

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 622 582**

51 Int. Cl.:

C07D 311/80 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

A61K 31/352 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.11.2009 PCT/US2009/062998**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.05.2010 WO10051541**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.11.2009 E 09824226 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.02.2017 EP 2352497**

54 Título: **Proceso para la preparación de ésteres de delta-9-THC-aminoácido**

30 Prioridad:

31.10.2008 US 110165 P

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

06.07.2017

73 Titular/es:

**UNIVERSITY OF MISSISSIPPI (100.0%)
100 Barr Hall. P.O. Box 1848
University Mississippi 38677-1848, US**

72 Inventor/es:

**ELSOHLY, MAHMOUD, A.;
GUL, WASEEM;
REPKA, MICHAEL, A. y
MAJUMDAR, SOUMYAJIT**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 622 582 T3

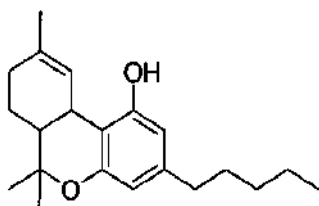
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Proceso para la preparación de ésteres de delta-9-THC-aminoácido

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un método para la preparación de ésteres de delta-9-THC-aminoácido.

10 **Antecedentes de la invención**

I: Estructura del Δ^9 -Tetrahidrocannabinol (THC)

El Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC, I) es el principal principio activo de la planta *Cannabis sativa* (marihuana) y es responsable de la mayoría de los efectos farmacológicos. El hombre ha usado la planta (que incluye numerosos cannabinoides) desde la antigüedad para fines medicinales así como por sus propiedades intoxicantes. Aunque la marihuana es conocida principalmente como una droga de abuso, los presentes inventores creen que hay importantes propiedades farmacológicas del componente activo THC que se podrían dirigir a efectos terapéuticos específicos, dado el mecanismo de liberación apropiado. Hasta la fecha, las aplicaciones clínicas más prometedoras aprobadas por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) son para el control de náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia y para la estimulación del apetito de pacientes con SIDA que padecen anorexia y síndrome de debilitamiento [1, 2].

El THC, sin embargo, demuestra otras actividades biológicas que se prestan a posibles aplicaciones terapéuticas adicionales. Estas incluyen glaucoma [3], migrañas [4, 5], convulsiones epilépticas/espasticidad [6, 7], ansiedad [8] y síntomas de la abstinencia de dependencias químicas. Asimismo, más recientemente, el THC está siendo reconocido cada vez más como analgésico [1, 2, 6, 7]. Debido a estas prometedoras actividades biológicas, el THC tiene potencial para múltiples usos médicos.

Desafíos en la administración sistémica del THC:

Las formulaciones parenterales investigadas incluyen una preparación [9] intramuscular y una forma farmacéutica intravenosa (ninguna de las cuales ha sido aprobada por la FDA). Los inyectables presentan numerosos problemas en cuanto a que son invasivos y requieren asistencia profesional y, por tanto, en muchos casos se excluye la automedicación. Además, estas vías parenterales son objeto de abuso.

Por tanto, continúa la búsqueda de un sistema de administración no parenteral para el THC. Las características físico-químicas del THC, como muchos otros agentes lipófilos, presenta desafíos importantes para los científicos dedicados a la administración de fármacos. El valor de log P (logaritmo del coeficiente de reparto octanol/agua) del THC es de aproximadamente 4,0, lo que indica que es un compuesto altamente lipófilo. Por consiguiente, la solubilidad del THC en los fluidos gastrointestinales y el reparto desde las membranas intestinales a la circulación sistémica estarían severamente limitados. Además, el THC es metabolizado rápidamente por las enzimas hepáticas CYP 450 al metabolito 11-hidroxi (11-OH-THC), que es responsable de efectos secundarios indeseados del THC [9, 10]. Los niveles en plasma sanguíneo deseados están en el rango de 10 ng/ml - suficiente para proporcionar un efecto terapéutico sin la producción de un máximo significativo (> 100 ng/ml) [11, 12]. La escasa estabilidad gastrointestinal del THC dificulta además la absorción oral. Estos factores actúan conjuntamente para minimizar la disponibilidad sistémica del THC tras la administración peroral, la ruta de administración más preferente, y constituye la base de uno de los principales problemas llevado a debate público por los partidarios del uso medicinal de la marihuana: el hecho de que la formulación de gelatina blanda actualmente disponible es cara y carece de consistencia en cuanto a sus efectos terapéuticos y perfiles farmacocinéticos. Es significativo señalar, sin embargo, que la única forma farmacéutica del THC aprobada actualmente por la FDA es la cápsula oral de gelatina blanda (Marinol®).

Teniendo en cuenta los desafíos en cuanto al metabolismo y la absorción intestinal, se han realizado esfuerzos por administrar el THC por vía nasal al igual que por vía inhalatoria [13, 15]. En un reciente estudio farmacocinético de fase I [16] realizado por GW Pharmaceuticals, GB, se han ensayado extractos basados en cannabis por tres vías de administración diferentes; sublingual, bucal y orofaríngea. La formulación se administró en forma de gotas sublinguales así como de pulverización sublingual de acción bombeada (PASS). En este estudio, se comunicó que la administración bucal del tratamiento de ensayo PASS dio como resultado un T_{max} posterior pero una mayor C_{max}

cuando se comparó con las vías sublingual y orofaríngea. Sin embargo, se comunicó que el ABC era máxima tras la administración por vía orofaríngea. La baja biodisponibilidad (medida en términos del ABC) tras la administración bucal, en comparación con las vías sublingual y orofaríngea, lo más probable es que esté relacionada con la dificultad para pulverizar sobre el interior de la mejillas y la pérdida consiguiente de la pulverización.

5 Si bien prometedoras, las vías nasal y orofaríngea conllevan muchos problemas. La irritación potencial y el daño irreversible a la acción ciliar de la cavidad nasal por la aplicación crónica de formas farmacéuticas nasales, y la gran variabilidad inter-sujetos e intra-sujeto en la secreción mucosa de la mucosa nasal podrían influir significativamente en la absorción del fármaco desde este sitio. Asimismo, la vía de administración inhalatoria posee también características de abuso. Además, las formulaciones de pulverización del THC han mostrado que tienen un efecto adverso de irritación de la garganta relacionado con la forma farmacéutica [16]. Otras vías no parenterales examinadas incluyen la sublingual [17], la rectal [17-20] y la vaginal [21].

El documento GB 1313977 divulga un derivado de tetrahidrocannabinol, en el que el hidrógeno del grupo hidroxilo está sustituido, por ejemplo, por C(O)CH₂(CH₂)₂N(C₂H₅)₂.

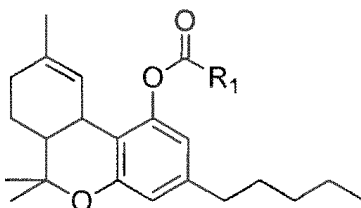
15 Elsohly et al. se refieren en *Pharmacology Biochemistry & Behaviour*, 1991, vol. 40, páginas 497 a 502, entre otras, a un método de reacción del delta-9-tetrahidrocannabinol con ácido succínico para dar el hemisuccinato de delta-9-tetrahidrocannabinol.

Zitko et al. describen en *Science*, 1972, vol. 177, páginas 442 a 44, ésteres solubles en agua de tetrahidrocannabinol.

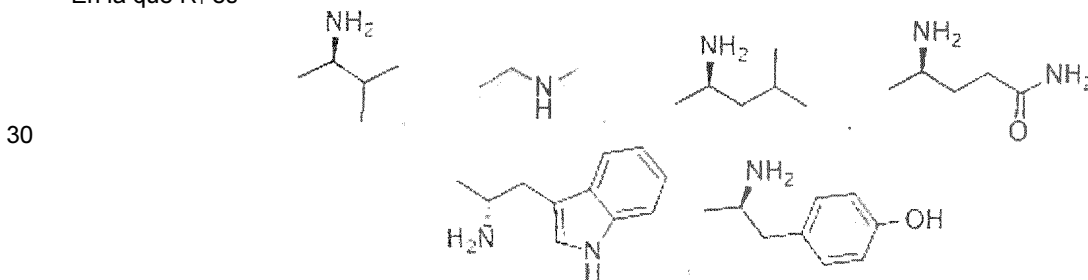
20 El documento US 4 933 363 divulga ésteres de tetrahidrocannabinol, tales como el éster alaninato.

Sumario de la invención:

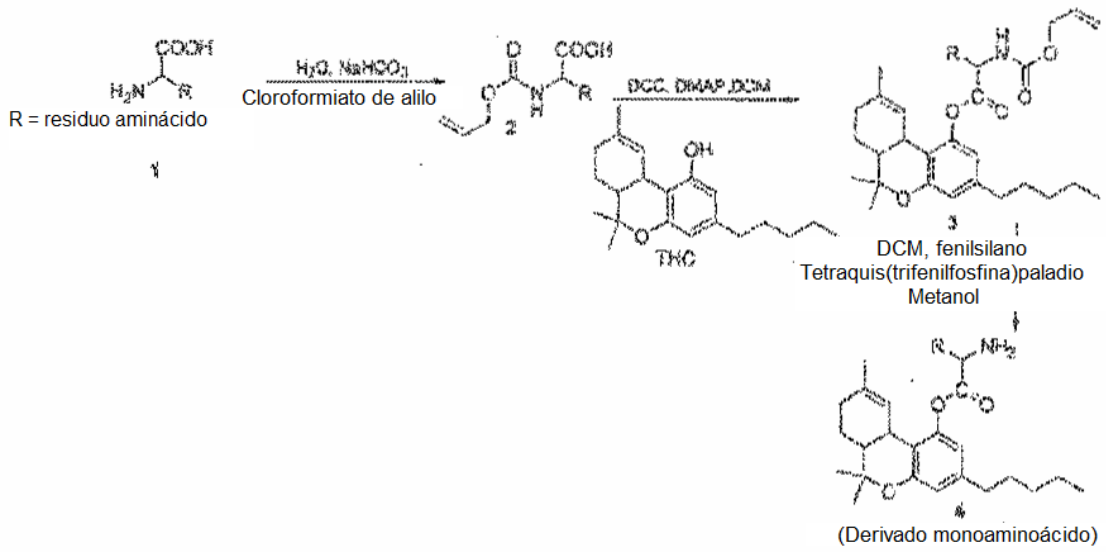
25 La presente invención se refiere a un método para la preparación de un compuesto éster Δ⁹-tetrahidrocannabinol-aminoácido de fórmula:



En la que R₁ es



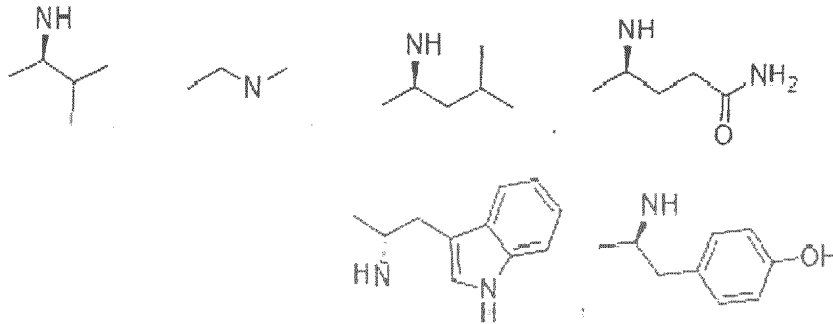
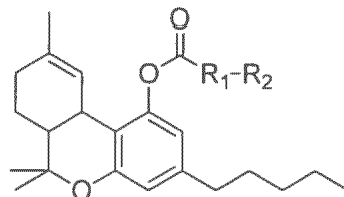
con un método tal como se muestra en el siguiente esquema I



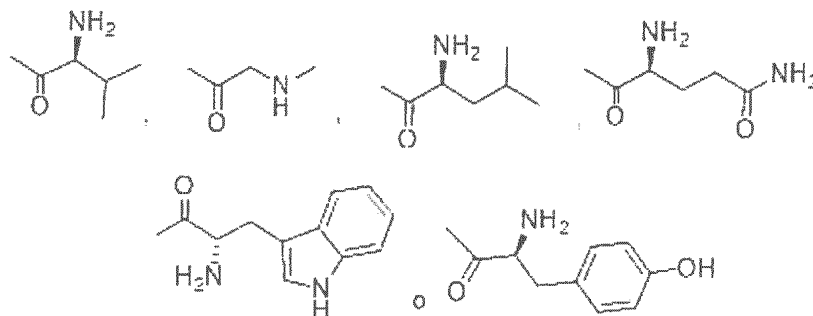
que comprende las etapas de:

- 5 1) preparar el derivado formiato de alilo del aminoácido,
- 2) hacer reaccionar el derivado formiato de alilo del aminoácido con el THC y
- 3) desproteger el THC-derivado formiato de alilo del aminoácido. Además, la presente invención se refiere a un método para la preparación de un compuesto éster Δ^9 -tetrahidrocannabinol-aminoácido de fórmula:

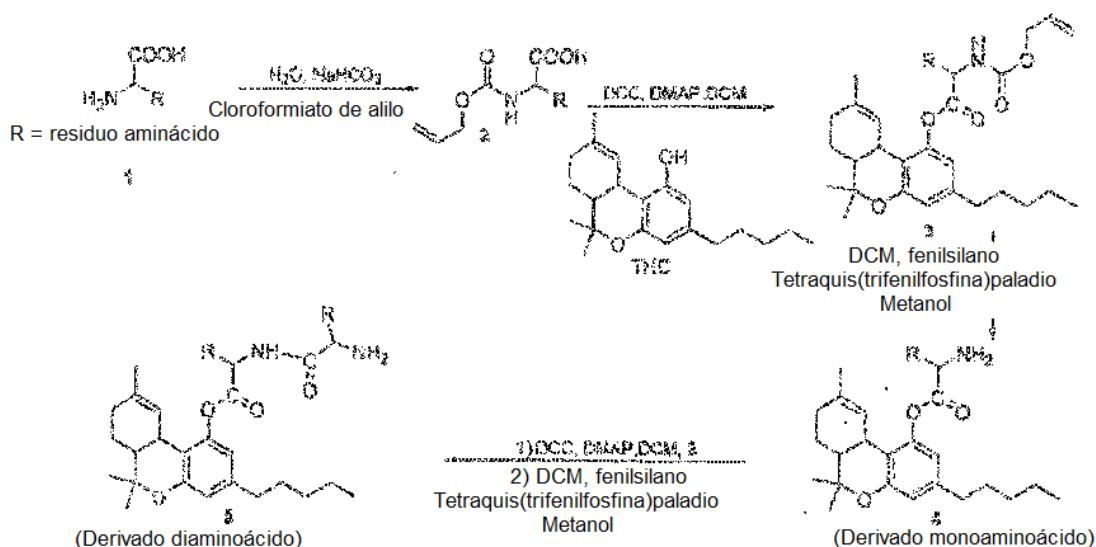
10 En la que R₁ es



15 En la que R₂ es



y en la que los restos R₁ y R₂ están unidos entre sí para formar un enlace peptídico con un método tal como se muestra en el siguiente esquema I



5

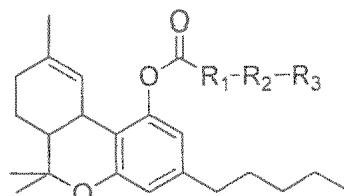
que comprende las etapas de:

- 1) preparar el derivado formiato de alilo del aminoácido,
- 2) hacer reaccionar el derivado formiato de alilo del aminoácido con el THC, 3) desproteger el THC-derivado formiato de alilo del aminoácido,
- 4) hacer reaccionar el derivado formiato de alilo del segundo aminoácido con el THC-aminoácido y
- 5) desproteger el derivado formiato de alilo para generar el derivado diaminoácido del THC.

10

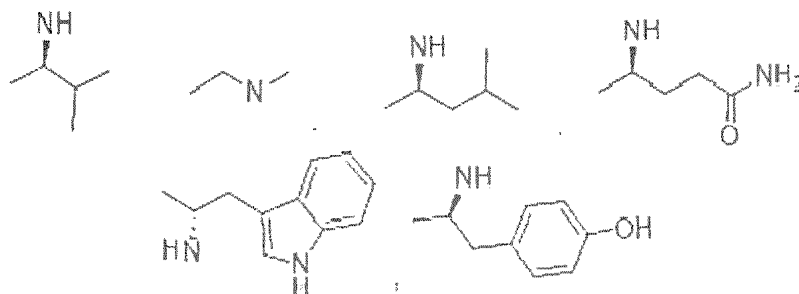
Asimismo, la presente invención se refiere a un método para la preparación de un compuesto éster Δ^9 -tetrahidrocannabinol-aminoácido de fórmula:

15



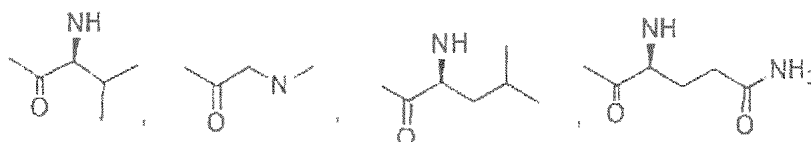
En la que R₁ es

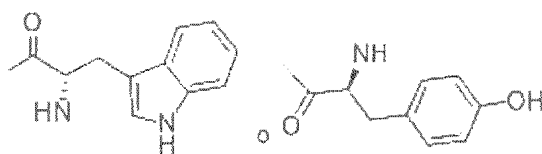
20



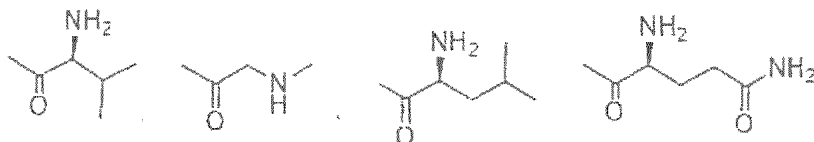
En la que R₂ es

25

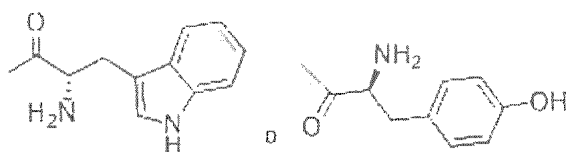




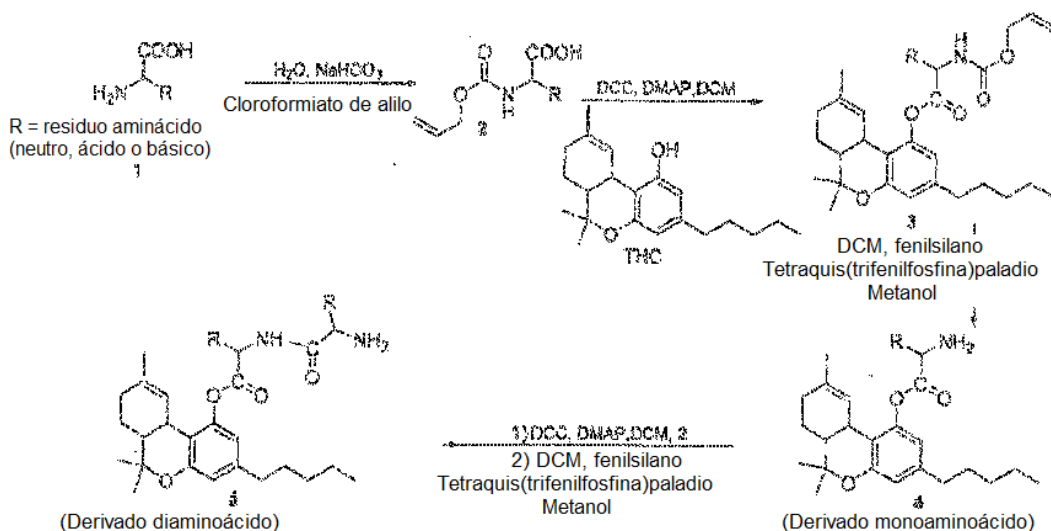
En la que R₃ es



5



10 en la que los restos R₁ y R₂ y los restos R₂ y R₃ están unidos entre sí para formar un enlace peptídico, con un método tal como se muestra en el siguiente esquema I



que comprende las etapas de:

- 15 1) preparar el derivado formiato de alilo del aminoácido,
- 2) hacer reaccionar el derivado formiato de alilo del aminoácido con el THC, 3) desproteger el THC-derivado formiato de alilo del aminoácido,
- 4) hacer reaccionar el derivado formiato de alilo del segundo aminoácido con el THC-aminoácido,
- 5) desproteger el THC-aminoácido acoplado con el derivado formiato de alilo del aminoácido,
- 20 6) hacer reaccionar el derivado formiato de alilo del tercer aminoácido con el THC-diaminoácido y
- 7) desproteger el derivado formiato de alilo para generar el derivado triaminoácido del THC.

Descripción de la invención

25 En la presente invención se prepararon ésteres de THC-aminoácido como profármacos para el THC mediante acoplamiento del THC con diferentes aminoácidos protegidos con alilo para generar ésteres THC-aminoácido protegido con alilo los cuales, al desprotegerlos, producen ésteres THC-aminoácidos. El THC (Fig. 1) se usa como material de partida para todos los ésteres THC-aminoácido.

30 Breve descripción de las figuras

Figura 1: Representación esquemática de la utilidad del concepto profármaco/sistema TMP. El profármaco (PD), la derivatización del fármaco precursor THC (D), en combinación con el sistema TMP mejora la permeabilidad total. La permeabilidad transbucal y la biorreversión se ilustran mediante flechas. El grosor de la línea representa

el grado y las mayores o menores velocidades de permeabilidad.

Figura 2: LC/MS del compuesto 6 (modo positivo) M+H = 414

Figura 3: Picos representativos en espectroscopía de carbono para el compuesto 6

Figura 4: Análisis GC/MS del producto de hidrólisis del compuesto 6 que confirma un derivado de Δ^9 -THC.

5

Figura 5: LC/MS del compuesto 7 (modo positivo) M+H = 386

Figura 6: LC/MS del compuesto 8 (modo positivo) M+H = 428

Figura 7: HREIMS del compuesto 9 (modo positivo) M+H = 443,29 y M+Na = 465,27

Figura 8: Picos representativos en espectroscopía de carbono para el compuesto 9

10 **Figura 9:** HREIMS del compuesto 10 (modo positivo) M+H = 501,6, M+Na = 523,6 y M+K = 539,3

Figura 10: Picos representativos en espectroscopía de carbono para el compuesto 10

Figura 11: LC/MS del compuesto 11 (modo positivo) M+H = 478,3

Figura 12: HREIMS del compuesto 12 (modo positivo) M+H =

Figura 13: LCMS del compuesto 13 (modo positivo) M+H = 476

15 **Figura 14:** Picos representativos en espectroscopía de carbono para el compuesto 13

Figura 15: LCMS del compuesto 14 (modo positivo) M+NH₄⁺ = 593,7

Figura 16: Picos representativos en espectroscopía de carbono para el compuesto 14

Figura 17: LCMS del compuesto 15 (modo positivo) M+NH₄⁺ = 531,7

Figura 18: Picos representativos en espectroscopía de carbono para el compuesto 15

20

Profármacos del THC:

La modificación química de un agente terapéutico por medio de un diseño de profármacos se ha convertido en una importante herramienta en la administración de fármacos [22-24]. Esta es una de las estrategias más ampliamente aceptada y exitosa para modificar características fisicoquímicas, solubilidad acuosa, estabilidad química y enzimática y permeabilidad mucosal de fármacos candidato mediante uniones de pro-restos apropiados. Un aspecto positivo significativo del enfoque de los profármacos es que no induce ningún cambio en las características, fluidez o estructura de la membrana. Los profármacos se escinden *in vivo* para generar el fármaco activo y el pro-resto inocuo, que es eliminado del cuerpo (Fig. 1).

25

30

Profármacos de aminoácidos:

En la pasada década, los aminoácidos han sido el centro de atención como pro-restos para la derivatización, como profármacos selectivos de transportadores, de moléculas de fármacos hidrófilas [25-31]. También se han publicado algunos estudios que han aprovechado este mecanismo para eludir las proteínas de eflujo [32-35]. Se han notificado también unos pocos estudios que exploran el uso de la derivatización de profármacos basada en un único aminoácido para aumentar la hidrofilia de moléculas lipófilas y mejorar la absorción oral [28, 36-46]. Sin embargo, hasta la fecha, no se ha investigado la administración transbucal de profármacos conjugados con mono-, di- o triaminoácidos de compuestos lipófilos. De hecho, existe una importante falta de datos en la comprensión de las características estructurales y fisicoquímicas de cualquier molécula necesarias para la penetración transbucal. Esta vía de administración contiene un tremendo potencial sin explotar para la administración de muchos agentes terapéuticos con permeabilidad limitada y estabilidad metabólica. Los compuestos cuya biodisponibilidad sistémica está limitada por el metabolismo hepático, como en el caso del THC, necesitarán la preparación de profármacos más permeables, tales como ésteres mono-, di- y triaminoácido que se formularán en formulaciones no orales tales como el sistema de parche de matriz transmucosal (TMP) con una multitud de ventajas. Sin embargo, los profármacos citados anteriormente se podrían incorporar también a un sistema de administración oral y otras composiciones usando técnicas de procesamiento que incluyen, si bien no se limitan a la misma, la extrusión por fusión en caliente para mejorar la biodisponibilidad. Lo más destacado de la presente invención es la capacidad, por primera vez, de preparar ésteres aminoácido de THC, sin influir en la estructura básica del THC.

35

40

45

50

El incremento de la biodisponibilidad del THC, mediante el uso de los profármacos de ésteres aminoácido y la incorporación de estos profármacos en una formulación tal como el parche de matriz transmucosal (TMP), o un sistema de administración oral más eficaz, podría tener una influencia significativa sobre muchos pacientes con enfermedades crónicas, tales como aquellos infectados con el virus del VIH, aquellos sometidos a quimioterapia, así como con otros trastornos conocidos por ser aliviados por el THC, tal como el dolor, la espasticidad y la esclerosis múltiple.

55

Los compuestos farmacológicamente aceptables preparados de acuerdo con la presente invención se pueden usar, por ejemplo, para la fabricación de composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de estados crónicos que se pueden tratar con THC y que contienen una cantidad eficaz de la sustancia activa junto con o mezclada con vehículos orgánicos o inorgánicos, sólidos o líquidos, farmacéuticamente aceptables.

60

Las composiciones farmacéuticas preparadas de acuerdo con la invención son aquellas que son adecuadas para administración enteral, tal como oral, y para administración parenteral, tal como subcutánea, a animales de sangre caliente, especialmente humanos, y que contienen la sustancia farmacológicamente activa sola o junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Un método preferente de uso para las presentes composiciones es mediante

65

un parche transmucosa. La dosificación de la sustancia activa depende de la especie de animal de sangre caliente y de la edad y el trastorno o enfermedad individual que se va a tratar y también del modo de administración.

Profármacos THC-aminoácidos:

- 5 **Análisis computacional de los profármacos de THC basados en aminoácidos:** Basándose en descubrimientos previos, se utilizó análisis computacional, usando el software Molecular Modeling Pro®, para predecir las propiedades fisicoquímicas de varios pro-restos candidato.
- 10 El análisis computacional se efectuó posteriormente con alguno de los aminoácidos clasificados en el grupo de los aminoácidos hidrófobos (por ejemplo, alanina, leucina, valina), así como con los aminoácidos hidrófilos (por ejemplo, glicina, serina, sarcosina, ácido aspártico, tirosina y glutamina) y combinaciones de los mismos. Estos resultados se muestran en la Tabla 1.
- 15 **Tabla 1:** Propiedades fisicoquímicas computadas de profármacos de ésteres aminoácido de THC seleccionados. Se usó el software Molecular Modeling Pro® para este fin.

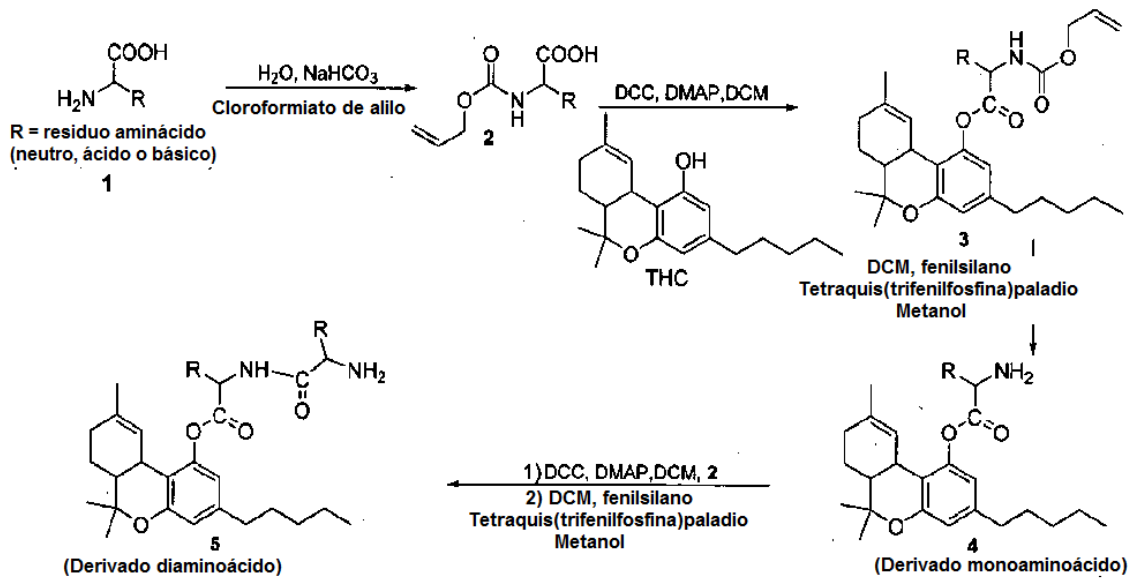
Sr. N.º	Compuesto	Peso molecular	Fórmula molecular	mLogP	% de área superficial hidrófila	Área superficial polar
1	THC	314,46	C ₂₁ H ₃₀ O ₂	3,963	5,742	29,46
2	THC-Ala	385,54	C ₂₄ H ₃₅ NO ₃	2,438	13,163	64,71
3	THC-Leu	427,61	C ₂₇ H ₄₁ NO ₃	3,051	11,465	64,71
4	THC-Val	413,59	C ₂₆ H ₃₉ NO ₃	2,850	11,889	64,71
5	THC-Gly	371,25	C ₂₃ H ₃₃ NO ₃	2,227	16,702	64,71
6	THC-Ser	401,54	C ₂₄ H ₃₅ NO ₄	3,183	22,742	84,94
7	THC-Sar	385,26	C ₂₄ H ₃₅ NO ₃	2,438	21,070	50,72
8	THC-Asp	429,55	C ₂₅ H ₃₅ NO ₅	3,286	21,844	105,17
9	THC-Tyr	477,63	C ₃₀ H ₃₉ NO ₄	2,683	16,064	84,94
10	THC-Tyr-Gln	605,8	C ₃₅ H ₄₇ N ₃ O ₆	4,27	28,687	163,45
11	THC-Tyr-(Gln) ₂	733,9	C ₄₀ H ₅₅ N ₅ O ₈	3,32	35,529	244,95
12	THC-Gln	442,28	C ₂₆ H ₃₈ N ₂ O ₄	2,36	22,833	110,96
13	THC-Gln-Val	541,35	C ₃₁ H ₄₇ N ₃ O ₅	4,95	25,434	143,22
14	THC-Gln-Val-Val	640,42	C ₃₆ H ₅₆ N ₄ O ₆	5,98	27,886	175,48
15	THC-Val-Gly	470,64	C ₂₈ H ₄₂ N ₂ O ₄	4,296	20,319	96,97
16	THC-Val-Gly-Gly	527,70	C ₃₀ H ₄₅ N ₃ O ₅	5,782	27,276	129,23

- 20 Los resultados predicen una disminución significativa de los valores de log P y un aumento de la hidrofilia con los dos profármacos de aminoácidos, hidrófilo e hidrófobo, evaluados. El área superficial polar y el % del área superficial hidrófila mejoran también significativamente. Adicionalmente las uniones di- y triaminoácido (peptídicas) permitirán una modulación significativa de las propiedades fisicoquímicas. Así pues, dependiendo del tipo de aminoácido seleccionado y del número de aminoácidos unidos al THC, se puede generar un amplio rango de hidrofiliyas y permeabilidades determinadas. Por tanto, se puede determinar la correlación entre el log P y la permeabilidad.

25 **Síntesis de ésteres THC-aminoácido:**

- 30 Se intentaron diversos procedimientos para la preparación de derivados aminoácido del Δ^9 -THC usando aminoácidos protegidos con t-Boc y Fmoc. Aunque la formación de los ésteres con los grupos aminoácidos protegidos no era problemática para todos los derivados aminoácidos ensayados, la desprotección de los grupos t-Boc o Fmoc en diversas condiciones de desprotección siempre daba como resultado la conversión del Δ^9 -THC (al menos en parte) a Δ^8 -THC, en el caso del t-Boc, o la reversión al Δ^9 -THC en el caso del Fmoc. En esta invención, los presentes inventores han desarrollado aminoácidos protegidos con alilo preparados en instalaciones propias (esquema I) para superar los problemas asociados a los aminoácidos protegidos comúnmente disponibles. Este enfoque demostró ser un éxito y promete la viabilidad de la preparación de cualquier derivado aminoácido o derivados peptídicos de cadena corta del Δ^9 -THC sin ningún efecto sobre el resto de la estructura. El derivado diaminoácido podría ser convertido en el derivado triaminoácido siguiendo el mismo procedimiento que para la

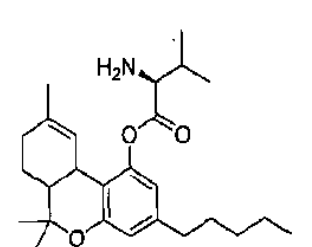
conversión del derivado monoaminoácido al diaminoácido.



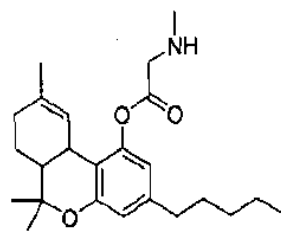
5 Esquema general para la preparación de derivados mono-, di- y triaminoácido de THC. Esquema I

Ejemplos de ésteres aminoácido preparados de acuerdo con el esquema I son: Se prepararon el Δ^9 -THC-valinato (6), THC-sarcosinato (7), THC-leucinato (8), THC-glutaminato (9), THC-triptofinato (10), THC-tirosinato (11), y THC-B-alaninato (12). Los compuestos THC-4-(4-aminofenil)butirato (13), y THC-4-(4-aminofenil)butirato)hemisuccinato (14), y THC-valinato-hemisuccinato (15) se prepararon usando el esquema II.

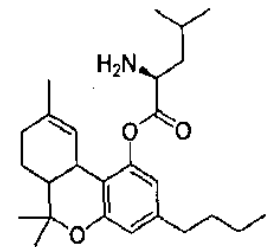
Sus estructuras fueron confirmadas mediante análisis de masas (LC/MS y HREIMS) y espectroscópico (RMN ^1H - y RMN ^{13}C).



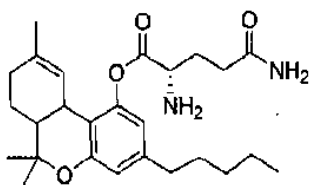
Fórmula química: $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{NO}_3$
Peso molecular: 413,5928
THC-valinato (6)



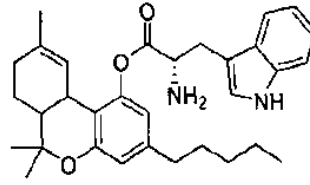
Fórmula química: $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_3$
Peso molecular: 385,5396
THC-sarcosinato (7)



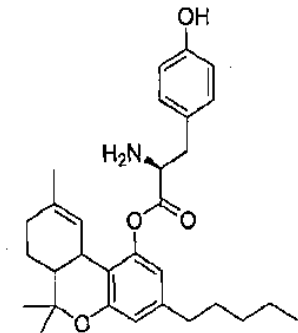
Fórmula química: $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{NO}_3$
Peso molecular: 413,5928
THC-leucinato (8)



Fórmula química: $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$
Peso molecular: 442,5909
THC-glutaminato (9)

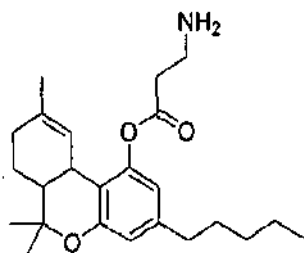


Fórmula química: $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3$
Peso molecular: 500,6716
THC-triptofanato (10)

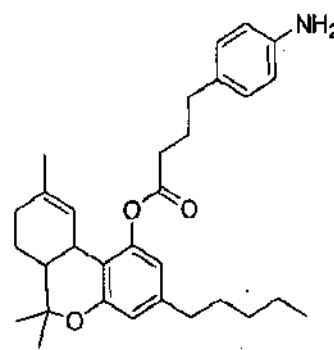


Fórmula química: $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{NO}_4$
Peso molecular: 477,6350
THC-tirosinato (11)

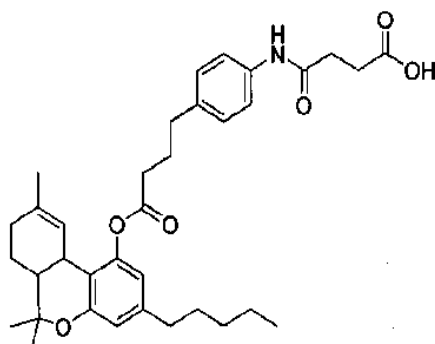
15



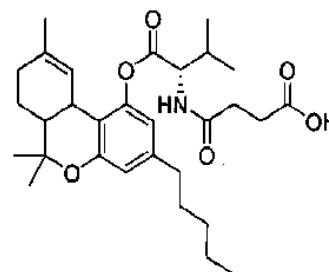
Fórmula química: $C_{24}H_{35}NO_3$
 Peso molecular: 385,5396
 THC-alaninato (12)



Fórmula química: $C_{31}H_{41}N_2O_3$
 Peso molecular: 475,6621
 THC-4-(4-aminofenil)butirato (13)



Fórmula química: $C_{35}H_{45}NO_6$
 Peso molecular: 575,7349
 THC-4-(4-aminofenil)butirato hemisuccinato (14)



Fórmula química: $C_{30}H_{43}NO_6$
 Peso molecular: 513,6655
 THC-valinato hemisuccinato (15)

Ejemplos (compuestos 6-15)

5

Ejemplo 1: Preparación de Δ^9 -THC-valinato (6):

10

Siguiendo el procedimiento general esbozado en el Esquema I, en el que el compuesto 1 es valina, se sintetizó el Δ^9 -THC-valinato 6 para ensayar la validez del protocolo de síntesis. Se disolvió valina (5 g) en 34 ml de agua destilada y se añadieron 5,8 g de carbonato sódico en diversas porciones. Se añadió de una vez cloroforniato de alilo (10 ml) una vez finalizado el burbujeo. La solución se agitó durante 24 horas a 22 °C. Se usó después ácido clorhídrico concentrado para ajustar el pH a 1. La solución se extrajo con acetato de etilo 8 veces y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a sequedad para dar 6,5 g del producto bruto en forma de un jarabe incoloro.

15

Se disolvieron 1,1 equivalentes de este producto en diclorometano y se añadieron 1,1 equivalentes de DCC al mismo (solución A). Se disolvió Δ^9 -THC (1 equivalente) en diclorometano junto con una cantidad catalítica de DMAP (dimetilaminopiridina) que se añadió gota a gota a la solución A. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y el progreso de la reacción se controló mediante TLC. Al cabo de una hora la mezcla de reacción se había tratado y el producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se evaporaron para obtener el éster Δ^9 -THC-valina protegido (95 % de rendimiento), lo que fue confirmado mediante espectroscopía de masas.

20

25

Este último se disolvió en diclorometano y se añadieron 0,05 mmol de tetraquis(trifenilfosfina)paladio junto con 0,01 mmol de fenilsilano. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación se evaporó el disolvente y el producto 6 se purificó usando cromatografía en columna (> 87 % de rendimiento) y se confirmó mediante espectroscopía de masas en modo de ionización positivo ($M+H = 414,5$) (Fig. 2). La estructura del producto 6 se confirmó también mediante análisis espectral RMN 1H y RMN ^{13}C (véase la Fig. 3 para las asignaciones de RMN ^{13}C).

30

Para confirmar que el producto 6 es el derivado de Δ^9 -THC y no se ha convertido al Δ^8 -THC, se hidrolizó el compuesto 6 con una base seguido de un análisis GC/MS del producto de hidrólisis. El análisis confirmó que es Δ^9 -THC puro tal como se muestra en la Figura 4.

Ejemplo 2: Preparación de Δ^9 -THC-sarcosinato (7):

5 Siguiendo el procedimiento general esbozado en el Esquema I, en el que el compuesto **1** es sarcosina, se sintetizó el Δ^9 -THC-sarcosinato **7**. El producto **7** se purificó usando cromatografía en columna (> 80 % de rendimiento) y se confirmó mediante espectroscopía de masas en modo de ionización positivo (M+H = 386) (**Fig. 5**). La estructura del producto **7** se confirmó también mediante análisis espectral RMN ^1H y RMN ^{13}C .

Ejemplo 3: Preparación de Δ^9 -THC-leucinato (8):

10 Siguiendo el procedimiento general esbozado en el Esquema I, en el que el compuesto **1** es leucina, se sintetizó el Δ^9 -THC-leucinato **8**. El producto **8** se purificó usando cromatografía en columna (> 81 % de rendimiento) y se confirmó mediante espectroscopía de masas en modo de ionización positivo (M+H = 428) (**Fig. 6**). La estructura del producto **8** se confirmó también mediante análisis espectral RMN ^1H y RMN ^{13}C .

Ejemplo 4: Preparación de Δ^9 -THC-glutaminato (9):

15 Siguiendo el procedimiento general esbozado en el Esquema I, en el que el compuesto **1** es glutamina, se sintetizó el Δ^9 -THC-glutaminato **9**. El producto **9** se purificó usando cromatografía en columna (> 85 % de rendimiento) y se confirmó mediante espectroscopía de masas en modo de ionización positivo (M+H = 443) (**Fig. 7**). La estructura del producto **9** se confirmó también mediante análisis espectral RMN ^1H y RMN ^{13}C (véase la **Fig. 8** para las asignaciones de RMN ^{13}C).

Ejemplo 5: Preparación de Δ^9 -THC-triptofinato (10)

25 Siguiendo el procedimiento general esbozado en el Esquema I, en el que el compuesto **1** es triptófano, se sintetizó el Δ^9 -THC-triptofinato **10**. El producto **10** se purificó usando cromatografía en columna (> 86 % de rendimiento) y se confirmó mediante espectroscopía de masas en modo de ionización positivo (M+H = 501) (**Fig. 9**). La estructura del producto **10** se confirmó también mediante análisis espectral RMN ^1H y RMN ^{13}C (véase la **Fig. 10** para las asignaciones de RMN ^{13}C).

30

Ejemplo 6: Preparación de Δ^9 -THC-tirosinato (11)

35 Siguiendo el procedimiento general esbozado en el Esquema I, en el que el compuesto **1** es tirosina, se sintetizó el Δ^9 -THC-tirosinato **11**. El producto **11** se purificó usando cromatografía en columna (> 82 % de rendimiento) y se confirmó mediante espectroscopía de masas en modo de ionización positivo (M+H = 478,3) (**Fig. 11**). La estructura del producto **11** se confirmó también mediante análisis espectral RMN ^1H y RMN ^{13}C .

Ejemplo 7: Preparación de Δ^9 -THC- β -alaninato (12)

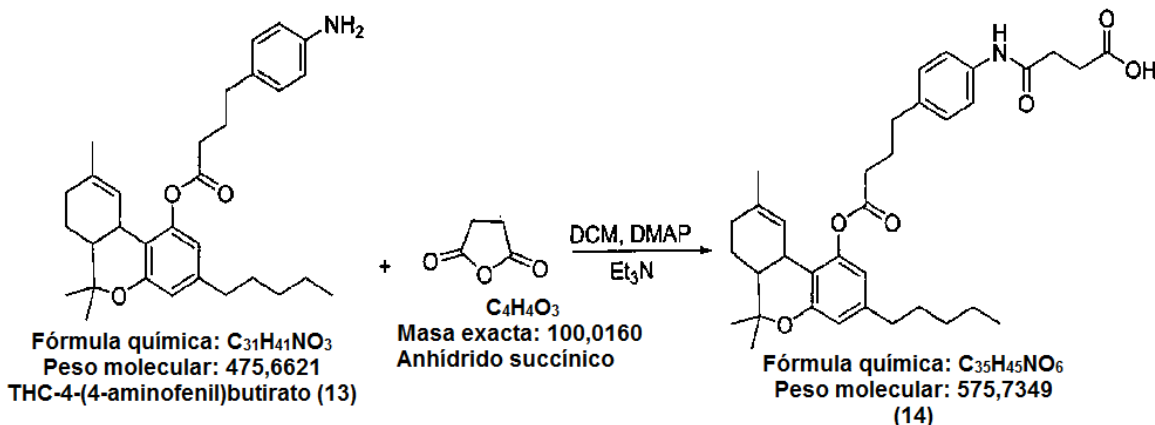
40 Siguiendo el procedimiento general esbozado en el Esquema I, en el que el compuesto **1** es β -alanina, se sintetizó el Δ^9 -THC- β -alaninato **12**. El producto **12** se purificó usando cromatografía en columna (> 82 % de rendimiento) y se confirmó mediante espectroscopía de masas en modo de ionización positivo (M+H = 386,3) (**Fig. 12**). La estructura del producto **12** se confirmó también mediante análisis espectral RMN ^1H y RMN ^{13}C .

Ejemplo 8: Preparación de Δ^9 -THC-4-(4-aminofenil)butirato (12):

45 Siguiendo el procedimiento general esbozado en el Esquema I, se sintetizó el compuesto **12**, en el que el compuesto **1** era 4-(4-aminofenil)butirato y se usó sin ninguna protección. El producto **12** se purificó usando cromatografía en columna (> 90 % de rendimiento) y se confirmó mediante espectroscopía de masas en modo de ionización positivo (M+H = 476) (**Fig. 13**). La estructura del producto **12** se confirmó también mediante análisis espectral RMN ^1H y RMN ^{13}C (véase la **Fig. 14** para las asignaciones de RMN ^{13}C).

50

Esquema II



Esquema para la preparación de derivados hemisuccinato de THC. Esquema II

Ejemplo 9: Preparación de THC-4-(4-aminofenil)butirato-hemisuccinato (14):

5 Se disolvió THC-4(4-aminofenil)butirato (13) en 50 ml de diclorometano y se añadieron 1,1 eq de anhídrido succínico junto con una cantidad catalítica de DMAP (dimetilaminopiridina). Se añadieron gota a gota con una jeringa 1,1 eq de trietilamina y la reacción se dejó que procediera durante la noche a temperatura ambiente.

10 Por la mañana, la TLC indicó la conversión completa del material de partida en el producto. El disolvente se evaporó hasta aproximadamente un tercio del volumen en un rotavapor y se añadió entonces al mismo 1 ml de DCM.

15 Se empaquetó una columna con gel de sílice (10 eq) en DCM y la mezcla de reacción, que se disolvió en DCM, se cargó por la parte superior de la columna. Se recogieron las fracciones inicialmente en DCM y después se aumentó hasta un 50 % de EtOAc. El producto se eluyó en un 40 % de EtOAc en DCM. Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron y el disolvente se evaporó a sequedad para dar el producto (14) (95 % de rendimiento).

20 El producto 14 fue confirmado mediante espectroscopía de masas en modo de ionización positivo ($M+NH_4^+ = 593$) (Fig 15). La estructura del producto 14 se confirmó también mediante análisis espectral RMN 1H y RMN ^{13}C (véase la Fig. 16 para las asignaciones de RMN ^{13}C).

Ejemplo 10: Preparación del THC-valinato-hemisuccinato (15):

25 El compuesto 15 se preparó también usando el Esquema II, en el que el material de partida era el compuesto 6 (THC-valinato). El producto 15 se purificó usando cromatografía en columna (> 85 % de rendimiento) y se confirmó mediante espectroscopía de masas en modo de ionización positivo ($M+NH_4^+ = 531$) (Fig. 17). La estructura del producto 15 se confirmó también mediante análisis espectral RMN 1H y RMN ^{13}C (véase la Fig. 18 para las asignaciones de RMN ^{13}C).

30 **Análisis espectral de los profármacos de Δ^9 -THC preparados anteriormente:** La identidad y pureza de los profármacos sintetizados se estableció por medios espectrales que incluían RMN 1H , RMN ^{13}C y RMN 2D tal como COSY, HMQC, HMBC, así como otros medios espectroscópicos (IR, UV y MS). Los protocolos de síntesis esbozados anteriormente dieron los profármacos con una pureza ≥ 95 %.

Ejemplo 11: Datos de preformulación de los profármacos de THC**A. Solubilidad**

a. Solubilidad acuosa (μM)

pH	THC	THC-Sarcosina	THC-Valina	THC-Malonato de valina	THC-Valina-HS	THC-Leucina	THC-Glutamina	THC-Tirosina	THC-Triptofano	THC-Malonato de Triptófano	THC-APB-HS
1,2	-	263,16 \pm 75,84	78,23 \pm 0,66	103,61 \pm 2,11	0,12 \pm 0,06	21,89 \pm 0,26	134,25 \pm 0,05	87,76 \pm 4,48	-	0,95 \pm 0,12	0
2	0,95	393,89 \pm 24,21	147,35 \pm 24,90	228,78 \pm 9,79	0,17 \pm 0,06	55,46 \pm 0,93	367,06 \pm 32,44	33,00 \pm 1,38	0	2,81 \pm 0,19	0
3	2,23	250,54 \pm 7,33	69,78 \pm 0,33	96,65 \pm 3,49	0,00	12,08 \pm 1,40	104,36 \pm 2,55	11,06 \pm 3,73	-	0	0
4	1,27	131,70 \pm 5,13	24,10 \pm 1,28	26,88 \pm 3,01	0,00	4,33 \pm 0,20	50,13 \pm 4,97	1,52 \pm 0,06	-	0	0
5	2,23	18,54 \pm 1,87	3,51 \pm 0,62	2,36 \pm 0,01	0,67 \pm 0,04	0,54 \pm 0,06	12,99 \pm 0,04	0	0	0	0
6	2,23	1,38 \pm 0,18	0,17 \pm 0,00	0,25 \pm 0,04	24,80 \pm 3,51	0,19 \pm 0,02	4,84 \pm 0,72	0	-	0	0
7	2,23	0,00 \pm 0,00	0,00 \pm 0,00	0,11 \pm 0,03	303,06 \pm 60,72	0,00 \pm 0,00	1,18 \pm 0,14	0	0	0	64,66 \pm 0,97
8	2,23	0,00 \pm 0,00	0,00 \pm 0,00	0,12 \pm 0,01	227,86 \pm 21,24	0,00 \pm 0,00	0,76 \pm 0,74	0	-	0	110,20 \pm 26,12
9	-	0,00 \pm 0,00	0,00 \pm 0,00	0,27 \pm 0,03	0,05 \pm 0,00	0,00 \pm 0,00	0,35 \pm 0,04	0	0	0	41,45 \pm 7,59
Agua	2,23	0,00 \pm 0,00	0,00 \pm 0,00	2,33 \pm 1,19	16,54 \pm 11,69	0,00 \pm 0,00	3,63 \pm 1,72	0	0	8,02 \pm 8,90	0

b . Solubilidad acuosa ($\mu\text{g/ml}$)

pH	THC	THC-Sarcosinato (7)	THC-Valinato (6)	THC-Malonato de valinato	THC-Valinato-HS (15)	THC-Leucinato (8)	THC-Glutamininato (9)	THC-Tirosinato (11)	THC-Triptofanato (10)	THC-Triptofanato Malonato	THC-APB-HS (14)
1,2	-	101,38 \pm 29,22	32,16 \pm 0,27	53,63 \pm 1,09	0,06 \pm 0,03	9,36 \pm 0,11	59,55 \pm 0,02	41,92 \pm 2,14	-	1,58 \pm 0,19	0,00
2	0,95	151,75 \pm 9,33	53,66 \pm 10,30	118,42 \pm 5,07	0,09 \pm 0,03	23,71 \pm 0,40	162,82 \pm 14,39	15,76 \pm 0,66	0,00	4,65 \pm 0,31	0,00
3	2,23	96,52 \pm 2,84	28,76 \pm 0,14	50,03 \pm 1,80	0,00	5,17 \pm 0,60	46,29 \pm 1,13	5,28 \pm 1,78	-	0,00	0,00
4	1,27	50,74 \pm 1,98	10,34 \pm 0,53	13,92 \pm 1,56	0,00	1,95 \pm 0,09	22,24 \pm 2,20	0,73 \pm 0,03	-	0,00	0,00
5	2,23	7,14 \pm 0,72	1,27 \pm 0,25	1,22 \pm 0,00	0,35 \pm 0,02	0,23 \pm 0,03	5,76 \pm 0,02	0,00	0,00	0,00	0,00
6	2,23	0,53 \pm 0,07	0,07 \pm 0,00	0,13 \pm 0,02	12,74 \pm 1,80	0,08 \pm 0,01	2,15 \pm 0,32	0,00	-	0,00	0,00
7	2,23	0,00	0,00	0,05 \pm 0,02	155,67 \pm 31,19	0,00	0,52 \pm 0,06	0,00	0,00	0,00	37,22 \pm 0,56
8	2,23	0,00	0,00	0,06 \pm 0,00	117,04 \pm 10,91	0,00	0,34 \pm 0,33	0,00	-	0,00	63,45 \pm 15,04
9	-	0,00	0,00	0,14 \pm 0,02	0,02 \pm 0,00	0,00	0,16 \pm 0,02	0,00	0,00	0,00	23,86 \pm
H ₂ O	2,23	0,0	0,05	1,21 \pm 0,61	8,50 \pm 6,00	0,0	1,61 \pm 0,76	0,00	0,00	13,27 \pm 14,72	0,00

B. Estabilidad química dependiente del pH a 25 °C

Medio	Constante de velocidad de primer orden ($\times 10^{-3} h^{-1}$)									
	THC	THC-Sarcosinato (7)	THC-Valinato (6)	THC-Valinato-HS (15)	THC-Leucinato (8)	THC-Glutaminato (9)	THC-Tirosinato (11)	THC-Triptofanato (10)	THC-APB-HS (14)	
Tampón pH 5,0	17,00	38,35 ± 4,32	4,06 ± 0,01	Estable	15,94 ± 3,38	70,23 ± 0,92	6,32 ± 3,14	8,29	3,68	
Tampón pH 7,0	9,90	605,61 ± 125,14	47,13 ± 1,16	Estable	85,91 ± 16,83	153,42 ± 4,26	25,02 ± 0,88	38,03	Estable	
Tampón pH 9,0	-	1209,25 ± 203,05	67,64 ± 7,67	Estable	119,98 ± 33,51	756,35 ± 106,61	53,88 ± 11,36	-	Estable	
Agua	-	25,45 ± 21,99	23,70 ± 0,77	Estable	8,51 ± 2,80	32,72 ± 15,19	9,40 ± 0,88	-	4,81 ± 0,81	

C. Estabilidad térmica -120 °C durante 10 min.

Fármaco		Inicial, µg (%)	Fármaco restante, µg (%)	Carga de fármaco (%)
THC	THC	1280,70 ± 108,77 (100)	1214,10 ± 39,12 (95,05 ± 5,05)	85,38 ± 7,25
	CBN	56,76 ± 4,86	53,85 ± 1,60	
THC-Sarcosinato (7)	THC	26,68 ± 3,80	54,53 ± 3,35	79,82 ± 0,85
	CBN	40,05 ± 3,45	33,83 ± 0,97	
	THC-Sarcosinato (7)	1197,24 ± 12,69 (100)	841,38 ± 40,18 (70,30 ± 4,10)	
THC-Valinato (6)	THC	61,91 ± 9,49	74,35 ± 5,26	104,67 ± 2,22
	CBN	8,27 ± 1,68	8,79 ± 2,43	
	THC-Valinato (6)	1570,09 ± 33,27 (100)	1440,57 ± 46,34 (91,80 ± 4,90)	
THC-Leucinato (8)	THC	-6,13 ± 0,84	25,86 ± 0,83	103,65 ± 4,12
	CBN	16,34 ± 0,50	20,27 ± 0,43	
	THC-Leucinato (8)	1554,80 ± 61,76 (100)	1383,29 ± 40,73 (88,99 ± 0,92)	
THC-Tirosinato (11)	THC	92,95 ± 3,08	123,75 ± 2,69	81,51 ± 4,28
	CBN	35,68 ± 1,16	24,42 ± 0,21	
	THC-Tirosinato (11)	1222,61 ± 64,25 (100)	1138,93 ± 60,67 (93,15 ± 0,06)	
THC-Triptofanato (10)	THC	97,38 ± 6,39	96,10 ± 16,64	89,84 ± 4,53
	CBN	25,59 ± 2,26	16,63 ± 2,63	
	THC-Triptofanato (10)	1347,57 ± 67,93 (100)	1216,70 ± 32,88 (90,47 ± 7,00)	
THC-Valinato-HS (15)	THC	96,52 ± 3,72	80,26 ± 8,59	112,21 ± 4,99
	CBN	0	0	
	THC-Valinato-HS (15)	1411,49 ± 459,10 (100)	1350,13 ± 387,10 (96,29 ± 3,89)	
THC-APB-HS (14)	THC	0	0	96,66 ± 2,18
	CBN	47,63 ± 9,92	38,36 ± 9,70	
	THC-APB-HS (14)	1449,90 ± 32,76 (100)	1518,84 ± 34,38 (104,81 ± 4,74)	
THC-Glutaminato (9)	THC	0	0	63,41 ± 2,57
	CBN	0	0	
	THC-Glutaminato (9)	951,08 ± 38,55 (100)	721,31 ± 73,76 (75,75 ± 4,69)	
	THC	161,87 ± 3,06	189,89 ± 7,16	
	CBN	32,34 ± 0,69	89,43 ± 19,28	

D. Biorreversión**a. Estabilidad en plasma**

Fármaco	Parámetros	Plasma porcino	Plasma de conejo
THC-Valinato (6)	K (x 10 ⁻² min ⁻¹)	91,16 ± 10,91	61,94 ± 6,01
	T _{1/2} (min)	0,766 ± 0,092	1,124 ± 0,109
THC-Sarcosinato (7)	K (x 10 ⁻² min ⁻¹)	63,16 ± 10,44	-
	T _{1/2} (min)	1,11 ± 0,18	-
THC-Leucinato (8)	K (x 10 ⁻² min ⁻¹)	42,70 ± 3,58	33,84 ± 10,92
	T _{1/2} (min)	1,629 ± 0,137	2,160 ± 0,697
THC-Glutaminato (9)	K (x 10 ⁻² min ⁻¹)	53,41 ± 5,84	-
	T _{1/2} (min)	1,31 ± 0,14	-
THC-Triptofanato (10)	K (x 10 ⁻² min ⁻¹)	48,55 ± 5,90	-
	T _{1/2} (min)	1,44 ± 0,17	-
THC-Tirosinato (11)	K (x 10 ⁻² min ⁻¹)	93,53 ± 8,79	-
	T _{1/2} (min)	0,74 ± 0,07	-
THC-APB-HS (14)	K (x 10 ⁻² min ⁻¹)	Estable	-
	T _{1/2} (min)	Estable	-
THC-Valinato-HS (15)	K (x 10 ⁻² min ⁻¹)	85,54 ± 3,74	-
	T _{1/2} (min)	8,11 ± 0,35	-

5

b. Estabilidad del homogeneizado de tejido bucal porcino**Concentración de proteínas 2 mg/ml**

Fármaco	Parámetros	Tejido porcino	Control (IPBS)
THC-Valinato (6)	K (x 10 ⁻¹ min ⁻¹)	16 ± 0,19	3,66 ± 0,68
	T _{1/2} (min)	43,30 ± 0,51	192,50 ± 35,62
THC-Sarcosinato (7)	K (x 10 ⁻³ min ⁻¹)	37,36 ± 3,87	23,47 ± 1,60
	T _{1/2} (min)	18,91 ± 0,43	29,59 ± 2,01
THC-Leucinato (8)	K (x 10 ⁻³ min ⁻¹)	22,98 ± 1,49	5,49 ± 0,46
	T _{1/2} (min)	30,21 ± 1,95	126,70 ± 10,63
THC-Glutaminato (9)	K (x 10 ⁻³ min ⁻¹)	40,41 ± 3,30	26,30 ± 0,14
	T _{1/2} (min)	17,21 ± 1,40	26,35 ± 0,14
THC-Triptofanato (10)	K (x 10 ⁻³ min ⁻¹)	9,06 ± 1,26	0,77 ± 0,02
	T _{1/2} (min)	77,27 ± 10,73	903,12 ± 29,55
THC-Tirosinato (11)	K (x 10 ⁻³ min ⁻¹)	21,52 ± 0,55	1,11 ± 0,04
	T _{1/2} (min)	32,21 ± 0,81	627,59 ± 25,89
THC-Valinato-HS (15)	K (x 10 ⁻³ min ⁻¹)	2,96 ± 0,19	0,40 ± 0,02
	T _{1/2} (min)	23,43 ± 1,49	1663,15 ± 98,62

10 Referencias:

1. "Marijuana and Medicine: Assessing the Science Base", ed. J.E. Joy, S.J. Watson, y J.A. Benson. 1999, Washington, DC: *National Academy Press*.

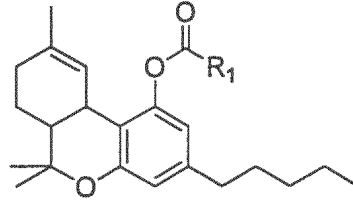
2. Martin, B.R., "The use of cannabinoids in patients with chronic illness". *U.S. Pharmacist*, 2002. 1: págs. 61-72.
3. ElSolhy, M.A., E. Harland, y C.W. Waller, "Cannabinoids in Glaucoma II: The effect of different cannabinoids on the intraocular pressure of the rabbit". *Curr Eye Res*, 1984. 3(6): págs. 841-850.
4. El-Mallakh, R.S., "Marihuana und migraine". *Headache*, 1987. 2(8): págs. 442-443.
- 5 5. Volfe, Z., I.A. Dvilansky, y I. Nathan, "Cannabinoids block release of serotonin from platelets induced by plasma from migraine patients". *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.*, 1985. 5(4): págs. 243-246.
6. Maurer, M., et al., "Delta-9-tetrahydrocannabinol shows antispastic and analgesic effects in a single case double blind trial". *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 1990. 240(1): págs. 1-4.
7. Perez, J., "Combined cannabinoid therapy via an oromucosal spray". *Drugs Today (Bare)*, 2006. 42(8): págs. 495-503.
- 10 8. McLendon, D.M., R.T. Harris, y W.F. Maule, "Suppression of the cardiac conditioned response by delta-9-tetrahydrocannabinol. A comparison with other drugs". *Psychopharmacology*, 1976. 50(2): págs. 159-163.
9. Perlin, E., et al., "Disposition and bioavailability of various formulations of tetrahydrocannabinol in the Rhesus monkey". *J. Pharm. Sci.*, 1985. 74: págs. 171-174.
- 15 10. Ohlsson, A., et al., "Plasma delta-9-tetrahydrocannabinol concentrations and clinical effects after oral and intravenous administration and smoking with erratic bioavailability which is dependent on food intake". *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1980. 28: págs. 409-416.
11. Mattes, R.D., et al., "Cannabinoids and Appetite Stimulation". *Pharmacol Biochem Behav*, 1994. 49(1): págs. 187-195.
- 20 12. Brenneisen, R., et al., "The effect of orally and rectally administered delta-9-tetrahydrocannabinol on spasticity: A pilot study with 2 patients". *Inter. J. Clin. Pharmacol. and Therapeutics*, 1996. 34(10): págs. 446-452.
13. Hazekamp, A., et al., "Evaluation of a vaporizing device (Volcano) for the pulmonary administration of tetrahydrocannabinol". *J Pharm Sci*, 2006. 95(6): págs. 1308-17.
14. Szczesniak, A.M., et al., "Ocular hypotensive effects of an intratracheally delivered liposomal delta9-tetrahydrocannabinol preparation in rats". *J Ocul Pharmacol Ther*, 2006. 22(3): págs. 160-7.
- 25 15. Harris, A.S., et al., "Effects of concentration and volume on nasal bioavailability and biological response to desmopressin". *J. Pharm. Sci.*, 1988, 77: págs. 337-339.
16. Guy, G.W. y P.J. Robson, "A Phase I, open label, four-way crossover study to compare the pharmacokinetic profiles of a single dose of 20 mg of a cannabis based medicine extract (CBME) administered on 3 different areas of the buccal mucosa and to investigate the pharmacokinetics of CBME per oral in healthy male and female volunteers (GWPK0112)". *Journal of Cannabis Therapeutics*, 2003. 3(4): págs. 79-120.
- 30 17. Cannon, J.B., et al., "Alternate drug delivery routes for A-71623, a potent cholecystokinin-A receptor agonist tetrapeptide". *J. Drug Targeting*, 1996. 4: págs. 69-78.
18. ElSolhy, M.A., et al., "Rectal bioavailability of delta-9-tetrahydrocannabinol from various esters". *Pharmacol., Biochem., Behav.*, 1991. 40: págs. 497-502.
- 35 19. ElSolhy, M.A., et al., "Rectal bioavailability of delta-9-tetrahydrocannabinol from the hemisuccinate ester in monkeys". *J. Pharm. Sci.*, 1991. 80(10): págs. 942-945.
20. Watanabe, Y., et al., "Pharmacodynamics and pharmacokinetics of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF) after administration of a rectal dosage vehicle". *Biol. Pharm. Bull.*, 1996. 19: págs. 1059-1063.
- 40 21. Acarturk, F. y J.R. Robinson, "Vaginal permeability and enzymatic activity studies in normal and ovariectomized rabbits". *Pharm. Res.*, 1996. 13: págs. 779-783.
22. Majumdar, S., S. Duvvuri, y A.K. Mitra, "Membrane transporter/receptor-targeted prodrug design: strategies for human and veterinary drug development". *Adv Drug Deliv Rev*, 2004. 56(10): págs. 1437-52.
- 45 23. Majumdar, S. y A.K. Mitra, "Approaches towards enhanced transepithelial drug delivery". *Discov Med*, 2006. 6(36): págs. 229-33.
24. Majumdar, S. y A.K. Mitra, "Chemical modification and formulation approaches to elevated drug transport across cell membranes". *Expert Opin Drug Deliv*, 2006. 3(4): p. 511-27.
25. Soul-Lawton, J., et al., "Absolute bioavailability and metabolic disposition of valaciclovir, the L-valyl ester of acyclovir, following oral administration to humans". *Antimicrob Agents Chemother*, 1995. 39(12): págs. 2759-64.
- 50 26. Anand, B.S., et al., "Amino acid prodrugs of acyclovir as possible antiviral agents against ocular HSV-1 infections: interactions with the neutral and cationic amino acid transporter on the corneal epithelium". *Curr Eye Res*, 2004. 29(2-3): págs. 153-66.
27. Anand, B.S., S. Katragadda, y A.K. Mitra, "Pharmacokinetics of novel dipeptide ester prodrugs of acyclovir after oral administration: intestinal absorption and liver metabolism". *J Pharmacol Exp Ther*, 2004. 311(2): págs. 659-67.
- 55 28. Anand, B., Y. Nashed, y A. Mitra, "Novel dipeptide prodrugs of acyclovir for ocular herpes infections: Bioreversion, antiviral activity and transport across rabbit cornea". *Curr Eye Res*, 2003. 26(3-4): págs. 151-63.
29. Anand, B.S., et al., "In vivo antiviral efficacy of a dipeptide acyclovir prodrug, val-val-acyclovir, against HSV-1 epithelial and stromal keratitis in the rabbit eye model". *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003. 44(6): p. 2529-34.
- 60 30. Majumdar, S., V. Kansara, y A.K. Mitra, "Vitreous pharmacokinetics of dipeptide monoester prodrugs of ganciclovir". *J Ocul Pharmacol Ther*, 2006. 22(4): págs. 231-41.
31. Majumdar, S., et al., "Dipeptide monoester ganciclovir prodrugs for treating HSV-1-induced corneal epithelial and stromal keratitis: in vitro and in vivo evaluations". *J Ocul Pharmacol Ther*, 2005. 21(6): págs. 463-74.
- 65 32. Jain, R., et al., "Evasion of P-gp mediated cellular efflux and permeability enhancement of HIV-protease inhibitor saquinavir by prodrug modification". *Int J Pharm*, 2005. 303(1-2): págs. 8-19.

33. Jain, R., et al., "Circumventing P-glycoprotein-mediated cellular efflux of quinidine by prodrug derivatization". *Mol Pharm*, 2004. 1(4): págs. 290-9.
34. Tanino, T., et al., "Paclitaxel-2'-Ethylcarbonate prodrug can circumvent P-glycoprotein-mediated cellular efflux to increase drug cytotoxicity". *Pharm Res*, 2007. 24(3): págs. 555-65.
- 5 35. Katragadda, S., R.S. Talluri, y A.K. Mitra, "Modulation of P-glycoprotein-mediated efflux by prodrug derivatization: an approach involving peptide transporter-mediated influx across rabbit cornea". *J Ocul Pharmacol Ther*, 2006. 22(2): págs. 110-20.
36. Hutchinson, I., et al., "Antitumor benzothiazoles. 16. Synthesis and pharmaceutical properties of antitumor 2-(4aminophenyl)benzothiazole amino acid prodrugs". *J Med Chem*, 2002. 45(3): págs. 744-7.
- 10 37. Kasai, M., et al., "AS-924, a novel orally active bifunctional prodrug of ceftizoxime. Synthesis and relationship between physicochemical properties and oral absorption". *Chem Pharm Bull (Tokio)*, 1999. 47(8): págs. 1081-8.
38. Altomare, C., et al., "Highly water-soluble derivatives of the anesthetic agent propofol: in vitro and in vivo evaluation of cyclic amino acid esters". *Eur J Pharm Sci*, 2003. 20(1): págs. 17-26.
- 15 39. Bradshaw, T.D., et al., "In vitro evaluation of amino acid prodrugs of novel antitumour 2-(4-amino-3-methylphenyl)benzothiazoles". *Br J Cancer*, 2002. 86(8): págs. 1348-54.
40. Taori, A., et al., "Nalidixic acid prodrugs: amides from amino acid ester and nalidixic acid". *Arch Pharm Res*, 1991. 14(1): págs. 48-51.
41. Sanchez, J.P., et al., "Quinolone antibacterial agents. Synthesis and structure-activity relationships of a series of amino acid prodrugs of racemic and chiral 7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)quinolones. Highly soluble quinolone prodrugs with in vivo pseudomonas activity". *J Med Chem*, 1992. 35(10): págs. 1764-73.
- 20 42. Ohsumi, K., et al., "Synthesis and antitumor activities of amino acid prodrugs of amino-combretastatins". *Anticancer Drug Des*, 1999. 14(6): págs. 539-48.
43. Feng, X., Y.J. Yuan, y J.C. Wu, "Synthesis and evaluation of water-soluble paclitaxel prodrugs". *Bioorg Med Chem Lett*, 2002. 12(22): págs. 3301-3.
- 25 44. Yamaguchi, T., et al., "Synthesis of taxoids 5. Synthesis and evaluation of novel water-soluble prodrugs of a 3'desphenyl-3'-cyclopropyl analogue of docetaxel". *Bioorg Med Chem Lett*, 1999.9(12): págs. 1639-44.
45. Takata, J., et al., "Vitamin K prodrugs: 1. Synthesis of amino acid esters of menahydroquinone-4 and enzymatic reconversion to an active form". *Pharm Res*, 1995, 12(1): págs. 18-23.
- 30 46. Nam, N.H., et al., "Water soluble prodrugs of the antitumor agent 3-[(3-amino-4-methoxy)phenyl]-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)cyclopent-2-ene-1-one". *Bioorg Med Chem*, 2003. 11(6): págs. 1021-9.

REIVINDICACIONES

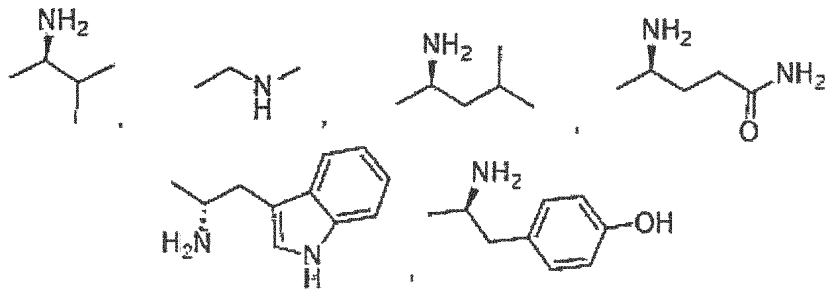
1. Método de preparación de un compuesto éster de Δ^9 -tetrahydrocannabinol-aminoácido de fórmula:

5

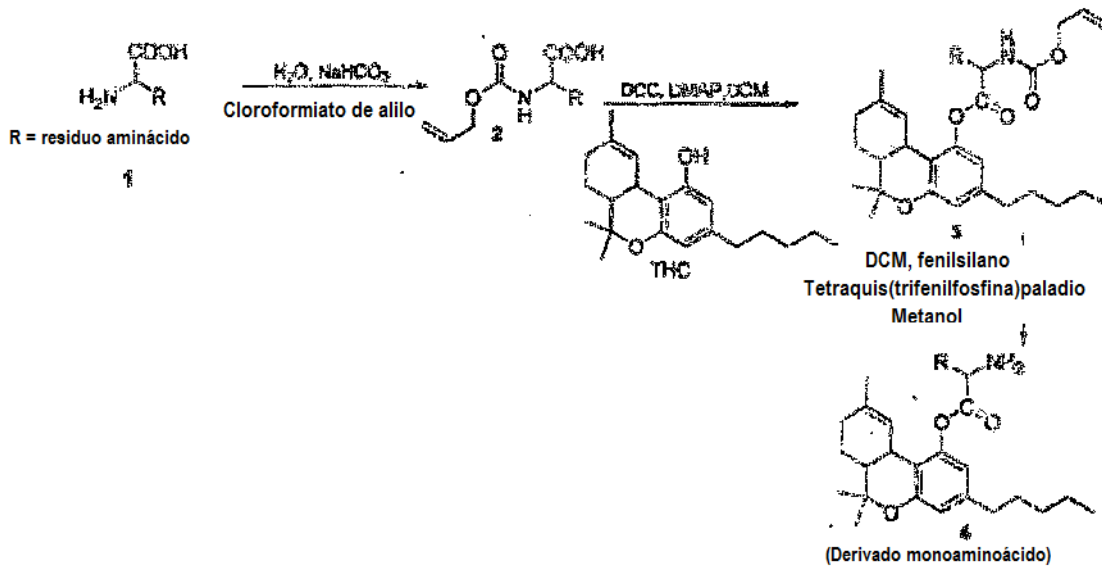


En la que R₁ es

10



con un método tal como se muestra en el siguiente esquema I



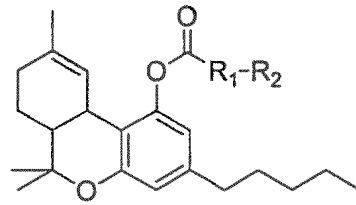
15

que comprende las etapas de:

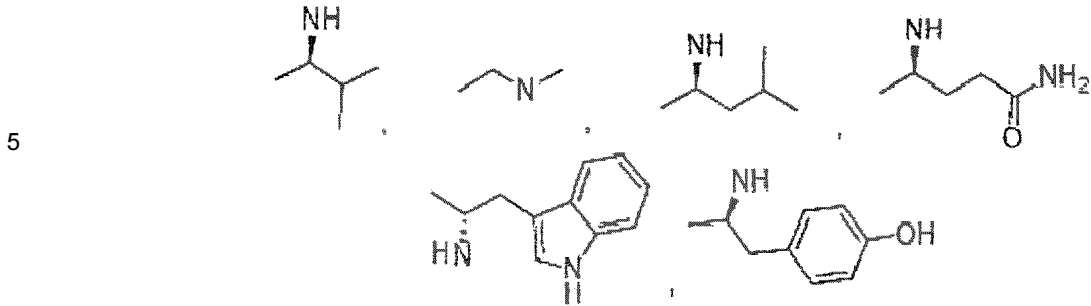
20

- 1) preparar el derivado formiato de alilo del aminoácido,
- 2) hacer reaccionar el derivado formiato de alilo del aminoácido con el THC y
- 3) desproteger el THC-derivado formiato de alilo del aminoácido.

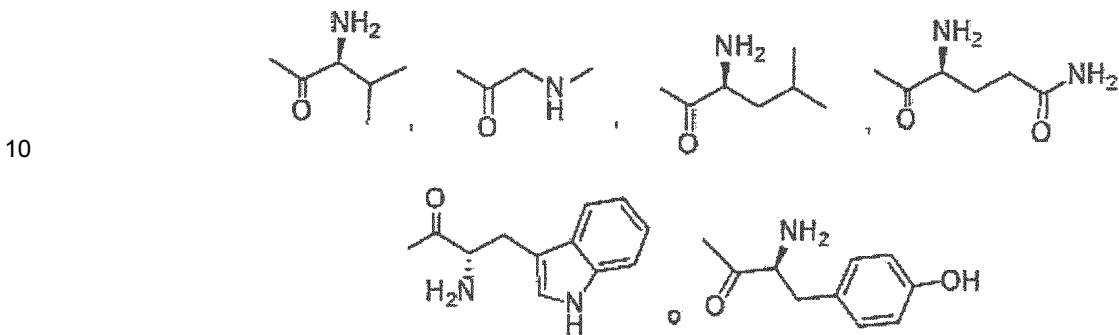
2. Método de preparación de un compuesto éster de Δ^9 -tetrahydrocannabinol-aminoácido de fórmula:



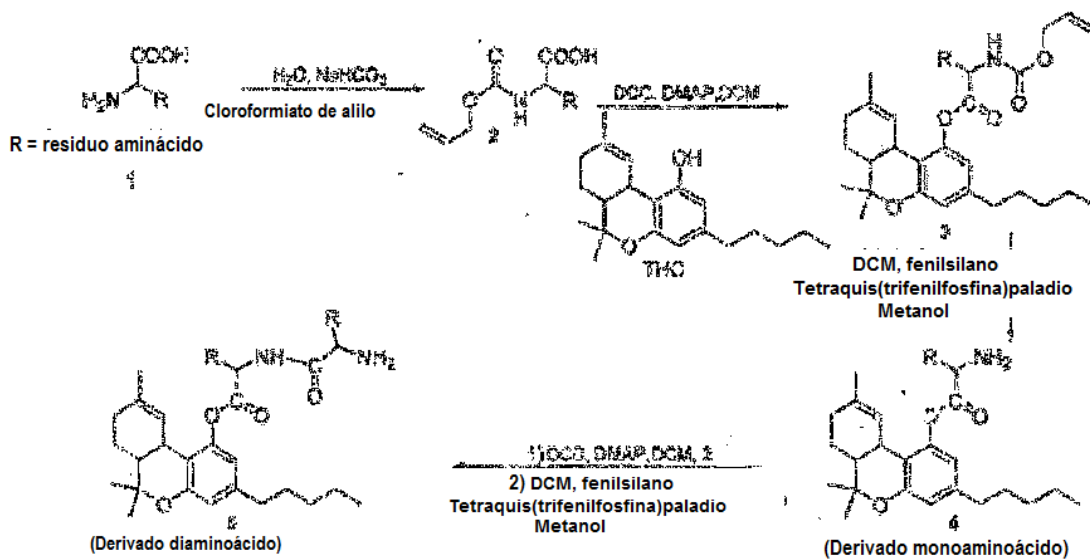
En la que R₁ es



En la que R₂ es



15 en la que los restos R₁ y R₂ están unidos entre sí para formar un enlace peptídico con un método tal como se muestra en el siguiente esquema I



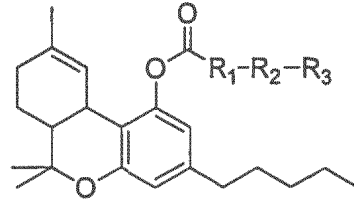
que comprende las etapas de:

20

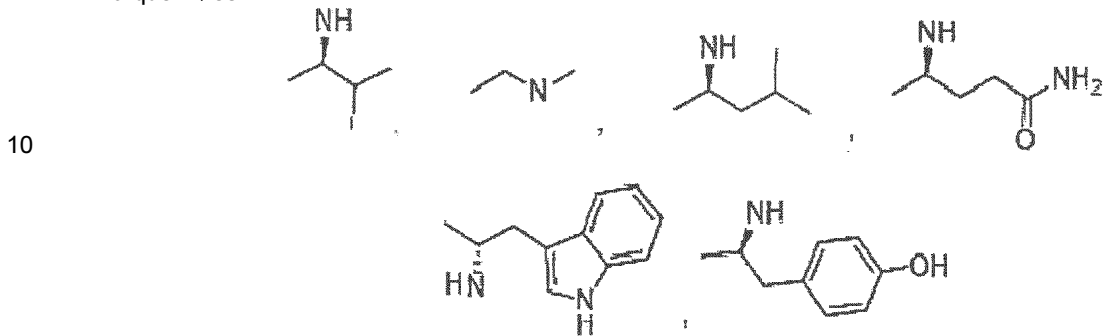
- 1) preparar el derivado formiato de alilo del aminoácido,
- 2) hacer reaccionar el derivado formiato de alilo del aminoácido con el THC,

- 3) desproteger el THC-derivado formiato de alilo del aminoácido,
- 4) hacer reaccionar el derivado formiato de alilo del segundo aminoácido con el THC-aminoácido y
- 5) desproteger el derivado formiato de alilo para generar el derivado diaminoácido del THC.

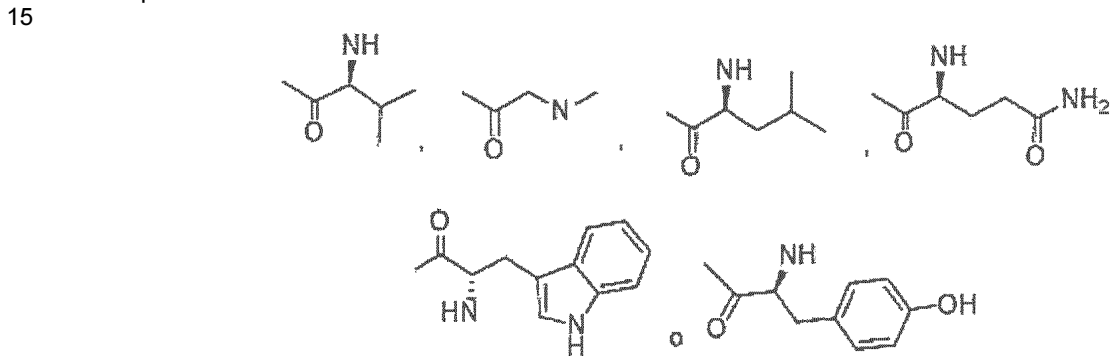
5 3. Método de preparación de un compuesto éster de Δ^9 -tetrahidrocannabinol-aminoácido de fórmula:



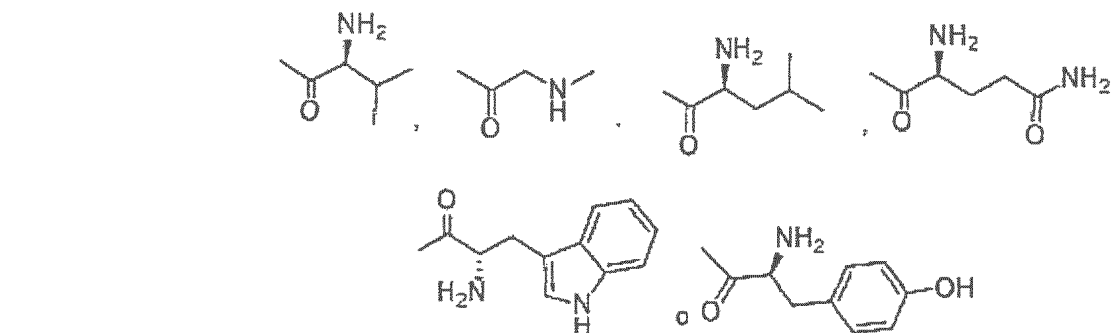
En la que R₁ es



En la que R₂ es

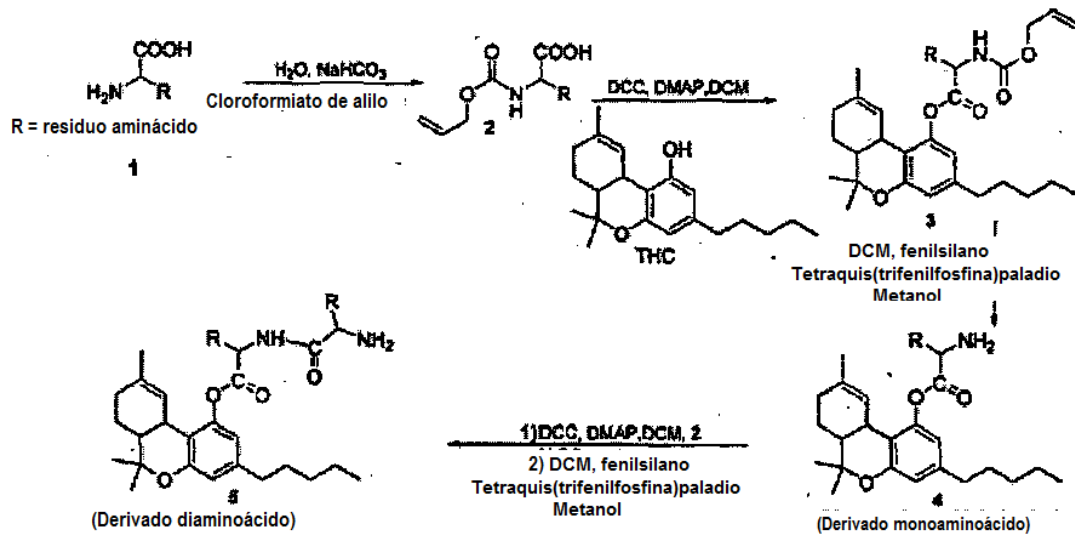


En la que R₃ es



25

en la que los restos R₁ y R₂ y los restos R₂ y R₃ están unidos entre sí para formar un enlace peptídico, con un método tal como se muestra en el siguiente esquema I



y que comprende las etapas de:

- 5 1) preparar el derivado formiato de alilo del aminoácido,
- 2) hacer reaccionar el derivado formiato de alilo del aminoácido con el THC,
- 3) desproteger el THC-derivado formiato de alilo del aminoácido,
- 4) hacer reaccionar el derivado formiato de alilo del segundo aminoácido con el THC-aminoácido,
- 5) desproteger el THC-aminoácido acoplado con el derivado formiato de alilo del aminoácido,
- 10 6) hacer reaccionar el derivado formiato de alilo del tercer aminoácido con el THC-diaminoácido y
- 7) desproteger el derivado formiato de alilo para generar el derivado triaminoácido del THC.

4. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que comprende además preparar los hemisuccinatos y hemiglutaratos de un compuesto éster Δ^9 -tetrahidrocannabinol-aminoácido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1a 3 haciendo reaccionar el compuesto con ácido succínico o ácido glutárico en presencia de un catalizador básico seguida de la purificación de la mezcla de reacción.

5. El método de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el catalizador básico es una mezcla de dimetilaminopiridina y trietilamina.

20

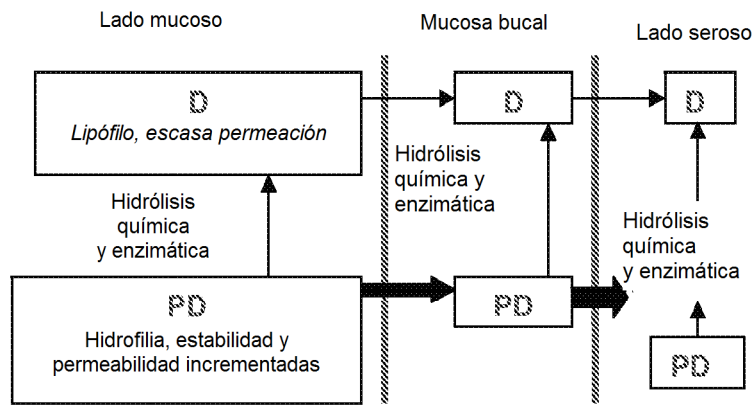


Figura 1

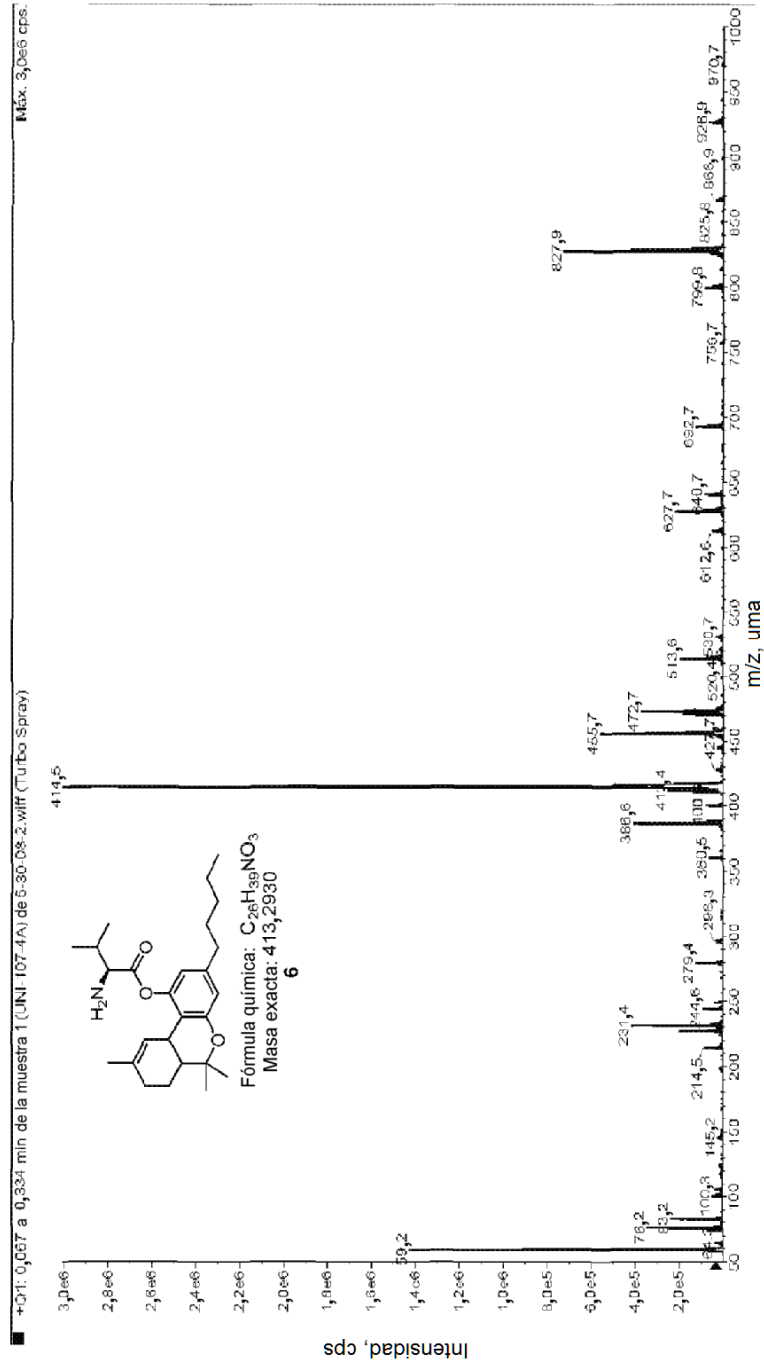


Figura 2

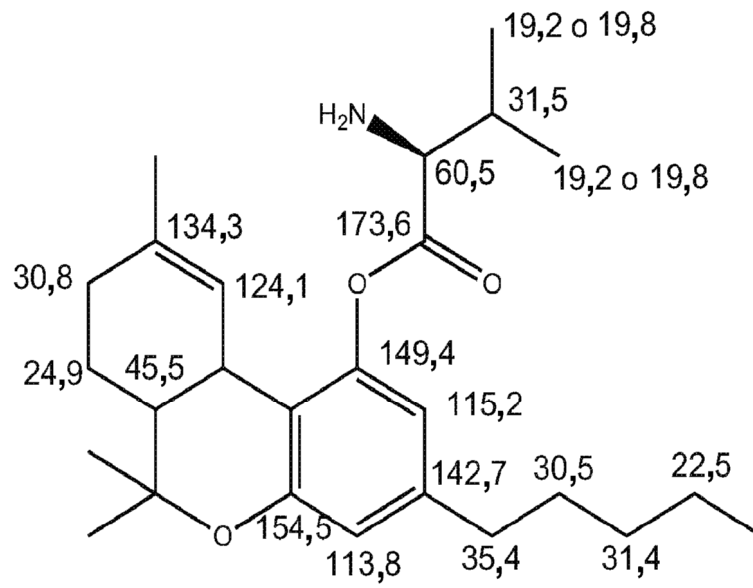


Figura 3

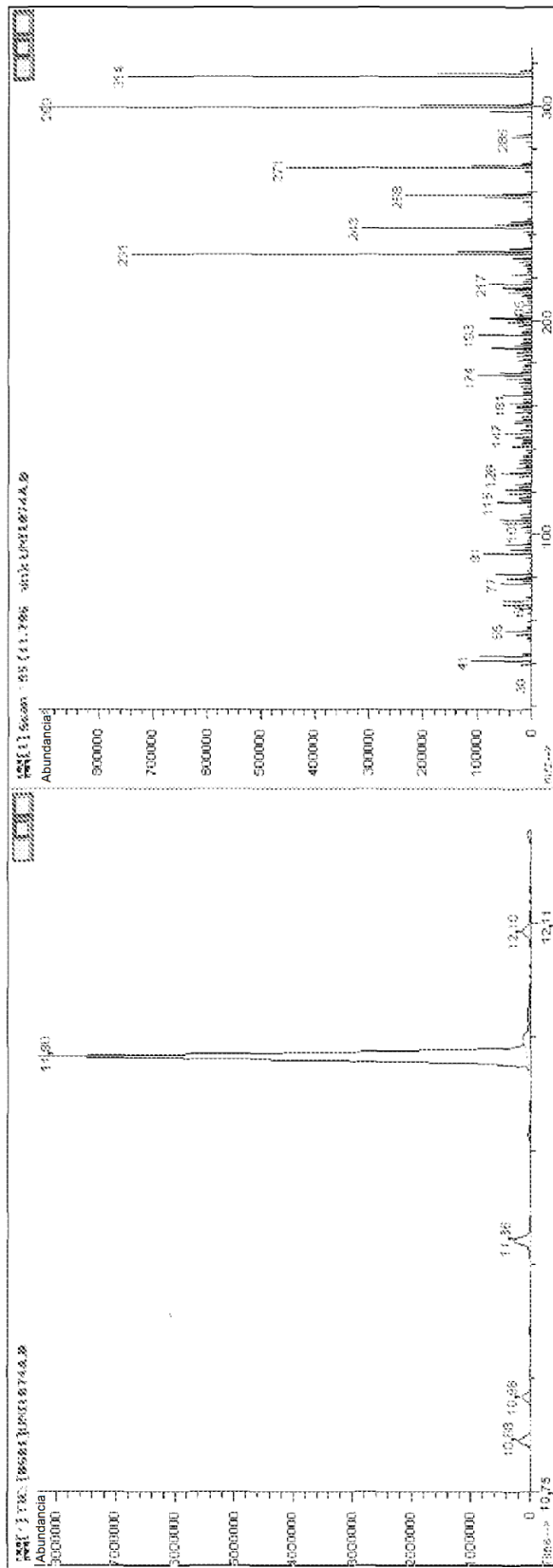


Figura 4

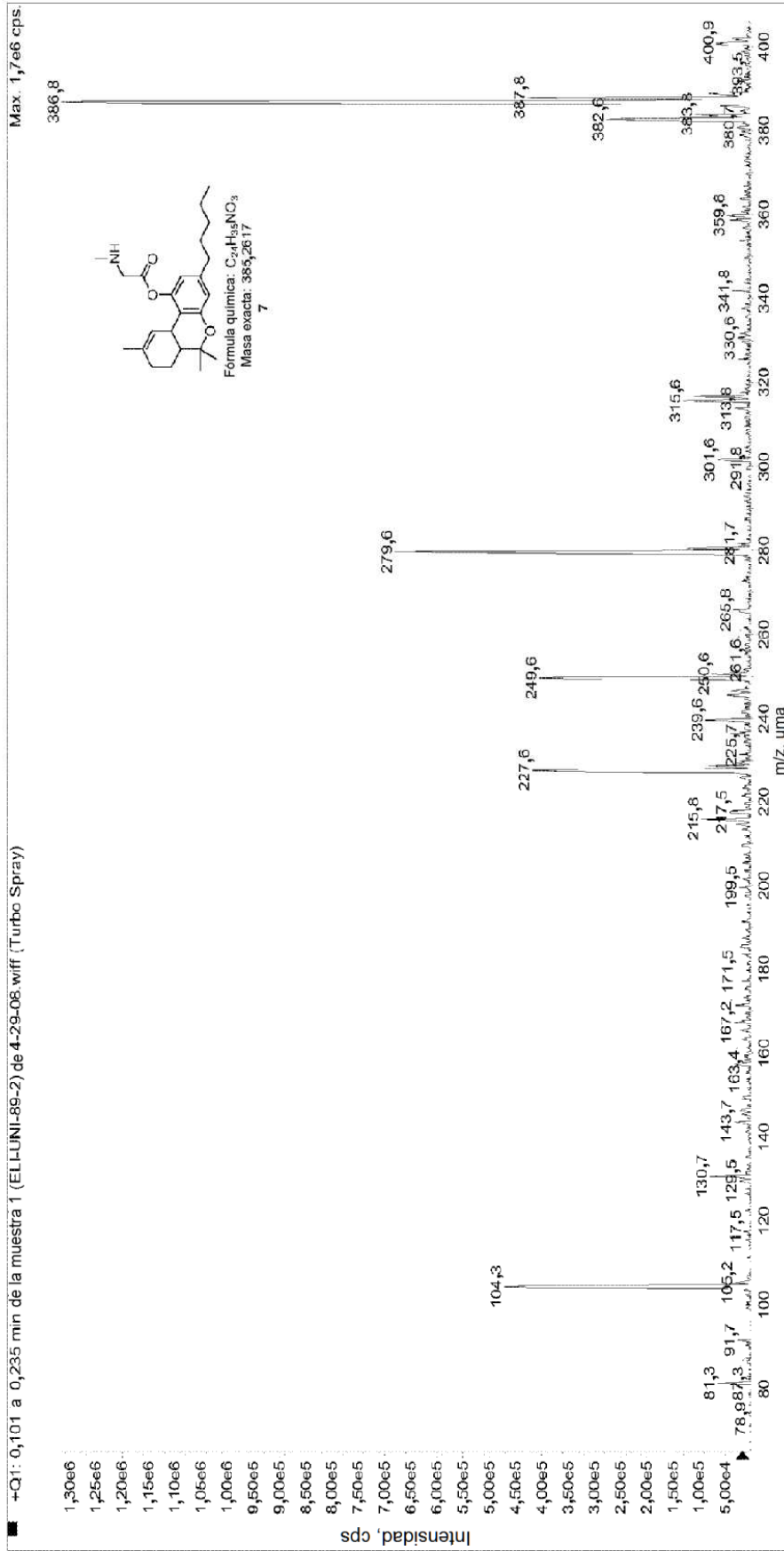


Figura 5

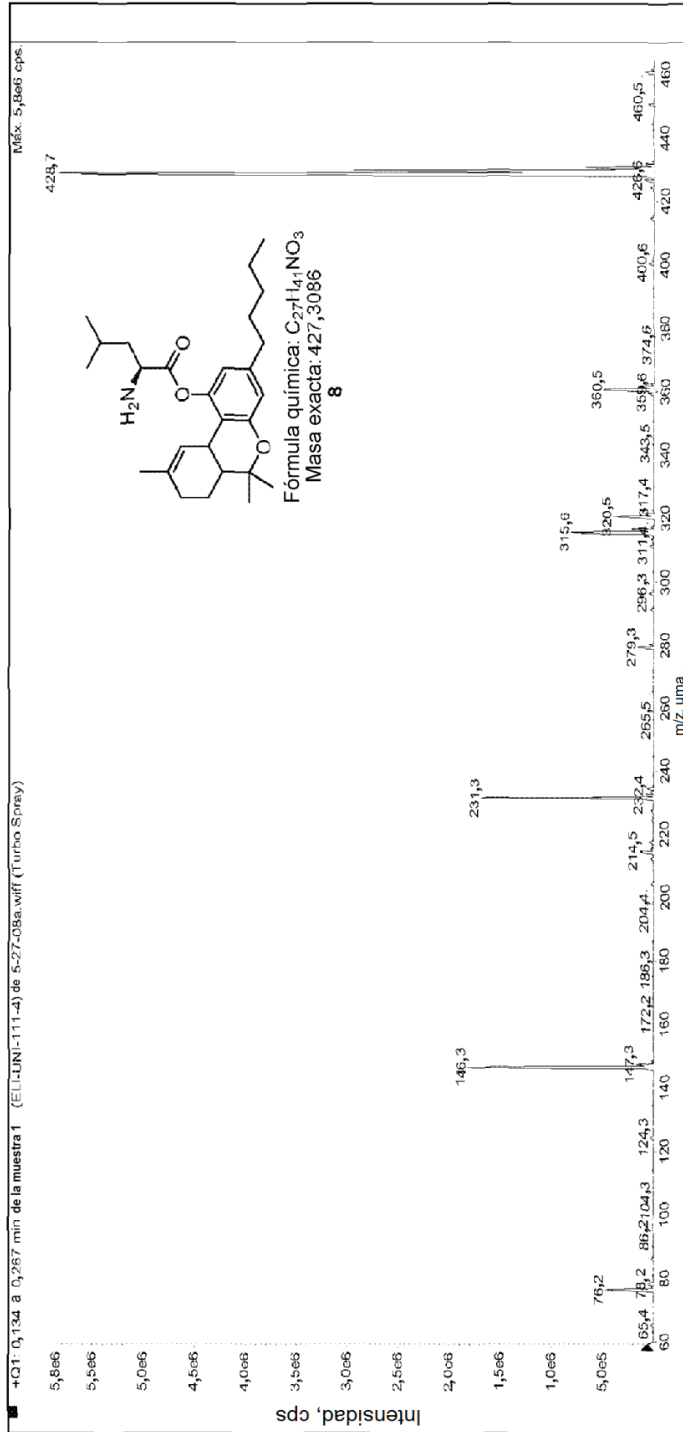


Figura 6

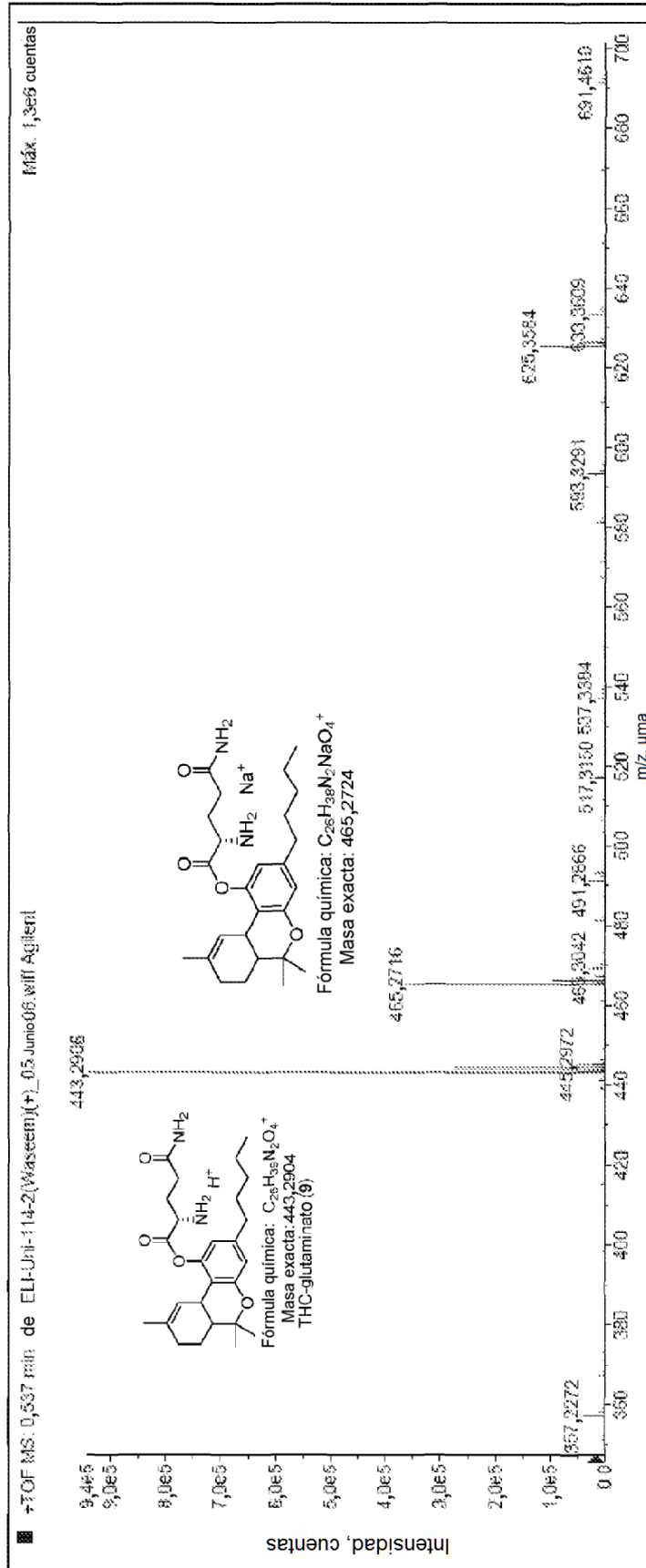


Figura 7

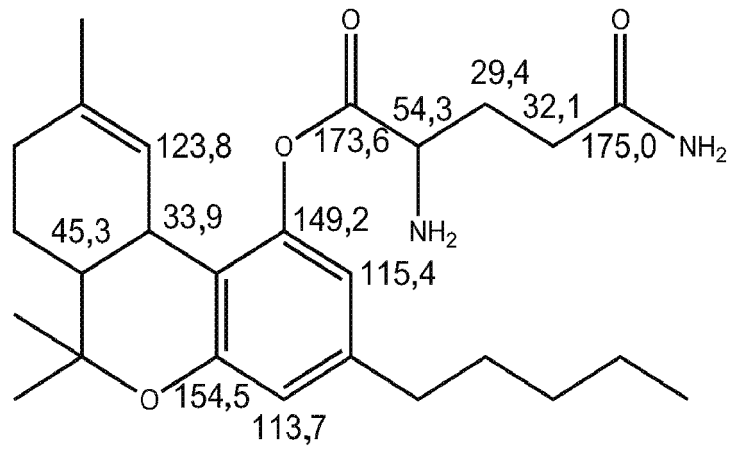


Figura 8

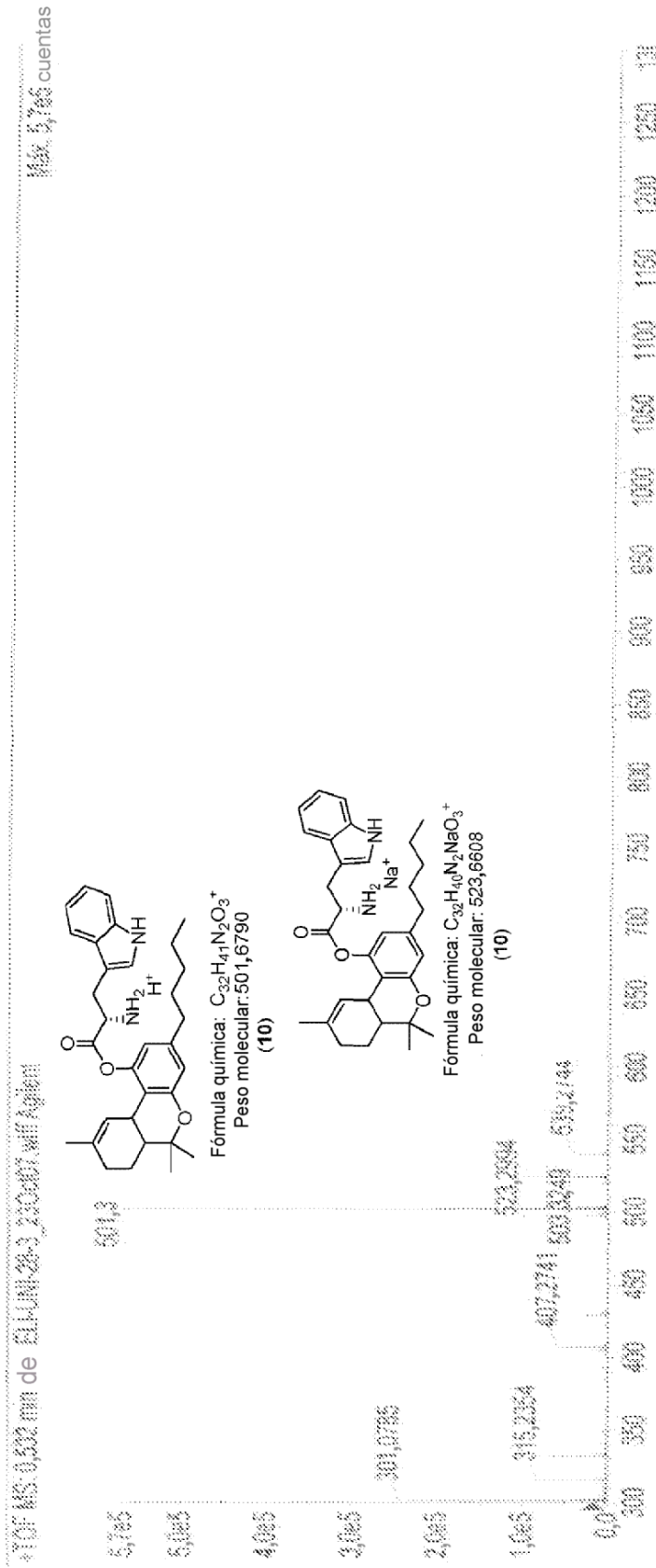


Figura 9

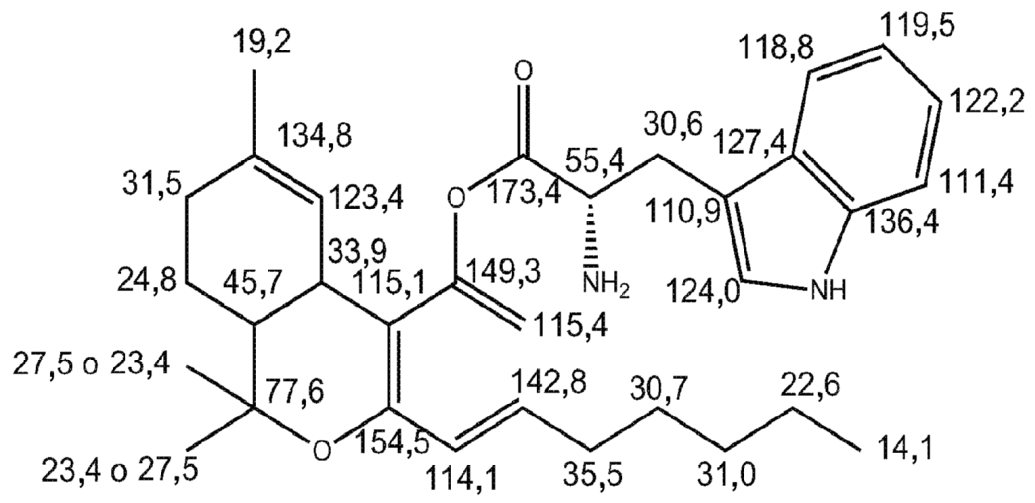


Figura 10

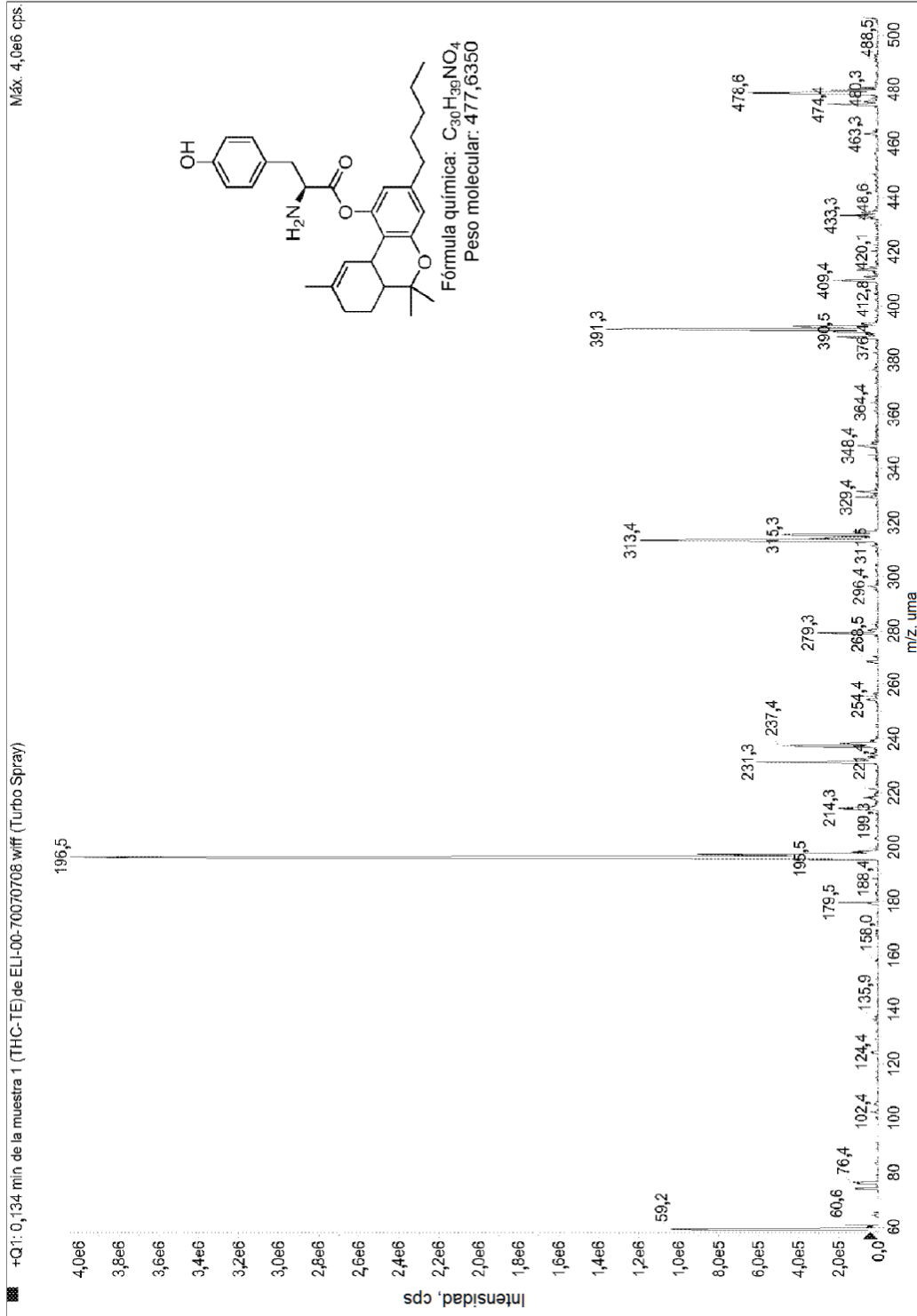


Figura 11

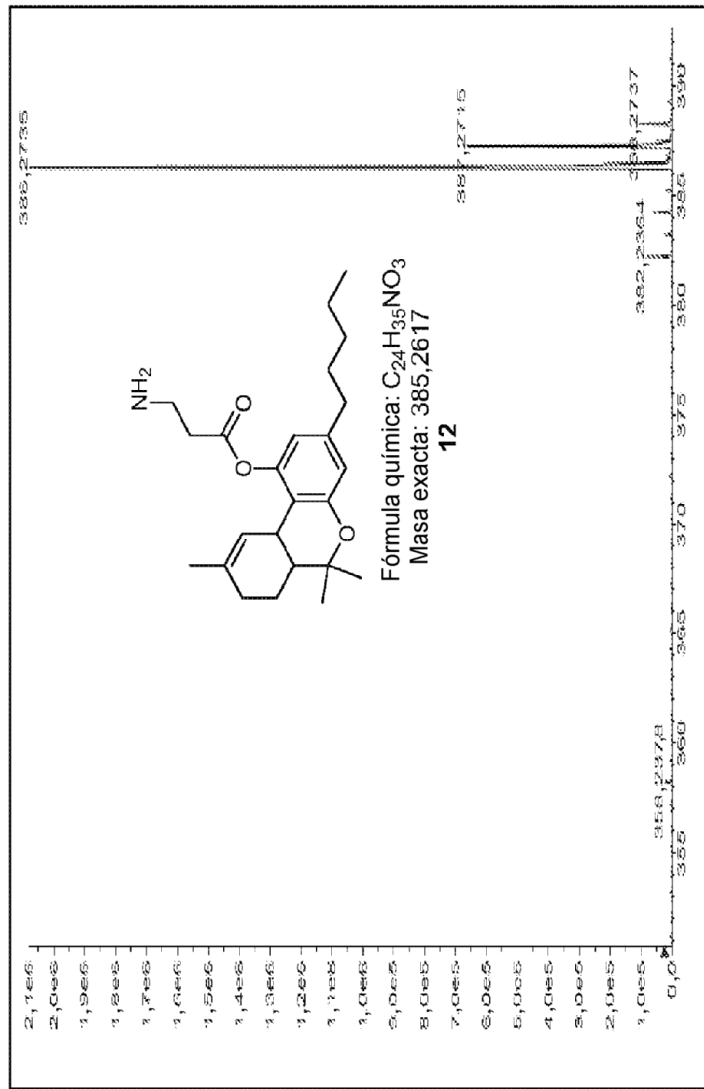


Figura 12

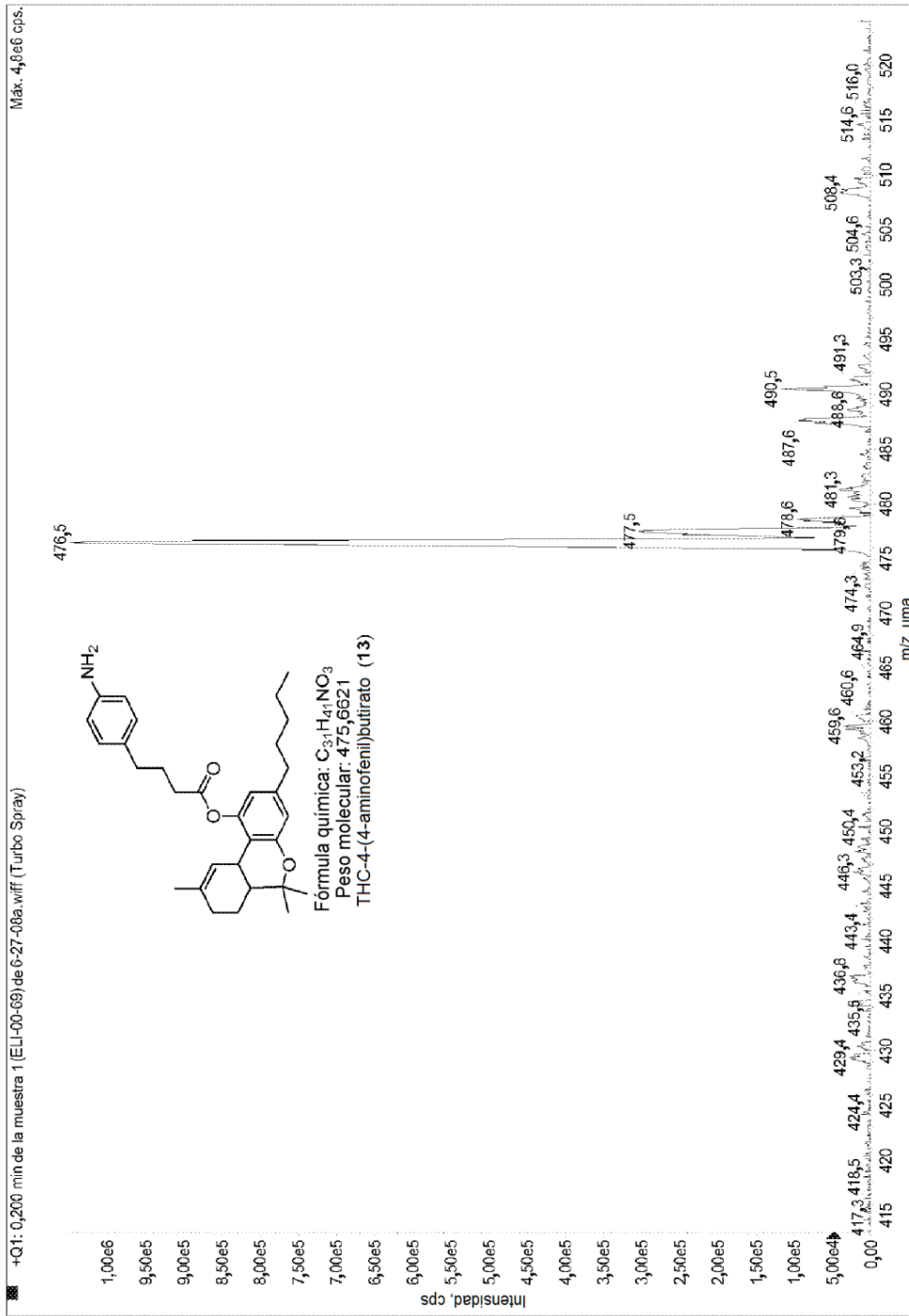


Figura 13

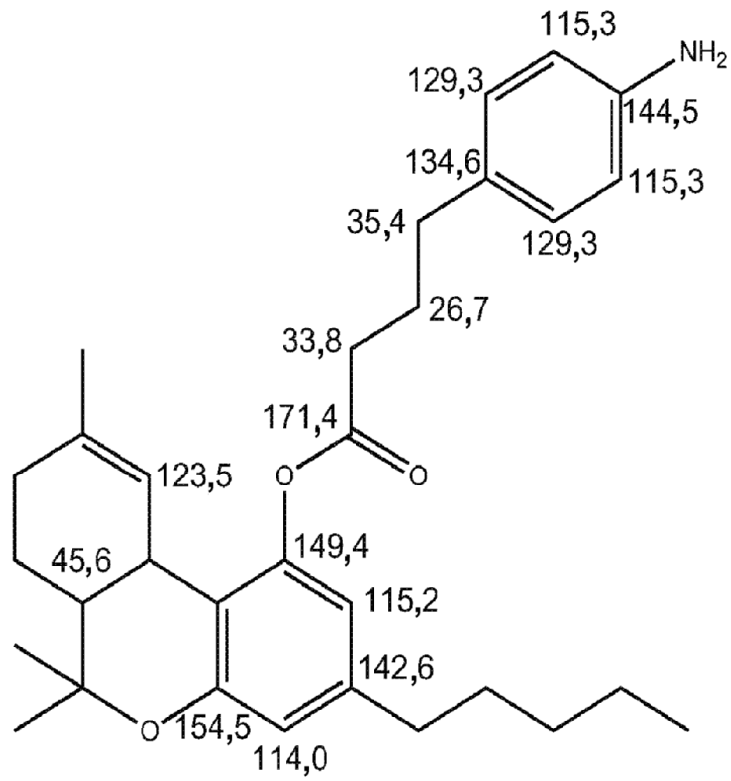


Figura 14

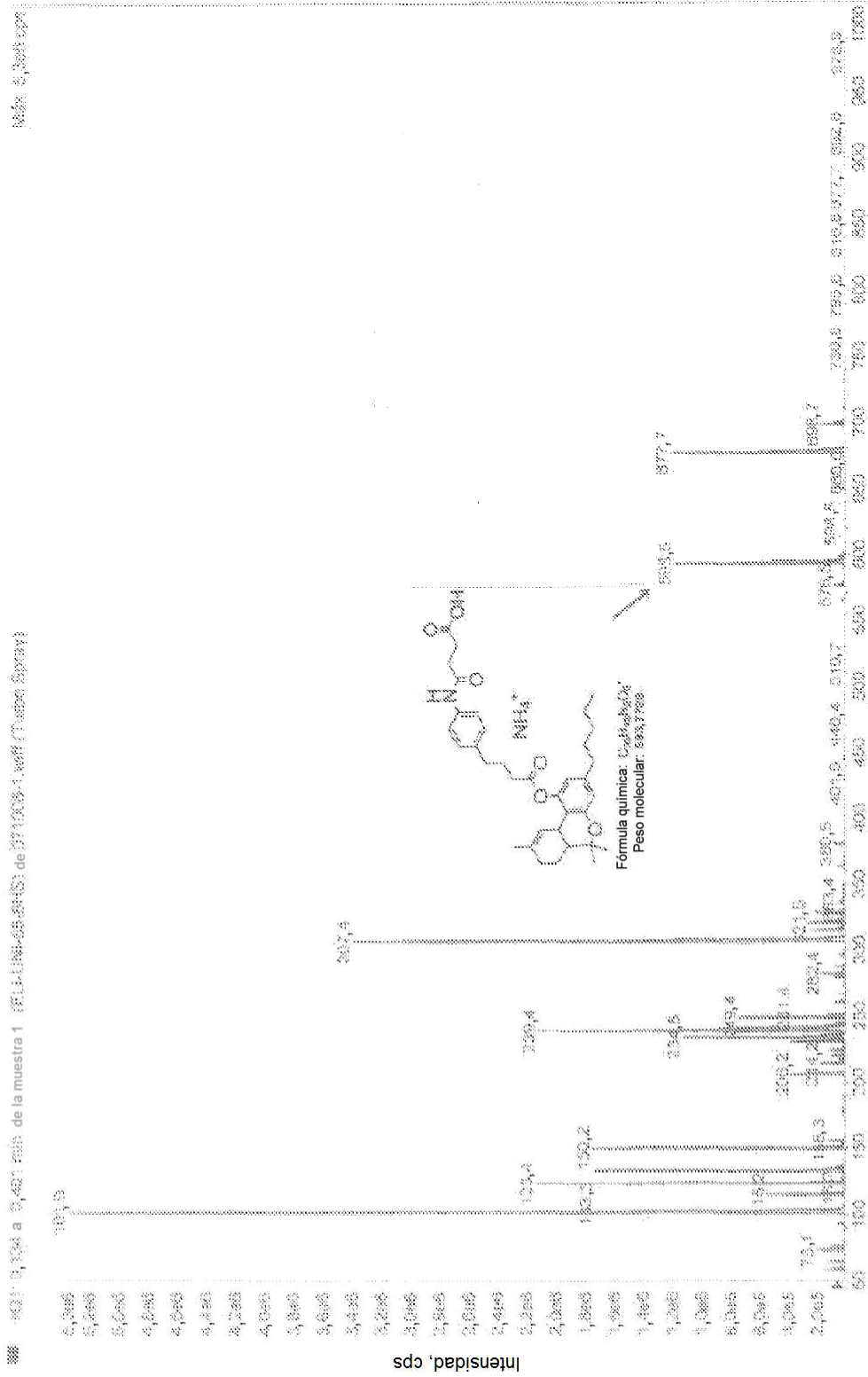


Figura 15

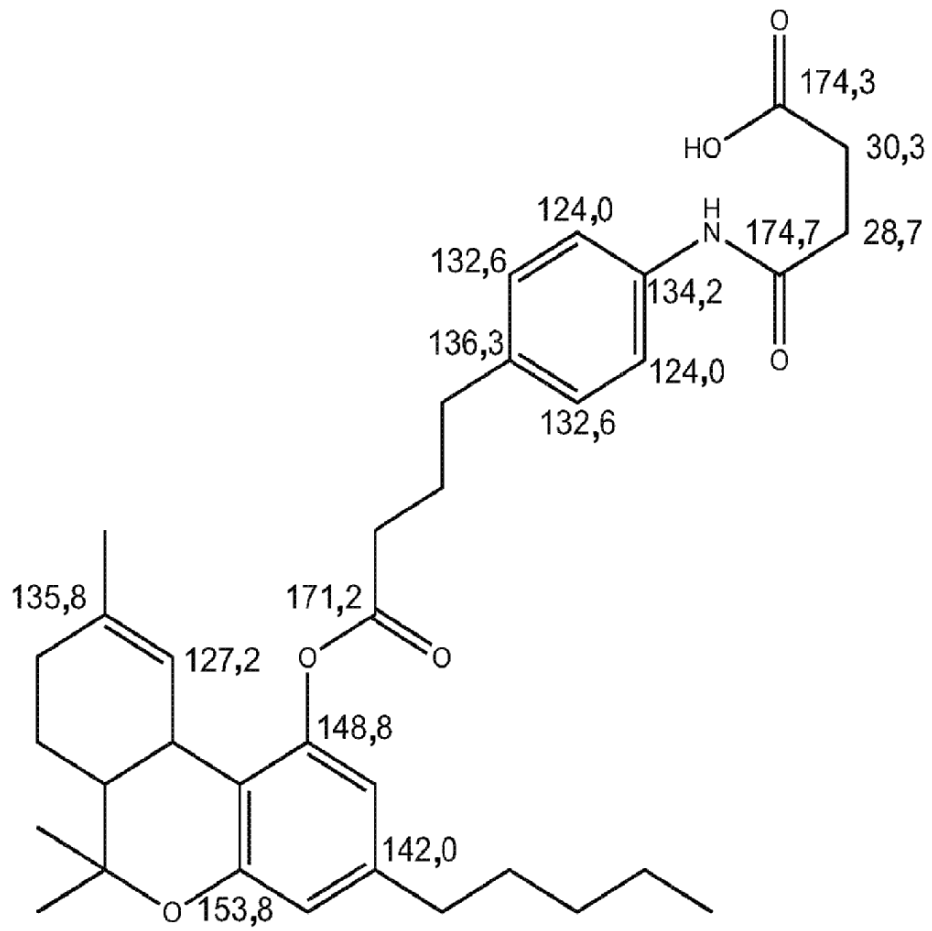


Figura 16

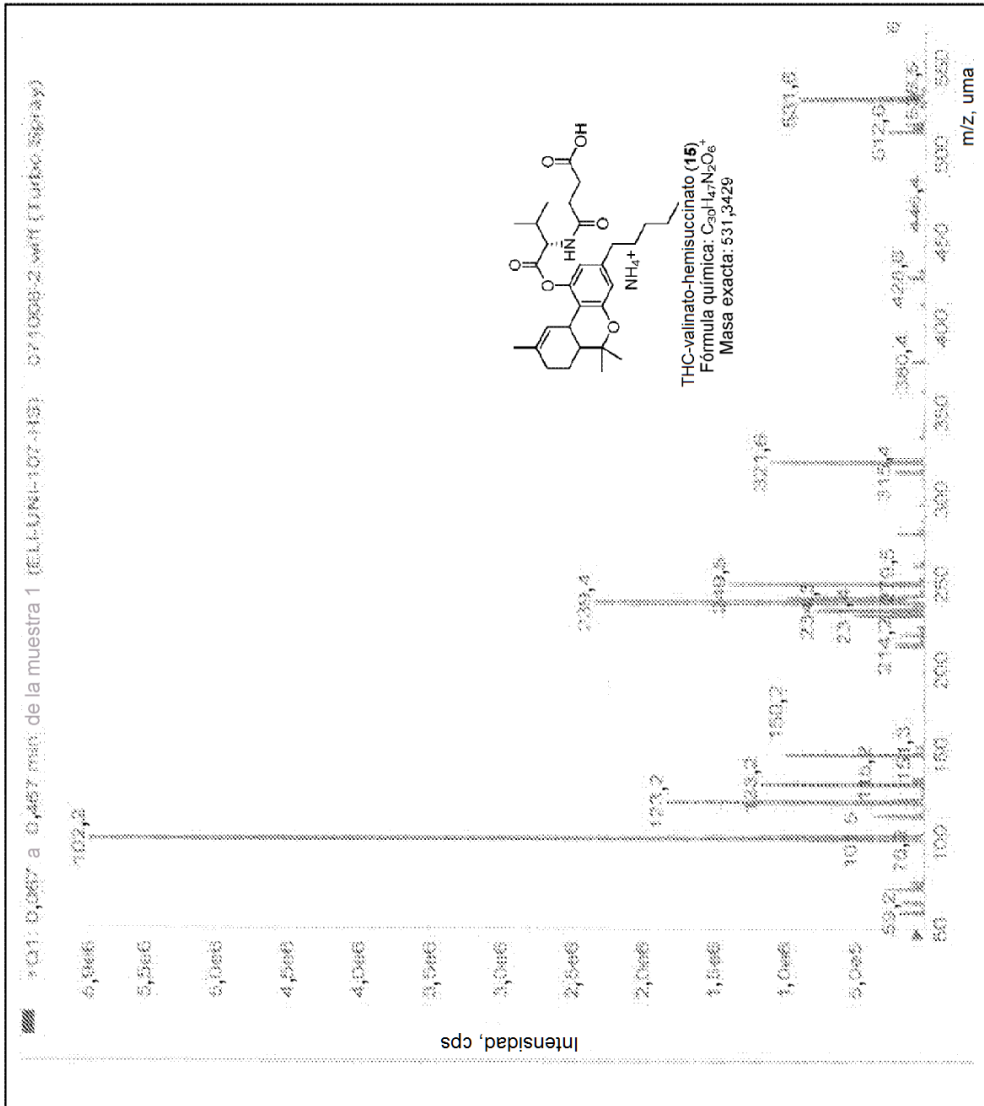


Figura 17

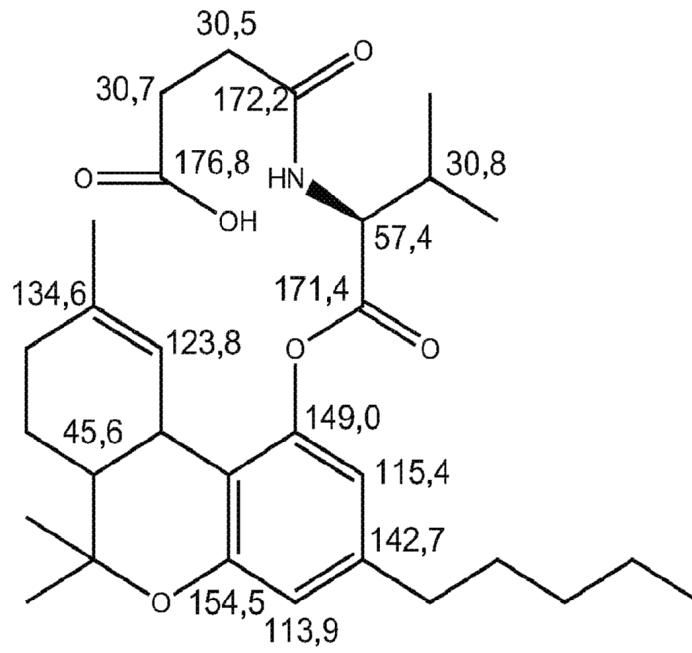


Figura 18