

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 554 795**

51 Int. Cl.:

C07C 37/14 (2006.01)

C07C 39/23 (2006.01)

C07D 311/80 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.06.2006 E 06754056 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.09.2015 EP 1896389**

54 Título: **Procedimiento para la producción de dronabinol a partir de cannabidiol utilizando un tamiz molecular**

30 Prioridad:

22.06.2005 DE 102005028937

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

23.12.2015

73 Titular/es:

**BIONORICA ETHICS GMBH (100.0%)
Kerschensteinerstrasse 11-15
92318 Neumarkt i. d. Opf., DE**

72 Inventor/es:

**ERLER, JOACHIM y
HEITNER, STEFAN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 554 795 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 producción de dronabinol a partir de cannabidiol utilizando un tamiz molecular

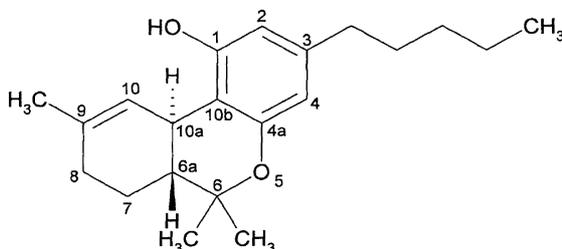
La presente invención hace referencia a un método para la producción de Dronabinol ((6aR-trans)-6a, 7,8,10a-tetrahidro-6,6,9-trimetil-3-pentil-6H-dibenzo[b,d]piran-1-ol, Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC)) a partir de Cannabidiol (CBD) mediante la ciclización del Cannabidiol (CBD) (2-[1R-3-metil-6-(1-metiletenil)2-ciclohexen-1-il]-5-pentil-1,3-benzoldiol) a Δ^9 -THC conforme al concepto global de la reivindicación 1.

El Cannabis (cáñamo) pertenece junto con la especie Humulus (lúpulo) a la familia de las Canabidaceas, donde por ejemplo el lúpulo no contiene ningún cannabinol. Para la diferenciación botánica y quimio taxonómica de la especie Cannabis existen dos conceptos bien diferenciados. Se distinguen tres tipos de Cannabis sativa Linnaeus, Cannabis indica LAM y Cannabis ruderalis, mientras que existe otra teoría que únicamente habla de la existencia de un singameón la Cannabis sativa L. a partir de los subtipos Cannabis sativa ssp, y ssp. Indica. Además se distingue entre la droga de cannabis y la fibra de cannabis, de manera que la diferenciación se basa en la proporción de cannabinol principal Cannabidiol (CBD) y Δ^9 -Tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC). El cáñamo de fibra, cuyo cultivo se ha autorizado para la obtención de fibra, no debe exceder un contenido en Δ^9 -THC del 0,3% respecto a la masa seca de la planta, mientras que el tipo droga puede presentar un contenido en Δ^9 -THC de aproximadamente 5%-15%, respecto a la masa seca de la planta.

Los preparados conocidos de Cannabis que tienen un efecto alucinógeno, marihuana y hachís, se rigen en Alemania por la normativa de la legislación sobre estupefacientes o anestésicos al igual que la heroína, cocaína y LSD como anestésicos de tráfico no autorizado.

La Cannabis sativa L. contiene más de 420 sustancias distintas, de las cuales 61 compuestos son de la clase de los cannabinoides. Se trata de compuestos lipófilos, sin nitrógeno, mayoritariamente fenólicos. Los cannabinoides neutrales se derivan biogénicamente de un monoterpeneo y un fenol, los cannabinoides ácidos de un monoterpeneo y un ácido fenolcarboxílico y presentan un cuerpo base C_{21} . En la literatura, existen dos sistemas de numeración distintos para los cannabinoides. El sistema de numeración antiguo se basa en una estructura a base de monoterpeneo, mientras que la denominación nueva de la IUPAC, que se emplea exclusivamente en la presente invención, se basa en la estructura del dibenzopirano.

La numeración de los átomos del anillo empleada en esta invención para, por ejemplo, el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) es la siguiente:



Entre los cannabinoides más importantes se encuentran:

Δ^9 -Tetrahidrocannabinol	Δ^9 -THC
Δ^8 -Tetrahidrocannabinol	Δ^8 -THC
Cannabicromo	CBC
Cannabigerol	CBG
Cannabidiol	CBND
Cannabinol	CBN

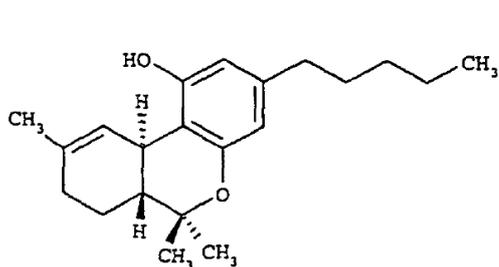
Además de los cannabinoides mencionados se conocen sus ácidos carboxílicos correspondientes en la droga bruta así como en los productos de las plantas.

En general los ácidos carboxílicos tienen la función de un precursor biosintético. Así, por ejemplo, a partir de los ácidos THC-carboxílicos se forman in vivo por descarboxilación los tetrahidrocannabinoides Δ^9 - y Δ^8 -THC y los CBD a partir de los correspondientes ácidos cannabidiolcarboxílicos.

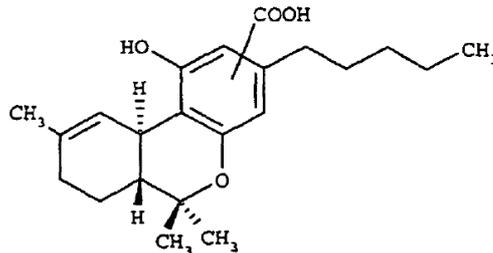
Los Δ^8 -THC se pueden formar a partir del cierre del anillo de CBD. Otra posibilidad reside en que en determinadas condiciones, por ejemplo, por acidificación, se pueda formar el Δ^9 -THC por isomería del doble enlace a partir del Δ^9 -THC o bien de su ácido carboxílico.

A continuación se indican las estructuras químicas de algunos principios activos del cannabis y la nomenclatura de ambos principios activos del tetrahidrocannabinol y sus denominaciones IUPAC: (6aR-trans)-6a, 7, 8,10a-tetra-

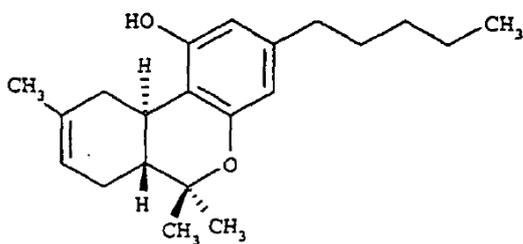
6,6,9-trimetil-3-pentil-6H-dibenzo[b,d]piran-1-ol o bien Δ^9 -THC y (6aR-trans)-6a, 7, 10,10a-tetrahidro-6,6,9-trimetil-3-pentil-6H-dibenzo[b,d]piran-1-ol o bien Δ^8 -THC. El Δ^9 -THC se conoce por el nombre de Dronabinol.



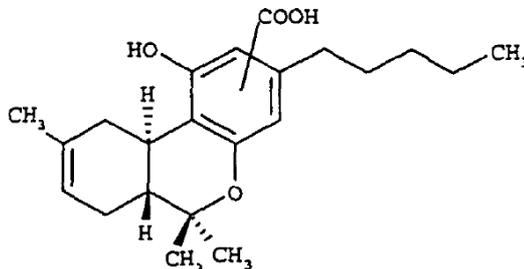
5 Δ^9 -Tetrahydrocannabinol



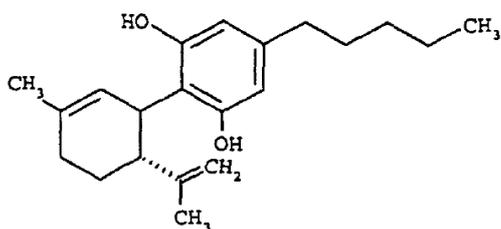
ácido Δ^9 -Tetrahydrocannabinol carboxílico



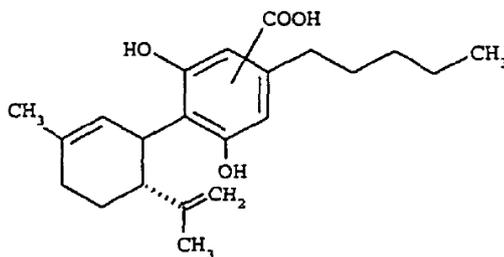
Δ^8 -tetrahydrocannabinol



ácido Δ^8 -Tetrahydrocannabinol carboxílico



10 Cannabidiol



ácido cannabidiol carboxílico

Para los objetivos de la presente invención el concepto de "tetrahydrocannabinol" o "THC", mientras no se indique lo contrario, engloba todo el conjunto de isómeros, en particular los isómeros de dobles enlaces.

En muchos círculos culturales y desde ya hace tiempo el cannabis es una droga tradicional así como un medicamento. Hasta el siglo veinte se ha empleado el cannabis para tratar las molestias más distintas desde el asma hasta las migrañas. Sin embargo, una legislación restrictiva contra el cannabis por parte de los Estados Unidos ha conducido a una total desaparición de la farmacopea y del repertorio de tratamientos de los médicos.

Entretanto en la investigación clínica se han confirmado muchos de sus efectos terapéuticos. En la actualidad el empleo farmacológico de sustancias a base de cannabis tiene una gran importancia en las indicaciones siguientes:

- Su acción estimulante del apetito, en particular en enfermedades como el SIDA, acompañadas por el síndrome de Wasting y caquexia,
 - Su efecto antiemético para inhibir náuseas y ganas de vomitar, sobre todo en relación con una quimioterapia donde se administran citostáticos,
 - La reducción de calambres y espasmos musculares en la esclerosis múltiple y en las parálisis,
 - El tratamiento del dolor y de las migrañas en terapia del dolor crónica incluso para complementar el tratamiento con opiáceos,
 - La disminución de la presión interna ocular en el glaucoma,
 - La aclaración de la voz,
- así como antiepiléptico, en particular el cannabidiol.

Debido a este interesante espectro terapéutico de los cannabinoides se han llevado a cabo una serie de ensayos para enriquecer, aislar y sintetizar los cannabinoides.

Por ejemplo la DE 10051427 hace referencia en su totalidad a un método para fabricar un extracto que contiene tetrahidrocannabinol y cannabidiol a partir de cáñamo industrial así como de extractos de cannabis.

5 La DE 4100441 A1 describe un procedimiento para fabricar el 6,12-dihidro-6-hidroxi-cannabidiol y su uso para fabricar el trans- Δ^9 -THC. En particular la DE 4100441 A1 describe la fabricación del 6,12-dihidro-6-hidroxi-cannabidiol, que se obtiene por la reacción de aceite de oliva y cis-p-menth-2-en-1,8-diol y otra de sus reacciones a trans- Δ^9 -THC empleando los catalizadores adecuados.

10 Entretanto en USA se ha autorizado el Dronabinol, Δ^9 -THC de acuerdo con la USP 24,S.613 y 614, como medicamento, incluso en forma de cápsula. De acuerdo con esta monografía el Dronabinol contiene no menos del 95% de Δ^9 -THC y no más de un 2% de Δ^8 -THC.

Desde el 1 de febrero de 1998, se puede prescribir el Dronabinol como anestésico en Alemania.

15 En la fabricación del Dronabinol ((6aR-trans)-6a,7,8,10a-tetrahidro-6,6,9-trimetil-3-pentil-6H-dibenzo[b,d]piran-1-ol, el Δ^9 -Tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) es la ciclización del cannabidiol (CBD)(2-[1R-3-metil-6-(1-metiletenil)-2-ciclohexeno-1-il]-5-pentil-1,3-benzoldiol) para dar el Δ^9 -THC.

20 Para esta ciclización se conocen varias vías de síntesis. Además de la síntesis clásica catalizada por ácidos de Petrziika y cols. (síntesis de sustancias de hachís, Helvetica Chimica Acta, vol. 52, fasc.4, nr. 123, pp 1102-1133(1969)) existe además el procedimiento por medio del ácido de Lewis como catalizador. En las siguientes patentes americanas (nr. 4025516, R.K. Razdan, Process for the preparation of (-)6^a, 10^a, trans-6^a, 7,8,10^a-tetrahidrodibenzo[b,d]pirano, nr. 5 342 971, T.J. Herit, Process for the Preparation of Dibenzo[b,d]pirano, y nr. 5 227 537, P. Stoss, método para la producción de 6,12-dihidro-6-hidroxi-cannabidiol y el uso del mismo para la producción del trans-delta-9-tetrahidrocannabinol) estas vías de síntesis se han representado con detalle. Además en la patente alemana DE 101 06 024 B4 de la THC Pharm GmbH se describe el procedimiento para la fabricación del Dronabinol y la utilización de catalizadores de ácidos de Lewis.

25 Un inconveniente del procedimiento de síntesis del Δ^9 -THC de la tecnología actual es que la selectividad para el Δ^9 -THC en la ciclización del CBD es todavía demasiado baja y se forma relativamente mucho Δ^8 THC/iso-THC como producto secundario no deseado.

30 Partiendo de la técnica anteriormente explicada así como de la nueva situación legal en la República Federal de Alemania el cometido de la presente invención consistía en disponer de un procedimiento de síntesis para la fabricación de Δ^9 -THC por ciclización del CBD, en el cual la selectividad para el Δ^9 -THC mejora frente al Δ^8 -THC/iso-THC.

Desde el punto de vista técnico la solución de este cometido se lleva a cabo de acuerdo con las características de la reivindicación 1.

40 Sorprendentemente los autores de la presente invención han averiguado que el empleo de un tamiz molecular en un método para fabricar Dronabinol ((6aR-trans)-6a, 7, 8,10a-tetrahidro-6,6,9-trimetil-3-pentil-6H-dibenzo[b,d]piran-1-ol, [delta] Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) por la ciclización del cannabidiol (CBD) (2-[1R-3-metil-6-(1-metiletenil)-2-ciclohexen-1-il]-5-pentil-1,3-benzoldiol) en un disolvente orgánico tiene una fuerte influencia, tanto en la selectividad respecto al cociente Δ^9 -THC/ Δ^8 -THC y en la velocidad de reacción.

45 En el estado de la técnica tal como se ha descrito, se conoce la ciclización a Δ^9 -THC en presencia de ácidos de Lewis.

50 Los autores han descubierto que si se sustituye el ácido de Lewis por un tamiz molecular, el rendimiento del Δ^9 -THC en relación al Δ^8 -THC formado se incrementa claramente.

La ciclización se acelera claramente mediante el empleo conforme a la invención de un tamiz molecular. Posiblemente el tamiz molecular actúa aquí como catalizador.

55 Como tamiz molecular se tienen en cuenta un conjunto de tamices moleculares conocidos en la tecnología actual, en particular los tamices moleculares a base de estructuras cristalinas de zeolita así como los tamices moleculares a base de análogos de zeolita sintéticos, como por ejemplo, los publicados en Kosal, M.E.;Chou, J.-H.; Wilson, S.R.;Suslick, K. S."A functional Zeolite Analogue assembled from metalloporphyrins" Nature Materials, 2002,1, 118-121, a los que se hace referencia en este escrito.

60 Se emplean también mezclas de distintos tipos de tamices moleculares.

Para el empleo en el ámbito de la presente invención es preferible que el tamiz molecular tenga un tamaño de poro de 0,2-1 nm, preferiblemente 0,4 nm.

65

Un incremento continuado de la proporción en tamiz molecular en esta reacción conducirá a una aceleración clara de la reacción, y eso trae consigo un acortamiento del tiempo de reacción de hasta un 50%.

5 Preferiblemente la proporción en peso de Δ^9 -Tetrahidrocannabinol Cannabidiol(CBD)/tamiz molecular es de 5:1 hasta 1:5, preferiblemente de 1:1.

10 Mediante el empleo de un tamiz molecular el rendimiento del Δ^9 -THC aumenta, la relación de Δ^9 -THC frente a Δ^8 -THC/iso-THC se desvía claramente a favor del Δ^9 -THC, la suma de los productos secundarios desciende y los productos secundarios se reducen como consecuencia del proceso de desintegración del Δ^9 -THC por la carga térmica.

15 Los autores han averiguado además sorprendentemente que si se emplea un catalizador de ácido de Lewis junto con un tamiz molecular, tiene lugar la reacción de ciclización, ésta transcurre más rápidamente, se obtienen mejores rendimientos en Δ^9 -THC y una mejor relación Δ^9 -THC respecto a Δ^8 -THC/iso-THC, en comparación con una reacción de ciclización con un catalizador de ácido de Lewis y sin tamiz molecular.

20 Por tanto en una configuración de la presente invención se ha previsto que a la mezcla de reacción se añada un ácido de Lewis. Por ejemplo, este ácido de Lewis puede comprender sales de zinc, sales de estaño, sales de magnesio y/o sales de plata, preferiblemente como halogenuro o trifluormetanosulfonato. Se prefiere en particular el empleo de bromuro de zinc como ácido de Lewis.

25 Si en la reacción de ciclización el CBD reacciona con un tamiz molecular y un ácido de Lewis, es preferible que el cociente en peso CBD/tamiz molecular/ácido de Lewis se sitúe preferiblemente entre 5:1:1, 1:5:1 y 1:1:5, preferiblemente 1:2:2 o bien 1:2:3 y en especial 1:1:3, para obtener una proporción óptima de Δ^9 -THC/ Δ^8 -THC.

30 Para alcanzar los productos más elevados en Δ^9 -THC, se hace reaccionar el CBD con mezclas de ácidos de Lewis y tamiz molecular, donde el porcentaje de tamiz molecular sea igual o superior al de ácido de Lewis.

35 Porcentajes en tamiz molecular demasiado altos aceleran la velocidad de reacción pero disminuyen los rendimientos del Δ^9 -THC.

40 En una configuración de la presente invención es preferible que el Cannabidiol disuelto en un disolvente se ponga en contacto con el tamiz molecular, si fuera preciso en presencia de un ácido de Lewis, calentando y preferiblemente en reflujo.

45 Para acelerar todavía más la velocidad de reacción es preferible que la mezcla de reacción se caliente hasta su punto de ebullición.

50 Como disolventes posibles se tienen en cuenta inicialmente todos los disolventes orgánicos en los cuales en Cannabidiol se mantenga soluble.

55 Es preferible que el disolvente se elija del grupo compuesto por hidrocarburos alifáticos, en particular, el n-pentano, n-hexano, n-heptano; hidrocarburos aromáticos, en particular el benzol, toluol, xilol; hidrocarburos halogenados, en particular el diclorometano, dicloroetano, 1,1,1-tricloroetano, tricloroetano, tetracloroetano, cloruro de metileno; éteres de petróleo, alifatos cíclicos, en particular el ciclohexano y mezclas de todos ellos.

60 Sin que el autor quiera estar relacionado con esta teoría, se sospecha que los residuos de agua que pueden encontrarse en los disolventes orgánicos apoyan la formación de Δ^9 -THC más estable termodinámicamente.

65 Por lo tanto en una configuración de la presente invención es preferible que el disolvente sea básicamente anhidro, o se haya secado con anterioridad.

Es preferible además que toda la reacción se realice bajo una atmósfera de gas protector (por ejemplo, N_2 , Ar o mezclas de los mismos).

Dicho secado previo puede realizarse, por ejemplo, utilizando sulfato de sodio, calcio, magnesio y/o un tamiz molecular.

También es preferible que el ácido de Lewis añadido opcionalmente básicamente sea anhidro.

60 Después de una ciclización del Cannabidiol (CBD) a Dronabidol (Δ^9 -THC) y al producto secundario Δ^8 -THC, llevada a cabo satisfactoriamente, se puede purificar el Δ^9 -THC deseado a partir de la mezcla de Δ^9 -THC/ Δ^8 -THC, sobre una columna preparativa de HPLC con gel de sílice modificado, por ejemplo, del tipo C8 o C18.

65 La mezcla de reacción de la reacción de ciclización se disolverá para ello en un disolvente orgánico o bien en una mezcla de disolventes.

Entre otros se tienen en cuenta los hidrocarburos alifáticos, en particular el pentano, hexano, n-hexano, n-heptano; los hidrocarburos aromáticos, en particular el bencol, toluol, xilol; los hidrocarburos halogenados, en especial el diclorometano, dicloroetano, 1,1,1-tricloroetano, tricloroeteno, tetracloroeteno, cloruro de metileno; éter de petróleo; alifatos cíclicos, en especial el ciclohexano y las mezclas de los mismos.

5 La mezcla de disolvente con la mezcla de reacción contenida en la misma se hace pasar por una columna preparativa de HPLC.

10 El procedimiento exacto para la separación de las sustancias depende, por ejemplo, del tipo de columna y de los disolventes empleados. El experto deberá ser capaz de adaptar el proceso de separación a los parámetros existentes.

15 Una vez realizada la separación se libera el Dronabinol (Δ^9 -THC) obtenido del disolvente. Esto se hace preferiblemente mediante un proceso de destilación.

Sorprendentemente los presentes autores han averiguado que en el procedimiento conforme a la invención el tamiz molecular además de tener unas propiedades secantes antes mencionadas, posee también fuertes propiedades catalíticas, que ocupan un puesto destacado en esta reacción.

20 Las ciclizaciones solo con ácido de Lewis como catalizador son en general claramente más lentas y proporcionan un peor rendimiento en Δ^9 -THC que las ciclizaciones realizadas en presencia de un tamiz molecular.

Otras ventajas y características de la presente invención se ponen de manifiesto en la siguiente descripción de los ejemplos aclaratorios.

25 **Ejemplo 1:**

A una solución de 0,5 g de Cannabidiol (CBD) en 80 ml de heptano se añaden 0,5g de tamiz molecular con un tamaño de poro de 0,4 nm (forma de perlas, 2mm). La solución se lleva a ebullición en reflujo. Por medio de la analítica en HPLC se determinan los porcentajes de los componentes al cabo de 4 horas.

30 En esta reacción del CBD después del Δ^9 -THC sin bromuro de zinc como ácido de Lewis y con tamiz molecular, se descompone aproximadamente el 28% del educto en las primeras cuatro horas. Por medio de la analítica en HPLC se han calculado los porcentajes de CBD (aprox. 72%), Δ^9 -THC (23,0%) y Δ^8 -THC/iso-THC (3,5%). La relación del Δ^9 -THC con el Δ^8 -THC/iso-THC es de 6,6:1.

35 **Ejemplo 2:**

A una solución de 0,5 g de Cannabidiol (CBD) en 80 ml de heptano se añaden 0,5g de bromuro de zinc. La solución se lleva a ebullición en reflujo. Por medio de la analítica en HPLC se determinan los porcentajes de los componentes al cabo de 4 horas.

40 En esta reacción del CBD después del Δ^9 -THC con bromuro de zinc como ácido de Lewis y sin tamiz molecular, se descompone aproximadamente el 11% del educto en las primeras cuatro horas. Por medio de la analítica en HPLC se han calculado los porcentajes de CBD (aprox. 89%), Δ^9 -THC (6,5%) y Δ^8 -THC/iso-THC (2,0%). La relación del Δ^9 -THC con el Δ^8 -THC/iso-THC es de 3,2:1.

45 **Ejemplo 3:**

A una solución de 0,5 g de Cannabidiol (CBD) en 80 ml de heptano se añaden 0,5g de bromuro de zinc. La cantidad de tamiz molecular (tamaño de poro 0,4mm) varía, desde 0,5g a 2,5g. La solución se lleva a ebullición en reflujo. Por medio de la analítica en HPLC se determinan los porcentajes de los componentes al cabo de 4 y 7 horas.

50 a) Porcentaje al cabo de 4 horas

Porcentaje CBD(%)	Porcentaje Δ^9 -THC(%)	Porcentaje Δ^8 -THC(%)	Δ^9 -THC/ Δ^8 -THC	Porcentaje en peso		
				CBD	Tamiz mol.	Bromuro zinc
81,7	14,1	1,8	7,8	1	1	1
72,2	22,2	3,6	6,1	1	2	1
46,8	44,5	6,0	7,4	1	3	1
32,6	54,6	9,4	5,8	1	5	1

55

b) Porcentaje al cabo de 7 horas

Porcentaje CBD(%)	Porcentaje Δ^9 -THC(%)	Porcentaje Δ^8 -THC(%)	Δ^9 -THC/ Δ^8 -THC	Porcentaje en peso		
				CBD	Tamiz mol.	Bromuro zinc
69,5	25,9	3,0	8,6	1	1	1
56,2	35,4	5,2	6,8	1	2	1
29,9	60,5	8,5	7,1	1	3	1
15,9	66,8	12,9	5,2	1	5	1

5

Ejemplo 4:

A una solución de 0,5 g de Cannabidiol (CBD) en 80 ml de heptano se añaden 1,0g de bromuro de zinc. La cantidad de tamiz molecular (tamaño de poro 0,4mm) varía, desde 0,5g a 2,5g. La solución se lleva a ebullición en reflujo. Por medio de la analítica en HPLC se determinan los porcentajes de los componentes al cabo de 4 y 7 horas.

10

a) Porcentaje al cabo de 4 horas

Porcentaje CBD(%)	Porcentaje Δ^9 -THC(%)	Porcentaje Δ^8 -THC(%)	Δ^9 -THC/ Δ^8 -THC	Porcentaje en peso		
				CBD	Tamiz mol.	Bromuro zinc
81,7	14,9	2,1	7,1	1	1	2
55,0	38,4	4,2	9,1	1	2	2
51,3	40,3	5,5	7,3	1	3	2
27,4	60,2	9,8	6,1	1	5	2

15

b) Porcentaje al cabo de 7 horas

Porcentaje CBD(%)	Porcentaje Δ^9 -THC(%)	Porcentaje Δ^8 -THC(%)	Δ^9 -THC/ Δ^8 -THC	Porcentaje en peso		
				CBD	Tamiz mol.	Bromuro zinc
66,7	28,6	3,1	9,2	1	1	2
26,4	64,4	6,7	9,6	1	2	2
25,2	63,3	9,1	6,9	1	3	2
5,8	75,8	15,1	5,0	1	5	2

Ejemplo 5:

A una solución de 0,5 g de Cannabidiol (CBD) en 80 ml de heptano se añaden 1,5g de bromuro de zinc. La cantidad de tamiz molecular (tamaño de poro 0,4mm) varía, desde 0,5g a 2,5g. La solución se lleva a ebullición en reflujo. Por medio de la analítica en HPLC se determinan los porcentajes de los componentes al cabo de 4 y 7 horas.

20

a) Porcentaje al cabo de 4 horas

Porcentaje CBD(%)	Porcentaje Δ^9 -THC(%)	Porcentaje Δ^8 -THC(%)	Δ^9 -THC/ Δ^8 -THC	Porcentaje en peso		
				CBD	Tamiz mol.	Bromuro zinc
82,8	13,7	1,8	7,4	1	1	3
59,0	35,2	4,0	8,8	1	2	3
41,7	49,0	6,2	7,9	1	3	3
28,2	59,1	10,1	5,8	1	5	3

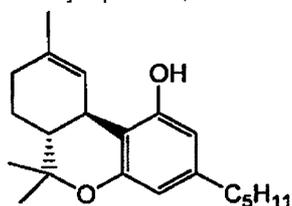
25

b) Porcentaje al cabo de 7 horas

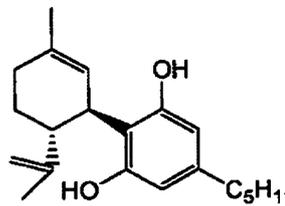
Porcentaje CBD(%)	Porcentaje Δ^9 -THC(%)	Porcentaje Δ^8 -THC(%)	Δ^9 -THC/ Δ^8 -THC	Porcentaje en peso		
				CBD	Tamiz mol.	Bromuro zinc
69,5	26,5	2,7	9,8	1	1	3
32,0	59,6	6,9	9,7	1	2	3
14,0	73,0	9,1	7,7	1	3	3
10,3	72,2	14,4	5,0	1	5	3

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para fabricar Dronabinol (A) ((6aR-trans)-6a, 7,8,10a-tetra-hidro-6,6,9-trimetil-3-pentil-6H-dibenzo[b,d]piran-1-ol, Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC)) a partir de Cannabidiol (CBD) (B) ((2-[1R-3-metil-6-(1-metiletenil]-2-ciclohexen-1-il]-5-pentil-1,3-benzodiol))



A



B

que se caracteriza por, que el Cannabidiol (CBD)(B) previamente colocado en un disolvente orgánico y en presencia de un tamiz molecular como catalizador, y mientras se calienta, es ciclizado para dar Δ^9 -THC.

2. Procedimiento conforme a la reivindicación 1, donde el tamiz molecular presenta un tamaño de poro de 0,2-1 nanómetro (2-10 Å).
3. Procedimiento conforme a la reivindicación 1 ó 2, donde el tamiz molecular presenta un tamaño de poro de 0,4-1 nanómetro (4-10Å).
4. Procedimiento conforme a una de las reivindicaciones 1-3, que se caracteriza por, que el Cannabidiol disuelto en un disolvente se pone en contacto con el tamiz molecular calentando y bajo reflujo.
5. Procedimiento conforme a una de las reivindicaciones 1-4, que se caracteriza por, que la mezcla de Cannabidiol-disolvente se calienta hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción, que comprende el tamiz molecular y el Cannabidiol conforme a la reivindicación 1.
6. Procedimiento conforme a una de las reivindicaciones 1-5, que se caracteriza por, que el disolvente es básicamente anhidro.
7. Procedimiento conforme a una de las reivindicaciones 1-6, que se caracteriza por, que el disolvente se elige de los hidrocarburos alifáticos, en particular el pentano, hexano, n-hexano, n-heptano, hidrocarburos aromáticos, en particular el bencol, toluol, xilol, hidrocarburos halogenados, en particular el diclorometano, dicloroetano, 1,1,1-tricloroetano, tricloroetano, tetracloroetano, cloruro de metileno, éter de petróleo, alifatos cíclicos, en particular el ciclohexano y mezclas de los mismos.
8. Procedimiento conforme a una de las reivindicaciones 1-6, que se caracteriza por, que el disolvente se seca previamente.
9. Procedimiento conforme a la reivindicación 8, que se caracteriza por, que el secado previo se realiza utilizando sulfato de sodio, calcio, magnesio y/o un tamiz molecular.
10. Procedimiento conforme a una de las reivindicaciones 1-9, que se caracteriza por, que la ciclización se lleva a cabo bajo gas protector, preferiblemente N_2 , Ar o mezclas de los mismos.
11. Procedimiento conforme a una de las reivindicaciones 1-10, que se caracteriza por, que a la mezcla de reacción se añade ácido de Lewis, preferiblemente ácido de Lewis anhidro.
12. Procedimiento conforme a la reivindicación 11, que se caracteriza por, que el ácido de Lewis comprende sales de zinc, sales de estaño, sales de magnesio y/o sales de plata, preferiblemente como halogenuros o trifluórometanosulfonatos.
13. Procedimiento conforme a la reivindicación 11 ó 12, que se caracteriza por, que el ácido de Lewis es bromuro de zinc.
14. Procedimiento conforme a una de las reivindicaciones 1-13, que se caracteriza por, que el porcentaje en peso de Cannabidiol(2)/tamiz molecular es de 5:1 hasta 1:5, preferiblemente de 1:1.
15. Procedimiento conforme a una de las reivindicaciones 1-14, que se caracteriza por, que el porcentaje en peso de Cannabidiol(2)/tamiz molecular/ácido de Lewis se encuentra entre 5:1:1, 1:5:1 y 1:1:5, preferiblemente 1:2:2 o bien 1:2:3.

16. Procedimiento conforme a la reivindicación 15, que se caracteriza por, que el porcentaje en tamiz molecular en la mezcla es igual o superior, frente al porcentaje de ácido de Lewis.
- 5
17. Procedimiento conforme a una de las reivindicaciones 1-16, que se caracteriza por, que el tamiz molecular se elige de los tamices moleculares a base de estructuras cristalinas de zeolita o tamices moleculares a base de análogos de zeolita sintéticos.