

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 469 839**

51 Int. Cl.:

C07D 221/28 (2006.01)

C07D 489/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.11.2009 E 09760689 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.04.2014 EP 2393783**

54 Título: **Procedimiento de preparación de hidrocodona mediante el uso de un super ácido**

30 Prioridad:

02.12.2008 US 119064 P

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

20.06.2014

73 Titular/es:

**MALLINCKRODT LLC (100.0%)
675 McDonnell Boulevard
Hazelwood, MO 63042, US**

72 Inventor/es:

**WANG, PETER, X.;
JIANG, TAO;
LIAO, SUBO y
MOORE, ERIN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 469 839 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).

DESCRIPCION

Procedimiento de preparación de hidrocodona mediante el uso de un super ácido

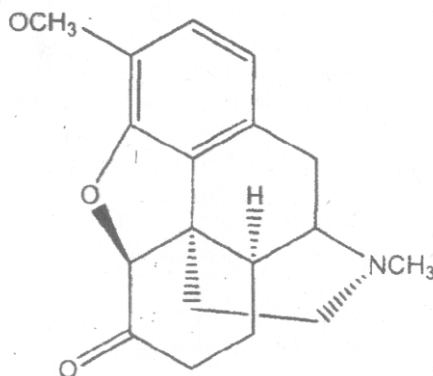
Campo de la divulgación

5 La presente divulgación se refiere de manera general a un procedimiento para la conversión de un compuesto tricíclico, fusionado, a un compuesto tetracíclico, fusionado, que incluye un anillo de furano en él. Más particularmente, la presente divulgación se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de hidrocodona, o un compuesto estructuralmente relacionado con el mismo, y en particular (+)-hidrocodona, sometiendo un compuesto de partida sinomenina estructuralmente correspondiente a una reacción de cierre de anillo de furano mediante el uso de un super ácido.

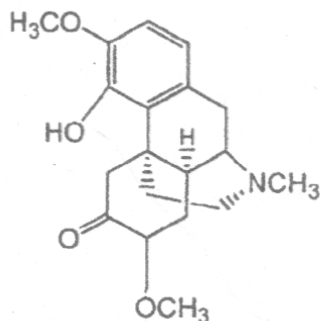
Antecedentes de la divulgación

10 La (+)-hidrocodona es un opioide con utilidad como un compuesto farmacéutico dada sus propiedades analgésicas. Además, la (+)-hidrocodona es un compuesto intermedio clave en la síntesis de otros opioides, y en particular (+)-opioides no naturales, tal como (+)-morfina, que tiene efectos farmacológicos conocidos (por ejemplo, baja afinidad micro-molar para el sitio del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) en el prosencéfalo de ratas, y potencial clínico sugerido en el tratamiento del dolor neuropático). (Véase, por ejemplo, *Neuroscience Letters*, vol. 295, págs. 21-24, (2000)). La (+)-hidrocodona puede tener potencial terapéutico significativo si se usa sola, o si se usa en combinación con otros fármacos para tratar dolor, inflamación, cáncer, trastornos inmunes, y otras enfermedades.

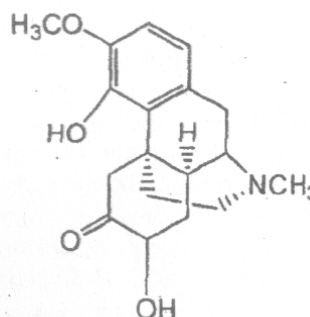
15 La (+)-hidrocodona, tal como se ilustra mediante la estructura que figura a continuación, tiene una estructura de núcleo de anillo tetracíclico, fusionado, que incluye un anillo de furano.



20 Esta puede prepararse mediante procedimiento que incluye el someter la dihidrosinomenina o dihidrosinomeninona, ambas de las cuales, tal como se ilustra a continuación, incluyen una estructura de núcleo de anillo tricíclico, fusionado, a un cierre de anillo de furano o una reacción de formación de anillo.



Dihidrosinomenina



Dihidrosinomeninona

25 Sin embargo, los procedimientos actuales para convertir la dihidrosinomenina a (+)-hidrocodona implican, típicamente, el uso de grandes excesos de ácido polifosfórico o una mezcla de ácido metanosulfónico y pentóxido de fósforo, en tanto que los procedimientos actuales para convertir la dihidrosinomeninona a (+)-hidrocodona implican, típicamente, el uso de condiciones de reacción duras (por ejemplo, ebullición de dihidrosinomeninona en ácido sulfúrico al

50%). (Véase, Goto, K. y otros, *Acta Phytochim. (Japan)*, vol. 15, págs. 187-191, (1949); Lijuma, I. y otros, *C. J. Org. Chem.*, vol. 43, (nº. 7), págs. 1462-1463, (1978); y/o Whittall, J. y otros, Solicitud de Patente RU No. GB 2392670A).

El Documento WO 2004/022564 A2 divulga un procedimiento para la producción de (+)-morfina, en particular un procedimiento para llevar a cabo una reacción de cierre de anillo de furano sobre dihidrosinomenina para proporcionar dihidrocodeinona usando un ácido en la etapa de ciclación.

El Documento WO 2009/078987 A1, el cual es la técnica anterior de acuerdo con el Artículo 54(3) de EPC, divulga un procedimiento y compuestos para la producción de (+)-opiáceos.

Iijima I. y otros, divulgan en el *Journal of Organic Chemistry, American Chemical Society*, vol. 43, no. 7, págs. 1462-1463, (January 1978), el artículo "Studies in the (+)-Morphinan Series. 4. A Markedly Improved Synthesis of (+)-Morphine".

Marshal Glates y Marvin S. Shepard, divulgan en el *Journal of the American Chemical Society*, vol. 84, págs. 4125-4130, (1962), el artículo "The Closure of the Oxide Bridge in the Morphine Series".

Los procedimientos actualmente usados para la síntesis de (+)-hidrocodona no son deseables por un cierto número de razones. Por ejemplo, uno o más de estos procedimientos pueden ser ineficaces debido a la necesidad de una gran cantidad de base para neutralizar la excesiva cantidad de ácido usado en la reacción, y/o, debido a la gran cantidad de energía necesaria para llevar a ebullición la mezcla de reacción. Por ello, dichos procedimientos pueden ser difíciles y costosos de llevarlos a cabo a mayor escala.

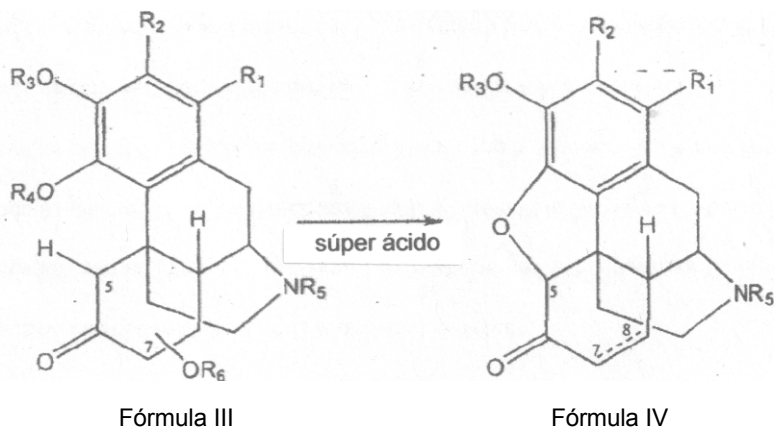
A la vista de lo anterior, continúa existiendo una necesidad de un procedimiento mejorado para la preparación de (+)-hidrocodona, así como de otros compuestos estructuralmente relacionados con ella.

20 Sumario de la divulgación

En resumen, por ello, la presente divulgación está de manera general dirigida a un procedimiento para llevar a cabo una reacción de cierre de anillo de furano o de formación de anillo de furano para transformar una estructura de anillo tricíclico, fusionado, en una estructura de anillo hetero-tetracíclico, fusionado.

Más particularmente, no obstante, la presente divulgación está dirigida a dicho procedimiento para la conversión de un compuesto de Fórmula (III) en un compuesto de Fórmula (IV), que comprende la puesta en contacto del compuesto de Fórmula (III) con un súper ácido tal como se muestra en el Esquema de Reacción 2, a continuación:

Esquema de Reacción 2

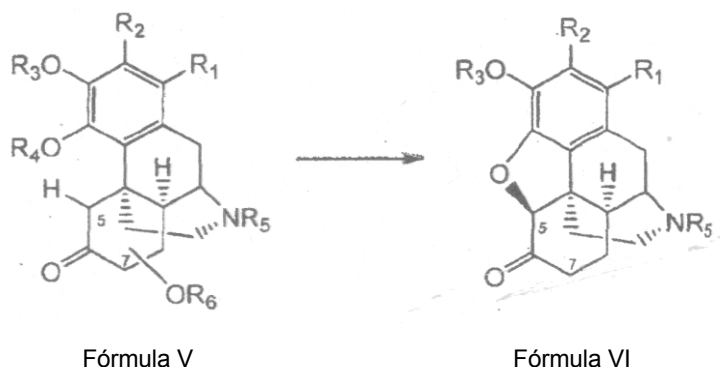


30 en las que: R_1 y R_2 están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi (es decir, $-OR_b$, en el que R_b es alquilo, tal como se define en otra parte en la presente invención), ciano, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, y NR_cR_d , en el que cada uno de R_c y R_d están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo e hidrocarbilo; R_3 y R_5 están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, acilo, trialkilsililo, alquilo terciario, metil arilo sustituido, y alcoxi-carbonilo (es decir, R_aOCO- , en donde R_a es alquilo tal como se define en otra parte de la presente invención); y $-OR_6$ es un sustituyente en C5 ó C7 y R_6 está seleccionado entre hidrógeno, alquilo, y acilo, y, además en el que puede formarse opcionalmente un enlace doble carbono-carbono (indicado mediante el enlace de trazos en la presente invención). El procedimiento comprende la puesta en contacto del compuesto de Fórmula (III) con un súper ácido para formar un enlace entre el oxígeno del sustituyente $-OR_4$ y el átomo de carbono C5, de manera tal que se forma un anillo de furano, en el que la relación molar del compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (III) al súper ácido es desde 1:10 a 1:50, en el que el término "alquilo" se refiere a grupos que contienen hasta 20 átomos de carbono en la cadena principal, cuya cadena puede ser recta o ramificada o cíclica, y el término "alqueno" y "alquino" des-

cribe grupos que contienen hasta 20 átomos de carbono en la cadena principal, y al menos un enlace doble (alqueni-
lo9 o enlace triple (alquinilo) carbono-carbono, cuya cadena puede ser recta o ramificada o cíclica.

- 5 Aún más particularmente, y de acuerdo con el Esquema de Reacción 3A, más adelante, la presente divulgación está dirigida a un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula VI, y en una realización particularmente preferida (+)-hidrocodona. El procedimiento comprende la puesta en contacto de dihidrosinomenina, la cual tiene la estructura de la Fórmula V, con un súper ácido, y preferiblemente una solución que comprende un súper ácido seleccionado entre el grupo que consiste en $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, HBF_4 , HPF_6 , FSO_3H , HSbF_6 , $\text{FP}(\text{O})(\text{OH})_2$ y combinaciones de los mismos, para obtener el compuesto de Fórmula VI:

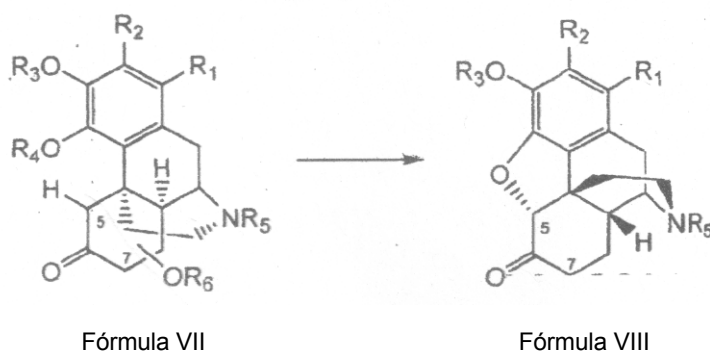
Esquema de Reacción 3A



- 10 en las que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 son tal como previamente se han definido, y en una realización particular son H, H, CH_3 , H y CH_3 , respectivamente, y además en el que OR_6 es un sustituyente en la posición C5 ó C7 y R_6 es H o CH_3 . En el procedimiento, se forma un enlace entre el átomo de oxígeno del sustituyente $-\text{OR}_4$ y el átomo de carbono C5, de manera tal que se forma un anillo de furano, en el que la relación molar del compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (V) al súper ácido es desde 1:10 a 1:50, en el que el término "alquilo" se refiere a grupos que contienen hasta 20 átomos de carbono en la cadena principal, cuya cadena puede ser recta o ramificada o cíclica, y el término "alqueni-
15 lo" y "alquinilo" describe grupos que contienen hasta 20 átomos de carbono en la cadena principal, y al menos un enlace doble (alqueni-
20 lo) o enlace triple (alquinilo) carbono-carbono, cuya cadena puede ser recta o ramificada o cíclica.

- En una realización alternativa de lo anterior, y de acuerdo con el Esquema de Reacción 3B, más adelante, la presente divulgación está dirigida a un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula VIII. El procedimiento comprende la puesta en contacto del compuesto de la Fórmula VII con un súper ácido, y preferiblemente una solución que comprende un súper ácido seleccionado entre el grupo que consiste en $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, HBF_4 , HPF_6 , FSO_3H , HSbF_6 , $\text{FP}(\text{O})(\text{OH})_2$ y combinaciones de los mismos, para obtener el compuesto de Fórmula VIII:

Esquema de Reacción 3B



- 30 en las que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 son tal como previamente se han definido, y en una realización particular son H, H, CH_3 , H y CH_3 , respectivamente, y además en el que OR_6 es un sustituyente en la posición C5 ó C7 y R_6 es H o CH_3 . En el procedimiento, se forma un enlace entre el átomo de oxígeno del sustituyente $-\text{OR}_4$ del anillo A y un átomo de carbono (es decir, el átomo de carbono C5) del anillo C, de manera tal que se forma un anillo de furano.

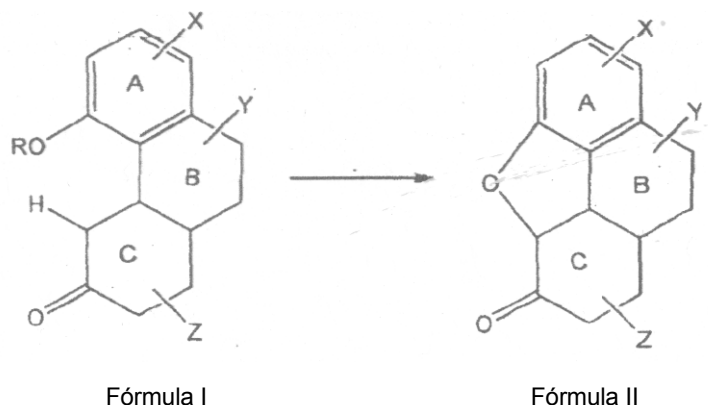
- Adicionalmente, la presente divulgación está dirigida además al compuesto obtenido a partir de uno o más de los procedimientos anteriores. En particular, la presente divulgación está dirigida además al compuesto (+)-hidrocodona, preparado mediante el presente procedimiento.

Otras características y realizaciones resultarán obvias a partir de lo anterior, y en parte señalado además a continuación.

Descripción detallada de la divulgación

- 5 De acuerdo con la presente divulgación, y tal como se detalla adicionalmente en el Esquema de Reacción de Referencia 1 a continuación, Se ha descubierto que, bajo condiciones de reacción adecuadas, puede usarse un súper ácido para lograr un cierre de anillo de furano o la formación de un anillo de furano, de manera tal que una estructura de anillo tricíclico, fusionado, y en particular el compuesto de referencia de Fórmula (I), pueda transformarse en una estructura de anillo hetero-tetracíclico, fusionado, y en particular el compuesto de referencia de Fórmula (II):

Esquema de Reacción de Referencia 1



10

15

20

25

30

en las que: R está seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno o un grupo de protección de oxígeno que puede eliminarse mediante hidrólisis ácida, tal como por ejemplo acilo, trialkilsililo, alquilo terciario, metil arilo-substituido, y alcoxi-carbonilo (es decir, $R_a\text{OCO}-$, en donde R_a es alquilo tal como se define en otra parte en la presente invención); X generalmente representa 3 sustituyentes sobre el anillo A, que pueden ser el mismo o diferentes y los cuales pueden estar independientemente seleccionados entre hidrógeno, halógeno, alcoxi (es decir, $-\text{OR}_b$, en donde R_b es alquilo tal como se define en otra parte de la presente invención), ciano, hidrocarbilo, hidrocarbilo substituido y NR_cR_d , en donde cada R_c y R_d están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo e hidrocarbilo; Y generalmente representa 5 ó 6 sustituyentes sobre el anillo B, los cuales pueden ser el mismo o diferentes y los cuales pueden independientemente estar seleccionados entre hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo substituido, heterohidrocarbilo, y heterohidrocarbilo substituido, con la condición de que cuando Y represente 5 sustituyentes, al menos uno de los sustituyentes forme un puente entre dos átomos de carbono en el anillo B (siendo el resto del puente un resto heterohidrocarbonilo, particularmente un resto aminoalquilo, e incluso más particularmente un resto aminoetilo); y, Z generalmente representa entre 3 y 5 sustituyentes sobre el anillo C, los cuales pueden ser el mismo o diferentes y los cuales pueden independientemente estar seleccionados entre H, hidroxilo, hidrocarbilo, hidrocarbilo substituido, heterohidrocarbilo (por ejemplo, alcoxi, tal como metoxi), y heterohidrocarbilo substituido (por ejemplo, alcoxi substituido, tal como metoxi substituido, etoxi, etc.), con la condición de que (i) al menos uno de los sustituyentes Z es hidroxilo o alcoxi (por ejemplo, metoxi, etoxi, etc.) o bien en la posición C5 o bien en la C7 sobre el anillo C, y (ii) cuando Z represente 3 sustituyentes, el anillo C incluya un enlace doble carbono-carbono en él. De manera ventajosa, una reacción de cierre de anillo de furano de este tipo puede llevarse a cabo usando condiciones de reacción suaves (por ejemplo, temperatura de reacción más baja), en comparación con los procedimientos convencionales o existentes.

35

40

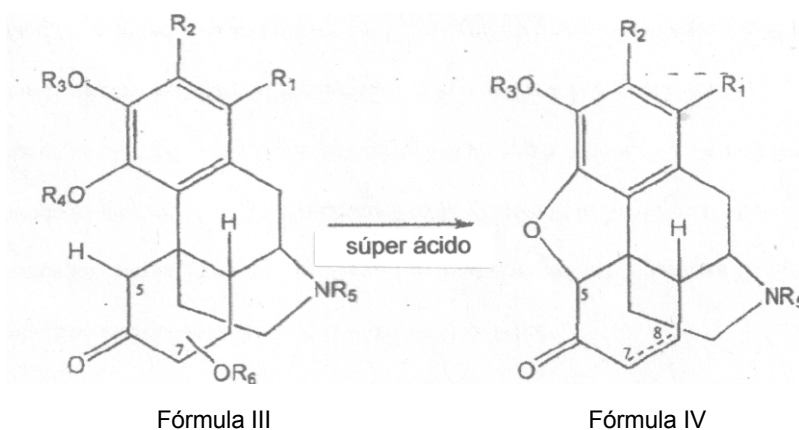
45

A este respecto, es de señalar que, tal como se usa en la presente invención, el término "súper ácido" se refiere a un ácido que tiene una acidez superior a la del ácido sulfúrico al 100%, determinada usando medios generalmente conocidos en la técnica. En particular, los súper ácidos pueden caracterizarse como ácidos que tienen una función de acidez Hammett (H_0) que es menor (es decir, más negativa) que la del ácido sulfúrico al 100%, el cual tiene una (H_0) de -12. Los ejemplos de súper ácidos útiles en el procedimiento descrito en la presente invención incluyen, pero no se limitan a ellos, ácido trifluorometanosulfónico ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$), ácido tetrafluorobórico (HBF_4), ácido fluorofosfórico (HPF_6), ácido fluorosulfúrico (FSO_3H), ácido fluoroantimónico (HSbF_6), y ácido fluorofosfórico ($\text{FP}(\text{O})(\text{OH})_2$), así como combinaciones de los mismos. Estos ácidos, y otros súper ácidos, pueden obtenerse comercialmente, por ejemplo, de Sigma-Aldrich. Adicionalmente, o como alternativa, los súper ácidos pueden opcionalmente formarse *in situ* usando medios generalmente conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, mediante la reacción de o bien agua o bien metanol con un reactivo tal como un anhídrido del súper ácido deseado, incluyendo, por ejemplo, anhídrido trifluorometanosulfónico y anhídrido fluorosulfónico, los cuales pueden obtenerse también comercialmente.

Aunque el procedimiento de la presente divulgación puede usarse generalmente tal como se ha detallado anteriormente en el Esquema de Reacción de Referencia 1, en el cual se forma un enlace entre el átomo de oxígeno del sustituyente $-\text{OR}$ sobre el anillo A y un átomo de carbono (el carbono C5, tal como se detalla adicionalmente en otra parte de la presente invención) sobre el anillo C, el procedimiento de la presente invención comprende la puesta

5 en contacto de un compuesto de la Fórmula (III) con un súper ácido, tal como se ilustra en el Esquema de Reacción 2 más adelante, para formar un enlace entre el átomo de oxígeno del sustituyente $-OR_4$ y el átomo de carbono C5 para formar un anillo de furano, para obtener un compuesto de Fórmula (IV) en el que la relación molar del compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (III) al súper ácido es desde 1:10 hasta 1:50, en el que el término "alquilo" se refiere a grupos que contienen hasta 20 átomos de carbono en la cadena principal, cuya cadena puede ser recta o ramificada o cíclica, y el término "alqueno" y "alquino" describe grupos que contienen hasta 20 átomos de carbono en la cadena principal, y al menos un enlace doble (alqueno) o enlace triple (alquino) carbono-carbono, cuya cadena puede ser recta o ramificada o cíclica:

Esquema de Reacción 2



10 en las que: R_1 y R_2 están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi (es decir, $-OR_b$, en el que R_b es alquilo, tal como se define en otra parte en la presente invención), ciano, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, y NR_cR_d , en el que cada uno de R_c y R_d están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo e hidrocarbilo; R_3 y R_5 están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido; R_4 está seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, acilo, trialkilsililo, alquilo terciario, metil arilo-sustituido, y alcoxi-carbonilo (es decir, R_aOCO- , en el que R_a es alquilo tal como se define en otra parte de la presente invención); y $-OR_6$ es un sustituyente en C5 ó C7 y R_6 está seleccionado entre hidrógeno, alquilo, y acilo. Las realizaciones particularmente preferidas incluyen aquellas en las que R_1 y R_2 están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior (por ejemplo, alquilo de C_1-C_4); y/o R_4 es hidrógeno; y/o R_3 es hidrógeno o hidrocarbilo, y más particularmente es hidrógeno o alquilo inferior (por ejemplo, alquilo de C_1-C_4); y aún más particularmente es hidrógeno o metilo; y/o R_5 es hidrógeno o hidrocarbilo sustituido o no sustituido, y más particularmente es hidrógeno o alquilo inferior (por ejemplo, alquilo de C_1-C_4); y aún más particularmente es hidrógeno o metilo; y/o R_6 es hidrógeno o hidrocarbilo sustituido o no sustituido, y más particularmente es hidrógeno o alquilo inferior (por ejemplo, alquilo de C_1-C_4) y aún más particularmente es metilo. En la reacción, se forma un enlace entre el átomo de oxígeno del sustituyente $-OR_4$ y el anillo A y un átomo de carbono en el anillo C, y en particular el átomo de carbono C5 del anillo C (tal como se detalla adicionalmente en otra parte en la presente invención más adelante).

30 A este respecto, es de señalar que, en una realización preferida de la invención, el procedimiento puede dar como resultado la formación de un enlace doble carbono-carbono en el compuesto de Fórmula (IV) (indicado mediante el enlace de trazos en el mismo entre los átomos de carbono C7 y C8, detallándose adicionalmente la numeración de los átomos de carbono en la estructura en otra parte en la presente invención más adelante). En la Tabla 1, a continuación, se describen otras realizaciones particularmente preferidas, en la que están identificados los sustituyentes correspondientes a cada uno de los grupos R, y además en la que cada fila representa una realización específica de la divulgación.

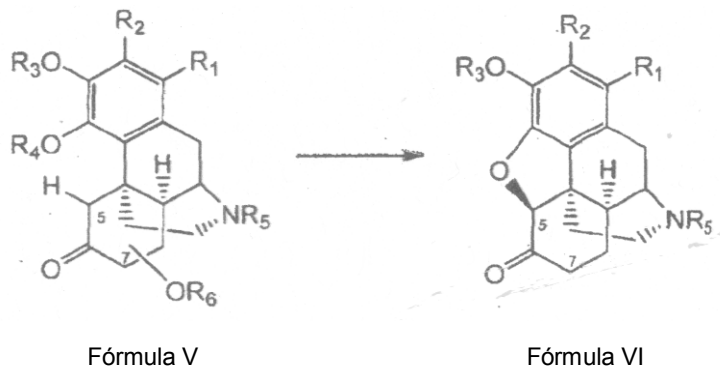
TABLA 1

Compuesto	R1	R2	R3	R4	R5	R6
A	H	Br	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃
B	H	H	CH ₃	H	ciclopropilmetilo	CH ₃
C	H	H	CH ₃	H	H	CH ₃
D	H	H	H	H	CH ₃	OH
E	H	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃

Adicionalmente, y de acuerdo además con la presente divulgación, el presente procedimiento puede llevarse a cabo con el fin de asegurar que se mantiene la estereoquímica de uno o más átomos de carbono quirales presentes en el compuesto de partida. Por ejemplo, en una realización particularmente preferida, el compuesto de Fórmula (V) puede ponerse en contacto con un súper ácido para formar el compuesto de Fórmula (VI), tal como se ilustra en el Esquema de Reacción 3A, a continuación:

5

Esquema de Reacción 3A



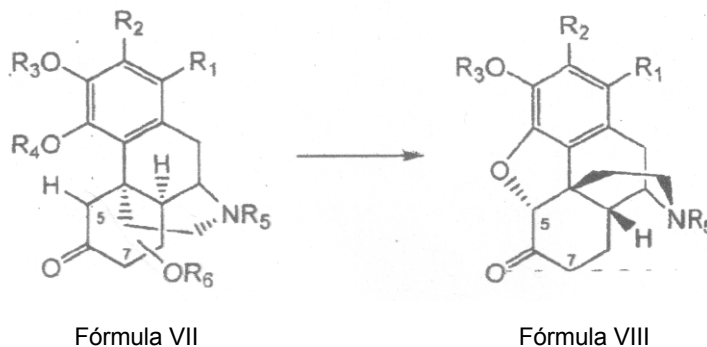
en las que R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son tal como previamente se han definido, y en una realización particular son H, H, CH₃, H y CH₃, respectivamente, y además en el que OR₆ es un sustituyente en la posición C5 ó C7 y R₆ es H o CH₃. Sin embargo, en una realización particularmente preferida, el compuesto de Fórmula (VI) es (+)-hidrocodona, es decir, en una realización particularmente preferida R₁, R₂ y R₄ son H, en tanto que R₃ y R₅ son CH₃.

10

En una realización alternativa de la ilustrada anteriormente, el compuesto de Fórmula (VII) puede ponerse en contacto con un súper ácido para formar el compuesto de Fórmula (VIII), tal como se ilustra en el Esquema de Reacción B, a continuación:

15

Esquema de Reacción 3B



en las que R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son tal como previamente se han definido, y en una realización particular son H, H, CH₃, H y CH₃, respectivamente, y además en el que OR₆ es un sustituyente en la posición C5 ó C7 y R₆ es H o CH₃.

20

Una o más de las reacciones de la presente divulgación, tal como se ha ilustrado anteriormente, puede llevarse a cabo con o sin el uso de un disolvente y en solución o suspensión, estando disueltos o suspendidos en ellas el compuesto de partida (es decir, el compuesto de Fórmula III, V o VII) y/o el súper ácido, y/o otros reactivos. Sin embargo, preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en la presencia de un disolvente, y en particular de un disolvente aprótico. Los disolventes adecuados incluyen, pero sin limitarse a ellos, cloroformo, diclorometano, clorobenceno, tolueno, dicloroetano, tetrahidrofurano, éter dietílico, y acetonitrilo, entre otros, así como combinaciones de los mismos.

25

Además del súper ácido, tal como se ha definido anteriormente, la solución o mezcla de reacción puede opcionalmente comprender uno o más ácidos secundarios que no sean súper ácidos. Los ejemplos adecuados de dichos ácidos adicionales incluyen pero sin limitarse a ellos, ácido metanosulfónico (MeSO₃H), ácido fosfórico (H₃PO₄), ácido toluenosulfónico (CH₃C₆H₄SO₃H), y ácido trifluorometanocarboxílico (CF₃CO₂H), así como combinaciones de los mismos. Igualmente, la solución de reacción puede opcionalmente comprender uno o más anhídridos. Los ejemplos adecuados de anhídridos que pueden usarse de acuerdo con la presente divulgación incluyen, pero sin limitarse a ellos, anhídrido metanosulfónico, anhídrido toluenosulfónico, anhídrido trifluoroacético y pentóxido de fósforo (P₂O₅), así como combinaciones de los mismos.

30

35

A la vista de la divulgación proporcionada en la presente invención, es de señalar que las condiciones del procedimiento (por ejemplo, tiempo de reacción, temperatura y/o presión, velocidad de agitación o mezclado, concentraciones o relaciones molares de los componentes o reactivos de partida, etc.) pueden ser determinadas u optimizadas por un experto normal en la técnica, con el fin de, por ejemplo, optimizar la eficacia o rendimiento del procedimiento.

5 Por ejemplo, en una o más realizaciones, la reacción típicamente se deja desarrollar, con mezclado o agitación opcional, durante al menos aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 4 horas o más, y típicamente menos de aproximadamente 10 horas, aproximadamente 8 horas e incluso aproximadamente 6 horas, estando la duración de la reacción, por ejemplo, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 horas, o aproximadamente 2 y aproximadamente 8 horas, o aproximadamente 4 y aproximadamente 6 horas. El presente procedimiento puede llevarse a cabo durante este periodo o duración de reacción a una temperatura entre aproximadamente -20°C y aproximadamente 100°C, o entre aproximadamente -10°C y aproximadamente 75°C, o entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 45 ó 50°C, usándose típicamente temperaturas superiores en combinación con tiempos de reacción cortos y vice versa. La reacción puede llevarse a cabo a cualquier atmósfera y/o presión adecuada; por ejemplo, puede usarse una atmósfera ambiente y/o presión atmosférica convencional para la reacción. Como alternativa, la reacción puede llevarse a cabo en una atmósfera inerte, tal como una atmósfera de nitrógeno, y/o la reacción puede llevarse a cabo bajo presión incrementada o reducida (por ejemplo, vacío).

Tal como anteriormente se ha indicado, la concentración de partida de cada reactivo o componente de partida en la solución o mezcla de reacción (por ejemplo, la concentración del compuesto de partida, tal como el compuesto de partida dihidrosinomenina, el súper ácido, ácidos o anhídridos adicionales opcionales, etc.) y/o la relación de un componente al otro, puede optimizarse usando medios generalmente conocidos en la técnica, para lograr el resultado deseado (por ejemplo, rendimiento o pureza del compuesto hetero-tetracíclico, fusionado, tal como el compuesto hidrocodona). Sin embargo, típicamente, la concentración del compuesto de partida (por ejemplo, el compuesto dihidrosinomenina de partida) puede variar desde aproximadamente 1% hasta 20% (en base al peso total de la solución o mezcla de reacción), y en diversas realizaciones puede variar desde aproximadamente 2% hasta aproximadamente 18%, o desde aproximadamente 5% hasta aproximadamente 15%. De manera similar, la concentración del súper ácido puede variar desde aproximadamente 5% hasta aproximadamente 90% (en base al peso total de la solución o mezcla de reacción), y en diversas realizaciones puede variar desde aproximadamente 10% hasta aproximadamente 85%, desde aproximadamente 20% hasta aproximadamente 80%, e incluso desde aproximadamente 30% hasta aproximadamente 75%. Cuando está presente, la concentración del ácido secundario opcional puede variar desde aproximadamente 5% hasta aproximadamente 90%, desde aproximadamente 10% hasta aproximadamente 85%, desde aproximadamente 20% hasta aproximadamente 80%; o desde aproximadamente 30% hasta aproximadamente 75% (en base al peso total de la mezcla o solución de reacción), y/o la concentración del anhídrido opcional puede variar desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 20%, desde aproximadamente 2% hasta aproximadamente 18%, o desde aproximadamente 5% hasta aproximadamente 15% (en base al peso total de la mezcla o solución de reacción). Adicionalmente, la relación molar del compuesto de partida (por ejemplo, el compuesto dihidrosinomenina de partida) al súper ácido varía desde 1:10 hasta 1:50.

La Tabla 2, dada a continuación, muestra datos en forma del porcentaje de rendimiento bruto y porcentaje de pureza de (+)-hidrocodona producida a partir de 2H-sinomenina mediante reacciones de cierre de anillo de furano, tal como se describen en los Ejemplos de la presente invención más adelante, con concentraciones variables de reactivos. La primera columna de la Tabla 2 indica que las condiciones de reacción en las que se ha desarrollado la reacción de cierre del anillo, en la que el número de la columna corresponde a uno de los Ejemplos descritos en la presente invención más adelante. Es decir, las condiciones de reacción corresponden a las descritas en el Ejemplo correspondiente, pero en el que el equivalente relativo de los materiales de partida es tal como se indica en las columnas 2, 3 y 4. Las columnas 2, 3 y 4 muestran el equivalente de los materiales de partida usados en cada reacción particular, en donde equivalente (eq) significa la relación mol/mol del reactivo en particular con relación al material de partida, por ejemplo, 2H-sinomenina. Las columnas 5 y 6, respectivamente, muestran el porcentaje de rendimiento bruto y el porcentaje de pureza de la (+)-hidrocodona así producida.

TABLA 2

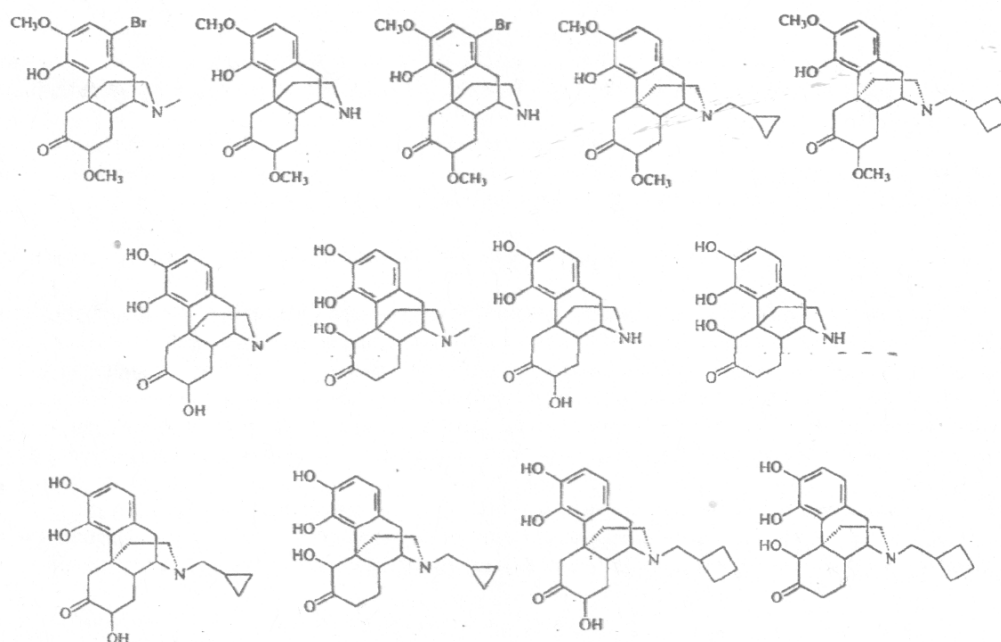
Condiciones de reacción	CF ₃ SO ₃ H	(CF ₃ SO ₂) ₂ O	CH ₃ SO ₃ H	Rendimiento bruto (%)	Pureza (%)
1	137 eq	0	0	16	83,5
1	50 eq	0	0	41	82
1	20 eq	0	0	32	69
1	10 eq	0	0	62	63
2	10 eq	0	0	74	70
3	10 eq	2 eq	0	51	69,2
1	8 eq	0	0	74	61

TABLA 2 (Cont.)

Condiciones de reacción	CF ₃ SO ₃ H	(CF ₃ SO ₂) ₂ O	CH ₃ SO ₃ H	Rendimiento bruto (%)	Pureza (%)
1	5 eq	0	0	49	22
4	5 eq	0	5 eq	80	35,5

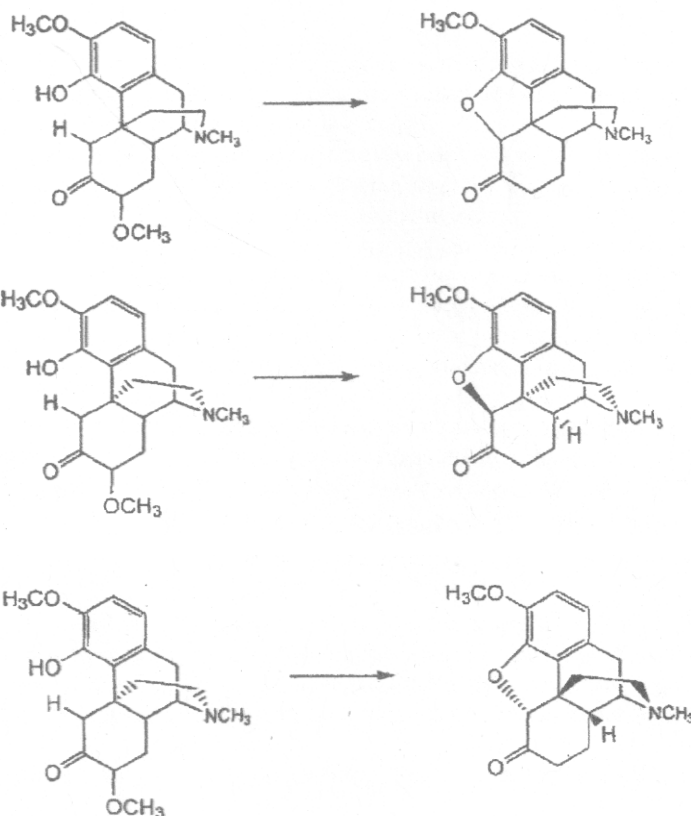
5 A este respecto, es de señalar que el rendimiento y/o pureza del producto de reacción deseado puede mejorarse o incrementarse, por ejemplo, mediante la optimización de las condiciones del procedimiento (por ejemplo, tiempo de reacción, temperatura, concentraciones o relaciones de reactivos, etc.). De acuerdo con ello, los datos proporcionados en la Tabla 2 no deberían contemplarse en un sentido limitado. Por ejemplo, en diversas realizaciones el rendimiento del producto de reacción deseado puede estar dentro del intervalo de desde aproximadamente 15% hasta aproximadamente 90%, en base al peso total de la mezcla o solución de reacción y, en particular, puede variar desde aproximadamente 25% hasta aproximadamente 85%, o desde aproximadamente 40% hasta aproximadamente 75% (en base al peso total de la mezcla o solución de reacción). Adicionalmente, o como alternativa, el producto de reacción puede aislarse a partir de la mezcla o solución de reacción de manera tal que el producto final tenga una pureza de al menos aproximadamente 60%, y opcionalmente pueda tener una pureza de al menos aproximadamente 70% o incluso aproximadamente 80%.

15 Tal como se ha indicado anteriormente, los materiales de partida adecuados para las reacciones detalladas en la presente invención anteriormente, pueden obtenerse comercialmente, o como alternativa pueden prepararse usando medios generalmente conocidos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos de partida adecuados de acuerdo con las Fórmulas (III), (V) ó (VII), pueden obtenerse comercialmente, por ejemplo de Aldrich, o pueden sintetizarse a partir de materiales obtenidos de Aldrich y/o otras compañías químicas. Los ejemplos de compuestos de partida incluyen, pero si limitarse a ellos, los siguientes:



20 De acuerdo con el procedimiento de la presente divulgación, cada uno de estos compuestos de partida puede convertirse de manera eficaz en el producto o compuesto final deseado conteniendo una estructura tetracíclica, fusionada, y en particular, conteniendo un anillo de furano que conecta el átomo de oxígeno unido al átomo de carbono C4 al átomo de carbono C5 (tal como se detalla en otra parte de la presente invención). Por ejemplo, en varias realizaciones, el procedimiento de la presente divulgación puede usarse para llevar a cabo los ejemplos de transformaciones siguientes (es decir, reacciones de cierre de anillo):

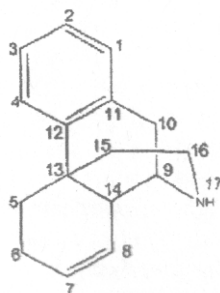
25



Una vez completada la reacción de la presente divulgación (determinada, por ejemplo, por medios generalmente conocidos en la técnica, incluyendo, por ejemplo, la terminación de la duración o período de tiempo de una reacción deseada, y/o mediante el uso de técnicas analíticas comunes, tales como técnicas de cromatografía convencionales, para detectar la presencia del producto de reacción o la ausencia de los componentes de partida), la reacción puede pararse o interrumpirse, usando, igualmente, medios generalmente conocidos en la técnica (por ejemplo, separando la mezcla o solución de reacción de toda fuente de suministro, mediante enfriamiento rápido de la mezcla de reacción, y/o mediante la introducción de agua). Una vez completada la reacción, el producto de reacción puede aislarse de la mezcla o solución de reacción usando medios generalmente conocidos en la técnica. Por ejemplo, en una realización particular, la mezcla de reacción puede someterse a un ajuste del pH mediante la introducción de un tipo y cantidad adecuada de una base (por ejemplo, para lograr un pH neutro o básico, siendo, por ejemplo, el intervalo de pH de aproximadamente 8 hasta aproximadamente 14, o aproximadamente 8 hasta aproximadamente 12, o aproximadamente 8 hasta aproximadamente 10) y, a continuación, el producto de reacción puede aislarse de la misma mediante extracción con disolvente, y/o mediante eliminación del disolvente (por ejemplo, evaporación). Una vez aislado, el producto puede someterse a técnicas de purificación adicional si es necesario (por ejemplo, recristalización y/o lavado con un disolvente apropiado) y, a continuación, secarse.

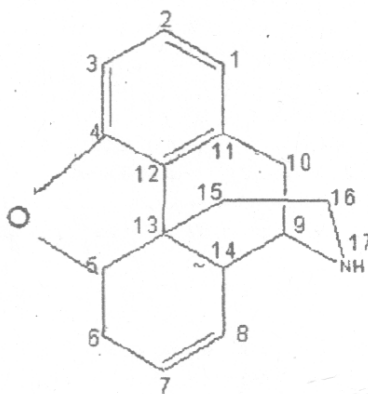
Igualmente, tal como anteriormente se ha indicado, el compuesto hetero-tetracíclico, fusionado, que es el producto de reacción de la presente divulgación (por ejemplo, el compuesto hidrocodona) puede usarse directamente, o como alternativa, puede usarse como un producto de reacción intermedio y, de esta forma, someterse a técnicas de reacción adicionales generalmente conocidas en la técnica para preparar otro producto (por ejemplo, otro opiáceo, y en particular, un (+)-opiáceo que no se produce de manera natural, o no natural). Por ejemplo, la (+)-hidrocodona puede convertirse en (+)-hidromorfona mediante su reacción con BBr_3 . Posteriormente, la (+)-hidromorfona puede convertirse en (+)-morfina mediante el procedimiento reportado para la conversión de hidromorfona a morfina. Además, las sales aceptables farmacéuticamente (por ejemplo, sodio, potasio, calcio, etc.) de cualquiera de los compuestos descritos en la presente invención entran dentro del ámbito de la presente divulgación.

Los compuestos descritos en la presente invención pueden tener un cierto número de átomos de carbono que tienen una estereoquímica (-) o (+), con respecto a la rotación de la luz polarizada. Más específicamente, los compuestos descritos en la presente invención pueden tener un cierto número de centros quirales, los cuales pueden tener una configuración R o S. Para facilidad de la exposición, los átomos de anillo del núcleo de la estructura hetero-tetracíclica referenciados en la presente invención están numerados tal como sigue:



5 En la estructura anterior, los carbonos 13, 14 y 9 son centros quirales. De acuerdo con ello, la configuración de un compuesto que tenga la estructura anterior, tal como el compuesto de partida de Fórmulas I, III y V, tal como se ha detallado anteriormente, pueden ser *RRR*, *RRS*, *RSR*, *RSS*, *SRR*, *SRS* o *SSS* con respecto a C13, C14 y C9, respectivamente, con la condición de que los átomos C15 y C16 estén ambos o bien sobre la cara alfa de la molécula o bien la cara beta de la molécula. En este contexto, en algunas realizaciones, la estereoquímica de los carbonos C13, C14 y C9 pueden variar y variarán sin apartarse del alcance de la divulgación. En ciertas realizaciones, los compuestos incluidos en estas fórmulas en los materiales de partida pueden ser enantiómeros (+) o (-).

10 Para un producto compuesto de las Fórmulas IV y VI, tal como se han descrito anteriormente, los carbonos 5, 13, 14 y 9 pueden ser centros quirales (y están, por ejemplo, en la estructura proporcionada anteriormente). La estereoquímica de los carbonos C5, C13, C14 y C9 pueden variar y variarán sin apartarse del alcance de la divulgación. Por ejemplo, la estereoquímica puede ser *RRRR*, *RRSR*, *RRRS*, *RRSS*, *RSRR*, *RSSR*, *RSRS*, *RSSS*, *SRRR*, *SRSR*, *SRRS*, *SRSS*, *SSRR*, *SSSR*, *SSRS*, o *SSSS*, con respecto a C5, C13, C14 y C9, respectivamente, con la condición de que los átomos C15 y C16 estén ambos o bien sobre la cara alfa de la molécula o bien la cara beta de la molécula.

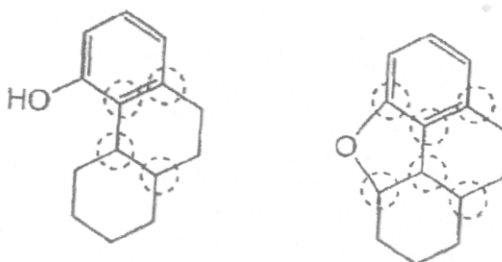


20 Independientemente de si el compuesto hetero-tetracíclico, fusionado, es para usarse como un producto final, o como un producto intermedio en la preparación de otro opiáceo, es de señalar que, una vez obtenido el producto de reacción deseado, este puede formularse usando medios generalmente conocidos en la técnica para obtener la formulación o composición farmacéutica deseada, para administración.

Definiciones

Tal como se usa en la presente invención, los términos y frases siguientes tienen los significados generales siguientes.

25 El término "tricyclico, fusionado" o "tetracyclico, fusionado" se refiere generalmente a un compuesto que incluye tres o cuatro, respectivamente, anillos en él, y además en el que cada uno de los anillos en el compuesto comparten dos átomos de anillo (por ejemplo, átomos de carbono o heteroátomos, tal como se destaca mediante los círculos de trazos a continuación) con uno de los otros anillos.



Adicionalmente, el término “hetero-tetracíclico, fusionado” se refiere generalmente a una estructura que incluye cuatro anillos fusionados, al menos uno de los cuales incluye un heteroátomo como un átomo de anillo en él.

5 Los términos “arilo” tal como se usan en la presente invención, solos o como parte de otro grupo, indican grupos aromáticos homocíclicos opcionalmente sustituidos, preferiblemente grupos monocíclicos o bicíclicos conteniendo desde 6 hasta 12 carbonos en la porción anillo, tal como fenilo, bifenilo, naftilo, fenilo sustituido, bifenilo sustituido o naftilo sustituido. Fenilo y fenilo sustituido son los grupos arilo más preferidos.

10 El término “halógeno” o “halo” tal como se usa en la presente invención, solo o como parte de otro grupo, se refiere generalmente a cloro, bromo, flúor y yodo.

El término “acilo” tal como se usa en la presente invención, solo o como parte de otro grupo, generalmente se refiere a un resto formado mediante la separación del grupo hidroxilo procedente del grupo $-COOH$ de un ácido carboxílico orgánico, por ejemplo, $R_xC(O)-$, en el que R_x puede ser hidrocarbilo o heterohidrocarbilo (por ejemplo, hidrocarbilo-S, hidrocarbilo-N, hidrocarbilo-O, etc.), ciclo, o heterociclo.

15 El término “hidrocarbilo” o “hidrocarbano”, tal como se usa en la presente invención, describe compuestos o radicales orgánicos que consisten exclusivamente de los elementos carbono e hidrógeno. Estos restos incluyen restos alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo. Igualmente, estos restos incluyen restos alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo sustituidos con otros grupos hidrocarbano alifáticos o cíclicos tal como alcarilo, alquenarilo y alquinarilo. Salvo que se indique lo contrario, preferiblemente estos restos comprenden 1 a 20 átomos de carbono.

20 El término “hidrocarbilo sustituido” o “heterohidrocarbilo”, se refiere a restos hidrocarbilo que están sustituidos con al menos otro resto, y en particular otro átomo distinto del carbono, incluyendo restos en los cuales un átomo de cadena de carbono está sustituido con un heteroátomo tal como un átomo de nitrógeno, oxígeno, silicio, fósforo, boro, azufre o halógeno. Estos substituyentes incluyen halógeno, heterociclo, alcoxi, alquenoxi, ariloxi, hidroxilo, hidroxilo protegido, acilo, aciloxi, nitro, amino, amido, nitro, ciano, ctales, acetales, ésteres y éteres.

25 El término “heterociclo” o “heterocíclico”, tal como se usa en la presente invención, describe grupos aromáticos o no aromáticos, monocíclicos o bicíclicos, saturados o insaturados, opcionalmente sustituidos, que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo, y preferiblemente 5 ó 6 átomos en cada anillo.

El término “trialquilsililo” se refiere a derivados del grupo sililo R_3Si- , en el cada uno de los tres grupos R son independientemente alquilo.

30 El término “alquilo”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a grupos que contienen hasta 20 átomos de carbono en la cadena principal, pero preferiblemente se refiere a cadenas alquilo inferiores que contienen desde 1 hasta 10, 1 a 8, o incluso 1 a 4 átomos de carbono en la cadena principal. Estas pueden ser cadenas rectas o ramificadas, o cíclicas, e incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo, hexilo y similares. De manera similar. El término “alquenilo” y “alquinilo”, tal como se usa en la presente invención, describe grupos que contienen hasta 20 átomos de carbono en la cadena principal, y al menos un enlace doble carbono-carbono (alquenilo) o enlace triple (alquinilo), pero preferiblemente, se refiere a cadenas alquilo inferiores que contienen desde 2 hasta 10, 2 a 8, o incluso 2 a 4 átomos de carbono en la cadena principal. Estas pueden ser cadenas rectas o ramificadas, o cíclicas, e incluyen, por ejemplo, etenilo, etinilo, propenilo, propinilo, etc.

40 El término “alcoxi”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente que está combinado con un átomo de oxígeno en la cadena principal (por ejemplo, una cadena que tiene por ejemplo 1 a 10, 1 a 8 o incluso 1 a 4 átomos de carbono y al menos un átomo de oxígeno en la cadena principal, el cual sirve, por ejemplo, como el punto de unión del grupo a la porción restante de la molécula de interés).

Ejemplos

45 Los ejemplos siguientes no limitativos se proporcionan para ilustrar adicionalmente la presente divulgación.

Ejemplo 1: Cierre de anillo usando ácido trifluorometanosulfónico

Se agregó gota a gota una solución de 1,1 gramos de dihidrosinomenina en 5 ml de cloroformo a una mezcla enfriada de 5 gramos de ácido trifluorometanosulfónico y 7 ml de cloroformo en un baño de hielo. Una vez acabada la adición, el baño de hielo se retiró, y la solución de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 5 horas, con agitación continua, la solución de reacción se vertió en agua de hielo en agitación. El pH de la mezcla resultante se ajustó a 12, con adición de solución acuosa de hidróxido potásico 2,5 M. A continuación, el producto se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de hidróxido potásico 2,5 M (3 x 50 ml) y agua (1 x 50 ml), se secaron sobre sulfato magnésico anhidro y, a continuación, se filtraron y evaporaron hasta sequedad, proporcionando 7 g de un sólido de color amarillo claro conteniendo 70% de (+)-hidrocodona.

Ejemplo 2: Cierre de anillo usando ácido trifluorometanosulfónico a temperatura ambiente

Se agregó gota a gota una solución de 11 gramos de dihidrosinomenina en 50 ml de cloroformo a una mezcla enfriada de 50 gramos de ácido trifluorometanosulfónico y 70 ml de cloroformo en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y, a continuación, se vertió en agua de hielo en agitación. El pH de la mezcla resultante se ajustó a 12 con hidróxido potásico 2,5 M. El producto se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de hidróxido potásico 2,5 M (3 x 50 ml) y agua (1 x 50 ml) y, a continuación, se evaporaron hasta sequedad. A continuación, el material bruto así obtenido se disolvió en una mezcla de isopropanol, agua y ácido acético. El producto se precipitó de la solución mediante ajuste del pH a 12 con solución de amoníaco concentrado. El producto se filtró y se secó en vacío a 60°C durante una noche. El procedimiento proporcionó 6,2 g de un sólido de color amarillo claro conteniendo 85% de (+)-hidrocodona.

Ejemplo 3: Cierre de anillo usando una mezcla de ácido trifluorometanosulfónico y anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico

Se calentó una solución de 5 gramos de ácido trifluorometanosulfónico y 1,12 ml de anhídrido trifluorometanosulfónico en un baño de agua a 86°C durante 15 minutos. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se agregaron 7 ml de cloroformo. A la mezcla se agregó una solución de 1,1 g de dihidrosinomenina en 5 ml de cloroformo. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas y, a continuación, se vertió en agua de hielo. El pH de la mezcla resultante se ajustó a 12 con solución acuosa de hidróxido potásico 2,5 M. El producto de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de hidróxido potásico 2,5 M (2 x 30 ml) y agua (1 x 50 ml), se secaron sobre sulfato magnésico anhidro y, a continuación, se filtraron y evaporaron hasta sequedad, proporcionando 0,51 g de un sólido de color amarillo claro conteniendo 51% de (+)-hidrocodona.

Ejemplo 4: Cierre de anillo usando una mezcla de ácido trifluorometanosulfónico y ácido metanosulfónico

Se agregó gota a gota una solución de 1,1 gramos de dihidrosinomenina en 5 ml de cloroformo a una mezcla de 2,5 gramos ácido trifluorometanosulfónico, 1,08 ml ácido metanosulfónico y 7 ml de cloroformo a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas y, a continuación, se vertió en agua de hielo. El pH de la mezcla resultante se ajustó a 14 con hidróxido potásico 2,5 M. El producto de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de hidróxido potásico 2,5 M (2 x 30 ml) y agua (1 x 50 ml), se secaron sobre sulfato magnésico anhidro y, a continuación, se filtraron y evaporaron hasta sequedad, proporcionando un sólido de color amarillo verdoso conteniendo (+)-hidrocodona.

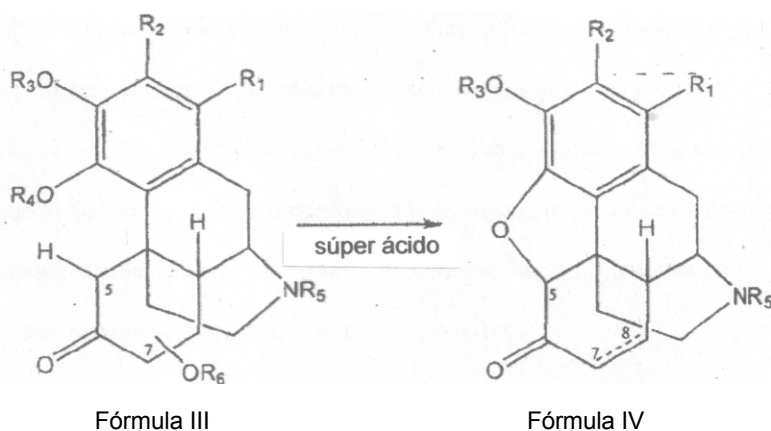
Cuando se introducen en los elementos de la presente divulgación o las realizaciones de los mismos, los artículos "un", "uno", "el" y "dicho", están destinados a indicar que existen uno o más de los elementos. Los términos "comprenden", "incluyen" y "tienen" están destinados a incluir e indicar que pueden existir elementos adicionales distintos de los elementos listados.

A la vista de lo anterior, se observará que se han logrado las diversas características u objetos de la divulgación y obtenido otros resultados ventajosos.

Puesto que podrían realizarse diversos cambios en las anteriores composiciones, productos y procedimientos (incluyendo concentraciones de reactivos, condiciones del procedimiento, etc.) sin apartarse del ámbito de la presente divulgación, se entiende que todos los objetos contenidos en la descripción anterior deberían interpretarse como ilustrativos y no en un sentido limitativo.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de un compuesto que tiene una estructura de Fórmula (IV):



5

en las que:

R_1 y R_2 están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi, ciano, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido y NR_cR_d , en el que cada uno de R_c y R_d está independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo e hidrocarbilo;

10 R_3 y R_5 están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

R_4 está seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, acilo, trialkilsililo, alquilo terciario, metil arilo sustituido, y alcoxi-carbonilo;

15 $-OR_6$ es un sustituyente en C5 ó C7 y R_6 está seleccionado entre hidrógeno, alquilo, y acilo; y, el enlace de trazos entre los átomos de carbono C7 y C8 indica la presencia opcional de un enlace doble carbono-carbono;

20 comprendiendo el procedimiento la puesta en contacto del compuesto de Fórmula (III) con un súper ácido para formar un enlace entre el átomo de oxígeno del sustituyente $-OR_4$ y el átomo de carbono C5 para formar un anillo furano, en el que la relación molar del compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (III) al súper ácido es desde 1:10 a 1:50, en el que el término "alquilo" se refiere a grupos que contienen hasta 20 átomos de carbono en la cadena principal, cuya cadena puede ser recta o ramificada o cíclica, y el término "alqueno" y "alquino" describe grupos que contienen hasta 20 átomos de carbono en la cadena principal, y al menos un enlace doble (alqueno) o enlace triple (alquino) carbono-carbono, cuya cadena puede ser recta o ramificada o cíclica.

25 2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el súper ácido está seleccionado entre el grupo que consiste en CF_3SO_3H (ácido trifluorometanosulfónico), HF_4 (ácido tetrafluorobórico), HPF_6 (ácido fluorofosfórico), FSO_3H (ácido fluorosulfúrico), $HSbF_6$ (ácido fluoroantimónico), $FP(O)(OH)_2$ (ácido fluorofosfórico) y combinaciones de los mismos.

30 3. El procedimiento de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el súper ácido y el compuesto de la Fórmula (III) están en contacto en una mezcla de reacción que además comprende un disolvente aprótico.

4. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que el disolvente aprótico está seleccionado entre el grupo que consiste en cloroformo, diclorometano, clorobenceno, tolueno, dicloroetano, tetrahidrofurano, éter dietílico, acetonitrilo, y combinaciones de los mismos.

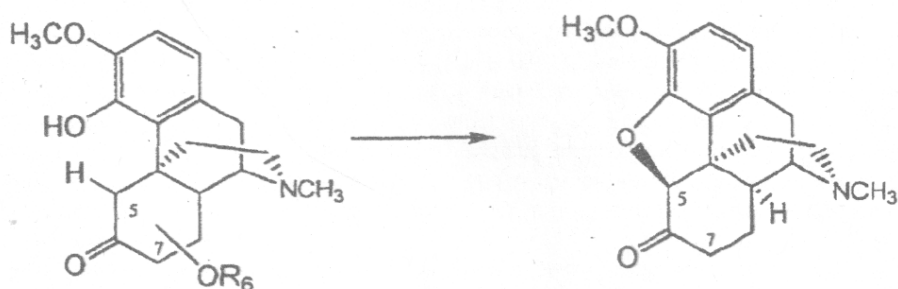
5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el súper ácido se forma *in situ*.

35 6. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que el súper ácido se forma *in situ* mediante la reacción de agua o metanol con un anhídrido del súper ácido.

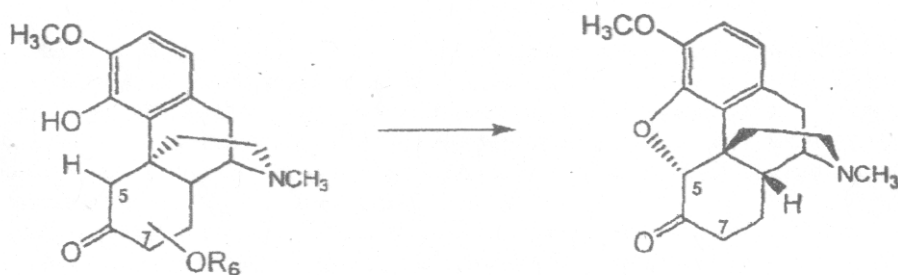
7. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el procedimiento comprende además la puesta en contacto del compuesto de la Fórmula (III) con un ácido que no es un súper ácido.

40 8. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que el ácido que no es un súper ácido está seleccionado entre el grupo que consiste en $MeSO_3H$, $CH_3C_6H_4SO_3H$, H_3PO_4 y CF_3CO_2H , y combinaciones de los mismos.

9. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que R₁, R₂ y R₄ son hidrógeno y R₃ y R₅ son opcionalmente metilo;
 o en el que R₃ y R₅ son hidrógeno;
 o en el que R₃ es metilo y R₅ es hidrógeno;
 o en el que R₁ y R₄ son hidrógeno; R₂ es bromo; y R₃, R₅ y R₆ son metilo;
- 5 o en el que R₁, R₂ y R₄ son hidrógeno; R₃ y R₆ son metilo; y R₅ es ciclopropilmetilo;
 o en el que R₁, R₂, R₄ y R₅ son hidrógeno y R₃ y R₆ son metilo;
 o en el que R₁, R₂, R₃, R₄ y R₆ son hidrógeno; y R₅ es metilo;
 o en el que R₁, R₂ y R₄ son hidrógeno y R₃, R₅ y R₆ son metilo.
10. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que R₁, R₂ y R₄ son hidrógeno y R₃, R₅ y R₆ son metilo, y el compuesto de la Fórmula (IV) es (+)-hidrocodona.
11. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la mezcla resultante del compuesto de la Fórmula (III) y el súper ácido se agita durante entre 2 y horas, o entre 4 y 6 horas o en el que la mezcla resultante del compuesto de la Fórmula (III) y el súper ácido se mantiene a una temperatura de entre -20°C y 100°C, o entre 0°C y 45°C.
12. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la mezcla resultante del compuesto de la Fórmula III y el compuesto de la Fórmula IV tienen las estructuras siguientes:
- 15

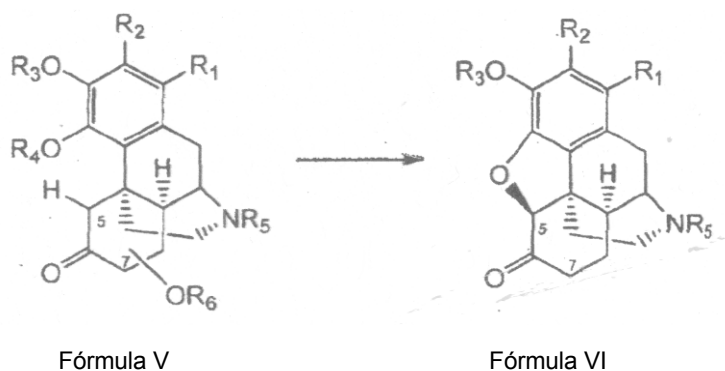


en la que R₆ es H o CH₃ o en el que el compuesto de la Fórmula III y el compuesto de la Fórmula IV tienen las estructuras siguientes:



20 en la que R₆ es H o CH₃.

13. Un procedimiento de preparación de un compuesto que tiene una estructura de la Fórmula (VI):



en las que:

- 5 R_1 y R_2 están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoxi, ciano, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido y NR_cR_d , en el que cada uno de R_c y R_d están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo e hidrocarbilo;
- R_3 y R_5 están independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
- 10 R_4 está seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, acilo, trialquilsililo, alquilo terciario, metil ariilo sustituido, y alcoxi-carbonilo; y
- OR_6 es un sustituyente en C5 ó C7 y R_6 está seleccionado entre H o CH_3 ;
- 15 comprendiendo el procedimiento la puesta en contacto de un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (V) con un súper ácido para formar un enlace entre el átomo de oxígeno del sustituyente - OR_4 y el átomo de carbono C5 para formar un anillo furano, en el que la relación molar del compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (V) al súper ácido es desde 1:10 a 1:50, en el que el término "alquilo" se refiere a grupos que contienen hasta 20 átomos de carbono en la cadena principal, cuya cadena puede ser recta o ramificada o cíclica, y el término "alqueno" y "alquino" describe grupos que contienen hasta 20 átomos de carbono en la cadena principal, y al menos un enlace doble (alqueno) o enlace triple (alquino) carbono-carbono, cuya cadena puede ser recta o ramificada o cíclica.
- 20 **14.** El procedimiento de la reivindicación 13, en el que R_1 , R_2 y R_4 son H, y R_3 y R_5 son CH_3 .