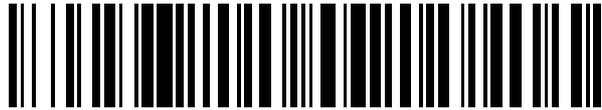


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 556 802**

51 Int. Cl.:

A61K 31/353 (2006.01)

C07D 311/80 (2006.01)

A61P 1/08 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2005 E 10179360 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.10.2015 EP 2289509**

54 Título: **Métodos para purificar trans-(-)-⁹-tetrahidrocannabinol y trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol**

30 Prioridad:

22.11.2004 US 630556 P

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

20.01.2016

73 Titular/es:

**EURO-CELTIQUE S.A. (100.0%)
2, avenue Charles de Gaulle
1653 Luxembourg, LU**

72 Inventor/es:

**GUTMAN, ARIE L.;
NISNEVICH, GENNADY A.;
RUKHMAN, IGOR;
TISHIN, BORIS;
ETINGER, MARINA M.;
FEDOTEV, IRINA M.;
PERTSIKOV, BORIS M. y
KHANOLKAR, RAM**

74 Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

ES 2 556 802 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

Métodos para purificar trans(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol y trans(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol.

5 1. Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere a métodos para preparar (\pm)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino, y para preparar trans(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol o trans(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol a partir del (\pm)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino resultante.

10

2. Antecedentes de la invención

[0002] El (-)-6a,10a-Trans- Δ^9 -tetrahidrocannabinol ("(-)- Δ^9 -THC") es responsable principalmente de los efectos antieméticos asociados al cannabis (S.E. Sallen et al., *N. Engl. J. Med.* 302:135 (1980); A.E. Chang et al., *Cancer* 47:1746 (1981); y D. S. Poster et al., *J. Am. Med. Asso.* 245:2047 (1981)). Se ha informado de que tanto el trans(-)- Δ^9 -THC como el trans(+)- Δ^9 -THC, los enantiómeros trans(-)- y trans(+)-, respectivamente, del (\pm)- Δ^9 -THC, son útiles para el tratamiento del dolor, informándose de que el trans(-)- Δ^9 -THC es más potente que el trans(+)- Δ^9 -THC (véase, por ejemplo, G. Jones et al., *Biochem. Pharmacol.* 23:439 (1974); S.H. Roth, *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 56:968 (1978); B.R. Martin et al., *Life Sciences* 29:565 (1981); M. Reichman et al., *Mol. Pharmacol.* 34:823 (1988); y M. Reichman et al., *Mol. Pharmacol.* 40:547 (1991)). Se ha informado de que el trans(-)- Δ^9 -THC es útil como antiemético para aliviar náuseas y vómitos en pacientes que reciben quimioterapia contra el cáncer y para estimular el aumento de peso en pacientes que padecen infección por VIH sintomática (véase la patente U.S. n.º 6.703.418 B2 de Plasse). Actualmente, Unimed Pharmaceuticals, Inc. comercializa como Marinol®, en dosis de 2,5; 5 y 10 mg, una formulación encapsulada de trans(-)- Δ^9 -THC sintético ("dronabinol") en aceite de sésamo.

25

[0003] El trans(-)- Δ^9 -THC se puede extraer del hachís (véase, Y. Gaoni et al., *J. Am. Chem. Soc.* 93:217 (1971); y la patente U.S. n.º 6.365.416 B1 de Elshohly et al.). Sin embargo, la concentración de trans(-)- Δ^9 -THC en hachís varía desde aproximadamente solo entre el 1 y el 5% en función de la fuente e, incluso después de la extracción, el trans(-)- Δ^9 -THC se debe separar de otras impurezas tales como isómeros cannabinoides.

30

[0004] R.F. Turk et al., *J. Pharm. Pharmac.* 23:190-195 (1971) describen un método para aislar trans(-)- Δ^9 -THC de la marihuana, pero el producto contenía una cantidad indeterminada de precursores carboxílicos de THC.

[0005] Los párrafos siguientes se refieren a métodos conocidos que pretenden producir trans(-)- Δ^9 -THC o (\pm)- Δ^9 -THC:

35

La patente U.S. n.º 3.560.528 de Petrizilka describe la reacción de (+)-*p*-menta-2,8-dien-1-ol con olivetol en presencia de ácido *p*-toluensulfónico monohidrato ("PTSA-H₂O") o ácido trifluoroacético en benceno en reflujo para proporcionar (-)- Δ^9 -THC, el cual se puede convertir en trans(-)- Δ^9 -THC mediante la adición de HCl seguida por una deshidrocloración (véase *J. Am. Chem. Soc.* 89:4553 (1967), de Y. Mechoulam et al.; y *J. Am. Chem. Soc.* 94:6159 (1972), de R. Mechoulam et al.).

40

La patente U.S. n.º 4.025.516 de Razdan et al. describe la reacción de una mezcla de *cis/trans*(+)-*p*-menta-2,8-dien-1-ol con olivetol en un disolvente orgánico inerte en presencia de un exceso de un agente deshidratante no alcalino y un catalizador ácido para formar trans(-)- Δ^9 -THC; esta patente describe también la reacción de (-)-cannabinol ("(-)-CBD") o (-)-CBD anormal ("(-)-abn-CBD") con un ácido de Lewis tal como trifluoruro de boro eterdietílico ("BF₃·Et₂O") en un disolvente inerte bajo condiciones anhidras para formar trans(-)- Δ^9 -THC.

45

R. K. Razdan et al., *J. Am. Chem. Soc.* 96:5860 (1974), describen la reacción de una mezcla de *cis/trans*(+)-*p*-menta-2,8-dien-1-ol con olivetol en presencia de BF₃·Et₂O al 1 %, cloruro de metileno y sulfato de magnesio anhidro para formar trans(-)- Δ^9 -THC.

La patente U.S. n.º 4.381.399 de Olsen et al. describe un método para separar trans(-)- Δ^9 -THC de una mezcla sintética cruda, comprendiendo dicho método la esterificación de la mezcla cruda, el aislamiento del éster resultante de trans(-)- Δ^9 -THC, la hidrólisis del éster, y la destilación de trans(-)- Δ^9 -THC a presión reducida.

50

K.E. Fahrenholtz et al., *J. Am. Chem. Soc.* 89:5934-5941 (1967) describen la hidrólisis de (\pm)-1-*m*-nitrobenzenosulfonato-6a,10a-trans- Δ^9 -tetrahidrocannabinol con NaOH en metanol acuoso para proporcionar (\pm)- Δ^9 -THC, que posteriormente se cristalizó a partir de hexano.

55

E.G. Taylor et al., *J. Am. Chem. Soc.* 88:367 (1966) describen la reacción de citral con olivetol en etanol acidificado para formar (\pm)- Δ^9 -THC con un rendimiento de aproximadamente el 35%.

S. L. Levin et al., *J. Chromatogr. A* 654:53-64 (1993) describen un método para resolver trans(-)- Δ^9 -THC y trans(+)- Δ^9 -THC a partir de una composición que comprende cantidades equimolares del enantiómero trans(-)- y (+)-.

60

El documento WO 2005/061480 describe un proceso para purificar trans(-)- Δ^9 -THC que comprende por lo menos una etapa cromatográfica.

A pesar de estos métodos descritos, sigue existiendo la necesidad de métodos mejorados para la producción de trans(-)- Δ^9 -THC en forma pura o sustancialmente pura.

3. Resumen de la Invención

[0006] La invención se refiere, en una primera realización, a:

5 Un método para preparar $(\pm)\text{-}\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol cristalino, que comprende:

permitir que $\text{trans-(-)}\text{-}\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol y $\text{trans-(+)}\text{-}\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol cristalicen a partir de una primera composición que comprende $\text{trans-(-)}\text{-}\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol, $\text{trans-(+)}\text{-}\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol, y un disolvente orgánico no polar para proporcionar $(\pm)\text{-}\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol cristalino, en donde la primera composición se obtuvo:

(1) convirtiendo $(-)\text{-p-ment-2,8-dien-1-ol}$ en $\text{trans-(+)}\text{-}\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol

(i) agitando una mezcla de olivetol, cloruro de cinc y diclorometano anhidro a 40°C durante una hora, adicionando una solución del $(-)\text{-p-ment-2,8-dien-1-ol}$ y diclorometano anhidro gota a gota durante 1 hora a 40°C a la mezcla agitada que contiene olivetol, y agitando la mezcla resultante durante unos 40 minutos adicionales a 40°C,

(ii) enfriando la mezcla a -10°C, adicionando una solución de $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ en diclorometano anhidro gota a gota durante 1 hora a -10°C, y agitando la mezcla durante 30 minutos a -10°C, y

(iii) adicionando agua fría, agitando la mezcla bifásica resultante durante 20 minutos a 0°C, y aislando el $\text{trans-(+)}\text{-}\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol crudo de la fase orgánica;

(2) formando una composición bifásica que comprende (i) una primera fase orgánica, y (ii) una fase alcohólico-cáustica que contiene el $\text{trans-(+)}\text{-}\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol crudo resultante de la etapa (1) y $\text{trans-(-)}\text{-}\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol;

(4) separando el Δ^9 -tetrahidrocannabinol de la fase resultante que contiene el Δ^9 -tetrahidrocannabinol; y

(5) haciendo entrar en contacto el Δ^9 -tetrahidrocannabinol de la etapa (4) con un disolvente orgánico no polar para formar la primera composición.

30 [0007] La invención se refiere, en una segunda realización, a:

Un método para preparar $(\pm)\text{-}\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol cristalino, que comprende:

permitir que $\text{trans-(-)}\text{-}\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol y $\text{trans-(+)}\text{-}\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol cristalicen a partir de una primera composición que comprende $\text{trans-(-)}\text{-}\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol, $\text{trans-(+)}\text{-}\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol, y un disolvente orgánico no polar para proporcionar $(\pm)\text{-}\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol cristalino, en donde la primera composición se obtuvo:

(1) convirtiendo una mezcla *cis/trans* de $(+)\text{-p-ment-2,8-dien-1-ol}$ en $\text{trans-(-)}\text{-}\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol haciendo reaccionar la mezcla *cis/trans* de $(+)\text{-p-ment-2,8-dien-1-ol}$ con olivetol en presencia de un catalizador ácido y un agente deshidratante;

(2) formando una composición bifásica que comprende (i) una primera fase orgánica, y (ii) una fase alcohólico-cáustica que contiene el $\text{trans-(-)}\text{-}\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol crudo resultante de la etapa (1) y $\text{trans-(+)}\text{-}\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol;

(4) separando el Δ^9 -tetrahidrocannabinol de la fase resultante que contiene el Δ^9 -tetrahidrocannabinol; y

(5) haciendo entrar en contacto el Δ^9 -tetrahidrocannabinol de la etapa (4) con un disolvente orgánico no polar para formar la primera composición.

[0008] En dicha segunda realización, el catalizador ácido es preferentemente ácido para-toluensulfónico o $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$.

[0009] La invención se refiere en una tercera realización a:

Un método para preparar $(\pm)\text{-}\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol cristalino, que comprende:

permitir que $\text{trans-(-)}\text{-}\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol y $\text{trans-(+)}\text{-}\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol cristalicen a partir de una primera composición que comprende $\text{trans-(-)}\text{-}\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol, $\text{trans-(+)}\text{-}\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol, y un disolvente orgánico no polar para proporcionar $(\pm)\text{-}\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol cristalino, en donde la primera composición se obtuvo:

(1) convirtiendo $(\pm)\text{-p-ment-2,8-dien-1-ol}$ en $\text{trans-(}\pm\text{)}\text{-}\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol

(i) agitando una mezcla de olivetol, cloruro de cinc y diclorometano anhidro a 40°C durante una hora, adicionando una solución del $(\pm)\text{-p-ment-2,8-dien-1-ol}$ y diclorometano anhidro gota a gota durante 1 hora

a 40°C a la mezcla agitada que contiene olivetol, y agitando la mezcla resultante durante unos 40 minutos adicionales a 40°C,

(ii) enfriando la mezcla a -10°C, adicionando una solución de BF₃·Et₂O en diclorometano anhidro gota a gota durante 1 hora a -10°C, y agitando la mezcla durante 30 minutos a -10°C, y

(iii) adicionando agua fría, agitando la mezcla bifásica resultante durante 20 minutos a 0°C, y aislando el trans-(±)-Δ⁹-tetrahidrocannabinol crudo de la fase orgánica;

(2) formando una composición bifásica que comprende (i) una primera fase orgánica, y (ii) una fase alcohólico-cáustica que contiene el trans-(±)-Δ⁹-tetrahidrocannabinol crudo resultante de la etapa (1);

(4) separando el Δ⁹-tetrahidrocannabinol de la fase resultante que contiene el Δ⁹-tetrahidrocannabinol; y

(5) haciendo entrar en contacto el Δ⁹-tetrahidrocannabinol de la etapa (4) con un disolvente orgánico no polar para formar la primera composición.

[0010] La invención se refiere, en una cuarta realización, al:

Método para preparar (±)-Δ⁹-tetrahidrocannabinol cristalino de la segunda realización, en donde la etapa (1) se sustituye por la siguiente etapa (1):

(1) hacer reaccionar (-)-cannabidiol con un ácido de Lewis en un disolvente inerte bajo condiciones anhidras, en el trans-(-)-Δ⁹-tetrahidrocannabinol crudo utilizado en la etapa (2).

[0011] En dicha cuarta realización, el ácido de Lewis es preferentemente BF₃·Et₂O.

[0012] La invención se refiere, en una quinta realización, al:

Método para preparar (±)-Δ⁹-tetrahidrocannabinol cristalino de la primera realización, en donde la etapa (1) se sustituye por la siguiente etapa (1):

(1) adicionar una solución de BF₃·Et₂O en diclorometano anhidro gota a gota con agitación durante 1 hora a una solución de (+)-cannabidiol en diclorometano anhidro a -5°C, agitar la mezcla resultante durante 1,5 horas a -5°C, adicionar la mezcla a una mezcla de hielo y NaHCO₃ al 7%, y aislar de la fase orgánica el trans-(+)-Δ⁹-tetrahidrocannabinol crudo utilizado en la etapa (2).

[0013] La invención se refiere, en una sexta realización, al:

Método para preparar (±)-Δ⁹-tetrahidrocannabinol cristalino de la tercera realización, en donde la etapa (1) se sustituye por la siguiente etapa (1):

(1) adicionar una solución de BF₃·Et₂O en diclorometano anhidro gota a gota con agitación durante 1 hora a una solución de (±)-cannabidiol en diclorometano anhidro a -5°C, agitar la mezcla resultante durante 1,5 horas a -5°C, adicionar la mezcla a NaHCO₃ al 7%, y aislar de la fase orgánica el trans-(±)-Δ⁹-tetrahidrocannabinol crudo utilizado en la etapa (2).

[0014] La invención se refiere, en una séptima realización, al:

Método para preparar (±)-Δ⁹-tetrahidrocannabinol cristalino de la primera realización, en donde la etapa (1) se sustituye por la siguiente etapa (1):

(1) hacer reaccionar (+)-Δ⁸-tetrahidrocannabinol con HCl seguida por una deshidrocloración en el trans-(+)-Δ⁹-tetrahidrocannabinol crudo utilizado en la etapa (2).

[0015] La invención se refiere, en una octava realización, al:

Método para preparar (±)-Δ⁹-tetrahidrocannabinol cristalino de la segunda realización, en donde la etapa (1) se sustituye por la siguiente etapa (1):

(1) hacer reaccionar (-)-Δ⁸-tetrahidrocannabinol con HCl seguida por una deshidrocloración, en el trans-(-)-Δ⁹-tetrahidrocannabinol crudo utilizado en la etapa (2).

[0016] La invención se refiere, en una novena realización, al:

Método para preparar (±)-Δ⁹-tetrahidrocannabinol cristalino de la tercera realización, en donde la etapa (1) se sustituye por la siguiente etapa (1):

(1) (i) agitar una mezcla de (\pm) - Δ^9 -tetrahidrocannabinol, cloruro de cinc, y diclorometano anhidro durante 0,5 horas a 25°C bajo una atmósfera de Ar, enfriar la mezcla a 0°C, burbujear cloruro de hidrógeno gaseoso a través de la mezcla durante 1,5 horas, verter la mezcla en un baño de hielo y agitar la mezcla bifásica resultante durante 1 hora a entre 0 y 5°C, aislar el (\pm) -9-cloro-trans-hexahidrocannabinol resultante de la fase orgánica, (ii) agitar una mezcla del (\pm) -9-cloro-trans-hexahidrocannabinol aislado con tert-amilato de potasio y tolueno anhidro durante 75 minutos a 65°C, enfriar la mezcla y verterla en agua helada, y aislar de la fase orgánica el trans- (\pm) - Δ^9 -tetrahidrocannabinol crudo resultante utilizado en la etapa (2).

[0017] La invención se refiere, en una décima realización, al:

Método para preparar (\pm) - Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino de la tercera realización, en donde la etapa (1) se sustituye por la siguiente etapa (1):

(1) hacer reaccionar citral con olivetol en presencia de un ácido de Lewis, en el trans- (\pm) - Δ^9 -tetrahidrocannabinol crudo utilizado en la etapa (2).

[0018] La invención se refiere, en una undécima realización, a:

Un método para preparar una composición de trans- $(-)$ - Δ^9 -tetrahidrocannabinol, que comprende:

permitir que una composición que comprende (\pm) - Δ^9 -tetrahidrocannabinol y un disolvente de elución se separen en una fase estacionaria quiral para proporcionar una composición de trans- $(-)$ - Δ^9 -tetrahidrocannabinol, o

una composición de trans- $(+)$ - Δ^9 -tetrahidrocannabinol, que comprende:

permitir que una composición que comprende (\pm) - Δ^9 -tetrahidrocannabinol y un disolvente de elución se separen en una fase estacionaria quiral para proporcionar una composición de trans- $(+)$ - Δ^9 -tetrahidrocannabinol,

en donde el (\pm) - Δ^9 -tetrahidrocannabinol se obtiene a partir de (\pm) - Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino, y en donde el (\pm) - Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino se obtiene por el método de una cualquiera de las realizaciones anteriores.

[0019] En todos los métodos según la invención, se prefiere que el trans- $(-)$ - Δ^9 -tetrahidrocannabinol esté presente en la primera composición en una cantidad de entre 0,75 y 1,25 equivalentes molares, preferentemente de entre 0,9 y 1,1 equivalentes molares, más preferentemente de entre 0,95 y 1,05 equivalentes molares e incluso más preferentemente de 1 equivalente molar por equivalente molar de trans- $(+)$ - Δ^9 -tetrahidrocannabinol.

[0020] En todos los métodos de acuerdo con la invención, se prefiere que el (\pm) - Δ^9 -tetrahidrocannabinol comprenda por lo menos un 95%, preferentemente por lo menos un 98%, más preferentemente por lo menos un 99% en peso de trans- $(-)$ - Δ^9 -tetrahidrocannabinol y trans- $(+)$ - Δ^9 -tetrahidrocannabinol sobre la base de la cantidad total de cannabinoides.

[0021] En todos los métodos de acuerdo con la invención, el disolvente orgánico no polar puede ser un hidrocarburo (C_4 - C_{10})alifático de cadena ramificada o de cadena lineal, un hidrocarburo (C_4 - C_{10})cicloalifático, o cualquier mezcla de los mismos, en donde el hidrocarburo de cadena lineal o de cadena ramificada es preferentemente pentano, hexano, heptano, isooctano, o cualquier mezcla de los mismos, y es más preferentemente n-heptano.

[0022] La invención se refiere también a la composición bifásica resultante de la etapa (2) del método de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores.

[0023] La invención se refiere también a una composición que comprende trans- $(-)$ - Δ^9 -tetrahidrocannabinol, trans- $(+)$ - Δ^9 -tetrahidrocannabinol, un disolvente orgánico inmiscible en agua, un alcohol miscible en agua, agua, y un hidróxido de metal alcalino, en donde el trans- $(-)$ - Δ^9 -tetrahidrocannabinol está presente en una cantidad de 0,75 a 1,25 equivalentes molares por equivalente molar de trans- $(+)$ - Δ^9 -tetrahidrocannabinol.

[0024] La presente invención se puede comprender más completamente en referencia a la siguiente descripción detallada y los ejemplos ilustrativos.

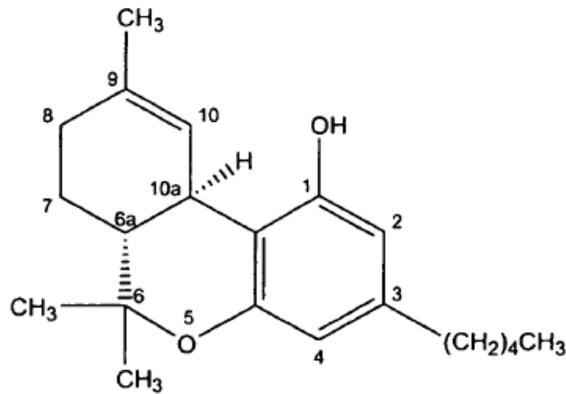
4. Descripción detallada de la invención

4.1. Definiciones

[0025] Tal como se usa en el presente documento, el término genérico " Δ^9 -THC" se refiere a trans- $(-)$ - Δ^9 -THC, trans- $(+)$ - Δ^9 -THC, (\pm) - Δ^9 -THC, o cualquier mezcla de los mismos.

El trans- $(-)$ - Δ^9 -THC tiene la estructura de fórmula (1a):

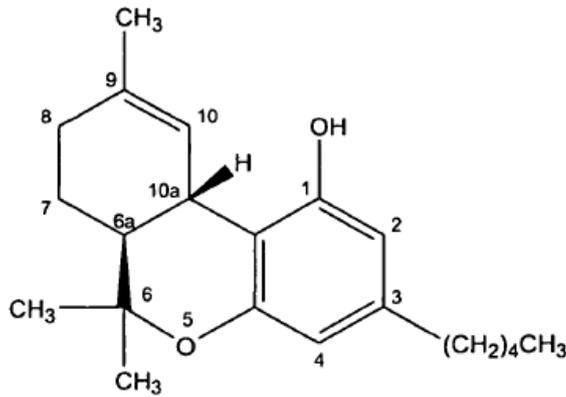
[0026]



(1a)

El trans-(+)- Δ^9 -THC tiene la estructura de (1b):

5 [0027]



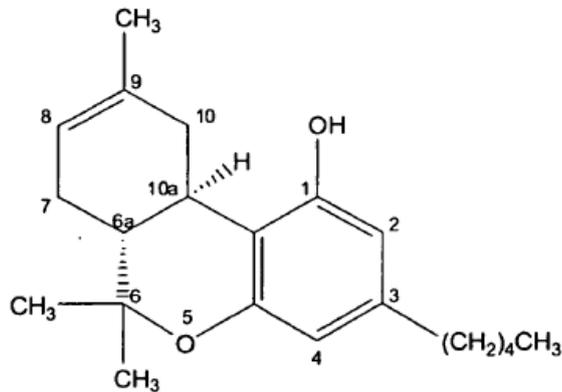
(1b)

[0028] Tal como se usa en el presente documento, el término genérico " Δ^8 -THC" se refiere a (-)- Δ^8 -THC, (+)- Δ^8 -THC, (\pm)- Δ^8 -THC, o cualquier mezcla de los mismos.

El (-)- Δ^8 -THC tiene la estructura de fórmula (2a):

10

[0029]

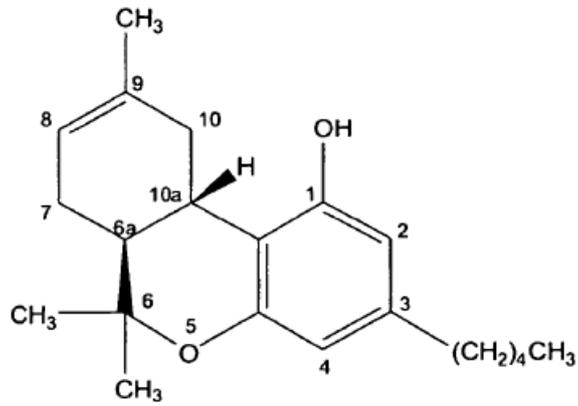


(2a)

El (+)- Δ^8 -THC tiene la estructura de (2b):

15

[0030]



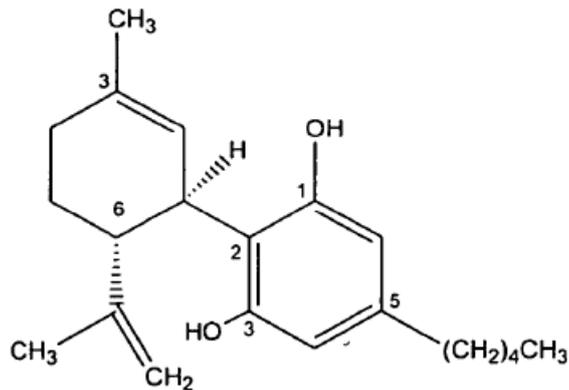
(2b)

[0031] Tal como se usa en el presente documento, el término genérico “CBD” se refiere a (-)-CBD, (+)-CBD, (±)-CBD, o cualquier mezcla de los mismos.

5

El (-)-CBD tiene la estructura de fórmula (3a):

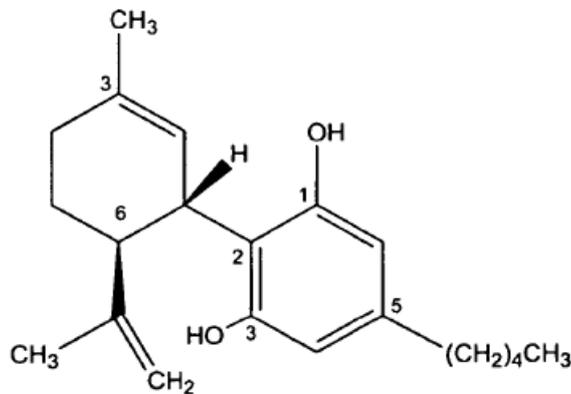
[0032]



(3a)

10 El (+)-CBD tiene la estructura de fórmula (3b):

[0033]

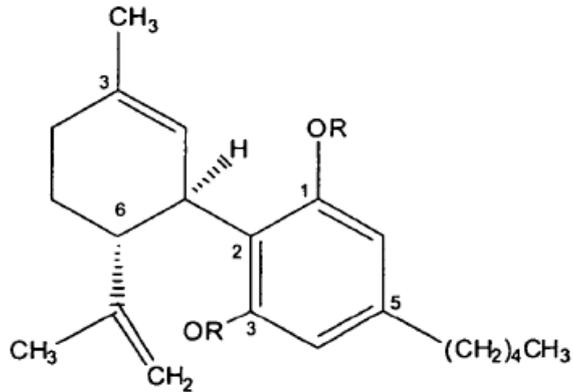


(3b)

15 [0034] Tal como se usa en el presente documento, el término genérico “CBD-bis-1,3-(3,5-dinitrobenzoato)” se refiere a (-)-CBD-bis(3,5-dinitrobenzoato), (+)-CBD-bis(3,5-dinitrobenzoato), (±)-CBD-bis(3,5-dinitrobenzoato), o cualquier mezcla de los mismos.

El (-)-CBD-bis(3,5-dinitrobenzoato) tiene la estructura de fórmula (4a):

[0035]



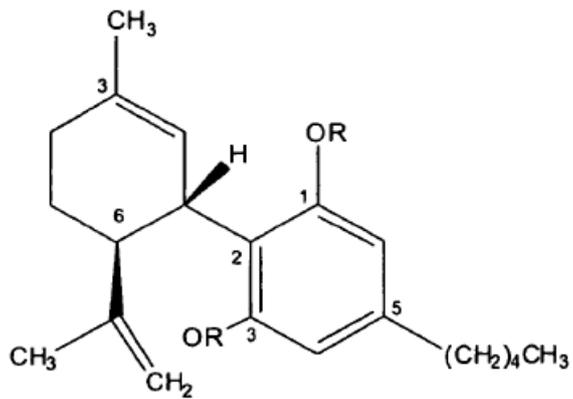
(4a)

donde R es $-C(O)(3,5-C_6H_3(NO_2)_2)$.

5

El (+)-CBD-bis(3,5-dinitrobenzoato) tiene la estructura de fórmula (4b):

[0036]



(4b)

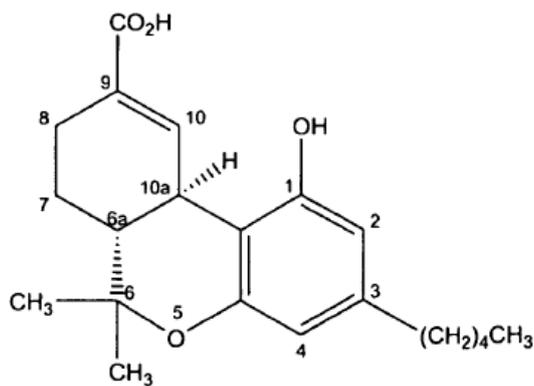
10 donde R es $-C(O)(3,5-C_6H_3(NO_2)_2)$.

[0037] Tal como se usa en el presente documento, el término genérico "ácido trans- Δ^9 -THC carboxílico" se refiere a ácido trans-(-) Δ^9 -THC carboxílico, ácido trans-(+) Δ^9 -THC carboxílico, ácido trans-(\pm) Δ^9 -THC carboxílico, o cualquier mezcla de los mismos.

15

El ácido trans-(-) Δ^9 -THC carboxílico tiene la estructura de fórmula (5a):

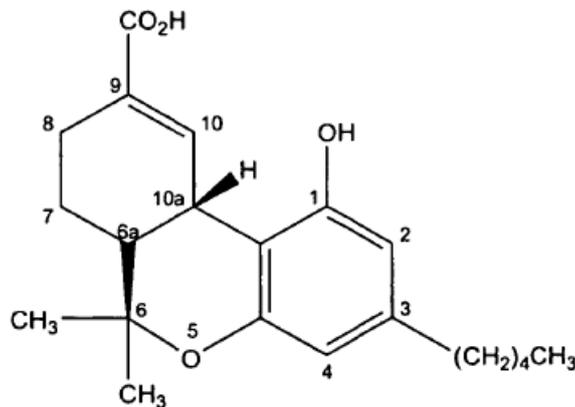
[0038]



5a.

El ácido trans-(+)- Δ^9 -THC carboxílico tiene la estructura de fórmula (5b):

[0039]



5b

[0040] El término “-halo” significa -F, -Cl, -Br o -I.

5

[0041] El término “-(C₁-C₄)alquilo” significa un hidrocarburo ramificado o de cadena lineal saturado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono. Entre los (C₁-C₄)alquilos de cadena lineal saturados representativos se encuentran -metilo, -etilo, -n-propilo, y -n-butilo. Entre los -(C₁-C₄)alquilos ramificados saturados representativos se encuentran -isopropilo, -sec-butilo, -isobutilo, y -tert butilo.

10

[0042] La expresión “disolvente orgánico anhidro”, a no ser que se defina de otra manera en el presente documento, significa un disolvente orgánico que tiene una cantidad de agua que es menor que aproximadamente el 0,01 % en peso de la cantidad total de agua y disolvente orgánico.

15

[0043] El término “cannabinoides” se refiere a Δ^9 -THC que incluye trans- Δ^9 -THC y cis- Δ^9 -THC; isómeros estructurales del Δ^9 -THC que tienen una fórmula molecular C₂₁H₃₀O₂, incluyendo Δ^8 -THC, (-)- Δ^8 -iso-THC, y (+)- Δ^8 -iso-THC; cannabinol e isómeros estructurales de cannabinol que tienen una fórmula molecular de C₂₁H₂₈O₂; ácido Δ^9 -THC-carboxílico; precursores del Δ^9 -THC que incluyen CBD, abn-CBD, (+)-abn-CBD, olivetol, (+)-p-menta-2,8-dien-1-ol y (-)-p-menta-2,8-dien-1-ol; sales de los mismos; y derivados de los mismos incluyendo ácidos, éteres, ésteres y aminas.

20

[0044] A no ser que en el presente documento se especifique lo contrario, la expresión “impurezas cannabinoides” significa cannabinoides diferentes a trans-(-)- Δ^9 -THC o trans-(+)- Δ^9 -THC.

25

[0045] A no ser que se especifique lo contrario en el presente documento, la expresión genérica “ácido Δ^9 -THC-carboxílico” significa ácido (-)- Δ^9 -THC-carboxílico, ácido (+)- Δ^9 -THC-carboxílico, o ácido (\pm)-THC-carboxílico.

30

[0046] Tal como se usa en el presente documento, la expresión “(+)- Δ^9 -THC cristalino” significa una forma sólida del Δ^9 -THC que comprende cantidades equimolares de trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC y que tiene una cantidad de trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC que es por lo menos el 95 % en peso sobre la base del peso total de cannabinoides. Tal como se usa en el presente documento, el término “paciente” significa un animal tal como una vaca, un caballo, una oveja, un cerdo, un pollo, un pavo, una codorniz, un gato, un perro, un ratón, una rata, un conejo, una cobaya, y es más preferentemente un mamífero, y de la forma más preferente un humano.

35

4.2. Métodos para Purificar trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC

35

[0047] De acuerdo con lo indicado anteriormente, la presente invención se refiere a métodos para preparar una composición de trans-(-)- Δ^9 -THC o una composición de trans-(+)- Δ^9 -THC a partir de (\pm)- Δ^9 -THC cristalino. Las composiciones resultantes pueden comprender por lo menos un 98% en peso de trans-(-)- Δ^9 -THC o trans-(+)- Δ^9 -THC basándose en la cantidad total de cannabinoides.

40

[0048] En una realización, la invención se refiere a un método que comprende permitir que una composición que comprende (\pm)- Δ^9 -THC y un disolvente de elución se separen en una fase quiral estacionaria, para proporcionar una composición de trans-(-)- Δ^9 -THC o trans-(+)- Δ^9 -THC, en donde el (\pm)- Δ^9 -THC se obtiene a partir de (\pm)- Δ^9 -THC cristalino preparado de acuerdo con una de la primera a la décima realizaciones antes enumeradas. Sin entrar en disquisiciones teóricas, los Solicitantes creen que las impurezas cannabinoides típicamente presentes en composiciones de Δ^9 -THC se eliminan sustancialmente, cuando no de forma completa, cuando se permite que el trans-(-)- Δ^9 -THC y el trans-(+)- Δ^9 -THC formen (\pm)- Δ^9 -THC cristalino. Una resolución posterior del (\pm)- Δ^9 -THC obtenido a partir de (\pm)- Δ^9 -THC cristalino con

45

un disolvente de elución, en una fase quiral estacionaria, proporciona una composición que comprende por lo menos un 98% en peso de trans-(-)- Δ^9 -THC o trans-(+)- Δ^9 -THC, basándose en la cantidad total de cannabinoides.

[0049] En una de las realizaciones, la invención se refiere a un método para preparar una composición que comprende trans-(-)- Δ^9 -THC, que comprende:

5 permitir que una composición que comprende (\pm)- Δ^9 -THC y un disolvente de elución se separen en una fase estacionaria quiral para proporcionar una composición de trans-(-)- Δ^9 -THC, en donde el (\pm)- Δ^9 -THC se obtiene a partir de (\pm)- Δ^9 -THC cristalino preparado de acuerdo con una de la primera a la décima realizaciones antes enumeradas.

[0050] En otra de las realizaciones, la invención se refiere a un método para preparar una composición que comprende trans-(+)- Δ^9 -THC, que comprende:

10 permitir que una composición que comprende (\pm)- Δ^9 -THC y un disolvente de elución se separen en una fase estacionaria quiral para proporcionar una composición de trans-(+)- Δ^9 -THC, en donde el (\pm)- Δ^9 -THC se obtiene a partir de (\pm)- Δ^9 -THC cristalino preparado de acuerdo con una de la primera a la décima realizaciones antes enumeradas.

[0051] El (\pm)- Δ^9 -THC cristalino útil en esta realización de la presente invención se obtiene mediante cualquier método según la primera a décima realizaciones antes enumeradas. Dicho método para obtener (\pm)- Δ^9 -THC cristalino incluye la cristalización a partir de una primera composición que comprende trans-(-)- Δ^9 -THC, trans-(+)- Δ^9 -THC, y un disolvente orgánico no polar para proporcionar (\pm)- Δ^9 -THC cristalino según se describe posteriormente en la Sección 4.3.

[0052] Así, en una de las realizaciones, la invención se refiere a un método para preparar una composición de trans-(-)- Δ^9 -THC, que comprende:

25 permitir que una composición que comprende (\pm)- Δ^9 -THC y un disolvente de elución se separen en una fase estacionaria quiral para proporcionar una composición de trans-(-)- Δ^9 -THC que comprende por lo menos un 98% en peso de trans-(-)- Δ^9 -THC sobre la base de la cantidad total de trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC; en donde el (\pm)- Δ^9 -THC se obtuvo permitiendo que trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC cristalizasen a partir de una primera composición que comprende trans-(-)- Δ^9 -THC, trans-(+)- Δ^9 -THC, y un disolvente orgánico no polar para proporcionar (\pm)- Δ^9 -THC cristalino y una fase líquida, en donde la primera composición se obtuvo según se describe en la primera a décima realizaciones de los métodos para preparar (\pm)- Δ^9 -THC cristalino enumeradas anteriormente.

[0053] En otra realización, la invención se refiere a un método para preparar una composición de trans-(+)- Δ^9 -THC, que comprende:

35 permitir que una composición que comprende (\pm)- Δ^9 -THC y un disolvente de elución se separen en una fase estacionaria quiral para proporcionar una composición de trans-(+)- Δ^9 -THC que comprende por lo menos un 98% en peso de trans-(+)- Δ^9 -THC sobre la base de la cantidad total de trans-(+)- Δ^9 -THC y trans-(-)- Δ^9 -THC; en donde el (\pm)- Δ^9 -THC se obtuvo permitiendo que trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC cristalizasen a partir de una primera composición que comprende trans-(-)- Δ^9 -THC, trans-(+)- Δ^9 -THC, y un disolvente orgánico no polar para proporcionar (\pm)- Δ^9 -THC cristalino y una fase líquida, en donde la primera composición se obtuvo según se describe en la primera a décima realizaciones de los métodos para preparar (\pm)- Δ^9 -THC cristalino enumeradas anteriormente.

[0054] Mediante métodos descritos en la Sección 4.3 se obtienen composiciones que comprenden trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC útiles para obtener (\pm)- Δ^9 -THC cristalino.

50 4.3. Etapa de Cristalización

[0055] En los métodos para preparar (\pm)- Δ^9 -THC cristalino de acuerdo con la presente invención, se obtiene (\pm)- Δ^9 -THC cristalino permitiendo que trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC cristalicen a partir de una composición que comprende trans-(-)- Δ^9 -THC, trans-(+)- Δ^9 -THC y un disolvente orgánico no polar (la "Etapa de Cristalización") para proporcionar (\pm)- Δ^9 -THC cristalino y una fase líquida. Composiciones que comprenden trans-(-)- Δ^9 -THC, trans-(+)- Δ^9 -THC y un disolvente orgánico no polar útil para la Etapa de Cristalización se obtienen usando las etapas que preceden a la cristalización de acuerdo con los métodos de la primera a la décima realizaciones de la presente invención antes enumeradas.

[0056] Por ejemplo, se puede obtener (\pm)- Δ^9 -THC cristalino por el contacto de una cantidad adecuada de trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC con un disolvente orgánico no polar. El orden y la velocidad de adición del trans-(-)- Δ^9 -THC, el trans-(+)- Δ^9 -THC y el disolvente orgánico no polar no son críticos y se puede llevar a cabo secuencialmente o sustancialmente de forma simultánea. Como ejemplo, trans-(-)- Δ^9 -THC, opcionalmente en presencia de un disolvente orgánico no polar, y trans-(+)- Δ^9 -THC, opcionalmente en presencia de un disolvente orgánico no polar, se pueden

adicionar a un disolvente orgánico no polar. Asimismo, se pueden mezclar trans-(+)- Δ^9 -THC en presencia de un disolvente orgánico no polar y trans-(-)- Δ^9 -THC en presencia de un disolvente orgánico no polar.

[0057] Se puede obtener trans-(-)- Δ^9 -THC a partir de productos naturales o por métodos de síntesis. Se puede obtener trans-(-)- Δ^9 -THC a partir de un producto natural tal como, *por ejemplo*, hachís o marihuana (véase Y. Gaoni *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 93:217 (1971); y la patente U.S. n.º 6.365.416 B1 de Elshohly *et al.*).

[0058] También se puede obtener trans-(-)- Δ^9 -THC por métodos de síntesis conocidos. En realizaciones según la presente invención, el mismo se obtiene por reacción de mezcla *cis/trans* de (+)-*p*-menta-2,8-dien-1-ol con olivetol en presencia de un catalizador ácido tal como ácido para-toluensulfónico y un agente deshidratante (véase la patente U.S. n.º 3.560.528 de Petrizilka y la patente U.S. n.º 4.025.516 de Razdan *et al.*); la reacción de (-)-CBD con un ácido de Lewis tal como $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ en un disolvente inerte bajo condiciones anhidras (véase la patente U.S. n.º 4.025.516 de Razdan *et al.*; y la publicación internacional n.º WO 03/070506); o la reacción de (-)- Δ^8 -THC con HCl seguida por una deshidrocloración (véase Y. Mechoulam *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 89:4553 (1967); y R. Mechoulam *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 94:6159 (1972)). Alternativamente, se puede obtener trans-(-)- Δ^9 -THC por métodos descritos en la Sección 5.

[0059] El trans-(+)- Δ^9 -THC, del cual no se conoce su existencia en la naturaleza, se puede elaborar por métodos de síntesis conocidos. En realizaciones según la presente invención, el mismo se obtiene por reacción de (+)- Δ^8 -THC con HCl seguida por una deshidrocloración (véase R. Mechoulam *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 94:6159 (1972)). Alternativamente, se puede obtener trans-(+)- Δ^9 -THC por los métodos descritos en la Sección 5. En una realización, se "recicla" trans-(+)- Δ^9 -THC utilizado en la Etapa de Cristalización a partir de una resolución previa de (\pm)- Δ^9 -THC en una fase quiral estacionaria según se describe en la Sección 4.4.

[0060] En otra realización, el trans-(-)- Δ^9 -THC y el trans-(+)- Δ^9 -THC usados en la Etapa de Cristalización se obtienen como una mezcla de enantiómeros por un método de síntesis directo. Cuando se utiliza un método de síntesis, la relación de trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC puede variar dependiendo de la pureza óptica de los reactivos y el proceso de síntesis. En una realización, se obtienen trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC en cantidades equimolares mediante una ruta de síntesis utilizando reactivos racémicos. Métodos según la presente invención para preparar trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC por una ruta de síntesis directa incluyen la reacción de citral y olivetol en presencia de un ácido de Lewis (véase R. Mechoulam *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 94:6159 (1972)). Alternativamente, se puede obtener (\pm)- Δ^9 -THC por métodos descritos en la Sección 5.

[0061] La relación de trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC que se utiliza en la Etapa de Cristalización puede variar. En una realización, el trans-(-)- Δ^9 -THC se encuentra presente en una cantidad de entre 0,75 y 1,25 equivalentes molares por equivalente molar de trans-(+)- Δ^9 -THC. En otra realización, el trans-(-)- Δ^9 -THC se encuentra presente en una cantidad de entre 0,9 y 1,1 equivalentes molares por equivalente molar de trans-(+)- Δ^9 -THC. En otra realización, el trans-(-)- Δ^9 -THC se encuentra presente en una cantidad de entre 0,95 y 1,05 equivalentes molares por equivalente molar de trans-(+)- Δ^9 -THC. Y en otra realización, el trans-(-)- Δ^9 -THC se encuentra presente en una cantidad de 1 equivalente molar por equivalente molar de trans-(+)- Δ^9 -THC.

[0062] Ejemplos de disolventes orgánicos no polares que son útiles en la Etapa de Cristalización incluyen hidrocarburos (C_4 - C_{10}) alifáticos tales como butano, pentano, hexano, heptano, octano, nonano, decano, incluyendo hidrocarburos alifáticos de cadena lineal, hidrocarburos alifáticos ramificados e hidrocarburos alifáticos cíclicos, o cualquier mezcla de los mismos.

[0063] En una realización, el disolvente orgánico no polar usado en la Etapa de Cristalización es un heptano de cadena lineal o cadena ramificada. En otra realización, el disolvente orgánico no polar usado en la Etapa de Cristalización es pentano, hexano, heptano, octano o isooctano. En otra realización, el disolvente orgánico no polar usado en la Etapa de Cristalización es n-heptano.

[0064] La cantidad del disolvente orgánico no polar usado en la Etapa de Cristalización puede variar y dependerá, en parte, de la cantidad y el tipo de impurezas cannabinoides y de la temperatura. Típicamente, el disolvente orgánico no polar está presente en una cantidad suficiente para proporcionar una mezcla que tenga una concentración de Δ^9 -THC de entre el 1 % y el 95 %, preferentemente entre el 20 % y el 75 %, más preferentemente entre el 40 % y el 60 % en peso sobre la base de la cantidad total de Δ^9 -THC y el disolvente orgánico no polar.

[0065] La Etapa de Cristalización se lleva a cabo durante un tiempo y a una temperatura suficientes para proporcionar cristales de (\pm)- Δ^9 -THC. Un tiempo suficiente para cristalizar (\pm)- Δ^9 -THC está entre 1 hora y 200 horas; en otra realización, entre 5 horas y 150 horas; en otra realización, entre 25 horas y 100 horas; y en otra realización, entre 30 horas y 75 horas.

[0066] Típicamente, una temperatura suficiente para proporcionar (\pm)- Δ^9 -THC cristalino está entre -78 °C y 100 °C; en otra realización, entre -50 °C y 25 °C; en otra realización, entre -30 °C y 0 °C; y en otra realización, entre -25 °C y -15 °C.

5 **[0067]** En ciertas realizaciones, la Etapa de Cristalización se lleva a cabo a dos o más temperaturas. En una realización, la composición que comprende trans-(-)- Δ^9 -THC, trans-(+)- Δ^9 -THC y un disolvente orgánico no polar se prepara a una primera temperatura, por ejemplo, 20 °C o superior. Sin entrar en disquisiciones teóricas, los solicitantes creen que la formación de la composición a una temperatura de 20 °C o superior hace que aumente la solubilidad del trans-(-)- Δ^9 -THC y el trans-(+)- Δ^9 -THC en el disolvente orgánico no polar. A continuación, la temperatura de la mezcla se puede reducir a una segunda temperatura, por ejemplo, 0 °C o inferior. Sin entrar en disquisiciones teóricas, los solicitantes creen que el mantenimiento de la mezcla a una temperatura de 0 °C o menos reduce la solubilidad del (\pm)- Δ^9 -THC y promueve la cristalización. Opcionalmente, la temperatura de la mezcla se puede reducir de forma adicional a una tercera temperatura, por ejemplo, entre -20 y -15 °C. Tal como se ha indicado anteriormente, se cree que dicha reducción de la temperatura potencia el proceso de cristalización del (\pm)- Δ^9 -THC.

10 **[0068]** En una realización, trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC se disuelven en un disolvente orgánico no polar; la solución resultante se enfría a 0 °C; la mezcla resultante se enfría adicionalmente a -15 °C; y el (\pm)- Δ^9 -THC cristalino resultante se separa de la fase líquida.

15 **[0069]** En otra realización, la Etapa de Cristalización se lleva a cabo en presencia de un cristal semilla. Típicamente, el cristal semilla, cuando se use, se adiciona a la mezcla fría (por ejemplo, 0 °C o inferior) que comprende trans-(-)- Δ^9 -THC, trans-(+)- Δ^9 -THC y el disolvente orgánico no polar. En una realización, el cristal semilla es (\pm)- Δ^9 -THC.

20 **[0070]** El avance de la Etapa de Cristalización se puede monitorizar visualmente o usando técnicas analíticas convencionales, que incluyen cromatografía en capa fina ("TLC"), cromatografía líquida de alta resolución ("HPLC"), cromatografía de gases ("GC"), cromatografía gas-líquido ("GLC"), espectroscopia infrarroja ("IR"), espectroscopia Raman ("Raman") y espectroscopia de resonancia magnética nuclear ("NMR") tal como ^1H ó ^{13}C NMR.

25 **[0071]** La Etapa de Cristalización se puede llevar a cabo a presión reducida, presión atmosférica o presión elevada. En una realización, la Etapa de Cristalización se lleva a cabo a presión atmosférica.

30 **[0072]** En la presente invención, se eliminan impurezas de las composiciones de trans-(-)- Δ^9 -THC y/o trans-(+)- Δ^9 -THC antes de llevar a cabo la Etapa de Cristalización por extracción bajo condiciones básicas que se describen posteriormente.

[0073] Por lo tanto, el (\pm)- Δ^9 -THC se hace entrar en contacto con base antes de llevar a cabo la Etapa de Cristalización.

35 **[0074]** Así, los métodos según la invención abarcan también una etapa de un método para purificar trans-(\pm)- Δ^9 -THC (el "Método de Purificación de Δ^9 -THC"), que comprende:
hacer entrar en contacto trans-(\pm)- Δ^9 -THC con un primer disolvente orgánico inmiscible en agua, un alcohol miscible en agua, agua, y un hidróxido de metal alcalino (la "Etapa de Contacto con Cáusticos") para formar una mezcla bifásica que comprende (i) una primera fase orgánica y (ii) una fase alcohólico-cáustica que comprende trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC.

40 **[0075]** Sin entrar en disquisiciones teóricas, se cree que la Etapa de Contacto con Cáusticos extrae impurezas de la fase alcohólico-cáustica que contiene Δ^9 -THC hacia la primera fase orgánica, impidiendo o evitando dichas impurezas que el (\pm)- Δ^9 -THC cristalice a partir de la composición que comprende el trans-(-)- Δ^9 -THC, el trans-(+)- Δ^9 -THC, y el disolvente orgánico no polar.

45 **[0076]** La cantidad de hidróxido de metal alcalino usado en la Etapa de Contacto con Cáusticos está comprendida típicamente entre 1 y 1.000 equivalentes molares por equivalente molar de Δ^9 -THC; en otra realización, la cantidad de hidróxido de metal alcalino está comprendida entre 10 y 100 equivalentes molares por equivalente molar de trans- Δ^9 -THC; y en otra realización, la cantidad de hidróxido de metal alcalino está comprendida entre 25 y 55 equivalentes molares por equivalente molar de trans- Δ^9 -THC.

50 **[0077]** Entre los ejemplos de alcoholes miscibles en agua útiles en la Etapa de Contacto con Cáusticos se incluyen metanol, etanol, isopropanol, o cualquier combinación de los mismos. En una realización, el alcohol miscible en agua es metanol.

55 **[0078]** La cantidad de alcohol miscible en agua usada en la Etapa de Contacto con Cáusticos está típicamente entre 1 parte y 100 partes en peso sobre la base del peso del hidróxido de metal alcalino; en otra realización, la cantidad de alcohol miscible en agua está entre 1 parte y 25 partes en peso sobre la base del peso del hidróxido de metal alcalino; y en otra realización, la cantidad de alcohol miscible en agua está entre 5 partes y 10 partes en peso sobre la base del peso del hidróxido de metal alcalino.

60 **[0079]** Entre los ejemplos de primeros disolventes orgánicos inmiscibles en agua, útiles en la Etapa de Contacto con Cáusticos, se incluyen los disolventes orgánicos no polares descritos anteriormente para la Etapa de Cristalización. En una realización, el primer disolvente inmiscible en agua es heptano.

- 5 [0080] La cantidad del primer disolvente orgánico inmiscible en agua usado en la Etapa de Contacto con Cáusticos está típicamente entre 1 parte y 1.000 partes en peso sobre la base del peso del Δ^9 -THC; en otra realización, la cantidad de disolvente orgánico inmiscible en agua está entre 5 partes y 100 partes en peso sobre la base del peso del Δ^9 -THC; y en otra realización, la cantidad de disolvente orgánico inmiscible en agua está entre 5 partes y 20 partes en peso sobre la base del peso del Δ^9 -THC.
- 10 [0081] La Etapa de Contacto con Cáusticos se puede llevar a cabo mediante métodos conocidos en la técnica tales como removimiento, agitación, cascada en contracorriente, ultrasonidos, mezcla, y bombeo. La Etapa de Contacto con Cáusticos también se puede llevar a cabo mediante métodos útiles para extracción líquido-líquido (véase, por ejemplo, *Extraction*, en *7 Kirk-Othmer Encyc. Of Chem. Technol.* 349-381 (4ª ed. 1993), de Lo et al.).
- 15 [0082] La Etapa de Contacto con Cáusticos se lleva a cabo típicamente entre 0,25 horas y 50 horas; en otra realización, entre 0,25 horas y 10 horas; y en otra realización, entre 0,25 horas y 2 horas.
- [0083] La Etapa de Contacto con Cáusticos se lleva a cabo típicamente a una temperatura de entre 0 °C y 100 °C; en otra realización, entre 20 °C y 50 °C; y en otra realización, entre 20 °C y 30 °C.
- 20 [0084] La Etapa de Contacto con Cáusticos se puede llevar a cabo a presión reducida, a presión atmosférica (es decir, 1 atmósfera), o a presión elevada. En una realización, la Etapa de Contacto con Cáusticos se lleva a cabo a presión atmosférica.
- [0085] El avance de la Etapa de Contacto con Cáusticos se puede monitorizar usando técnicas convencionales como las descritas anteriormente para la Etapa de Cristalización.
- 25 [0086] En otra realización, el Método de Purificación de trans- Δ^9 -THC de la presente invención comprende además hacer entrar en contacto la fase alcohólico-cáustica con un ácido para proporcionar una fase alcohólica tratada con ácido. Sin entrar en disquisiciones teóricas, se cree que el trans- Δ^9 -THC es inmiscible en la fase alcohólica acidificada. Entre los ejemplos de ácidos útiles se incluyen ácido cítrico y ácido acético. En una realización, el ácido es ácido cítrico.
- 30 [0087] Típicamente, el ácido se adiciona en una cantidad suficiente para lograr un pH de entre 5 y 9. En otra realización, el ácido se adiciona en una cantidad suficiente para lograr un pH de entre 6 y 8; en otra realización, el ácido se adiciona en una cantidad suficiente para lograr un pH de entre 7 y 8.
- 35 [0088] En otra realización, el Método de Purificación de Δ^9 -THC de la presente invención comprende además hacer entrar en contacto la fase alcohólica tratada con ácido con un segundo disolvente orgánico inmiscible en agua para formar (i) una segunda fase orgánica que comprende trans-(-) Δ^9 -THC y (ii) una fase alcohólica tratada con ácido.
- 40 [0089] Entre los ejemplos de segundos disolventes orgánicos inmiscibles en agua útiles para entrar en contacto con la fase alcohólica tratada con ácido con el fin de formar una segunda fase orgánica que comprende trans- Δ^9 -THC se incluyen los disolventes orgánicos no polares descritos anteriormente para la Etapa de Cristalización. En una realización, el segundo disolvente orgánico inmiscible en agua es heptano. La cantidad de primer disolvente orgánico inmiscible en agua usado típicamente está entre 1 parte y 1.000 partes en peso sobre la base del peso del trans- Δ^9 -THC; en otra realización, la cantidad de disolvente orgánico inmiscible en agua está entre 1 parte y 50 partes en peso sobre la base del peso del trans- Δ^9 -THC; y en otra realización, la cantidad de disolvente orgánico inmiscible en agua está entre 1 parte y 10 partes en peso sobre la base del peso del trans- Δ^9 -THC. Entre los métodos útiles para hacer entrar en contacto la fase alcohólica tratada con ácido con un segundo disolvente orgánico inmiscible en agua se incluyen los descritos anteriormente para la Etapa de Contacto con Cáusticos.
- 45 [0090] En otra realización, el Método de Purificación de Δ^9 -THC de la presente invención comprende además separar la segunda fase orgánica de la fase alcohólica tratada con ácido. Entre los métodos útiles para separar la segunda fase orgánica de la fase alcohólica tratada con ácido se incluyen los descritos anteriormente para separar la primera fase orgánica de la fase alcohólico-cáustica. Después de la separación con respecto a la fase alcohólica tratada con ácido, la segunda fase orgánica se seca típicamente, por ejemplo, mediante destilación azeotrópica y/o haciendo entrar en contacto la segunda fase orgánica con un agente desecante (por ejemplo, Na_2SO_4 ó MgSO_4).
- 50 [0091] En otra realización, el Método de Purificación de Δ^9 -THC de la presente invención comprende además concentrar la segunda fase orgánica para formar una segunda fase orgánica concentrada que comprende trans- Δ^9 -THC. Un método útil para concentrar la segunda fase orgánica es la destilación. Cuando la segunda fase orgánica se concentra por destilación, la destilación se puede llevar a cabo a presión elevada, presión atmosférica, o a presión reducida. En una realización, la destilación se lleva a cabo a presión atmosférica. En otra realización, la destilación se lleva a cabo a presión reducida.
- 55 [0092] En otra realización, el Método de Purificación de Δ^9 -THC de la presente invención comprende además hacer entrar en contacto la segunda fase orgánica concentrada con un disolvente orgánico no polar para formar una primera

composición orgánica que comprende trans- Δ^9 -THC. La cantidad y el tipo de disolvente orgánico no polar son los descritos anteriormente en la Etapa de Cristalización para el disolvente orgánico no polar.

[0093] El trans- Δ^9 -THC usado en el Método de Purificación de Δ^9 -THC comprende trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC. En una realización, el trans- Δ^9 -THC usado en el Método de Purificación de Δ^9 -THC comprende trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC, en donde el trans-(-)- Δ^9 -THC está presente en una cantidad de entre 0,75 y 1,25 equivalentes molares por equivalente molar de trans-(+)- Δ^9 -THC.

[0094] En otra realización, el Método de Purificación de Δ^9 -THC de la presente invención comprende además: adicionar trans-(-)- Δ^9 -THC o trans-(+)- Δ^9 -THC a la primera composición orgánica en una cantidad suficiente para proporcionar una segunda composición orgánica que comprende (-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC, en donde el trans-(-)- Δ^9 -THC está presente en una cantidad de entre 0,75 y 1,25 equivalentes molares por equivalente molar de trans-(+)- Δ^9 -THC; y permitir que el trans-(-)- Δ^9 -THC y el trans-(+)- Δ^9 -THC cristalicen a partir de la primera composición orgánica para proporcionar (+)- Δ^9 -THC cristalino según se ha descrito anteriormente para la Etapa de Cristalización.

[0095] En otra realización, el Método de Purificación de Δ^9 -THC de la presente invención comprende además permitir que el trans-(-)- Δ^9 -THC y el trans-(+)- Δ^9 -THC cristalicen a partir de la primera composición orgánica para proporcionar (\pm)- Δ^9 -THC cristalino según se ha descrito anteriormente para la Etapa de Cristalización, en donde (a) la primera composición orgánica comprende (-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC, y (b) el trans-(-)- Δ^9 -THC está presente en la primera composición orgánica en una cantidad de entre 0,75 y 1,25 equivalentes molares por equivalente molar de trans-(+)- Δ^9 -THC.

[0096] En todas las realizaciones, la invención se refiere a un método para preparar (\pm)- Δ^9 -THC cristalino, que comprende:

permitir que trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC cristalicen a partir de una primera composición que comprende trans-(-)- Δ^9 -THC, trans-(+)- Δ^9 -THC, y un disolvente orgánico no polar para proporcionar (+)- Δ^9 -THC cristalino, en donde el trans-(-)- Δ^9 -THC y el trans-(+)- Δ^9 -THC se obtuvieron:

(a) formando una composición bifásica que comprende (i) una primera fase orgánica que comprende un primer disolvente orgánico inmiscible en agua, y (ii) una fase alcohólico-cáustica que contiene trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC;

(b) separando el trans-(-)- Δ^9 -THC y el trans-(+)- Δ^9 -THC de la fase alcohólico-cáustica; y

(c) formando la primera composición que comprende (i) el trans-(-)- Δ^9 -THC y el trans-(+)- Δ^9 -THC de la etapa (b), y (ii) el disolvente orgánico no polar.

[0097] Métodos para formar la composición bifásica, así como las cantidades y el tipo de disolvente orgánico inmiscible en agua, alcohol miscible en agua, agua, e hidróxido de metal alcalino incluyen los correspondientes descritos anteriormente para la Etapa de Contacto con Cáusticos. De modo similar, métodos para separar el trans-(-)- Δ^9 -THC y el trans-(+)- Δ^9 -THC de la fase alcohólico-cáustica, y métodos para formar la primera composición que comprende (i) el trans-(-)- Δ^9 -THC y el trans-(+)- Δ^9 -THC de la etapa (b), y (ii) el disolvente orgánico no polar, incluyen aquellos descritos anteriormente para el Método de Purificación de (\pm)- Δ^9 -THC.

[0098] Una vez obtenido, el (\pm)- Δ^9 -THC cristalino formado en la Etapa de Cristalización se puede separar de la fase líquida mediante métodos conocidos en la técnica. Los métodos para separar el (\pm)- Δ^9 -THC cristalino de la fase líquida incluyen, por ejemplo, filtración, centrifugación y decantación. En una realización, el (\pm)- Δ^9 -THC cristalino se separa de la fase líquida mediante filtración.

[0099] El (\pm)- Δ^9 -THC cristalino formado en la Etapa de Cristalización se puede lavar opcionalmente con un disolvente orgánico de lavado, y se puede separar de la fase líquida tal como se ha descrito anteriormente. Cuando se lava el (\pm)- Δ^9 -THC cristalino, se puede hacer variar la temperatura del disolvente orgánico de lavado. Típicamente, el lavado, cuando se realiza, se lleva a cabo con un disolvente orgánico de lavado a una temperatura de entre -78 °C y 50 °C; en otra realización, entre -30 °C y 30 °C; y en otra realización, entre -20 °C y 25 °C.

[0100] Entre los ejemplos de disolventes de lavado orgánicos útiles se incluyen los disolventes orgánicos no polares descritos anteriormente. En una realización, el disolvente orgánico de lavado, cuando se usa, es n-heptano.

[0101] Opcionalmente, el (\pm)- Δ^9 -THC separado se puede secar. El secado se puede llevar a cabo a presión atmosférica, opcionalmente con la ayuda de un gas de barrido tal como aire seco, nitrógeno, helio, o argón. Alternativamente, el (\pm)- Δ^9 -THC se puede secar a presión reducida.

[0102] Cuando el (\pm)- Δ^9 -THC separado se seca, la temperatura de secado puede variar. Típicamente, el secado, cuando se realiza, se puede llevar a cabo a una temperatura de entre -25° y 65°C; en otra realización, entre 0° y 60°C; y en otra realización, entre 25° y 50°C.

5 **[0103]** Típicamente, el (\pm)- Δ^9 -THC obtenido en la Etapa de Cristalización comprende por lo menos un 95 % en peso de trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC, sobre la base de la cantidad total de cannabinoides. En otra realización, el (\pm)- Δ^9 -THC obtenido en la Etapa de Cristalización comprende por lo menos un 98 % en peso de trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC, sobre la base de la cantidad total de cannabinoides. En otra realización, el (+)- Δ^9 -THC obtenido en la Etapa de Cristalización comprende por lo menos un 99 % en peso de trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC, sobre la base de la cantidad total de cannabinoides.

10 **[0104]** El (\pm)- Δ^9 -THC separado se puede resolver a continuación en una fase quiral estacionaria según se describe posteriormente en la Sección 4.4.

4.4. Etapa de resolución

15 **[0105]** En la presente invención, (\pm)- Δ^9 -THC obtenido a partir de (\pm)- Δ^9 -THC cristalino y un disolvente de elución se hacen entrar en contacto con una fase estacionaria quiral para resolver los enantiómeros trans-(-) y trans-(+) ("Etapa de Resolución"). Esto proporciona una composición que comprende por lo menos un 98 % en peso de trans-(-)- Δ^9 -THC o trans-(+)- Δ^9 -THC sobre la base de la cantidad total de cannabinoides. Sin entrar en disquisiciones teóricas, los solicitantes creen que la resolución del (+)- Δ^9 -THC obtenido a partir de (\pm)- Δ^9 -THC cristalino proporciona una composición de trans-(-)- Δ^9 -THC o trans-(+)- Δ^9 -THC que tiene niveles bajos de las impurezas cannabinoides, en caso de presentar alguna, que se hallan en el trans-(-)- Δ^9 -THC o el trans-(+)- Δ^9 -THC obtenidos por métodos conocidos.

20 **[0106]** La composición que comprende (\pm)- Δ^9 -THC usada en la Etapa de Resolución puede contener una cantidad de trans-(-)- Δ^9 -THC que es menor, igual o mayor que la cantidad de trans-(+)- Δ^9 -THC. Por ejemplo, la composición que comprende (\pm)- Δ^9 -THC se puede obtener mezclando (\pm)- Δ^9 -THC cristalino con una composición de trans-(-)- Δ^9 -THC y/o un trans-(+)- Δ^9 -THC antes de llevar a cabo la Etapa de Resolución. Típicamente, la composición que comprende (\pm)- Δ^9 -THC contiene una cantidad equimolar del trans-(-)- Δ^9 -THC y el trans-(+)- Δ^9 -THC.

30 **[0107]** Se puede usar cualquier fase estacionaria quiral conocida o que se desarrolle posteriormente, que resuelva el trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC. Por ejemplo, en *J. Chromatogr. A* 654:53-64 (1993), de S. L. Levin et al., se describe un método para la resolución de enantiómeros trans-(-)- Δ^9 -THC y trans-(+)- Δ^9 -THC en una fase estacionaria quiral. Típicamente, la fase estacionaria quiral contiene un grupo o derivado quiral inmovilizado en un soporte tal como, por ejemplo, un polímero u óxido inorgánico. Un ejemplo de un soporte polimérico útil es poliestireno en forma de perlas. Entre los ejemplos de soportes útiles de óxido inorgánico se incluyen sílice, silicato de magnesio, magnesia, alúmina y tamices moleculares. En una realización, el soporte de óxido inorgánico es sílice.

35 **[0108]** El derivado quiral comprende por lo menos un centro quiral. Entre los ejemplos de derivados quirales útiles se incluyen derivados tris(aril-carbamato) de sacáridos tales como, por ejemplo, amilosa, celulosa, chitosin, xilano, curdlano, dextrano e inulano. En una realización, el sacárido es amilosa.

40 **[0109]** En una realización, el tris(arilcarbamato) es tris(3,5-dimetilfenilcarbamato), tris(4-clorofenilcarbamato), tris(4-metilcarbamato), tris(4-metilbenzoato), o tris[(S)-feniletilcarbamato]. En otra realización, el tris(arilcarbamato) es tris(3,5-dimetilfenilcarbamato). En otra realización, la fase estacionaria quiral es tris(3,5-dimetilcarbamato) de amilosa inmovilizado en sílice, disponible como Chiralpak® AD™ en Daicel Chemical Industries, Tokio, Japón.

45 **[0110]** Otros ejemplos de fases estacionarias quirales útiles incluyen triacetato de celulosa; tribenzoato de celulosa; poli[éster etílico de (S)-N-acrililofenilalanina]; 3,5-dinitrobenzoilfenilglicina; di-(3,5-dimetilbenzoil)-L dialiltartramida reticulada; di-(4-*tert*-butilbenzoil)-L dialiltartramida reticulada; y 3,5-dinitrobenzamida de tetrahydro-aminofenantreno (véase *J. Chromatogr. A* 906:379-397 (2001), de E. R. Francotte).

50 **[0111]** Típicamente, en la parte superior (o frontal) de una columna que contiene una fase estacionaria quiral se adiciona una solución concentrada de (\pm)- Δ^9 -THC y un disolvente de elución. A continuación, el (\pm)- Δ^9 -THC se eluye con el disolvente de elución (es decir, la fase móvil) para proporcionar eluyentes que contienen trans-(-)- Δ^9 -THC o trans-(+)- Δ^9 -THC.

55 **[0112]** La Etapa de Resolución se puede llevar a cabo usando cromatografía discontinua, cromatografía continua, o cromatografía de lecho móvil simulado (véase, por ejemplo, *J. Chromatogr. A* 906:379-397 (2001), de E. R. Francotte). En una realización, la Etapa de Resolución se lleva a cabo usando cromatografía continua.

60 **[0113]** La Etapa de Resolución se puede llevar a cabo a 1 atmósfera de presión u, opcionalmente, a presión reducida o a presión elevada. En una realización, la Etapa de Resolución se lleva a cabo a 1 atmósfera de presión. En otra realización, la Etapa de Resolución se lleva a cabo a presión elevada. En una realización, la Etapa de Resolución se lleva a cabo usando cromatografía flash a presión moderadamente elevada, por ejemplo, entre 1,1 y 10 atmósferas; entre 1,1 y 5 atmósferas; o entre 1,1 y 1,3 atmósferas. En otra realización, la Etapa de Resolución se lleva a cabo usando cromatografía flash a presión notablemente elevada, por ejemplo, entre 10 y 175 atmósferas; entre 100 y 175 atmósferas; entre 125 y 175 atmósferas; o a 150 atmósferas.

- 5 **[0114]** Entre los ejemplos de disolventes de elución útiles en la Etapa de Resolución se incluyen (C₁-C₄)alquilos de cadena lineal o cadena ramificada sustituidos con uno o más -OH, -OR₁, -OC(O)R₁, -C(O)OR₁, -halo, o -CN; hidrocarburos (C₄-C₁₀)alifáticos de cadena lineal o cadena ramificada; hidrocarburo (C₅-C₇)cicloalifático opcionalmente sustituido con uno o más -R₁; éteres (C₄-C₇)cíclicos opcionalmente sustituidos con uno o más -R₁; hidrocarburos aromáticos opcionalmente sustituidos con uno o más -R₁, -halo, -CH₂(halo), -CH(halo)₂, -C(halo)₃, ó -O(C₁-C₆)alquilo; o cualquier mezcla de los mismos, en donde R₁ es (C₁-C₄)alquilo.
- 10 **[0115]** Entre los ejemplos de (C₁-C₄)alquilos de cadena lineal o cadena ramificada sustituidos con uno o más -OH, -OR₁, -OC(O)R₁, -C(O)OR₁, -halo, o -CN se incluyen metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, tert-butanol, clorometano, cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, éter dietílico, di-isopropil éter, tert-butil metil éter, acetonitrilo, formiato de metilo, formiato de etilo, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, o cualquier mezcla de los mismos.
- 15 **[0116]** Entre los ejemplos de hidrocarburos (C₄-C₁₀)alifáticos de cadena lineal o de cadena ramificada se incluyen butano, pentano, hexano, heptano, isooctano, nonano, decano, o cualquier mezcla de los mismos.
- 20 **[0117]** Entre los ejemplos de hidrocarburos (C₅-C₇)cicloalifáticos opcionalmente sustituidos con uno o más -R₁ se incluyen ciclopentano, ciclohexano, metilciclohexano, cicloheptano, o cualquier mezcla de los mismos.
- 25 **[0118]** Entre los ejemplos de éteres (C₄-C₇)cíclicos opcionalmente sustituidos con uno o más -R₁ se incluyen tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxolano, o cualquier mezcla de los mismos.
- [0119]** Entre los ejemplos de hidrocarburos aromáticos opcionalmente sustituidos con uno o más -R₁, -halo, -CH₂(halo), -CH(halo)₂, -C(halo)₃ -O(C₁-C₆)alquilo se incluyen tolueno, xileno, clorobenceno, benzotrifluoruro, o cualquier mezcla de los mismos.
- 30 **[0120]** En una realización, el disolvente de elución comprende un hidrocarburo alifático y un alcohol. En otra realización, el disolvente de elución comprende n-heptano e iso-propanol. En otra realización, el disolvente orgánico comprende una mezcla 95:5 (v/v) de n-heptano:2-propanol.
- [0121]** El avance de la Etapa de Resolución se puede monitorizar usando métodos analíticos descritos anteriormente en la Sección 4.3.
- 35 **[0122]** Los eluyentes que contienen trans(-)-Δ⁹-THC y que están sustancialmente exentos de otros cannabinoides se pueden combinar. En una realización, los eluyentes comprenden por lo menos un 98 % en peso de trans(-)-Δ⁹-THC; en otra realización, por lo menos un 99 % en peso de trans(-)-Δ⁹-THC; en otra realización, por lo menos un 99,5 % en peso de trans(-)-Δ⁹-THC; y en otra realización, por lo menos un 99,9 % en peso de trans(-)-Δ⁹-THC, sobre la base de la cantidad total de trans(-)-Δ⁹-THC y trans(+)-Δ⁹-THC.
- 40 **[0123]** De modo similar, se pueden combinar eluyentes que contienen trans(+)-Δ⁹-THC y que están sustancialmente exentos de otros cannabinoides. En una realización, los eluyentes comprenden por lo menos un 98 % en peso de trans(+)-Δ⁹-THC; en otra realización, por lo menos un 99 % en peso de trans(+)-Δ⁹-THC; en otra realización, por lo menos un 99,5 % en peso de trans(+)-Δ⁹-THC; y en otra realización, por lo menos un 99,9 % en peso de trans(+)-Δ⁹-THC, sobre la base de la cantidad total de trans(+)-Δ⁹-THC y trans(-)-Δ⁹-THC.
- 45 **[0124]** Opcionalmente, los eluyentes que comprenden un primer disolvente y trans(-)-Δ⁹-THC o trans(+)-Δ⁹-THC, se pueden separar de los volátiles para proporcionar cada enantiómero en forma de un aceite. Entre los métodos para separar el trans(-)-Δ⁹-THC ó el trans(+)-Δ⁹-THC de componentes volátiles se incluyen, por ejemplo, destilación a presión atmosférica o presión reducida. Por ejemplo, si se desea, el trans(-)-Δ⁹-THC ó trans(+)-Δ⁹-THC se puede destilar mediante destilación fraccionada para proporcionar un destilado de trans(-)-Δ⁹-THC ó trans(+)-Δ⁹-THC (véase la patente U.S. n.º 4.381.399 de Olsen et al.).
- 50 **4.5. Composiciones que comprenden trans(-)-Δ⁹-THC o trans(+)-Δ⁹-THC**
- 55 **[0125]** Tal como se ha indicado anteriormente, la presente invención en una realización proporciona composiciones que comprenden trans(-)-Δ⁹-THC o trans(+)-Δ⁹-THC.
- 60 **[0126]** En una realización, la invención proporciona una composición que comprende por lo menos un 99,0 % en peso de trans(-)-Δ⁹-THC; en otra realización, por lo menos un 99,5 % en peso de trans(-)-Δ⁹-THC; y en otra realización, por lo menos un 99,9 % en peso de trans(-)-Δ⁹-THC sobre la base de la cantidad total de cannabinoides.
- [0127]** En una realización, la invención proporciona una composición que comprende por lo menos un 99,0 % hasta un 99,95 % en peso de trans(-)-Δ⁹-THC sobre la base de la cantidad total de cannabinoides. En otra realización, la

invención proporciona una composición que comprende por lo menos un 99,0 % hasta un 99,98 % en peso de trans-(-)- Δ^9 -THC sobre la base de la cantidad total de cannabinoides.

5 **[0128]** Las composiciones que comprenden por lo menos un 99,0 % en peso de trans-(-)- Δ^9 -THC sobre la base de la cantidad total de cannabinoides se pueden formular como una composición farmacéutica según se describe en la Sección 4.6.

10 **[0129]** En una realización, la invención proporciona una composición que comprende por lo menos un 99,0 % en peso de trans-(+)- Δ^9 -THC; en otra realización, por lo menos un 99,0 % en peso de trans-(+)- Δ^9 -THC; en otra realización, por lo menos un 99,5 % en peso de trans-(+)- Δ^9 -THC; y en otra realización, por lo menos un 99,9 % en peso de trans-(+)- Δ^9 -THC sobre la base de la cantidad total de cannabinoides.

15 **[0130]** Las composiciones de trans-(-)- Δ^9 -THC proporcionadas con el método para preparar trans-(-)- Δ^9 -THC de la presente invención típicamente no contienen ácido Δ^9 -THC carboxílico, el cual se puede encontrar en composiciones de trans-(-)- Δ^9 -THC derivadas de fuentes naturales (véase *J. Pharm. Pharmac.* 23:190-195 (1971), de R. F. Turk et al.). En una realización, las composiciones de trans-(-)- Δ^9 -THC proporcionadas con el método para preparar trans-(-)- Δ^9 -THC preparadas de la presente invención contienen menos de un 0,05 % de ácido Δ^9 -THC carboxílico; en otra realización, menos de un 0,01 % de ácido Δ^9 -THC carboxílico; en otra realización, menos de un 0,005 % de ácido Δ^9 -THC carboxílico; y en otra realización, menos de un 0,001 % de ácido Δ^9 -THC carboxílico sobre la base de la cantidad total de cannabinoides. En otra realización, las composiciones de trans-(-)- Δ^9 -THC no contienen ácido Δ^9 -THC carboxílico.

20 **[0131]** En otra realización, el método para preparar trans-(-)- Δ^9 -THC según la invención la invención proporciona una composición que comprende por lo menos un 99,0 % en peso de trans-(-)- Δ^9 -THC y menos de un 0,05 % de ácido Δ^9 -THC carboxílico; en otra realización, por lo menos un 99,5 % en peso de trans-(-)- Δ^9 -THC y menos de un 0,05 % de ácido Δ^9 -THC carboxílico; y en otra realización, por lo menos un 99,9 % en peso de trans-(-)- Δ^9 -THC y menos de un 0,05 % de ácido Δ^9 -THC carboxílico sobre la base de la cantidad total de cannabinoides.

25 **[0132]** En otra realización, el método para preparar trans-(+)- Δ^9 -THC según la invención la invención proporciona una composición que comprende por lo menos un 99,0 % en peso de trans-(+)- Δ^9 -THC y menos de un 0,05 % de ácido Δ^9 -THC carboxílico; en otra realización, por lo menos un 99,5 % en peso de trans-(+)- Δ^9 -THC y menos de un 0,05 % de ácido Δ^9 -THC carboxílico; y en otra realización, por lo menos un 99,9 % en peso de trans-(+)- Δ^9 -THC y menos de un 0,05 % de ácido Δ^9 -THC carboxílico sobre la base de la cantidad total de cannabinoides.

30 **[0133]** Tal como se ha indicado anteriormente, el trans-(+)- Δ^9 -THC, junto con el trans-(-)- Δ^9 -THC, es útil para preparar (\pm)- Δ^9 -THC cristalino.

35 **[0134]** En otra realización, la invención se refiere a una composición que comprende (-)- Δ^9 -THC, trans-(+)- Δ^9 -THC, un primer disolvente orgánico inmiscible en agua, un alcohol miscible en agua, agua, y un hidróxido de metal alcalino. La composición es útil para eliminar impurezas del (-)- Δ^9 -THC y/o el trans-(+)- Δ^9 -THC.

40 **4.6. Administración terapéutica/profiláctica de composiciones que comprenden trans-(-)- Δ^9 -THC**

45 **[0135]** Las composiciones que comprenden al menos un 99,0% en peso de trans-(-)- Δ^9 -THC basado en la cantidad total de cannabinoides son útiles para tratar las mismas enfermedades, dolencias, o trastornos ("Condiciones") para los cuales se sabe que es útil el trans-(-)- Δ^9 -THC, o para cualquier Condición para cuyo tratamiento o prevención se haya observado posteriormente que es útil el trans-(-)- Δ^9 -THC. Por ejemplo, se pueden usar composiciones de trans-(-)- Δ^9 -THC que comprenden al menos un 99,0% en peso de trans-(-)- Δ^9 -THC basado en la cantidad total de cannabinoides para tratar o prevenir emesis, pérdida de peso, pérdida de apetito, esclerosis múltiple, síndrome de Tourette, enfermedad de Parkinson, parálisis tal como parálisis cerebral, o dolor.

50 **[0136]** Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar a entender la invención y no limitan la misma la cual se describe y reivindica en el presente documento.

55 **5. Ejemplos**

[0137] A no ser que se indique lo contrario, todas las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de argón o nitrógeno.

60 **[0138]** A no ser que se indique lo contrario, la expresión "agua fría", "hexano frío", o "heptano frío" significa agua, hexano, o heptano, respectivamente, a una temperatura de entre aproximadamente 0° y aproximadamente 5°C.

[0139] *Reactivos y Disolventes:* a no ser que se indique lo contrario, todos los reactivos y disolventes se compraron en Aldrich Chemical Company y se usaron sin purificación adicional.

[0140] *Cromatografía Líquida de Alta Resolución:* la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones, y la pureza de los eluyentes de las muestras se calculó a partir de los porcentajes de área resultantes:

5 Se llevó a cabo una HPLC convencional usando una columna de fase estacionaria C₁₈ de 3 µm (150 x 4,6 mm); una fase móvil de la siguiente composición: THF (71 %), MeOH (24 %) y agua (5 %) durante 25 minutos, gradiente a THF (71 %), MeOH (5 %) y agua (24 %) en 10 minutos, y THF (71 %), MeOH (24 %) y agua (5 %) durante 10 minutos; un caudal de 1 ml/minuto; y un detector de UV a 228 nm.

10 El método 1 de la HPLC quiral se llevó a cabo usando una columna Chiralpak AD, 250 x 4,6 mm de 20 µm; una fase móvil de heptano:isopropanol (95:5 (v:v)); un caudal de 1 ml/minuto; y un detector de UV a 228 nm. La concentración de la muestra fue aproximadamente 1 mg por 1 ml de heptano.

15 El método 2 de la HPLC quiral se llevó a cabo usando una columna Chiralpak AD-H, 250 x 4,6 mm (Diacel) de 5 µm; una fase móvil de hexano:etanol (95:5 (v:v)) para CBD y hexano:isopropanol (90:10 (v:v)) para Δ⁹-THC; un caudal de 1 ml/minuto; y un detector de UV a 228 nm. La concentración de la muestra fue aproximadamente 1 mg por 1 ml de hexano.

20 *Cromatografía de gases:* la cromatografía de gases (GC) se llevó a cabo en las siguientes condiciones, y la pureza de los eluyentes se calculó a partir de los porcentajes de área resultantes:

25 La GC convencional se llevó a cabo usando una columna capilar HP-5 (longitud - 30 m, ID - 0,25 mm); una fase estacionaria de 5 % difenilo/95 % dimetil-polisiloxano (película de 0,25 µm); una temperatura de inyección de 230 °C; un detector/temperatura (FID) de 270 °C; y un programa de temperatura del horno usando una meseta a 100 °C durante 3 minutos, aumentando hasta 240 °C a 10 °C por minuto, manteniendo a 240 °C durante 10 minutos, aumentando a 270 °C por minuto, y manteniendo a 270 °C durante 10 minutos. La concentración de la muestra de GC fue aproximadamente 1 mg por 1 ml de EtOH.

30 La GC Quiral se llevó a cabo de una manera similar a la descrita anteriormente para la GC convencional, excepto que se usó una columna Alpha-DEX-120, 30 m x 0,25 mm; la temperatura de inyección fue 250 °C; y la temperatura del horno fue 90 °C (isotérmica).

35 *Patrones de difracción de rayos x en polvo:* se llevó a cabo un análisis de difracción de rayos x en polvo mediante métodos conocidos usando un sistema de difracción de rayos X en polvo PANALYTICAL (Philips) X'Pert Pro MPD (radiación CuK_α, goniómetro PW3050/60, detector proporcional PW3011/20). Se usó el esquema de Bragg-Brentano para el enfoque del haz.

40 *Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear:* se registraron espectros de resonancia magnética nuclear (NMR) en un instrumento Bruker AM-200 (¹H a 200 MHz, ¹³C a 50 MHz) o Bruker AM-400 (¹H a 400 MHz) usando CDCl₃ (a no ser que se indique lo contrario) como disolvente. Los desplazamientos químicos se expresan en δ (ppm) con respecto al TMS interno.

45 *Puntos de fusión:* las determinaciones de los puntos de fusión se llevaron a cabo en tubos capilares abiertos usando un aparato capilar para puntos de fusión Buchi B-545 ó con un accesorio para puntos de fusión Mettler-Toledo FP-81 con procesador FP-900. Los puntos de fusión no están corregidos.

5.1. Ejemplo 1: síntesis de (-)-cis-p-ment-2,8-dien-1-ol

50 **[0141]** *Preparación de (-)-(1R,2R,S5)-2-feniltio-8-p-menten-1-ol:* una mezcla de óxido de (-)-limoneno (152,2 g, 1,00 mol) (mezcla diastereomérica cis:trans aproximadamente 1:1) (Aldrich Chemical), tiofenol (60,6 g, 0,55 mol) (Fluka Chemical, Buchs, Suiza), carbonato potásico (82,9 g, 0,60 mol), N-N-dimetilformamida (18,9 g, 0,26 mol), y tolueno (400 ml) se agitó a 117 °C durante 19 horas bajo una atmósfera de Ar. La mezcla se enfrió a 25 °C y se adicionó agua (300 ml). La fase orgánica resultante se recogió, y la capa de agua se extrajo con tolueno (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 400 ml) y una solución al 15 % de salmuera (1x410 ml). La fase orgánica se secó a continuación sobre Na₂SO₄ (30 g), se filtró, y el filtrado resultante se concentró bajo presión a 65 °C. El aceite marrón resultante (200,5 g) se destiló fraccionadamente a presión reducida para proporcionar óxido de (-)-cis-limoneno (33,7 g) (28,1° a 32,1°C @ 1,1 mbar) y (-)-(1R,2R,4S)-2-feniltio-8-p-menten-1-ol (147,4 g) (128,1° a 138,2°C @ 1,2 mbar) con una pureza (GC) del 90,2%. Una muestra analítica de (-)-(1R,2R,4S)-2-feniltio-8-p-menten-1-ol presentaba un mp de entre 50 y 51 °C (hexano) y una pureza (GC) del 99,0%.

60 Rotación óptica: [α]_D²⁰ -110° (c = 1,55, CHCl₃).
La ¹H NMR concordaba con la estructura.

[0142] *Preparación de (1R,2R,4S)-1-hidroxi-8-p-menten-2-fenilsulfóxido:* se disolvió (-)-(1R,2R,4S)-2-feniltio-8-p-menten-1-ol (147 g; 0,56 mol) en alcohol metílico (1,35 l) con agitación a 25 °C bajo una atmósfera de Ar, y la solución

5 resultante se enfrió a entre -10° y 5°C. Una solución de OXONE® (peroximonosulfato de potasio) (279,1 g, 0,448 mol) (Aldrich Chemical) en agua (1,35 l) se adicionó gota a gota a la solución de alcohol metílico durante 2 horas a entre -10° y -5°C, y la mezcla resultante se agitó durante unos 30 minutos adicionales a entre -10° y -5°C. La mezcla se calentó a entre 20° y 25 °C, se adicionó agua (2,1 l), y la mezcla bifásica resultante se extrajo con diclorometano (3 x 910 ml). Las
 10 fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron, y el filtrado resultante se concentró a presión reducida a 60 °C para proporcionar 150,9 g de un residuo. A continuación, el residuo se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice (eluyente: n-heptano/acetato de etilo 9:1 a continuación 8:2). Las fracciones que contenían principalmente (1R,2R,4S)-1-hidroxi-8-*p*-menten-2-fenilsulfóxido se combinaron y concentraron al vacío durante 10 horas a entre 40° y 50°C para proporcionar (1R,2R,4S)-1-hidroxi-8-*p*-menten-2-fenilsulfóxido en forma de una mezcla de dos diastereómeros. Rendimiento: 86,1 g; 55,2%. El producto se almacenó en un congelador.

15 **[0143]** (-)-*cis-p*-Menta-2,8-dien-1-ol: una mezcla de (1R,2R,4S)-1-hidroxi-8-*p*-menten-2-fenilsulfóxido (86 g, 0,31 mol) y piperidina (71,0 g, 0,83 mol) en dimetilsulfóxido (910 ml) se calentó a 163 °C bajo una atmósfera de Ar en flujo, y la mezcla resultante se agitó a 163°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a entre 20° y 25°C, se trató con agua (800 ml), y se extrajo con éter dietílico (2 x 400 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1N (160 ml), una solución al 7 % de hidrogenocarbonato de sodio (150 ml), salmuera (150 ml), y se secaron sobre sulfato sódico. La fase orgánica se concentró a continuación bajo presión reducida. El residuo resultante (93,3 g) se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: n-heptano seguido por n-heptano:acetato de etilo (1:9 (v:v))), las
 20 fracciones que contenían principalmente (-)-*cis-p*-menta-2,8-dien-1-ol se combinaron y concentraron bajo presión reducida a entre 40 ° y 50 °C durante 10 horas para proporcionar (-)-*cis-p*-menta-2,8-dien-1-ol. Rendimiento: 26,1 g; 55%. El análisis (GC) del producto indicó que el mismo tenía una pureza del 90,9 %.
 Rotación óptica: $[\alpha]_D^{25}$ -69° (puro).
 La ¹H NMR concordaba con la estructura.

25

5.2. Ejemplo 2: síntesis de (+)-*cis-p*-ment-2,8-dien-1-ol

30 **[0144]** Se preparó (+)-*p*-menta-2,8-dien-1-ol de acuerdo con lo descrito en el Ejemplo 1, a excepción de que se utilizó óxido de (+)-limoneno (mezcla diastereomérica *cis/trans* 1:1) en lugar de óxido de (-)-limoneno. El análisis (GC) del producto resultante indicó que tenía una pureza del 91,0%.
 Rotación óptica: $[\alpha]_D^{25}$ +78° (puro).

5.3. Ejemplo 3: síntesis de (±)-*cis-p*-ment-2,8-dien-1-ol

35 **[0145]** Se preparó (±)-*p*-menta-2,8-dien-1-ol mezclando cantidades equivalentes de (-)-*p*-menta-2,8-dien-1-ol del Ejemplo 2 con (+)-*p*-menta-2,8-dien-1-ol del Ejemplo 1.

5.4. Ejemplo 4: síntesis de (+)-CBD

40 **[0146]** Síntesis de (+)-CBD crudo (3b): una mezcla de olivetol (3,6 g, 20 mmol), cloruro de cinc (3,5 g, 26 mmol), agua (3,5 ml, 19 mmol) y diclorometano (35 ml) se sometió a reflujo durante 1 hora. Una solución de (-)-*p*-menta-2,8-dien-1-ol (3,0 g, 20 mmol) en diclorometano (10 ml) se adicionó gota a gota durante 0,75 horas a la mezcla en reflujo, y la mezcla de la reacción resultante se mezcló durante 0,5 horas a reflujo. La mezcla se enfrió a 25 °C, se adicionó agua helada (50 ml), y la mezcla bifásica resultante se agitó durante 20 minutos a 0 °C. La fase orgánica resultante se recogió, se
 45 lavó con agua (2 x 20 ml) y NaHCO₃ al 5 % (20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 6,0 g de un primer residuo de (+)-CBD crudo. El análisis (GC) del primer residuo de (+)-CBD crudo indicó que contenía (+)-CBD (46,9%) y abn(-)-CBD (19,7%). El primer residuo de (+)-CBD crudo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente MTBE/hexano) para proporcionar 2,4 g de un segundo residuo de (+)-CBD crudo.

50

55 **[0147]** Síntesis de (+)-CBD-bis(3,5-dinitrobenzoato) (4b): una solución de cloruro de 3,5-dinitrobenzoilo (3,4 g, 14,7 mmol) en diclorometano (10 ml) se adicionó gota a gota a una mezcla agitada del segundo residuo de (+)-CBD crudo (2,4 g), 4, N,N-dimetilaminopiridina (0,05 g), piridina (6 ml) y diclorometano (15 ml) a entre 0 ° y 5 °C. La mezcla se dejó calentar a 25 °C y se agitó durante 2 horas a 25 °C. La mezcla se vertió entonces en una mezcla de HCl al 37 % (6 ml), hielo (75 g), y diclorometano (50 ml). La fase orgánica resultante se recogió, se lavó con salmuera (15 ml), NaHCO₃ al 5 % (15 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se filtró. El filtrado resultante se concentró a presión reducida para proporcionar 5,2 g de (+)-CBD-bis(3,5-dinitrobenzoato) crudo (4b). Una solución del (+)-CBD-bis(3,5-dinitrobenzoato) crudo (5,2 g) en una mezcla 10:1 (vol:vol) de isopropanol y etilacetato (70 ml) se agitó durante la noche a 25 °C y se filtró. El precipitado resultante se lavó con una mezcla 10:1 (vol:vol) de isopropanol y etilacetato (3 x 10 ml), y se secó a presión reducida
 60 para proporcionar (+)-CBD-bis(3,5-dinitrobenzoato) cristalino (4b). Rendimiento: 3,7 g, 26,5%.
 Punto de fusión: entre 90 y 92°C (dec.).
 Rotación óptica: $[\alpha]_D^{20}$ +80° (c = 0,4; CHCl₃).

[0148] *Síntesis de (+)-CBD (3b)*: una mezcla del (+)-CBD bis(3,5-dinitrobenzoato) cristalino (4b) (3,5 g, 5,0 mmol), butilamina (3,7 g, 50 mmol), y tolueno (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente hexano:MTBE (70:1 (v:v)) para proporcionar 1,3 g de (+)-CBD en forma de un aceite. Una solución del (+)-CBD (1,3 g) en hexano (1 ml) se mantuvo durante la noche a -15 °C. La mezcla resultante a continuación se filtró, y el sólido resultante se secó a presión reducida para proporcionar (+)-CBD (3b) en forma de cristales blancos. Rendimiento: 1,2 g, 64%. El análisis (GC) del producto indicó que tenía una pureza del 98,6%.

Punto de fusión: entre 64 y 66°C

Rotación óptica: $[\alpha]_D^{20}$: +126° (c = 0,12; 95% EtOH).

5.5. Ejemplo 5: preparación de (±)- Δ^8 -THC

[0149] Una solución de ácido metanosulfónico (1,1 g, 11 mmol) en diclorometano (6 ml) se adicionó a una solución de olivetol (10,0 g, 55,5 mmol) y (±)-*p*-menta-2,8-dien-1-ol (8,5 g, 55,5 mmol) en diclorometano (130 ml). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 4 horas con eliminación de agua usando un separador Dean-Stark. A continuación, la mezcla se enfrió a 25 °C y se trató con NaHCO₃ acuoso. La fase orgánica resultante se recogió y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en heptano (110 ml) y se lavó con NaOH al 10 % (130 ml), y las fases orgánicas resultantes se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 15,6 g de (±)- Δ^8 -THC crudo. El análisis (GC) del producto crudo indicó que tenía una pureza del 61,7%.

5.6. Ejemplo 6: preparación de (-)- Δ^8 -THC

[0150] Se preparó (-)- Δ^8 -THC crudo (2a) de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 5 para la preparación de (±)- Δ^8 -THC crudo, excepto que se usó (+)-*p*-menta-2,8-dien-1-ol en lugar de (±)-*p*-menta-2,8-dien-1-ol.

5.7. Ejemplo 7: preparación de (+)- Δ^8 -THC

[0151] Se preparó (+)- Δ^8 -THC crudo (2b) de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 5 para la preparación de (±)- Δ^8 -THC crudo, excepto que se usó (-)-*p*-menta-2,8-dien-1-ol en lugar de (±)-*p*-menta-2,8-dien-1-ol.

5.8. Ejemplo 8: síntesis de trans(-)- Δ^9 -THC en dos partes

[0152] *Síntesis de (-)-CBD (3a)*: una solución de (+)-*p*-menta-2,8-dien-1-ol (84,5 g, 0,56 mol) en diclorometano (325 ml) se adicionó gota a gota durante 1 hora a una mezcla agitada de olivetol (100,0 g, 0,56 mol), cloruro de cinc (100,3 g, 0,72 mol), agua (10,0 ml, 0,56 mol) y diclorometano (1 l) a 40 °C. La mezcla se agitó durante unos 30 minutos adicionales a 40 °C. La mezcla se enfrió a 25 °C, se vertió en agua helada (500 g), y la mezcla bifásica resultante se agitó durante 20 minutos a 0 °C. La fase orgánica resultante se recogió y se lavó con agua fría (2 x 250 ml). La fase orgánica se recogió y se concentró a presión reducida para proporcionar un primer residuo (185,5 g). El análisis (GC) del primer residuo indicó que contenía (-)-CBD (51,8%), *abn*-CBD (13,2%), olivetol (8,0%) y olivetol dialquilado (13,4%).

[0153] El primer residuo (185,5 g) se disolvió en *n*-heptano (1,1 l), y la solución resultante se mezcló con una solución de hidróxido de sodio al 10 % (1,3 l). La fase orgánica resultante se recogió, se lavó con agua (250 ml), y se concentró a presión reducida para proporcionar un segundo residuo marrón oleoso (124,3 g). El análisis (GC) del segundo residuo indicó que contenía (-)-CBD (66,0%), *abn*-CBD (0,0%), olivetol (0,0%) y olivetol dialquilado (16,8%).

[0154] El segundo residuo (124,3 g) se destiló fraccionadamente (171 ° a 178 °C; 0,1 mm Hg) para proporcionar 87,0 g de un destilado. El análisis (GC) del destilado indicó que contenía un 74,3% de (-)-CBD.

[0155] El destilado (87,0 g) se disolvió en heptano (425 ml) a 57 °C y se filtró. El filtrado resultante se enfrió a entre 0 ° y 5 °C y se sembró con ~0,02 mg de (-)-CBD cristalino en polvo (3a). La solución sembrada se agitó a entre 0 ° y 5 °C durante 5 horas y a continuación a entre -15 ° y -20 °C durante 48 horas. La mezcla resultante se filtró, y el sólido resultante se lavó con heptano frío. A continuación, el sólido se secó a presión reducida a 40 °C para proporcionar (-)-CBD (3a). Rendimiento: 39,2 g; 22%. El análisis (GC) del producto indicó que contenía (-)-CBD (3a) (97,1 %) y trans(-)- Δ^9 -THC (1a) (1,44%). La estructura de 3a se confirmó mediante espectroscopia ¹H NMR. Se preparó una muestra analítica mediante recristalización de una porción del 3a crudo a partir de heptano tal como se ha descrito anteriormente.

Punto de fusión: entre 64° y 65°C.

Rotación óptica: $[\alpha]_D^{20}$ -132° (c = 0,12; 95% EtOH).

[0156] *Síntesis de trans(-)- Δ^9 -THC (1a)*: una solución de 15,0 g (47,8 mmol) del (-)-CBD cristalizado (3a) en diclorometano anhidro (45 ml) se adicionó gota a gota durante 1 hora a una solución agitada de BF₃·Et₂O (8,4 g, 59,2 mmol) en diclorometano anhidro (180 ml) a -10 °C bajo una atmósfera de Ar. La mezcla se agitó durante 2 horas a -10 °C y se vertió en agua helada (100 g). La mezcla bifásica resultante se agitó adicionalmente durante 20 minutos a 0 °C. La fase orgánica resultante se recogió, se lavó con agua fría (50 ml), bicarbonato sódico acuoso al 7 % (50 ml), y agua

(50 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado resultante se concentró a presión reducida a 40 °C para proporcionar trans-(-)-Δ⁹-THC (1a) en forma de un aceite amarillo. Rendimiento: 14,9 g, 99%. El análisis (GC) del producto indicó que contenía un 81,9% de trans-(-)-Δ⁹-THC (1a).

5.9. Ejemplo 9: Síntesis de trans-(-)-Δ⁹-THC en un sólo recipiente

[0157] Una mezcla de olivetol (50,0 g, 0,28 mol), cloruro de cinc (50,0 g, 0,36 mol) y diclorometano anhidro (510 ml) se agitó a 40°C durante 1 hora bajo una atmósfera de Ar. Una solución de (+)-*p*-menta-2,8-dien-1-ol (42,2 g, 0,28 mol) y diclorometano (155 ml) se adicionó gota a gota durante 1 hora a la mezcla agitada que contenía olivetol, y la mezcla resultante se agitó durante 40 minutos adicionales a 40°C. La mezcla se enfrió a -10°C, y se adicionó gota a gota durante una hora una solución de BF₃Et₂O (23,6 g, 166 mmol) en diclorometano anhidro (37 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1,5 horas a -10°C. Se adicionó agua fría (250 ml), y la fase orgánica resultante se recogió y se lavó con agua fría (120 ml), bicarbonato sódico acuoso al 7% (120 ml), y agua (120 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ (30 g) y se filtró. El filtrado resultante se concentró a presión reducida para proporcionar trans-(-)-Δ⁹-THC (1a) como un aceite marrón. Rendimiento: 89,14 g, 46% basado en el contenido de trans-(-)-Δ⁹-THC en el aceite. El análisis (GC) del producto indicó que contenía trans-(-)-Δ⁹-THC (1a) (45,1%), (-)-Δ⁸-THC (5,06%) (2a), (-)-Δ⁸-iso-THC (17,6%), CBD (3a) (0,71%), olivetol (7,95%) y olivetol dialquilado (10,8 % en peso); no se detectó trans-(+)-Δ⁹-THC (1b).

[0158] Una solución del aceite de trans-(-)-Δ⁹-THC (20,0 g) en heptano (120 ml) se lavó minuciosamente con NaOH 10% (150 ml) y agua (50 ml), se secó sobre Na₂SO₂, y se filtró. El filtrado resultante se concentró entonces a presión reducida para proporcionar un primer residuo crudo (16,6 g) que contenía un 38,5 % en peso de trans-(-)-Δ⁹-THC (1a) utilizando HPLC; y trans-(-)-Δ⁹-THC (1a) (47,4%), Δ⁸-THC (2a) (8,6%), Δ⁸-iso-THC (19,6%), CBD (0,5%), olivetol (0,0%) y olivetol dialquilado (10,9%) utilizando GC.

[0159] Una solución del primer residuo crudo (16,5 g) en heptano (240 ml) se extrajo con una alicuota de NaOH 9% en metanol 80% (3 x 180 ml). Los extractos metanólicos básicos combinados se acidificaron a aproximadamente un pH 7 con ácido cítrico 20% y se extrajeron con heptano (3 x 90 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, y se filtraron. El filtrado resultante se concentró entonces a presión reducida para proporcionar 13,7 g de residuo crudo que contenía 44,0 % en peso de trans-(-)-Δ⁹-THC utilizando HPLC; y trans-(-)-Δ⁹-THC (1a) (51,8%), Δ⁸-THC (2a) (10,0%), Δ⁸-iso-THC (22,3%), CBD (0,0%), olivetol (0,0%) y olivetol dialquilado (1,3%) utilizando GC.

5.10. Ejemplo 10: Síntesis de trans-(+)-Δ⁹-THC

[0160] Una solución de BF₃·Et₂O (0,34 g, 2,4 mmol) en diclorometano anhidro (8 ml) se adicionó gota a gota con agitación durante 1 hora a una solución del (+)-CBD cristalino (3a) del Ejemplo 4 (1,1 g, 3,6 mmol) en diclorometano anhidro (50 ml) a -5°C. La mezcla resultante se agitó durante 1,5 horas a -5°C. La mezcla se adicionó a una mezcla de hielo (100 g) y NaHCO₃ 7% (100 ml). La fase orgánica resultante se recogió y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml), se secaron con Na₂SO₄, y se filtraron. El filtrado resultante se concentró a presión reducida a 40°C. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (fase estacionaria) utilizando MTBE:hexano (1:100 a 3:100 (v:v)) como eluyente para proporcionar trans-(+)-Δ⁹-THC crudo (1b) en forma de un aceite amarillo: Rendimiento: 0,7 g. El análisis (GC) del trans-(+)-Δ⁹-THC crudo indicó que tenía una pureza del 92,6%.

5.11. Ejemplo 11: Síntesis de trans-(+)-Δ⁹-THC en un sólo recipiente

[0161] Una mezcla de olivetol (14,21 g, 79,6 mmol), cloruro de cinc (14,25 g, 102,6 mmol) y diclorometano anhidro (145 ml) se agitó a 40°C durante 1 hora. Una solución de (-)-*p*-menta-2,8-dien-1-ol (12,00 g, 76,6 mol) y diclorometano anhidro (45 ml) se adicionó gota a gota durante 1 hora a 40°C a la mezcla agitada que contenía olivetol, y la mezcla resultante se agitó durante 40 minutos adicionales a 40°C. La mezcla se enfrió a -10°C, y una solución de BF₃·Et₂O (6,7 g, 47 mmol) en diclorometano anhidro (12 ml) se adicionó gota a gota durante 1 hora a -10°C. La mezcla se agitó durante 30 minutos a -10°C. Se adicionó agua fría (50 ml), y la mezcla bifásica resultante se agitó durante 20 minutos adicionales a 0°C. La fase orgánica resultante se recogió, se lavó con agua fría (2 x 50 ml), bicarbonato sódico acuoso al 5% (50 ml), y agua (50 ml). La fase orgánica entonces se concentró a presión reducida a 40°C, y el residuo resultante (24,8 g) se disolvió en *n*-heptano (140 ml) a 25°C. La solución resultante se lavó con KOH acuoso al 10% (124 ml), agua (2 x 50 ml), se secó con MgSO₄ (10 g), y se filtró. El filtrado resultante se concentró a presión reducida a 40°C. El residuo resultante (20,7 g) se destiló entonces fraccionadamente a presión reducida (0,1 mbar) para proporcionar trans-(+)-Δ⁹-THC (1b). Rendimiento: 17,16 g, 69 %. El análisis (GC) del producto indicó que contenía trans-(+)-Δ⁹-THC (1b) (49,2%), Δ⁸-iso-THC (25,31 %) y dialquilolivetol (1,29 %); no se detectó trans-(-)-Δ⁹-THC (1a).

5.12. Ejemplo 12: Síntesis de (±)-Δ⁹-THC

[0162] Una solución de BF₃·Et₂O (0,3 g, 2,1 mmol) en diclorometano anhidro (8 ml) se adicionó gota a gota con agitación durante 1 hora a una solución de (±)-CBD (1,0 g, 3,2 mmol) en diclorometano anhidro (45 ml) a -5°C. La

mezcla resultante se agitó durante 1,5 horas a -5°C. La mezcla entonces se adicionó a NaHCO₃ 7% (50 ml). La fase orgánica resultante se recogió y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron con Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (fase estacionaria) y MTBE:hexano (1:100 a 2:100 (v:v)) como eluyente para proporcionar (±)-Δ⁹-THC crudo como un aceite amarillo. Rendimiento: 0,6 g, 56%. El análisis (GC) del aceite de (±)-Δ⁹-THC indicó que tenía una pureza del 92,6%. El (±)-Δ⁹-THC oleoso (0,6 g) se disolvió en hexano (0,5 ml), y la mezcla resultante se mantuvo a -15 °C durante 24 horas. La mezcla resultante se filtró, se lavó con hexano frío (3 x 1 ml) y se secó a presión reducida para proporcionar (±)-Δ⁹-THC como cristales ligeramente rosados. Rendimiento: 0,4 g. Punto de fusión: entre 65 y 66 °C.

5.13. Ejemplo 13: Síntesis de (±)-Δ⁹-THC en un sólo recipiente

[0163] Una mezcla de olivetol (11,84 g, 65,7 mmol), cloruro de cinc (11,87 g, 85,4 mmol) y diclorometano anhidro (120 ml) se agitó a 40°C durante 1 hora. Una solución de (+)-*p*-menta-2,8-dien-1-ol (5,00 g, 32,84 mol), (-)-*p*-menta-2,8-dien-1-ol del Ejemplo 1 (5,00 g, 32,84 mol) y diclorometano anhidro (37 ml) se adicionó gota a gota durante 1 hora a 40° a la mezcla agitada que contenía olivetol, y la mezcla resultante se agitó durante 40 minutos adicionales a 40°C. La mezcla se enfrió a -10°C, y una solución de BF₃·Et₂O (5,6 g, 39,4 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml) se adicionó gota a gota durante 1 hora a -10°C. La mezcla se agitó durante 30 minutos a -10°C, y se adicionaron 50 ml de agua fría. La mezcla bifásica resultante se agitó durante 20 minutos adicionales a 0°C. La fase orgánica resultante se recogió y se lavó con agua fría (2 x 50 ml), bicarbonato sódico acuoso al 8% (50 ml), y agua (50 ml). La fase orgánica se concentró a presión reducida a 40°C. El residuo resultante (20,5 g) se disolvió en *n*-heptano (115 ml) a 25°C y se lavó con KOH acuoso al 10% (100 ml) durante 40 min a 25°C y agua (50 ml). La fase orgánica entonces se concentró a presión reducida a 50°C para proporcionar 17,1 g de (±)-Δ⁹-THC crudo como un aceite marrón.

[0164] Una porción del aceite de (±)-Δ⁹-THC crudo (2,4 g) se disolvió en una cantidad mínima de heptano y se purificó por cromatografía en una única pasada, utilizando un equipo de cromatografía preparativa Merck-Knauer PP K-1800 con un cilindro (50 mm x 210 mm de LUNA CM 10 μm; capacidades de carga 600 mg; eluyente: *n*-heptano). Fracciones que contenían (±)-Δ⁹-THC se combinaron y se concentraron a presión reducida a 40°C para proporcionar (±)-Δ⁹-THC (1). Rendimiento: 1,1 g. El análisis (GC) del producto indicó que contenía (±)-Δ⁹-THC (1) (91,27 %), iso-Δ⁸-THC (1,87 %) y Δ⁸-THC (1,08 %).

5.14. Ejemplo 14: Preparación de (±)-Δ⁹-THC

[0165] Una mezcla de olivetol (15,0 g, 83,2 mmol), cloruro de cinc (15,0 g, 108 mmol) y diclorometano anhidro (150 ml) se agitó a 40°C durante 1 hora. Una solución de (±)-*p*-menta-2,8-dien-1-ol (12,7 g, 83,2 mmol) y diclorometano anhidro (45 ml) se adicionó gota a gota durante 1 hora a 40° a la mezcla agitada que contenía olivetol, y la mezcla resultante se agitó durante 0,50 horas adicionales a 40°C. La mezcla se enfrió a -10°C, y una solución de BF₃·Et₂O (7,1 g, 49,4 mmol) en diclorometano anhidro (11 ml) se adicionó gota a gota a la mezcla durante una hora a -10°C. La mezcla se agitó durante 0,50 horas a -10°C y se adicionaron 80 ml de agua fría con agitación para formar una mezcla bifásica. La fase orgánica se recogió y se lavó con agua fría (80 ml), bicarbonato sódico acuoso al 5% (80 ml), y agua (80 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró, y el filtrado resultante se concentró a presión reducida para proporcionar 28,5 g de un primer residuo de (±)-Δ⁹-THC crudo. El análisis del residuo indicó que contenía (±)-Δ⁹-THC (30,3 %) utilizando HPLC; y (±)-Δ⁹-THC (45,2 %), Δ⁸-THC (3,2 %), (±)-Δ⁸-iso-THC (17,3 %), CBD (4,0 %), olivetol (8,3 %), y olivetol dialquilado (11,7 %) utilizando GC.

[0166] Una porción del primer residuo de (±)-Δ⁹-THC crudo (28,5 g) se disolvió en heptano (165 ml), y la solución resultante se lavó con NaOH 10% (200 ml) y agua (80 ml). La solución orgánica entonces se secó por destilación azeotrópica y se concentró a presión reducida para proporcionar un segundo residuo de (±)-Δ⁹-THC crudo. Rendimiento: 23,5 g, 37,6%. El análisis del segundo residuo de (±)-Δ⁹-THC crudo indicó que contenía (±)-Δ⁹-THC (37,6 %) utilizando HPLC; y (±)-Δ⁹-THC (50,7 %), Δ⁸-THC (3,8%), (±)-Δ⁸-iso-THC (19,6 %), CBD (4,4 %), olivetol (0,0 %), y olivetol dialquilado (12,8 %) utilizando GC.

5.15. Ejemplo 15: Preparación de (±)-Δ⁹-THC a partir de una mezcla de crudo de trans(-)-Δ⁹-THC y trans(+)-Δ⁹-THC

[0167] Se preparó trans(-)-Δ⁹-THC de acuerdo con lo descrito en el Ejemplo 14 para la preparación del segundo residuo de (±)-Δ⁹-THC crudo, a excepción de que se utilizó (+)-*p*-menta-2,8-dien-1-ol en lugar de (±)-*p*-menta-2,8-dien-1-ol. El análisis (HPLC) del trans(-)-Δ⁹-THC crudo resultante indicó que contenía un 41,4% en peso de trans(-)-Δ⁹-THC.

[0168] Se preparó trans(+)-Δ⁹-THC de acuerdo con lo descrito en el Ejemplo 14 para la preparación del segundo residuo de (±)-Δ⁹-THC crudo, a excepción de que se utilizó (-)-*p*-menta-2,8-dien-1-ol en lugar de (±)-*p*-menta-2,8-dien-1-ol. El análisis (HPLC) del trans(+)-Δ⁹-THC crudo resultante indicó que contenía un 37,5% en peso de trans(-)-Δ⁹-THC.

5 [0169] El trans-(-)- Δ^9 -THC crudo (24,3g; 10,0 g de trans-(-)- Δ^9 -THC) y trans-(+)- Δ^9 -THC (26,7g; 10,0 g de trans-(+)- Δ^9 -THC) se disolvieron en heptano (425 ml) a 25°C. La solución resultante se mezcló con 2 x 180 ml de una solución de 9% NaOH acuoso:metanol (20:80 (v:v)). Las fases metanólicas se combinaron y se trataron con ácido cítrico 10% a entre 0°C y aproximadamente 5°C hasta que el pH fue de aproximadamente 7. Se adicionó heptano (290 ml), y la fase orgánica resultante se lavó con agua. La fase orgánica entonces se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró, y el filtrado resultante se concentró a presión reducida para proporcionar 41,8 g de (\pm)- Δ^9 -THC crudo, como un aceite marrón. El análisis (HPLC) del (\pm)- Δ^9 -THC crudo indicó que tenía una pureza del 48%.

10 [0170] El (\pm)- Δ^9 -THC crudo (41,8 g) se disolvió en heptano (85 ml), y la solución resultante se enfrió a 0°C y se sembró con (\pm)- Δ^9 -THC cristalino (100 mg). La mezcla resultante se enfrió adicionalmente a -15°C durante 12 horas y se filtró. Los sólidos resultantes se lavaron con heptano frío (3 x 10 ml) y se secaron a presión reducida para proporcionar (\pm)- Δ^9 -THC en forma de un sólido cristalino blanco. Rendimiento: 8,7g, 43%. El análisis (HPLC) del producto indicó que tenía una pureza del 96,5%. El (\pm)- Δ^9 -THC cristalino se mantuvo blanco después de al menos tres días a 25°C.

15 5.16. Ejemplo 16: Preparación de (\pm)- Δ^9 -THC a partir de (\pm)- Δ^8 -THC

20 [0171] Preparación de (\pm)-9-cloro-trans-hexahidrocannabinol: Una mezcla de (\pm)- Δ^8 -THC crudo del Ejemplo 5 (15,6 g; 9,63 g de (\pm)- Δ^8 -THC), cloruro de cinc (4,66g, 34,23 mmol) y diclorometano anhidro (310 ml) se agitó durante 0,5 horas a 25°C bajo una atmósfera de Ar. La mezcla se enfrió a 0°C, y se burbujeó cloruro de hidrógeno gaseoso a través de la mezcla durante 1,5 horas. La mezcla se vertió en un baño de hielo (150 g), y la mezcla bifásica resultante se agitó durante 1 hora a entre 0 y 5°C. La fase orgánica se recogió y se lavó con agua fría (2 x 100 ml), solución de bicarbonato sódico al 8% (100 ml), y agua (100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro (15 g), y se filtró. El filtrado resultante entonces se concentró a presión reducida a 30°C. El residuo resultante (16,3 g) se disolvió en n-heptano (33 ml), se enfrió a 0°C, y se sembró con (\pm)-9-cloro-trans-hexahidrocannabinol (0,01 g). La mezcla resultante se agitó entonces a 0°C durante 5 horas, se enfrió a -15°C, y se agitó a -15°C durante 60 horas. La mezcla se filtró y los sólidos resultantes se lavaron con n-heptano frío (14 ml). Los sólidos se secaron entonces a presión reducida a 50°C para proporcionar (\pm)-9-cloro-trans-hexahidrocannabinol. Rendimiento: 5,7 g; 32,7%. El análisis (HPLC) del (\pm)-9-cloro-trans-hexahidrocannabinol indicó que tenía una pureza del 95,2%. Una muestra analítica, recristalizada a partir de heptano, tenía un punto de fusión de entre 89 y 90°C. La pureza (HPLC) del mismo análisis fue del 99,6%.

30 Rotación óptica: $[\alpha]_D^{20}$ 0,0° (c = 0,53, CHCl_3).
La ^1H NMR concordaba con la estructura.
 ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13,9; 19,1; 22,4; 24,2; 27,6; 30,4; 31,3; 31,5; 34,1; 35,3; 42,0; 44,8; 48,7; 72,6; 76,7; 107,7; 108,9; 110,0; 142,8; 154,5; 155,0.

35 [0172] El patrón de difracción de rayos-x en polvo del (\pm)-9 β -Cl-HHC cristalino presentaba picos característicos expresados en grados 2θ a aproximadamente 7,5; 11,2; 13,3; 14,9; 15,4; 15,9; 19,4; 19,7; 20,0 y 22,5.

40 [0173] Preparación de (\pm)- Δ^9 -THC: Una mezcla de tert-amilato de potasio (6,6 g), (\pm)-9-cloro-trans-hexahidrocannabinol (5,7 g, 16,2 mmol) y tolueno anhidro (280 ml) se agitó durante 75 minutos a 65°C. La mezcla se enfrió a 25°C y se vertió en agua helada (100 g). La fase orgánica resultante se recogió y se lavó con agua fría (2 x 100 ml), bicarbonato sódico al 7%, y agua (2 x 100 ml). La fase orgánica entonces se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante (5,35 g) se disolvió en n-heptano (3,4 ml), se enfrió a 0°C, y se sembró con (\pm)- Δ^9 -THC (0,01 g). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 5 horas, se enfrió a -15°C, y se agitó a -15°C durante 60 horas. La mezcla se filtró y los sólidos resultantes se lavaron con n-heptano frío (4 ml). Los sólidos entonces se secaron a presión reducida a 50°C para proporcionar (\pm)- Δ^9 -THC. Rendimiento: 3,3g, 64,7%. El análisis (HPLC) del producto indicó que tenía una pureza del 97,23%.

5.17. Ejemplo 17: Purificación de (\pm)- Δ^9 -THC (no forma parte de la invención)

50 [0174] Preparación de *m*-nitrobencenosulfonato de (\pm)- Δ^9 -THC: Una mezcla del segundo residuo de (\pm)- Δ^9 -THC crudo del Ejemplo 14 (20,0 g; 7,52 g de (\pm)- Δ^9 -THC), cloruro de 3-nitrobencenosulfonilo (14,5 g, 65,4 mmol), trietilamina (9,7 g) y diclorometano (300 ml) se agitó a 25°C durante 1 hora. La mezcla resultante entonces se trató con agua fría (200 ml). La fase orgánica resultante se recogió y se lavó secuencialmente con HCl 10% (80 ml), agua (100 ml), NaHCO_3 5% (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica entonces se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado resultante se concentró a presión reducida para proporcionar 25,8 g de un primer residuo de *m*-nitrobencenosulfonato de (\pm)- Δ^9 -THC crudo. El análisis (HPLC) del primer residuo de *m*-nitrobencenosulfonato de (\pm)- Δ^9 -THC crudo indicó que tenía una pureza del 42,9 % en peso.

60 [0175] El primer residuo de *m*-nitrobencenosulfonato de (\pm)- Δ^9 -THC crudo se disolvió en isopropanol (95 ml) a 50°C. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente, se sembró con *m*-nitrobencenosulfonato de (\pm)- Δ^9 -THC cristalino en polvo, se enfrió a 0°C, y se agitó durante 12 horas a 0°C. La mezcla resultante se filtró y los sólidos resultantes se lavaron con heptano frío (65 ml). Los sólidos entonces se secaron a presión reducida para proporcionar 10,3 g de un segundo residuo de *m*-nitrobencenosulfonato de (\pm)- Δ^9 -THC crudo como un sólido amarillo. El análisis (HPLC) del segundo residuo de *m*-nitrobencenosulfonato de (\pm)- Δ^9 -THC crudo indicó que tenía una pureza del 79,1 %.

[0176] El segundo *m*-nitrobenzenosulfonato de (\pm)- Δ^9 -THC crudo (10,0 g) se disolvió en diclorometano (13 ml), y la solución resultante se adicionó a un recipiente de destilación equipado con una columna Vigreux de 10 cm y un puerto de adición. Los contenidos del recipiente de destilación se destilaron a continuación mientras se adicionaba continuamente isopropanol (40 ml) a la mezcla gota a gota a través del puerto de adición. La destilación se detuvo cuando la temperatura de los vapores en la cabeza de la columna alcanzó 82,4 °C. Los contenidos del recipiente de destilación se enfriaron a entre 0°C y 5°C, y la suspensión resultante se agitó durante 12 horas a entre 0°C y aproximadamente 5°C. La suspensión se filtró, y los sólidos resultantes se lavaron con heptano frío (22 ml). Los sólidos entonces se secaron a a presión reducida para proporcionar *m*-nitrobenzenosulfonato de (\pm)- Δ^9 -THC cristalino. Rendimiento: 7,0 g, 59%. El análisis (HPLC) del producto indicó que tenía una pureza del 99,0%. Punto de fusión: entre 105 y 107°C.

[0177] Patrón de difracción de rayos x en polvo: se observaron picos característicos expresados en grados 2 θ en aproximadamente 9,3; 10,6; 12,5; 15,2; 18,7; 19,3; 21,2 y 22,9.

[0178] Preparación de (\pm)- Δ^9 -THC: Una mezcla del *m*-nitrobenzenosulfonato de (\pm)- Δ^9 -THC cristalino (4,5 g, 7,5 mmol), NaOH 50% (5,3 g), y metanol (110 ml) se agitó a 50°C durante aproximadamente entre 1 y 2 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla enfriada entonces se trató con agua fría (1 x 150 ml) seguida por un tratamiento con HCl 10% hasta que el pH resultó de aproximadamente 7. La mezcla resultante se extrajo con heptano (3 x 75 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ 7% (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado resultante entonces se concentró a presión para proporcionar 2,5 g de (\pm)- Δ^9 -THC crudo. El análisis (HPLC) del producto crudo indicó que contenía un 92,6 % en peso de (\pm)- Δ^9 -THC.

[0179] El (\pm)- Δ^9 -THC crudo se disolvió en heptano (5 ml) a 40°C. La solución resultante se enfrió a 0°C, se sembró con (\pm)- Δ^9 -THC cristalino en polvo, y se agitó durante 12 horas a -15°C. La mezcla resultante se filtró y los sólidos resultantes se lavaron con heptano frío (3,5 ml). Los sólidos entonces se secaron a presión reducida para proporcionar (\pm)- Δ^9 -THC como cristales blanquecinos. Rendimiento: 2,1 g, 74%. El (\pm)- Δ^9 -THC cristalino era estable a 25°C en presencia de aire e iluminación de laboratorio. El análisis (HPLC) del producto indicó que tenía una pureza del 99,0%. Una muestra analítica que fue recristalizada a partir de hexano tenía un punto de fusión de entre 65° y 66°C. Rotación óptica: $[\alpha]_D^{20}$ 0,0° (c = 0,53, CHCl₃).

¹H NMR: Los espectros del producto concordaban con la estructura.

5.18. Ejemplo 18: Preparación de (\pm)- Δ^9 -THC a partir de trans(-)- Δ^9 -THC y trans(+)- Δ^9 -THC

[0180] Una solución de trans(-)- Δ^9 -THC (**1a**) (10 g; 9,35 g de trans(-)- Δ^9 -THC basado en una pureza del 93,5%), trans(+)- Δ^9 -THC (**1b**) del Ejemplo 11 (17,0 g, 8,36 g basado en una pureza del 49,2%) y heptano (28 ml) se enfrió a 0°C, se sembró con (\pm)- Δ^9 -THC (0,02 g), y se agitó durante 5 horas a 0°C. La mezcla resultante se enfrió a -15°C y se agitó durante 48 horas adicionales a -15°C. La mezcla se filtró y los sólidos resultantes se lavaron con n-heptano frío (4 ml). Los sólidos entonces se secaron a presión reducida a 35°C para proporcionar (\pm)- Δ^9 -THC crudo. Rendimiento: 11,4 g, 68%. El análisis (HPLC) del (\pm)- Δ^9 -THC crudo indicó que tenía una pureza del 93,6%.

[0181] El (\pm)- Δ^9 -THC crudo (11,2 g) se disolvió en heptano (15 g) a 50°C, y la mezcla se enfrió con agitación a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 horas, se enfrió a -15°C, y se agitó durante 48 horas adicionales a -15°C. La mezcla se filtró y los sólidos cristalinos resultantes se lavaron con n-heptano frío (4 ml). Los sólidos entonces se secaron a presión reducida a 35°C para proporcionar (\pm)- Δ^9 -THC cristalino. Rendimiento: 9,2 g, 82%. El análisis (HPLC) del (\pm)- Δ^9 -THC cristalino indicó que tenía una pureza del 97,7 %.

5.19. Ejemplo 19: Preparación de (\pm)- Δ^9 -THC Cristalino

[0182] (+)- Δ^9 -THC (2,70g, 2,55 g de trans(+)- Δ^9 -THC basado en una pureza del 94,3%) (obtenido a partir de una cromatografía enantioselectiva de (\pm)- Δ^9 -THC cristalino de acuerdo con lo descrito en el Ejemplo 21) y trans(-)- Δ^9 -THC del Ejemplo 9 (3,36 g, 2,76 g de trans(-)- Δ^9 -THC basado en una pureza del 82,2%) se disolvieron en heptano (9,5 ml). La solución resultante se enfrió a 0°C y se sembró con (\pm)- Δ^9 -THC cristalino (0,01 g). La mezcla resultante se agitó durante 5 horas a 0°C y durante 72 horas a -15°C. La mezcla resultante se filtró y los sólidos resultantes se lavaron con heptano frío (8 ml). Los sólidos entonces se secaron a presión reducida a 35°C para proporcionar (\pm)- Δ^9 -THC cristalino. Rendimiento: 4,4 g, 79,7%. El análisis (HPLC) del producto indicó que tenía una pureza del 98,7%.

5.20. Ejemplo 20: preparación de (\pm)- Δ^9 -THC cristalino

[0183] Se prepararon trans(-)- Δ^9 -THC crudo y trans(+)- Δ^9 -THC crudo mediante procesos descritos en los Ejemplos 9 y 11, respectivamente. Trans(-)- Δ^9 -THC crudo (27,7 g, que contenía 10,0 g de trans(-)- Δ^9 -THC) en 65 ml de heptano y trans(+)- Δ^9 -THC crudo (24,3 g; que contenía 10,0 g de trans(+)- Δ^9 -THC), 50% y heptano (315 ml) se mezcló con una solución cáustica metanólica que contenía un cáustico al 50% (33 g), agua (16,5 ml) y metanol (190 ml) durante 20 minutos a 25°C. La fase (inferior) cáustica metanólica púrpura resultante se recogió, y la fase orgánica se mezcló nuevamente con una solución metanólica cáustica que contenía cáustico al 50% (33 g), agua (16,5 ml) y metanol (190

ml) durante 20 minutos a 25°C. La fase metanólica cáustica resultante se recogió, y las fases metanólicas cáusticas combinadas se trataron lentamente con una solución al 10% de ácido cítrico en agua (545 g). La mezcla amarilla resultante entonces se extrajo con heptano (200 g). La fase orgánica resultante se recogió y se lavó con agua (150 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se filtró. El filtrado resultante se secó por destilación azeotrópica y se concentró a presión reducida. El aceite rojo resultante (41,76 g) se disolvió en heptano (57 g), se enfrió a 0°C, y se sembró con 100 mg de (±)-Δ⁹-THC cristalino. La mezcla resultante se enfrió a -15°C y se agitó a -15°C durante 12 horas. La mezcla resultante se filtró por succión y los sólidos se lavaron con heptano frío (3 x 10 ml). Se dejó que los sólidos amarillos resultantes se secaran bajo succión para proporcionar 12,45 g de (±)-Δ⁹-THC crudo.

[0184] El (±)-Δ⁹-THC crudo (12,45 g) se disolvió en heptano (25 ml) a 50°C, y la solución resultante se enfrió a -10°C durante entre 2 y 3 horas. La mezcla resultante se filtró por succión y los sólidos se lavaron 3 veces con heptano frío (10, 10, y 20 ml). Los sólidos entonces se dejaron secar bajo succión para proporcionar (±)-Δ⁹-THC como cristales blancos. Rendimiento: 8,70 g; rendimiento del 14% (basado en olivetol); rendimiento del 44% basado en (-)-Δ⁹-THC y (+)-Δ⁹-THC. El análisis (HPLC) del (±)-Δ⁹-THC cristalino indicó que tenía una pureza del 96,45%.

5.21. Ejemplo 21: resolución de trans(-)-Δ⁹-THC y trans(+)-Δ⁹-THC a partir de (±)-Δ⁹-THC

[0185] Se eluyó (±)-Δ⁹-THC (2,00 g, 97,7% de pureza) por cromatografía flash en una columna Merck (210 x 50 mm) utilizando Chiralpak® AD™ 20 μm quiral (Daicel, Tokio, Japón) como fase estacionaria (capacidad de carga 500 mg por inyección, UV a 228 nm) y n-heptano:2-propanol (95:5 (v:v)) como fase móvil a un caudal de 200 ml/min a entre 20° y 25°C. Las fracciones en las que se observó sólo trans(-)-Δ⁹-THC se combinaron, y los volátiles se eliminaron utilizando un evaporador rotatorio a entre 35° y 40°C para proporcionar trans(-)-Δ⁹-THC (**1a**). Rendimiento: 0,89 g; 89%. El análisis del producto (HPLC) indicó que tenía una pureza de por lo menos el 99,9%, es decir, no se detectaron otros cannabinoides.

5.22. Ejemplo 22: resolución de trans(-)-Δ⁹-THC y trans(+)-Δ⁹-THC a partir de (±)-Δ⁹-THC

[0186] (±)-Δ⁹-THC cristalino del Ejemplo 15 (3,8 g) se disolvió en 8 ml de mezcla de heptano:2-propanol (95:5 (v:v)). La solución resultante se inyectó en una columna (Varian) de acero inoxidable de tipo "Load and Lock" de 2 pulgadas rellena con sílice modificada quiral Chiralpak® AD (Chiral Technologies, Inc. Exton, PA). La elución se llevó a cabo bajo condiciones isocráticas con una solución de heptano:isopropanol (95:5 (v:v)) a una temperatura de aproximadamente 25°C y un caudal de 250 ml de eluyente/min. La detección de compuestos en el eluyente se realizó por absorción de UV a 235 nm.

[0187] El trans(+)-Δ⁹-THC se eluyó en primer lugar, y los eluyentes de trans(+)-Δ⁹-THC combinados se concentraron a presión reducida para proporcionar 1,5 g de trans(+)-Δ⁹-THC (**1b**) como un aceite amarillo rojizo.

[0188] El trans(-)-Δ⁹-THC se eluyó después del trans(+)-Δ⁹-THC, y los eluyentes de trans(-)-Δ⁹-THC combinados se concentraron a presión reducida para proporcionar trans(-)-Δ⁹-THC (**1a**) como un aceite viscoso espeso de color amarillo rojizo. Rendimiento: 1,4 g. El análisis (HPLC) del producto de trans(-)-Δ⁹-THC indicó que tenía una pureza del 99,4%.

5.23. Ejemplo 23: resolución de trans(-)-Δ⁹-THC y trans(+)-Δ⁹-THC a partir de (±)-Δ⁹-THC

[0189] (±)-Δ⁹-THC cristalino del Ejemplo 13 (aproximadamente 2,0 g) se disolvió en aproximadamente 26 ml de mezcla de 95:5 heptano:IPA (v:v) para proporcionar una solución al 10% en peso. Una porción de la solución al 10% (aproximadamente 5g) se inyectó en una columna (Merck) de acero inoxidable de 220 x 50 mm rellena con sílice modificada quiral Chiralpak® AD 20 μm (Daicel, Tokio, Japón). La elución se llevó a cabo bajo condiciones isocráticas con una solución de disolvente heptano:2-propanol (95:5 (v:v)) a aproximadamente 25°C y con un caudal de 200 ml de eluyente /min. La detección de productos en el eluyente se efectuó por medio de absorción de UV a 228 nm. La elución de las porciones restantes de la solución al 10% se llevó a cabo en aproximadamente 3 x 5 g muestras, tal como se ha descrito anteriormente.

[0190] Las fracciones que contenían (+)-Δ⁹-THC se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (+)-Δ⁹-THC como un aceite amarillo rojizo. Rendimiento: 1,0 g. El análisis (HPLC) del aceite indicó que tenía una pureza del 97,0%.

[0191] Las fracciones que contenían trans(-)-Δ⁹-THC se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar trans(-)-Δ⁹-THC (**1a**) como un aceite espeso viscoso de color amarillo rojizo. Rendimiento: 1,0 g. El análisis (HPLC) del producto indicó que tenía una pureza del 99,9%.

[0192] El producto se almacenó en un congelador y se protegió de la luz y el oxígeno.

REIVINDICACIONES

1. Método para preparar (\pm) - Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino, que comprende:
- 5 permitir que trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol y trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalicen a partir de una primera composición que comprende trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol, trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol, y un disolvente orgánico no polar para proporcionar (\pm) - Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino, en donde la primera composición se obtuvo:
- 10 (1) convirtiendo (-)-p-ment-2,8-dien-1-ol en trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol
- (i) agitando una mezcla de olivetol, cloruro de cinc y diclorometano anhidro a 40°C durante una hora, adicionando una solución del (-)-p-ment-2,8-dien-1-ol y diclorometano anhidro gota a gota durante 1 hora a 40°C a la mezcla agitada que contiene olivetol, y agitando la mezcla resultante durante unos 40 minutos adicionales a 40°C,
- 15 (ii) enfriando la mezcla a -10°C, adicionando una solución de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ en diclorometano anhidro gota a gota durante 1 hora a -10°C, y agitando la mezcla durante 30 minutos a -10°C, y
- (iii) adicionando agua fría, agitando la mezcla bifásica resultante durante 20 minutos a 0°C, y aislando el trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol crudo de la fase orgánica;
- 20 (2) formando una composición bifásica que comprende (i) una primera fase orgánica, y (ii) una fase alcohólico-cáustica que contiene el trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol crudo resultante de la etapa (1) y trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol;
- (4) separando el Δ^9 -tetrahidrocannabinol de la fase resultante que contiene el Δ^9 -tetrahidrocannabinol; y
- 25 (5) haciendo entrar en contacto el Δ^9 -tetrahidrocannabinol de la etapa (4) con un disolvente orgánico no polar para formar la primera composición.
2. Método para preparar (\pm) - Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino, que comprende:
- 30 permitir que trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol y trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalicen a partir de una primera composición que comprende trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol, trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol, y un disolvente orgánico no polar para proporcionar (\pm) - Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino, en donde la primera composición se obtuvo:
- 35 (1) convirtiendo una mezcla *cis/trans* de (+)-p-ment-2,8-dien-1-ol en trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol haciendo reaccionar la mezcla *cis/trans* de (+)-p-ment-2,8-dien-1-ol con olivetol en presencia de un catalizador ácido y un agente deshidratante;
- (2) formando una composición bifásica que comprende (i) una primera fase orgánica, y (ii) una fase alcohólico-cáustica que contiene el trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol crudo resultante de la etapa (1) y trans-
- 40 (+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol;
- (4) separando el Δ^9 -tetrahidrocannabinol de la fase resultante que contiene el Δ^9 -tetrahidrocannabinol; y
- (5) haciendo entrar en contacto el Δ^9 -tetrahidrocannabinol de la etapa (4) con un disolvente orgánico no polar para formar la primera composición.
- 45 3. Método de la reivindicación 2, en el que el catalizador ácido es ácido para-toluensulfónico o $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.
4. Método para preparar (\pm) - Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino, que comprende:
- 50 permitir que trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol y trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalicen a partir de una primera composición que comprende trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol, trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol, y un disolvente orgánico no polar para proporcionar (\pm) - Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino, en donde la primera composición se obtuvo:
- 55 (1) convirtiendo (\pm) -p-ment-2,8-dien-1-ol en trans- (\pm) - Δ^9 -tetrahidrocannabinol
- (i) agitando una mezcla de olivetol, cloruro de cinc y diclorometano anhidro a 40°C durante una hora, adicionando una solución del (\pm) -p-ment-2,8-dien-1-ol y diclorometano anhidro gota a gota durante 1 hora a 40°C a la mezcla agitada que contiene olivetol, y agitando la mezcla resultante durante unos 40 minutos adicionales a 40°C,
- 60 (ii) enfriando la mezcla a -10°C, adicionando una solución de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ en diclorometano anhidro gota a gota durante 1 hora a -10°C, y agitando la mezcla durante 30 minutos a -10°C, y
- (iii) adicionando agua fría, agitando la mezcla bifásica resultante durante 20 minutos a 0°C, y aislando el trans- (\pm) - Δ^9 -tetrahidrocannabinol crudo de la fase orgánica;

- (2) formando una composición bifásica que comprende (i) una primera fase orgánica, y (ii) una fase alcohólico-cáustica que contiene el trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol crudo resultante de la etapa (1);
 (4) separando el Δ^9 -tetrahidrocannabinol de la fase resultante que contiene el Δ^9 -tetrahidrocannabinol; y
 (5) haciendo entrar en contacto el Δ^9 -tetrahidrocannabinol de la etapa (4) con un disolvente orgánico no polar para formar la primera composición.
- 5
5. Método para preparar (±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino de la reivindicación 2, en donde la etapa (1) se sustituye por la siguiente etapa (1):
- 10 (1) hacer reaccionar (-)-cannabidiol con un ácido de Lewis en un disolvente inerte bajo condiciones anhidras, en el trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol crudo utilizado en la etapa (2).
6. Método de la reivindicación 5, en el que el ácido de Lewis es $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.
- 15 7. Método para preparar (±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino de la reivindicación 1, en donde la etapa (1) se sustituye por la siguiente etapa (1):
- 20 (1) adicionar una solución de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ en diclorometano anhidro gota a gota con agitación durante 1 hora a una solución de (+)-cannabidiol en diclorometano anhidro a -5°C , agitar la mezcla resultante durante 1,5 horas a -5°C , adicionar la mezcla a una mezcla de hielo y NaHCO_3 al 7%, y aislar de la fase orgánica el trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol crudo utilizado en la etapa (2).
- 25 8. Método para preparar (±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino de la reivindicación 4, en donde la etapa (1) se sustituye por la siguiente etapa (1):
- 30 (1) adicionar una solución de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ en diclorometano anhidro gota a gota con agitación durante 1 hora a una solución de (±)-cannabidiol en diclorometano anhidro a -5°C , agitar la mezcla resultante durante 1,5 horas a -5°C , adicionar la mezcla a NaHCO_3 al 7%, y aislar de la fase orgánica el trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol crudo utilizado en la etapa (2).
- 35 9. Método para preparar (±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino de la reivindicación 1, en donde la etapa (1) se sustituye por la siguiente etapa (1):
- (1) hacer reaccionar (+)- Δ^8 -tetrahidrocannabinol con HCl seguida por una deshidrocloración en el trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol crudo utilizado en la etapa (2).
- 40 10. Método para preparar (±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino de la reivindicación 2, en donde la etapa (1) se sustituye por la siguiente etapa (1):
- (1) hacer reaccionar (-)- Δ -tetrahidrocannabinol con HCl seguida por una deshidrocloración, en el trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol crudo utilizado en la etapa (2).
- 45 11. Método para preparar (±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino de la reivindicación 4, en donde la etapa (1) se sustituye por la siguiente etapa (1):
- (1)
- (i) agitar una mezcla de (±)- Δ^8 -tetrahidrocannabinol, cloruro de cinc, y diclorometano anhidro durante 0,5 horas a 25°C bajo una atmósfera de Ar, enfriar la mezcla a 0°C , burbujear cloruro de hidrógeno gaseoso a través de la mezcla durante 1,5 horas, verter la mezcla en un baño de hielo y agitar la mezcla bifásica resultante durante 1 hora a entre 0 y 5°C , aislar el (±)-9-cloro-trans-hexahidrocannabinol resultante de la fase orgánica, (ii) agitar una mezcla del (±)-9-cloro-trans-hexahidrocannabinol aislado con tert-amilato de potasio y tolueno anhidro durante 75 minutos a 65°C , enfriar la mezcla y verterla en agua helada, y aislar de la fase orgánica el trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol crudo resultante utilizado en la etapa (2).
- 50
- 55 12. Método para preparar (±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino de la reivindicación 4, en donde la etapa (1) se sustituye por la siguiente etapa (1):
- (1) hacer reaccionar citral con olivetol en presencia de un ácido de Lewis, en el trans-(±)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol crudo utilizado en la etapa (2).
- 60
13. Método para preparar una composición de trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol, que comprende:

permitir que una composición que comprende (\pm)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol y un disolvente de elución se separen en una fase estacionaria quiral para proporcionar una composición de trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol, o

una composición de trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol, que comprende:

5

permitir que una composición que comprende (\pm)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol y un disolvente de elución se separen en una fase estacionaria quiral para proporcionar una composición de trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol,

10

en donde el (\pm)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol se obtiene a partir de (\pm)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino, y en donde el (\pm)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol cristalino se obtiene por el método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

14.

Método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol está presente en la primera composición en una cantidad de entre 0,75 y 1,25 equivalentes molares, preferentemente de entre 0,9 y 1,1 equivalentes molares, más preferentemente de entre 0,95 y 1,05 equivalentes molares e incluso más preferentemente de 1 equivalente molar por equivalente molar de trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol.

15

15.

Método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que el (\pm)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol comprende por lo menos un 95%, preferentemente por lo menos un 98%, más preferentemente por lo menos un 99% en peso de trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol y trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol sobre la base de la cantidad total de cannabinoides.

20

16.

Método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que el disolvente orgánico no polar es un hidrocarburo (C₄-C₁₀)alifático de cadena ramificada o de cadena lineal, un hidrocarburo (C₄-C₁₀)cicloalifático, o cualquier mezcla de los mismos, en donde el hidrocarburo de cadena lineal o de cadena ramificada es preferentemente pentano, hexano, heptano, isooctano, o cualquier mezcla de los mismos, y es más preferentemente n-heptano.

25

17.

Composición bifásica resultante de la etapa (2) del método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

30

18.

Composición que comprende trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol, trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol, un disolvente orgánico inmiscible en agua, un alcohol miscible en agua, agua, y un hidróxido de metal alcalino, en donde el trans-(-)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol está presente en una cantidad de 0,75 a 1,25 equivalentes molares por equivalente molar de trans-(+)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol.