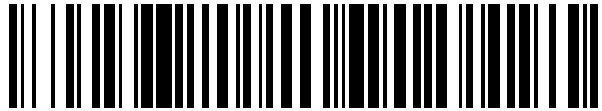


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 512 591**

51 Int. Cl.:

C07H 19/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.10.2008** **E 08805203 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.07.2014** **EP 2201020**

54 Título: **Método de producción de 2'-desoxi-5-azacitidina (decitabina)**

30 Prioridad:

10.10.2007 EP 07019826

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

24.10.2014

73 Titular/es:

**CILAG AG (100.0%)
HOCHSTRASSE 201
8205 SCHAFFHAUSEN, CH**

72 Inventor/es:

**JUNGMANN, OLIVER y
KRAUT, NORBERT**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 512 591 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

Método de producción de 2'-desoxi-5-azacitidina (decitabina)

- 5 La presente invención se refiere a un método de producción de 2'-desoxi-5-azacitidina (decitabina) haciendo reaccionar un donador de glucósidos, preferiblemente un derivado de 1-halógeno, o un imidato, preferiblemente un derivado de triclorometilo, o un derivado de tioalquilo de un monosacárido bloqueado con una base sililada seleccionada en presencia de un catalizador seleccionado.

10 **Estado de la técnica**

La decitabina es un nucleósido y un compuesto farmacéuticamente activo conocido. Por el documento US 3.817.980 se conoce la síntesis de nucleósidos sililando una base de nucleósido correspondiente y haciendo reaccionar la base sililada con un donador de glucosilos, preferiblemente un derivado de 1-halógeno de un monosacárido bloqueado en presencia de un catalizador seleccionado. Los catalizadores usados se seleccionan, por ejemplo, de 15 SnCl_4 , TiCl_4 , ZnCl_2 , eterato de BF_3 , AlCl_3 y SbCl_5 . La principal desventaja es que estos catalizadores son propensos a la hidrólisis dando productos de hidrólisis irritantes como HCl y/o se encuentran formando óxidos insolubles (TiO_2 , SnO_2), que son difíciles de retirar del producto de reacción. Estos catalizadores son difíciles de manipular, especialmente en producción a gran escala.

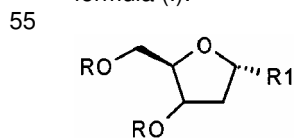
20 El documento US-A-4 082 911 se refiere al procedimiento análogo de hacer reaccionar una base de nucleósido sililada con un derivado protegido de un azúcar y propone usar como catalizador un éster trialquilsilílico de un ácido orgánico fuerte, tal como trifluorometanosulfonato de trimetilsililo. El documento US-A-4 209 613 propone una mejora para el método dado a conocer en el documento US-A-4 082 911 usando un procedimiento de una sola etapa en el que el éster trialquilsilílico del ácido orgánico fuerte, tal como trifluorometanosulfonato de trimetilsililo, se forma *in situ* a partir del ácido libre mediante la reacción del ácido libre con el agente de sililación, por ejemplo trialquilclorosilano, que está presente en la cantidad molar apropiada. Los agentes de sililación tales como trialquilclorosilano, son muy reactivos y reaccionan rápidamente para formar el éster trialquilsilílico del ácido libre presente en la mezcla de reacción. Ben-Hatter Jean *et al.*, J. Org. Chem., vol. 51, págs. 3211 - 3213 (1986), dan a conocer la preparación de decitabina haciendo reaccionar una base de nucleósido sililada con un azúcar de nucleósido protegido usando el catalizador de Friedel-Craft SnCl_4 .

Descripción de la invención

35 Ahora se ha encontrado que un derivado de 1-halomonosacárido puede hacerse reaccionar con una 5-azacitosina alquilada o sililada en presencia de una sal como catalizador, seleccionándose dicho catalizador del grupo que comprende una sal de un ácido sulfónico alifático tal como trifluorometanosulfonato. No es necesario usar un compuesto de éster como catalizador. Esto simplifica mucho la producción de 2'-desoxi-5-azacitidina (decitabina) tal como se describe en la presente invención. Además, usando el catalizador de la presente invención puede 40 obtenerse una selectividad mejorada en favor del isómero beta (isómero β), por ejemplo una selectividad de al menos 1:2. La reacción de la presente invención puede llevarse a cabo de manera que aproximadamente tres cuartos del rendimiento de reacción son el isómero beta y, dependiendo de las condiciones de reacción particulares, se obtuvo una razón del isómero alfa con respecto al beta de 12:88. Además, según la presente invención puede obtenerse un rendimiento de reacción que es superior al 95%, y regularmente está dentro del intervalo del 97-99%, calculado con respecto a la cantidad total de anómeros presentes en la mezcla de reacción en bruto final.

El tipo de catalizador usado según la presente invención es estable en condiciones acuosas, fácil de manipular, no produce productos de hidrólisis irritantes y puede retirarse fácilmente. Además, se mejoran considerablemente la selectividad de la reacción para obtener el anómero deseado, es decir la razón de los anómeros alfa/beta, y los rendimientos finales.

La presente invención se define en las reivindicaciones. La presente invención se refiere a un método de producción de 2'-desoxi-5-azacitidina (decitabina) proporcionando un compuesto (un derivado de monosacárido bloqueado) de fórmula (I):



en la que

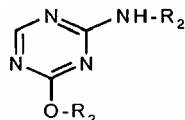
60 R es un sustituyente que puede eliminarse (grupo protector) conocido en sí mismo, preferiblemente alquil (C_1 - C_8)-carbonilo, o fenilcarbonilo opcionalmente sustituido o bencilcarbonilo opcionalmente sustituido;

R_1 es un sustituyente que puede eliminarse, preferiblemente halógeno, preferiblemente cloro, bromo, flúor,

preferiblemente cloro, o un imidato, preferiblemente imidato de triclorometilo, o un derivado de tioalquilo, preferiblemente -S-metilo;

proporcionando además una base sililada de fórmula (II):

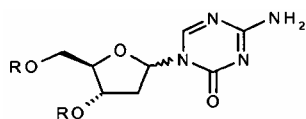
5



(II)

en la que R₂ es un grupo protector, preferiblemente un residuo de trimetilsililo (TMS);

10 haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) y el compuesto de fórmula (II) juntos en un disolvente anhidro adecuado y en presencia de un catalizador adecuado, mediante lo cual se obtiene el compuesto de fórmula (III):



(III)

15 y eliminando el sustituyente R con el fin de obtener el compuesto 2'-desoxi-5-azacitidina (decitabina), caracterizado porque dicho catalizador es una sal de un ácido sulfónico alifático.

La presente invención también se refiere a la producción del compuesto de fórmula (III) usando un catalizador de la presente invención, produciendo una selectividad deseada, preferiblemente en favor del isómero beta (isómero β),
20 preferiblemente a una razón de al menos 1:2, y preferiblemente en la que aproximadamente tres cuartos del rendimiento de reacción son el isómero beta. Se prefiere el beta-glucósido de fórmula (III).

El catalizador usado en dicha reacción es una sal de un ácido sulfónico alifático, dicho catalizador es preferiblemente una sal de ácido metilsulfónico (mesilato) o de ácido etilsulfónico, o es una sal de un ácido sulfónico alifático
25 fluorado, tal como una sal de ácido trifluorometanosulfónico, de ácido pentafluoroetilsulfónico o de ácido heptafluoropropilsulfónico.

De estas sales se prefieren las sales de ácido metilsulfónico (mesilato) y las sales de ácido trifluorometanosulfónico.

30 Sales de ácido sulfónico alifático y sales de ácido sulfónico alifático fluorado preferidas son las sales alcalinas y las sales alcalinotérricas, preferiblemente las sales de litio, sodio, potasio o magnesio. Se prefieren las sales de litio, preferiblemente ácido metilsulfónico de litio (mesilato de litio), trifluorometanosulfonato de litio (LiOTf, triflato de litio) y tetrafluoroborato de litio. También pueden usarse otras sales, por ejemplo las sales de escandio, tal como Sc(OTf)₃, de zinc tal como Zn(OTf)₂ o de cobre tal como Cu(OTf)₂. Sin embargo, se prefiere la sal de litio y
35 especialmente LiOTf.

Disolventes preferidos para llevar a cabo la reacción según la presente invención son disolventes orgánicos tales como benceno, tolueno, xilol, o disolventes clorados, por ejemplo diclorometano, dicloroetano, cloroformo, clorobenceno o acetonitrilo y/o carbonato de propileno y/o disolventes relacionados. Se prefieren el tolueno y los
40 disolventes clorados. Se prefiere el uso de trifluorometanosulfonato de litio (LiOTf) en un disolvente clorado, preferiblemente en diclorometano, dicloroetano, cloroformo, clorobenceno y/o en un disolvente aromático como tolueno o xileno. Cada disolvente o mezcla de disolventes puede producir una selectividad diferente con respecto al isómero beta (isómero β). Para el experto en la técnica no supone ningún problema optimizar el catalizador y/o el disolvente o la mezcla de disolventes con el fin de obtener la selectividad deseada en favor del isómero beta.

45

El compuesto de fórmula (I) es un compuesto donador de glucósidos. Se conoce en sí misma la preparación del compuesto de fórmula (I).

El sustituyente que puede eliminarse R es preferiblemente alquil (C₁-C₄)-carbonilo, o fenilcarbonilo opcionalmente sustituido, como fenilcarbonilo, tosilcarbonilo, xililcarbonilo o bencilcarbonilo; preferiblemente acetilo o p-cloro-fenilcarbonilo.

50

El sustituyente que puede eliminarse R₁ es preferiblemente halógeno, preferiblemente cloro, bromo, flúor, preferiblemente cloro, o un imidato, preferiblemente imidato de triclorometilo [-NH-(O)C-CCl₃], o un derivado de tioalquilo, preferiblemente -S-metilo.

55

Se conocen el compuesto de fórmula (II) y su preparación. El compuesto se prepara preferiblemente mediante reacción de la base libre con trimetilclorosilano o con hexametildisilazano.

Cuando se hacen reaccionar los compuestos de fórmulas (I) y (II) juntos, la temperatura de reacción generalmente está dentro del intervalo de 0°C a aproximadamente 90°C, preferiblemente a aproximadamente temperatura ambiente, mediante lo cual los componentes se hacen reaccionar en cantidades aproximadamente equimolares o con un exceso del compuesto de fórmula (II). El catalizador se usa preferiblemente en una concentración de aproximadamente el 10% en moles al 100% en moles, calculada con respecto a la presencia molar total de los dos componentes que reaccionan. Para el experto en la técnica no supone ningún problema optimizar las razones molares de los componentes.

Se usan métodos conocidos para eliminar los sustituyentes R del compuesto de fórmula (III) con el fin de obtener el compuesto 2'-desoxi-5-azacitidina (decitabina), que contiene grupos hidroxilo libres. Los sustituyentes R pueden eliminarse preferiblemente, por ejemplo, mediante tratamiento en una disolución alcohólica de amoníaco o alcoholatos; pero pueden aplicarse otros métodos conocidos. El siguiente ejemplo ilustra la invención.

Ejemplo 1

(A) Se calentó a reflujo una mezcla de 5-azacitosina (20 g, 178,4 mmol), sulfato de amonio (2,4 g, 18,16 mmol) y hexametildisilazano (160 g, 991,3 mmol) hasta que se obtuvo una disolución transparente. Se retiró el exceso de hexametildisilazano a vacío a 60°C.

(B) Se añadieron 264 g de diclorometano, seguido por trifluorometanosulfonato de litio (27,84 g, 178,4 mmol) y el "azúcar clorado" C-137: 1-cloro-3,5-di-O-*p*-clorobenzoil-2-desoxi- α -D-ribofuranosa [76,67 g, 178,4 mmol, correspondiente al compuesto de fórmula (I)] al residuo obtenido en la etapa (A).

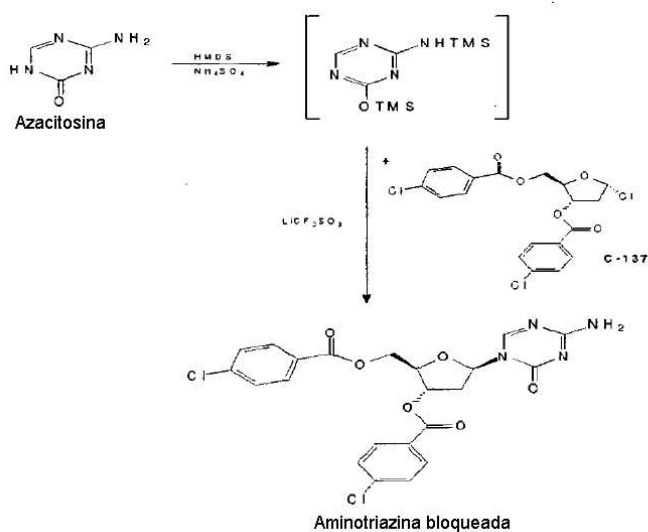
(C) Se agitó la mezcla durante 4 horas a temperatura ambiental (20-25°C). Rendimiento de reacción del 99,2% de anómeros combinados, selectividad alfa/beta de 27/73.

(D) Luego se eliminó el disolvente a 40°C a vacío y se disolvió el residuo obtenido en 60 g de acetato de etilo. Se añadió la disolución gota a gota a una mezcla de 220 g de hidrogenocarbonato de sodio acuoso (disolución al 2,5% en peso), 174 g de acetato de etilo, 36 g de ciclohexano y 70 g de acetonitrilo a 30°C y se enfrió la mezcla de reacción obtenida hasta 0°C y se agitó durante 3 horas (h). Se retiró por filtración el precipitado de la aminotriazina bloqueada (protegida), se lavó con agua y finalmente con una mezcla de acetonitrilo y acetato de etilo (1:1).

Rendimiento total de 79,2 g (87,8%) de anómeros combinados; razón alfa/beta de 31:69. El esquema 1 muestra la reacción química.

Ejemplo 2: Se trata adicionalmente el compuesto correspondiente a la fórmula (III) tal como se obtiene en el ejemplo 1 con una disolución alcohólica de amoníaco de una manera conocida de modo que se obtiene 2'-desoxi-5-azacitidina (decitabina) en rendimiento prácticamente cuantitativo.

Esquema 1:



Ejemplo 3: Se repitió el ejemplo 1 usando 1,0 equivalentes de mesilato de litio en lugar de trifluorometanosulfonato de litio. Rendimiento de reacción tras la etapa (C): El 95,2% de anómeros combinados, selectividad alfa/beta de

60:40.

Rendimiento total tras la etapa de tratamiento final (D) del 85,2% de anómeros combinados; razón alfa/beta de 63:37.

5 Ejemplo de referencia 4: Se repitió el ejemplo 1 usando 1,0 equivalentes de perclorato de litio en lugar de trifluorometanosulfonato de litio.

Rendimiento de reacción tras la etapa (C): El 99,4% de anómeros combinados, selectividad alfa/beta de 37:63.

10 Rendimiento total tras la etapa de tratamiento final (D) del 85,2% de anómeros combinados; razón alfa/beta de 36:64.

15 Ejemplo 5: Se repitió el ejemplo 1 usando 1,0 equivalentes de tetrafluoroborato de litio en lugar de trifluorometanosulfonato de litio.

Rendimiento de reacción tras la etapa (C): El 94,5% de anómeros combinados, selectividad alfa/beta de 59:41.

20 Rendimiento total tras la etapa de tratamiento final (D) del 47,9% de anómeros combinados; razón alfa/beta de 70:30.

Ejemplo 6: Se repitió el ejemplo 1 usando 1,0 equivalentes de trifluorometanosulfonato de sodio en lugar de trifluorometanosulfonato de litio.

25 Rendimiento de reacción tras la etapa (C): El 99,2% de anómeros combinados, selectividad alfa/beta de 40:60.

Rendimiento total tras la etapa de tratamiento final (D) del 80,7% de anómeros combinados; razón alfa/beta de 40:60.

30 Ejemplo 7: Se repitió el ejemplo 1 usando 1,0 equivalentes de trifluorometanosulfonato de potasio en lugar de trifluorometanosulfonato de litio.

Rendimiento de reacción tras la etapa (C): El 99,0% de anómeros combinados, selectividad alfa/beta de 44:56.

35 Rendimiento total tras la etapa de tratamiento final (D) del 79,9% de anómeros combinados; razón alfa/beta de 46:54.

Ejemplo 8: Se repitió el ejemplo 1 [menos la etapa (D)] usando 1,0 equivalentes de trifluorometanosulfonato de zinc en lugar de trifluorometanosulfonato de litio.

40 Rendimiento de reacción tras la etapa (C): El 96,0% de anómeros combinados, selectividad alfa/beta de 54:46.

Ejemplo 9: Se repitió el ejemplo 1 usando el mismo volumen de tolueno en lugar de diclorometano como disolvente.

45 Rendimiento de reacción tras la etapa (C): El 99,4% de anómeros combinados, selectividad alfa/beta de 27:73.

Rendimiento total tras la etapa de tratamiento final (D) del 88,7% de anómeros combinados; razón alfa/beta de 31:69.

50 Ejemplo 10: Se repitió el ejemplo 1 usando el mismo volumen de acetonitrilo en lugar de diclorometano como disolvente.

Rendimiento de reacción tras la etapa (C): El 99,2% de anómeros combinados, selectividad alfa/beta de 50:50.

55 Rendimiento total tras la etapa de tratamiento final (D) del 82,5% de anómeros combinados; razón alfa/beta de 52:48.

Ejemplo 11

60 (A) Se calentó a reflujo una mezcla de 5-azacitosina (0,5 g, 4,46 mmol, 1 eq.), sulfato de amonio (40 mg, 0,3 mmol, 0,07 eq.) y hexametildisilazano (4 g, 24,8 mmol, 5,6 eq.) hasta que se obtuvo una disolución transparente. Se retiró el exceso de hexametildisilazano a vacío a 60°C.

65 (B) Después se añadieron 10 ml de diclorometano, trifluorometanosulfonato de litio (0,33 g, 2,11 mmol; 0,47 eq.) y el "azúcar clorado" C-137: 1-cloro-3,5-di-O-p-clorobenzoil-2-desoxi-alfa-D-ribofuranosa [0,73 g, 1,70 mmol, 0,38 eq.; correspondiente al compuesto de fórmula (I)] al residuo obtenido en la etapa (A). Se agitó la mezcla durante 4 horas

a temperatura ambiental (20-25°C).

Rendimiento de reacción del 99,1% de anómeros combinados; alfa/beta = 16/84.

- 5 Ejemplo 12: Se repitió el ejemplo 11 usando 0,47 equivalentes de trifluorometanosulfonato de cobre en lugar de trifluorometanosulfonato de litio.

Rendimiento de reacción tras la etapa (B): El 98,0% de anómeros combinados, selectividad alfa/beta de 42:58.

- 10 Ejemplo 13: Se repitió el ejemplo 11 usando 0,47 equivalentes de trifluorometanosulfonato de escandio en lugar de trifluorometanosulfonato de litio.

Rendimiento de reacción tras la etapa (B): El 88,0% de anómeros combinados, selectividad alfa/beta de 43:57.

- 15 Ejemplo 14: Se repitió el ejemplo 11 usando 0,47 equivalentes de trifluorometanosulfonato de magnesio en lugar de trifluorometanosulfonato de litio.

Rendimiento de reacción tras la etapa (B): El 89,0% de anómeros combinados, selectividad alfa/beta de 58:42.

- 20 Ejemplo 15: Se repitió el ejemplo 11 usando el mismo volumen de acetonitrilo en lugar de diclorometano como disolvente.

Rendimiento de reacción tras la etapa (B): El 97,6% de anómeros combinados, selectividad alfa/beta de 39:61.

- 25 Ejemplo 16: Se repitió el ejemplo 11 usando el mismo volumen de clorobenceno en lugar de diclorometano como disolvente.

Rendimiento de reacción tras la etapa (B): El 96,2% de anómeros combinados, selectividad alfa/beta de 26:74.

- 30 Ejemplo 17: Se repitió el ejemplo 11 usando el mismo volumen de carbonato de propileno en lugar de diclorometano como disolvente.

Rendimiento de reacción tras la etapa (B): El 96,8% de anómeros combinados, selectividad alfa/beta de 42:58.

- 35 Ejemplo 18: Se repitió el ejemplo 11 usando una mezcla de 10 ml de diclorometano y 3,5 ml de xileno en lugar de 10 ml de diclorometano puro como disolvente.

Rendimiento de reacción tras la etapa (B): El 93,3% de anómeros combinados, selectividad alfa/beta de 27:73.

- 40 Ejemplo 19

(A) Se calentó a reflujo una mezcla de 5-azacitosina (0,5 g, 4,46 mmol, 1 eq.), sulfato de amonio (40 mg, 0,3 mmol, 0,07 eq.) y hexametildisilazano (4 g, 24,8 mmol, 5,6 eq.) hasta que se obtuvo una disolución transparente.

- 45 (B) Después se añadieron 10 ml de 1,2-diclorobenceno, trifluorometanosulfonato de litio (0,33 g, 2,11 mmol; 0,47 eq.) y el "azúcar clorado" C-137: 1-cloro-3,5-di-O-p-clorobenzoil-2-desoxi-alfa-D-ribofuranosa; [1,15 g, 2,68 mmol, 0,60 eq.; correspondiente al compuesto de fórmula (I)] al residuo obtenido en la etapa (A). Se agitó la mezcla durante 4 horas a temperatura ambiental (20-25°C).

- 50 Rendimiento de reacción del 91,2% de anómeros combinados; alfa/beta = 27/73.

Ejemplo 20: Se repitió el ejemplo 19 usando el mismo volumen de 1,2-dicloroetano en lugar de 1,2-diclorobenceno como disolvente. Rendimiento de reacción tras la etapa (B): El 93,4% de anómeros combinados, selectividad alfa/beta de 27:73.

- 55

Ejemplo 21

- 60 (A) Se calentó a reflujo una mezcla de 5-azacitosina (0,5 g, 4,46 mmol, 1 eq.), sulfato de amonio (40 mg, 0,3 mmol, 0,07 eq.) y hexametildisilazano (4 g, 24,8 mmol, 5,6 eq.) hasta que se obtuvo una disolución transparente. Se retiró el exceso de hexametildisilazano a vacío a 60°C.

- 65 (B) Después se añadieron 10 ml de diclorometano, trifluorometanosulfonato de litio (0,33 g, 2,11 mmol; 0,47 eq.) y el "azúcar clorado" C-137: 1-cloro-3,5-di-O-p-clorobenzoil-2-desoxi-alfa-D-ribofuranosa; [0,38 g, 0,88 mmol, 0,20 eq.; correspondiente al compuesto de fórmula (I)] al residuo obtenido en la etapa (A). Se agitó la mezcla durante 4 horas a temperatura ambiental (20-25°C).

ES 2 512 591 T3

Rendimiento de reacción del 99,3% de anómeros combinados; alfa/beta = 12/88.

REIVINDICACIONES

1. Método de producción de 2'-desoxi-5-azacitidina (decitabina) proporcionando un compuesto de fórmula (I):



en la que

10 R es un sustituyente que puede eliminarse conocido en sí mismo, preferiblemente alquil (C₁-C₈)-carbonilo, o fenilcarbonilo opcionalmente sustituido o bencilcarbonilo opcionalmente sustituido;

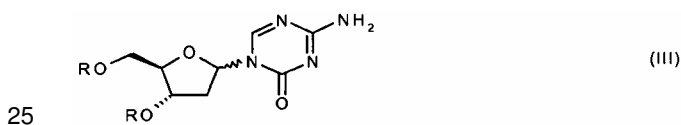
15 R₁ es un sustituyente que puede eliminarse, preferiblemente halógeno, preferiblemente cloro, bromo, flúor, preferiblemente cloro, o un imidato, preferiblemente imidato de triclorometilo, o un derivado de tioalquilo, preferiblemente -S-metilo;

proporcionando además una base sililada de fórmula (II):



20 en la que R₂ es un grupo protector, preferiblemente un residuo de trimetilsililo (TMS);

haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) y el compuesto de fórmula (II) juntos en un disolvente anhidro adecuado y en presencia de un catalizador adecuado, mediante lo cual se obtiene el compuesto de fórmula (III):



30 y eliminando los sustituyentes R con el fin de obtener el compuesto 2'-desoxi-5-azacitidina (decitabina), caracterizado porque dicho catalizador es una sal de un ácido sulfónico alifático o una sal de un ácido sulfónico alifático fluorado.

2. Método de producción de un compuesto de fórmula (III) según la reivindicación 1, proporcionando un compuesto de fórmula (I):



en la que

40 R es un sustituyente que puede eliminarse conocido en sí mismo, preferiblemente alquil (C₁-C₈)-carbonilo, o fenilcarbonilo opcionalmente sustituido o bencilcarbonilo opcionalmente sustituido;

45 R₁ es un sustituyente que puede eliminarse, preferiblemente halógeno, preferiblemente cloro, bromo, flúor, preferiblemente cloro, o un imidato, preferiblemente imidato de triclorometilo, o un derivado de tioalquilo, preferiblemente -S-metilo;

proporcionando además una base sililada de fórmula (II):



en la que R₂ es un grupo protector, preferiblemente un residuo de trimetilsililo (TMS);

haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) y el compuesto de fórmula (II) juntos en un disolvente anhidro adecuado y en presencia de un catalizador adecuado, mediante lo cual se obtiene el compuesto de fórmula (III), caracterizado porque dicho catalizador es una sal de un ácido sulfónico alifático o una sal de un ácido sulfónico alifático fluorado.

- 5
3. Método según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el catalizador usado en dicha reacción es una sal de ácido metilsulfónico o de ácido etilsulfónico, o una sal de ácido trifluorometanosulfónico, ácido pentafluoroetilsulfónico o ácido heptafluoropropilsulfónico.
- 10
4. Método según la reivindicación 3, caracterizado porque el catalizador es una sal de ácido metilsulfónico y/o las sales de ácido trifluorometanosulfónico.
5. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque el catalizador es una sal alcalina o una sal alcalinotérrica, preferiblemente una sal de litio, sodio, potasio o magnesio, preferiblemente una sal de litio.
- 15
6. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque el catalizador es ácido metilsulfónico de litio y/o trifluorometanosulfonato de litio.
- 20
7. Método según las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque el catalizador se escoge de las sales que comprenden sales de escandio, preferiblemente $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, de zinc, preferiblemente $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, o de cobre, preferiblemente $\text{Cu}(\text{OTf})_2$.
- 25
8. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque el disolvente para llevar a cabo la reacción se escoge del grupo que comprende disolventes orgánicos, preferiblemente benceno, tolueno, xileno, o disolventes clorados, preferiblemente diclorometano, dicloroetano, cloroformo, clorobenceno o tolueno, xilol o acetonitrilo, carbonato de propileno y disolventes relacionados.
- 30
9. Método según la reivindicación 8, caracterizado porque el disolvente para llevar a cabo la reacción se escoge de disolventes orgánicos, preferiblemente tolueno y xileno y disolventes clorados, preferiblemente de disolventes clorados.
- 35
10. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque el catalizador es trifluorometanosulfonato de litio y el disolvente se escoge de disolventes orgánicos, preferiblemente tolueno y xileno, y disolventes clorados, preferiblemente diclorometano, dicloroetano, cloroformo y/o clorobenceno.
- 40
11. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque el sustituyente que puede eliminarse R es alquil (C_1 - C_4)-carbonilo, o fenilcarbonilo o bencilcarbonilo opcionalmente sustituidos, preferiblemente fenilcarbonilo, tosilcarbonilo, xililcarbonilo; preferiblemente acetilo o p-cloro-fenilcarbonilo.
12. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque el sustituyente que puede eliminarse R_1 es cloro.