindung 2-(4-Nitro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pentandioic acid dimethyl ester.

**[0019]** H-NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.50 (1 H, d), 8.18 (1 H, d), 7.82 (1 H, t), 5.05 (2H, s breit), 4.0–3.95 (1 H, m), 3.77 (3H, s) 3.60 (3H, s), 2.55–2.2 (4H, m).

#### Beispiel 2

**[0020]** [Herstellung von 2-(4-Nitro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pentandioic acid diamine, Verbindung der Formel (II)]

## CH 696 542 A5

**[0021]** In 15 ml eines 1:1 Gemisches aus Ammoniak (25%) und Methanol werden 3.5 g der in Beispiel 1 hergestellten Verbindung [2-(4-Nitro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pentandioic acid dimethyl ester] bei Raumtemperatur über Nacht verrührt. Die Suspension wird mit einer Nutsche filtriert und der abfiltrierte Feststoff mit Methanol gewaschen und anschließend getrocknet. Es resultieren 2 g der Verbindung 2-(4-Nitro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pentandioic acid diamine.

**[0022]** H-NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.51 (1 H, d), 8.20 (1 H, d), 7.85 (1 H, t), 7.7 (1 H, s breit), 7.3 (2H, s breit), 6.8 (1 H, s breit), 5.25–4.65 (3H, m), 2.25–1.95 (4H, m).

### Beispiel 3

**[0023]** [Herstellung von 3-(4-Nitro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion, Verbindung der Formel (I)]

**[0024]** In 5 ml Formamid werden 1.3 g der in Beispiel 2 hergestellten Diamin-Verbindung auf 160–170°C erwärmt, wobei sich Ammoniak abspaltet. Nach erfolgter Reaktion wird die Reaktionsmischung gekühlt und mit 25 ml Wasser versetzt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Es werden 0.7 g der Verbindung 3-(4-Nitro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion erhalten.

### Beispiel 4

**[0025]** [Herstellung von 3-(4-Nitro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dion]

**[0026]** In 5 ml Formamid werden 1.3 g der in Beispiel 1 hergestellten Verbindung 2-(4-Nitro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pentandioic acid dimethyl ester auf 160–170°C erwärmt. Nach erfolgtem Umsatz wird die Reaktionsmischung gekühlt und mit 25 ml Wasser versetzt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Es werden 0.8 g der Verbindung 3-(4-Nitro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dion erhalten.

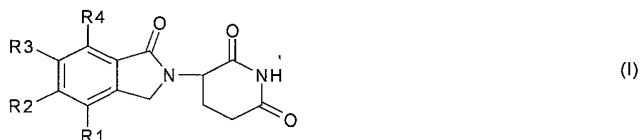
### Beispiel 5

**[0027]** [Herstellung von 3-(4-Nitro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione, Verbindung der Formel (I)]

**[0028]** In flüssigem Ammoniak werden 0.6 g Natrium zu Natriumamid umgesetzt. Dieser Mischung wird eine Lösung aus 3 g der in Beispiel 1 hergestellten Verbindung [2-(4-Nitro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pentandioic acid dimethyl ester] in 35 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht auf Raumtemperatur aufwärmen gelassen. Die Suspension wird in 50 ml Methanol aufgenommen, klar filtriert und im Vakuum zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird aus Isopropanol kristallisiert. Man erhält 0.5 g der Verbindung 3-(4-Nitro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione.

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I):

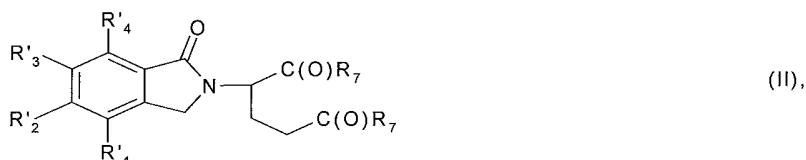


worin

einer der Substituenten  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $R_4$  Nitro ( $-\text{NO}_2$ ), Amino ( $-\text{NH}_2$ ), oder  $-\text{NHR}_5$ , oder  $-\text{N}(\text{R}_5)\text{R}_6$ ;

die verbleibenden drei Substituenten von  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $R_4$  unabhängig voneinander Wasserstoff, ( $\text{C}_{1-4}$ )-Alkyl oder ( $\text{C}_{1-4}$ )-Alkoxy;

$R_5$  und  $R_6$  unabhängig voneinander ( $\text{C}_{1-4}$ )-Alkyl, oder eine Schutzgruppe, bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel (II):



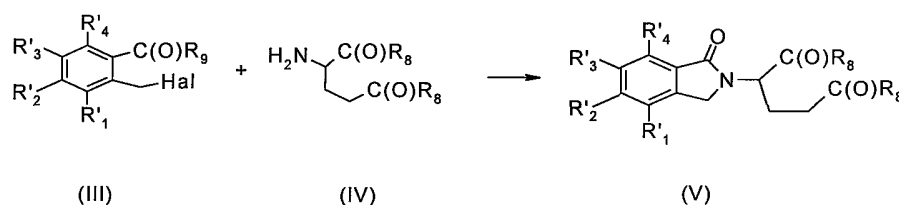
worin

einer der Substituenten  $R'_1$ ,  $R'_2$ ,  $R'_3$ ,  $R'_4$  Nitro ( $-\text{NO}_2$ ), oder  $-\text{NHR}_5$ , oder  $-\text{N}(\text{R}_5)\text{R}_6$ ; und die verbleibenden drei Substituenten von  $R'_1$ ,  $R'_2$ ,  $R'_3$  und  $R'_4$  sowie  $R_5$  und  $R_6$  die oben für  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $R_4$ , sowie  $R_5$  und  $R_6$  angegebenen Bedeutungen haben;

$R_7$  jeweils Amino ( $-\text{NH}_2$ ) oder  $-\text{O}^- (\text{NH}_4^+)$ , oder  $-\text{OH}$ , oder

-O-Alkyl, worin Alkyl lineares oder verzweigtes (C<sub>1-12</sub>)-Alkyl, bedeuten;  
für R<sub>7</sub> = -NH<sub>2</sub>: unter Abspaltung von NH<sub>3</sub>, oder  
für R<sub>7</sub> = -O<sup>-</sup> (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>): unter Abspaltung von Wasser und NH<sub>3</sub>, oder  
für R<sub>7</sub> = -OH: in Gegenwart eines geeigneten Reagenzes wie Formamid oder Ammoniak unter Abspaltung von Wasser; oder  
für R<sub>7</sub> = -O-Alkyl: in Gegenwart eines geeigneten Reagenzes wie Formamid oder Ammoniak unter Abspaltung von Alkyl-OH, umgesetzt; und anschliessend gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> abspaltet.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R<sub>1</sub> oder R<sub>2</sub>, vorzugsweise R<sub>1</sub>, Nitro oder -NHR<sub>5</sub>, vorzugsweise Nitro, bedeuten.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> unabhängig voneinander Wasserstoff bedeuten.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> als Schutzgruppe unabhängig voneinander Trialkylsilyl, Alkylloxycarbonyl oder Phenylloxycarbonyl, vorzugsweise Boc oder Trialkylsilyl, bedeuten.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass R'<sub>1</sub> oder R'<sub>2</sub>, vorzugsweise R'<sub>1</sub>, Nitro, -NHR<sub>5</sub> oder -N(R<sub>5</sub>)R<sub>6</sub>, vorzugsweise Nitro, bedeuten.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass R<sub>7</sub> Amino oder Methoxy bedeutet.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (I) eine in 4-Stellung substituierte 1-Oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindolverbindungen, vorzugsweise 1-Oxo-4-nitro-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindol, oder 1-Oxo-4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)isoindol bedeutet.
8. Verfahren nach Anspruch 1, worin R<sub>7</sub> Amino bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung der Formel (II) in einem hochsiedenden Lösungsmittel, vorzugsweise Formamid, oder in Substanz auf eine Temperatur im Bereich von 80°C bis 180°C, vorzugsweise 160°C bis 170°C, erhitzt.
9. Verfahren nach Anspruch 1, worin R<sub>7</sub> = -O-Alkyl bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung der Formel (II) in Gegenwart einer Aminquelle, vorzugsweise Formamid auf eine Temperatur im Bereich von 80°C bis 180°C, vorzugsweise 160°C bis 170°C erhitzt.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass man die Schutzgruppen R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> durch Behandlung mit einer geeigneten Säure, vorzugsweise mit Ameisensäure, Essigsäure und/oder Trifluoressigsäure, vorzugsweise mit Ameisensäure, entfernt.
11. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel (II) als Ausgangsstoff für das Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel (III) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (IV) zur Verbindung der allgemeinen Formel (V) umsetzt:



worin die Substituenten R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub>, R'<sub>4</sub> die für die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) angegebenen Bedeutungen nach Anspruch 1 haben;  
Hal Halogen, vorzugsweise Chlor;  
R<sub>8</sub> (C<sub>1-4</sub>)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy; und  
R<sub>9</sub> (C<sub>1-4</sub>)-Alkoxy oder Halogen, vorzugsweise Methoxy,  
bedeuten; und anschliessend die Substituenten R<sub>8</sub> in Substituenten R<sub>7</sub> der Verbindung der Formel (II) umwandelt.

12. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass man
  - (a) eine Verbindung der allgemeinen Formel (III) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (IV) zur Verbindung der allgemeinen Formel (V) umsetzt;
  - (b) die Verbindung der allgemeinen Formel (V) in eine Verbindung der Formel (II) umwandelt;
  - (c) für R<sub>7</sub> = -NH<sub>2</sub>: die Verbindung der allgemeinen Formel (II) unter Abspaltung von NH<sub>3</sub> erhitzt; oder
  - (d) für R<sub>7</sub> = -O-Alkyl: die Verbindung der allgemeinen Formel (II) in Gegenwart eines geeigneten Reagens unter Abspaltung von R<sub>7</sub> umgesetzt, und
  - (e) gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> abspaltet.