

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 354**

51 Int. Cl.:

C07C 67/03	(2006.01) A61P 1/14	(2006.01)
C07D 311/80	(2006.01) A61P 1/08	(2006.01)
C07C 69/94	(2006.01)	
A61K 31/353	(2006.01)	
A61K 31/25	(2006.01)	
A61P 37/04	(2006.01)	
A61P 29/00	(2006.01)	
A61P 25/24	(2006.01)	
A61P 27/06	(2006.01)	
A61P 25/06	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.09.2013 E 13182788 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2015 EP 2842933**

54 Título: **Mezclas de compuestos cannabinoides, su preparación y uso**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.10.2015

73 Titular/es:

**SYMRISE AG (100.0%)
Mühlenfeldstrasse 1
37603 Holzminden, DE**

72 Inventor/es:

**KOCH, OSKAR;
GÖTZ, MARCUS RUDOLF;
LOOFT, JAN, DR. y
VÖSSING, TOBIAS**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

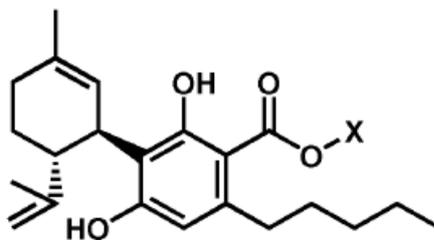
ES 2 547 354 T3

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

Mezclas de compuestos cannabinoides, su preparación y uso

La presente invención se refiere a mezclas específicas que comprenden uno o varios compuestos (cannabinoides) de fórmula (A) y/o una o varias de sus sales



(A)

5

así como a procedimientos para su preparación. Con respecto al significado del sustituyente X véase más adelante.

La invención se refiere también a un compuesto de fórmula (A) anterior, una sal de fórmula (A) y una mezcla que comprende uno o varios compuestos (cannabinoides) de fórmula (A) y/o una o varias de sus sales, en cada caso para la aplicación como fármaco o para la aplicación en un procedimiento para el tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal.

10

Además la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (A) o una sal de fórmula (A) o una mezcla que comprende uno o varios compuestos cannabinoides de fórmula (A) y/o una o varias de sus sales para la aplicación específica en un procedimiento para el tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal para alcanzar un efecto seleccionado del grupo que consiste en efecto estimulador del apetito, efecto antiemético para inhibir náuseas y vómitos, reducción de espasmos y calambres musculares, alivio de síntomas de dolor, alivio de síntomas de migraña, disminución de la tensión intraocular en caso de glaucoma, mejoría del estado de ánimo, inmunoestimulación y/o efecto antiepiléptico.

15

La presente invención se refiere así mismo a una formulación farmacéutica, que comprende uno o varios compuestos de fórmula (A) o que comprende una o varias de sus sales o que comprende una mezcla que comprende uno o varios compuestos (cannabinoides) de fórmula (A) y/o una o varias de sus sales, seleccionadas del grupo que consiste en formas galénicas sólidas, grageas, cápsulas, granulados, polvos, supositorios, piruletas, chicles, formas semisólidas, inhalantes, inyectables, implantes y emplastos que contienen principio activo.

20

La presente invención se refiere también a un procedimiento para la preparación de delta-9-tetrahidrocannabinol (delta-9-THC).

Otros aspectos de la presente invención resultan de la siguiente descripción así como de las reivindicaciones adjuntas.

25

Desde el descubrimiento del sistema de cannabinoide endógeno con su importancia funcional para la regulación y modulación del sistema inmunitario así como nervioso existe una necesidad constante de cannabinoides naturales y sintéticos con respecto a su control farmacéutico selectivo. En particular existe la necesidad de estimular de manera controlada por separado los receptores de cannabinoide CB1, que pueden encontrarse sobre todo en células nerviosas, en la mayor densidad en los ganglios basales, en el hipocampo y en el cerebelo, y los receptores de cannabinoides CB2, que pueden encontrarse principalmente en células del sistema inmunitario y en células implicadas en la construcción y degradación ósea, debido a sus diferentes funciones médicas.

30

Los receptores de cannabinoides CB1 y CB2 sirven como sitios activos aceptados para moléculas con estructura cannabinoide. Aunque se han tratado también otros receptores como potenciales receptores CB3, se parte de que se median los efectos principales por CB1 y CB2. Delta-9-THC, cannabinoides endógenos y una pluralidad de cannabinoides sintéticos se acoplan a los receptores mencionados y ejercen a través de los mismos efectos sobre las células (Pertwee, R. G. et al. Pharmacol. Rev. 2010, 62, 588-631).

35

CB1 y CB2 son miembros de la superfamilia de los receptores acoplados a proteína G (GPCRs, G Protein Coupled Receptors). Más específicamente, los receptores inhiben, a través de la proteína G heteroemérica, la andenilato ciclasa y activan la proteína cinasa activada por mitógeno (Howlett, A. C. et al. Pharmacol. Rev. 2002, 54, 161-202; Howlett, A. C. Handb. Exp. Pharmacol. 2005, 168, 53-79). Para el receptor de CB1 se describe además que, a través de canales de iones del tipo A puede modular corrientes de potasio y a través de N así como canales del tipo P/Q puede modular corrientes de calcio. Además, los receptores CB1 pueden transmitir, a través de proteínas G_s, señales a las células de expresión (Glass, M., Felder, C. C. J. Neurosci. 1997; 17, 5327-5333; Maneuf, Y. P.,

45

Brotchie, J. M. J. *Pharmacol.* 1997; 120, 1397-1398; Calandra, B. et al. *Eur. J. Pharmacol.* 1999; 374, 445-455; Jarrahan, A. et al. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2004, 308, 880-886).

5 La capacidad de CB1 y CB2 de mediar señales a través de $G_{i/o}$ y más aguas abajo a través de la inhibición de la adenilato ciclasa, se usa en el denominado ensayo de unión de [35 S]GTP gammaS y el ensayo de cAMP (Howlett, A. C. et al. *Pharmacol. Rev.* 2002, 54, 161-202; Pertwee, R. G. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2005a, 168, 1-51), para examinar la unión y la transmisión de señales de cannabinoides.

10 Los receptores CB1 disponen tanto de un sitio de unión ortoestérico como de uno o varios sitios de unión alostéricos, que se tienen en cuenta como potenciales sitios activos para ligandos (Price, M. R. et al. *Mol. Pharmacol.* 2005a, 68, 1484-1495; Adam, L. et al. 17th Annual Symposium of the Cannabinoids, 2007, página 86; Horswill, J. G. et al. *J. Pharmacol.* 2007, 152, 805-814; Navarro, H. A. et al. *J. Pharmacol.* 2009, 156, 1178-1184). Receptores CB1 se encuentran principalmente en los extremos terminales de células nerviosas centrales y periféricas, donde se median habitualmente una inhibición de neurotransmisores excitatorios e inhibitorios (Howlett, A. C. et al. *Pharmacol. Rev.* 2002, 54, 161-202; Pertwee, R. G., Ross, R. A. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2002, 66, 101-121; Szabo, B., Schlicker, E. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2005, 168, 327-365). La distribución de estos receptores en el sistema nervioso central es de tal manera que su activación puede influir distintos procesos cognitivos (por ejemplo la atención y la memoria, distintas funciones motoras y la percepción del dolor).

15 Los receptores CB2 están localizados particularmente tal como ya se mencionó en células inmunitarias. Si se activan, modulan la migración celular y el reparto de citocinas dentro y fuera del cerebro (Howlett, A. C. et al. *Pharmacol. Rev.* 2002, 54, 161-202; Cabral, G. A., Staab, A. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2005, 168, 385-423; Pertwee, R. G. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2005a, 168, 1-51).

20 Existen además pruebas de que en primer lugar se expresan receptores CB1 de células no neuronales (inclusive células inmunitarias) (Howlett, A. C. et al. *Pharmacol. Rev.* 2002, 54, 161-202) y de que, en segundo lugar, receptores CB2 de algunas células dentro y fuera del cerebro (Skaper, S. D. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996, 93, 3984-3989; Ross, R. A. et al. *Neuropharmacology* 2001a, 40, 221-232; Van Sickle, M. D. et al. *Science* 2005, 310, 329-332; Wotherspoon, G. et al. *Neuroscience* 2005, 135, 235-245; Beltramo, M. et al. *Eur. J. Neurosci.* 2006, 23, 1530-1538; Gong, J. P. et al. *Brain Res.* 2006, 1071, 10-23; Baek, J. H. et al. *Acta Otolaryngol* 2008, 128, 961-967).

25 Compuestos conocidos que presentan, como queda comprobado, una afinidad hacia los receptores CB1 y CB2 mencionados anteriormente, con el cannabidiol (CBD) procedente, entre otros, de los representantes del cáñamo femenino *Cannabis sativa* y *Cannabis indica* así como determinados derivados químicos tal como delta-8- y delta-9-tetrahidrocannabinol (delta-9-THC) o su producto de oxidación cannabiniol (CBN).

30 Cannabis pertenece a la familia de las Cannabidaceae. La clasificación botánica y quimiotaxonómica del género Cannabis se produce por medio de dos modos de proceder diferentes. Schultes et al. diferencia tres tipos de Cannabis sativa Linnaeus, Cannabis indica LAM. y Cannabis ruderalis (Schultes, R. E. et al. *Harvard University Botanical Museum Leaflets* 1974, 23, 337-367). Otros designan sólo un tipo colectivo Cannabis sativa L. de la subespecie Cannabis sativa ssp. sativa y ssp. indica.

Desde el punto de vista jurídico lega se diferencia un tipo de fármaco y un tipo de fibra, produciéndose la diferenciación debido a la relación cuantitativa de los cannabinoides principales CBD y delta-9-THC.

35 Por el estado de la técnica se conocen distintos compuestos cannabinoides y procedimientos para su preparación. De este modo, el documento WO 2006/136273 describe un procedimiento para la preparación de Dronabinol ((en el documento WO designado como: (6aR-trans)-6a,7,8,10a-tetrahidro-6,6,9-trimetil-3-pentil-6H-dibenzo[b,d]piran-1-ol, Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC)), hoy en día denominado también según la IUPAC (6aR,10aR)-6,6,9-trimetil-3-pentil-6a,7,8,10a-tetrahidro-6H-benzo[c]cromen-1-ol o denominado delta-9-tetrahidrocannabinol, delta-9-THC o Δ -9-THC) a partir de cannabidiol (CBD) mediante ciclación de cannabidiol (CBD) (2-[1R-3-metil-6-(1-metiletenil)-2-ciclohexen-1-il]-5-pentil-1,3-bencenodiol) para dar delta-9-THC. El procedimiento descrito se caracteriza porque cannabidiol (CBD) se dispone en un disolvente orgánico y se cicla en presencia de un tamiz molecular con calentamiento para dar delta-9-THC. En el documento WO 2006/136273 se establece que el tamiz molecular usado, además de las propiedades de secado descritas hasta el momento, también tiene propiedades catalíticas fuertes, que tienen prioridad en la reacción descrita. Ciclaciones, que sólo se realizan en presencia de un catalizador de ácido de Lewis, son por regla general claramente más lentos y proporcionan peores rendimientos de delta-9-THC, como ciclaciones que se llevan a cabo en presencia de un tamiz molecular.

40 En la bibliografía se describen otras variantes de síntesis, tal como por ejemplo por Crombie et al. *Chem. Research* 1977, 114, 1301-1345. Procedimientos de síntesis más recientes se dan a conocer, entre otros, en el documento EP 2314580. El procedimiento descrito en ese documento para la preparación de cannabinoides podrá aplicarse para todos los estereoisómeros y homólogos de cannabinoides y se compone de dos o tres etapas de síntesis químicas. A este respecto, en una primera etapa se condensan ésteres de ácido alquilresorcílico (éster de ácido 6-alkuil-2,4-dihidroxibenzoico) con hidrocarburos insaturados, alcoholes, cetonas (o sus derivados tal como ésteres de enol, éteres de enol y cetales) para dar los ésteres de ácido 6-alkuil-2,4-dihidroxibenzoico sustituidos en posición 3

correspondientes. En una segunda etapa, los productos secundarios generados con una función éster en la primera etapa se someten a una saponificación descarboxilante, mediante lo cual se generan los correspondientes cannabinoides libres de éster. Siempre que sea necesario, se efectúa en una tercera etapa, una transposición catalizada por ácido. La isomerización puede ser por ejemplo el cierre de anillo del anillo de pirano en CBD para dar dronabinol, pero también la transposición de un doble enlace tal como, por ejemplo la transposición de delta-9- en delta-8-THC o una epimerización catalizada por ácido tal como la transposición de cis-9-cetocannabinoides en los compuestos trans correspondientes.

El documento US 5.342.971 describe un procedimiento para la preparación de dronabinol y dibenzo[b,d]piranos relacionados. Estos se producen de acuerdo con el resumen mediante calentamiento de un derivado de ácido dihidroxibenzoacético en presencia de un catalizador de ácido de Lewis y de un disolvente no polar inerte, en el que, si bien, el ácido dihidroxibenzoico es soluble, sin embargo el catalizador de ácido de Lewis es insoluble o muy ligeramente soluble. Una configuración típica incluye la preparación de productos intermedios que pueden usarse para la síntesis de dronabinol y dibenzo[b,d]piranos relacionados.

Felta-9-THC está permitido por ejemplo como sustancia activa en fármaco *Marinol*[®] en los EE.UU. desde 1985 contra la anorexia, que aparece en pacientes con una terapia contra el SIDA, así como contra náuseas y vómitos, que aparece en relación con la quimioterapia en pacientes de cáncer (caquexia tumoral).

En Alemania, delta-9-THC se encuentra en el anexo III de la legislación sobre estupefacientes (BtMG) y puede prescribirse sin limitación de indicación a la prescripción de estupefacientes. Dado que, sin embargo, no se encuentra disponible en el mercado ningún fármaco acabado, o bien puede prescribirse excepcionalmente dronabinol en forma de *Marinol*[®] y por lo tanto puede producirse la importación desde el extranjero, o bien puede efectuarse una preparación de formulaciones a través de una farmacia de acuerdo con las reglas farmacéuticas reconocidas.

Además, está permitido como fármaco acabado en Alemania, desde mayo de 2011, un extracto de Cannabis sativa con el nombre *Sativex*[®]. La autorización se refiere al tratamiento adicional para la mejora de síntomas en pacientes con espasmos medios a graves debido a esclerosis múltiple, que no han reaccionado adecuadamente a otra terapia farmacológica antiespástica. El fármaco contiene una combinación de principios activos de delta-9- y cannabidiol y se prescribe en una receta de estupefaciente (receta BtM). Se emplea como pulverización en la cavidad bucal.

El decreto N° 1164/89 de la comisión europea denomina cáñamo con un contenido en (delta-9-THC) de hasta el 0,3 % con respecto a la masa seca como cáñamo útil, por el contrario el denominado narco-cáñamo puede tener un contenido del 5 % - 15 %.

Además del aislamiento extractivo del cáñamo, es posible también una síntesis parcial de cannabidiol. Esta etapa previa puede aislarse a partir de cáñamo de fibra y entonces ciclarse con catálisis ácida para dar delta-9-tetrahidrocannabinol tal como se describe por ejemplo en el documento WO 2006/136273.

El documento DE 10 2009 019 322 da a conocer éster alquílico de ácido cannabidiólico, que se usan como productos intermedios en la síntesis de cannabinoides. Estos compuestos no tienen ninguna cadena lateral de alcohol hidroxilada.

A. F. ARTAMONOV ET AL: "Synthesis of [alpha]-monoglycerides of aromatic acids", CHEMISTRY OF NATURAL COMPOUNDS, vol. 35, N° 4, 1 de julio de 1999 (1999-07-01), páginas 404-408, da a conocer cannabidiol como antagonistas de los receptores de CB1 y CB2.

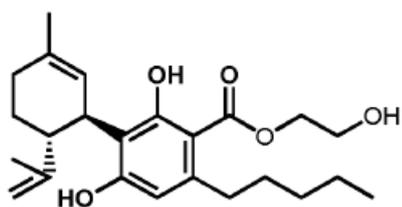
Un objetivo de la presente invención era indicar sustancias o mezclas de sustancias activas cannabinoides (y procedimientos para su preparación), que presenten una fuerte afinidad por CB1 o CB2, predominando preferentemente una de las dos afinidades por receptor mencionadas frente a la otra. El procedimiento que va a indicarse tendrá preferentemente un buen rendimiento espacio-tiempo en relación con ventajas ecológicas (preferentemente uso de disolventes que no contienen cloro).

Las sustancias o mezclas de sustancias que van a indicarse podrán emplearse a este respecto preferentemente como fármaco o en un procedimiento para el tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal para alcanzar un efecto seleccionado del grupo que consiste en efecto estimulador del apetito, efecto antiemético para inhibir náuseas y vómitos, reducción de espasmos y calambres musculares, alivio de síntomas de dolor, alivio de síntomas de migraña, disminución de la tensión intraocular en caso de glaucoma, mejoría del estado de ánimo, inmunoestimulación y/o efecto antiepiléptico.

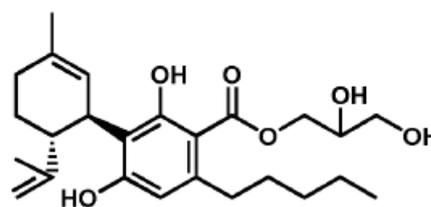
La presente invención se basa, entre otras cosas, en el conocimiento sorprendente de que compuestos de fórmula (A) así como sus sales, en la que el sustituyente X en la fórmula (A) es un resto alifático con uno, dos, tres o más de tres grupos hidroxilo, no siendo el número total de los átomos de C en el resto alifático X mayor de 15, preferentemente no mayor de 12, y en la que el resto alifático

- es saturado o insaturado
y

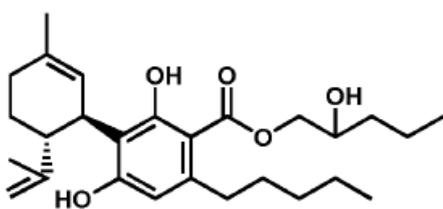
- es ramificado o no ramificado, seleccionándose el compuesto de fórmula (A) del grupo que consiste en:



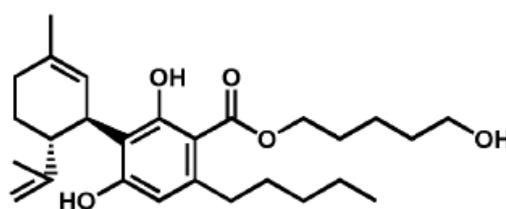
III



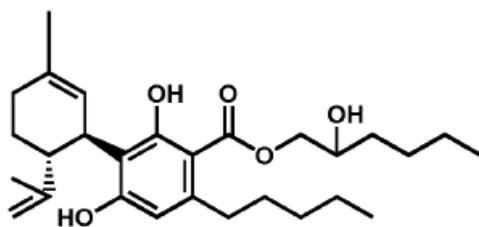
IV



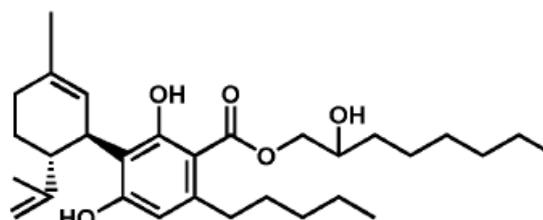
V



VI



VII



VIII

5

presentando una afinidad de unión favorable y única con respecto a los receptores de cannabinoides CB1 y CB2, mediante lo cual son adecuados para la aplicación como fármaco o para la aplicación en un procedimiento para el tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal.

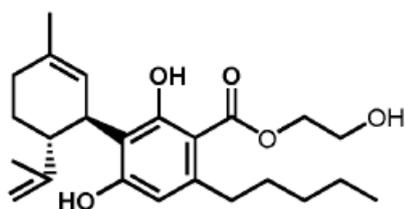
10

La aplicación de uno o varios compuestos de fórmula (A) (tal como se define anteriormente y a continuación, en particular en las reivindicaciones) o de una o varias de sus sales o de una mezcla correspondiente (tal como se define anteriormente y a continuación, en particular en las reivindicaciones) como fármaco o en un procedimiento para el tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal se dirige a este respecto a alcanzar un efecto seleccionado del grupo que consiste en

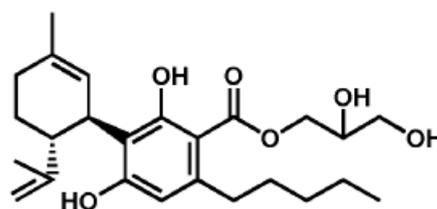
- efecto estimulador del apetito,
 - efecto antiemético para inhibir náuseas y vómitos,
 - reducción de espasmos y calambres musculares,
 - alivio de síntomas de dolor
 - alivio de síntomas de migraña,
 - disminución de la tensión intraocular en caso de glaucoma,
 - mejoría del estado de ánimo
 - inmunoestimulación
- y/o
- efecto antiepiléptico.

20

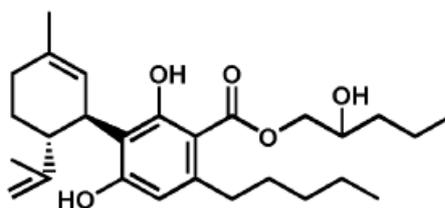
En algunos ensayos se examinaron en particular las siguientes sustancias III-V de fórmula general (A) con respecto a su efecto en receptores de cannabinoides.



III



IV



V

- 5 Las sustancias III-V se examinaron en estudios de competición en cuanto a su afinidad de unión y su perfil de unión resultante a receptores CB1 y CB2. Para detalles, se remite en este sentido a los ejemplos más adelante. Los estudios han arrojado en particular que las sustancias cannabinoides III-V en concentraciones nM y por lo tanto en dosis fisiológicas, se unen a receptores de cannabinoides. Son ligandos débiles en receptores CB1 y se unen preferentemente a receptores CB2. Su selectividad por los receptores CB2 los predestina para el uso como moduladores de receptores CB2.

Los compuestos de fórmula (A) (tal como se define anteriormente y a continuación, en particular en las reivindicaciones), resuelven por lo tanto, debido a su afinidad específica de receptor CB1 o CB2, el objetivo descrito anteriormente, véanse para ello de nuevo los ejemplos más adelante.

- 15 La invención se refiere por lo tanto a un compuesto de fórmula (A) (tal como se define anteriormente y a continuación, en particular en las reivindicaciones) o una sal de un compuesto de fórmula (A) (tal como se define anteriormente y a continuación, en particular en las reivindicaciones) o una mezcla (tal como se define anteriormente y a continuación, en particular en las reivindicaciones)

- (i) para la aplicación como fármaco
o
20 (ii) para la aplicación en un procedimiento para el tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal.

- Se prefiere un compuesto de fórmula (A) de este tipo (tal como se define anteriormente y a continuación, en particular en las reivindicaciones) o una sal de este tipo de un compuesto de fórmula (A) (tal como se define anteriormente y a continuación, en particular en las reivindicaciones) o una mezcla de este tipo (tal como se define anteriormente y a continuación, en particular en las reivindicaciones) para la aplicación específica en un procedimiento para el tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal, para alcanzar un efecto seleccionado del grupo que consiste en

- efecto estimulador del apetito,
- efecto antiemético para inhibir náuseas y vómitos,
- reducción de espasmos y calambres musculares,
- 30 - alivio de síntomas de dolor
- alivio de síntomas de migraña,
- disminución de la tensión intraocular en caso de glaucoma,
- mejoría del estado de ánimo
- inmunestimulación y/o

- efecto antiepiléptico.

La invención se refiere así mismo a una formulación farmacéutica, que comprende uno o varios compuestos de fórmula (A) (tal como se define anteriormente y a continuación, en particular en las reivindicaciones) o que comprende una o varias de sus sales (tal como se define anteriormente y a continuación, en particular en las reivindicaciones) o que comprende una mezcla correspondiente (tal como se define anteriormente y a continuación, en particular en las reivindicaciones). La formulación farmacéutica de acuerdo con la invención se selecciona a este respecto preferentemente del grupo que consiste en

5

- formas galénicas sólidas,

- grageas,

10

- cápsulas,

- granulados,

- polvos,

- supositorios,

- piruletas,

15

- chicles,

- formas semisólidas,

- inhalantes,

- inyectables

20

- implantes
y

- emplastos que contienen principio activo.

Como alternativa, la formulación farmacéutica se encuentra en forma líquida.

Formulaciones farmacéuticas preferidas son:

25

formas galénicas sólidas (tal como por ejemplo comprimidos (con y sin recubrimiento, con y sin liberación modificada), grageas (con y sin recubrimiento, con y sin liberación modificada), cápsulas (cápsulas de gelatina blanda o dura con y sin liberación modificada), granulados (con y sin liberación modificada), polvos (con y sin liberación modificada, por ejemplo polvos nasales, polvos para los oídos), supositorios (con y sin recubrimiento, con y sin liberación modificada), piruletas, chicles, formas semisólidas (tal como por ejemplo pomadas hidrófobas, entre ellas por ejemplo: geles hidrocarbonados, lipogeles, geles de silicona, oleogeles así como pomadas hidroabsorbentes, entre ellas por ejemplo bases de absorción, pomadas hidrófilas, geles hidrófilos (hidrogeles) o pastas, también pomadas nasales), inhalantes (tal como por ejemplo inhaladores de dosis de gas comprimido, inhaladores de polvos, inhaladores con atomizador, concentrados de inhalación para inhalación), inyectables e implantes (por ejemplo a base de formas líquidas o formas sólidas, que son adecuados para la preparación de o en sí como soluciones inyectables, o matrices sólidas, que hacen posible una liberación modificada), emplastos que contienen principio activo, tapones para los oídos.

30

35

Formas líquidas son por ejemplo soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes (coloquialmente jarabe para la tos), enjuagues bucales, soluciones para hacer gárgaras, pulverizaciones para la garganta o pulverizaciones para la nariz, gota nasales, soluciones para lavado nasal, gotas para los oídos, pulverizaciones para los oídos y soluciones para lavado de los oídos. Las formulaciones farmacéuticas que comprenden uno o varios compuestos de fórmula (A) (tal como se define anteriormente y a continuación, en particular en las reivindicaciones) y/o una o varias de sus sales (tal como se define anteriormente y a continuación, en particular en las reivindicaciones) y/o mezclas correspondientes (tal como se define anteriormente y a continuación, en particular en las reivindicaciones) para la aplicación como fármaco o para la aplicación en un procedimiento para el tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal contienen preferentemente uno o varios constituyentes de los siguientes grupos: cargas (por ejemplo celulosa, carbonato de calcio), agentes de flujo y de fluidez (por ejemplo talco, estearato de magnesio), recubrimientos (por ejemplo poli(acetato ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa), adyuvante de solución (por ejemplo almidón, polivinilpirrolidona reticulada), plastificantes (por ejemplo citrato de trietilo, ftalato de dibutilo) sustancias para la granulación (lactosa, gelatina), retardo (por ejemplo copolímeros de éster metil/etil/2-trimetil-aminoetilico del ácido poli(met)acrílico en dispersión, copolímeros de acetato de vinilo/ácido crotonico), compactación (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa), disolventes, agentes de suspensión o agentes de dispersión (por ejemplo agua, etanol), emulsionantes (por ejemplo alcohol cetílico, lecitina), sustancias para

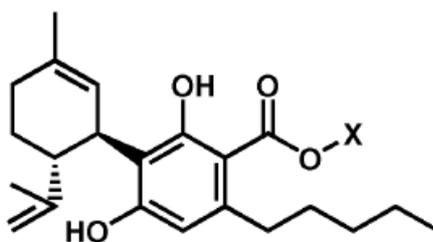
50

5 modificar las propiedades reológicas (dióxido de silicio, alginato de sodio), sustancias para la estabilización microbiana (por ejemplo cloruro de benzalconio, sorbato de potasio), agentes conservantes y antioxidantes (por ejemplo DLalfa-tocoferol, ácido ascórbico), sustancias para modificar el valor de pH (ácido láctico, ácido cítrico), gases propelentes o gases inertes (por ejemplo hidroclocarburos fluorados, dióxido de carbono), colorantes (óxidos de hierro, dióxido de titanio), sustancias de base para pomadas (por ejemplo parafinas, cera de abejas), entre otros, tal como se encuentran en la bibliografía científica (por ejemplo Schmidt, P. C., Christin, I. "Wirk- und Hilfsstoffe für Rezeptur, Defektur und Großherstellung", 1999, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart o Bauer, K. H." Frömring, K-H., Führer, C. "Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie", 8ª edición, 2006, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart).

10 Las cantidades que van a usarse preferentemente en una formulación farmacéutica de uno o varios compuestos de fórmula (A) (tal como se define anteriormente y a continuación, en particular en las reivindicaciones) y/o de una o varias de sus sales (tal como se define anteriormente y a continuación, en particular en las reivindicaciones) y/o de mezclas correspondientes (tal como se define anteriormente y a continuación, en particular en las reivindicaciones) así como de constituyentes expuestos anteriormente, pueden determinarse fácilmente en función del tipo y el

15 objetivo de la formulación respectiva por el experto mediante pruebas sencillas.

La presente invención se refiere también a una mezcla que comprende uno o varios compuestos de fórmula (A) y/o una o varias de sus sales, preferentemente una o varias sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula (A)



(A)

20 en la que X es un resto alifático con uno, dos, tres o más de tres grupos hidroxilo, no siendo el número total de los átomos de C en el resto alifático X mayor de 15, preferentemente no mayor de 12,

y

en la que el resto alifático

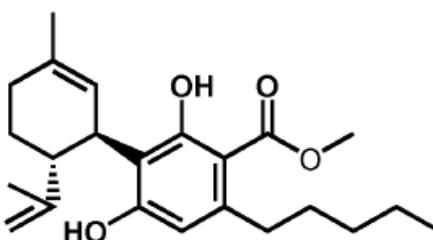
- es saturado o insaturado
- 25 y
- es ramificado o no ramificado,

siendo en la mezcla

la relación molar de la cantidad total de compuestos de fórmula (A) y sus sales, preferentemente sales farmacéuticamente aceptables, con respecto a la cantidad de cannabidiol (siempre que esté presente) mayor de 1 : 1, preferentemente mayor de 5 : 1, de manera especialmente preferente mayor de 10 : 1

30 y al mismo tiempo

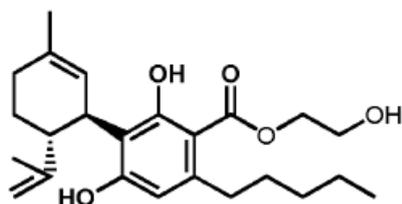
la relación molar de la cantidad total de compuestos de fórmula (A) y sus sales, preferentemente sales farmacéuticamente aceptables, con respecto a la cantidad del compuesto de fórmula (I) (siempre que esté presente)



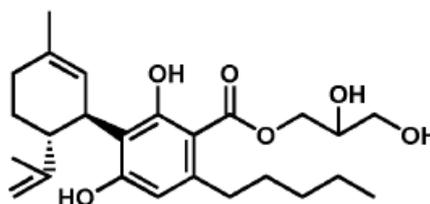
(I)

35

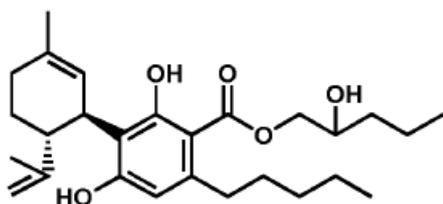
mayor de 1 : 1, preferentemente mayor de 5 : 1, de manera especialmente preferente mayor de 10 : 1, seleccionándose el compuesto de fórmula (A) del grupo que consiste en:



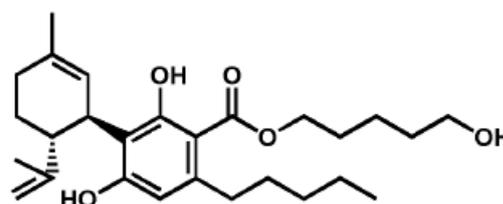
III



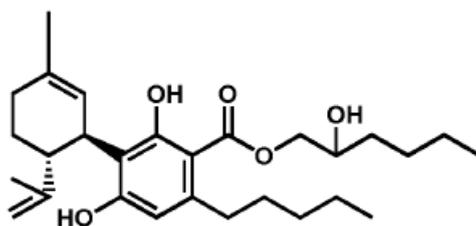
IV



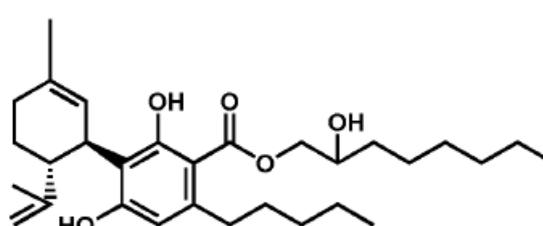
V



VI



VII



VIII

5

10

Siempre que el resto alifático X de un compuesto de fórmula (A) tenga uno o varios centros quirales, es equivalente cada una de las posibles configuraciones en el centro o cada uno de estos centros (R o S). Siempre que en el caso individual no se indique lo contrario, un compuesto de fórmula (A) individual representado gráficamente en el presente texto con uno o varios centros quirales en el resto alifático designa todos los isómeros configuracionales y todas las mezclas de isómeros configuracionales del compuesto representado de la misma manera, siempre que éstos puedan representarse mediante ajuste de la configuración en el centro quiral o los centros quirales del resto alifático.

15

En función de la configuración y el fin deseado también las mezclas de acuerdo con la invención (tal como se define anteriormente y a continuación, en particular en las reivindicaciones) pueden contener uno o varios de los constituyentes mencionados anteriormente en relación con las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención. Mezclas en el sentido de la presente invención pueden ser también artículos semiacabados para la preparación de otros compuestos del grupo de los cannabinoides, que sirven por su parte a su vez para la preparación de formulaciones farmacéuticas.

20

A partir de un compuesto de fórmula (A) puede producirse cannabidiol mediante saponificación descarboxilante de manera análoga al documento EP 2 314 580 A1. En una mezcla de acuerdo con la invención predomina la cantidad total de compuestos de fórmula (A) y sus sales en comparación con cannabidiol opcionalmente presente.

25

El compuesto o los compuestos de fórmula (A) pueden producirse mediante transesterificación del éster metílico de ácido cannabidiolcarboxílico de fórmula (I); en una mezcla de acuerdo con la invención predomina sin embargo la cantidad total de compuestos de fórmula (A) y sus sales en comparación con éster metílico opcionalmente presente de fórmula (I).

En mezclas de acuerdo con la invención pueden estar presentes por consiguiente cannabidiol y/o éster metílico de ácido cannabidiolcarboxílico (I), su presencia no es sin embargo obligatoria.

Siempre que una mezcla de acuerdo con la invención comprenda únicamente un compuesto de fórmula (A) individual o una sal individual de este compuesto de fórmula (A) individual, comprende al menos un constituyente

adicional. Con respecto a los constituyentes preferidos véase anteriormente.

Una mezcla de acuerdo con la invención comprende por consiguiente por ejemplo (i) un compuesto individual o (ii) una sal individual o (iii) varios compuestos o (iv) varios sales o (v) un compuesto y una sal o (vi) varios compuestos y una o varias sales o (vii) diferentes sales del mismo compuesto con el mismo patrón de desprotonación (sin embargo con diferentes cationes) o (viii) sales que se diferencian en el grado de desprotonación del mismo compuesto con los mismos cationes o (ix) sales que se diferencian en el grado de desprotonación del mismo compuesto sin embargo con los mismos o diferentes cationes o (x) sales de diferentes compuestos con el mismo patrón de desprotonación y los mismos cationes o (xi) sales de diferentes compuestos con diferentes patrones de desprotonación y los mismos o diferentes cationes o (xii) sales de diferentes compuestos con diferente patrón de desprotonación y diferentes cationes.

Determinados compuestos de fórmula (A) (tal como se definió anteriormente) se forman de manera intermedia posiblemente durante el procedimiento descrito en el documento EP 2314580, sin embargo se encontrarían a este respecto el compuesto o los compuestos de fórmula (A) en comparación con la cantidad del compuesto (I) y la cantidad de cannabidiol en todo caso en trazas o sólo en pequeñas cantidades.

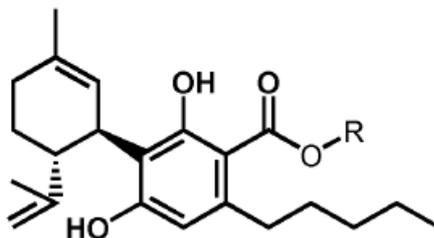
Una mezcla de acuerdo con la invención está compuesta preferentemente de modo que el porcentaje de la cantidad total de compuestos de fórmula (A) y sus sales en la mezcla con respecto al peso total de la mezcla asciende a del 0,0001 al 100 % en peso, más preferentemente del 0,001 al 100 % en peso, de manera especialmente preferente del 0,1 al 100 % en peso, más preferentemente del 1 al 100 % en peso.

Para sales de acuerdo con la invención de compuestos de fórmula (A) es válido: opcionalmente uno o varios grupos hidroxilo de un compuesto de fórmula (A) se encuentran desprotonados. Además del compuesto o de los compuestos (desprotonados) de fórmula (A), se encuentra a este respecto una cantidad correspondiente de contracaciones, seleccionándose estos preferentemente del grupo que consiste en: cationes cargados con una carga positiva del primer grupo principal y grupo secundario, iones amonio, iones trialkilamonio, cationes cargados con dos cargas positivas del segundo grupo principal y secundario así como cationes cargados con tres cargas positivas del tercer grupo principal y secundario, así como mezclas de los mismos.

Los grupos hidroxilo fenólicos de un compuesto de fórmula (A) son normalmente más ácidos que los grupos hidroxilo en la cadena lateral alifática.

A partir del número de grupos hidroxilo desprotonados resulta el número correspondiente de contracaciones (en función de su carga). De este modo, por ejemplo para un compuesto de fórmula (A) que se basa en una sal de este tipo, con dos grupos hidroxilo fenólicos, resulta que en el caso de la desprotonación completa de estos grupos hidroxilo fenólicos existe un anión cargado con dos cargas negativas, de lo cual resulta a su vez el número de cargas positivas (en este caso: dos), que debe proporcionarse mediante el contracatió o los contracaciones. De manera especialmente preferente en el caso de estos contracaciones se trata de cationes seleccionados del grupo que consiste en Na^+ , K^+ , NH_4^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} y Zn^{2+} .

Se prefiere una mezcla de acuerdo con la invención, siendo la relación molar de la cantidad total de compuestos de fórmula (A) y sus sales con respecto a la cantidad total de compuestos de fórmula (II)



(II)

(es decir compuestos de fórmula (I) y otros compuestos de fórmula (II)) mayor de 1 : 1, preferentemente mayor de 5 : 1, de manera especialmente preferente mayor de 10 : 1, seleccionándose R del grupo que consiste en H y grupos protectores.

El término grupos protectores comprende a este respecto todos los grupos que de acuerdo con el documento EP 2314580 A1 se interpretan como grupos protectores. De acuerdo con el párrafo [0040] del documento EP 2314580 A1 para R es adecuada una función protectora de carboxilo (definición de manera análoga a la patente de los Estados Unidos de 5.342.971 página 4) de uno hasta 16 átomos de carbono, normalmente una función alquilo o una función alquilo sustituida tal como bencilo (resto fenilmetilo), resto difenilmetilo o aquellos restos alquilo sustituidos en posición 2 de uno a 16 átomos de C tal como (i) alcoxilo inferior por ejemplo 2-betoxietilo, 2-etoxietilo, (ii) alquiltio

inferior tal como por ejemplo 2-metiltioetil- y 2-tiltioetilo, (iii) halógeno tal como 2,2,2-tricloroetilo, 2-bromoetilo y 2-cloroetilo, (iv) uno o dos grupos fenilo (sustituídos o no sustituidos) grupos alquilo sustituidos; así como grupos aroilo tal como fenacilo. Los restos alifáticos contenidos en los compuestos de fórmula (A) con uno, dos, tres o más de tres grupos hidroxilo, no siendo el número total de los átomos de C en el resto alifático X mayor de 15, no se interpretan como grupo protector.

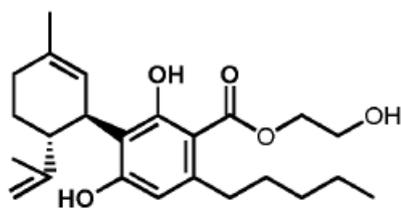
También en mezclas preferidas de acuerdo con la invención pueden estar presentes por consiguiente cannabidiol (R= H) y/o éster metílico de ácido cannabidiolcarboxílico (I) (R = Me) y/u otros compuestos de fórmula (II) tal como se definió anteriormente, sin embargo su presencia ni es obligatoria ni su cantidad total será mayor de la cantidad total de compuestos de fórmula (A) y sus sales. Han resultado ser especialmente ventajosas con respecto a sus propiedades (tal como se describen anteriormente o más adelante) y/o su uso en procedimientos de acuerdo con la invención, mezclas de acuerdo con la invención, en las que la relación molar de la cantidad total de compuestos de fórmula (A) y sus sales con respecto a la cantidad total de compuestos de fórmula (II) es mayor de 5 : 1, de manera especialmente preferente es mayor de 10 : 1, dado que de esta manera pueden contenerse regularmente reacciones de concurrencia de los compuestos de fórmula (II) descritos anteriormente con compuestos de fórmula (A) en sitios de receptor CB1 o CB2 como pérdidas de rendimiento considerables con posteriores reacciones de mezclas de acuerdo con la invención en procedimientos de acuerdo con la invención.

Se prefiere una mezcla de acuerdo con la invención (tal como se define anteriormente o a continuación, en particular en las reivindicaciones), siendo el número de los grupos hidroxilo en el resto alifático X uno, dos o tres, preferentemente uno o dos.

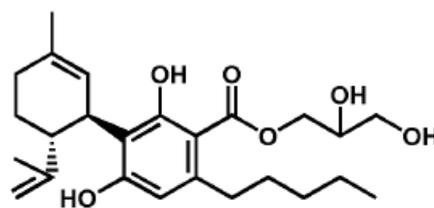
Han resultado especialmente ventajosas en algunos ensayos mezclas de acuerdo con la invención, cuyos compuestos de fórmula (A) o sus sales en el resto alifático X porten uno, dos o tres, preferentemente uno o dos grupos hidroxilo. Si bien estos compuestos tienen, mediante la presencia de los mencionados uno, dos o tres, preferentemente uno o dos grupos hidroxilo en el resto alifático la solubilidad que es necesaria para las aplicaciones o reacciones descritas anteriormente o a continuación, sin embargo no tienen ningún número elevado de este tipo de grupos hidroxilo alifáticos de tal manera que se producen reacciones secundarias indeseadas tal como por ejemplo reacciones de eliminación en una medida perturbadora.

Han resultado ser especialmente ventajosas mezclas de acuerdo con la invención, en las que el resto alifático del compuesto de fórmula (A) es saturado o insaturado, dado que los restos alifáticos insaturados aumentan el riesgo de reacciones secundarias indeseadas y restos alifáticos ramificados no satisfacen por regla general en igual medida los requisitos estéricos para mezclas de acuerdo con la invención (entre otras cosas, para la aplicación como fármaco o la aplicación en un procedimiento para el tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal).

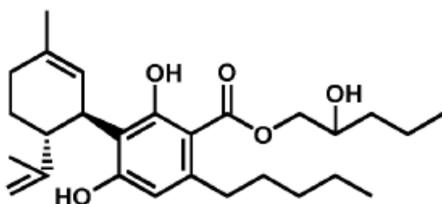
De acuerdo con la invención el compuesto de fórmula (A) se selecciona del grupo que consiste en:



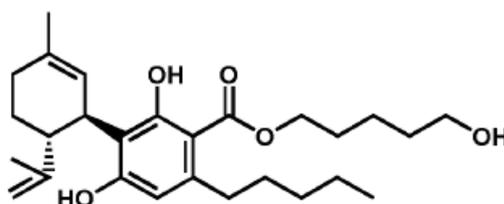
III



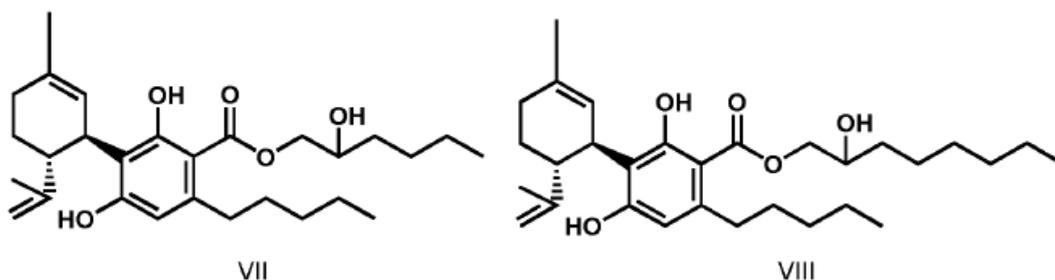
IV



V



VI



5 Con respecto a los compuestos III a V se remite a las propiedades y ventajas indicadas anteriormente y en los ejemplos; propiedades y ventajas muy similares existen también para los compuestos VI a VIII, las realizaciones referentes a los compuestos III a V son válidas *mutatis mutandis*. Naturalmente se usan preferentemente también las sales de los compuestos III-VIII (tal como se define anteriormente y a continuación, en particular en las reivindicaciones).

Los compuestos III-VIII se definen tal como sigue mediante las fórmulas A-I, A-II, A-III, A-IV.

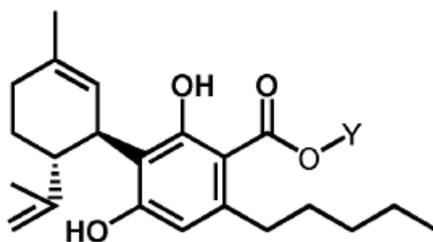
Fórmula		Compuesto III	Compuesto IV	Compuesto V
(A)	X	OCH ₂ CH ₂ OH	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ CH ₂ CH ₃
(A-I)	1. R ¹	H	H	H
	2. R ¹	H	OH	OH
	3. R ¹	/	H	H
	4. R ¹	/	/	H
	5. R ¹	/	/	/
	6. R ¹	/	/	/
	7. R ¹	/	/	/
	R ²	OH	OH	CH ₃
	n	2	3	4
(A-II)	1. R ¹	H	OH	OH
	2. R ¹	/	H	H
	3. R ¹	/	/	H
	4. R ¹	/	/	/
	5. R ¹	/	/	/
	6. R ¹	/	/	/
	R ²	OH	OH	CH ₃
	n	2	3	4
(A-III)	1. R ¹	/	H	H
	2. R ¹	/	/	H
	3. R ¹	/	/	/
	4. R ¹	/	/	/
	5. R ¹	/	/	/
	R ²	/	OH	CH ₃
	n	/	3	4
(A-IV)	1. R ¹	H	OH	/
	2. R ¹	/	H	/
	3. R ¹	/	/	/
	4. R ¹	/	/	/
	n	2	3	/
Fórmula		Compuesto VI	Compuesto VI	Compuesto VIII
(A)	X	O(CH ₂) ₅ OH	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃
(A-I)	1. R ¹	H	H	H
	2. R ¹	H	OH	OH
	3. R ¹	H	H	H
	4. R ¹	H	H	H
	5. R ¹	H	H	H
	6. R ¹	/	/	H
	7. R ¹	/	/	H
	R ²	OH	CH ₃	OH
	n	5	5	7

(continuación)

Fórmula		Compuesto VI	Compuesto VI	Compuesto VIII
(A-II)	1. R ¹	H	OH	OH
	2. R ¹	H	H	H
	3. R ¹	H	H	H
	4. R ¹	H	H	H
	5. R ¹	/	/	H
	6. R ¹	/	/	H
	R ²	OH	CH ₃	CH ₃
	n	5	5	7
(A-III)	1. R ¹	/	H	H
	2. R ¹	/	H	H
	3. R ¹	/	H	H
	4. R ¹	/	/	H
	5. R ¹	/	/	H
	R ²	/	CH ₃	CH ₃
	n	/	5	7
(A-IV)	1. R ¹	H	/	/
	2. R ¹	H	/	/
	3. R ¹	H	/	/
	4. R ¹	H	/	/
	n	5	/	/

La invención se refiere también a un procedimiento para la preparación de una mezcla de acuerdo con la invención (tal como se define anteriormente o a continuación, en particular en las reivindicaciones), con la siguiente etapa:

- 5 hacer reaccionar un éster de ácido carboxílico de cannabidiol de fórmula (IX)



(IX)

en la que Y es un resto orgánico,
con un alcohol de fórmula HO-X,
en la que

- 10 X es un resto alifático con uno, dos, tres o más de tres grupos hidroxilo, no siendo el número total de los átomos de C en el resto alifático X mayor de 15, preferentemente no mayor de 12, y en la que el resto alifático

- es saturado o insaturado
y

- 15 - es ramificado o no ramificado,

siendo Y distinto de X y se selecciona de modo que el alcohol de fórmula HO-Y generado durante la reacción a 1013 hPa hierve a menor temperatura que el alcohol usado de fórmula HO-X.

El producto del procedimiento de acuerdo con la invención es una mezcla de acuerdo con la invención.

- 20 En el caso de la reacción de un éster de ácido carboxílico de cannabidiol de fórmula (IX) con álcali en disolventes de alto punto de ebullición de fórmula HO-X sin presencia de agua se estableció sorprendentemente que esta reacción no lleva directamente al ácido cannabidiolcarboxílico, sino al producto de transesterificación correspondiente, es decir un compuesto de fórmula (A). Este compuesto podría aislarse con alto rendimiento a partir de la mezcla de reacción. Además de su propiedad como receptores CB1/CB2 pueden usarse estos compuestos de fórmula (A) sobre todo para producir cannabidiol o delta-9-THC.

25

En contraposición a esto, el documento EP 2314580 A1 describe la saponificación del compuesto (I) para dar cannabidiol mediante tratamiento con álcali en una mezcla de metanol/agua, llevándose a cabo la reacción bajo presión a 140-150°C. Como alternativa, la reacción puede llevarse a cabo “sin presión” con el uso de un “disolvente miscible con agua con un punto de ebullición por encima de 100°C a presión normal”. Los compuestos de fórmula (A) (tal como se define anteriormente) no se identifican a este respecto de acuerdo con el documento EP 2314580 A1 y no se aíslan.

Los procedimientos hasta el momento para la preparación de cannabidiol o compuestos cannabinoides, comprenden las siguientes etapas:

- a) acoplamiento de un terpeno adecuado con un derivado de resorcinol (etapa I),
- 10 b) saponificación y descarboxilación del grupo éster en el derivado de resorcinol (etapa II) y
- c) ciclación del producto intermedio para dar cannabidiol (etapa III) incluyen las siguientes desventajas en el modo de procedimiento indicado, en particular con respecto a una preparación técnica:
 - enfriamiento de la reacción mediante bajas temperaturas (etapa-I), y larga duración de reacción, lo que influye negativamente en la rentabilidad del procedimiento en forma del consumo de energía, por un lado y el tiempo de trabajo relativamente largo, por otro lado,
 - 15 • uso de cloruro de metileno fácilmente volátil (etapa-I y III), que se clasifica como perjudicial para la salud y potencialmente carcinógeno y mediante las medidas de seguridad necesariamente altas durante el manejo, se influye directamente de forma negativa así mismo en la rentabilidad y la compatibilidad ecológica del procedimiento así como
 - 20 • alta dilución y por lo tanto escaso rendimiento espacio-tiempo (etapa-I y III).

Se prefiere especialmente un procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de una mezcla de acuerdo con la invención, siendo Y un grupo alquilo, que se selecciona preferentemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo.

Los grupo alquilos metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo y terc-butilo han resultado ser restos ventajosos Y en la reacción de un éster de ácido carboxílico de cannabidiol de fórmula (IX) con un alcohol de fórmula HO-X; sus alcoholes correspondientes pueden eliminarse eficazmente de la mezcla de reacción en las condiciones de reacción descritas anteriormente, lo que normalmente tanto lleva a un rendimiento especialmente bueno como simplifica los requisitos en cuanto a la construcción de reacción.

Se prefiere muy especialmente un procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de una mezcla de acuerdo con la invención, teniendo lugar la reacción del éster de ácido carboxílico de cannabidiol de fórmula (IX) con el alcohol de fórmula HO-X a una presión que es menor de 1013 hPa, preferentemente a una presión de **5 a 500** hPa.

Es ventajoso en particular por lo tanto llevar a cabo la reacción no a presión normal, sino a vacío, dado que esto permite una eliminación eficiente del alcohol generado de fórmula HO-Y (por ejemplo metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, n-butanol, sec-butanol, iso-butanol, terc-butanol) a partir de la mezcla de reacción y con ello favorece la marcha de la reacción. El alcohol generado mediante transesterificación de fórmula HO-Y se elimina de la mezcla de reacción preferentemente por medio de destilación.

Se prefiere especialmente un procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de una mezcla de acuerdo con la invención con la siguiente etapa para la preparación del éster de ácido carboxílico de cannabidiol de fórmula (IX):

- reacción de mentadienol con un éster de ácido olivetolcarboxílico para dar el éster de ácido carboxílico de cannabidiol correspondiente de fórmula (IX) en un procedimiento continuo.

Se estableció en concreto sorprendentemente que la reacción de mentadienol con un éster de ácido olivetolcarboxílico para dar el éster de ácido carboxílico de cannabidiol correspondiente de fórmula (IX) discurre con una velocidad de reacción muy alta, de modo que el procedimiento puede llevarse a cabo en un modo de proceder continuo con alto rendimiento espacio-tiempo. En el contexto del ensayo correspondiente se bombeó una solución de los dos productos de partida con una solución de un catalizador de ácido de Lewis de manera continua en una celda de reacción con agitación y a continuación se condujo a una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, para hidrolizar el catalizador e impedir una reacción adicional dando productos secundarios.

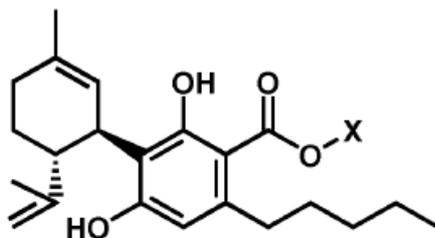
La reacción de mentadienol con un éster de ácido olivetolcarboxílico puede llevarse a cabo en distintos disolventes, tal como por ejemplo cloruro de metileno, clorobenceno, tolueno, xileno y ciclohexano, mostrando cloruro de metileno y clorobenceno claramente mejores resultados, debiendo favorecerse por motivos comerciales de higiene sin embargo clorobenceno.

Como catalizadores pueden usarse ácidos (de Lewis) tal como trifluoruro de boro*eterato, trifluoruro de boro*ácido acético, tetracloruro de titanio, ácido p-toluenosulfónico o ácido metanosulfónico, alcanzando trifluoruro de boro*eterato resultados especialmente buenos.

5 La invención se refiere también a un procedimiento para la preparación de delta-9-tetrahidrocannabinol, que comprende la preparación de una mezcla de acuerdo con la invención, produciéndose la mezcla de acuerdo con la invención preferentemente por medio de un procedimiento de acuerdo con la invención (tal como se definió anteriormente).

10 Es especialmente ventajoso sintetizar delta-9-tetrahidrocannabinol a partir de una mezcla de acuerdo con la invención (produciéndose esta mezcla preferentemente por medio de un procedimiento de acuerdo con la invención (tal como se definió anteriormente)), dado que la mezcla de acuerdo con la invención producida de manera intermedia así como el compuesto formado de manera intermedia habitualmente a continuación cannabidiol (X) presentan en sí actividades biológicas individuales y por lo tanto pueden separarse en medida determinada a partir del procedimiento, para usarse en sí como sustancias activas cannabinoides. Así mismo es posible de manera ventajosa una interrupción del procedimiento, un almacenamiento de las mezclas de acuerdo con la invención producidas de manera intermedia y una continuación posterior de la síntesis en el mismo sitio o en otro sitio.

15 Se prefiere muy especialmente un procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de delta-9-tetrahidrocannabinol, que comprende la preparación de una mezcla de acuerdo con la invención que comprende uno o varios compuestos de fórmula (A) y/o una o varias de sus sales, preferentemente una o varias sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula (A),



(A)

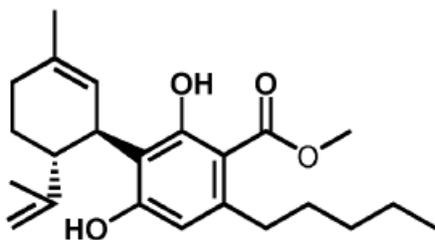
20 en la que X es un resto alifático con uno, dos, tres o más de tres grupos hidroxilo, no siendo el número total de los átomos de C en el resto alifático X mayor de 15, preferentemente no mayor de 12, y en la que el resto alifático

- 25 - es saturado o insaturado y
- es ramificado o no ramificado,

siendo en la mezcla

30 la relación molar de la cantidad total de compuestos de fórmula (A) y sus sales, preferentemente sales farmacéuticamente aceptables, con respecto a la cantidad de cannabidiol (siempre que esté presente) mayor de 1 : 1, preferentemente mayor de 5 : 1, de manera especialmente preferente mayor de 10 : 1 y al mismo tiempo

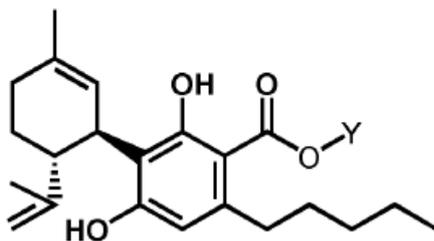
la relación molar de la cantidad total de compuestos de fórmula (A) y sus sales, preferentemente sales farmacéuticamente aceptables con respecto a la cantidad del compuesto de fórmula (I) (siempre que esté presente)



(I)

35 mayor de 1 : 1, preferentemente mayor de 5 : 1, de manera especialmente preferente mayor de 10 : 1, produciéndose la mezcla de acuerdo con la invención de acuerdo con un procedimiento de acuerdo con la invención con la siguiente etapa:

hacer reaccionar un éster de ácido carboxílico de cannabidiol de fórmula (IX)

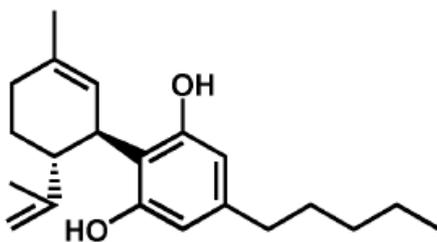


(IX)

en la que Y es un resto orgánico,
con un alcohol de fórmula HO-X,

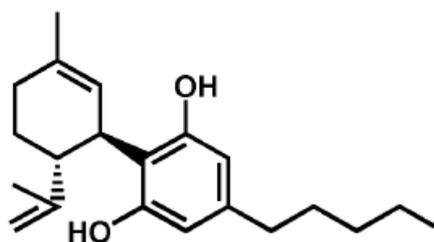
- 5 en la que
X tiene el significado indicado anteriormente y
siendo Y distinto de X y se selecciona de modo que el alcohol de fórmula HO-Y generado durante la reacción a 1013 hPa hierve a menor temperatura que el alcohol usado de fórmula HO-X.

- 10 Se prefiere especialmente un procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de delta-9-tetrahidrocannabinol, en el que la mezcla de acuerdo con la invención producida se trata de modo que el compuesto de fórmula (A) contenido en la mezcla se saponifica por descarboxilación y se forma el compuesto (X) (cannabidiol).



(X)

- 15 Se prefiere muy especialmente un procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de delta-9-tetrahidrocannabinol, en el que el compuesto (X) existente después de la saponificación descarboxilante se cicla para dar delta-9-tetrahidrocannabinol, preferentemente en ausencia de disolventes que contienen halógeno.



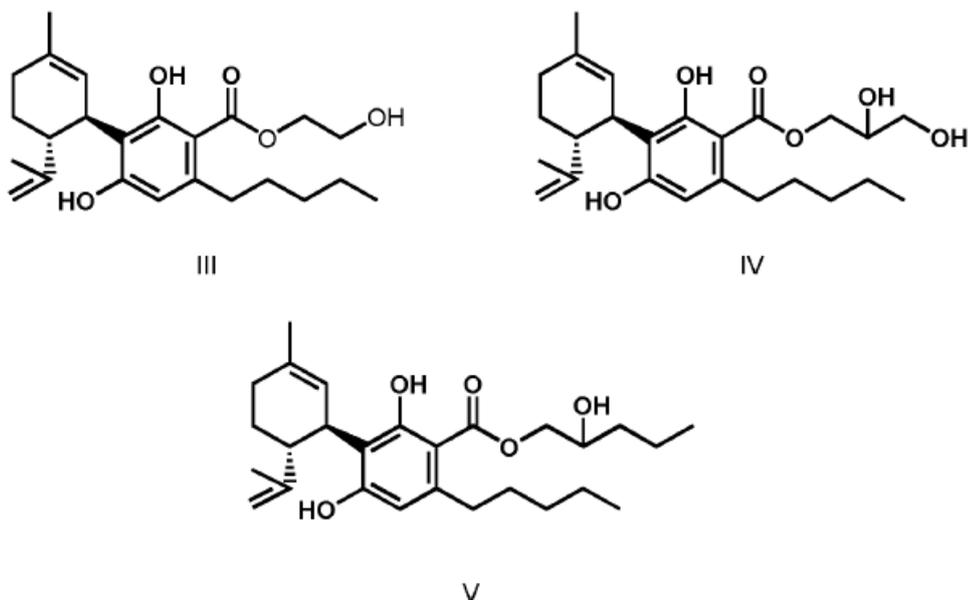
(X)

Sorprendentemente, el cloruro de metileno usado en el estado de la técnica durante la ciclación pudo sustituirse en algunos ensayos sin desventajas por el éster metil-terc-butílico inocuo. Esto se logra también con concentraciones de hasta el 20 % en peso de cannabidiol en la mezcla de partida.

- 20 A continuación se explica en detalle la presente invención por medio de ejemplos.

A. Ensayos para determinar el efecto de compuestos de acuerdo con la invención en receptores de cannabinoides:

En algunos ensayos se examinaron en particular las siguientes sustancias III-V de fórmula general (A) en cuanto a su efecto en receptores de cannabinoides.



5

10

15

20

25

30

Las sustancias III-V se examinaron en estudios de competición en cuanto a su afinidad de unión y su perfil de unión resultante a receptores CB1 y CB2. Tales estudios permiten comparar la afinidad de cada una de las sustancias III-V (valores K_i) con el otro ligando de receptores de cannabinoides. Los estudios de competición se llevaron a cabo en membranas de células que se transfectaron con receptores CB1 o CB2. Para ello se usaron membranas de células humanas, en las que se transfectaron receptores CB1 o CB2 (RBHCB1M400UA y RBXCB2M400UA) con un valor B_{max} y K_d para CP55940 para CB1 o CB2 de por ejemplo 1,9 pmol/mg de proteína de membrana y 0,18 nM para CB1 y 5,2 pmol/mg de proteína de membrana y 0,18 nM para CB2.

En un experimento a modo de ejemplo, la concentración de proteína de las membranas que portan receptor CB1 se encontraba en 8,0 mg/ml y la de las membranas que portan receptor CB2 en 4,0 mg/ml. Éstos y los otros valores resultaron de los datos del fabricante de las membranas y pueden entenderse fácilmente con exactitud por el experto familiarizado, tal como las técnicas con las que se llevaron a cabo los estudios. Las suspensiones de membrana se diluyeron en una dilución de 1:20 con solución tampón (TrisCl 50 nM, $MgCl_2$ 5 nM, xH_2O , EDTA 2,5 nM, BSA 0,5 mg/ml y pH 7,4 para tampón de unión a CB1; TrisCl 50 nM, $MgCl_2$ 5 nM, xH_2O , EGTA 2,5 nM, BSA 1 mg/ml y pH 7,5 para tampón de unión a CB2). Como radioligando se usó [3H]-CP55940 (144 Ci/mmol). Concentraciones a modo de ejemplo era en este caso 0,10 nM con un volumen de 200 μ l para estudios de unión a CB1 y 0,15 nM con un volumen final de 600 μ l para estudios de unión a CB2. Las membranas se resuspendieron en el tampón, se incubaron con el radioligando y con cada sustancia durante 90 min a 30 °C. La unión no específica se determinó con ayuda del ligando clásico WIN55212-2 y la unión del 100 % del radioligando se determinó porque la membrana se incubó sin otra sustancia. Después de la filtración de la preparación respectiva se lavó nueve veces con el tampón de unión respectivo y a continuación se secó. La radioactividad se determinó con un contador de centelleo adecuado. Modelos correspondientes se conocen ya en la bibliografía (Granja, A. G. et al. J. Neuroimmune Pharmacol. 2012, 7, 1002-1016; Cumella, J. et al. ChemMedChem. 2012, 7, 452-463; Di Marzo, V. et al. 2000, J. Neurochem., 2000, 74, 1627-1635).

Una evaluación de los componentes se realizó en dos fases. La primera fase consistía en una selección con una dosis elevada sencilla de cada sustancia en cuanto a su capacidad de unión. La siguiente tabla reproduce los valores porcentuales para la unión a CB1 y CB2:

Tabla 1: Unión porcentual de cannabinoides seleccionados a receptores de cannabinoides

Sustancia	CB1 (% Bindung)	CB2 (% Bindung)
III	77,3 \pm 6,5	90,3 \pm 2,4
IV	90,2 \pm 3,8	101,6 \pm 0,5
V	82,0 \pm 8,0	83,9 \pm 5,6

Nota: El valor de medición de $101,6 \pm 0,5$ se basa en una precisión de medición habitual, científicamente aceptada, del modelo usado.

- 5 Las sustancias, que muestran más de un 50 % de unión y por lo tanto represión de [3 H]-CP55940, se sometieron a ensayo en una segunda fase en cuanto a su competición por CB1 y CB2, incubándose distintas concentraciones de las sustancias junto con [3 H]-CP55940 en el modelo de receptor. Los datos resultantes de ello se evaluaron con ayuda de un software de estadística adecuado (por ejemplo GraphPrism[®] versión 5.01). La siguiente Tabla indica las constantes de disociación (K_i) para las sustancias como valor medio +/- desviación estándar (SEM):

Tabla 2: Constantes de disociación de los compuestos cannabinoides III-V

Sustancia	K_i para CB1 (nM)	K_i para CB2 (nM)	K_i (CB1) : K_i (CB2) selectividad para CB2 en comparación con CB1 (redondeado)
III	3923 ± 1547	$374,5 \pm 47,7$	10,4
IV	2174 ± 1149	$277,1 \pm 78,7$	7,8
V	$538,2 \pm 53,9$	$66,7 \pm 13,1$	8,1

- 10 En comparación con esto, la sustancia WIN55,212-2, que se usó como ligando clásico, no específico, como control positivo para un experimento de este tipo, mostró una constante de disociación de $28,8 \pm 4,1$ nM para CB1 y $3,7 \pm 1$ nM para CB2 y corresponde por lo tanto a los valores registrados en la bibliografía (por ejemplo Pertwee, R. G. et al. Pharmacol. Rev. 2010, 62, 588-631).

Conclusión / evaluación comparativa:

- 15 Las sustancias cannabinoides III-V se unen en concentraciones nM y por lo tanto en dosis fisiológicas a receptores de cannabinoides. Son ligandos débiles en receptores CB1 y se unen preferentemente a receptores CB2. Su selectividad por receptores CB2 las predestina para el uso como moduladores de receptor CB2.

- 20 Los cannabinoides y las sustancias conocidos en la bibliografía, que no pueden contarse entre los cannabinoides clásicos, se clasifican debido a su afinidad hacia receptores CB1 o CB2 en grupos (Pertwee, R. G. et al. Pharmacol. Rev. 2010, 62, 588-631). La pertenencia a un grupo, y por lo tanto el mecanismo farmacodinámico determina el tipo de efecto de las sustancias.

- 25 Mientras que CBD con muy bajas afinidades (CB1: 4.350 a >10.000 nM; CB2: 2.399 a >10.000 nm), ejerce un efecto muy débil, delta-9-THC con CB1: 5,05 a 80,3 nM y CB2: 3,13 a 75,3 nM es un ligando más fuerte en ambos receptores, lo que explica también sus efectos en el sistema nervioso central más fuertes (también efectos secundarios) y efectos periféricos simultáneos (y efectos secundarios). Los efectos psicotrópicos de delta-9-THC se atribuyen a su interacción compleja con el receptor CB1. La activación del receptor CB1 provoca efectos indeseados sobre la psique (y la circulación), la activación del receptor CB2 por el contrario parece no hacerlo, lo que también se encuentra en la localización de los receptores CB2 en la periferia (Atwood, B. K. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2012, 38, 16-20).

- 30 Los cannabinoides descritos en el presente documento tienen una distribución favorable y única de su afinidad de unión (véase la Tabla 2). En cuanto a su afinidad de unión, una expresión atenuada, pero no completamente neutralizada del receptor CB1 predestina a las sustancias como fármacos. La prueba de un efecto ventajoso de moduladores de CB2 en situaciones patológicas hasta el momento no accesibles para la farmacoterapia han crecido fuertemente en los últimos años. Las dos indicaciones más importantes para moduladores de CB2 son neuroinflamación y dolor (Cheng, Y., Hitchcock, S. A. Expert Opin. Invest. Drugs 2007, 16, 951-965; Guindon, J., Hohmann, A. G. J. Pharmacol. 2008, 153, 319-334). Además, las sustancias de acuerdo con la invención pueden verse afectadas también por la modulación de CB2 de las siguientes situaciones patológicas: inflamación sistémica, osteoporosis, cáncer, estados patológicos relacionados con trasplante, distintos estados patológicos del sistema nervioso central inclusive dependencia de las drogas y estados de pánico así como enfermedades del hígado (Bab, I. et al. Ann. Med. 2009, 41, 560-567; Karsak, M. et al. Science 2007, 316, 1494-1497; Mallat, A., Lotersztajn, S. Dig. Dis. 2010, 28, 261-266; Nagarkatti, M. et al. Trends Pharmacol. Sci. 2010, 31, 345-350; Patel, K. D. et al. Curr. Med. Chem. 2010, 17, 1393-1410; Xi, Z. X. et al. Nat. Neurosci. 2011, 14, 1160-1166).

B. Síntesis de delta-9-THC a través de cannabidiolato de 2-hidroxietilo (III)

- 45 Etapa 1: etapa de acoplamiento en el procedimiento continuo); Síntesis de éster metílico de ácido cannabidiol-carboxílico (I)

- 50 300 g (2,0 mol) de mentadienol y 476 g (2,0 mol) de éster olivetólico se disolvieron a aproximadamente 22°C en 1.370 g de clorobenceno (2.000 ml de solución A), así mismo se disolvieron 94 g (0,66 mol) de trifluoruro de boro*eterato en 640 g de clorobenceno a aproximadamente 22°C (666 ml de solución B). A través de dos bombas dosificadoras separadas se bombean entonces solución A con un flujo de 72 ml/min y solución B con un flujo de 24 ml/min en una celda de reacción con agitación, desde la celda de reactor fluye la mezcla de reacción a través de una manguera de PTFE a una solución agitada de 1.000 g de bicarbonato de sodio. La duración de reacción total asciende a aproximadamente 20 min. Tras finalizar la dosificación se agita posteriormente la solución de reacción

hidrolizada durante aproximadamente 30 min más.

Entonces se transfiere la solución de reacción hidrolizada a un recipiente de reacción de camisa doble de 5 litros, se separa la fase acuosa y se separa por destilación el disolvente clorobenceno. Se añaden aproximadamente 2.000 g de tolueno a los 730 g de material bruto restante y se extrae el éster olivetólico sin reaccionar mediante adición de cuatro veces de 1.200 g de hidróxido de sodio acuoso al 1 %. Después de acidificar con ácido sulfúrico semiconcentrado y re-extracción de esta fase acuosa se recupera aproximadamente un 30 % (140 g) de éster olivetólico sin reaccionar.

En la fase de tolueno se encuentran aproximadamente 520 g de éster metílico de ácido cannabidiolcarboxílico (I), lo que corresponde a un rendimiento de aproximadamente el 70 % del teórico. Este primer producto intermedio sirve como compuesto de partida para la posterior transesterificación.

Etapa 2: Transesterificación, síntesis de cannabidiolato de 2-hidroxietilo (III):

El tolueno se elimina de forma destilativa y al primer producto intermedio restante se añaden con agitación 600 g de etilenglicol y se mezcla con una solución de 85 g de hidróxido de potasio en 300 g de etilenglicol. Se aplica un vacío de aproximadamente 0,05 MPa (0,5 bar), y se calienta hasta 120°C durante 2 h, separándose por destilación aproximadamente 40 g de metanol. La mezcla de productos resultante comprende principalmente cannabidiolato de 2-hidroxietilo (III).

Etapa 3: Saponificación / descarboxilación, síntesis de cannabidiol (X):

Después se aumenta la temperatura hasta 150°C y se agita a esta temperatura durante 2 h. Se enfría la mezcla de productos resultante de la transesterificación que comprende principalmente cannabidiolato de 2-hidroxietilo (III) hasta aproximadamente 40°C y se mezcla con 500 g de agua así como con 500 g de n-heptano y se añade para la neutralización aproximadamente 150 g de ácido sulfúrico semiconcentrado. Después de la separación de fases se somete a evaporación rotatoria el disolvente y se destila el residuo a través de un evaporador de capa fina a un vacío de aproximadamente 0,05 MPa (0,5 mbar) y una temperatura de camisa de 230°C. Se obtienen 310 g de cannabidiol (X) en forma de un aceite amarillo, viscoso, con una pureza del 85 %, lo que corresponde a un rendimiento del 60 % del teórico con respecto al éster de ácido carboxílico de cannabidiol usado.

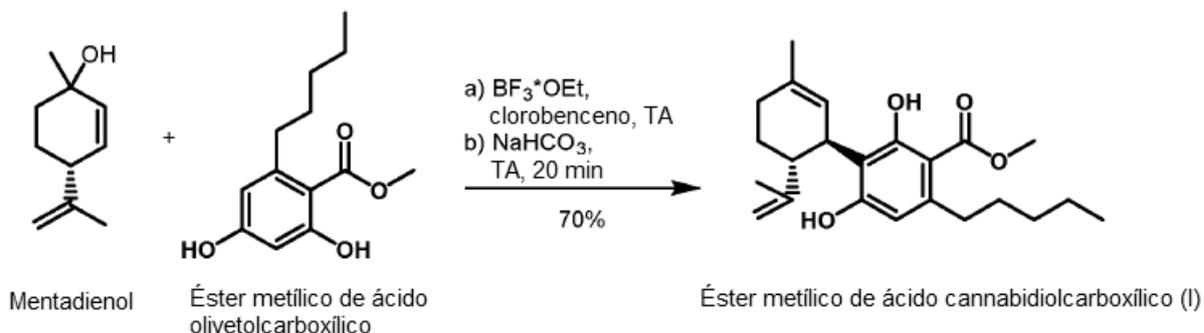
Este aceite amarillo, viscoso, se recristaliza entonces en aproximadamente 200 g de n-heptano a aproximadamente -5°C, tras lo cual se encuentran 210 g de cristalizado blanco con una pureza del 99 % de cannabidiol (X).

Etapa 4: Ciclación, síntesis de delta-9-THC:

50 g de cannabidiol puro se disuelven en 250 g de metil-terc-butil éter y se mezclan a aproximadamente 22°C en el plazo de 10 min con 40 g de complejo de trifluoruro de boro*ácido acético con agitación. Se agita durante 3 h a la temperatura mencionada y se agrega entonces 200 g de agua helada, se lava la fase orgánica con solución de bicarbonato de sodio y se somete a evaporación rotatoria el disolvente. El material bruto restante de aproximadamente 50 g contiene un 74 % de Δ-9-tetra-hidrocannabinol (delta-9-THC), un 25 % de producto secundario así como <1 % de cannabidiol. Después de la purificación por cromatografía en columna se obtienen 30 g de delta-9-THC puro, lo que corresponde a un rendimiento del 60 % del teórico.

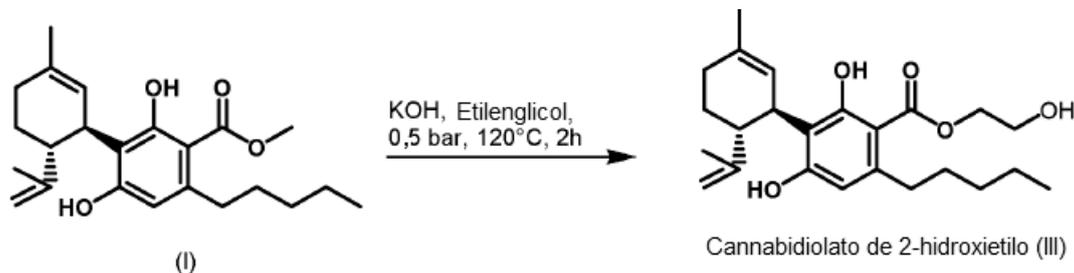
Las etapas de síntesis de delta-9-THC a través de cannabidiolato de 2-hidroxietilo (III) están representadas esquemáticamente a continuación:

Etapa 1: Etapa de acoplamiento (en el procedimiento continuo); síntesis de éster metílico de ácido cannabidiolcarboxílico (I):

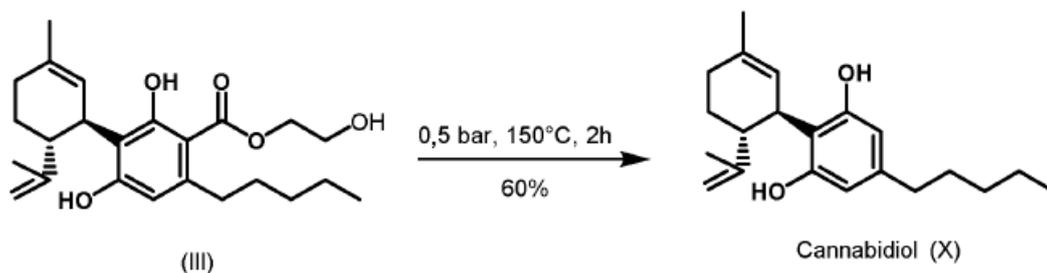


40

Etapa 2: Transesterificación, síntesis de cannabidiolato de 2-hidroxietilo (III):

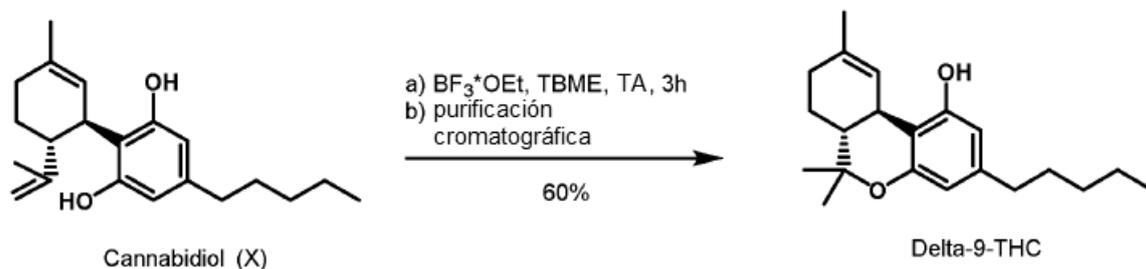


Etapa 3: Saponificación / descarboxilación, síntesis de cannabidiol (X):



5

Etapa 4: Ciclación, síntesis de delta-9-THC:



C. Ejemplos de aplicación:

Por medio de los siguientes ejemplos de formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención preferidas se explica en detalle la aplicación de acuerdo con la invención de compuestos de fórmula (A). En este sentido se prefiere el uso de compuesto (V).

10

Ejemplo de aplicación 1 - Cápsulas de acuerdo con “Neuen Rezeptur Formularium”, 18° suplemento, 2001.

Mezcla madre para 1 cápsula

	2,5 mg	5 mg	10 mg
compuesto de fórmula (A)	0,0025 g	0,005 g	0,010 g
grasa dura (punto de fusión de la masa: 37-40 °C; índice de OH: 7-17; índice de VS: 245-260)	para 0,430 g	para 0,430 g	para 0,430 g
cápsulas de envuelta de gelatina dura, tamaño 1	1 pieza	1 pieza	1 pieza
mezcla madre para 30 cápsulas inclusive el 10 % de exceso de la masa fundida			

	2,5 mg	5 mg	10 mg
compuesto de fórmula (A)	0,083 g	0,165 g	0,33 g
grasa dura (punto de fusión de la masa: 37-40 °C; índice de OH: 7-17; índice de VS: 245-260)	para 14,2 g	para 14,2 g	para 14,2 g
cápsulas de envuelta de gelatina dura, tamaño 1	30 piezas	30 piezas	30 piezas

(continuación)

mezcla madre para 60 cápsulas inclusive el 5 % de exceso de la masa fundida

	2,5 mg	5 mg	10 mg
compuesto de fórmula (A)	0,158 g	0,315 g	0,63 g
grasa dura (punto de fusión de la masa: 37-40 °C; índice de OH: 7-17; índice de VS: 245-260)	para 27,1 g	para 27,1 g	para 27,1 g
cápsulas de envuelta de gelatina dura, tamaño 1	60 piezas	60 piezas	60 piezas

1. En una máquina de llenado de cápsulas ajustada horizontalmente se abren las cápsulas de envuelta de gelatina dura usadas, se descubren las partes inferiores de cápsula fijadas y se prepara para el llenado.
 - 5 2. En un vaso de precipitados se funde algo más de grasa dura que para la mezcla madre necesaria en el baño de agua. Examen en proceso: La masa fundida de grasa dura debe ser clara en la inspección visual. Puede tener un ligero color amarillo.
 - 10 3. En un segundo vaso de precipitados se agrega al compuesto de fórmula (A) hasta la cantidad de preparación indicada, grasa dura fundida. La sustancia se disuelve con agitación con una varilla de vidrio. Examen en proceso: La masa fundida grasa debe ser clara en la inspección visual. Puede tener un ligero color amarillo.
 - 15 4. La masa fundida grasa se deja reposar hasta el llenado de las últimas cápsulas sobre el baño de agua aún caliente, pero ya no en ebullición, o se saca del baño de agua y se calienta de nuevo según sea necesario. Examen en proceso (repetir ocasionalmente): La temperatura de la masa fundida debe encontrarse entre 35 y 45 °C.
 5. Aproximadamente 1 ml masa fundida grasa se extrae a través de una cánula de luz lo más ancha posible en una inyección única de 1 ml (véase a continuación en "Explicaciones farmacéuticas, técnica de preparación y llenado"). Inmediatamente se llenan dos partes inferiores de cápsula.
- Examen en proceso: El borde superior de la parte inferior de cápsula deberá estar humedecida desde el interior completamente con masa fundida grasa. La superficie de líquido debe ser plana o ligeramente curvada hacia dentro.
- 20 6. La jeringa se llena de nuevo, y se continúa el llenado de otras cápsulas hasta que se han llenado todas las partes inferiores de cápsula. El espacio vacío generado con el enfriamiento de la masa fundida en las cápsulas no debe rellenarse adicionalmente. Examen en proceso: en el vaso de precipitados quedará sólo un pequeño resto de aproximadamente 1 ml de masa fundida grasa.
 7. Tras solidificar la masa fundida grasa en las partes inferiores de cápsula se cierran firmemente las cápsulas.
 - 25 Examen en proceso: La superficie de la masa fundida grasa deberá tener un aspecto opaco igualmente en todas las partes inferiores de cápsula.

Ensayos de producto final: Las cápsulas cerradas deben tener el mismo aspecto. Sólo en caso necesario: Las masas individuales de todas las cápsulas deben encontrarse entre 460 y 540 mg.

30 **Ejemplo de aplicación 2 – Gotas oleosas de acuerdo con "Neuen Rezeptur Formularium", 19º suplemento, 2002.**

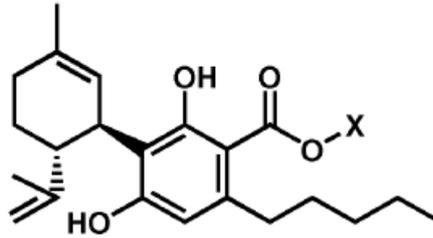
Constituyentes	20 g 100 partes en masa	
Compuesto de fórmula (A) (véase prueba de hinchamiento de referencia para constituyentes de formulación, sección III.2.)	0,5 g	2,5 partes
Triglicéridos de cadena media	hasta 20,0 g	hasta 100,0 partes

1. El compuesto de fórmula (A) se licua en el recipiente de almacenamiento mediante calentamiento suave.
2. El compuesto de fórmula (A) se pesa en un vaso de precipitados y se disuelve con calentamiento y agitación en los triglicéridos de cadena media.

Ensayo de producto final: La solución debe ser clara en la inspección visual. Puede tener un ligero color amarillo.

REIVINDICACIONES

1. Mezcla que comprende uno o varios compuestos de fórmula (A) y/o una o varias de sus sales,



(A)

5 en la que X es un resto alifático con uno, dos, tres o más de tres grupos hidroxilo, no siendo el número total de los átomos de C en el resto alifático X mayor de 15, y en la que el resto alifático

- es saturado o insaturado

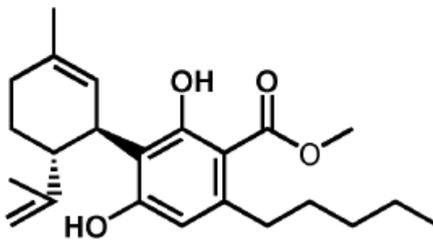
y

- es ramificado o no ramificado,

10 siendo en la mezcla

la relación molar de la cantidad total de compuestos de fórmula (A) y sus sales con respecto a la cantidad de cannabidiol mayor de 1 : 1, y al mismo tiempo

la relación molar de la cantidad total de compuestos de fórmula (A) y sus sales con respecto a la cantidad del compuesto de fórmula (I)

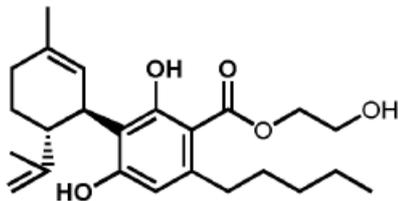


(I)

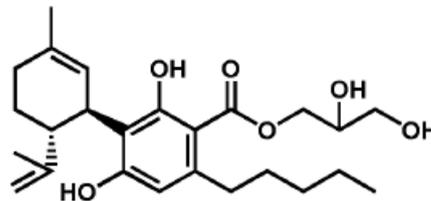
15

mayor de 1 : 1,

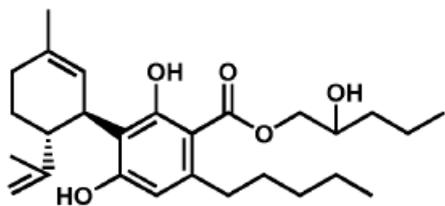
seleccionándose el compuesto de fórmula (A) del grupo que consiste en:



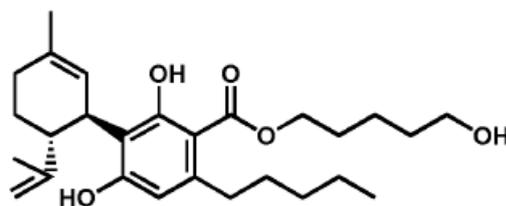
III



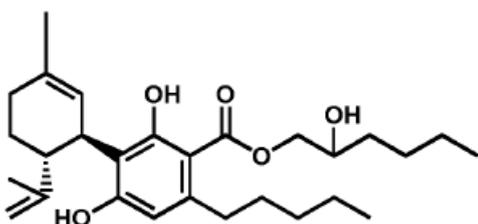
IV



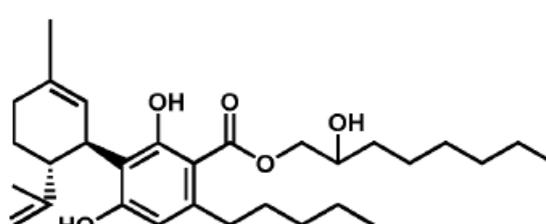
V



VI

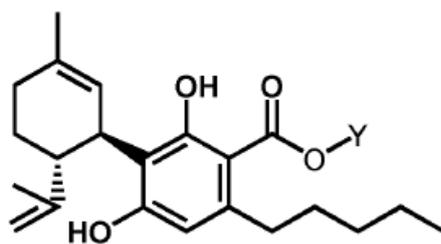


VII



VIII

2. Compuesto de fórmula (A) tal como se define en la reivindicación 1 o sal de un compuesto de fórmula (A) tal como se define en la reivindicación 1 o mezcla de acuerdo con la reivindicación 1 para la aplicación como fármaco.
- 5 3. Compuesto de fórmula (A) tal como se define en la reivindicación 1 o sal de un compuesto de fórmula (A) tal como se define en la reivindicación 1 o mezcla de acuerdo con la reivindicación 1 para la aplicación en un procedimiento para el tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal.
4. Compuesto de fórmula (A) tal como se define en la reivindicación 1 o sal de un compuesto de fórmula (A) tal como se define en la reivindicación 1 o mezcla de acuerdo con la reivindicación 1, para la aplicación específica en un procedimiento para el tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal, para alcanzar un efecto seleccionado del grupo que consiste en
- 10
- efecto estimulador del apetito,
 - efecto antiemético para inhibir náuseas y vómitos,
 - reducción de espasmos y calambres musculares,
 - alivio de síntomas de dolor
 - alivio de síntomas de migraña,
 - disminución de la tensión intraocular en caso de glaucoma,
 - mejoría del estado de ánimo
 - inmunostimulación
- 15
- 20 y/o
- efecto antiepiléptico.
5. Formulación farmacéutica, que comprende uno o varios compuestos de fórmula (A) tal como se define en la reivindicación 1 o que comprende una o varias de sus sales tal como se define en la reivindicación 1 o que comprende una mezcla de acuerdo con la reivindicación 1.
- 25 6. Procedimiento para la preparación de una mezcla de acuerdo con la reivindicación 1, con la siguiente etapa:
- hacer reaccionar un éster de ácido carboxílico de cannabidiol de fórmula (IX)



(IX)

en la que Y es un resto orgánico,
con un alcohol de fórmula HO-X,
en la que

5 X es un resto alifático con uno, dos, tres o más de tres grupos hidroxilo, no siendo el número total de los átomos de C en el resto alifático X mayor de 15, y en la que el resto alifático

- es saturado o insaturado
- y
- es ramificado o no ramificado,

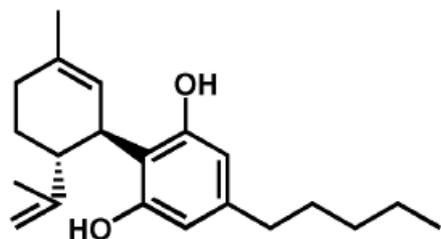
10 siendo Y distinto de X y se selecciona de modo que el alcohol de fórmula HO-Y generado durante la reacción a 1013 hPa hierve a menor temperatura que el alcohol usado de fórmula HO-X.

7. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, con la siguiente etapa para la preparación del éster de ácido carboxílico de cannabidiol de fórmula (IX):

15 reacción de mentadienol con un éster de ácido olivetolcarboxílico para dar el éster de ácido carboxílico de cannabidiol correspondiente de fórmula (IX), preferentemente en un procedimiento continuo.

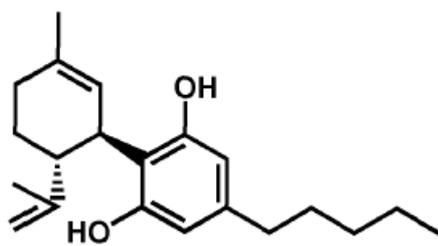
8. Procedimiento para la preparación de delta-9-tetrahidrocannabinol, que comprende la preparación de una mezcla de acuerdo con la reivindicación 1 por medio de un procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 6 a 7.

9. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la mezcla producida de acuerdo con la reivindicación 1 se trata de modo que el compuesto de fórmula (A) contenido en la mezcla se saponifica por descarboxilación y se
20 forma el compuesto (X).



(X)

10. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 8 o 9, en el que el compuesto (X) existente después de la saponificación descarboxilante se cicla para dar delta-9-tetrahidrocannabinol, preferentemente en ausencia de disolventes que contienen halógeno.



(X)