



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 216**

51 Int. Cl.:
C07D 489/08 (2006.01)
C07D 489/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06770920 .4**
96 Fecha de presentación : **22.05.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1893616**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.03.2008**

54 Título: **Una ruta de síntesis de 14-hidroxil-opiáceos a través de 1-halo-tebaína o análogos.**

30 Prioridad: **16.06.2005 US 691184 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.04.2011

73 Titular/es: **MALLINCKRODT, Inc.**
675 McDonnell Boulevard P.O. Box 5840
St. Louis Missouri 63134, US

72 Inventor/es: **Wang, Peter, Xianqi;**
Moser, Frank, W.;
Cantrell, Gary, L.;
Magparangalan, Daniel, P. y
Bao, Jian

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 357 216 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

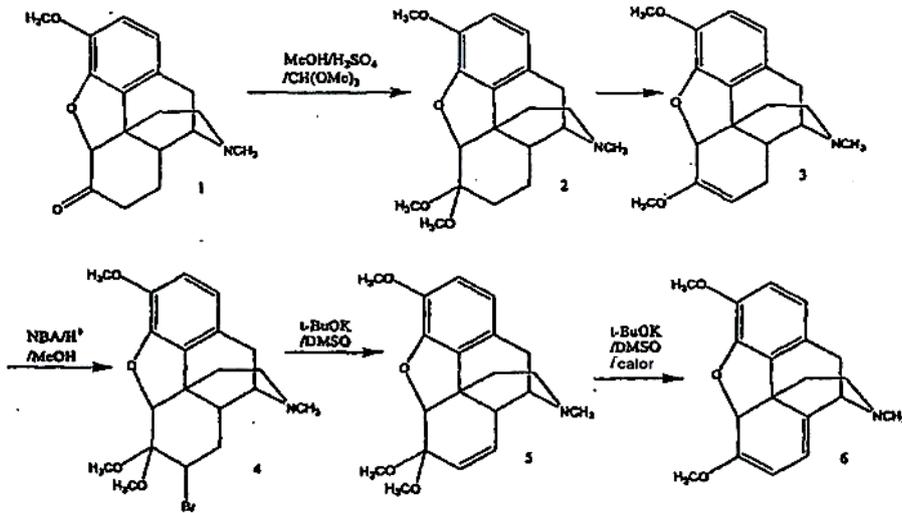
La presente invención se refiere a un método para la producción 14 hidroxil-opiáceos, y más particularmente a un método para producir 14-hidroxil-opiáceos a través de derivados de 1-halo-nortebaína.

Un ejemplo de un 14 hidroxil-opiáceo es la oxycodona. La oxycodona es un agonista opioide semisintético que se usa como una alternativa a la morfina para controlar el dolor agudo severo postoperatorio o el dolor por cáncer. La oxycodona se produce comercialmente en la actualidad en dos etapas a partir de tebaína que se extrae de una fuente natural o sintéticamente derivada de un producto natural. La tebaína sintética se prepara en al menos tres etapas a partir de hidrocodona que se genera en dos etapas a partir de codeína.

En términos más generales, los métodos convencionales para producir 14 hidroxil-opiáceos implican típicamente métodos sintéticos de varias etapas que son costosos e ineficaces. Los intentos por mejorar la eficacia han incluido el uso de oxidantes de metales de transición tal como tetróxido de rutenio, óxido de manganeso (IV), y compuestos de cobalto catalíticos con oxígeno o aire sobre codeína o derivados de morfina seguido de reducción de la 14-hidroxil-codeínona resultante. En general, estos métodos oxidativos dan como resultado un bajo rendimiento en parte por el difícil aislamiento de las mezclas complejas de subproductos en las sales inorgánicas que quedan, y conlleva una poca reproducibilidad.

También se han intentado métodos enzimáticos de conversión, pero estos métodos, debido a las bajas concentraciones de sustrato opiáceo en el medio de reacción y cinéticas lentas, son costosos y difíciles de escalar.

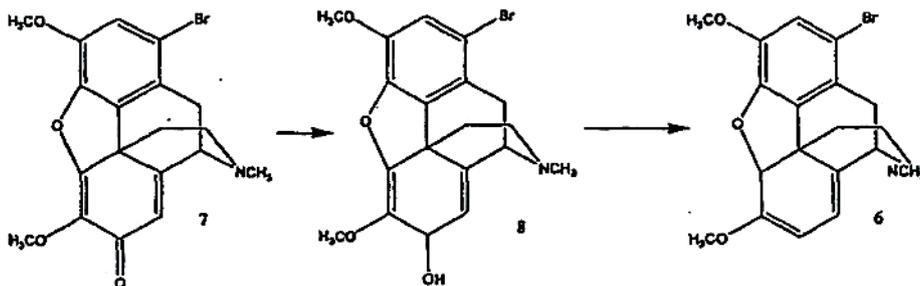
La ruta convencional para preparar tebaína está descrita en la bibliografía tal como sigue:



Ruta convencional para preparar tebaína

Esquema 1

Similarmente, según se informa la 1-bromotebaína ha sido sintetizada a partir de la Fórmula 7 tal como sigue:



Esquema 2

Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft, 1924, volume 57, páginas 1404 a 1423, describe los factores que influyen en la reducción de bromocodona.

5 El documento WO 01/29047 describe un método para la preparación de oxycodona, y sus sales, a partir de codeína, comprendiendo dicho método la oxidación de codeína a codeínona, formación de derivado dienolsilil-éter de codeínona en una base amina fuerte, oxidación del derivado dienolsilil-éter usando ácido peracético, e hidrogenación del producto resultante 14-hidroxicodeínona.

10 El documento WO 2004/108090 describe un procedimiento para fabricar oxycodona. El procedimiento de fabricación implica las siguientes etapas: (a) se convierte la codeína o la sal de codeína (p.ej. fosfato de codeína) en el intermedio N-carboalcoxi- o N-carboariloxinorcodeína; (b) el intermedio N-carboalcoxi- o N-carboariloxinorcodeína resultante de la etapa (a) se oxida para dar el intermedio N-carboalcoxi- o N-carboariloxinorcodeínona; (c) el intermedio N-carboalcoxi- o N-carboariloxinorcodeínona resultante de la etapa (b) se enoliza con una base y el enolato resultante es entonces metilado para dar el intermedio N-carboalcoxi- o N-carboariloxinortebaína; (d) el intermedio N-carboalcoxi- o N-carboariloxinortebaína resultante de la etapa (c) se reduce para dar tebaína; (e) la tebaína resultante de la etapa (d) se oxida para dar el intermedio 14-hidroxicodeínona; y (f) el intermedio 14-hidroxicodeínona resultante de la etapa (e) se hidrogena para dar oxycodona.

El documento WO 03/018588 describe un procedimiento para la preparación de un derivado 14-hidroxinormorfina que comprende una reacción con un oxidante de cobalto (II) en presencia de una base suave y aire u oxígeno como el cooxidante.

20 Por tanto, existe una necesidad de un método mejorado de conversión que sea fácilmente escalable y económico para propósitos de fabricación.

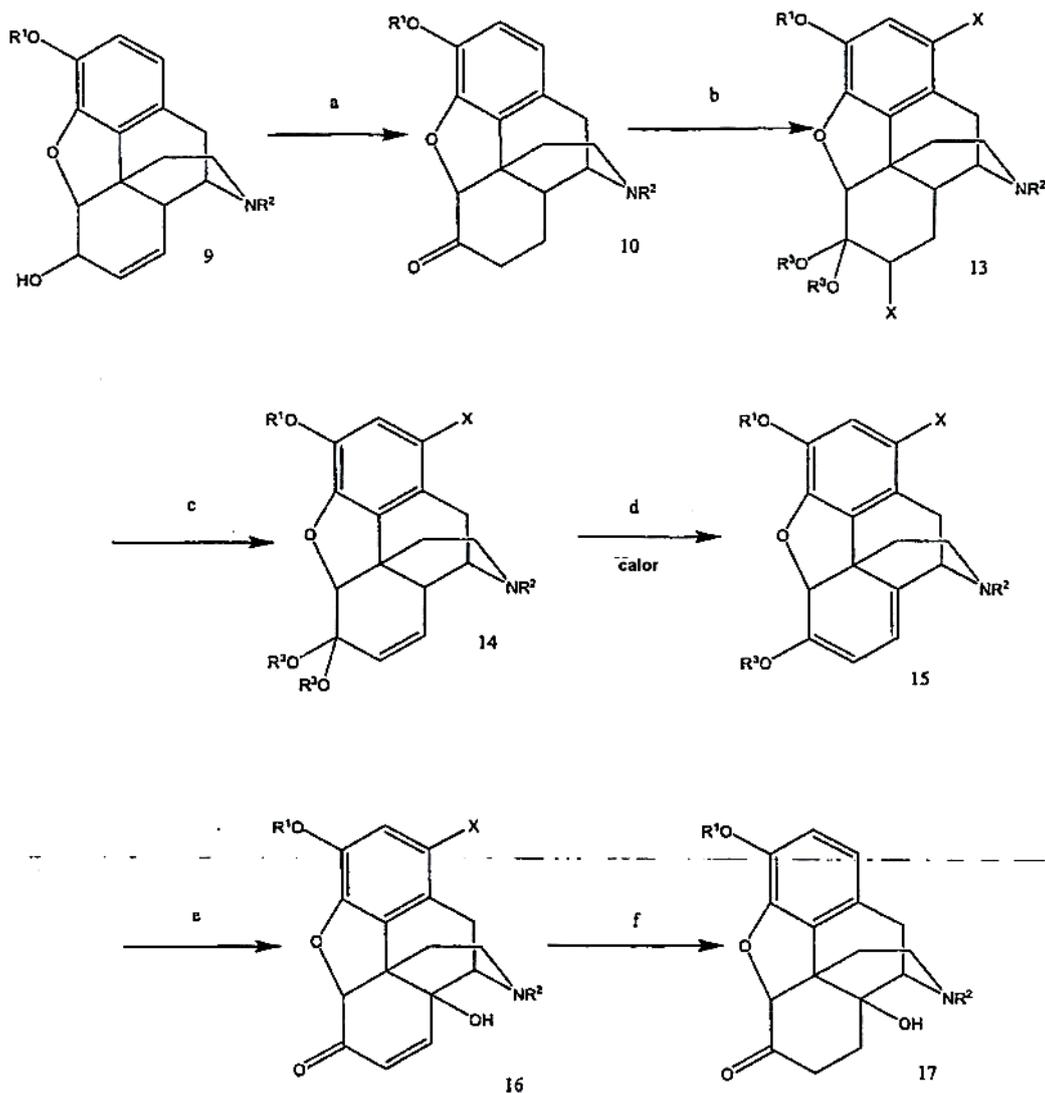
SUMARIO DE LA INVENCION

25 Un aspecto de la presente invención es proporcionar una alternativa totalmente sintética para el uso de tebaína derivada naturalmente y rutas más eficaces para la preparación de productos opiáceos 14-hidroxiados incluidos, sin ser limitantes, oxycodona, oximorfona, naloxona, nalmefeno, nalbufina, naltrexona y el producto intermedio útil noroximorfona. Por tanto, la presente invención proporciona el método de la reivindicación 1.

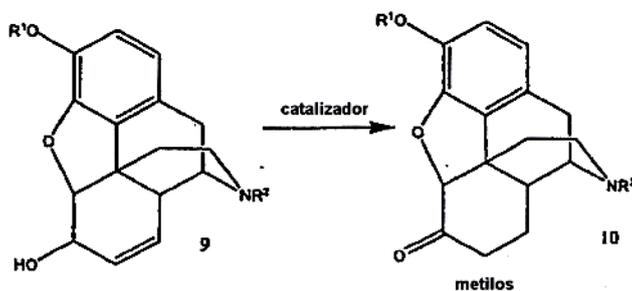
30 Un aspecto de la presente invención utiliza un complejo de metal de transición de fórmula $[M(PR^4R^5R^6)_nX_m]_p$; en el que M es un metal de transición del Grupo VIII; R^4 , R^5 y R^6 se eligen entre el grupo que consiste en alquilo, arilo, alcoxilo, fenoxilo y sus combinaciones; X es un haluro o un anión; n es 1, 2, 3 ó 4; m es 1 ó 2; y p es al menos 1.

DESCRIPCION DETALLADA

35 En una realización ilustrativa de la presente invención, se proporciona un método para la conversión de 14-hidroxi-opiáceos a través de derivados de 1-halo-tebaína, tal como se muestra en el Esquema 3, a continuación.



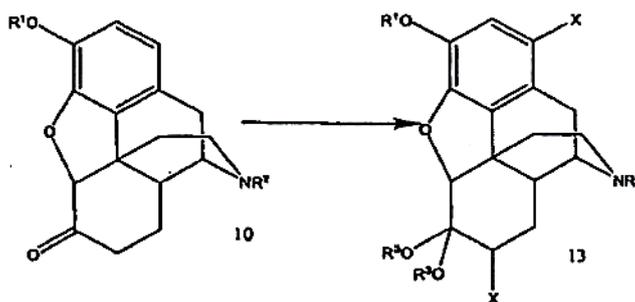
La etapa a) es la preparación de una composición de acuerdo con la Fórmula 10 en una síntesis en un solo matraz a partir de una composición de acuerdo con la Fórmula 9,



- 5 en la que R^1 es H, metilo, un bencilo, un bencilo sustituido, un arilo, un acilo, un alcoxicarbonilo, o tetrahidropiraniilo;
- R^2 es H, metilo, un grupo bencilo, un grupo arilo, un grupo acilo, un grupo formilo, o un alcoxicarbonilo, o un alquilamidocarbonilo; y
- 10 R^3 es un grupo alquilo, incluido, sin ser limitante, un grupo alquilo C_1 - C_6 derivado de un alcohol incluido, sin ser limitante, metanol, etanol, n-propanol, y n-butanol, un grupo arilo o un grupo acilo.

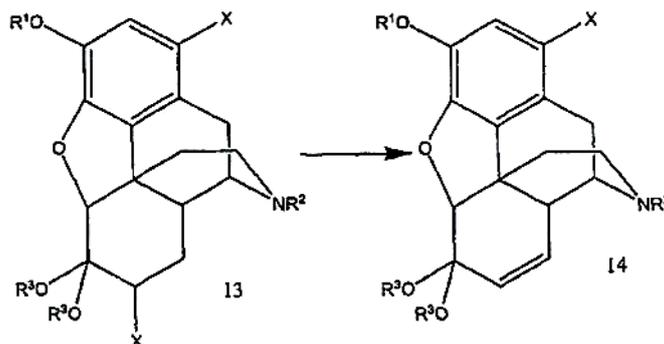
En esta realización de la presente invención se convierte catalíticamente una composición de Fórmula 9 en un composición Fórmula 10 en presencia de al menos un complejo de metal de transición de fórmula $[M(PR^4R^5R^6)_nX_m]_p$; en el que M es un metal de transición del Grupo VIII; R^4 , R^5 y R^6 se eligen entre el grupo que consiste en alquilo, arilo, alcoxilo, fenoxilo y sus combinaciones, X es un haluro o un anión; n es 1, 2, 3 ó 4; m es 1 ó 2; y p es al menos 1. Los catalizadores de la presente invención son el tema de discusión de la solicitud de patente de EE.UU. 2006/0074239, registrada el 5 de Noviembre del 2003.

La etapa b) del Esquema total 3 es el único ejemplo conocido de la conversión de una composición de acuerdo con la Fórmula 9 en una composición de acuerdo con la Fórmula 13 en una reacción en un solo matraz. La etapa b) comprende la ejecución de la etapa a) seguida de la halogenación de la composición resultante de acuerdo con la Fórmula 10 con al menos un reactivo halogenante en al menos un disolvente prático en presencia de $R^7C(OR^3)_3$ en al menos un ácido para formar una composición de acuerdo con la Fórmula 13;



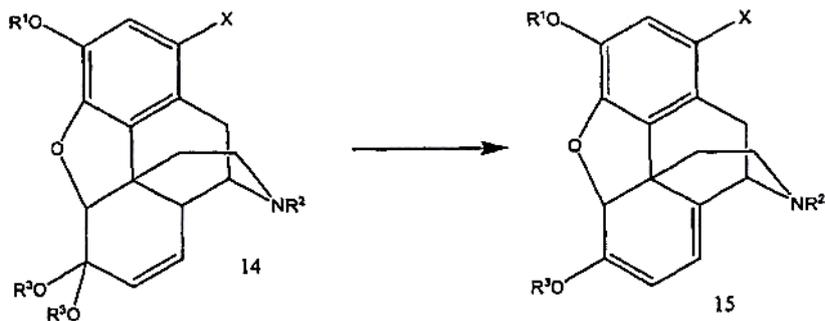
R puede elegirse entre H, alquilo o alcoxi y el ácido es un ácido débil o fuerte capaz de dar como resultado la conversión deseada. Los ácidos o ácidos de Lewis adecuados incluyen, sin ser limitantes, ácido sulfúrico (H_2SO_4), ácido fosfórico (H_3PO_4), ácido metanosulfónico ($MeSO_3H$), ácido p-toluensulfónico, ácido trifluoroacético, ácido trifluorometanosulfónico, cloruro de hidrógeno (HCl), bromuro de hidrógeno (HBr), ácido tetrafluoroborónico (HBF_4) y sus mezclas o ácidos de Lewis, BF_3 , PCl_5 o $POCl_3$. Se puede usar un reactivo halogenante adecuado tal como se conoce en la técnica. Los reactivos halogenantes adecuados incluyen, sin ser limitantes, cloro (Cl_2), bromo (Br_2), N-bromoacetamida (NBA), N-bromosuccinimida (NBS), 1,3-dibromo-5,5-metilhidantoína (DBDMH) 1,3-dicloro-5,5-metilhidantoína (DCDMH), N-clorosuccinimida (NCS), tribromuro de piridinio. Las halogenaciones se llevan a cabo en un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes. Los disolventes adecuados incluyen, sin ser limitantes, cloroformo, diclorometano, acetonitrilo, metanol, chlorobenceno y sus mezclas.

La etapa c) comprende hacer reaccionar la composición de acuerdo con la Fórmula 13 con menos de aproximadamente dos equivalentes de al menos una base para formar una composición de acuerdo con la Fórmula 14;



Las bases adecuadas incluyen, sin ser limitantes, sales de alcóxidos, hidróxidos, amidas, fluoruro anhidro y carbonato. En algunas realizaciones preferidas, se puede usar un agente de transferencia de fase para facilitar el transporte de la base inorgánica al medio de reacción y aumentar la basicidad del anión. Tal agente de transferencia de fase incluye, sin ser limitante, éter 18-corona-6, sales de tetraalquilamonio, sales de piridinio, sales de imidazol, sales de N,N-dialquilaminopiridinio, y análogos sustituidos.

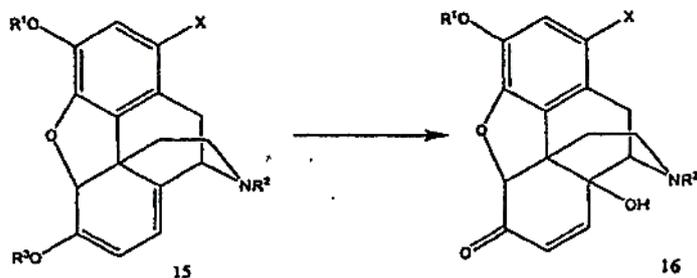
La etapa d) implica el calentamiento de la composición de acuerdo con la Fórmula 14 en presencia de al menos un ácido para formar una composición de acuerdo con la Fórmula 15;



5 La conversión de la Fórmula 14 en la Fórmula 15 ocurre en presencia de un ácido o un ácido de Lewis elegido entre el grupo que incluye, sin ser limitante, ácido acético glaciar (HOAc), ácido fórmico (HCO₂H), ácido n-propanoico, RCO₂H, en el que R es alquilo, o arilo, metanosulfónico (MeSO₃H), ácido p-toluensulfónico, ácido trifluoroacético (CF₃CO₂H), ácido fosfórico, ácido sulfúrico, PCl₅ y POCl₃. Las combinaciones de un ácido con un disolvente prático deberían evitarse en esta etapa ya que la hidrólisis hacia el subproducto tipo codeína se minimiza o se previene. Hay que notar que en presencia de una base además de un calentamiento prolongado, se han observado significantes pérdidas de Fórmula 15.

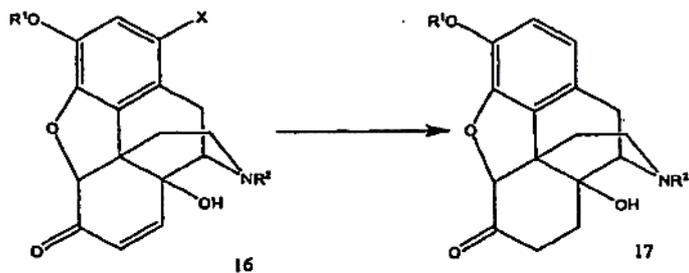
10 Como ilustración de otro aspecto de la posibilidad de estas invenciones, se prepara una composición de Fórmula 15 en un solo matraz a partir de una composición de Fórmula 13. En este texto, "un solo matraz" significa que se refiere a más de una transformación química llevada a cabo en un único reactor de fabricación antes del aislamiento de un intermedio o producto.

15 La etapa e) de reacción del Esquema 1 comprende la oxidación de una composición de acuerdo con la Fórmula 15 con al menos un agente oxidante para formar una composición de acuerdo con la Fórmula 16;



20 Los agentes oxidantes incluyen, sin ser limitantes, una disolución de peróxido de hidrógeno, ácido peroxiacético, ácido 3-cloroperoxibenzoico, RCO₃H (R es H, un alquilo, o un arilo) u opcionalmente la preparación *in situ* de peroxiacido usando un ácido carboxílico y peróxido de hidrógeno.

La etapa f) del Esquema 3 describe la reducción de la composición de acuerdo con la Fórmula 16 con al menos un agente reductor para formar la composición de acuerdo con la Fórmula 17;



25 El agente reductor incluye un agente reductor elegido entre una combinación de hidrógeno presurizado o ácido fórmico y un catalizador soportado sobre un metal elegido entre M/C, en el que M es Pd, Pt, Ru, o Rh y C es carbono.

Estas invenciones, tal como se ilustran en el Esquema 3 y se describen anteriormente proporcionan una opción totalmente sintética para el uso de tebaína derivada naturalmente y rutas más eficaces para la preparación de un huésped de productos opiáceos 14-hidroxiados; por ejemplo, oxycodona, oximorfona, naloxona y naltrexona.

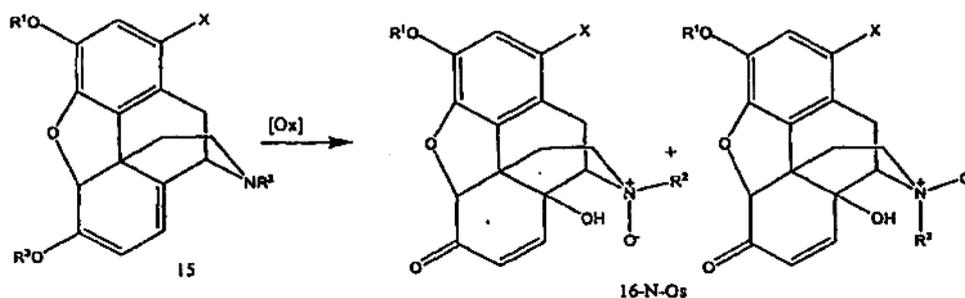
5 En otra realización de la presente invención, se proporciona un método en un solo matraz para la conversión de una composición de acuerdo con la Fórmula 9 en una composición de acuerdo con la Fórmula 13, tal como se ha descrito en detalle anteriormente.

10 En otra realización más de la presente invención, se proporciona un método en un solo matraz para la conversión de una composición de acuerdo con la Fórmula 13 en una composición de acuerdo con la Fórmula 15.

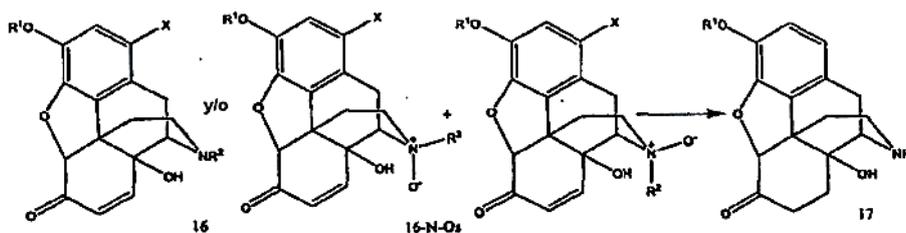
En otra realización más de la presente invención, se proporciona un método en un solo matraz para la conversión de una composición de acuerdo con la Fórmula 13 en una composición de acuerdo con la Fórmula 16.

15 En otra realización más de la presente invención, se proporciona un método en un solo matraz para la conversión de una composición de acuerdo con la Fórmula 14 en una composición de acuerdo con la Fórmula 17.

Una composición de acuerdo con la Fórmula 15 puede ser oxidada para formar N-óxidos de acuerdo con la Fórmula 16-N-Os;

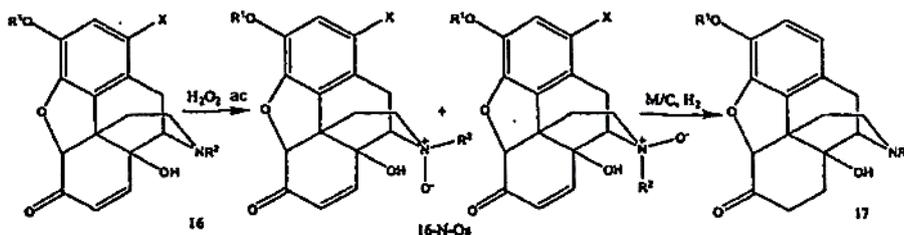


20 Una composición de acuerdo con la Fórmula 16 o una composición de acuerdo con la Fórmula 16-N-Os puede convertirse en una composición de acuerdo con la Fórmula 17, al reducir la composición de acuerdo con la Fórmula 16 o Fórmula 16-N-Os o una de sus sales con al menos un agente reductor para formar la composición de acuerdo con la Fórmula 17;

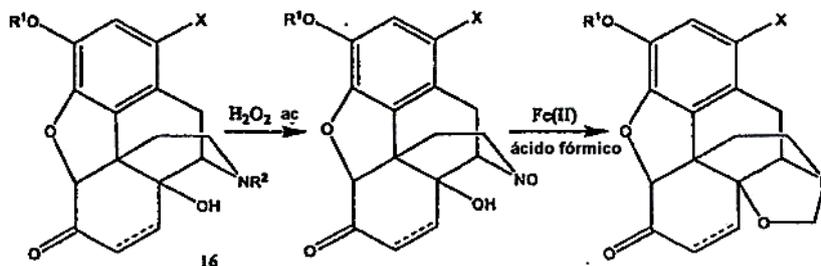


25 en el que R¹ es H, un grupo bencilo, un grupo arilo, un grupo acilo, un grupo alcoxicarbonilo, o un grupo tetrahidropiraniilo y R² es H, un grupo bencilo, un grupo arilo y un grupo acilo.

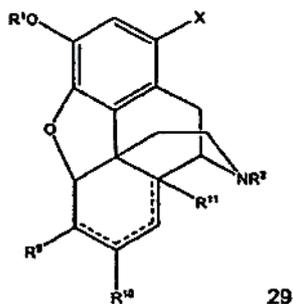
30 Hay que notar que dependiendo de las condiciones, cuando R¹ es grupo bencilo, la reducción puede llevar a la eliminación del bencilo en H. Si los N-óxidos se tratan con ciertos iones metálicos como Fe(II/III) cuando R² es metilo, ocurre una reacción de Polonovski no clásica modificada dando el análogo de norhalotebaína con grupo NH (para N-desmetilaciones) tal como se hace referencia en el artículo JOC Vol.68, No. 25 (2003) 9847. A pH neutro, la oxidación de los análogos de 1-halotebaínas darán los correspondientes N-óxidos con alto rendimiento. Más oxidación con perácidos proporciona los derivados N-óxido de 14-hidroxicodeína donde R² puede ser de las listas mencionadas. Alternativamente, la 14-hidroxicodeína puede ser oxidada separadamente usando peróxido de hidrógeno en sus
35 correspondientes N-óxidos, en este caso, derivados de 1-halo-14-hidroxicodeína con R's de las listas mencionadas.



5 Se ha descrito en la técnica que cuando se tratan nor-N-óxidos con Fe(II) en ácido fórmico proporciona el compuesto oxazolidina. La oxazolidina puede hidrolizarse hacia el nor-compuesto por lo que puede actuar como grupo protector de nitrógeno. Algunas composiciones de la presente invención podrían reaccionar de forma similar cuando R² es un hidrógeno (H). Un ejemplo de la reacción es el siguiente:



Los nuevos intermedios de Fórmulas 10 a 16 se dan en la Fórmula general 29, a continuación:



- 10 donde R¹ es H, CH₃, PhCH₂, R⁸CO, F⁸OCO o THP;
 R² es H, CH₃, PhCH₂, CHO, R⁶CO, R⁸OCO;
 R³ es alquilo C₁-C₄, arilo o acetato;
 R⁸ es alquilo C₁-C₆;
 R⁹ es



- 15 como parte de un acetal;



como parte de un enoléter o acetato; o



como parte de una cetona;

R¹⁰ es H, Cl o Br; y

R¹¹ es H u OH.

5 Una realización ilustrativa de las invenciones descritas en este texto es la preparación de oxidodona a partir de 1-bromotebaína. La 1-bromotebaína se prepara en una reacción en un solo matraz a partir de 1,7-dibromohidrocodona dimetilacetal, que una a una se genera en un solo matraz mediante reacciones secuenciales a partir de codeína. Los detalles de esta síntesis ilustrativa se dan en los ejemplos, a continuación. Hay que notar que la preparación de 1-bromotebaína en una reacción en un solo matraz a partir de codeína evita las dificultades inherentes de la preparación y aislamiento del intermedio enoléter muy sensible a la humedad de Fórmula 3, en la que R¹ y R² son grupos metilos, tal como se ilustra en la reacción convencional del Esquema 1.

15 Similarmente, se pueden sintetizar oximorfona, noroximorfona y derivados tal como se muestra el Esquema 3. La oximorfona se prepara a partir de morfina tal como se muestra en el Esquema 3. El grupo fenol de la morfina se protege usando un grupo bencilo (PhCH₂) o un grupo acilo (RCO). En el caso de PhCH₂ como grupo protector, la oximorfona se prepara directamente después de la hidrogenación de la Fórmula 16 (R¹ = PhCH₂). Alternativamente, la oximorfona O-acetilada (Fórmula 17, R¹ = RCO y R² = Me) proporciona oximorfona O-acetilada que se hidroliza fácilmente a oximorfona. Si la noroximorfona es el producto buscado, entonces se usa el derivado de morfina protegido con PhCH₂ (Fórmula 9, R¹ = R² = PhCH₂ o R¹ = RCO y R² = PhCH₂) como material de partida.

20 Se podrían utilizar muchos diseños de procedimientos, tal como se describe en la técnica, con el procedimiento de la presente invención.

Ejemplos:

Ejemplo 1:

25 A un matraz de tres bocas de 1000 mL, se añadió MeOH (250 mL). Se añadió codeína (62,5 g, 0,209 moles) y se agitó hasta disolverse completamente. La disolución se burbujeó con nitrógeno durante un periodo de 10 minutos. Se añadió el catalizador de Wilkenson, Rh(PPh₃)₃Cl, (0,625 g) bajo nitrógeno. La disolución se mantuvo a reflujo durante 3 h para dar una suspensión. El MeOH se retiró por destilación. La suspensión se enfrió a 50°C. Se añadieron CH(OMe)₃ (125 mL) y H₂SO₄ (14,2 mL). La temperatura se mantuvo por debajo de 62°C durante la adición de H₂SO₄. Después de refluir durante 30 min., la disolución se enfrió hasta 50°C. Se añadió una disolución de Br₂ (23,63 mL, 0,46 moles) en CHCl₃ (125 mL) durante 45 min y la temperatura se mantuvo a o alrededor de 50°C durante 30 min después de que se completara la adición. La disolución se filtró. Se añadieron el filtrado y CHCl₃ (125 mL) sobre una disolución agitada de NH₄OH al 29% (188 mL) y agua (188 mL) mantenida a 0°C~5°C durante aproximadamente 10 min hasta que se formaron dos fases. La fase acuosa se extrajo con CHCl₃ (125 mL). Las fases orgánicas se lavaron con agua (3 X 313 mL) y se llevaron hasta sequedad bajo presión reducida para dar 115 g de un sólido pegajoso. El sólido se disolvió en MeOH (188 mL) y se llevó hasta sequedad bajo presión reducida para proporcionar 104 g del producto crudo 13 como una espuma (rendimiento del producto crudo > 99%. Pureza > 92% área/área por HPLC).

Ejemplo 2

40 El 1,7-dibromohidrocodona dimetilacetal (13, 80,0 g, 0,159 mmoles) se disolvió en 1-metil-2-pirrolidinona (NMP, 120 mL), se burbujeó con nitrógeno durante 10 min y se enfrió a 5-10°C. Se añadió KOBu-t (26,8 g, 0,24 moles) en tres porciones. Puesto que la reacción es exotérmica, la temperatura se mantuvo por debajo de 45°C controlando la velocidad de adición. La mezcla se agitó a 40~45°C durante 1h después de la adición y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió ácido acético glacial (HOAc, 180 mL). La disolución se calentó a 100°C durante 6h. Se retiró el HOAc (~100 mL) por destilación. La disolución se vertió en agua hielo (480 mL), seguido de un lavado con tolueno (120 mL). Se añadió tolueno (480 mL) a la fase acuosa. Se añadió NaOH (50%) hasta pH= 12,3. La fase orgánica se lavó con (5 X 480 mL). El producto en la fase orgánica se analizó conteniendo 41,5 g (pureza 88% área/área por HPLC). El producto crudo de 15 se aísla como sólido marrón (45 g).

50 Ejemplo 3

55 El compuesto 15 (5,00 g, 12,8 mmoles) se disolvió en HOAc (15 mL). Se añadió ácido peroxiacético (CH₃CO₃H- 20%, preparado recientemente a partir de HOAr/H₂O, 7,2 mL, ~19 mmoles) gota a gota a 25-30°C. Se continuó la agitación durante otros 50 min después de completar la adición. Se añadió Pd/C al 5% (0,25 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h seguido de otra adición de Pd/C al 5% (0,75 g). El reactor se burbujeó con nitrógeno tres veces y luego con hidrógeno tres veces. El reactor se calentó a 60°C bajo hidrógeno 60 psi durante 12h. La suspensión se filtró. El sólido se lavó con MeOH (2 x 5 mL). Los filtrados combinados se llevaron hasta casi sequedad bajo presión reducida. Se

añadió acetato de etilo (20 mL)/5% NH₄OH (20 mL, pH final > 10). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 X 10 mL), y se llevaron hasta casi sequedad bajo presión reducida para dar 3,3 g de un producto crudo sólido 17.

- 5 El compuesto 17 se recristalizó en acetato de etilo/heptano para dar 1,72 g de un producto puro como un sólido cristalino blanco.

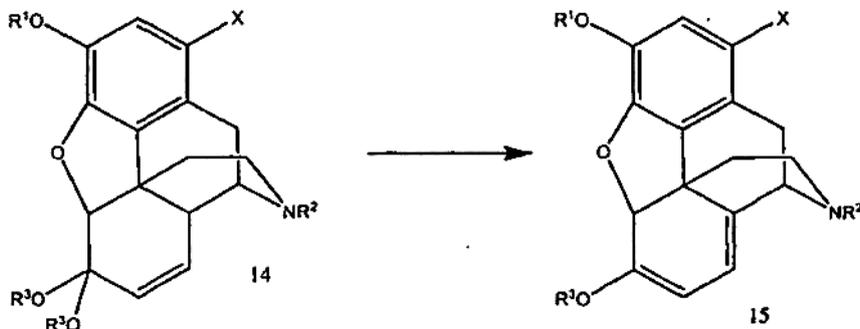
De la descripción anterior, los expertos en la técnica apreciarán que se proporcionan métodos económicos y eficaces para la síntesis de 14-hidroxil-opiáceos conocidos y nuevos.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento en un solo matraz para la conversión de una composición de acuerdo con la Fórmula 14 en una composición de acuerdo con la Fórmula 17, comprendiendo el procedimiento:

5

a) calentar la composición de acuerdo con la Fórmula 14 en presencia de al menos un ácido para formar una composición de acuerdo con la Fórmula 15;



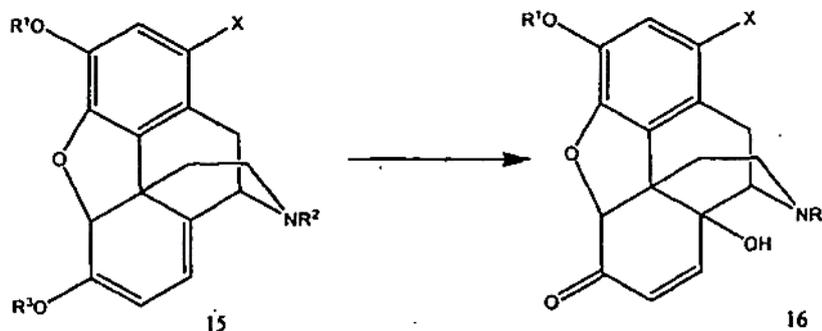
en la que R¹ es H, metilo, un grupo bencilo, un grupo arilo, un grupo acilo, un grupo alcoxycarbonilo, o un grupo tetrahidropirranilo;

10

R² es H, metilo, un grupo bencilo, un grupo arilo, un grupo acilo, un grupo formilo, un formil-éster, un grupo alcoxycarbonilo, o un grupo alquilamidocarbonilo; y

X es un halógeno;

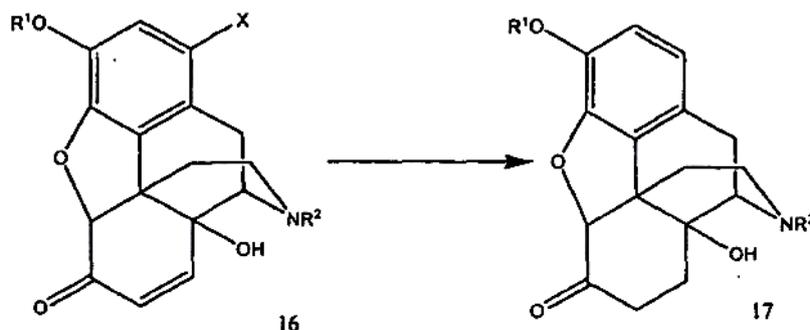
b) oxidar la composición de acuerdo con la Fórmula 15 con al menos un agente oxidante para formar la composición de acuerdo con la Fórmula 16;



15

en la que R³ es H, un grupo alquilo, un grupo arilo, y un grupo acilo.

c) reducir la composición de acuerdo con la Fórmula 16 con al menos un agente reductor para formar la composición de acuerdo con la Fórmula 17;



en la que el al menos un agente reductor incluye un agente reductor que se elige entre el grupo que consiste en una combinación de hidrógeno presurizado y un catalizador soportado sobre metal elegido entre M/C, en el que M es Pd, Pt, Ru, o Rh y C es carbono.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que:

5 R^1 es H, CH_3 , $PhCH_2$, R^8CO , R^8OCO o un grupo tetrahidropiraniilo;

R^2 es H, CH_3 , $PhCH_2$, CHO, R^6CO ó R^8OCO ;

R^8 es alquilo C_1-C_6 ;

R^3 es alquilo C_1-C_4 , arilo o acetato; y

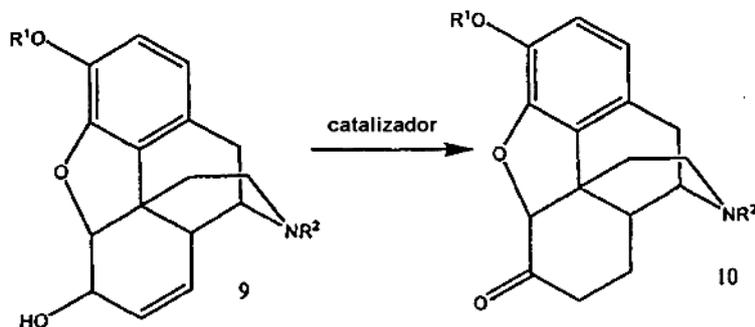
X es Cl o Br.

10 3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el al menos un agente oxidante incluye un agente oxidante que se elige entre el grupo que consiste en una disolución de peróxido de hidrógeno, ácido peroxiacético, ácido 3-cloroperoxibenzoico, RCO_3H en el que R es H, un alquilo, o un arilo y una de sus mezclas.

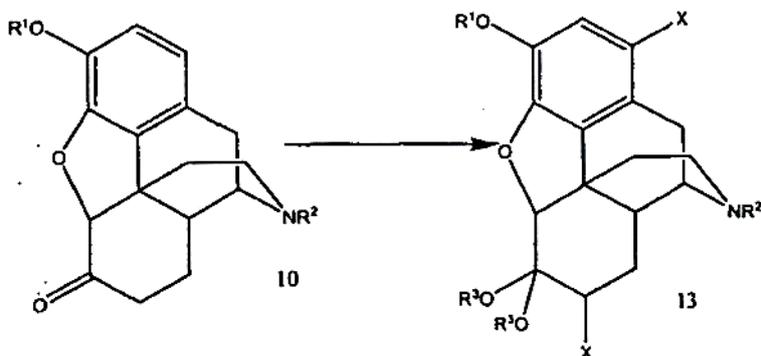
15 4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el procedimiento es para la preparación de composiciones de acuerdo con la Fórmula 17, comprendiendo el procedimiento adicionalmente:

a) convertir catalíticamente una composición de acuerdo con la Fórmula 9 en una composición de acuerdo con la Fórmula 10 en presencia de al menos un catalizador, en el que el catalizador es al menos un complejo de metal de transición de fórmula $[M(PR^4R^5R^6)_nX_m]_p$;

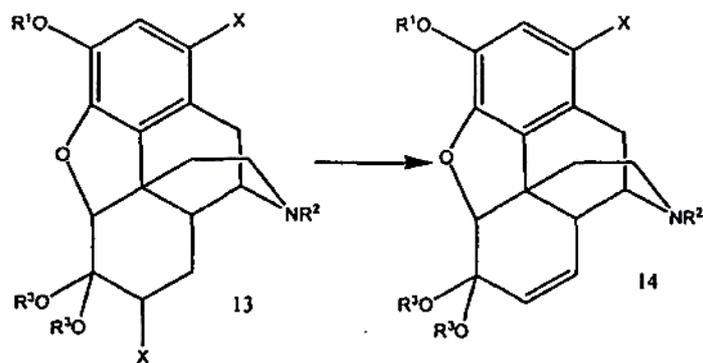
20 en el que M es un metal de transición del Grupo VIII; R^4 , R^5 y R^6 se eligen entre el grupo que consiste en alquilo, arilo, alcoxi, fenoxilo y una de sus combinaciones; X es un haluro o un anión; n es 1, 2, 3 ó 4; m es 1 ó 2; y p es al menos 1;



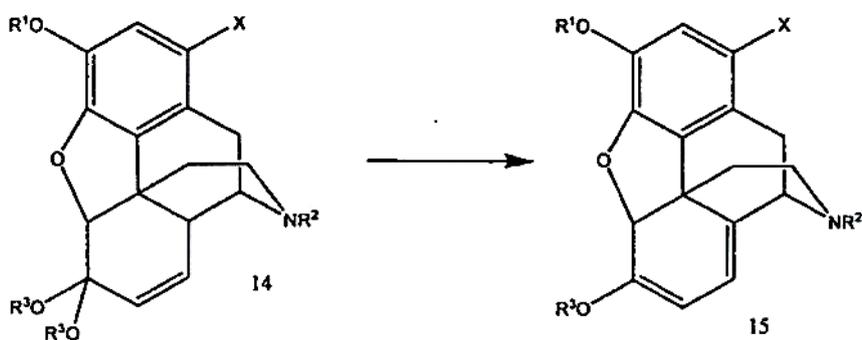
25 b) halogenar la composición de acuerdo con la Fórmula 10 con al menos un agente halogenante en al menos un disolvente prótico en presencia de $R^7C(OR^3)_3$, en el que R^7 es H, un alquilo o un alcoxi, y al menos un primer ácido para formar una composición de acuerdo con la Fórmula 13;



30 c) hacer reaccionar la composición de acuerdo con la Fórmula 13 con menos de dos equivalentes de al menos una base para formar la composición de acuerdo con la Fórmula 14;



d) calentar la composición de acuerdo con la Fórmula 14 en presencia de al menos un segundo ácido para formar una composición de acuerdo con la Fórmula 15.



- 5 Me. 5. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que en la etapa (b), R^3 en $R^7C(OR^3)_3$ es Me.
6. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que R^1 y R^2 son metilo y X es Br.
- 10 7. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que al menos un primer ácido incluye un ácido elegido entre el grupo que consiste en ácido sulfúrico (H_2SO_4), ácido fosfórico (H_3PO_4), ácido metanosulfónico ($MeSO_3H$), ácido p-toluensulfónico, ácido trifluoroacético, ácido trifluorometanosulfónico, cloruro de hidrógeno (HCl), bromuro de hidrógeno (HBr), y una de sus mezclas; el al menos un reactivo halogenante incluye un reactivo halogenante elegido entre el grupo que consiste en bromo (Br_2), N-bromoacetamida (NBA), N-bromosuccinimida (NBS), 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (DBDMH) 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (DCDMH), N-clorosuccinimida (NCS), y una de sus mezclas;
- 15 el al menos un segundo ácido incluye un ácido elegido entre el grupo que consiste en HOAc, HCO_2H , RCO_2H en el que R es alquilo, bencilo o arilo, $MeSO_3H$, ácido p-toluensulfónico, CF_3CO_2H , $POCl_3$ y una de sus mezclas;
- 20 el al menos un agente oxidante incluye un agente oxidante elegido entre el grupo que consiste en una disolución de peróxido de hidrógeno, ácido peroxiacético, ácido 3-cloroperoxibenzoico, RCO_3H en el que R es alquilo, o un arilo, y una de sus mezclas; y
- el al menos un agente reductor incluye un agente reductor elegido entre el grupo que consiste en una combinación de hidrógeno presurizado y un catalizador soportado sobre metal elegido entre M/C, en el que M es Pd, Pt, Ru, ó Rh y C es carbono.