

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 738 332**

51 Int. Cl.:

C07C 69/94 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61K 31/05 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)
A61P 1/14 (2006.01)
A61P 1/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.06.2014 PCT/EP2014/063872**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.03.2015 WO15032519**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2014 E 14739086 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2019 EP 3041815**

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

30 Prioridad:

03.09.2013 EP 13182788

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.01.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 738 332 T3

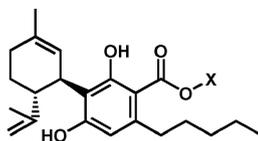
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Mezclas de compuestos cannabinoides, su preparación y uso

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

5



(A)

así como procedimientos para su preparación. Respecto al significado de los sustituyentes X véase abajo.

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

15 Además, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (A) o una sal de la fórmula (A) o una mezcla que comprende uno o varios compuestos cannabinoides de la fórmula (A) y/o una o varias de sus sales para la aplicación específica en un procedimiento para el tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal, para alcanzar un efecto elegido de entre el grupo consistente en el efecto estimulante del apetito, efecto antiemético para la inhibición de náuseas y vómito, reducción de espasmos musculares y espasticidad, alivio de síntomas de dolor, alivio de síntomas de migraña, disminución de la presión interior del ojo por glaucoma, efecto antidepressivo, inmunoestimulo y/o efecto antiepiléptico.

20 La presente invención se refiere además a una formulación farmacéutica, que comprende uno o varios compuestos de la fórmula (A) o que comprende una o varias de sus sales o que comprende una mezcla que incluye uno o varios compuestos (cannabinoides) de la fórmula (A) y/o una o varias de sus sales, elegida de entre el grupo consistente en formas galénicas sólidas, grageas, cápsulas, gránulos, polvos, supositorios, pastillas, chicles, formas semisólidas, inhalables, inyectables, implantes y yeso medicado.

25 Además, la presente invención se refiere a preparaciones cosméticas y que sirven para la nutrición y/o el disfrute, para el consumo de preparaciones adecuadas, que incluyen uno o varios compuestos de la fórmula (A) y/o sales de ellas (como se describe aquí).

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

30 Además, la presente invención se refiere a determinados compuestos novedosos, respecto al estado de la técnica, de la fórmula (A) y sus sales.

Otros aspectos de la presente invención son el resultado de la siguiente descripción, así como de las reivindicaciones anexas.

35 Desde el descubrimiento del sistema cannabinoide endógeno con su importancia funcional para la regulación y modulación del sistema inmune así como nervioso, existe una demanda constante por cannabinoides naturales y artificiales, para su modulación farmacéutica selectiva. En particular, debido a sus diferentes funciones medicinales, existe demanda por estimular separadamente de manera focalizada los receptores CB1 de cannabinoide, los cuales se encuentran sobre todo en las células nerviosas, en la densidad más alta en los ganglios basales, en el hipocampo y en el cerebelo, y los receptores CB2 de cannabinoide, los cuales se encuentran predominantemente en células del sistema inmune y en células que participan en la estructura y en la degradación de los huesos.

40 Los receptores CB1 y CB2 de cannabinoides son válidos como ubicaciones objetivo aceptadas para moléculas con estructura cannabinoide. Aunque se discuten aun otros receptores como potenciales receptores de CB3, se parte de que los efectos principales son mediados por CB1 y CB2. Delta-9-THC, cannabinoides endógenos y una multiplicidad de cannabinoides sintéticos se acoplan con los receptores y ejercen mediante ellos efectos sobre las células (Pertwee, R. G. et al. Pharmacol. Rev. 2010, 62, 588-631).

45 CB1 y CB2 son miembros de la superfamilia de los receptores acoplados a proteína G (GPCRs, *G Protein Coupled Receptors*). Dicho de manera más exacta, mediante la proteína G heteroemérica los receptores inhiben la andenilatociclasa y activan la quinasa de proteína activada por mitógeno (Howlett, A. C. et al. Pharmacol. Rev. 2002, 54, 161-202; Howlett, A. C. Handb. Exp. Pharmacol. 2005, 168, 53-79). Además, para el receptor CB1 se describe que

- mediante canales de iones del tipo A pueden modular corrientes de potasio y mediante canales de tipo N así como P/Q pueden modular corrientes de calcio. Además, mediante proteínas Gs los receptores CB1 pueden transferir señales a las células que expresan (Glass, M., B. Felder, C. C. J. Neurosci. 1997; 17, 5327-5333; Maneuf, Y. P., Brotchie, J. M. J. Pharmacol. 1997; 120, 1397-1398; Calandra, B. et al. Eur. J. Pharmacol. 1999; 374, 445-455; Jarrahian, A. et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2004, 308, 880-886).
- La capacidad de CB1 y CB2 de mediar señales mediante $G_{i/o}$ y además mediante la inhibición de la adenilatociclasa, es usada en el denominado ensayo de unión [35 S]GTP gammaS y en la prueba cAMP (Howlett, A. C. et al. Pharmacol. Rev. 2002, 54, 161-202; Pertwee, R. G. Handb. Exp. Pharmacol. 2005a, 168, 1-51), para investigar la unión y la transferencia de señal de cannabinoides.
- Los receptores CB1 disponen tanto de una posición de unión ortoestérica como también de una o varias alostéricas, que entran en consideración como ubicaciones objetivo potenciales para ligandos (Price, M. R. et al. Mol. Pharmacol. 2005a, 68, 1484-1495; Adam, L. et al. 17th Annual Symposium of the Cannabinoids, 2007, S. 86; Horswill, J. G. et al. J. Pharmacol. 2007, 152, 805-814; Navarro, H. A. et al. J. Pharmacol. 2009, 156, 1178-1184). Los receptores CB1 son encontrados principalmente en los extremos terminales de las células nerviosas centrales y periféricas, donde comúnmente median una inhibición de neurotransmisores excitativos e inhibidores (Howlett, A. C. et al. Pharmacol. Rev. 2002, 54, 161-202; Pertwee, R. G., Ross, R. A. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2002, 66, 101-121; Szabo, B., Schlicker, E. Handb. Exp. Pharmacol. 2005, 168, 327-365). La distribución de estos receptores en el sistema nervioso central es tal que su activación puede influir en diferentes procesos cognitivos (por ejemplo la atención y la memoria, diferentes funciones motoras y la percepción de dolor).
- Los receptores CB2 se ubican especialmente, como ya se mencionó, en inmunocélulas. Si están activados, modulan la migración celular y la liberación de citoquinas dentro y fuera del cerebro (Howlett, A. C. et al. Pharmacol. Rev. 2002, 54, 161-202; Cabral, G. A., Staab, A. Handb. Exp. Pharmacol. 2005, 168, 385-423; Pertwee, R. G. Handb. Exp. Pharmacol. 2005a, 168, 1-51).
- Existe además evidencia de que en primer lugar los receptores CB1 de células no neuronales (incluyendo inmunocélulas) (Howlett, A. C. et al. Pharmacol. Rev. 2002, 54, 161-202) y que en segundo lugar los receptores CB2 de algunas células, se expresan dentro y fuera del cerebro (Skaper, S. D. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1996, 93, 3984-3989; Ross, R. A. et al. Neuropharmacology 2001a, 40, 221-232; Van Sickle, M. D. et al. Science 2005, 310, 329-332; Wotherspoon, G. et al. Neuroscience 2005, 135, 235-245; Beltramo, M. et al. Eur. J. Neurosci. 2006, 23, 1530-1538; Gong, J. P. et al. Brain Res. 2006, 1071, 10-23; Baek, J. H. et al. Acta Otolaryngol 2008, 128, 961-967).
- Los compuestos conocidos, que de manera demostrable exhiben una afinidad hacia los receptores CB1 y CB2 mencionados anteriormente, son el canabidiol (CBD) proveniente entre otros de los representantes de cáñamo femenino *Cannabis sativa* y *Cannabis indica*, así como determinados derivados químicos como delta-8- y delta-9-tetrahidrocanabinol (delta-9-THC) o su producto de oxidación canabinol (CBN).
- Cannabis pertenece a la familia de las canabidaceae. La clasificación botánica y quimiotaxonómica del género Cannabis ocurre mediante dos diferentes modos de operar. Schultes et al. diferencian tres tipos Cannabis sativa Linnaeus, Cannabis indica LAM. y Cannabis ruderalis (Schultes, R. E. et al. Harvard University Botanical Museum Leaflets 1974, 23, 337-367). Otros designan sólo un tipo de colección Cannabis sativa L. de los subtipos Cannabis sativa ssp. sativa y ssp. indica.
- De acuerdo con la percepción legal de los expertos, se diferencian en un tipo de droga y un tipo de fibra, que en los que la diferenciación sucede debido a relación cuantitativa del canabinoide principal CBD y delta-9-THC.
- A partir de la técnica se conocen diferentes compuestos cannabinoides y procedimientos para su preparación. de este modo, el documento WO 2006/136273 describe un procedimiento para la preparación de dronabinol ((en el documento WO denominado como: (6aR-trans)-6a,7,8,10a-tetrahidro-6,6,9-trimetil-3-pentil-6H-dibenzo[b,d]piran-1-ol, Δ 9-tetrahidrocanabinol (Δ 9-THC)), denominado hoy de acuerdo con IUPAC como (6aR,10aR)-6,6,9-trimetil-3-pentil-6a,7,8,10a-tetrahidro-6H-benzo[c]cromen-1-ol o denominado como delta-9-tetrahidrocanabinol, delta-9-THC o Δ 9-THC), a partir de canabidiol (CBD) mediante la formación de ciclo de canabidiol (CBD) (2-[1R-3-metil-6-(1-metiletetil)-2-ciclohexen-1-il]-5-pentil-1,3-bencenodiol) hasta delta-9-THC. El procedimiento descrito se caracteriza porque el canabidiol (CBD) es colocado previamente en un solvente orgánico y en presencia de un tamiz molecular y bajo calentamiento, se forma ciclo hasta dar delta-9-THC. En el documento WO 2006/136273 se establece que el tamiz molecular usado, aparte de las propiedades secantes descritas hasta ahora, también posee fuertes propiedades catalíticas, que tienen prioridad para la reacción descrita. La formación de ciclo, que es conducida sólo en presencia de un catalizador ácido Lewis, es por regla general claramente más lenta y suministra rendimientos más malos de delta-9-THC, comparada con la formación de ciclo que es ejecutada en presencia de un tamiz molecular.
- En la literatura se describen otras variantes de síntesis como por ejemplo de Crombie et al. Chem. Research 1977, 114, 1301-1345. Entre otros, en el documento EP 2314580 se divulgan novedosos procedimientos de síntesis. El procedimiento allí descrito para la preparación de cannabinoides debería ser aplicable para todos los estereoisómeros y homólogos de cannabinoides y consiste en dos o tres etapas de síntesis química. Al respecto, en una primera etapa se condensan ésteres de ácido alquiloescorvílico (ésteres de ácido 6-alquil-2,4-dihidroxibenzoico) con hidrocarburos insaturados, alcoholes, cetonas (o sus derivados como ésteres de enol, éteres de enol y cetales) hasta los

correspondientes ésteres de ácido 6-alkil-2,4-dihidroxibenzoico. En una segunda etapa, los productos intermedios generados en la primera etapa con función éster, son sometidos a una saponificación con descarboxilación, mediante lo cual surgen los correspondientes cannabinoides libres de éster. En tanto sea necesario, en una tercera etapa se realiza un reordenamiento con catálisis ácida. Esta isomerización puede ser por ejemplo el cierre de anillo del anillo de pirano por CBD hasta dronabinol, pero también el reordenamiento de un enlace doble, como por ejemplo la transformación de delta-9- en delta-8-THC o una epimerización con catálisis ácida como el reordenamiento de cis-9-cetocannabinoides en los correspondientes compuestos trans.

El documento US 5.342.971 describe un procedimiento para la preparación de dronabinol y dibenzo[b,d]pironos relacionados. De acuerdo con el resumen, estos son preparados mediante calentamiento de un derivado de ácido dihidroxibenzoico en presencia de un catalizador de ácido Lewis y un solvente apolar inerte, en el cual es soluble concretamente el ácido dihidroxibenzoico, sin embargo el catalizador de ácido Lewis es insoluble o muy poco soluble.

Un acondicionamiento típico incluye la preparación de productos intermedios útiles para la síntesis de dronabinol y dibenzo[b,d]pironos relacionados.

Por ejemplo, el delta-9-THC está aprobado como sustancia ética en el fármaco *Marinol*® en los EEUU desde 1985, contra la anorexia que ocurre en pacientes bajo una terapia contra SIDA, así como contra náuseas y emesis, que ocurre en conexión con la quimioterapia para pacientes de cáncer (cachexia de tumor).

En Alemania está el delta-9-THC en el anexo III de la regulación de sustancias controladas (BtMG) y puede ser prescrito sin limitación de indicación en recetas para anestésicos. Puesto que sin embargo, en el mercado no está disponible un medicamento listo, puede ocurrir de manera excepcional una prescripción de dronabinol en forma de *Marinol*® y con ello la importación del exterior, o puede hacerse una preparación por receta por parte de un farmacéutico, de acuerdo con reglas farmacéuticas reconocidas.

Además, en Alemania está permitido como fármaco listo, desde mayo de 2011 un extracto de Cannabis sativa, bajo el nombre Sativex®. La autorización se refiere al tratamiento adicional para el mejoramiento de síntomas en pacientes con espástica media o grave, debida a la esclerosis múltiple, que no ha sido abordada de manera apropiada por otra terapia con fármaco antiespástico. El fármaco contiene una combinación de principio activo de delta-9-THC y canabidiol y está prescrito en una receta de anestésico (receta de BtM). Es aplicado mediante atomización en la cavidad bucal.

La regulación número 1164/89 de la Comisión europea denomina cáñamo con un contenido de (delta-9-THC) de hasta 0,3 % referido a la masa seca, como cáñamo útil, mientras el denominado cáñamo medicinal puede tener un contenido del 5 % - 15 %.

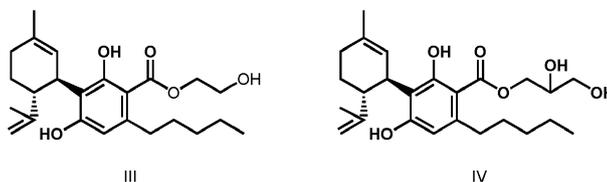
Aparte del aislamiento por extracción del cáñamo, es posible también una síntesis parcial a partir de canabidiol. Este precursor es aislado del cáñamo en fibra y entonces con catálisis ácida es ciclado hasta dar el delta-9-tetrahidrocannabinol, como se describe por ejemplo en el documento WO 2006/136273.

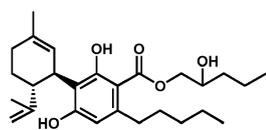
En B. Szabo, Biotrend Reviews 2008, 2, pp. 1-13 se divulga una vista general de las sustancias cannabinoides conocidas, en particular sustancias en las cuales prevalecen las dos afinidades de receptor mencionadas.

Un objetivo de la presente invención fue declarar sustancias o mezclas de sustancias cannabinoides eficaces (y procedimientos para su preparación), que exhiban una fuerte afinidad por CB1 o CB2, en las cuales preferiblemente predomine una de las dos afinidades por receptor mencionadas, frente a la otra. Preferiblemente, el procedimiento que se declara debería poseer un buen rendimiento espacio-tiempo en conexión con ventajas ecológicas (preferiblemente uso de solventes no clorados).

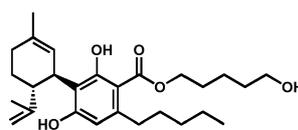
Las sustancias o mezclas de sustancias que se declaran deberían al respecto poder ser usadas preferiblemente como fármacos o en un procedimiento para el tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal, para alcanzar un efecto elegido de entre el grupo consistente en efecto estimulante del apetito, efecto antiemético para la inhibición de náuseas y vómito, reducción de los espasmos musculares y espasticidad, alivio de síntomas de dolor, alivio de síntomas de migraña, disminución de la presión interior del ojo por glaucoma, efecto antidepresivo, inmunoestimulo y/o efecto antiepiléptico.

La presente invención se basa, entre otros, en el conocimiento sorprendente según el cual los compuestos de la fórmula (A) así como sus sales, en los que el compuesto de la fórmula (A) es elegido de entre el grupo consistente en:

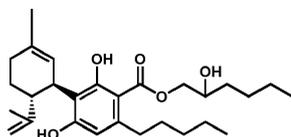




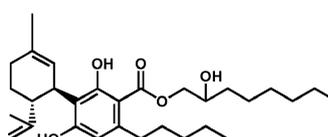
V



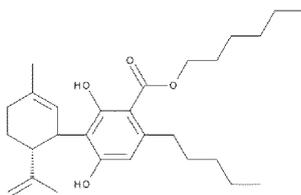
VI



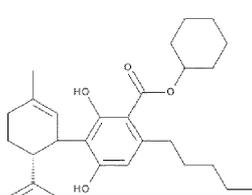
VII



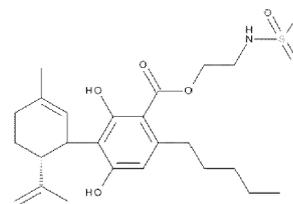
VIII



XI



XII



XIII,

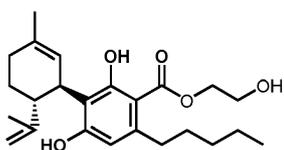
5

exhiben una afinidad de unión conveniente y única respecto a los receptores CB1 y CB2 de canabinoide, por lo cual son adecuados para la aplicación como fármacos o para la aplicación en un procedimiento para el tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal.

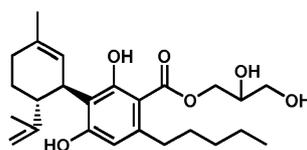
10 La aplicación de uno o varios compuestos de la fórmula (A) (como se definió anteriormente y a continuación, en particular en las reivindicaciones) o una o varias de sus sales o una mezcla correspondiente (como se definió anteriormente y a continuación, en particular en las reivindicaciones) como fármaco o en un procedimiento para el tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal pretende al respecto en particular alcanzar un efecto elegido de entre el grupo consistente en

- 15 - efecto estimulante del apetito,
 - efecto antiemético para la inhibición de náuseas y vómito,
 - reducción de los espasmos musculares y espasticidad,
 - alivio de síntomas de dolor
 - alivio de síntomas de migraña,
- 20 - disminución de la presión interior del ojo por glaucoma,
 - efecto antidepresivo
 - inmunoestimulo y/o
 - efecto antiepiléptico.

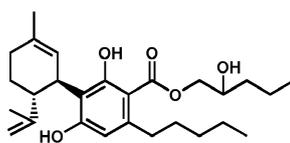
25 En estudios propios se investigaron en particular las siguientes sustancias III-V y XI-XIII de la fórmula general (A), respecto a su efecto sobre receptores de canabinoide.



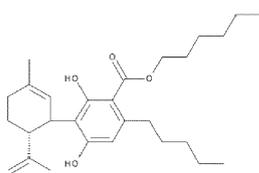
III



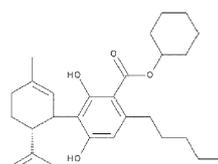
IV



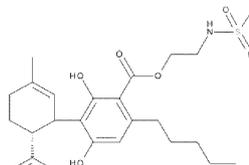
V



XI



XII



XIII

5 Las sustancias III-V y XI-XIII -como representantes de los compuestos de la fórmula (A) descritos aquí - fueron investigadas en estudios de competencia respecto a su afinidad de unión y su perfil resultante de unión respecto a receptores CB1 y CB2. Para detalles, se remiten respecto a ello a los ejemplos de abajo. Los estudios han dado como resultado en particular que las sustancias III-V y XI-XIII cannabinoides en concentraciones de nM y con ello en dosificaciones fisiológicas, se unen a receptores de canabinoide. Ellas son ligandos débiles para receptores CB1 y se unen preferiblemente a receptores CB2. Su selectividad para los receptores CB2 las predestina en particular para el uso como moduladores de receptor CB2.

10 Por ello, se prefiere en particular el uso de uno o varios compuestos de la fórmula (A) (como se definió anteriormente y a continuación, en particular en las reivindicaciones) o una o varias de sus sales o una mezcla correspondiente (como se definió anteriormente y a continuación, en particular en las reivindicaciones), en particular uno o varios compuestos elegido de entre el grupo consistente en los compuestos III-V y XI-XIII, una o varias sales de ellas o mezclas correspondientes, como modulador de receptor CB1 y/o CB2.

15 Los moduladores descritos aquí pueden tener efecto agonístico o antagonístico (para ello, véase la parte de los ejemplos).

20 Los ejemplos de los compuestos III, IV, V, XI y XIII descritos aquí así como sus sales o mezclas correspondientes, son agonistas CB2 particularmente preferidos.

Los agonistas CB1 preferidos son por ejemplo los compuestos IV y XI así como sus sales o mezclas correspondientes. Los agonistas CB1 preferidos son por ejemplo los compuestos III, V, XII y XIII así como sus sales o mezclas correspondientes.

25 Los compuestos de la fórmula (A) (como se definió anteriormente y a continuación, en particular en las reivindicaciones), debido a su afinidad específica de receptor CB1 o CB2 logran con ello el objetivo descrito anteriormente, véanse para ello nuevamente los ejemplos de abajo.

30 La invención se refiere con ello a un compuesto de la fórmula (A) (como se definió anteriormente y a continuación, en particular en las reivindicaciones) o una sal de un compuesto de la fórmula (A) (como se definió anteriormente y a continuación, en particular en las reivindicaciones) o una mezcla (como se definió anteriormente y a continuación, en particular en las reivindicaciones)

(i) para la aplicación como fármaco

o

(ii) para la aplicación en un procedimiento para el tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal.

35 Se prefiere un compuesto tal de la fórmula (A) (como se definió anteriormente y a continuación, en particular en las reivindicaciones) o una sal tal de un compuesto de la fórmula (A) (como se definió anteriormente y a continuación, en particular en las reivindicaciones) o una mezcla tal (como se definió anteriormente y a continuación, en particular en las reivindicaciones) para la aplicación específica en un procedimiento para el tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal, para alcanzar un efecto elegido de entre el grupo consistente en

- efecto estimulante del apetito,

40 - efecto antiemético para la inhibición de náuseas y vómito,

- reducción de los espasmos musculares y espasticidad,
- alivio de síntomas de dolor
- alivio de síntomas de migraña,
- reducción de la presión interior del ojo por glaucoma,

- 5
- efecto antidepresivo
 - inmunoestímulo

y/o

- efecto antiepiléptico.

10 La invención se refiere además a una formulación farmacéutica, que comprende uno o varios compuestos de la fórmula (A) (como se definió anteriormente y a continuación, en particular en las reivindicaciones) o que comprende una o varias de sus sales (como se definió anteriormente y a continuación, en particular en las reivindicaciones) o que comprende una mezcla correspondiente (como se definió anteriormente y a continuación, en particular en las reivindicaciones). Al respecto, la formulación farmacéutica es elegida preferiblemente de entre el grupo consistente en

- formas galénicas sólidas,
- 15
- grageas,
 - cápsulas,
 - granulados,
 - polvos,
 - supositorios,
- 20
- pastillas,
 - gomas para mascar,
 - formas semisólidas,
 - productos para inhalación,
 - inyectables
- 25
- implantes
- y
- yeso medicado.

De modo alternativo, la formulación farmacéutica está presente en forma líquida.

Son formulaciones farmacéuticas preferidas:

- 30 Formas galénicas sólidas, como por ejemplo comprimidos (con y sin recubrimiento, con y sin liberación modificada), grageas (con y sin recubrimiento, con y sin liberación modificada), cápsulas (cápsulas de gelatina blandas o duras con y sin liberación modificada), granulados (con y sin liberación modificada), polvos (con y sin liberación modificada, por ejemplo polvos para la nariz, polvos para los oídos), supositorios (con y sin recubrimiento, con y sin liberación modificada), pastillas, gomas de caucho, formas semisólidas (como por ejemplo pomadas hidrófobas, entre ellas por
- 35 ejemplo: geles de hidrocarburos, lipogeles, geles de silicona, oleogeles así como pomadas que incorporan agua, entre ellas por ejemplo bases para absorción, pomadas hidrofílicas, geles hidrofílicos (hidrogeles) o pastas, también pomadas para la nariz), productos para inhalación (como por ejemplo inhaladores de dosificación con gas a presión, inhaladores de polvo, inhaladores con nebulizador, concentrados para inhalación), inyectables e implantes (por
- 40 ejemplo a base de formas líquidas o formas sólidas, que son adecuadas para la preparación de o en sí mismas como soluciones inyectables, o matrices sólidas, que hacen posible una liberación modificada), yesos medicados, tampones para los oídos.

- 45 Son formas líquidas por ejemplo soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes (de modo coloquial bálsamos bronquiales), enjuagues bucales, soluciones para la garganta, atomizados para el cuello o atomizados nasales, gotas para la nariz, soluciones para enjuague para la nariz, gotas para los oídos, atomizados para los oídos y soluciones de enjuague para los oídos.

Las formulaciones farmacéuticas que comprenden uno o varios compuestos de la fórmula (A) (como se definió anteriormente y a continuación, en particular en las reivindicaciones) y/o una o varias de sus sales (como se definió anteriormente y a continuación, en particular en las reivindicaciones) y/o mezclas correspondientes (como se definió anteriormente y a continuación, en particular en las reivindicaciones) para la aplicación como fármacos o para la aplicación en un procedimiento para el tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal, contienen preferiblemente uno o varios componentes de entre los siguientes grupos: materiales de relleno (por ejemplo celulosa, carbonato de calcio), agentes de fluidez y de deslizamiento (por ejemplo talco, estearato de magnesio), recubrimientos (por ejemplo acetatoftalato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa), agentes de desintegración (por ejemplo almidones, polivinilpirrolidona entrecruzada), plastificantes (por ejemplo trietilcitrate, dibutilftalato), sustancias para la granulación (lactosa, gelatina), agentes de retardo (por ejemplo copolimerizados de ácido poli(met)acrílico-metil/etil/2-trimetil-aminoetiléster en dispersión, copolimerizados de vinilacetato/ácido crotonico), agentes de compactación (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa), agentes de disolución, de suspensión o de dispersión (por ejemplo agua, etanol), emulsificantes (por ejemplo cetilalcohol, lecitina), sustancias para la modificación de propiedades reológicas (dióxido de silicio, alginato de sodio), sustancias para la estabilización microbiana (por ejemplo cloruro de benzalconio, sorbato de potasio), agentes conservantes y antioxidantes (por ejemplo DL-alfa-tocoferol, ácido ascórbico), sustancias para la modificación del valor de pH (ácido láctico, ácido cítrico), gases propelentes o inertes (por ejemplo clorohidrocarburos fluorados, dióxido de carbono), colorantes (óxidos de hierro, dióxido de titanio), bases para pomadas (por ejemplo parafina, ceras de abejas), entre otros, como aparece en la literatura especializada (por ejemplo Schmidt, P. C., Christin, I. "Wirk- und Hilfsstoffe für Rezeptur, Defektur y Großherstellung", 1999, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart o Bauer, K. H., Frömming, K-H., Führer, C. "Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie", 8ª edición, 2006, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart).

Las cantidades que van a ser usadas preferiblemente de uno o varios compuestos de la fórmula (A) (como se definió anteriormente y a continuación, en particular en las reivindicaciones) y/o de una o varias de sus sales (como se definió anteriormente y a continuación, en particular en las reivindicaciones) y/o de mezclas correspondientes (como se definió anteriormente y a continuación, en particular en las reivindicaciones) así como de componentes citados anteriormente, en una formulación farmacéutica pueden ser determinadas fácilmente por el experto mediante pruebas simples, dependiendo del tipo y propósito de la respectiva formulación.

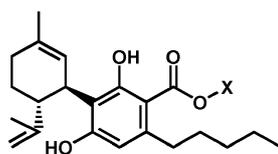
Los compuestos de la fórmula (A) descritos aquí y sus sales son adecuados también de manera ventajosa para la aplicación en preparaciones cosméticas. Además son adecuados para ser usados en preparaciones adecuadas para el consumo, que sirven para el deleite y/o la nutrición. Las cantidades de uno o varios compuestos de la fórmula (A) (como se definió anteriormente y a continuación, en particular en las reivindicaciones) y/o de una o varias de sus sales (como se definió anteriormente y a continuación, en particular en las reivindicaciones) y/o de mezclas correspondientes (como se definió anteriormente y a continuación, en particular en las reivindicaciones), que van a ser usadas preferiblemente en tales presentaciones, pueden ser determinadas fácilmente por el experto mediante pruebas simples, dependiendo del tipo y propósito de la respectiva preparación. Los componentes corrientes de estas preparaciones son componentes de otro modo corrientes para tales preparaciones.

La cantidad presente de compuesto(s) de la fórmula (A) y/o sal(es) de ellos en una formulación o preparación de acuerdo con la invención es preferiblemente suficiente, para alcanzar uno o varios efecto(s) elegido(s) de entre el grupo consistente en

- 40 - efecto estimulante del apetito,
- efecto antiemético para la inhibición de náuseas y vómito,
- reducción de los espasmos musculares y espasticidad,
- alivio de síntomas de dolor
- alivio de síntomas de migraña,
- 45 - reducción de la presión interior del ojo por glaucoma,
- efecto antidepresivo
- inmuoestímulo y
- efecto antiepiléptico

en la aplicación o el consumo o disfrute.

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



(A)

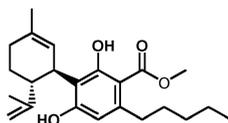
en la que (A) es como se definió anteriormente,

en la que en la mezcla

- 5 la relación molar entre la cantidad total de compuestos de la fórmula (A) y sus sales, preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables, y la cantidad de canabidiol (en tanto este presente), es mayor de 1:1, preferiblemente es mayor de 5:1, de modo particular preferiblemente es mayor de 10:1

y simultáneamente

- 10 la relación molar entre la cantidad total de compuestos de la fórmula (A) y sus sales, preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables, y la cantidad de compuestos de la fórmula (I) (en tanto estén presentes)



(I)

es mayor de 1:1, preferiblemente es mayor de 5:1, de modo particular preferiblemente es mayor de 10:1.

- 15 En tanto el radical X alifático de un compuesto de la fórmula (A) posea uno o varios centros quirales, cada una de las configuraciones posibles en el o cada uno de estos centros, es equivalente (R o S). En tanto no se indique de otro modo, un compuesto de la fórmula (A) representado individualmente de manera gráfica en el presente texto, con uno o varios centros quirales en el radical alifático, denomina similarmente todos y cada uno de los isómeros de configuración y todas y cada una de las mezclas de isómeros de configuración del compuesto representado, en tanto ésta sea representable mediante ajuste de la configuración en el o los centros quirales del radical alifático.

- 20 Dependiendo del acondicionamiento y propósito deseado, las mezclas de acuerdo con la invención (como se definió anteriormente y a continuación, en particular en las reivindicaciones) pueden también contener uno o varios de los componentes mencionados previamente, en relación con formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención. En el sentido de la presente invención, las mezclas pueden también ser materiales semipreparados para la preparación de otros compuestos del grupo de los cannabinoides, que por su lado sirven a su vez para la fabricación de formulaciones farmacéuticas.
- 25

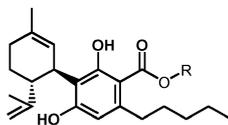
Se prepara canabidiol a partir de un compuesto de la fórmula (A), mediante saponificación descarboxilante, de manera análoga al documento EP 2 314 580 A1. En una mezcla de acuerdo con la invención, predomina la cantidad total de compuestos de la fórmula (A) y sus sales, en comparación con canabidiol, dado el caso presente.

- 30 El(los) compuesto(s) de la fórmula (A) son preparados mediante transesterificación del metiléster de ácido canabidiolcarboxílico de la fórmula (I); sin embargo, en una mezcla de acuerdo con la invención predomina la cantidad total de compuestos de la fórmula (A) y sus sales, en comparación con metiléster de la fórmula (I), dado el caso presente.

De acuerdo con ello, en mezclas de acuerdo con la invención pueden estar presentes canabidiol y/o metiléster de ácido canabidiolcarboxílico (I), sin embargo su presencia no es obligatoria.

- 35 En tanto una mezcla de acuerdo con la invención comprenda solamente un compuesto individual de la fórmula (A) o una sal individual de este compuesto individual de la fórmula (A), contiene al menos otro componente. Para los componentes preferidos, véase arriba. En consecuencia, una mezcla de acuerdo con la invención comprende por ejemplo (i) un compuesto individual o (ii) una sal individual o (iii) varios compuestos o (iv) varias sales o (v) un compuesto y una sal o (vi) varios compuestos y una o varias sales o (vii) diferentes sales del mismo compuesto con el mismo patrón de desprotonación (aunque con diferentes cationes) o (viii) sales que diferencian en el grado de desprotonación, de los mismos compuestos con los mismos cationes o (ix) sales del mismo compuesto que diferencian en el grado de desprotonación, sin embargo con cationes iguales o diferentes o (x) sales de diferentes compuestos con el mismo patrón de desprotonación y cationes iguales o (xi) sales de diferentes compuestos con diferentes patrones de desprotonación y cationes iguales o diferentes o (xii) sales de diferentes compuestos con diferentes
- 40

en la que la relación molar entre la cantidad total de compuestos de la fórmula (A) (como se describió anteriormente) y sus sales, y la cantidad total de compuestos de la fórmula (II)



(II)

- 5 (es decir compuestos de la fórmula (I) y otros compuestos de la fórmula (II)) es mayor de 1:1, preferiblemente es mayor de 5:1, de modo particular preferiblemente es mayor de 10:1,

en los que R es elegido de entre el grupo consistente en H y grupos protectores.

El concepto de grupos protectores comprende al respecto todos los grupos, que de acuerdo con el documento EP 2314580 A1 son entendidos como grupos protectores. De acuerdo con el párrafo [0040] del documento EP 2314580 A1 para R es adecuada una función protectora carboxilo (definición análoga a documento de Patente Derivada U.S. 5.342.971 p. 4) de una función alquilo con hasta 16 átomos de carbono, normalmente una función alquilo o una función alquilo sustituido como bencil (fenilmetil-), difenilmetil- o aquellos radicales sustituidos con alquilo en posición 2 de uno a 16 átomos de C como (i) alcoxi pequeño - por ejemplo 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, (ii) alquiltio pequeño como por ejemplo 2-metiltioetil- y 2-etiltioetil-, (iii) halógenos como 2,2,2-tricloroetilo, 2-brometil y 2-cloroetilo, (iv) grupos alquilo sustituidos por uno o dos grupos fenilo (sustituidos o no sustituidos); así como grupos aroilo como fenacilo. Los radicales alifáticos presentes en los compuestos de la fórmula (A) con uno, dos, tres o más de tres grupos hidroxilo, en los que el número total de átomos de C en el radical X alifático no es mayor de 15, no son entendidos como grupos protectores.

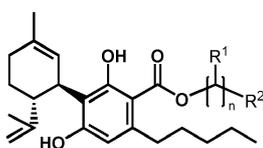
De acuerdo con ello, también en mezclas preferidas de acuerdo con la invención pueden estar presentes canabidiol (R= H) y/o metiléster de ácido canabidiolcarboxílico (I) (R = Me) y/u otros compuestos de la fórmula (II) como se definió anteriormente, sin embargo su presencia no es obligatoria ni su cantidad total debería ser mayor de la cantidad total de compuestos de la fórmula (A) (como se describió anteriormente) y sus sales. Como ventajosas de modo particular respecto a sus propiedades (como se describió arriba o se describe abajo) y/o su uso en procedimientos de acuerdo con la invención, se han probado mezclas de acuerdo con la invención, en las cuales la relación molar entre la cantidad total de compuestos de la fórmula (A) (como se describió anteriormente) y sus sales y la cantidad total de compuestos de la fórmula (II) es mayor de 5:1, de modo particular preferiblemente es mayor de 10:1, puesto que de esta forma regularmente las reacciones de competencia de los compuestos de la fórmula (II) descritos anteriormente con compuestos de la fórmula (A) (como se describió anteriormente) en posiciones de receptor CB1 o CB2 son reprimidas, como también se evitan pérdidas notables de rendimiento por reacciones subsiguientes de mezclas de acuerdo con la invención en procedimientos de acuerdo con la invención.

En particular, para el caso en que el radical X alifático de un compuesto de la fórmula (A) no exhiba grupos hidroxilo (como se describe aquí), preferiblemente para el radical X es válido que este es un radical alifático, en el que el número total de los átomos de C en el radical alifático es por lo menos 2 y máximo 8, preferiblemente por lo menos 3 y máximo 6. Al respecto, un compuesto así es elegido de entre los compuestos XI, XII y XIII descritos aquí. De modo correspondiente, esto es válido para las sales de los compuestos de la fórmula (A).

Han probado ser particularmente ventajosas las mezclas de acuerdo con la invención, en las que el radical alifático del compuesto de la fórmula (A) es saturado y/o no ramificado, preferiblemente es saturado y no ramificado, puesto que los radicales alifáticos insaturados elevan el riesgo de reacciones secundarias indeseadas y por regla general los radicales alifáticos ramificados no satisfacen en la misma medida los requerimientos estéricos para mezclas de acuerdo con la invención (sobre todo para la aplicación como fármacos o la aplicación en un procedimiento para el tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal).

A continuación se describen otros compuestos de la fórmula (A) o mezclas que contienen aquellos compuestos, para los cuales es válido que el radical X posee uno o varios grupos hidroxilo.

Se describe una mezcla, en la que el compuesto de la fórmula (A) es un compuesto de la fórmula (A-I)



(A-I)

45

en la que es válido que:

cada R^1 , independientemente del significado de cada otro de los en total n radicales, R^1 , significa H, alquilo con uno o dos átomos de C u OH

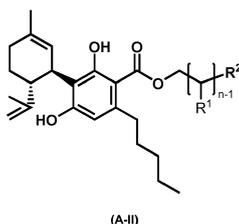
R^2 significa H o OH

n significa un número entero en el intervalo de 2 a 10,

5 en el que al menos uno de los radicales R^1 o el radical R^2 significa OH.

Investigaciones propias han dado como resultado que las propiedades de tales mezclas preferidas son ventajosas de modo particular, presumiblemente porque contienen compuestos de la fórmula (A-I), cuyas cadenas alifáticas más largas consisten en no más de 12 átomos de carbono.

Se describe una mezcla en la que el compuesto de la fórmula (A) es un compuesto de la fórmula (A-II)



10

en la que es válido que:

cada R^1 , independientemente del significado de cada otro de los en total $n-1$ radicales R^1 , significa H, alquilo con uno o dos átomos de C o OH

15 R^2 significa H o OH

n significa un número entero en el intervalo de 2 a 10,

en el que al menos uno de los radicales R^1 o el radical R^2 significa OH.

Además, investigaciones propias dieron como resultado que muestras que comprenden compuestos de la fórmula (A-II), exhiben de modo particular afinidades de receptor CB1 y CB2 específicas. Con ello, se prefiere que en la vecindad a los grupos carboxilo se encuentre un grupo metileno divalente ($-CH_2-$) o (en tanto $R^1 = H$) un grupo alquileo divalente.

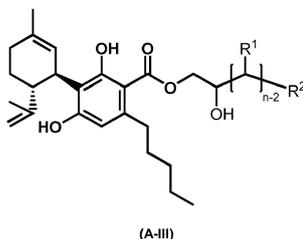
20

Se describe una mezcla, en la que el compuesto de la fórmula (A)

(i) es un compuesto de la fórmula

(A-III)

25



en la que es válido que:

30 cada R^1 , independientemente del significado de cada otro de los en total $n-2$ radicales R^1 , significa H, alquilo con uno o dos átomos de C o OH

R^2 significa H o OH

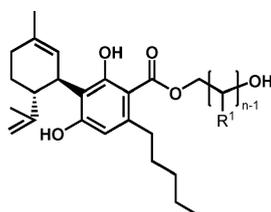
n significa un número entero en el intervalo de 2 a 10, preferiblemente en el intervalo de 3 a 10

en los que al menos uno de los radicales R^1 o el radical R^2 , significa OH.

y/o

(ii) es un compuesto de la fórmula

(A-IV)



(A-IV)

5

en la que es válido que:

cada R^1 , independientemente del significado de cada otro de los en total $n-1$ radicales R^1 , significa H, alquilo con uno o dos átomos de C o OH

n significa un número entero en el intervalo de 2 a 10.

- 10 Tales compuestos de las fórmulas (A-III) y (A-IV) poseen en la cadena lateral alifática por lo menos un grupo hidroxilo y en la vecindad al grupo carboxilo un grupo metileno divalente ($-CH_2-$) o (en tanto R^1 en la fórmula (A-IV) sea H) un grupo alquilo. Mediciones de actividad estructural propia (véanse entre otros las tablas 1 y 2 del ejemplo "A. Investigaciones para el efecto de compuestos de acuerdo con la invención sobre receptores de canabinoide") mostraron que tanto un grupo hidroxilo terminal (en la fórmula (A-IV)) como también un grupo hidroxilo en el átomo de
- 15 carbono que se encuentra en vecindad directa con el grupo metileno divalente (fórmula (A-III)), tienen una influencia particularmente conveniente en las propiedades deseadas de la mezcla.

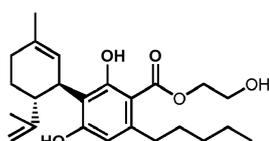
Se describe una mezcla en la que en dichas fórmulas (A-I), (A-II), (A-III) o (A-IV)

cada R^1 , independientemente del significado de cada uno de los otros radicales R^1 , es H o OH.

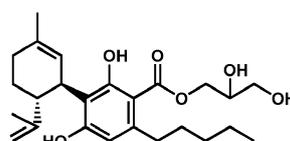
- 20 Se describe una mezcla que comprende una o varias sales de los compuestos de las fórmulas (A-I), (A-II), (A-III) o (A-IV).

De modo particular se prefiere una mezcla de acuerdo con la invención (como se definió previamente o a continuación, en particular en las reivindicaciones), en la que el compuesto de la fórmula (A) es elegido de entre el grupo consistente en:

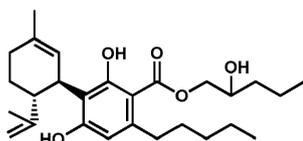
25



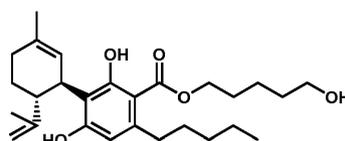
III



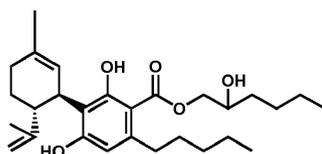
IV



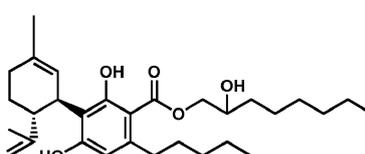
V



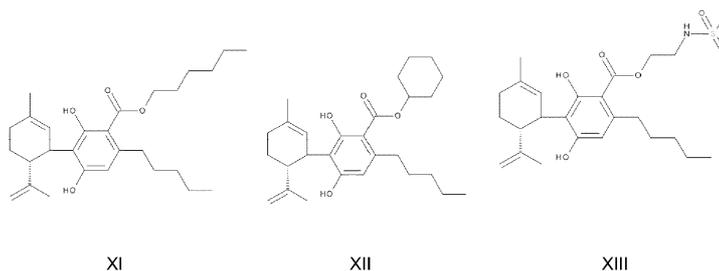
VI



VII



VIII



5 A los compuestos III a V y XI a XIII se remite a las propiedades y ventajas indicadas en detalle anteriormente y en los ejemplos; existen también propiedades y ventajas muy similares para los compuestos VI a VIII, las realizaciones que se refieren a los compuestos III a V son válidas *mutatis mutandis*. Evidentemente, se usan también preferiblemente las sales de los compuestos III-VIII así como XI-XIII (como se definió anteriormente y a continuación, en particular en las reivindicaciones).

10 Sólo los compuestos citados en la siguiente tabla, que corresponden a los compuestos III-VIII o XI-XIII definidos anteriormente, son de acuerdo con la invención. Los compuestos III-VIII están definidos por las fórmulas A-I, A-II, A-III, A-IV como sigue.

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

(continuación)

Fórmula		Compuesto III	Compuesto IV	Compuesto V
(A-IV)	1. R ¹	H	OH	/
	2. R ¹	/	H	/
	3. R ¹	/	/	/
	4. R ¹	/	/	/
	n	2	3	/

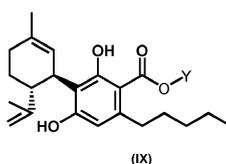
Fórmula		Compuesto VI	Compuesto VI	Compuesto VIII
(A)	X	O(CH ₂) ₅ OH	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃
(A-I)	1. R ¹	H	H	H
	2. R ¹	H	OH	OH
	3. R ¹	H	H	H
	4. R ¹	H	H	H
	5. R ¹	H	H	H
	6. R ¹	/	/	H
	7. R ¹	/	/	H
	R ²	OH	CH ₃	OH
	n	5	5	7
(A-II)	1. R ¹	H	OH	OH
	2. R ¹	H	H	H
	3.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

(continuación)

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

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

- 5 Reacción de un éster de ácido canabidiolcarboxílico de la fórmula (IX)



en la que Y es un radical orgánico,

- 10 con un alcohol de la fórmula HO-X,

en la que

X es un radical alifático con ninguno o uno, dos, tres o más de tres grupos hidroxilo, en los que el número total de los átomos de C en el radical X alifático no es mayor de 15, preferiblemente no es mayor de 12, y

en el que el radical alifático

- 15 - es saturado o insaturado y
 - es ramificado o no ramificado y
 - es acíclico o cíclico

en los que Y es diferente de X es elegido de modo que para la reacción del alcohol que surge de la fórmula HO-Y a 1.013 hPa, ebulle a temperatura más baja que el alcohol usado de la fórmula HO-X.

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

5 Para la reacción de un éster de ácido canabidiolcarboxílico de la fórmula (IX) con álcali en solventes de alto punto de ebullición de la fórmula HO-X, sin presencia de agua, de modo sorprendente se estableció que esta reacción no conduce directamente al ácido canabidiolcarboxílico, sino al correspondiente producto de transesterificación, es decir un compuesto de la fórmula (A). Este compuesto pudo ser aislado de la mezcla de reacción, con elevado rendimiento. Aparte de su propiedad como receptores CB1/CB2 estos compuestos de la fórmula (A) pueden ser usados además para preparar canabidiol o delta-9-THC.

10 Contrario a ello, el documento EP 2314580 A1 describe la saponificación del compuesto (I) hasta canabidiol mediante tratamiento con álcali en una mezcla de metanol/agua, en la que la reacción es ejecutada bajo presión a 140-150°C. De modo alternativo, la reacción puede ser ejecutada "sin presión" usando un "solvente miscible en agua con un punto de ebullición superior a 100°C a presión normal". Los compuestos de la fórmula (A) (como se definió anteriormente) al respecto de acuerdo con el documento EP 2314580 A1 no son identificados ni aislados.

Los procedimientos previos para la preparación de compuestos de canabidiol o cannabinoides, que comprenden las siguientes etapas:

- 15
- a) acoplamiento de un terpeno adecuado con un derivado de resorcinol (etapa I),
 - b) saponificación y descarboxilación de los grupos éster del derivado de resorcinol (etapa II) y
 - c) formación de ciclo del producto intermedio hasta canabidiol (etapa III)

implican las siguientes desventajas para la forma de operar indicada, en particular respecto a una fabricación técnica:

- 20
- enfriamiento de la reacción mediante temperaturas bajas (etapa-I), y prolongada duración de la reacción, lo cual por un lado influye negativamente en la rentabilidad del procedimiento en forma del consumo de energía, y por otro lado en el tiempo de proceso relativamente largo,
 - 25 • uso de cloruro de metileno fácilmente volátil (etapas-I y III), el cual está clasificado como dañino para la salud y potencialmente cancerígeno, y por las elevadas precauciones de seguridad necesarias en el contacto indirecto influyen negativamente así mismo en la rentabilidad y la compatibilidad ecológica del procedimiento así como
 - elevada dilución y con ello mal rendimiento espacio-tiempo (etapa-I y III).

30 De modo particular se prefiere un procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de una mezcla, en la que Y es un grupo alquilo, que preferiblemente es elegido de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, tert-butilo.

35 Los grupos alquilo metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo y tert-butilo han sido enfatizados como radicales Y ventajosos en la preparación de un éster de ácido canabidiolcarboxílico de la fórmula (IX) con un alcohol de la fórmula HO-X; sus correspondientes alcoholes son eliminados de la mezcla de reacción de manera efectiva bajo las condiciones de reacción descritas a continuación, lo cual conduce regularmente tanto a un rendimiento particularmente bueno, como también simplifica los requerimientos sobre la estructura de la reacción.

40 Muy particularmente se prefiere un procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de una mezcla de acuerdo con la invención, en la que la reacción del éster de ácido canabidiolcarboxílico de la fórmula (IX) con el alcohol de la fórmula HO-X ocurre a una presión, que es menor de 1.013 hPa, preferiblemente a una presión en el intervalo de **5 a 500 hPa**.

45 Por ello, es particularmente ventajoso no ejecutar la reacción a presión normal, sino bajo vacío, puesto que esto hace posible una eliminación eficiente del alcohol de la fórmula HO-Y que surge (por ejemplo metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, n-butanol, sec-butanol, iso-butanol, tert-butanol) de la mezcla de reacción y con ello beneficia el progreso de la reacción. El alcohol de la fórmula HO-Y que surge por transesterificación es eliminado preferiblemente por medio de destilación de la mezcla de reacción.

De modo particular se prefiere un procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de una mezcla de acuerdo con la invención, con la siguiente etapa, para la preparación del éster de ácido canabidiolcarboxílico de la fórmula (IX):

50 - reacción de mentadienol con un éster de ácido olivetolcarboxílico hasta dar el correspondiente éster de ácido canabidiolcarboxílico de la fórmula (IX), en un procedimiento continuo.

Se estableció de manera sorprendente que la reacción de mentadienol con un éster de ácido olivetolcarboxílico hasta el correspondiente éster de ácido canabidiolcarboxílico de la fórmula (IX) transcurre con una muy alta velocidad de reacción, de modo que el procedimiento es ejecutable en una forma de operación continua, con elevado rendimiento espacio-tiempo. En el marco de la correspondiente investigación se bombeó una solución de los dos productos de

partida con una solución de un catalizador de ácido Lewis, continuamente a una celda agitada de reacción y a continuación se condujo a una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, para hidrolizar el catalizador e impedir una reacción adicional hasta productos secundarios.

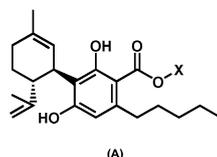
5 La reacción de mentadienol con éster de ácido olivetolcarboxílico puede ser ejecutada en diferentes solventes, como por ejemplo cloruro de metileno, clorobenceno, tolueno, xileno y ciclohexano, en los que muestran rendimientos claramente mejores cloruro de metileno y clorobenceno, sin embargo por razones técnico-higiénicas se favorece el clorobenceno de alto punto de ebullición.

10 Como catalizadores son utilizables ácidos (Lewis) como trifluoruro de boro*eterato, trifluoruro de boro*ácido acético, tetracloruro de titanio, ácido p-toluenosulfónico o ácido metanosulfónico, en los que trifluoruro de boro*eterato alcanza resultados particularmente buenos.

La invención se refiere también a un procedimiento para la preparación de delta-9-tetrahidrocanabinol, que comprende la preparación de una mezcla de acuerdo con la invención, en la que la mezcla de acuerdo con la invención es preparada preferiblemente mediante un procedimiento de acuerdo con la invención (como se definió anteriormente).

15 Es ventajoso de modo particular, sintetizar delta-9-tetrahidrocanabinol partiendo de una mezcla de acuerdo con la invención (en la que esta mezcla es preparada preferiblemente por medio de un procedimiento de acuerdo con la invención (como se definió anteriormente)), puesto que la mezcla de acuerdo con la invención preparada de modo intermedio así como el compuesto canabidiol (X) formado de modo intermedio usualmente a continuación, exhiben así mismo actividades biológicas individuales y con ello pueden ser separados del procedimiento en determinada extensión, para ser usados en sí mismos como sustancias canabinoides activas. Además, es posible de manera ventajosa una intervención del procedimiento, un almacenamiento de las mezclas de acuerdo con la invención preparadas de modo intermedio y una continuación posterior de la síntesis, en el mismo u otro sitio.

20 De modo muy particular se prefiere un procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de delta-9-tetrahidrocanabinol, que comprende la preparación de una mezcla de acuerdo con la invención que incluye uno o varios compuestos de la fórmula (A) y/o una o varias de sus sales, preferiblemente una o varias sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de la fórmula (A),

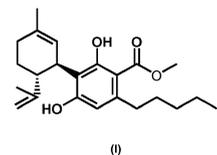


en la que los compuestos son elegidos de entre los compuestos de las fórmulas III-VIII y XI-XIII,

30 en las que en la mezcla

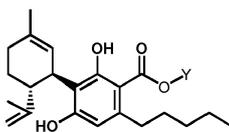
la relación molar entre la cantidad total de compuestos de la fórmula (A) y sus sales, preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables, a la cantidad del canabidiol (en tanto esté presente) es mayor de 1:1, preferiblemente es mayor de 5:1, de modo particular preferiblemente es mayor de 10:1 y simultáneamente

35 la relación molar entre la cantidad total de compuestos de la fórmula (A) y sus sales, preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables, y la cantidad de compuesto de la fórmula (I) (en tanto esté presente)



40 es mayor de 1:1, preferiblemente es mayor de 5:1, de modo particular preferiblemente es mayor de 10:1, en la que la mezcla de acuerdo con la invención es preparada según un procedimiento de acuerdo con la invención con la siguiente etapa:

reacción de un éster de ácido canabidiolcarboxílico de la fórmula (IX)



(IX)

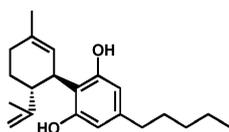
en la que Y es un radical orgánico,
con un alcohol de la fórmula HO-X,

5 en la que

X tiene el significado indicado anteriormente y

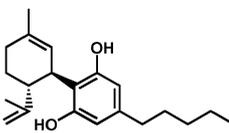
en la que Y es diferente de X y es elegido de modo que la reacción del alcohol de la fórmula HO-Y que surge, a 1.013 hPa ebulle a temperatura más baja que el alcohol usado de la fórmula HO-X.

10 De modo particular se prefiere un procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de delta-9-tetrahidrocanabinol, en el que la mezcla de acuerdo con la invención preparada es tratada de modo que se saponifica con descarboxilación el compuesto de la fórmula (A) presente en la mezcla, y se forma el compuesto (X) (canabidiol).



(X)

15 De modo muy particular se prefiere un procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de delta-9-tetrahidrocanabinol, en el que el compuesto (X) presente después de saponificación con descarboxilación es ciclado hasta dar delta-9-tetrahidrocanabinol, preferiblemente en ausencia de solventes halogenados.



(X)

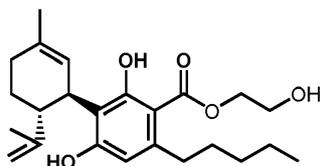
20 De modo sorprendente, en investigaciones propias pudo reemplazarse sin desventajas el cloruro de metileno que tiene cloro, usado para la formación de ciclo en el estado de la técnica, por el inofensivo metil-tert.-butiléster. Esto fue exitoso también a concentraciones de hasta 20 % en peso de canabidiol en la mezcla de partida.

A continuación se ilustra en más detalle la presente invención, mediante ejemplos.

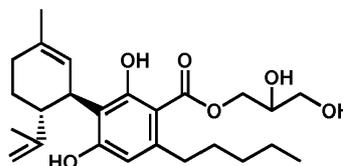
A. Investigaciones sobre la acción de compuestos de acuerdo con la invención sobre receptores de canabinoide:

Afinidad de unión:

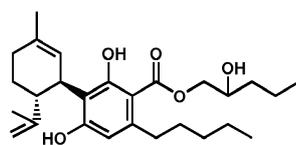
25 En investigaciones propias se estudiaron en particular las siguientes sustancias III-V y XI-XIII de la fórmula general (A) respecto a su efecto sobre receptores de canabinoide.



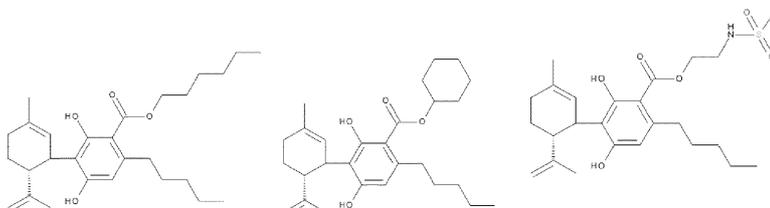
III



IV



V



XI

XII

XIII

5 Las sustancias III-V y XI-XIII fueron investigadas en estudios de competencia respecto a su afinidad de unión y su perfil resultante de unión a receptores CB1 y CB2. Tales estudios permiten comparar la afinidad de cada una de las sustancias III-V y XI-XIII (valores K_i) con el uno de otros ligandos de receptores de canabinoide. Los estudios de competencia fueron ejecutados en membranas de células que fueron transfectadas con receptores CB1 o CB2.

10 Para ello se usaron membranas de células humanas, en las cuales se transfectaron receptores CB1 o CB2 (RBHCB1M400UA y RBXCB2M400UA) con un valor $B_{m\acute{a}x}$ y K_d para CP55940 para CB1 o CB2 de por ejemplo 1,9 pmol/mg de proteína de membrana y 0,18 nM para CB1 y 5,2 pmol/mg de proteína de membrana y 0,18 nM para CB2.

15 En un experimento de ejemplo, la concentración de proteína de las membranas que portan receptor CB1 estaba en 8,0 mg/ml y la de las membranas que portan receptor CB2 estaba en 4,0 mg/ml. Estos y los otros valores fueron resultado de los datos del fabricante de las membranas y son fácilmente comprensibles igualmente por el experto informado, como las técnicas con las cuales fueron ejecutados los estudios. Las suspensiones de membrana fueron diluidas en una dilución de 1:20 con solución amortiguadora (TrisCl 50 nM, $MgCl_2 \times H_2O$ 5 nM, EDTA 2,5 nM, BSA 0,5 mg/ml y pH 7,4 para el amortiguador de unión CB1; TrisCl 50 nM, $MgCl_2 \times H_2O$ 5 nM, EGTA 2,5 nM, BSA 1 mg/ml y pH 7,5 para amortiguador de unión CB2). Como radioligando se usó [3H]-CP55940 (144 Ci/mmol). Al respecto, las concentraciones de ejemplo fueron con ello 0,10 nM con un volumen de 200 μ l para estudios de unión de CB1 y 0,15 nM con un volumen final de 600 μ l para estudios de unión de CB2. Se suspendieron nuevamente las membranas en el amortiguador, se incubaron con el radioligando y con cada sustancia durante 90 min a 30 °C. La unión no específica fue determinada con ayuda del ligando clásico WIN55212-2 y el 100 % de unión del radioligando fue determinado mediante la incubación de la membrana sin otra sustancia. Después de la filtración se lavaron las respectivas cargas, nueve veces con el respectivo amortiguador de unión y a continuación se secó. Se determinó la radioactividad con un contador adecuado de escintilación. Los modelos correspondientes son ya conocidos en la literatura (Granja, A. G. et al. J. Neuroimmune Pharmacol. 2012, 7, 1002-1016; Cumella, J. et al. ChemMedChem. 2012, 7, 452-463; Di Marzo, V. et al. 2000, J. Neurochem., 2000, 74, 1627-1635).

25 Se cumplió una valoración de los componentes, en dos fases. La primera fase consistió en un tamizaje con una dosificación elevada simple de cada sustancia, sobre su capacidad de unión. La siguiente tabla reproduce los valores porcentuales para la unión de CB1 y CB2:

30

Tabla 1: Unión porcentual de cannabinoides elegidos, sobre receptores de canabinoide

Sustancia	CB1 (% de unión)	CB2 (% de unión)
III	77,3 ± 6,5	90,3 ± 2,4
IV	90,2 ± 3,8	101,6 ± 0,5
V	82,0 ± 8,0	83,9 ± 5,6
XI	92,2 ± 1,7	97,2 ± 3,4
XII	81,5 ± 6,8	99,2 ± 2,3
XIII	98,9 ± 7,8	104,9 ± 4,8

5 Observación: los valores de medición de 101,6± 0,5 y 104,9 ± 4,8 se basan en una exactitud de medición científicamente aceptada, corriente, del modelo usado.

10 Las sustancias que muestran más de 50 % de unión y con ello desplazamiento de [³H]-CP55940, fueron probadas en una segunda fase respecto a su competencia sobre CB1 y CB2, en lo cual se incubaron diferentes concentraciones de sustancias junto con [³H]-CP55940, en el modelo de receptor. Los datos resultantes de allí fueron evaluados con ayuda de un software estadístico adecuado (por ejemplo GraphPrism® versión 5.01). La siguiente tabla indica las constantes (K_i) de disociación para las sustancias, como valor medio +/- error estándar (SEM):

Tabla 2: constantes de disociación de los compuestos III-V y XI-XIII cannabinoides

Sustancia	K _i para CB1 (nM)	K _i para CB2 (nM)	K _i (CB1):K _i (CB2) Selectividad para CB2 en comparación con CB1 (redondeado)
III	3.923 ± 1547	374,5 ± 47,7	10,4
IV	2.174 ± 1149	277,1 ± 78,7	7,8
V	538,2 ± 53,9	66,7 ± 13,1	8,1
XI	538,2 ± 53,9	510 ± 29	1
XII	538,2 ± 53,9	67 ± 4	37
XIII	538,2 ± 53,9	0,012 ± 0,001	22,5

15 En comparación con ello, la sustancia WIN55.212-2, que fue usada como ligando no específico clásico como control positivo para un experimento tal, mostró una constante de disociación de 28,8 +/-41 nM para CB1 y 3,7 +/-1 nM para CB2 y corresponde con ello a los valores registrados en la literatura (por ejemplo Pertwee, R. G. et al. Pharmacol. Rev. 2010, 62, 588-631).

Conclusión/evaluación comparativa:

20 Las sustancias III-V cannabinoides así como XI-XIII se unen en concentraciones de nM y con ello en dosificaciones fisiológicas a receptores de canabinoide. Ellas son ligandos débiles sobre receptores CB1 y se unen preferiblemente a receptores CB2. Su selectividad para los receptores CB2 las predestina en particular para el uso como moduladores de receptor CB2 (como se describió anteriormente).

Los cannabinoides y sustancias que no se cuentan entre los cannabinoides clásicos, conocidos a partir de la literatura, se dividen en grupos debido a su afinidad hacia los receptores CB1 o CB2 (Pertwee, R. G. et al. Pharmacol. Rev. 2010, 62, 588-631). La pertenencia a grupos y con ello el mecanismo farmacodinámico, determina el tipo y forma de

acción de las sustancias.

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

Los canabinoides descritos aquí tienen una distribución conveniente y única de su afinidad de unión (véase tabla 2). Su afinidad de unión hacia una respuesta del receptor CB1 atenuada aunque no completamente eliminada, predestina las sustancias como fármacos. La evidencia de un efecto ventajoso de moduladores CB2 en situaciones patológicas hasta ahora no accesibles para la farmacoterapia, ha crecido fuertemente en los últimos años. Las dos indicaciones más importantes para moduladores de CB2 son la neuroinflamación y dolores (Cheng, Y., Hitchcock, S. A. Expert Opin. Invest. Drugs 2007, 16, 951-965; Guindon, J., Hohmann, A. G. J. Pharmacol. 2008, 153, 319-334). Además, las sustancias de acuerdo con la invención pueden también influir en las siguientes situaciones patológicas, mediante modulación de CB2: inflamación sistémica, osteoporosis, cáncer, estados patológicos debidos a trasplantes, diferentes estados patológicos del sistema nervioso central, incluyendo dependencia hacia las drogas y estados de ansiedad así como enfermedades del hígado (Bab, I. et al. Ann. Med. 2009, 41, 560-567; Karsak, M. et al. Science 2007, 316, 1494-1497; Mallat, A., Lotersztajn, S. Dig. Dis. 2010, 28, 261-266; Nagarkatti, M. et al. Trends Pharmacol. Sci. 2010, 31, 345-350; Patel, K. D. et al. Curr. Med. Chem. 2010, 17, 1393-1410; Xi, Z. X. et al. Nat. Neurosci. 2011, 14, 1160-1166).

Transferencia de señal a células CHO transfectadas con CB1 y CB2:

Demuth et al. (2006) describen el reenvío de señal mediante receptores de canabinoide. Al modo y forma de reenvío de señal ya se llegó suficientemente.

Después de probar la afinidad de unión de las sustancias de acuerdo con la invención denominadas anteriormente, se investigó su actividad intrínseca en virtud de un ensayo funcional sobre células transfectadas con receptor de canabinoide. Para ello células CHO (células de "ovario de hámster chino" inmortalizadas) con receptores CB1 y CB2 fueron transfectadas mediante transferencia de cADN. Las células transfectadas (CHO-CB1 y CHO-CB2) obtenidas con ello fueron transfectadas de manera transitoria con el plásmido CRE-luc, el cual contenía varios (por ejemplo 6) elementos cAMP de respuesta de consenso (CRE) y luciferasa de luciérnaga (luc). Las técnicas necesarias para ello son accesibles para el experto informado, mediante la literatura especializada.

Para investigar la actividad agonística, se incubaron las células transfectadas (CHO-CB1-CREluc y CHO-CB2-CREluc) con concentraciones crecientes de las moléculas de acuerdo con la invención o con WIN55.212-2 (WIN), un agonista clásico no específico tratado en CB1 como control positivo y después de ello, mediante adición de luciferina (un sustrato quimioluminiscente de la luciferasa de luciérnaga) se comprobó su actividad. Se usó como control positivo forskolina, un activador de adenilatociclasa, puesto que su activación de la ruta de cAMP transcurre independientemente de receptores de canabinoide. Para investigar posibles antagonismos en receptores CB1, se incubaron previamente las células CHO-CB1-CREluc con las sustancias de prueba y entonces se estimularon con WIN.

Para investigar el agonismo de receptores CB2, se trataron por corto tiempo (por ejemplo 15 min) células CHO-CB2-CREluc con concentraciones crecientes de las sustancias de acuerdo con la invención o con WIN, así mismo un agonista no específico clásico de CB2 como control positivo. Después de ello se añadió forskolina y se incubó la carga. Para confirmar el efecto agonístico de receptores CB2, se incubó además CHO-CB2-CREluc con el antagonista específico AM630 (Ross et al., 1999). Después del tiempo medido de incubación y subsiguiente lisis, se midió la actividad de luciferasa. Se restó en cada caso de los resultados, la actividad base (amortiguador). La figura 1 (esquema de análisis de transferencia de señal en células CHO transfectadas con CB1 y CB2) da un posible esquema de análisis para la presentación de la actividad de sustancias de acuerdo con la invención.

Las sustancias de acuerdo con la invención exhiben una relación particularmente conveniente, entre la activación de receptores CB1 y receptores CB2. Preferiblemente, mediante sustancias de acuerdo con la invención se activan receptores CB2, mientras los receptores CB1 son activados sólo muy levemente o incluso no activados, o incluso inhibidos.

Glicerilcanabidiolato muestra una activación débil de receptores CB1 y una activación fuerte de receptores CB2. 2-hidroxiethylcanabidiolato y 2-hidroxipentilcanabidiolato muestran una fuerte activación del receptor CB2 y actúan inhibiendo el receptor CB1. Hexil-canabidiolato muestra un agonismo en ambos receptores mientras ciclohexil-canabidiolato actúa de modo antagonístico en el receptor CB1. N-metil-sulfonil-canabidiolato muestra, aparte de elevada afinidad de unión hacia CB1 y CB2, un efecto antagonístico sobre CB1 y un efecto agonístico sobre CB2.

Tabla 3: Agonismo y antagonismo de cannabinoides de acuerdo con la invención sobre receptores de canabinoide

Sustancia	CB1	CB2
2-hidroxietilcanabidiolato (compuesto III)	-	+
Glicerilcanabidiolato (compuesto V)	+	+
2-hidroxipentilcanabidiolato (compuesto IV)	-	+
Hexil-canabidiolato (compuesto XI)	+	+
Ciclohexil-canabidiolato (compuesto XII)	-	0
N-metil-sulfonil-canabidiolato (compuesto XIII)	-	+
Legenda: -:Antagonismo +:Agonismo 0: sin actividad		

Transferencia endógena de señal en células Jurkat:

5 Los agonistas de receptor CB2 son adecuados de modo particular para desencadenar efectos inmunomoduladores. Existe evidencia de la inhibición de activación de células T, por agonistas de CB2. En particular, de acuerdo con Börner et al. (2009), en células T de Jurkat los agonistas de CB2 inhiben su activación. Transfiriendo a la situación fisiológica, puede ser beneficiosa una funcionalidad tal en la profilaxis y terapias de enfermedades inmunes, por ejemplo en enfermedades autoinmunes como esclerosis múltiple.

10 Se investigaron sustancias de acuerdo con la invención en un modelo aceptado de células T de Jurkat. El mecanismo subyacente se basa en la circunstancia según la cual la actividad de transcripción de linfaquinas, como por ejemplo la de IL-2, descansa sobre la activación coordinada de diferentes factores de transcripción, como por ejemplo NFAT y NF-κB. Se evaluó in-vitro el efecto de las sustancias de acuerdo con la invención sobre los factores mencionados, con ayuda de un fragmento (KBF-luc) acoplado a luciferasa. Al respecto, una activación de células T de Jurkat transfectadas de modo transitorio por PMA (más inonomicina en el caso de la activación con NFAT), operada por un promotor dependiente de NF-κB o NFAT, conduce a una fuerte inducción de una expresión de gen de luciferasa. Se midió la inhibición de actividad de luciferasa en función de la dosificación de la sustancia de acuerdo con la invención. El experto informado puede comprender a partir de la literatura una forma de operar tal (por ejemplo en Yuan et al. (2002), Sancho et al. (2003), Do et al. (2004) y Cencioni et al. (2010)).

20 Una propiedad de las sustancias de acuerdo con la invención puede ser la inhibición de la activación de células T, dependiente de NF-κB o NFAT. Así, para la sustancia N-metil-sulfonil-canabidiolato de acuerdo con la invención, es detectable una fuerte inhibición de la activación de células T, vía NF-κB y NFAT. Las sustancias 2-hidroxietilcanabidiolato, glicerilcanabidiolato y 2-hidroxipentilcanabidiolato de acuerdo con la invención muestran una inhibición de la activación de células T, dependiente de NFAT.

B. Síntesis de delta-9-THC via 2-hidroxietilcanabidiolato (III)

25 Etapa 1: Etapa de acoplamiento (en el procedimiento continuo); síntesis de metiléster de ácido canabidiolcarboxílico (I)

30 Se disuelven 300g (2,0 mol) de mentadienol y 476g (2,0 mol) de éster de olivetol a aproximadamente 22°C en 1.370g de clorobenceno (2.000mL de solución A), igualmente se disuelven 94g (0,66 mol) de trifluoruro de boro*eterato en 640g de clorobenceno a aproximadamente 22°C (666mL de solución B). Mediante dos bombas de dosificación separadas se bombean entonces la solución A con un flujo de 72mL/min y solución B con un flujo de 24mL/min a una celda de reacción agitada, desde la celda de reactor fluye la mezcla de reacción mediante una manguera de PTFE a una solución agitada de 1.000g de bicarbonato de sodio. La duración total de la reacción es de aproximadamente 20min. Una vez terminada la dosificación, se agita adicionalmente la solución de reacción hidrolizada, por otros 30min.

35 Se transfiere entonces la solución de reacción hidrolizada a un recipiente de reacción de doble chaqueta de 5 litros, se separa la fase acuosa y se separa por destilación el solvente clorobenceno. Se añaden aproximadamente 2.000g de tolueno a los 730g remanentes de material crudo y se realiza extracción del éster de olivetol que no reaccionó, mediante adición por cuatro veces de 1.200g de soda cáustica acuosa al 1 %. Después de acidificar con ácido sulfúrico

de media concentración y realizar una extracción de esta fase acuosa, se recupera aproximadamente 30 % (140g) de éster de olivetol que no reaccionó.

5 En la fase de tolueno se encuentran aproximadamente 520g de metiléster de ácido canabidiolcarboxílico (I), lo cual corresponde a un rendimiento de aproximadamente 70 % sobre el teórico. Este primer producto intermedio sirve como compuesto de partida para la siguiente transesterificación.

Etapa 2: Transesterificación, síntesis de 2-hidroxiethylcanabidiolato (III):

10 Se elimina el tolueno por destilación y al primer producto intermedio remanente se añaden bajo agitación 600g de etilenglicol y se añade una solución de 85g de hidróxido de potasio en 300g de etilenglicol. Se aplica un vacío de aproximadamente 50 kPa, y se calienta a 120°C por 2h, en lo cual separan por destilación aproximadamente 40g de metanol. La mezcla resultante de producto comprende principalmente 2-hidroxiethylcanabidiolato (III).

Etapa 3: saponificación / descarboxilación, síntesis de canabidiol (X):

15 Después de ello se eleva la temperatura a 150°C y se agita a esta temperatura por 2h. Se enfría la mezcla de producto resultante de la transesterificación, que comprende principalmente 2-hidroxiethylcanabidiolato (III), hasta aproximadamente 40°C, se le añaden 500g de agua así como con 500g de n-heptano y para la neutralización se agregan aproximadamente 150g de ácido sulfúrico semiconcentrado. Después de la separación de fases, se revuelve el solvente y se destila el residuo mediante un evaporador de capa delgada, a un vacío de aproximadamente 50 Pa y una temperatura de chaqueta de 230°C. Se obtienen 310g de canabidiol (X) en forma de un aceite viscoso, amarillento, con una pureza de 85 %, que corresponde a un rendimiento de 60 % del teórico, referido al éster de ácido canabidiolcarboxílico usado.

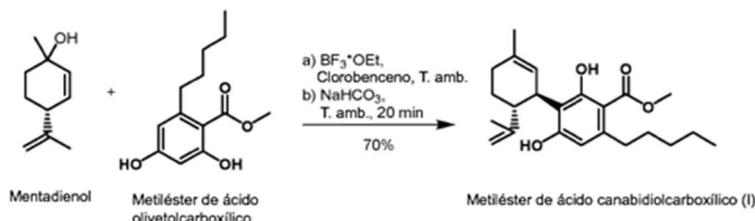
20 Este aceite viscoso amarillento es entonces recristalizado en aproximadamente 200g de n-heptano a aproximadamente -5°C, después de lo cual están presentes 210g de cristalizado blanco con una pureza de 99 % de canabidiol (X).

Etapa 4: Formación de ciclo, síntesis de delta-9-THC:

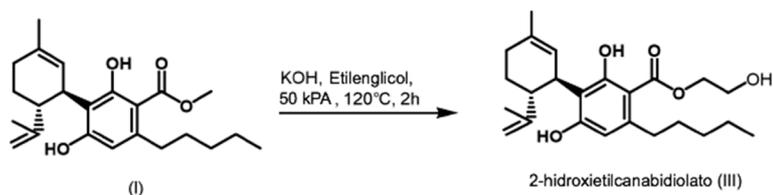
25 Se disuelven 50g de canabidiol puro en 250g de metil-tert.-butiléter y a aproximadamente 22°C en un periodo de 10min, bajo agitación se le añaden 40g de complejo de trifluoruro de boro*ácido acético. Se agita por 3h a la temperatura mencionada y se añaden entonces 200g de agua helada, se lava la fase orgánica con solución de bicarbonato de sodio y se revuelve el solvente. El material crudo remanente de aproximadamente 50g contiene 74 % de A-9-tetra-hidrocanabinol (delta-9-THC), 25 % de productos secundarios así como <1 % de canabidiol. Después de la purificación por cromatografía en columna se obtienen 30g de delta-9-THC puro, lo cual corresponde a un rendimiento de 60 % sobre el teórico.

A continuación se representan esquemáticamente las etapas de la síntesis de delta-9-THC vía 2-hidroxiethylcanabidiolato (III):

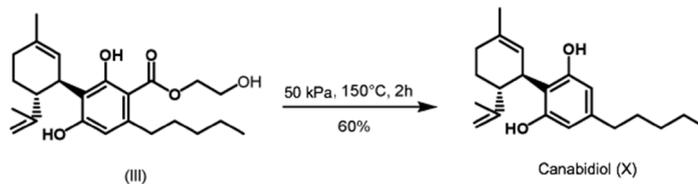
Etapa 1: etapa de acoplamiento (en el procedimiento continuo); síntesis de metiléster de ácido canabidiolcarboxílico (I):



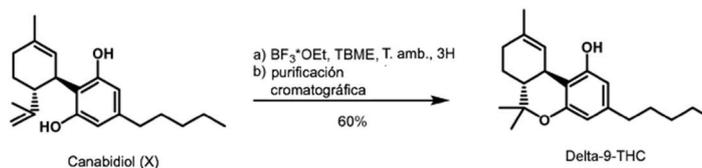
Etapa 2: transesterificación, síntesis de 2-hidroxiethylcanabidiolato (III):



Etapas 3: saponificación / descarboxilación, síntesis de canabidiol (X):



Etapas 4: formación de ciclo, síntesis de delta-9-THC:



5

C. Ejemplos de aplicación:

Mediante los siguientes ejemplos de formulaciones farmacéuticas preferidas de acuerdo con la invención, se ilustra en más detalle la aplicación de acuerdo con la invención de compuestos de la fórmula (A). Se prefiere el uso de compuesto (V).

10 Ejemplo 1 de aplicación -cápsulas de acuerdo con el "Neuen Rezeptur Formularium", suplemento 18^o, 2001.

Carga para 1 cápsula

	2,5 mg	5 mg	10 mg
Compuesto de la fórmula (A)	0,0025 g	0,005 g	0,010 g
Grasa dura (punto de fusión ascendente: 37-40 °C; número de OH: 7-17; número de VS: 245-260)	Hasta 0,430 g	Hasta 0,430 g	Hasta 0,430 g
Envolturas de cápsula de ajuste de gelatina dura, tamaño 1	1 pieza	1 pieza	1 pieza

Carga para 30 cápsulas incluyendo exceso de 10 % del producto fundido

	2,5 mg	5 mg	10 mg
Compuesto de la fórmula (A)	0,083 g	0,165 g	0,33 g
Grasa dura (punto de fusión ascendente: 37-40 °C; número de OH: 7-17; número de VS: 245-260)	Hasta 14,2 g	Hasta 14,2 g	Hasta 14,2 g
Envolturas de cápsula de ajuste de gelatina dura, tamaño 1	30 piezas	30 piezas	30 piezas

Carga para 60 cápsulas incluyendo un exceso de 5 % del producto fundido

	2,5 mg	5 mg	10 mg
Compuesto de la fórmula (A)	0,158 g	0,315 g	0,63 g
Grasa dura (punto de fusión ascendente: 37-40 °C; número de OH: 7-17; número de VS: 245-260)	Hasta 27,1 g	Hasta 27,1 g	Hasta 27,1 g
Envolturas de cápsula de ajuste de gelatina dura, tamaño 1	60 piezas	60 piezas	60 piezas

ES 2 738 332 T3

1. En una máquina de empaque de cápsulas con ajuste horizontal se abren las envolturas de cápsula de ajuste de gelatina dura usadas, se expone fija la parte inferior de la cápsula y se prepara para el llenado.
- 5 2. En un vaso de precipitados se funde en el baño de agua, algo más de grasa dura que la necesaria para la carga. Prueba en proceso: en la prueba visual, el producto fundido de grasa dura tiene que ser claro. Se permite que tenga color ligeramente amarillo.
3. En un segundo vaso de precipitados se añade grasa dura fundida al compuesto de la fórmula (A) hasta la cantidad de carga indicada. Se disuelve la sustancia bajo agitación con una barra de vidrio. Prueba en proceso: en la prueba visual, la grasa fundida tiene que ser clara. Se permite que tenga color ligeramente amarillo.
- 10 4. Se deja la grasa fundida hasta el llenado de la última cápsula, en el baño de agua aún caliente, pero no en ebullición, o se retira del baño de agua y se calienta nuevamente, a necesidad. Prueba en proceso (repetir ocasionalmente): la temperatura del producto fundido tiene que estar entre 35 y 45 °C.
5. Se coloca aproximadamente 1 ml de producto fundido de grasa en una cánula tan amplio como sea posible, en una jeringa desechable de 1-ml (véase abajo "Pharmazeutische Erläuterungen - Herstellungstechnik und Abfüllung"). Inmediatamente se llenan dos partes inferiores de cápsula.
- 15 Prueba en proceso: el borde superior de la parte inferior de la cápsula tiene que estar humedecido desde adentro completamente con producto fundido de grasa. La superficie del líquido tiene que ser plana o ligeramente arqueada hacia adentro (cóncava).
6. Se llena nuevamente la jeringa, y se continúa el llenado de otras cápsulas, por el tiempo necesario hasta que todas las partes inferiores de las cápsulas están llenas. No se permite llenar nuevamente el espacio vacío que surge en el enfriamiento del producto fundido en las cápsulas. Prueba en proceso: Se permite que en el vaso de precipitados permanezca sólo un pequeño residuo de aproximadamente 1 ml de grasa fundida.
- 20 7. Después de solidificar la grasa fundida en las partes inferiores de la cápsula, se cierran fijamente las cápsulas.
- Prueba en proceso: en todas las partes inferiores de la cápsula, la superficie de la grasa fundida tiene que tener aspecto opaco homogéneo.
- 25

Pruebas de producto final: las cápsulas cerradas tienen que tener aspecto uniforme. Sólo por necesidad: Las masas individuales de todas las cápsulas tienen que estar entre 460 y 540 mg.

Ejemplo 2 de aplicación - gotas oleosas de acuerdo con el "*Neuen Rezeptur Formularium*", suplemento 19^o, **2002**.

Componentes

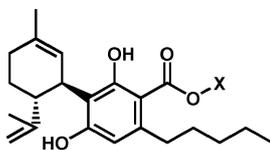
	20 g	100 partes de masa
Compuesto de la fórmula (A) (véase Bezugsquellennachweis für Rezepturbestandteile, sección III.2.)	0.5 g	2,5 partes
Triglicéridos de cadena media	Hasta 20,0 g	Hasta 100,0 partes

1. El compuesto de la fórmula (A) se licúa en el recipiente de suministro, por calentamiento suave.
- 30 2. Se pesa el compuesto de la fórmula (A) en un vaso de precipitados y bajo calentamiento y agitación se disuelve en los triglicéridos de cadena media.

Prueba de producto final: en la prueba visual, la solución tiene que ser clara. Se permite que tenga color ligeramente amarillo.

REIVINDICACIONES

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



(A)

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

en donde el radical alifático es

- saturado o insaturado

10 y

-ramificado o no ramificado,

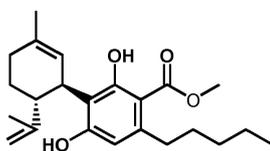
y

-cíclico o acíclico,

en donde en la mezcla

15 la relación molar entre la cantidad total de compuestos de la fórmula (A) y sus sales y la cantidad total de canabidiol es mayor de 1:1, y simultáneamente

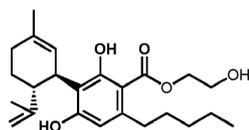
la relación molar entre la cantidad total de compuestos de la fórmula (A) y sus sales y la cantidad de compuesto de la fórmula (I)



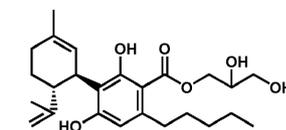
(I)

20 es mayor de 1:1,

en donde el compuesto de la fórmula (A) es elegido de entre el grupo consistente en:

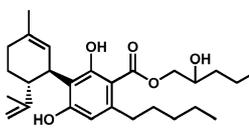


III

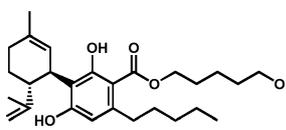


IV

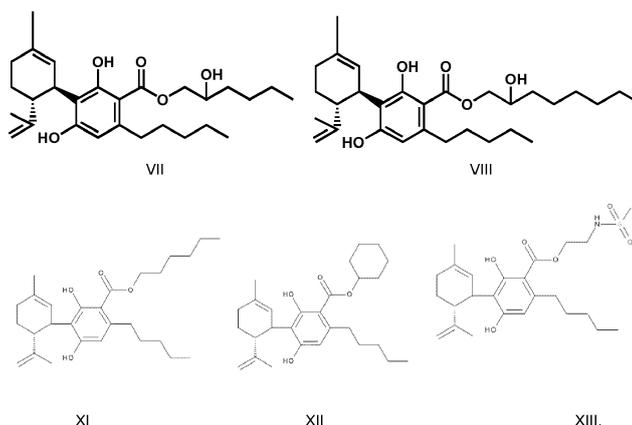
25



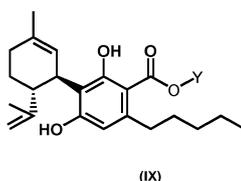
V



VI



- 5
2. Compuesto de la fórmula (A) como se define en la reivindicación 1 o sal de un compuesto de la fórmula (A) como se define en la reivindicación 1 o mezcla de acuerdo con la reivindicación 1
- (i) para la aplicación como fármaco.
3. Compuesto de la fórmula (A) como se define en la reivindicación 1 o sal de un compuesto de la fórmula (A) como se define en la reivindicación 1 o mezcla de acuerdo con la reivindicación 1
- 10 (ii) para la aplicación en un procedimiento para el tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal.
4. Compuesto de la fórmula (A) como se define en la reivindicación 1 o sal de un compuesto de la fórmula (A) como se define en la reivindicación 1 o mezcla de acuerdo con la reivindicación 1, para la aplicación específica de acuerdo con la reivindicación 3,
- 15 para alcanzar un efecto elegido de entre el grupo consistente en
- efecto estimulante del apetito,
 - efecto antiemético para la inhibición de náuseas y vómito,
 - reducción de los espasmos musculares y espasticidad,
 - alivio de síntomas de dolor
- 20
- alivio de síntomas de migraña,
 - disminución de la presión ocular interna en glaucoma,
 - efecto antidepresivo
 - inmuoestímulo
- y/o
- 25
- efecto antiepiléptico.
5. Procedimiento para la preparación de una mezcla de acuerdo con la reivindicación 1, con la siguiente etapa: reacción de un éster de ácido canabidiolcarboxílico de la fórmula (IX)



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

en donde

X es un radical alifático con uno, dos, tres o más de tres grupos hidroxilo,

en donde el número total de los átomos de C en el radical X alifático no es mayor de 15, y en donde el radical alifático es

5 - saturado o insaturado

y

- ramificado o no ramificado,

y

- cíclico o acíclico,

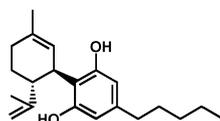
10 en donde Y es diferente de X y es elegido de modo que en la reacción con el alcohol formado, de la fórmula HO-Y, a 1.013 hPa ebulle a más baja temperatura que el alcohol usado de la fórmula HO-X.

6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, con la siguiente etapa para la preparación del éster de ácido canabidiolcarboxílico de la fórmula (IX):

15 Reacción de mentadienol con un éster de ácido olivetolcarboxílico para dar el correspondiente éster de ácido canabidiolcarboxílico de la fórmula (IX), preferiblemente en un procedimiento continuo.

7. Procedimiento para la preparación de delta-9-tetrahydrocannabinol, que comprende la preparación de una mezcla de acuerdo con la reivindicación 1.

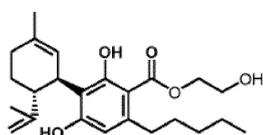
20 8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la mezcla preparada de acuerdo con la invención 1 es tratada de modo que el compuesto de la fórmula (A) presente en la mezcla es saponificado con descarboxilación y se forma el compuesto (X)



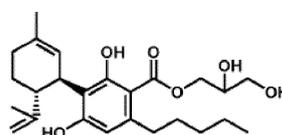
(X)

25 preferiblemente en donde el compuesto (X) presente después de la saponificación con descarboxilación es ciclado hasta dar delta-9-tetrahydrocannabinol, preferiblemente en ausencia de solventes halogenados.

9. Compuesto de la fórmula (A) como se define la reivindicación 1 o sal de un compuesto de la fórmula (A) como se define la reivindicación 1, en donde el compuesto es uno de los siguientes compuestos o la sal es una sal de uno de los siguientes compuestos:

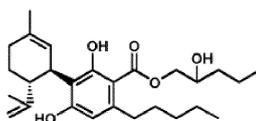


III

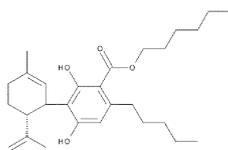


IV

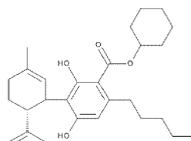
30



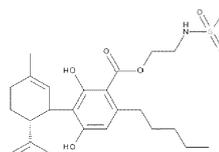
V



XI



XII



XIII.

5 10. Formulación farmacéutica o preparación cosmética, que comprende uno o varios compuestos de la fórmula (A) como se define en la reivindicación 1 o que comprende una o varias de sus sales como se define la reivindicación 1 o que comprende una mezcla de acuerdo con la reivindicación 1 o que comprende uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 9 y/o una o varias sales de ellos.

10 11. La preparación adecuada para el consumo, que sirve para la alimentación y/o el disfrute, que comprende uno o varios compuestos de la fórmula (A) como se define en la reivindicación 1 o que comprende una o varias de sus sales como se define la reivindicación 1 o que comprende una mezcla de acuerdo con la reivindicación 1 o que comprende uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 9 y/o una o varias de sus sales.

Fig. 1

