

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 554 653**

51 Int. Cl.:

C07D 311/00 (2006.01)

C07D 311/04 (2006.01)

C07D 311/80 (2006.01)

C07C 39/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2010 E 10004422 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.09.2015 EP 2314580**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de cannabinoides sintéticos**

30 Prioridad:

30.04.2009 DE 102009019322

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

22.12.2015

73 Titular/es:

**THE HEALTH CONCEPT GMBH (100.0%)
Offenbacher Landstrasse 368 A
60599 Frankfurt am Main, DE**

72 Inventor/es:

**STEUP, CHRISTIAN y
HERKENROTH, THOMAS**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 554 653 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

Procedimiento para la preparación de cannabinoides sintéticos

5 El campo de la invención es la síntesis orgánica, especialmente un procedimiento para la preparación de cannabinoides. El procedimiento descrito es aplicable a todos los estereoisómeros y homólogos de cannabinoides.

10 Desde el descubrimiento de receptores endógenos, los cannabinoides se han acercado cada vez más al campo de interés de la investigación farmacéutica. El cannabidiol (1a) (los números entre paréntesis detrás de los compuestos especificados en todo el texto se refieren a las fórmulas estructurales representadas más adelante en las Tablas 1 y 2), el delta-9-tetrahidrocannabinol (dronabinol) (2a) y la nabilona (trans-4b rac.), así como sus isómeros y homólogos, presentan una serie de propiedades farmacológicas que los hacen sustancias terapéuticamente interesantes.

15 El cannabidiol es además de especial importancia económica como sustancia de partida para la síntesis de dronabinol.

20 La presente invención tiene como objetivo proporcionar un nuevo procedimiento para la preparación de los compuestos anteriormente mencionados con menos etapas de procedimiento y con un buen rendimiento.

La presente solicitud de patente proporciona además un procedimiento para la preparación de los compuestos anteriormente mencionados en dos o tres etapas de síntesis química.

25 A este respecto, en una **primera etapa ("a")**, compuestos de fórmula general III (por ejemplo, ésteres del ácido alquilresorcílico (ésteres del ácido 6-alkil-2,4-dihidroxibenzoico, 5a) se condensan con hidrocarburos insaturados, alcoholes, cetonas (o sus derivados como ésteres de enol, éteres de enol y cetales) con altos rendimientos dando los ésteres del ácido 6-alkil-2,4-dihidroxi-benzoico sustituidos en la posición 3 correspondientes.

30 Ejemplos de este tipo de reacciones se han descrito, entre otros, por Crombie, L. et al. en J. Chem. Research (S) 114, (M), pp. 1301-1345 (1977) y allí se designaron terpenilación catalizada por ácido.

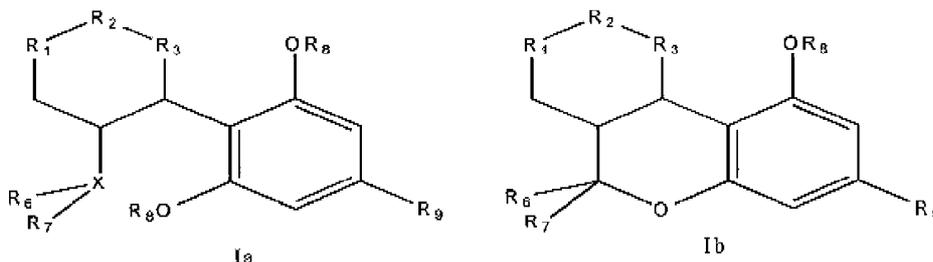
35 En una **segunda etapa ("b")**, los productos intermedios generados en la primera etapa con función éster se someten a una saponificación descarboxilante, por la que se forman los cannabinoides libres de éster correspondientes.

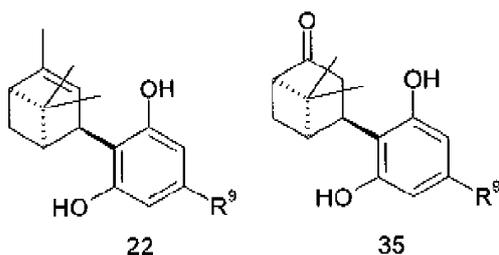
40 Siempre y cuando sea necesario o se desee, en una **tercera etapa ("c")** se realiza una transposición catalizada por ácido. Esta isomerización puede ser, por ejemplo, el cierre de anillo del anillo de pirano en CBD para dar dronabinol, pero también la transposición de un doble enlace como, por ejemplo, la conversión de delta-9- en delta-8-THC o una epimerización catalizada por ácido como la transposición de cis-9-cetocannabinoides en los compuestos trans correspondientes.

45 La transposición catalizada por ácido c también puede realizarse, allí donde sea necesaria, antes de la etapa de saponificación b.

50 Chan, T.H. y Chaly, T., "A Biomimetic Synthesis of Δ^1 -Tetrahydrocannabinol", Tetrahedron Letters, tomo 23, N° 29, 1982, páginas 2935-2938, describen la síntesis de compuestos de éster metílico del ácido olivetólico y menta-2,8-dienol en CH_2Cl_2 mediante BF_3 -eterato como ácido de Lewis y su posterior saponificación mediante NaOH acuoso con adición de MeOH y descarboxilación para dar dronabinol. También se describe una elevada regioselectividad y, por tanto, rendimiento en la etapa de condensación con el uso del éster.

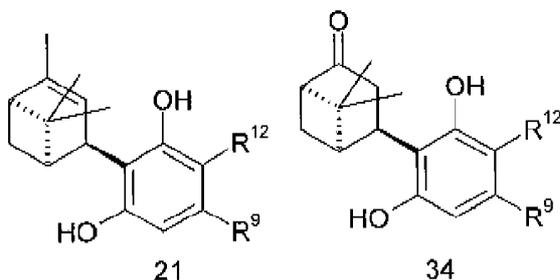
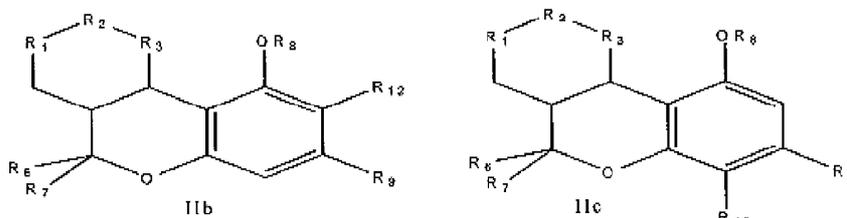
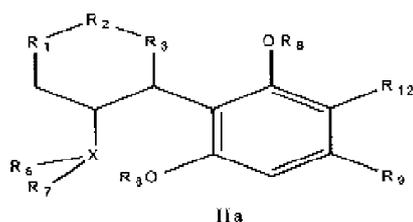
55 En el marco de la presente solicitud se pone de relieve especialmente la etapa (b), ya que ésta es nueva y novedosa. Así, el objetivo de la invención se alcanza por el hecho de que se proponga un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general I, especialmente Ia, Ib, y sus diastereoisómeros, 22 o 35





en el que se obtienen cannabinoides mediante saponificación descarboxilante del compuesto de fórmula general IIa, 21 o 34,

5



10

en las que
uno de los enlaces R₁-R₂ o R₂-R₃ puede ser un doble enlace C-C y
R₂ es o C=O o un grupo R₁₀-C-R₁₁,

15

en el que
R₁₀ y R₁₁, independientemente entre sí, son o H o un grupo alquilo C₁-C₄ inferior, cuando no está presente ningún
doble enlace entre R₁ y R₃, o en caso de que esté presente un doble enlace entre R₁ y R₃, uno de los grupos R₁₀ o
R₁₁ está ausente y el otro es como se ha definido anteriormente;

20

X es o C, cuando R₆ es un grupo =CH₂ y R₇ un grupo CH₃, o
X es un grupo CR₄, en el que R₄ es H o un grupo alquilo inferior, CH o es un grupo C-O-R₅ y R₅ es o H, un grupo
alquilo C₁-C₁₆ o un grupo protector;

25

R₆ y R₇ son un grupo CH₃ o por lo menos uno de los grupos R₆ y R₇ representa un grupo CH₂= y el otro es un grupo
CH₃,

30

R₈ es un grupo alquilo C₁-C₁₆, H o un grupo protector,

35

R₉ es un grupo C₁-C₁₆ o O-C₁-C₁₆, en el que C₁-C₁₆ representa una cadena de alquilo lineal o ramificada, que en
cualquier posición presenta uno o varios dobles o triples enlaces o puede presentar sustituyentes como átomos de
deuterio o de halógeno, grupos fenilo, fenilo sustituido, cicloalquilo, nitrilo, alcoxi o un grupo ceto,

40

R₁₂ es un grupo CO₂-R₁₃ y

45

R₁₃ es un grupo alquilo C₁-C₁₆ o un grupo protector.

50

Para convertir los productos intermedios de éster de la etapa de condensación "a" en los productos finales es
necesario saponificar y descarboxilar el grupo éster de los productos de condensación de la primera etapa (etapa
"b").

55

En el caso de los compuestos del tipo 16 como, por ejemplo, ésteres del ácido cannabidiolcarboxílico, mediante el

tratamiento ácido se forma una gran cantidad de productos secundarios no deseados como delta-8-tetrahidrocannabinol e iso-tetrahidrocannabinoles (Israel Journal of Chemistry, Vol. 6, 1968, 679-690).

5 Esto también rige para la preparación de delta-9-tetrahidrocannabinol a partir de los ésteres del ácido delta-9-tetrahidrocannabinólico A o B (imágenes de fórmula 17a y 18a).

Esto también rige evidentemente para los homólogos de los cannabinoides mencionados.

10 Por tanto, rige también que la síntesis directa de delta-9-tetrahidrocannabinol a partir de ésteres del ácido delta-9-tetrahidrocannabinólico mediante saponificación no puede realizarse en medio ácido debido a la tendencia del doble enlace en la posición "8" a migrar.

Por tanto, se ofrece la saponificación alcalina (etapa "b").

15 También en el caso de los cetocannabinoides como nabilona, sus estereoisómeros y sus homólogos, pueden aplicarse los procedimientos descritos aquí en "b" para la saponificación y descarboxilación y proporcionar rendimientos superiores de los productos deseados.

20 Sin embargo, mediante la epimerización de los precursores de éster con ácidos se forman menos productos secundarios que en el tratamiento de los productos finales libres de éster.

La saponificación alcalina del grupo éster con posterior descarboxilación permite preparar cannabinoides del tipo del olivetolato de verbenilo (imagen de fórmula 21a) o compuestos del tipo 35 (imagen de fórmula 35) sin isomerización.

25 De esta manera se utiliza óptimamente la ventaja de una mayor regioselectividad lograda en la síntesis de cannabinoides con ésteres del ácido alquilresorcílico en comparación con una síntesis con alquilresorcinoles, así como la elevada estabilidad de los productos intermedios con grupo éster.

30 En el caso de compuestos que en ácido tienden a la isomerización (cierre de anillo y/o migración del doble enlace), como ésteres del ácido CBD-carboxílico ([imagen de fórmula 16], R1 = n-C5H11) y CBD ([imagen de fórmula 1], R1 = n-C5H11) o los ésteres de los ácidos tetrahidrocannabinólicos A y B [17a] y [18a], un procedimiento correspondientemente optimizado para la saponificación y descarboxilación de los productos intermedios de éster hace en primer lugar económicamente interesante la ruta de síntesis descrita al principio.

35 No obstante, debido a la acidez de los grupos hidroxilo fenólicos en la reacción de los productos intermedios de éster con álcalis, se forman aniones fenolato, que son relativamente resistentes a un ataque posterior por aniones hidróxido.

40 El procedimiento descrito en la bibliografía de hacer hervir ésteres del tipo [16] (Petrzilka et al., Helv. Chim. Acta 52 (1969), 1102-1134) o [18] (Herlt et al., patente de EE.UU. 5342.971) con álcalis en metanol proporcionó en nuestras manos material de partida sustancialmente sin cambiar incluso después de tiempos de reacción muy largos de varios días y solo bajos rendimientos del producto deseado. Por tanto, no es útil para una síntesis económica de principios activos farmacéuticos y sus precursores.

45 A escala industrial, el tiempo de ocupación del tanque es un factor considerable que decide la rentabilidad de un procedimiento.

50 La presencia de material de partida sin reaccionar también hace necesaria complejas etapas de purificación, como cromatografía, en casos en los que, por lo demás, el producto puede prepararse de forma pura por procedimientos menos caros como destilación y cristalización.

55 Por tanto, se buscó un procedimiento económico que en el transcurso de menos horas condujera a una conversión completa del material de partida y proporcionara los productos saponificados y descarboxilados deseados con buenos rendimientos.

60 Los presentes inventores encontraron ahora que los precursores de éster de los cannabinoides pueden saponificarse y descarboxilarse con excelentes rendimientos y prácticamente sin la formación de productos secundarios dando los productos finales correspondientes cuando se aplican uno de los siguientes procedimientos (aquí resumidos bajo la etapa de reacción "b"):

1. Un procedimiento a presión que permite la aplicación de elevadas temperaturas con el uso simultáneo de disolventes de bajo punto de ebullición como alcoholes inferiores y su mezcla con agua.

65 Disolventes adecuados para el procedimiento a presión son alcoholes inferiores con uno hasta cinco átomos de carbono, amoníaco, así como sus mezclas entre sí y con agua. Igualmente puede usarse agua pura con un catalizador de transferencia de fase o emulsionante.

2. Un procedimiento sin presión que permite una conducción de la reacción en un sistema "abierto".

Disolventes adecuados para el procedimiento sin presión son disolventes miscibles con agua con un punto de ebullición superior a 100 °C a presión normal como, por ejemplo, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, sulfolano, furfural, di- y tetrahidrofurfural, 2-metoxitetrahydrofurano, triamida del ácido hexametilfosfórico, acetamida y otras amidas con hasta 12 átomos de carbono, tetrametil-urea, etilenglicol, así como sus mono- y bis-éteres, etanolamina, etilendiamina, propilenglicol y sus éteres con hasta 20 átomos de carbono, glicerina y éteres de glicerina con hasta 30 átomos de carbono, 1,2-butanodiol, 1,3-butanodiol, 1,4-butanodiol, dietilenglicol y sus éteres, trietilenglicol y sus éteres, polietilenglicol y polivinilpirrolidona, así como sus mezclas entre sí y con agua.

Para ambos procedimientos rige:

Para la saponificación alcalina, bases adecuadas son los hidróxidos de metales alcalinos y alcalinotérreos, así como de sales de amonio cuaternario, los carbonatos, hidrogenocarbonatos, carboxilatos con uno hasta 30 átomos de carbono, fenolatos, fosfatos, fosfitos, sulfuros, hidrogenosulfuros, mercaptidas de uno hasta 30 átomos de carbono, sulfitos, hidrogenosulfitos, cianuros de metales alcalinos y sales de amonio cuaternario con cuatro a 48 átomos de carbono.

Igualmente son adecuados amoniaco y aminas orgánicas (también bases de piridina) con uno hasta 36 átomos de carbono, así como sus sales, además también boratos como tetraborato de sodio (bórax) y otras sales básicas,

3. El uso de catalizadores (cationes polivalentes, así como metales de transición finamente divididos y sus sales), que aceleran la descarboxilación de los ácidos formados como productos intermedios después de la saponificación (ácidos carboxílicos de cannabinoide) y así eliminan estos ácidos del equilibrio de reacción.

Catalizadores adecuados son metales de transición finamente divididos, así como las sales de metales de transición, por ejemplo, polvo de acero inoxidable o polvo de plata.

La ventaja del procedimiento a presión se encuentra en la fácil capacidad de separación de los disolventes de bajo punto de ebullición de los productos de reacción mediante destilación, lo que facilita la recirculación del disolvente y hace el procedimiento más respetuoso con el medioambiente.

La ventaja del procedimiento sin presión se encuentra en el menor gasto de aparatos que resulta de la conducción de la reacción en un sistema abierto en comparación con un recipiente a presión.

Para preparar los productos intermedios IIa, IIb, IIc, 21 y 24, en una primera etapa **a** se condensan ésteres del ácido alquilresorcinico (ésteres del ácido 6-alkil-2,4-dihidroxi-benzoico) (imagen de fórmula 5) con hidrocarburos insaturados, alcoholes, cetonas (o sus derivados como ésteres de enol, éteres de enol y cetales) con altos rendimientos para dar los ésteres del ácido 6-alkil-2,4-dihidroxi-benzoico sustituidos en la posición 3 correspondientes.

En una **segunda etapa b**, los productos intermedios generados en la primera etapa con función éster se someten a una saponificación descarboxilante, por la que se forman los cannabinoides libres de éster correspondientes.

Siempre y cuando sea necesario, en una **tercera etapa c** se realiza una transposición catalizada por ácido. Esta 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 como, por ejemplo, la conversión de delta-9- en delta-8-THC o una epimerización catalizada por ácido como la transposición de cis-9-cetocannabinoides en los compuestos trans correspondientes.

La transposición catalizada por ácido c también puede realizarse, allí donde sea necesaria, antes de la etapa de saponificación b.

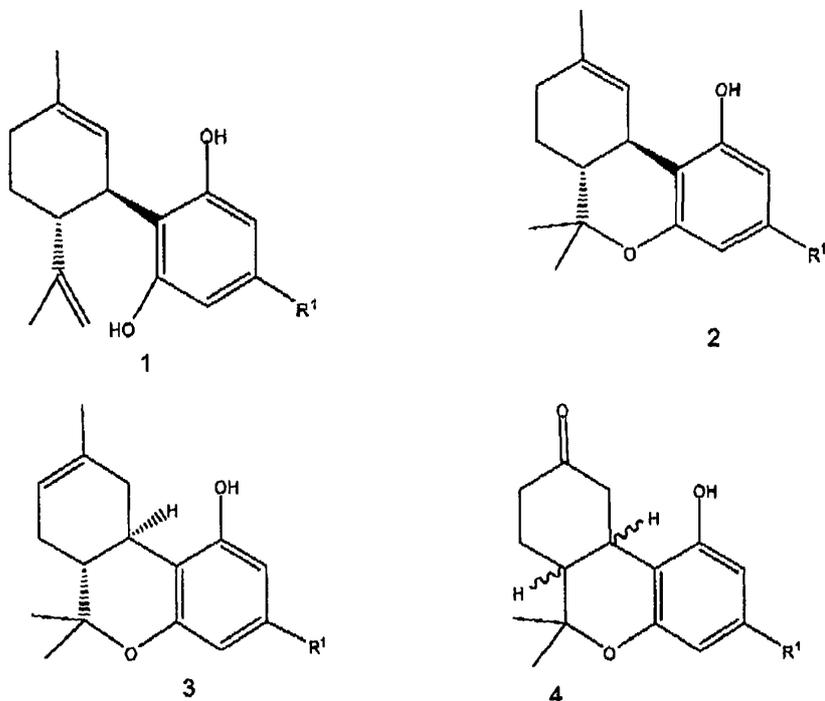
Así, los precursores de éster acabados en lo referente a la estructura del esqueleto de hidrocarburo también pueden someterse a la saponificación descarboxilante.

R¹ es a este respecto una cadena de alquilo o cadena de alcoxi lineal o ramificada de uno hasta 16 átomos de carbono (C) que en cualquier sitio puede presentar dobles enlaces, triples enlaces u otros sustituyentes como átomos de deuterio, grupos fenilo, fenilo sustituido, cicloalquilo, nitrilo, alcoxi y ceto.

R² es una función protectora de carboxilo (definición análoga a la patente de EE.UU. de *Herlt* 5.342.971 p. 4) de uno hasta 16 átomos de carbono, normalmente una función alquilo o una función alquilo sustituido como bencilo (fenilmetilo), difenilmetilo o aquellos restos alquilo sustituidos en la posición 2 de uno a 16 átomos de C como (i) alcoxi inferior, por ejemplo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, (ii) alquiltio inferior como, por ejemplo, 2-metiltoetilo y 2-etiltioetilo, (iii) halógeno como 2,2,2-tricloroetilo, 2-brometilo y 2-cloroetilo, (iv) grupos alquilo sustituidos con uno o dos grupos fenilo (sustituidos o sin sustituir); así como grupos aroilo como fenacilo.

La Tabla I muestra ejemplos de los compuestos que se obtienen mediante el procedimiento según la invención:

Tabla I



5

en las que, por ejemplo:

10 a: R¹ = n-C₅H₁₁ (se corresponde con 1)

(-)-CBD se corresponde con 1a:

15 2-((1R,6R)-3-metil-6-(prop-1-en-2-il)ciclohex-2-enil)-5-pentilbenzen-1,3-diol(-)-delta-9-THC se corresponde con 2a:

(6aR,10aR)-6,6,9-trimetil-3-pentil-6a,7,8,10a-tetrahidro-6H-benzo[c]cromen-1-ol-delta-8-THC se corresponde con 3a:

20 (6aR,10aR)-6,6,9-trimetil-3-pentil-6a,7,10,10a-tetrahidro-6H-benzo[c]cromen-1-ol

b: R¹ = 1,1-Dimetilheptil-

25 Nabilona = el racémico trans se corresponde con 4b:

trans-1-hidroxi-6,6-dimetil-3-(2-metiloctan-2-il)-7,8,10,10a-tetrahidro-6H-benzo[c]cromen-9(6aH)-ona racémica

30 Mediante el uso de correactantes adecuados de la Tabla II pueden formarse los ésteres del ácido cannabinoidecarboxílico del modo y manera citado.

La Tabla II con los compuestos (5) a (15) da una visión general de posibles hidrocarburos insaturados, alcoholes y cetonas (o sus derivados como ésteres de enol, éteres de enol y cetales) aplicables a la condensación (etapa a).

35 A este respecto, una función ceto puede estar protegida como éter de enol, éster de enol o cetal, en la que R³ y R⁴ pueden ser grupos orgánicos de cadena lineal, ramificados o cíclicos con hasta 16 átomos de carbono o restos orgánicos de silicio con hasta 16 átomos de carbono.

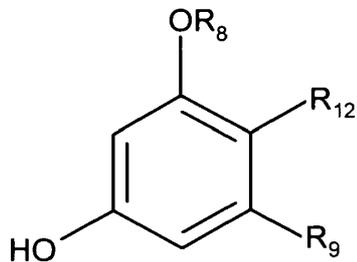
40 R³ y R⁴ también pueden ser restos de hidrocarburo de cadena lineal o ramificados conectados entre sí con hasta 16 átomos de C como, por ejemplo, -(CH₂)_n-, -CH₂(CCH₃)₂CH₂-.

A este respecto, los grupos R⁵ y R⁶ pueden ser [tipo de fórmula (6) a (15)] hidrógeno (H) o una función protectora alcohólica como un resto alquilo, acilo o de organosilicio de cadena lineal, ramificado o cíclico con hasta 16 átomos de C.

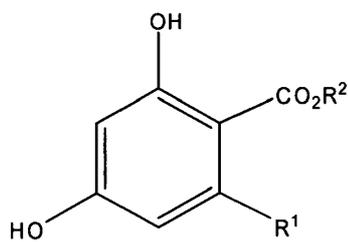
Merece especial énfasis el hecho de que en el caso de los compuestos citados también pueden reaccionar éteres y ésteres (R^5 o R^6 = alquilo, acilo u organosilicio de cadena lineal, ramificado o cíclico con respectivamente hasta 16 átomos de C) bajo las condiciones de terpenilación ácida (etapa de reacción "a") como los alcoholes libres correspondientes (R^5 o R^6 = H).

- 5 Si en la parte de la estructura de mentano en C-4 se utilizan terpenos activamente sustituidos, entonces pueden prepararse cannabinoides ópticamente activos como productos finales (véase también T. Petrzilka et al.: Helv. Chim. Acta Vol. 52 (1969) 1102 -1134).
- 10 Lo mismo rige para los bicicloheptanos y bicicloheptenos como verbenol (8a; R^5 = H), apoverbenona (14) o compuestos del tipo (15), cuando se usan compuestos claramente definidos en lo referente a la configuración en los átomos de cabeza de puente C1 y C5.
- 15 Éstos se condensan con (5) con retención de la configuración absoluta de C4 o C5 y así pueden preparar productos intermedios de éster y cannabinoides ópticamente activos.

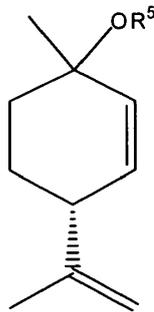
Tabla II (Correactantes para la etapa de síntesis a):



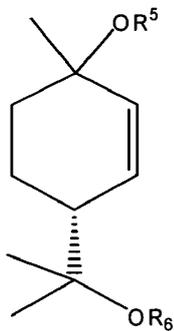
III



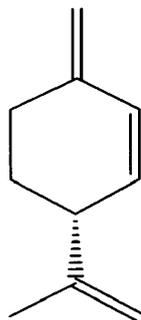
5a



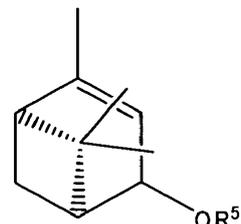
6



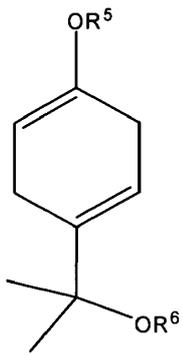
7



8

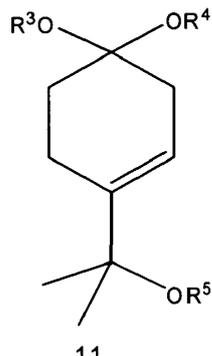


9

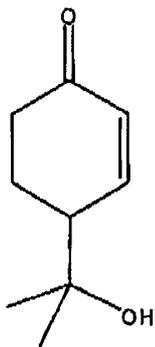
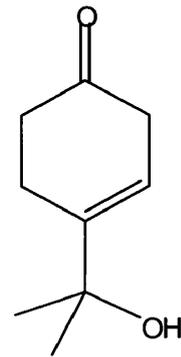


10

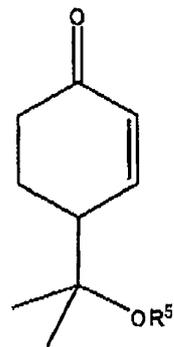
"4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohex-3-enona"



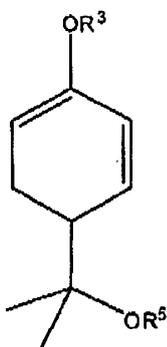
11



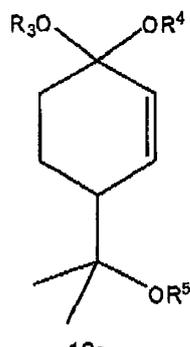
12



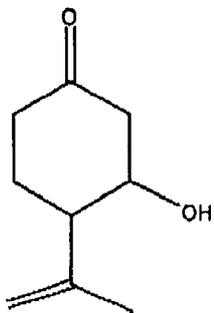
12a



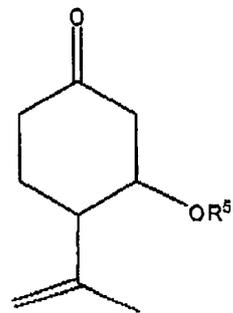
12b



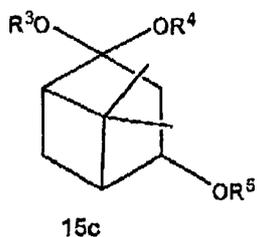
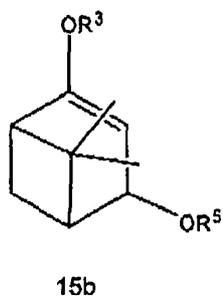
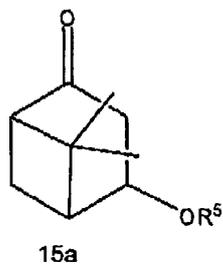
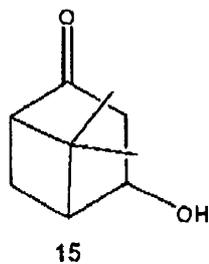
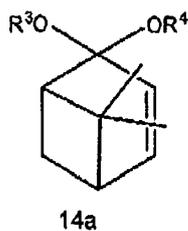
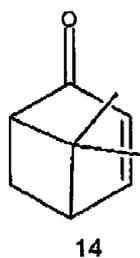
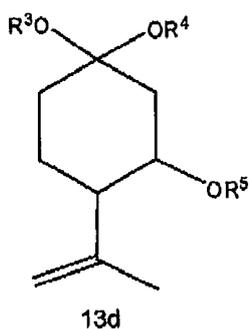
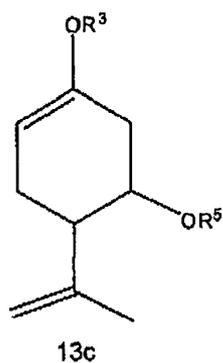
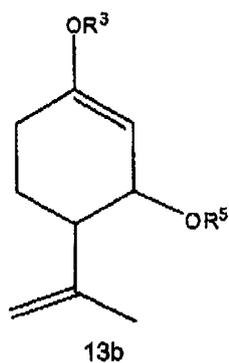
12c



13



13a



Ejemplos de las fórmulas de la Tabla II:

5 Éster del ácido 6-alkil-2,4-dihidroxibenzoico (éster del ácido alquilresorcílico) (5a): 5a se corresponde con la fórmula general III, cuando R8 significa H y R1 y R2 se corresponden con los sustituyentes R9 y R12 de fórmula III (R8 es un grupo alquilo C₁-C₁₆, H o un grupo protector, R9 es un grupo C₁-C₁₆ o O-C₁-C₁₆, en el que C₁-C₁₆ representa una cadena de alquilo lineal o ramificada que en cualquier posición presenta uno o varios dobles o triples enlaces o puede presentar sustituyentes como átomos de deuterio o halógeno, grupo fenilo, fenilo sustituido, cicloalquilo, nitrilo, alcoxi o un grupo ceto, R12 es un grupo CO₂-R13 y R13 es H, un grupo alquilo C₁-C₁₆ o un grupo

protector).

cis- y trans-p-Menta-2,8-dien-1-ol (6a, $R^5 = H$)

p-Menta-2-en-1,8-diol (7a, $R^5 R^6 = H$)

Mentatrieno (8)

5 (-)-trans-Verbenol (9a, $R^5 = H$)

Estructuras del tipo 10 obtenibles a partir de 4-metoxicetofenona mediante Grignard y posterior reducción de Birch como, por ejemplo, 10a:

10 2-(4-metoxiciclohexa-1,4-dienil)propan-2-ol (10a; $R^5 = CH_3$, $R^6 = H$)

Estructuras del tipo 11 como, por ejemplo: 2-(4,4-dimetoxiciclohex-1-enil)propan-2-ol (11a, $R^3 = R^4 = CH_3$; $R^5 = H$); éstas pueden interpretarse como una "4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohex-3-enona enmascarada".

15 4-(2-hidroxiopropan-2-il)-ciclohex-2-enona (12) y sus formas enmascaradas 12a a 12c, 3-hidroxi-4-(prop-1-en-2-il)-ciclohexanona (13) y sus formas enmascaradas 13a a 13d.

6,6-Dimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-en-2-ona (apoverbenona) (14) y sus formas enmascaradas como, por ejemplo, 6,6-dimetil-2,2-diacetoxi-3-norpineno (13a, $R^3 = R^4 = COCH_3$)

20 4-Hidroxi-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]heptan-2-ona (15) y sus formas enmascaradas como, por ejemplo, 6,6-dimetil-2,4-diacetoxi-2-norpineno (15 b, $R^3 = R^5 = COCH_3$)

25 A este respecto, con los compuestos 6 a 9 pueden formarse cannabinoides del tipo 1 a 3, mientras que con los compuestos 10 a 15 pueden formarse 9-cetocannabinoides del tipo 4 como, por ejemplo, nabilona.

Los productos intermedios formados por la reacción a presentan una función éster CO_2R^2 y se denominan a continuación "productos intermedios de éster".

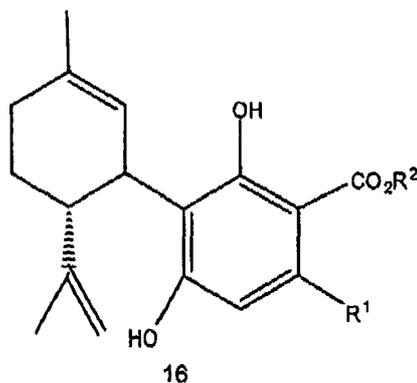
30 En una etapa de reacción posterior, los productos intermedios de éster se convierten en los cannabinoides libres de éster correspondientes que, en lugar de la función éster, llevan una función hidrógeno.

En algunos casos, para la síntesis del producto final deseado todavía es necesaria una transposición catalizada por ácido (etapa de reacción c).

35 Esta transposición puede ser una isomerización o, como caso especial de la misma, una epimerización y puede realizarse tanto antes como también después de la etapa de reacción b.

40 La transposición catalizada por ácido c y la terpenilación ácida también pueden realizarse ventajosamente en algunos casos como "procedimiento de una sola etapa", de manera que los productos intermedios transpuestos puedan someterse a la saponificación descarboxilante b.

45 Si, por ejemplo, se condensan compuestos del tipo 1 según el procedimiento a con (+)-cis- o trans-mentadienol 6a ($R^5 = H$) o sus ésteres, entonces se forman con excelentes rendimientos productos intermedios de éster del tipo 16 como, por ejemplo, el éster metílico del ácido cannabidiólico 16a ($R^1 = n-C_5H_{11}$, $R^2 = CH_3$).

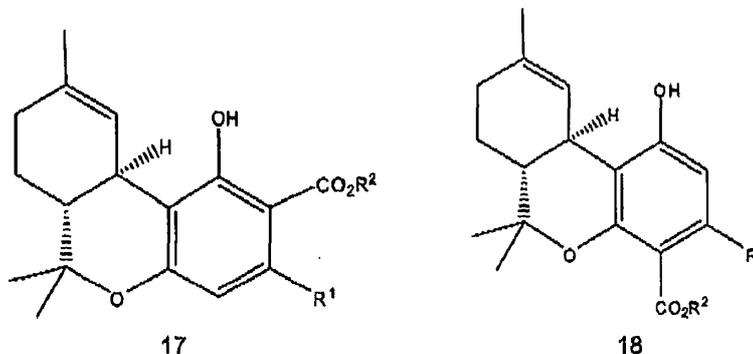


50 Mediante la saponificación descarboxilante puede prepararse cannabidiol (1a; $R^1 = n-C_5H_{11}$) y en una etapa de isomerización catalizada por ácido c posterior (-)-delta-9-tetrahydrocannabinol (2a; $R^1 = n-C_5H_{11}$).

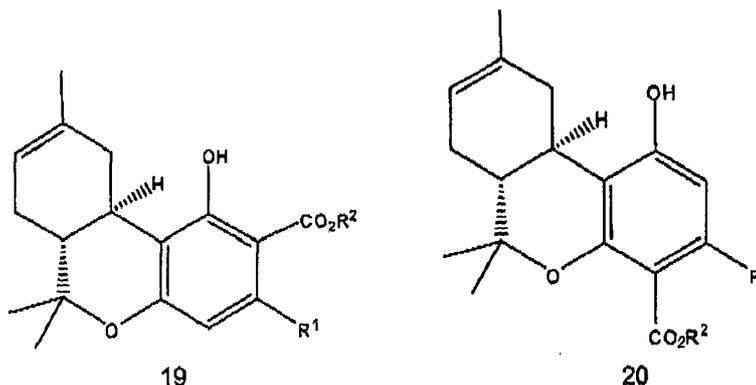
A partir del último puede prepararse, mediante tiempo de contacto prolongado del catalizador ácido, delta-8-tetrahydrocannabinol (3a; $R^1 = n-C_5H_{11}$).

Pero también puede realizarse la etapa de isomerización antes de la saponificación descarboxilante c.

- Así, a partir del producto de condensación (16a) del éster metílico del ácido olivetólico (5a $R^1 = n-C_5H_{11}$; $R^2 = CH_3$) con mentadienol 6a ($R^5 = H$) o sus ésteres se obtienen ambos isómeros de posición éster del ácido delta-9-tetrahidrocannabinólico-A 17 y éster del ácido delta-9-tetrahidrocannabinólico-B 18 (respectivamente $R^1 = n-C_5H_{11}$; $R^2 = CH_3$).



- 10 Tiempo de acción prolongado del catalizador también conduce aquí a la transposición del enlace en la posición 8:



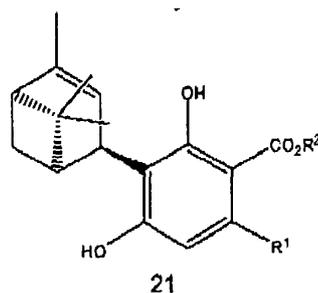
- Así, a partir del éster del ácido delta-9-tetrahidrocannabinólico-A (17) se forma el éster del ácido delta-8-tetrahidrocannabinólico-A (19) y a partir del éster del ácido delta-9-tetrahidrocannabinólico-B (18) el éster del ácido delta-8-tetrahidrocannabinólico-B (20) (respectivamente $R^1 = n-C_5H_{11}$; $R^2 = CH_3$).

A partir de los compuestos (17) y (18) pueden obtenerse según el procedimiento b compuestos del tipo (2).

- 20 A partir de los compuestos (19) y (20) pueden obtenerse según el procedimiento b compuestos del tipo (3).

Pueden llevarse a cabo las mismas reacciones con (6) que con (7) y (8).

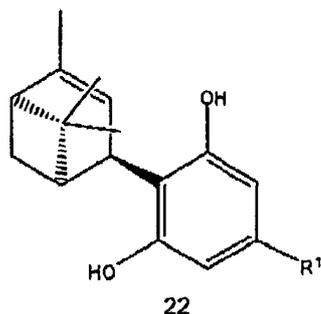
- (-)-trans-Verbenol (9a; $R^5 = H$) y sus ésteres pudieron condensarse con éster metílico del ácido olivetólico (5a; $R^1 = n-C_5H_{11}$; $R^2 = CH_3$) en olivetolato de "para"-verbenilo (21a; $R^1 = n-C_5H_{11}$; $R^2 = CH_3$) (reacción "a") y a partir de él, catalizado con ácido (reacción "c"), éster metílico del ácido delta-8-tetrahidrocannabinólico-A (19a)] y éster metílico del ácido elta-8-tetrahidrocannabinólico-B (20a) (Crombie se refiere a éstos como éster metílico del ácido delta-1,6-tetrahidrocannabinólico- A y -B).



- 30

La saponificación y descarboxilación aquí descritas (procedimiento b) del olivetolato de verbenilo permite preparar

verbenil-olivetol (22a; $R^1 = n-C_5H_{11}$) y a partir de él preparar mediante isomerización catalizada por ácido (procedimiento "c") delta-8- o delta-9-THC.

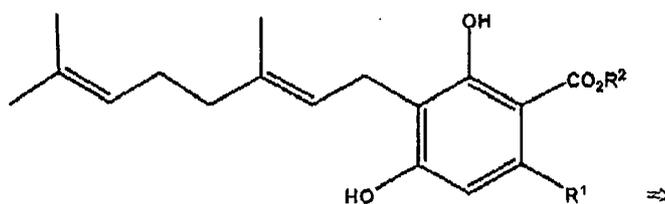


5 A partir del éster metílico del ácido olivetólico, ($R^1 = n-C_5H_{11}$, $R^2 = CH_3$) y geraniol puede prepararse, mediante condensación ácida, éster metílico del ácido cannabigerólico (cannabigerolato de metilo) y a partir de él, por el procedimiento descrito en b, cannabigerol (CBG). A partir de citral puede prepararse así el éster metílico del ácido cannabicroménico A y B. Ambos dan según el procedimiento b cannabicromeno.

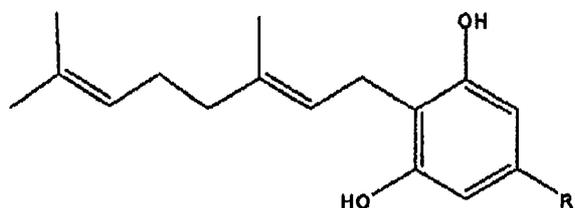
10 Véase, por ejemplo, la preparación de cannabigerol mediante éster del ácido cannabigerólico y de cannabicromeno mediante éster del ácido cannabicroménico-A o -B en las páginas 19 y 20.

15 Es especialmente adecuada la vía de síntesis aquí especificada para la preparación de los homólogos inferiores de CBD y tetrahidrocannabinol como, por ejemplo, cannabidivanol CBDV, $R^1 = n-C_3H_7$ y delta-9-tetrahidrocannabivanol THCV $R^1 = n-C_3H_7$, ya que mediante el grupo éster en la etapa de condensación "a" se suprime la formación de los isómeros de posición ($R^1 = n-C_3H_7$).

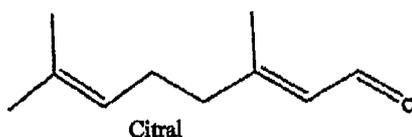
20 También en el caso de los cetocannabinoides como, por ejemplo, nabilona, sus estereoisómeros y sus homólogos pueden emplearse ventajosamente los procedimientos aquí descritos para la condensación "a" de alcoholes, cetonas (o sus derivados como éteres de enol, ésteres de enol y cetales), ácidos carboxílicos y ésteres con compuestos del tipo III y proporcionar, después de realizarse la saponificación y descarboxilación (procedimiento "b"), rendimientos superiores de los productos deseados.

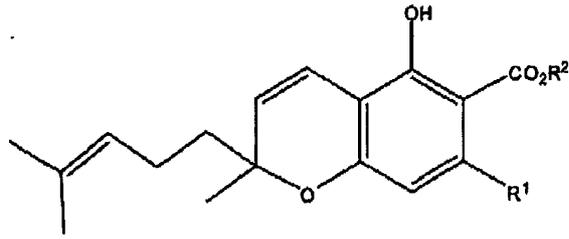


25 Éster metílico del ácido cannabigerólico $R^1 = n-C_5H_{11}$, $R^2 = CH_3$

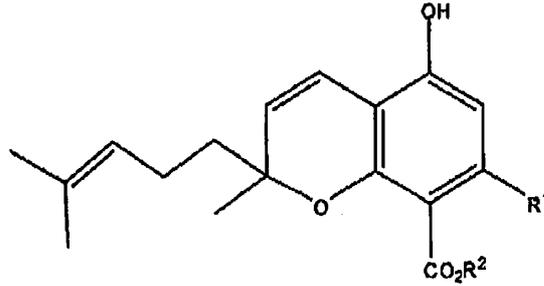


30 cannabigerol $R^1 = n-C_5H_{11}$ *****



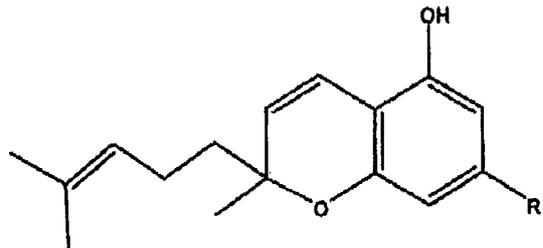


éster metílico del ácido cannabichroménico-A: $R^1 = n-C_5H_{11}$, $R^2 = CH_3$



5

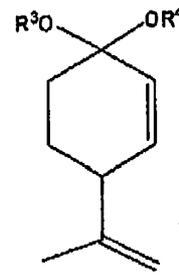
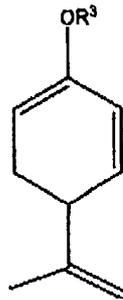
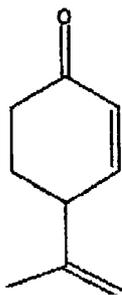
éster metílico del ácido cannabichroménico-B: $R^1 = n-C_5H_{11}$, $R^2 = CH_3$



10

cannabichromeno $R^1 = n-C_5H_{11}$ *****

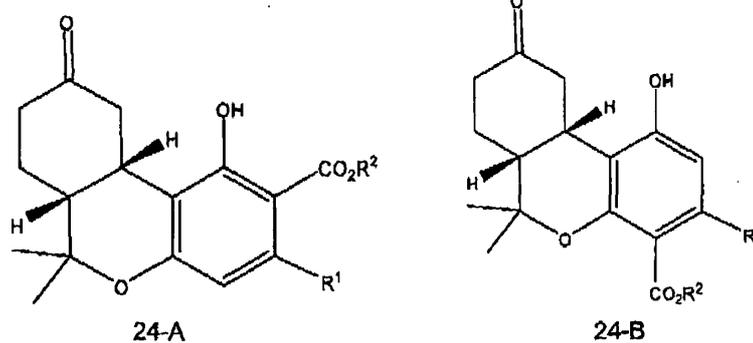
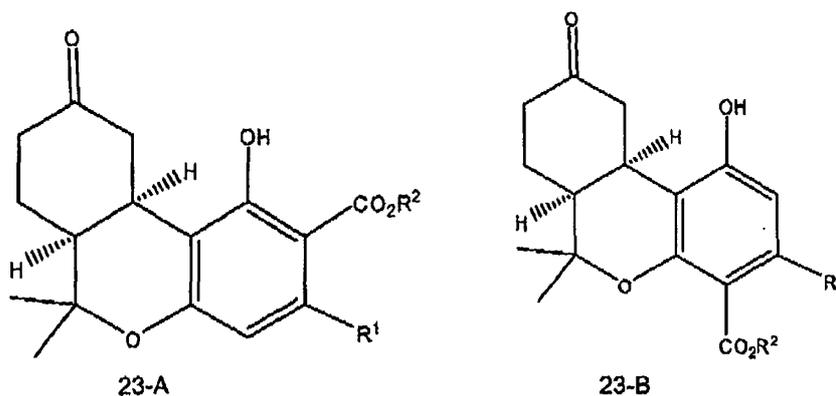
condensan con 5



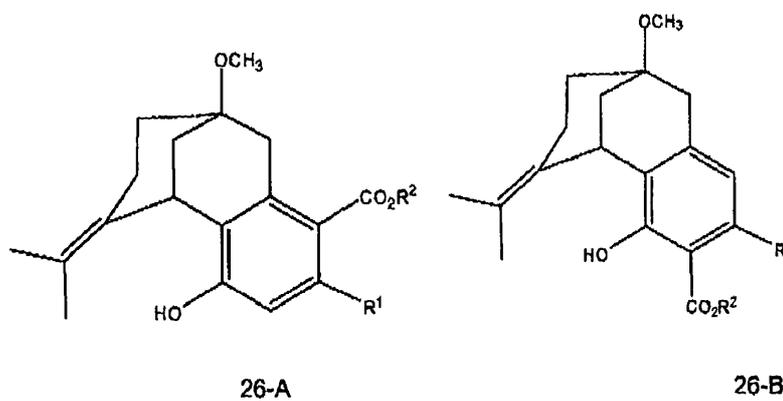
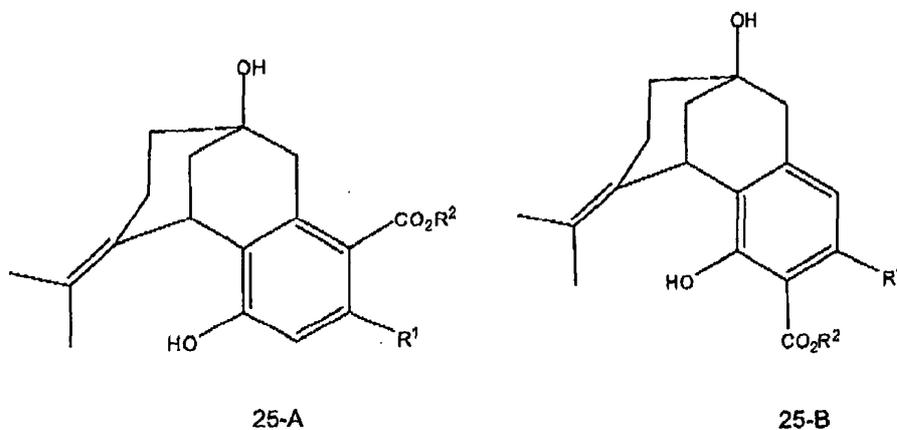
15

4-(Prop-1-en-2-il)ciclohex-2-enona

20 Si además se hacen reaccionar, por ejemplo, los compuestos del tipo (5) con 2-(4-metoxi-1,4-ciclohexadienil)-2-propanol (10a; $R^5 = R^6 = CM_3$) según el procedimiento "a", se forman los precursores de éster de nabilona y sus homólogos en la forma cis: (23-A), [23] como mezcla racémica de los isómeros de posición ésteres A (23-A y 24-A) y B (23-B y 24-B)

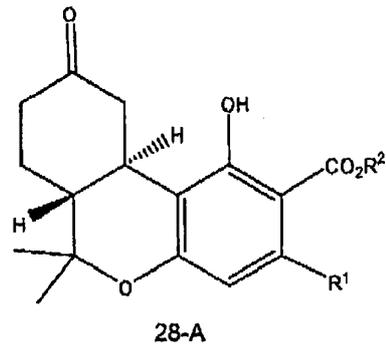
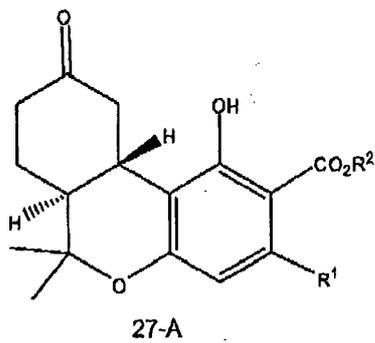


- 5 Dependiendo del catalizador y disolvente usados, en la etapa de condensación también se forman los acetales (25-A) y (25-B) o (26-A) y (26-B).

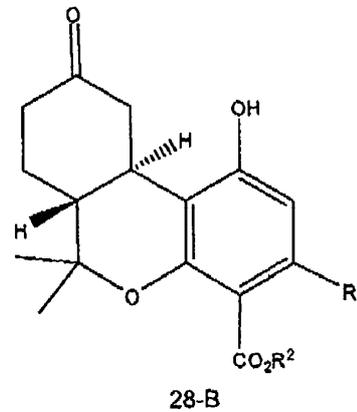
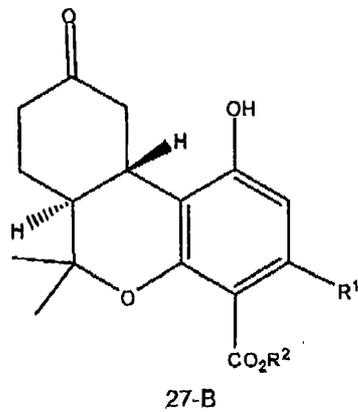


10

A partir de 23-A y 24-A se forma, mediante epimerización catalizada por ácido, el racemato de los trans-ésteres 27-A y 28-A (27-A y 28-A como mezcla racémica):



5 A partir de 23-B y 24-B se forma, mediante epimerización catalizada por ácido, el racemato de los trans-ésteres 27-B y 28-B (27-B y 28-B como mezcla racémica):

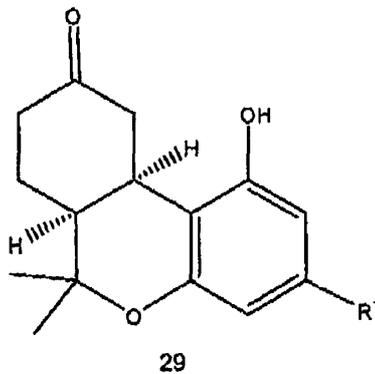


10 A partir de los acetales 25 y 26 se forma, mediante transposición catalizada por ácido, la mezcla de los cis-ésteres 23 y 24, que pueden transponerse a continuación de forma ácida en los trans-ésteres-ésteres 27 y 28.

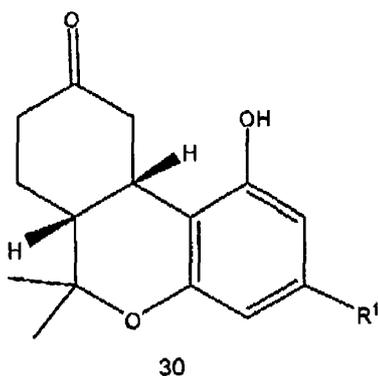
Mediante la saponificación descarboxilante alcalina (etapa b) se forman, a partir de los compuestos trans 27 y 28, compuestos racémicos del tipo trans-(4) como, por ejemplo, nabilona ($R^1 = 1,1$ -dimetilheptilo)

15 Los compuestos en cis 23 y 24, al igual que también los acetales 25 y 26, también pueden someterse primero a la saponificación descarboxilante y ponerse en práctica la transposición análogamente a Archer et al.: (J. Org. Chem. Vol. 42 pp. 1177-2284) en los compuestos en cis libres de éster correspondientes.

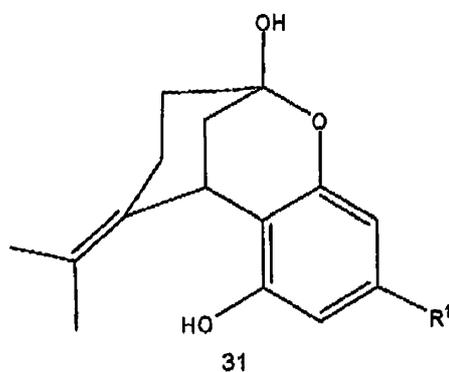
20 Por tanto, a partir de 23-A y -B se forma 29:



Por tanto, a partir de 24-A y -B se forma 30:

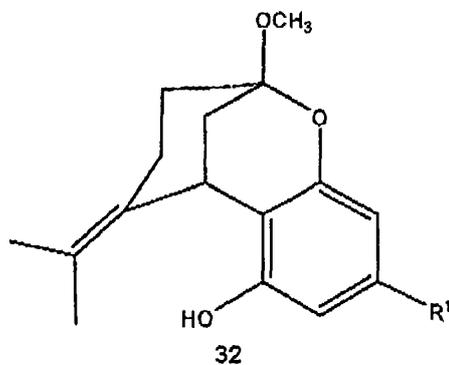


A partir de los acetales 25 se forman compuestos del tipo 31:



5

A partir de los acetales del tipo 26 se forman compuestos del tipo 32:



10

31 y 32 pueden transponerse, como se ha descrito en Archer et al., o bien directamente o por vía indirecta de la catálisis ácida de compuestos en cis en los compuestos del tipo trans-4.

15

A este respecto, la función ceto puede estar protegida como éter de enol, éster de enol o cetal, en la que R³ y R⁴ pueden ser grupos orgánicos de cadena lineal, ramificados o cíclicos con hasta 16 átomos de carbono o restos de organosilicio con hasta 16 átomos de carbono.

20

R³ y R⁴ también pueden ser restos de hidrocarburo de cadena lineal o ramificados conectados entre sí con hasta 16 átomos de C como, por ejemplo, -(CH₂)_n-, -CH₂(CCH₃)₂CH₂-.

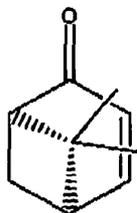
25

A este respecto, los grupos R⁵ y R⁶ pueden (tipo 10 a) ser hidrógeno (H) o una función protectora alcohólica como un resto alquilo, acilo o de organosilicio de cadena lineal, ramificado o cíclico con hasta 16 átomos de C.

Merece especial énfasis el hecho de que en el caso de los compuestos citados también pueden reaccionar éteres y ésteres (R⁵ o R⁶ = alquilo, acilo, organosilicio de cadena lineal, ramificado o cíclico con respectivamente hasta 16 átomos de C) bajo las condiciones de terpenilación ácida (etapa de reacción "a") como los alcoholes libres correspondientes (R⁵ o R⁶ = H).

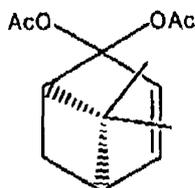
Enantiómeros ópticamente activos de nabilona y sus homólogos:

Si 12 o 13 sustituidos de forma ópticamente activa en la posición 4 o los compuestos 14 o 15 estéricamente definidos de forma inequívoca en C5 como, por ejemplo, (1S,5S)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-en-2-ona = [(+)-apoverbenona] = (1S,5S)-14:

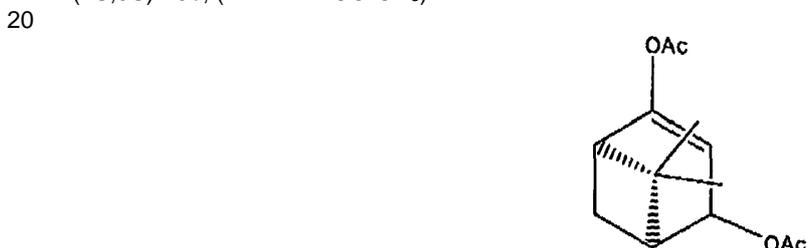


(1S,5S)-14

10 diacetato de (1S,5S)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-en-2,2-diilo = (1S,5S)-14a ($R^3 = R^4 = \text{CO-CH}_3$) [= (+)-6,6-dimetil-2,2-diacetoxi-3-norpineno]:

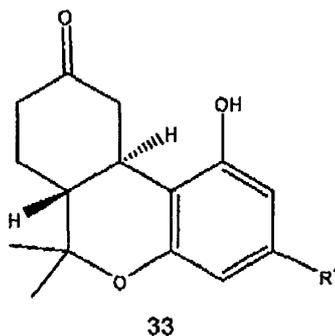


15 (1S,5S)-14a ($R^3 = R^4 = \text{CO-CH}_3$)
 0 diacetato de (1S,5R)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]hept-2-en-2,4-diilo [= (-)-6,6-dimetil-2,4-diacetoxi-2-norpineno] = (1S,5S)-15b, ($R^3 = R^5 = \text{CO-CH}_3$)

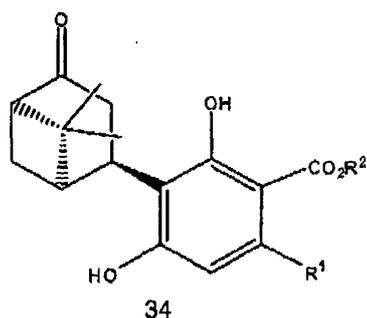


25 (1S,5S)-15b, ($R^3 = R^5 = \text{CO-CH}_3$) se condensan con compuestos del tipo 5, entonces pueden formarse 9-cetocannabinoides ópticamente activos con retención de la configuración absoluta de C4 en el esqueleto de mentano o en C5 del bicyclo[3.3.1]hepteno.

30 (+)-Apoverbenona = (1S,5S)-14 se condensa con compuestos del tipo 5 directamente dando los trans-ésteres ópticamente activos 28-A y 28-B, que después de la saponificación descaboxilante b dan los compuestos libres de éster correspondientes 33:



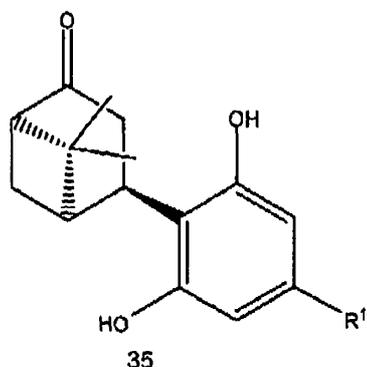
(1S,5S)-14a y (1S,5S)-15b se condensan con 5 dando compuestos del tipo 34:



34 pueden transponerse con catálisis ácida (por ejemplo, con SnCl_4) en los compuestos del tipo 28-A y -B, a partir de los cuales se forman 33 después de la saponificación descarboxilante.

5 Aquí también rige que la saponificación descarboxilante (etapa b) puede tener lugar antes de la transposición catalizada por ácido.

10 En el último caso, a partir de 34 se prepara primero 35, que luego se transpone con catálisis ácida en 33.



15 En general, para todos los productos aquí presentados, en los que una transposición catalizada por ácido es parte del procedimiento de síntesis, ésta puede realizarse antes o después de la saponificación descarboxilante "b".

Para la etapa de condensación (etapa "a"), ácidos adecuados son tanto ácidos de Brönstedt como también ácidos de Lewis:

Ejemplos de ácidos de Brönstedt adecuados:

20 ácido perclórico, ácidos halohídricos (HF, HCl, HBr, HI), ácido sulfúrico, hidrogenosulfatos, ácido fosfórico y sus sales ácidas, ácidos piro- y polifosfóricos, ácidos carboxílicos y sulfónicos orgánicos con uno hasta 30 átomos de carbono y uno o varios grupos ácidos, así como grupos ácidos unidos a soportes poliméricos como, por ejemplo, intercambiadores de iones ácidos y mezclas de los ácidos mencionados. Concretamente se mencionan ácido fórmico, ácido oxálico, ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfónico

25 Ejemplos de ácidos de Lewis adecuados:

30 Los cationes de los metales alcalinotérreos y alcalinos, así como metales de transición; los compuestos de halógeno y otros compuestos trivalentes de elementos del grupo IIIa como trifluoruro de boro y otros compuestos de boro-halógeno y sus complejos, halogenuros de aluminio como cloruro de aluminio anhidro; sales y compuestos de halógeno de metales de transición como tetracloruro de titanio, cloruro de cinc, trifluorometanosulfonato de cinc;

35 Compuestos de halógenos de los elementos de los grupos IVa y Va y VIa como, por ejemplo, tetracloruro de estaño, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, oxiclóruo de fósforo, pentafluoruro de antimonio, cloruro de tionilo, cloruro de sulfurilo, solos o en mezcla con otros ácidos de Lewis o de Brönstedt. Centros positivos unidos a esqueletos poliméricos como montmorillonita,

Otros reactivos adecuados para la realización de la condensación son los acetales de N,N-dimetilformamida como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida-dineopentilacetal y otros reactivos que liberan agua, por ejemplo, aquellos, como se usan para la formación de amidas y péptidos como, por ejemplo, "T3P" (anhídrido del ácido propanofosfónico),

40 Estos reactivos pueden añadirse como tales a la mezcla de reacción o aplicarse sobre un material de soporte como, por ejemplo, óxido de aluminio.

Disolventes adecuados para la realización de la etapa de condensación son disolventes inmiscibles con agua o miscibles con agua como, por ejemplo, hidrocarburos con hasta 30 átomos de carbono, hidrocarburos halogenados con hasta 20 átomos de C como, por ejemplo, diclorometano o cloroformo, éteres como, por ejemplo, 2-metoxitetrahydrofurano, alcoholes, ácidos carboxílicos con hasta 16 átomos de C, amidas con hasta 20 átomos de C, ésteres con hasta 60 átomos de C, dióxido de carbono, dióxido de azufre, agua, agua con un catalizador de transferencia de fase, los propios catalizadores ácidos, así como mezclas de los disolventes mencionados entre sí.

Los ácidos y disolventes citados también se usan para las reacciones de isomerización y epimerización mencionadas (etapa de reacción "c"), a este respecto se eligen únicamente generalmente condiciones algo más energéticas como, por ejemplo, mayores temperaturas.

La invención se explica ahora más detalladamente mediante los ejemplos.

El procedimiento de condensación ("a") y los dos procedimientos para la saponificación descarboxilante ("b") se explican más detalladamente a continuación como ejemplo de la preparación de cannabidiol (CBD) a partir de p-menta-2,8-dien-1-ol y éster metílico del ácido olivetólico (éster metílico del ácido 6-n-pentil-2,4-dihidroxi-benzoico).

Como ejemplo de una transposición (isomerización, etapa de reacción "c") es de mencionar la síntesis de dronabinol a partir de CBD

Etapa 1: Condensación de p-menta-2,8-dienol con éster metílico del ácido olivetólico (procedimiento "a"):

Esta etapa es idéntica, independientemente de si después se saponifica y se descarboxila con el procedimiento a presión o sin presión o si una isomerización "c" posterior tiene lugar antes o después de la saponificación "b"

En un matraz de tres bocas de 10 litros con agitador, condensador de reflujo, termómetro interno, embudo de goteo y condensador de reflujo se disponen:

- 300 g (1,259 moles) de éster metílico del ácido olivetólico
- 196,4 g (1,290 mol) de p-menta-2,8-dien-1-ol
- 2,5 litros de diclorometano (preferiblemente mercancía recién destilada sin estabilizar)
- opcionalmente puede añadirse un agente que se une al agua como, por ejemplo, 100 g de sulfato de sodio anhidro o 120 g de sulfato de magnesio.

La mezcla se agita hasta que se forma una solución homogénea.

El matraz se sumerge en un baño de refrigeración externo de sal común-hielo y se sigue agitando hasta que se alcanza una temperatura interna de menos 15 °C.

Se añade una solución de 59,5 g (0,419 moles) de trifluoruro de boro-eterato de dietilo en 500 ml de diclorometano seco sin estabilizar al embudo de goteo.

La solución de trifluoruro de boro-eterato se añade gota a gota con agitación vigorosa y enfriamiento externo en el transcurso de aproximadamente una hora a la mezcla de reacción, manteniéndose una temperatura interna de aproximadamente menos 15 °C.

La solución de reacción se vuelve amarillenta y turbia.

Después de añadirse la cantidad total de trifluoruro de boro-eterato, todavía se agita aproximadamente 15 min a menos 15 °C.

El matraz se saca del baño con hielo.

A continuación, una solución de 180 g (1,8 moles) de hidrogenocarbonato de potasio en 1 l de agua desionizada se deja correr en el transcurso de aproximadamente 30 min con agitación vigorosa, produciéndose hacia el final desprendimiento de dióxido de carbono.

Se agita otras dos horas, a continuación se transfiere a un embudo de decantación y la fase acuosa (pH aproximadamente 8) se separa y se deshecha

La fase orgánica se lava con dos porciones de respectivamente 1 l de agua desionizada.

La fase orgánica se separa y se concentra por evaporación rotatoria en rotavapor, finalmente se aumenta la

temperatura del baño a 90 °C y se reduce la presión a 3 mbar para eliminar el disolvente residual.

Rendimiento: 466 g (99 %) de éster metílico del ácido cannabidiólico (CBDAMe) en bruto, que contiene aproximadamente 10-20 % de material de partida sin cambiar (éster metílico del ácido olivetólico).

5

Purificación del éster metílico del ácido cannabidiólico (CBDAMe) en bruto:

Se disuelven 466 g de éster metílico del ácido cannabidiólico en bruto con calentamiento suave (40 °C) en 2 l de un disolvente inmiscible con agua adecuado como, por ejemplo, éter de petróleo (pe) o metil-terc-butil éter (MTBE).

10

La solución se extrae con dos porciones de cada una 0,8 l de hidróxido sódico 0,5 N,

Se reúnen las fases acuosas y pueden acidificarse para la recuperación del éster metílico del ácido olivetólico sin reaccionar.

15

Se lava la fase orgánica con dos porciones cada una de 0,5 l de agua desionizada en la que puede haberse disuelto respectivamente 20 g de sulfato de sodio para mejorar la separación de fases.

20

Separar la fase orgánica y concentrar por evaporación en el rotavapor; finalmente se aumenta la temperatura del baño a 90 °C y se reduce la presión a 3 mbar para eliminar el disolvente residual.

Rendimiento: 376 g (80 % del teórico) de CBDAMe con aproximadamente el 80 % de pureza.

25

Etapa 2: Saponificación y descarboxilación del éster del ácido cannabinoidecarboxílico (procedimientos “b”)

Para esta etapa, en primer lugar se describe el **procedimiento a presión** en el ejemplo del éster metílico del ácido cannabidiolcarboxílico: (análogo a TH 338)

30

En un autoclave de acero inoxidable de 2 l con agitador magnético y termómetro interno se disponen:

- 74,5 g (0,20 moles) de éster metílico del ácido cannabidiólico
- 120 ml de agua desionizada
- 25,0 g (0,18 moles) de carbonato potásico
- 180 ml de metanol

40

Se purga el autoclave con argón, se cierra y se calienta sobre una placa calefactora con agitador magnético.

Después de alcanzarse una temperatura interna de 140 – 150 °C, se agita cuatro a cinco horas a esta temperatura.

Después se deja enfriar a < 40 °C y se descomprime.

45

El contenido del autoclave se transfiere con 250 ml de metanol a un matraz redondo y se neutraliza con la adición cuidadosa (desprendimiento de CO₂- jespumación!) de una solución de 23,2 g (0,36 eq.) de ácido cítrico en 150 ml de agua desionizada.

50

La emulsión formada se concentra por evaporación rotatoria en rotavapor (recuperación de metanol acuoso) y el residuo, constituido por CBD, sales de potasio del ácido cítrico y agua residual, se disuelve entre 200 ml de agua desionizada y 300 ml de éter de petróleo (u otro disolvente inmiscible con agua) mediante rotación en un baño de agua caliente a 40 °C.

55

Separar las fases en el embudo de decantación, desechar la fase acuosa y lavar la fase orgánica con dos veces cada una 100 ml de solución al 3 % de sulfato de sodio.

Después de concentrar la fase orgánica por evaporación rotatoria quedan 62,3 g (99 % del teórico) de CBD en bruto.

60

A continuación se describe el **procedimiento sin presión** para la saponificación y descarboxilación de los productos intermedios de éster mediante CBDAMe (según TH 502):

65

El aparato está constituido por un matraz de tres bocas de 10 l en una manta calefactora con agitador, termómetro interno y un adaptador de Claisen con columna Vigreux de 30 cm y tubo de entrada de gas. Sobre la columna Vigreux está montado un cabezal de destilación con termómetro de cabeza y puente de destilación descendente que tiene un matraz graduado como recipiente.

En el matraz de 10 l se añaden sucesivamente:

- 540,1 g (1,45 moles) de CBDAMe
- 5 - 2,0 l de monoetilenglicol
- una solución de 67,4 g (1,08 mol) de aproximadamente al 90 % de escamas de hidróxido de potasio en
- 340 ml de agua desionizada
- 10 - 0,5 g de polvo de acero inoxidable

El aparato se purga 5 min con aproximadamente 5 l de argón/min, luego se empieza a calentar con agitación y la corriente de argón se reduce a aproximadamente 0,1 l/min.

15 A una temperatura interna de aproximadamente 128 °C empieza a hervir el contenido del matraz y pronto empieza a destilar por la cabeza de la columna una mezcla rica en metanol.

20 Se sigue calentando cuidadosamente con agitación e introducción de gas inerte, de manera que pase continuamente lentamente destilado.

Después de hervir aproximadamente 3 h, aproximadamente se han formado 140 ml de destilado, la temperatura del fondo ha aumentado a 140 °C y la temperatura de la cabeza a 100 °C.

25 Dejar enfriar con introducción de gas inerte; a este respecto, la columna Vigreux se intercambia por un embudo de goteo con compensación de presión.

30 A una temperatura interna de 85 °C añadir 3 l de agua desionizada y a continuación en el transcurso de aproximadamente media hora añadir gota a gota una solución de 76,5 g (0,40 moles) de ácido cítrico en 1 l de agua desionizada (¡espumación hacia el final de la adición gota a gota mediante desprendimiento de CO₂!).

Ahora se para la corriente de gas inerte y se añaden gota a gota a una temperatura interna < 40 °C en el transcurso de media hora 1,5 l de éter de petróleo (u otro disolvente inmiscible con agua), escapando más dióxido de carbono.

35 Agitar al menos 1 h a alta velocidad.

Transferir el contenido del matraz a un embudo de decantación, separar la fase inferior y extraer con 1 l de éter de petróleo (u otro disolvente inmiscible con agua).

40 Reunir las fases orgánicas y lavar 5 veces con 0,60 l de agua desionizada, pudiendo romperse la fase intermedia tipo emulsión mediante la adición de aproximadamente 0,10 l de solución al 10 % de sulfato de sodio.

Separar la fase orgánica, concentrar por evaporación rotatoria. Extraer el disolvente residual a vacío a una temperatura del baño de 90 °C.

45 Rendimiento: 455,1 g (100 % del teórico) de CBD en bruto

Tanto para el procedimiento a presión como también para el procedimiento sin presión pueden usarse las mismas bases para la saponificación.

50 **Acortamiento del tiempo de reacción mediante catalizadores:**

Tanto para el procedimiento sin presión como también para el procedimiento a presión, los tiempos de reacción pueden acortarse mediante la adición de un catalizador adecuado como, por ejemplo, 0,1 % en peso (referido a CBDAMe) de polvo de acero inoxidable o 0,01 % en peso de polvo de plata. Este catalizador acelera la descarboxilación del ácido carboxílico formado como producto intermedio.

La posterior purificación del producto en bruto se realiza después de uno o varios de los siguientes procedimientos:

60 1. Destilación, 2. Filtración en gel de sílice (cromatografía), 3. Cristalización y recristalización.

Estos procedimientos pueden emplearse individualmente o en combinación discrecional para obtener CBD puro.

1. Destilación

65 La destilación a vacío de CBD puede realizarse tanto a partir de un matraz de resto líquido como también a partir de

un aparato de película fina. Apropiadamente, se destila a presiones inferiores a 1 mbar, preferiblemente <0,3 mbar. El líquido de refrigeración del condensador estará suficientemente caliente (> 50 °C) para garantizar una velocidad de descarga suficiente del CBD condensado:

5 **Destilación fraccionada de CBD de un matraz de resto líquido:**

Aparato:

10 Matraz redondo de 1 l con manta calefactora, agitador, termómetro de fondo y puente de destilación adaptado con termómetro de cabeza, recipientes intercambiables para la recogida de fracciones.

Baño de agua termostatizable con bomba de circulación para el puente de destilación.

15 Bomba a vacío con manómetro y con trampa de frío preconectada cargada con nitrógeno líquido.

Realización:

El matraz de destilación se carga con 242 g de CBD en bruto.

20 El CBD en bruto se precalienta a aproximadamente 60 °C y se pone en marcha el agitador.

Ahora se aplica cuidadosamente el vacío y se aumenta lentamente la temperatura del fondo.

25 Con una temperatura del líquido de refrigeración < 30 °C, 5 gramos de cabezas, que están constituidas principalmente de terpenos, destilan a una temperatura de la cabeza de 50-60 °C y una presión entre 3 mbar y 0,8 mbar.

30 Una segunda fracción (16,4 g) con 68 % de CBD destila a una temperatura de la cabeza de 120-132 °C y una presión de 0,70 a 0,14 mbar. Agua de refrigeración 60 °C.

La tercera fracción (178 g) está constituida por 90 % de CBD y destila a 133-155 °C de temperatura de la cabeza y una presión de 0,10 a 0,15 mbar. Agua de refrigeración 70 °C.

35 En el matraz de resto líquido quedan 42 g de residuo con menos del 5 % de CBD.

Destilación de película de recorrido corto de CBD:

40 El embudo de goteo de un aparato de destilación de recorrido corto como KD 1 de UIC se carga en porciones con 1971,4 g de CBD precalentado (aproximadamente 60 °C).

La camisa calefactora del aparato se mantiene a 180 °C.

45 La trampa de refrigeración para la bomba de vacío (bomba rotativa de paletas de aceite) se carga con nieve carbónica-acetona o con nitrógeno líquido.

El líquido de refrigeración se precalienta a 60 °C.

A 500 rpm, se deja ahora que el CBD gotee en el aparato en el transcurso de aproximadamente 12 h.

50 A un vacío de 0,02 a 0,3 mbar se recogen 1760 g de destilado y 178,2 g de residuo de destilación en los recipientes respectivos, así como 12,1 g de condensado en la trampa de refrigeración.

2. Filtración en gel de sílice (cromatografía)

55 El gel de sílice u otros adsorbentes cromatográficos como, por ejemplo, óxido de aluminio pueden retener muchas impurezas que evitan la cristalización de CBD cuando se eluye CBD en bruto adsorbido con un disolvente adecuado.

60 Disolventes adecuados son hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, ésteres, éteres y cetonas con hasta 20 átomos de carbono, así como sus mezclas entre sí.

Para la realización se disuelve una parte en peso del CBD que va a purificarse en un primer disolvente adecuado como n-heptano, esta solución se aplica a un lecho de gel de sílice de una parte, preferiblemente dos partes, en peso de gel de sílice para cromatografía.

65 Se deja eluir el primer disolvente y ahora se eluye (lava) el lecho de gel de con un disolvente adecuado o mezcla como, por ejemplo, una parte en volumen de diclorometano y 4 partes en volumen de heptano hasta que no se

detecte ningún CBD más en el eluato.

El CBD purificado se obtiene mediante la evaporación del eluato; las impurezas retenidas pueden eliminarse con el gel de sílice gastado.

5 Mediante la recogida de fracciones pueden prepararse cualidades de CBD de diferente pureza y eluirse las impurezas separadas de CBD.

Cristalización y recristalización:

10 El CBD en bruto, preferiblemente CBD previamente purificado mediante destilación o filtración en gel de sílice, puede cristalizarse mediante solución en un disolvente adecuado, enfriamiento de la solución e inoculación.

15 Este procedimiento de purificación tiene pocas pérdidas de rendimiento en la realización correspondiente y proporciona excelente acción de purificación.

Disolventes adecuados para la cristalización son hidrocarburos con tres a 30 átomos de carbono, preferiblemente hidrocarburos de cadena lineal como n-pentano, n-hexano, n-heptano.

20 Además, son adecuados hidrocarburos lineales altamente fluorados o parcialmente fluorados y ésteres de ácidos carboxílicos lineales saturados o insaturados con uno hasta 36 átomos de carbono con mono-, di- u oligoalcoholes lineales como, por ejemplo, glicerina, así como mezclas de los disolventes mencionados.

Ejemplo:

25 Se disuelven 1755,5 g de CBD en bruto destilado (amorfo) con calentamiento y agitación en 7,6 l de n-pentano.

La solución se enfría con agitación constante y se inocula de nuevo. A una temperatura < 20 °C empieza el CBD a cristalizar.

30 Con agitación adicional se enfría a menos 38 °C y la masa de cristales formada de CBD se filtra con succión en frío y se lava con 1,5 l de n-pentano frío.

Después de secar quedan 1313,3 g de CBD cristalino.

Recristalización:

Se disuelven análogamente 1010,1 g de CBD cristalino en 3,8 l de n-pentano caliente. Enfriar con agitación e inocular a menos 38 °C.

40 Filtrar con succión y lavar con 1,5 l de n-pentano frío en hielo (< menos 30 °C).

Rendimiento después de secar 985,7 g.

Etapa 3: Isomerización catalizada por ácido (reacción “c”)

En el caso de que una transposición catalizada por ácido (isomerización/epimerización) conduzca al producto deseado, ésta puede realizarse fundamentalmente antes o después de la saponificación descarboxilante (reacción “b”).

50 En principio se aplican los mismos ácidos y disolventes que en la etapa de condensación “a”.

La reacción puede controlarse de forma deseada mediante la elección del ácido, del disolvente y de la temperatura correspondiente.

55 Las isomerizaciones anteriormente mencionadas (reacción de cierre de anillo, epimerizaciones y transposiciones en el esqueleto de carbono) se explican detalladamente aquí en el ejemplo de síntesis de dronabinol a partir de cannabidiol.

Ejemplo de una isomerización catalizada por ácido (etapa “c”):

En un matraz de tres bocas de 2 l con agitador, embudo de goteo y tubo de secado se disuelven 31 g de cannabidiol en 1,0 l de diclorometano.

65 Dado el caso, puede añadirse un desecante alcalino como carbonato potásico u óxido de aluminio básico.

ES 2 554 653 T3

Ahora se añade gota a gota con agitación una solución de 5,0 g de trifluoruro de boro-eterato en 100 ml de diclorometano.

5 Se agita a temperatura ambiente y el progreso de la reacción se comprueba a intervalos de 15 min con ayuda de cromatografía de gases.

Hacia el final de la reacción, el contenido de delta-8-tetrahidrocannabinol aumenta de una forma superior a la proporcional.

10 Si el contenido de delta-8-tetrahidrocannabinol asciende al 2 % con respecto a delta-9-tetrahidro-cannabinol, la reacción se interrumpe mediante la adición de 300 ml de solución al 5 % de hidrogenocarbonato de sodio.

15 Se agita una hora, se separan las fases, se lava fase orgánica sucesivamente con 300 ml de solución al 5 % de solución de hidrogenocarbonato de sodio y dos veces con cada vez 300 ml de agua desionizada.

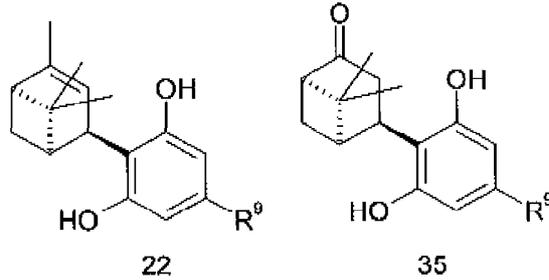
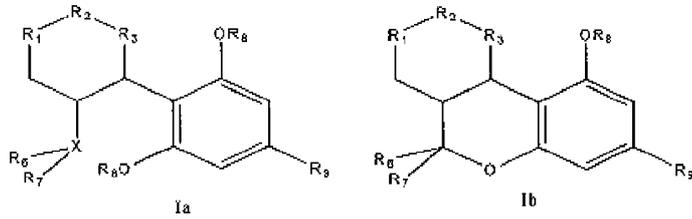
A continuación, la fase orgánica se concentra y el residuo se purifica cromatográficamente en gel de sílice.

Rendimiento: 27,9 g (90 % del teórico) de dronabinol puro.

REIVINDICACIONES

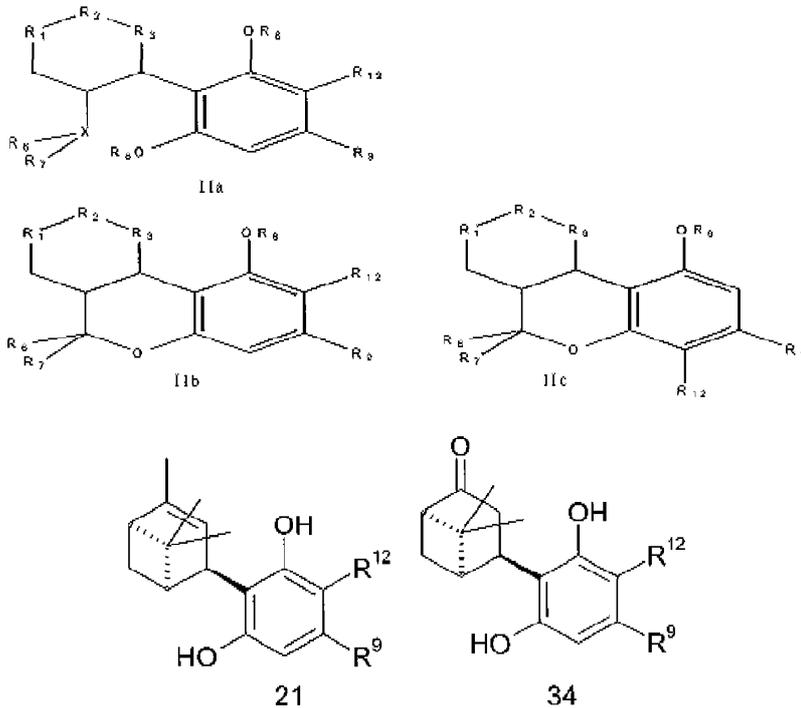
1. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general Ia, Ib y sus diaestereoisómeros, 22 y 35

5



10

mediante saponificación descarboxilante de los compuestos de fórmula general IIa, IIb, IIc o 21 o 34 a presión en un disolvente de bajo punto de ebullición



1

15

en el que uno de los enlaces R₁-R₂ o R₂-R₃ puede ser un doble enlace C-C, y R₁ y R₃ son CH₂ o CH, y R₂ es o C=O o un grupo R₁₀-C-R₁₁, en el que

20

R₁₀ y R₁₁ son, independientemente entre sí, o H o un grupo alquilo C₁-C₄ inferior, cuando no está presente ningún doble enlace entre R₁ y R₃, o en caso de que esté presente un doble enlace entre R₁ y R₃, está ausente uno de los grupos R₁₀ o R₁₁ y el otro es como se ha definido anteriormente; X es o C, cuando R₆ es un grupo =CH₂ y R₇ un grupo CH₃, o X es un grupo CR₄, en el que R₄ es H o un grupo alquilo inferior, CH o es un grupo C-O-R₅ y R₅ es o H, un grupo alquilo C₁-C₁₆ o un grupo protector;

25

R₆ y R₇ son un grupo CH₃ o por lo menos uno de los grupos R₆ y R₇ representa un grupo CH₂= y el otro es un grupo

CH₃,

R₈ es un grupo alquilo C₁-C₁₆, H o un grupo protector,

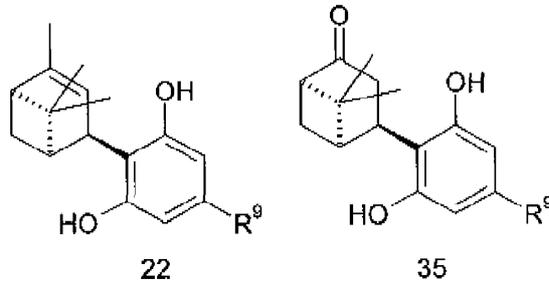
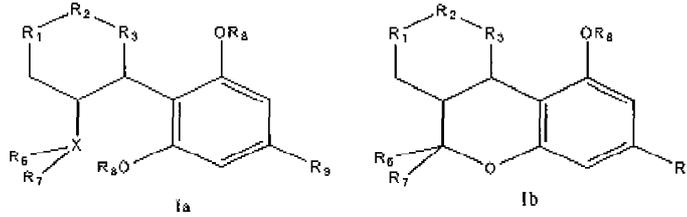
R₉ es un grupo C₁-C₁₆ o O-C₁-C₁₆, representando C₁-C₁₆ una cadena de alquilo lineal o ramificada, que en cualquier posición presenta uno o varios dobles o triples enlaces o puede presentar sustituyentes como átomos de deuterio o de halógeno, grupos fenilo, fenilo sustituido, cicloalquilo, nitrilo, alcoxi o un grupo ceto,

5 R₁₂ es un grupo CO₂-R₁₃ y

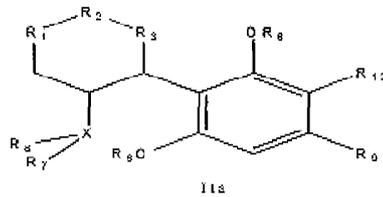
R₁₃ es un grupo alquilo C₁-C₁₆ o un grupo protector,

en el que la saponificación descarboxilante se realiza en medio alcalino.

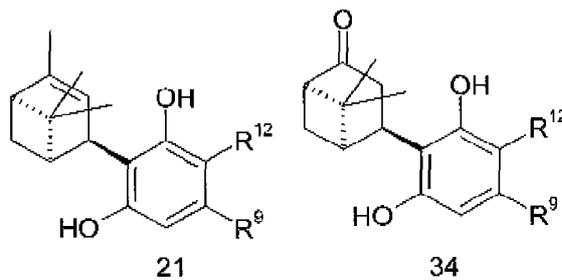
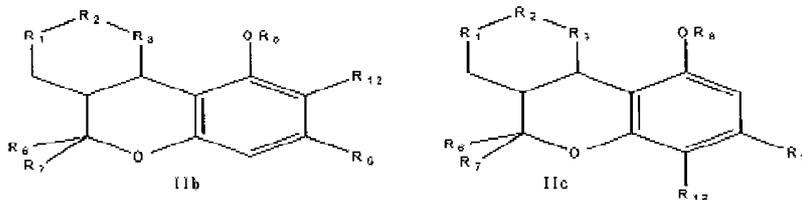
10 2. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general Ia, Ib y sus diaestereoisómeros, 22 o 35



15 mediante saponificación descarboxilante de los compuestos de fórmula general IIa, IIb, IIc o 21 o 34 a presión atmosférica en un disolvente que hierve por encima de 100 °C



20



25 en las que uno de los enlaces R₁-R₂ o R₂-R₃ puede ser un doble enlace C-C, y R₁ y R₃ son CH₂ o CH, y R₂ es o C=O o un grupo R₁₀-C-R₁₁,

en el que

R₁₀ y R₁₁ son, independientemente entre sí, o H o un grupo alquilo C₁-C₄ inferior, cuando no está presente ningún doble enlace entre R₁ y R₃, o en caso de que esté presente un doble enlace entre R₁ y R₃, esté ausente uno de los grupos R₁₀ o R₁₁ y el otro sea como se ha definido anteriormente;

5 X es o C, cuando R₆ es un grupo =CH₂ y R₇ es un grupo CH₃ o

X es un grupo CR₄, en el que R₄ es H o un grupo alquilo inferior, CH o es un grupo C-O-R₅ y R₅ es o H, un grupo alquilo C₁-C₁₆ o un grupo protector;

R₆ y R₇ son un grupo CH₃ o por lo menos uno de los grupos R₆ y R₇ representa un grupo CH₂= y el otro es un grupo CH₃,

10 R₈ es un grupo alquilo C₁-C₁₆, H o un grupo protector,

R₉ es un grupo C₁-C₁₆ o O-C₁-C₁₆, representando C₁-C₁₆ una cadena de alquilo lineal o ramificada, que en cualquier posición presenta uno o varios dobles o triples enlaces o puede presentar sustituyentes como átomos de deuterio o de halógeno, grupos fenilo, fenilo sustituido, cicloalquilo, nitrilo, alcoxi o un grupo ceto,

R₁₂ es un grupo CO₂-R₁₃, y

15 R₁₃ es un grupo alquilo C₁-C₁₆ o un grupo protector,

en el que la saponificación descarboxilante se realiza en medio alcalino.

3. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado por que** se usan catalizadores de descarboxilación, por ejemplo, metales de transición y sus sales, preferiblemente polvo de acero inoxidable o polvo de plata.

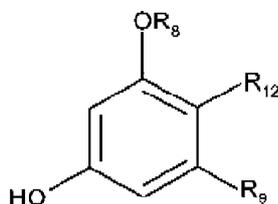
4. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado por que** como disolventes se usan alcoholes inferiores con hasta cinco átomos de carbono, amoníaco, así como sus mezclas entre sí y con agua.

25 5. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado por que** el procedimiento se realiza en medio acuoso con catalizadores de transferencia de fase o emulsionantes.

6. Procedimiento según la reivindicación 2, **caracterizado por que** se usa con o sin agua al menos uno de los siguientes disolventes DMF, DMSO, sulfolano, furfuro, di- y tetrahidrofurfuro, 2-metoxitetrahidrofurano, triamida del ácido hexametilfosfórico, acetamida, amidas con hasta 12 átomos de C, tetrametil-urea, etilenglicol, así como sus mono- y bis-éteres, etanolamina, etilendiamina, propilenglicol y sus éteres con hasta 20 átomos de C, glicerina y éteres de glicerina con hasta 30 átomos de C, 1,2-butanodiol, 1,3-butanodiol, 1,4-butanodiol, dietilenglicol y sus éteres, trietilenglicol y sus éteres, polietilenglicol, polivinilpirrolidona.

35 7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado por que** para la saponificación alcalina se usan una o varias de las siguientes bases: hidróxidos de metales alcalinos y alcalinotérreos, así como de sales de amonio cuaternario, carbonatos, hidrogenocarbonatos y carboxilatos con hasta 30 átomos de C, fenolatos, fosfatos, fosfitos, sulfuros, hidrogenosulfuros, mercaptidas con hasta 30 átomos de C, sulfitos, hidrogenosulfitos, cianuros de metales alcalinos y sales de amonio cuaternario con 4 a 48 átomos de C, amoníaco, alquilaminas y arilaminas orgánicas o aminas heterocíclicas aromáticas o no aromáticas con hasta 36 átomos de C, así como sus sales, boratos, tetraboratos.

45 8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado por que** el producto intermedio de éster del compuesto de fórmula Ia, Ib, 22 o 35 se prepara mediante una condensación catalizada por ácido con un precursor de terpeno insaturado adecuado con el compuesto de fórmula general III, en el que R₈, R₉ y R₁₂ se definen como en la reivindicación 1.

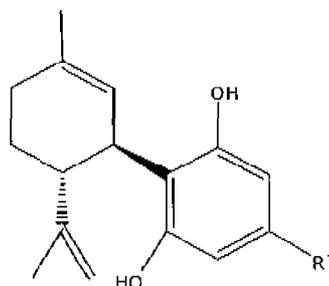


50 9. Procedimiento según la reivindicación 8, **caracterizado por que** la condensación se realiza en presencia de acetales de N,N-dimetilformamida como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida-dineopentilacetal u otros reactivos que liberan agua, preferiblemente anhídrido del ácido propanofosfónico, en el que estos se añaden como tales a la solución de reacción o pueden aplicarse sobre un material de soporte como, por ejemplo, óxido de aluminio, en presencia de al menos uno de los siguientes ácidos de Brønstedt o de Lewis: ácido perclórico, ácidos halohídricos (HF, HCl, HBr, HI), ácido sulfúrico, hidrogenosulfatos, ácido fosfórico y sus sales ácidas, ácidos piro- y polifosfóricos, ácidos carboxílicos y sulfónicos orgánicos que tienen de uno hasta 30 átomos de carbono y uno o varios grupos ácidos, así como grupos ácidos unidos a soportes poliméricos como, por ejemplo, intercambiadores de iones ácidos y mezclas de los ácidos mencionados, por ejemplo, ácido fórmico, ácido oxálico, ácido trifluoroacético, ácido p-

toluenosulfónico. Ccationes de los metales alcalinotérreos y alcalinos, así como metales de transición; compuestos de halógeno y otros compuestos trivalentes de elementos del grupo IIIa como trifluoruro de boro y otros compuestos de boro-halógeno y sus complejos, halogenuros de aluminio como cloruro de aluminio anhidro; sales y compuestos de halógeno de metales de transición tales como tetracloruro de titanio, cloruro de cinc, trifluorometanosulfonato de cinc; compuestos de halógeno de los elementos de los grupos IVa y Va y VIa, por ejemplo, tetracloruro de estaño, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, oxiclорuro de fósforo, pentafluoruro de antimonio, cloruro de tionilo, cloruro de sulfurilo, o solos o en mezclas con otros ácidos de Brönstedt o de Lewis; centros positivos unidos a esqueletos poliméricos como, por ejemplo, montmorillonita.

- 5
- 10 10. Procedimiento según las reivindicaciones 8 o 9, **caracterizado por que** la condensación se realiza en al menos uno de los siguientes disolventes miscibles con agua o inmiscibles con agua: hidrocarburos con hasta 30 átomos de C, hidrocarburos halogenados con hasta 20 átomos de C como, por ejemplo, diclorometano o cloroformo, éteres como, por ejemplo, 2-metoxitetrahidrofurano, alcoholes, ácidos carboxílicos con hasta 16 átomos de C, amidas con hasta 20 átomos de C, ésteres con hasta 60 átomos de C, dióxido de carbono, dióxido de azufre, agua, agua con un catalizador de transferencia de fase, los propios catalizadores ácidos, así como mezclas de los disolventes mencionados entre sí.
- 15

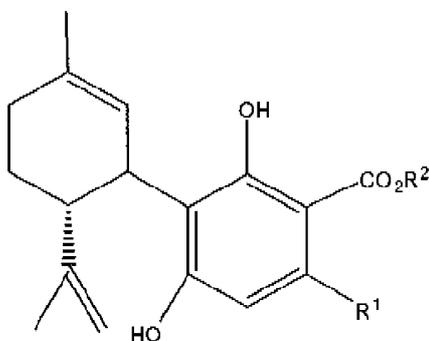
11. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado por que** el compuesto de fórmula 1a:



20

1a con $R^1 = n-C_5H_{11}$

se prepara mediante saponificación descarboxilante del compuesto de fórmula 16a

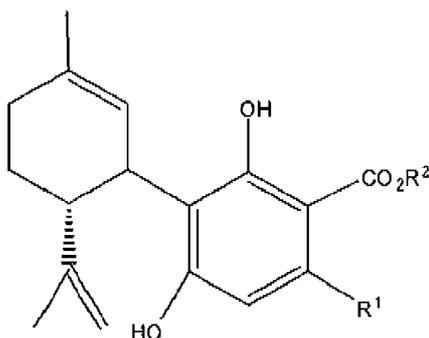


25

16a con $R^1 = n-C_5H_{11}$; $R^2 = CH_3$.

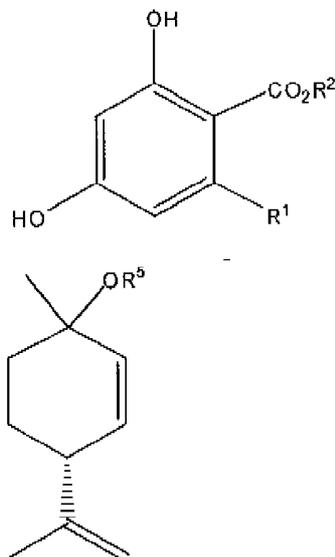
12. Procedimiento según una de las reivindicaciones 8 a 11, **caracterizado por que** el compuesto de fórmula 16a

30



16a con $R^1 = n-C_5H_{11}$; $R^2 = CH_3$

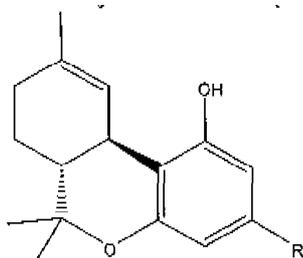
se prepara mediante una condensación catalizada por ácido de los compuestos de fórmulas 6a y 5a



5

5a con R¹ = n-C₅H₁₁; R² = CH₃ 6a con R⁵ = H.

- 10 13. Procedimiento según la reivindicación 11, **caracterizado por que** a partir del compuesto de fórmula 1a se prepara, en una etapa de isomerización catalizada con ácido posterior, (-)-delta-9-tetrahidrocannabinol (dronabinol, fórmula 2a)



- 15 2a con R¹ = n-C₅H₁₁.

14. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** antes o después de la saponificación descarboxilante se realiza una transposición catalizada por ácido.

- 20 15. Procedimiento según la reivindicación 14, **caracterizado por que** la transposición es una epimerización.

16. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general Ia, Ib, 22 o 35 según las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado por** las siguientes etapas:

- 25 a) hacer reaccionar compuestos de fórmula general III con un terpeno insaturado adecuado según la reivindicación 8 para obtener un compuesto de fórmula general IIa, IIb, IIc, 21 o 34 según las reivindicaciones 1 o 2;
 b) realizar una saponificación descarboxilante según las reivindicaciones 1 o 2; y
 c) realizar una transposición catalizada por ácido,

30

en el que la etapa c) puede realizarse antes de la etapa b).