

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 806 034**

51 Int. Cl.:

C07C 65/19 (2006.01)

C07C 51/41 (2006.01)

C07C 51/42 (2006.01)

C07C 51/493 (2006.01)

C07D 311/80 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.10.2012 PCT/EP2012/004107**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.04.2013 WO13045115**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.10.2012 E 12778040 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2020 EP 2760444**

54 Título: **Ácidos carboxílicos de cannabinoide, sales de ácidos carboxílicos de cannabinoide, su preparación y aplicaciones**

30 Prioridad:

29.09.2011 DE 102011114528

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

16.02.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HERKENROTH, THOMAS y
STEUP, CHRISTIAN**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 806 034 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

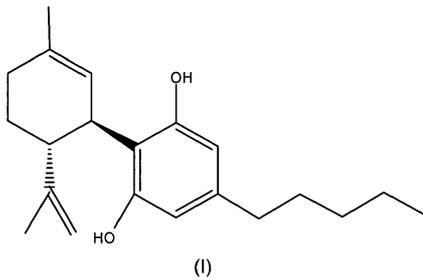
Ácidos carboxílicos de cannabinoide, sales de ácidos carboxílicos de cannabinoide, su preparación y aplicaciones

Campo técnico

5 La invención se refiere en general a sales de ácidos carboxílicos de cannabinoide, procedimientos para su preparación y sus aplicaciones.

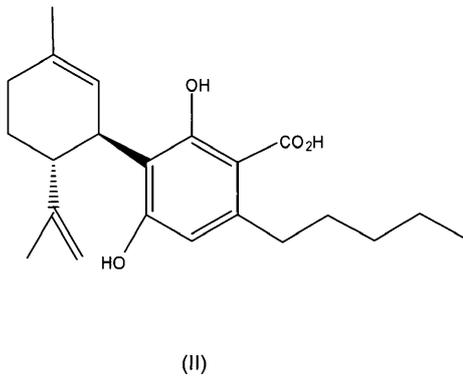
Estado de la técnica

10 Los cannabinoides se presentan en la planta del cáñamo *Cannabis sativa* en forma de sus derivados de carboxilo, los ácidos carboxílicos de cannabinoide, de los cuales se derivan por descarboxilación, es decir, eliminación de CO₂, los denominados "cannabinoides neutros". Así, por ejemplo, el cannabidiol (CBD - (I)) se forma por descarboxilación de ácido cannabidiólico (CBDS - (II)).



(-)-CBD

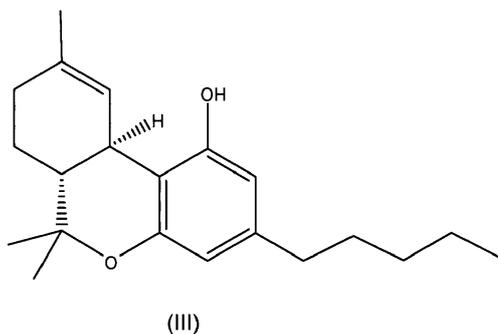
2-((1R,6R)-3-Metil-6-(prop-1-en-2-il)ciclohex-2-enil)-5-pentilbenceno-1,3-diol



15 Ácido cannabidiólico (CBDS)

Ácido 2,4-dihidroxi-3-((1R,6R)-3-metil-6-(prop-1-en-2-il)ciclohex-2-enil)-6-pentilbenzoico

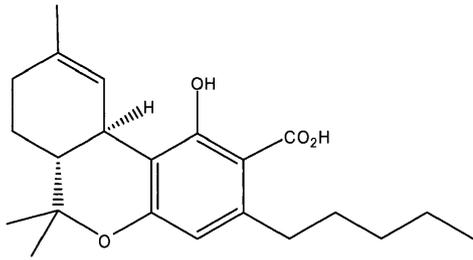
El Δ⁹-tetrahidrocannabinol (Δ⁹-THC - dronabinol - (III)) se forma por descarboxilación a partir de los ácidos Δ⁹-tetrahidrocannabinólicos isómeros posicionales, el ácido Δ⁹-tetrahidrocannabinólico A (THCS-A - (IV)) y el ácido Δ⁹-tetrahidrocannabinólico B (THCS-B - (V)).



20

(-)-Δ⁹-THC

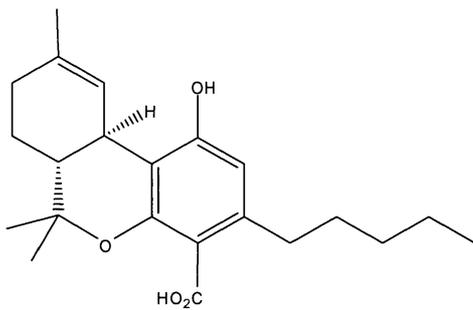
(6aR,10aR)-6,6,9-Trimetil-3-pentil-6a,7,8,10a-tetrahidro-6H-benzo[c]cromen-1-ol



(IV)

Ácido Δ^9 -tetrahidrocannabinólico A (THCS-A)

Ácido (6aR,10aR)-1-hidroxi-6,6,9-trimetil-3-pentil-6a,7,8,10a-tetrahidro-6H-benzo[c]cromeno-2-carboxílico,



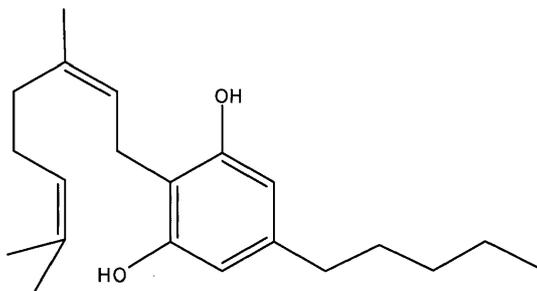
(V)

5

Ácido Δ^9 -tetrahidrocannabinólico B (THCS-B)

(Ácido (6aR,10aR)-1-hidroxi-6,6,9-trimetil-3-pentil-6a,7,8,10a-tetrahidro-6H-benzo[c]cromeno-4-carboxílico)

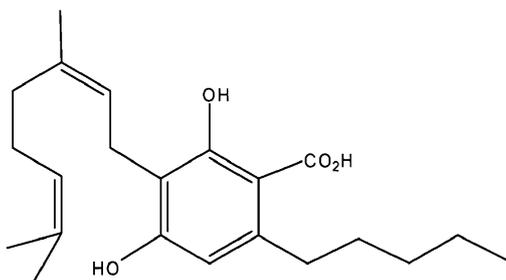
El cannabigerol (VI) se forma de esta manera a partir de ácido cannabigerólico (CBGS - (VII)).



(VI)

10 Cannabigerol (CBG)

(Z)-2-(3,7-Dimetilocta-2,6-dienil)-5-pentilbenceno-1,3-diol



(VII)

Ácido cannabigerólico (CBGS)

Ácido (Z)-3-(3,7-dimetilocta-2,6-dienil)-2,4-dihidroxi-6-pentilbenzoico

5 Lo mismo se aplica también, de manera análoga, a los cannabinoides traza de origen natural tales como, por ejemplo, Δ^8 -tetrahidrocannabinol, cannabiciolol, cannabicitrano, cannabielsoína o los homólogos de los cannabinoides mencionados. En el caso de un anillo de pirano cerrado, como en el Δ^9 -THC (III), son posibles respectivamente dos ácidos carboxílicos isómeros posicionales, A y B. Ambas formas existen en la naturaleza (véase, p. ej., R. Mechoulam *et al.*, Tetrahedron, 1965, 21, 1223; F. Korte *et al.*, Angew. Chem. Internatl. Ed., 1965, 4, 872 y R. Mechoulam *et al.*, Tetrahedron Letters, 1969, 2339).

10 Hasta ahora, los compuestos tales como el dronabinol (III) y sus homólogos debían ser purificados mediante laboriosos procedimientos tales como la cromatografía preparativa. Así, el documento US 4.025.516 describe un procedimiento para preparar dronabinol por condensación de (+)-p-menta-2,8-dien-1-ol con olivetol en presencia de BF_3 -eterato. A partir del documento US 5.342.971 se conoce la síntesis de dronabinol a partir de ésteres de ácido cannabidiólico en presencia de ácidos de Lewis, y posterior hidrólisis. En la solicitud de patente internacional WO 00/25127 se describe la preparación de dronabinol a partir de cánnabis rico en tetrahidrocannabinol, con posterior destilación y/o cromatografía. Por último, el documento DE 101 06 024 B4 publica un procedimiento para preparar dronabinol, en el cual a) se aíslan a partir de materiales vegetales cannabidiol y/o ácido cannabidiólico, b) se cicla el cannabidiol, eventualmente obtenido por descarboxilación, en un disolvente orgánico o no polar en presencia de catalizadores de Lewis, para dar dronabinol, c) se aísla este mediante un método cromatográfico y d) se purifica por destilación en vacío el residuo obtenido del eluato, tras eliminar por destilación el disolvente.

20 La preparación de precursores cristalizables tales como los ésteres (p. ej., el éster de 3,5-dinitrobenzoilo), su recristalización y la posterior saponificación son relativamente laboriosas, y además están asociadas con el riesgo de generar otras impurezas.

25 Por lo general, la reacción que permite que se formen los cannabinoides neutros a partir de los ácidos carboxílicos de cannabinoide antes mencionados o sus sales, discurre lentamente a temperatura ambiente, pero puede acelerarse por calentamiento y/o por adición de catalizadores, de forma que la pérdida de CO_2 se produzca en el transcurso de escasos minutos o prácticamente de inmediato. Esta reacción se puede regular de forma que discurra de manera prácticamente cuantitativa y sin la formación de otros subproductos.

30 De lo dicho se deduce que los ácidos carboxílicos de cannabinoide puros constituyen precursores prácticamente ideales para obtener a partir de ellos cannabinoides neutros puros. Por lo tanto, sería un avance esencial para la preparación de cannabinoides puros poder poner a disposición un procedimiento que permita obtener y purificar de manera económica ácidos carboxílicos de cannabinoide.

El documento EP 1 559 423 A1 describe ácidos carboxílicos de cannabinoide, en particular para el tratamiento de enfermedades cutáneas.

35 El documento EP 2 314 580 A1 describe un procedimiento para preparar cannabinoides por saponificación y descarboxilación de ésteres de ácido carboxílico de cannabinoide, utilizándose una sal de potasio del ácido carboxílico de cannabinoide.

El documento WO 03/064407 A2 describe sales alcalinas y alcalinotérreas del ácido tetrahidrocannabinólico, descomponiéndose térmicamente el ácido obtenido a partir de las mismas.

40 Por lo tanto, la invención se basa en la misión de poner a disposición un procedimiento para preparar sales según la reivindicación 1 lo más puras posibles, preferiblemente sales cristalinas de ácidos carboxílicos de cannabinoide naturales o sintéticos, a partir de las cuales se puedan obtener de manera simple cannabinoides neutros puros.

Otra misión consiste en poner a disposición un procedimiento de este tipo que pueda llevarse a cabo con relativamente poco esfuerzo y que sea menos propenso a la formación de impurezas.

Descripción de la invención

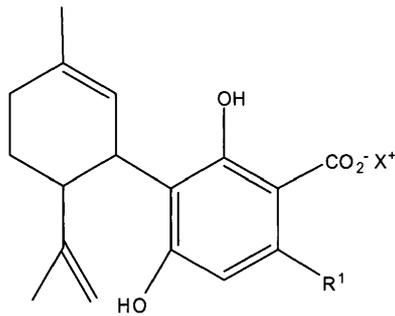
45 La presente invención cumple esta misión al poner a disposición un procedimiento para preparar sales cristalinas y solubles de ácidos carboxílicos de cannabinoide según la reivindicación 1, mediante la preparación de ácidos carboxílicos de cannabinoide sintéticos en una reacción química o extracción de ácidos carboxílicos de cannabinoide naturales a partir de materiales vegetales o cultivos celulares de *Cannabis sativa* y posterior adición de una base orgánica adecuada, base inorgánica y/o una sal inorgánica u orgánica adecuada, en un disolvente adecuado.

50 La presente invención cumple esta misión al poner a disposición un procedimiento para preparar sales amorfas y cristalinas, en particular sales puras, preferiblemente cristalinas, de ácidos carboxílicos de cannabinoide mediante la preparación de ácidos carboxílicos de cannabinoide sintéticos en una reacción química o extracción de ácidos carboxílicos de cannabinoide naturales a partir de materiales vegetales o cultivos celulares de *Cannabis sativa* y posterior adición de una base orgánica adecuada, base inorgánica y/o una sal inorgánica u orgánica adecuada en un

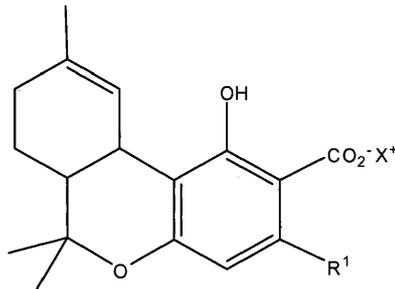
disolvente adecuado. Se entienden aquí como puras mezclas de sustancias con una proporción de sal >90 % en peso.

La presente invención comprende la preparación de ácidos carboxílicos de cannabinoide naturales o sintéticos y sus sales (1) a (4), incluidos todos los estereoisómeros y sus mezclas, en particular la preparación por primera vez de sales cristalinas de ácidos carboxílicos de cannabinoide, su purificación por recristalización y la obtención de cannabinoides neutros puros a partir de ellas.

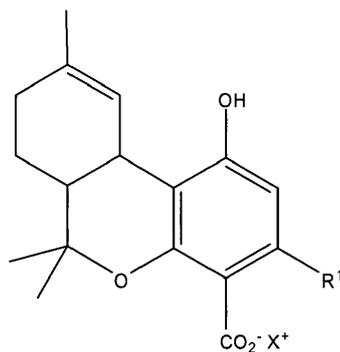
También se describen procedimientos por medio de los cuales se pueden obtener sales amorfas o cristalinas a partir de ácidos carboxílicos de cannabinoide, o bien se pueden convertir en cristalinas sales amorfas o disueltas de ácidos carboxílicos de cannabinoide, y por medio de los cuales se pueden preparar, a partir de ácidos carboxílicos de cannabinoide puros o sus sales o sus soluciones, cannabinoides neutros puros.



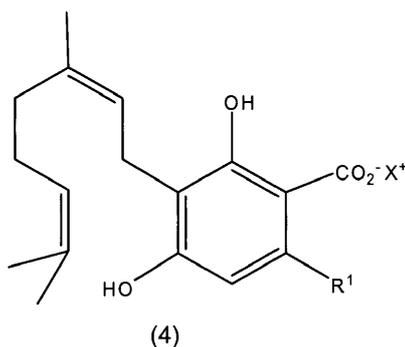
(1)



(2)



(3)



Aquí, R¹ es un resto de hidrocarburo de cadena lineal, ramificado o cíclico, desde con un átomo de C hasta con 12 átomos de C.

5 X⁺ se selecciona preferiblemente del grupo consistente en NH₄⁺ e iones de amonio orgánicos primarios, secundarios, terciarios o cuaternarios con hasta 48 átomos de C, que también pueden portar grupos funcionales adicionales.

Son ejemplos de iones de amonio polivalentes N,N-diciclohexilamina-H⁺ y N,N-diciclohexil-N-etilamina-H⁺. X⁺ puede ser también el catión de hidrogenión de un ingrediente activo farmacéutico dotado de al menos un átomo de nitrógeno básico tal como, p. ej., morfina, metadona (o un enantiómero de esta) o hidromorfona.

10 La preparación de sales puras, preferiblemente cristalinas, de ácidos carboxílicos de cannabinoide comprende dos pasos: en un primer paso se preparan ácidos carboxílicos de cannabinoide sintéticos en una reacción química o se extraen ácidos carboxílicos de cannabinoide naturales a partir de material vegetal o cultivos celulares de *Cannabis sativa*.

15 En un segundo paso, en un disolvente adecuado se añaden a los ácidos carboxílicos de cannabinoide o extractos ricos en ácidos carboxílicos de cannabinoide así preparados una base orgánica adecuada, una base inorgánica adecuada y/o una sal inorgánica u orgánica adecuada, de modo que las sales difícilmente solubles de los ácidos carboxílicos de cannabinoide precipitan. Estas se pueden separar, p. ej., por filtración y, en caso necesario, purificarse mediante recristalización.

En un paso adicional, se pueden obtener cannabinoides puros a partir de las sales puras, preferiblemente cristalinas, así preparadas.

20 Esto se puede llevar a cabo desplazando los ácidos carboxílicos de cannabinoide por medio de otro ácido, extrayendo los ácidos carboxílicos de cannabinoide puros y descomponiéndolos después por vía térmica o catalítica, o descomponiendo las sales de ácidos carboxílicos de cannabinoide con aminas primarias, secundarias o terciarias (pero no sales cuaternarias de amonio), lo que también se puede realizar por vía térmica o de manera catalíticamente asistida.

25 La invención abarca además líquidos que contienen ácido carboxílico de cannabinoide y líquidos que contienen sales de ácido carboxílico de cannabinoide para vaporizadores medicinales.

Se prefieren dichos líquidos frente a las preparaciones orales de dronabinol, que adolecen del inconveniente de una biodisponibilidad reducida y fuertemente fluctuante y que, además, también presentan una escasa estabilidad frente a la oxidación.

30 1. Preparación y aislamiento de ácidos carboxílicos de cannabinoide

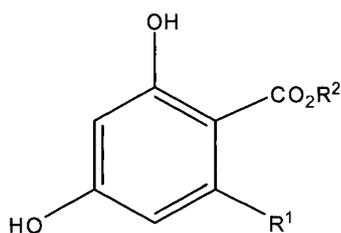
1.1 Preparación sintética de ácidos carboxílicos de cannabinoide

Método A:

35 Se pueden preparar ácidos carboxílicos de cannabinoide sintéticamente por carboxilación a partir de cannabinoides neutros utilizando procedimientos conocidos en la bibliografía. Véase a este respecto R. Mechoulam *et al.*: Chem. Communications, 1969, 343-344. Pueden servir como materiales de partida cannabinoides tanto naturales como sintéticos.

Método B:

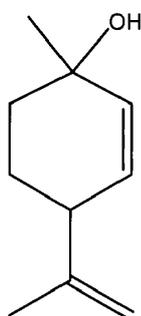
40 Se pueden construir ácidos carboxílicos de cannabinoide sintéticos por terpenilación catalizada por ácido de ésteres de ácido alquilresorcílico (6-alkil-2,4-dihidroxibenzoatos) (5) y posterior saponificación de los ésteres tal como se describe en Crombie *et al.*: J. Chem. Research, págs. 1301-1345 (1977). En esta terpenilación, el uso de compuestos ópticamente activos (6a) y (7a) conduce a los estereoisómeros naturales de los ácidos carboxílicos de cannabinoide y cannabinoides deseados.



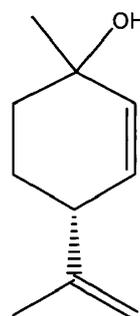
(5)

Aquí, R¹ es como se ha definido más arriba. R² es H o un alquilo de cadena lineal o ramificado con hasta 16 átomos de C, que puede portar sustituyentes adicionales tales como fenilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, halógeno, nitrilo.

5 En la terpenilación, los compuestos de tipo (5) reaccionan con terpenos tales como p-mentadienol (6), verbenol (7) y geraniol (8).

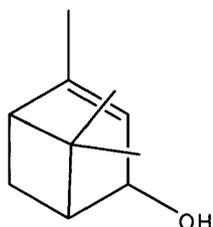


(6)

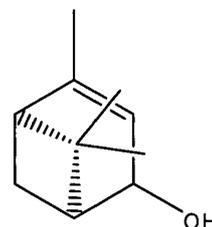


(6a)

(6a) = (4R)-1-metil-4-(prop-1-en-2-il)ciclohex-2-enol

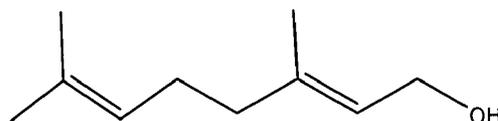


(7)



(7a)

10 (7a) = (1R,5R)-4,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]hept-3-en-2-ol



(8)

3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-ol

15 Son ácidos adecuados para el paso de terpenilación tanto ácidos de Brønstedt como ácidos de Lewis. Son ejemplos de ácidos de Brønstedt adecuados: ácido perclórico, ácidos hidrohlogenados (HF, HCl, HBr, HI), ácido sulfúrico, sulfatos de hidrógeno, ácido fosfórico y sus sales ácidas, ácidos pirofosfóricos y polifosfóricos, ácidos carboxílicos y sulfónicos orgánicos desde con uno hasta con 30 átomos de carbono y uno o varios grupos ácidos, así como grupos ácidos unidos a soportes poliméricos tales como, p. ej., intercambiadores ácidos de iones y mezclas de los ácidos mencionados. Se mencionarán en concreto ácido fórmico, ácido oxálico, ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfónico.

20 La invención abarca por referencia en su totalidad el contenido de publicación de la solicitud de patente europea EP 2 314 580 (solicitud n.º 10 004 422.1 - 2117), al menos en lo que respecta a los modos de procedimiento allí

descritos para la terpenilación catalizada por ácido, a fin de preparar los precursores de las sales conformes a la invención.

5 Son ejemplos de ácidos de Lewis adecuados los cationes de metales alcalinotérreos y térreos así como de metales de transición; los compuestos halogenados y otros compuestos trivalentes de elementos del tercer grupo principal, tales como trifluoruro de boro y otros compuestos halogenados de boro y sus complejos, haluros de aluminio tales como cloruro de aluminio anhidro; sales y compuestos halogenados de metales de transición tales como tetracloruro de titanio, cloruro de zinc, trifluorometanosulfonato de zinc; compuestos halogenados de elementos del cuarto y quinto y sexto grupos principales tales como, p. ej. tetracloruro de estaño, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, oxiclорuro de fósforo, pentafluoruro de antimonio, cloruro de tionilo, cloruro de sulfurilo, solos o en mezcla con otros ácidos de Lewis o de Brönstedt, y también centros positivos ligados a andamios poliméricos tales como montmorillonita.

Otros reactivos adecuados para llevar a cabo la condensación son los acetales de N,N-dimetilformamida tales como, p. ej., N,N-dimetilformamida dineopentilacetal y otros reactivos deshidratantes, por ejemplo los que se utilizan para formar amidas y péptidos tales como, p. ej., PPAA (T3P = anhídrido de ácido propanofosfónico).

15 Estos reactivos pueden añadirse como tales a la mezcla de reacción o bien estar aplicados sobre un material de soporte tal como, p. ej., alúmina.

20 Son disolventes adecuados para llevar a cabo el paso de terpenilación el agua, disolventes inmiscibles con agua o miscibles con agua tales como, p. ej., hidrocarburos con hasta 30 átomos de carbono, hidrocarburos halogenados con hasta 20 átomos de C tales como, p. ej., diclorometano o cloroformo, éteres tales como, p. ej., 2-metiltetrahydrofurano, alcoholes, ácidos carboxílicos con hasta 16 átomos de C, amidas con hasta 20 átomos de C, ésteres con hasta 60 átomos de C, dióxido de carbono, dióxido de azufre, agua, agua con un catalizador de transferencia de fase, los propios catalizadores ácidos, y mezclas de los disolventes mencionados entre sí.

25 Para la ejecución, a una mezcla –generalmente– equimolar de ácidos 6-alkil-2,4-dihidroxi-benzoicos (5) y el terpeno correspondiente, en uno de los disolventes mencionados, se le añade una cantidad de ácido desde catalítica hasta aproximadamente equimolar y se agita a una temperatura entre -40 °C y +120 °C hasta que la conversión haya alcanzado el grado deseado (control mediante cromatografía en capa fina o HPLC).

30 A continuación se neutraliza el ácido con una base acuosa tal como hidrogenocarbonato de sodio acuoso, se separa la fase orgánica y se evapora. Se obtienen así ésteres de ácido carboxílico de cannabinoide que, como se describe en Crombie *et al.*, pueden saponificarse para dar los correspondientes ácidos carboxílicos de cannabinoide (ácidos carboxílicos de cannabinoide).

Método C:

35 También se pueden construir los ácidos carboxílicos de cannabinoide (II), (IV), (V) y (VII), y asimismo sus homólogos, directamente a partir de ácidos 6-alkil-2,4-dihidroxi-benzoicos (5; R² = H) y los terpenos correspondientes. En este caso se utilizan los mismos reactivos y disolventes que en el caso de los ésteres de los ácidos 6-alkil-2,4-dihidroxi-benzoico.

Si se construyen a partir de ácidos 6-alkil-2,4-dihidroxi-benzoicos sin esterificar se ahorra el paso de saponificación posterior.

1.2 Extracción de ácidos carboxílicos de cannabinoide a partir de material vegetal natural de *Cannabis sativa* o de cultivos celulares

40 Las partes de crecimiento aéreo de *Cannabis sativa* (cáñamo), y también cultivos celulares de este tipo, contienen en cantidades aprovechables los ácidos carboxílicos de cannabinoide (II), (IV), (V) y (VII), así como otros ácidos carboxílicos de cannabinoide y homólogos inferiores de los mencionados. Ventajosamente, también se puede conseguir un extracto rico en resina a partir de partes de la planta, por ejemplo mediante el método "Ice-o-lator" (extracción en frío) o separando por tamizado las glándulas de resina, a fin de enriquecer aún más los ácidos carboxílicos de cannabinoide.

Mediante extracción con un disolvente adecuado se puede obtener a partir de ello un extracto rico en ácidos carboxílicos de cannabinoide, en el cual, dependiendo de la variedad de cultivo de *Cannabis sativa* predomina mayormente uno de los ácidos carboxílicos de cannabinoide mencionados.

50 Para ello se ponen en contacto con un disolvente adecuado las partes de la planta o los cultivos celulares, que se han secado según se necesite, y se "lavan" así los ácidos carboxílicos de cannabinoide, almacenados predominantemente en el exterior de la célula, o se extraen los cultivos celulares.

Convenientemente, los ácidos carboxílicos de cannabinoide deseados se enriquecen en el disolvente, utilizando para la extracción de material vegetal adicional un extracto que ya contiene ácidos carboxílicos de cannabinoide.

Se emplea ventajosamente en este caso el método en contracorriente, es decir, se pone en contacto el extracto que ya contiene ácidos carboxílicos de cannabinoide con material vegetal fresco, y el disolvente fresco con cáñamo ya "lavado".

5 Mediante concentración por evaporación cuidadosa a bajas temperaturas, preferiblemente por debajo de 60 °C, se pueden enriquecer en el extracto bruto los ácidos carboxílicos de cannabinoide.

Si fuera necesario, se trabaja para ello bajo presión reducida, a fin de reducir el punto de ebullición del disolvente.

i) Disolventes inmiscibles con agua adecuados:

10 Hidrocarburos con hasta 30 átomos de C, incluidos hidrocarburos licuados que son gaseosos en estado normal, tales como propano y/o butano, destilados de petróleo tales como éter de petróleo, ligroína, queroseno, nafta, hidrocarburos halogenados con hasta 12 átomos de C, sulfuro de carbono, ésteres y éteres con hasta 16 átomos de C, alcoholes, cetonas y nitrilos con al menos 4 y hasta 12 átomos de C, así como mezclas de los disolventes mencionados.

ii) Disolventes miscibles con agua adecuados:

15 Agua con añadidos básicos tales como, p. ej., amoníaco, alquilaminas, hidroxilamina, hidrazina, agua con detergentes, alcoholes inferiores con hasta 4 átomos de C, acetonitrilo, propionitrilo, acetona y mezclas de los disolventes mencionados.

iii) Además, dióxido de carbono y dióxido de azufre licuado, amoníaco licuado, alquilaminas licuadas, también con añadidos de los disolventes mencionados en i) y ii).

20 De los disolventes inmiscibles con agua, también se pueden separar, mediante lavado con álcali acuoso, los ácidos carboxílicos de cannabinoide de los componentes neutros. Para ello se pone en contacto con amoníaco acuoso, removiendo o agitando, un extracto preparado con uno de los disolventes mencionados en i). Después se dejan decantar las fases y se separa la fase acuosa, que ahora contiene los ácidos carboxílicos de cannabinoide prepurificados (ampliamente libres de componentes neutros) en forma de sus sales solubles.

25 Mediante acidificación (neutralización) cuidadosa con un ácido se pueden precipitar los ácidos carboxílicos de cannabinoide extraídos y, en caso necesario, extraerse con uno de los disolventes mencionados en i).

Ejemplo:

30 Se extraen con 1 litro de éter de petróleo, a <40 °C, 100 g de inflorescencias y hojas secas (o aproximadamente 300 g si son frescas) de *Cannabis sativa* (tipo THC de la variedad "White Widow"). Después se eliminan por filtración las partes de la planta no disueltas. Se agita este primer extracto con 0,5 l de lejía de hidróxido de potasio 0,1 molar, a los que se pueden haber añadido 5 g de sulfito de sodio para proteger contra la oxidación. Se separa este segundo extracto acuoso y se añade una solución de 5 g de ácido cítrico en 50 ml de agua, con lo cual precipitan en forma aceitosa los ácidos carboxílicos de cannabinoide. Por adición de 200 ml de éter de petróleo y agitación se prepara ahora un tercer extracto. La separación de la fase orgánica y la concentración por evaporación bajo presión reducida, a 40 °C, proporcionan 15,7 g de un residuo oleoso que consiste en 80% de una mezcla de los ácidos Δ^9 -THC A y B.

A partir de los extractos obtenidos con los disolventes mencionados en ii) y iii) se pueden obtener mediante concentración por evaporación, preferiblemente por debajo de 60 °C, los ácidos carboxílicos de cannabinoide brutos.

40 A partir de extractos obtenidos con agua dotada de añadidos básicos se pueden obtener, por acidificación (neutralización) cuidadosa, los ácidos carboxílicos de cannabinoide y, en caso necesario, extraerlos con uno de los disolventes mencionados en i).

También mediante intercambiadores básicos de iones se pueden separar ácidos carboxílicos de cannabinoide procedentes de extractos de cáñamo, con respecto a los componentes no ácidos.

2. Sales cristalinas de ácidos carboxílicos de cannabinoide

2.1 Precipitación de sales cristalinas con bases adecuadas

45 Si se hacen reaccionar con una base adecuada, en un disolvente adecuado, ácidos carboxílicos de cannabinoide o extractos que contengan ácidos carboxílicos de cannabinoide, se originan sales cristalinas que pueden separarse.

Son disolventes adecuados alcoholes, ésteres, éteres, cetonas, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados y nitrilos con hasta 20 átomos de C.

50 Son bases adecuadas para la formación de sales cristalinas las aminas orgánicas primarias, secundarias y terciarias con hasta 48 átomos de C tales como, p. ej., dicitohexilamina y amoníaco.

Otras bases orgánicas adecuadas son ingredientes farmacéuticos activos dotados de al menos un átomo de nitrógeno básico en la molécula tales como, p. ej., morfina, hidromorfona (Palladon®), buprenorfina, etc.

Ejecución:

- 5 Con agitación, se añade a la solución de los ácidos carboxílicos de cannabinoide, en un disolvente adecuado, una cantidad de base equivalente a la cantidad esperada de ácidos carboxílicos de cannabinoide deseados. En este caso se trabaja preferiblemente con soluciones a una concentración de aproximadamente 2% hasta aproximadamente 20% de ácidos carboxílicos de cannabinoide. Se deja cristalizar durante una noche y, en caso necesario, se completa la cristalización enfriando hasta aproximadamente -10 °C. A continuación se filtra con succión o se centrifuga la papilla cristalina precipitada, y se lava con una pequeña cantidad del mismo disolvente utilizado para la precipitación. Después se deja secar a <40 °C. La sal se puede purificar por suspensión en uno de los disolventes antes mencionados, digestión y filtración con succión de los componentes no disueltos. También se puede recrystalizar en un disolvente adecuado, preferiblemente un alcohol inferior, nitrilo, cetona, éster o éter con hasta 4 átomos de C.

Ejemplo:

- 15 Con agitación, se disuelven en 150 ml de isopropanol 15,7 g de una mezcla con aproximadamente 80% de ácidos Δ^9 -THC A y B, y se añaden 8,0 g de dicitclohexilamina, con agitación. La agitación a 0 °C durante 24 h produce un precipitado blanco espeso de las sales de dicitclohexilamina de los ácidos carboxílicos de cannabinoide. Tras filtrar con succión, lavar con 50 ml de isopropanol frío y secar, se obtienen 18,7 g de sal de dicitclohexilamina de los ácidos Δ^9 -THC, con un contenido de 91%.
- 20 Precipitación de la sal de dicitclohexilamina del CBDS a partir de un extracto isopropanólico de cáñamo de fibra:

Ejemplo:

- 25 Se extraen en porciones con isopropanol frío (<15 °C), por el método en contracorriente, 2 kg de inflorescencias de cáñamo de fibra (p. ej., de la variedad Fedora 19, pero también son posibles otras) secadas a menos de 30 °C. El extracto obtenido se evapora bajo presión reducida a una temperatura máxima de 40 °C, hasta un volumen cercano a 400 ml. Se añaden a este concentrado 12 g de dicitclohexilamina, y se agita durante 24 h a 0 °C. Cristaliza la sal de dicitclohexilamina del ácido cannabidiólico, que se filtra con succión. El lavado posterior con 80 ml de isopropanol helado y el secado en vacío proporcionan 22,4 g de sal de color crema.

2.2 Precipitación de sales mediante la adición de un catión adecuado a una solución de ácidos carboxílicos de cannabinoide

- 30 A una solución de ácidos carboxílicos de cannabinoide en un disolvente adecuado se le añade una cantidad equivalente de una base tal como, p.ej., amoníaco que, en el disolvente utilizado, forma sales amorfas o solubles con los correspondientes ácidos carboxílicos de cannabinoide. A continuación se añade, a la solución de las sales de ácido carboxílico de cannabinoide, la solución de una sal de amonio primaria, secundaria, terciaria o cuaternaria adecuada o de una sal metálica del primer, segundo, tercer, cuarto o quinto grupos principales, un metal lantánido o un metal de transición tal como plata, p. ej., en un disolvente adecuado. Son disolventes adecuados los mencionados en el apartado 2.1.

Son sales de amonio primarias, secundarias, terciarias o cuaternarias, adecuadas, sales orgánicas de amonio con desde uno hasta 48 átomos de C, que pueden portar grupos orgánicos funcionales adicionales.

- 40 El disolvente y la sal de amonio o la sal metálica se eligen de manera que el catión respectivo forme con los aniones de los ácidos carboxílicos de cannabinoide, en el disolvente correspondiente, un precipitado difícilmente soluble.

Precipita la correspondiente sal de ácido carboxílico de cannabinoide difícilmente soluble, que se aísla mediante filtración por succión o centrifugación.

2.3 Recrystalización de sales de ácido carboxílico de cannabinoide

- 45 Dado que las sales de ácido carboxílico de cannabinoide son más estables frente a la descarboxilación que los ácidos libres, se pueden purificar por recrystalización las sales así precipitadas. Sirven para la recrystalización los mismos disolventes que para la precipitación. Preferiblemente, el producto se recrystaliza en un alcohol inferior, cetona, nitrilo, éster o éter con hasta 8 átomos de C. La adición de una cantidad catalítica de complejante para cationes metálicos, tal como, p. ej., EDTA sódico o un éter corona, puede incrementar la estabilidad de las sales de ácido carboxílico de cannabinoide durante el proceso de recrystalización. Este método de purificación tiene la ventaja de una ejecución mucho más simple en comparación con los métodos convencionales utilizados para los cannabinoideos, tales como la cromatografía.

Ejemplo:

- 5 En 150 ml de etanol absoluto en ebullición se disuelven, con agitación, 18,7 g de sal de dicitohexilamina de Δ^9 -THCS A y B, con una proporción de 91% de ácidos Δ^9 -THC en la fracción de cannabinoides, y se enfría inmediatamente después de producida la disolución. Se deja agitando durante una noche a 0 °C para que cristalice. Se filtra por succión el precipitado blanco formado y se lava con 50 ml de etanol absoluto frío. Rendimiento: 15,5 g de sal de color blanco puro, con un contenido >97 % de ácidos Δ^9 -THC (A y B) en la fracción de cannabinoides.

Este producto tiene suficiente pureza para, tras la descarboxilación, proporcionar dronabinol farmacéuticamente utilizable conforme al DAC 2003.

- 10 Otra aplicación de las sales de ácido carboxílico de cannabinoide así preparadas es la de aditivos estables para productos dermatológicos. Se emplean preferiblemente para ello sales de ácidos carboxílicos de cannabinoide que han sido formadas con bases toxicológicamente inocuas para humanos o animales, o que son terapéuticamente activas. Estas sales no necesitan ser cristalinas, sino que también pueden emplearse en forma amorfa y agregarse a los productos dermatológicos. Se caracterizan por una estabilidad (vida útil) acrecentada en comparación con los ácidos carboxílicos de cannabinoide libres. Se puede lograr una estabilización adicional añadiendo complejantes para metales, tales como, p.ej., EDTA sódico, que complejan iones metálicos que catalizan la descarboxilación de sales de ácido carboxílico de cannabinoide.

3. Obtención de cannabinoides puros a partir de sales de ácidos carboxílicos de cannabinoide

3.1 Preparación de cannabinoides puros a partir de sales de ácido carboxílico de cannabinoide por desplazamiento de los ácidos carboxílicos de cannabinoide libres

- 20 Al añadir un ácido a las sales de ácido carboxílico de cannabinoide, los aniones carboxilato se reprotonan y se pueden extraer con un disolvente adecuado los ácidos lipófilos libres. Son disolventes adecuados en este caso los mencionados en el apartado 1.2.i).

Son ácidos adecuados los ácidos de Brønsted solubles en agua con un pK_a inferior a 7, así como ácido carbónico (producido, por ejemplo, al introducir CO_2 en agua).

- 25 Se utilizan preferiblemente disolventes fácilmente volátiles que tengan un punto de ebullición inferior a 160 °C a presión normal. Después de eliminar por destilación el disolvente, preferiblemente a una temperatura baja, tal como <60 °C, preferiblemente <40 °C, quedan como residuo los ácidos carboxílicos de cannabinoide libres.

Ejemplo:

- 30 Se suspenden en 200 ml de agua 15,0 g de sal de dicitohexilamina de ácidos tetrahidrocannabinólicos A y B, recristalizada, y se cubren con 200 ml de éter de petróleo. Se añaden ahora 3,0 g de ácido cítrico y se agita hasta que la sal del ácido carboxílico de cannabinoide se disuelve por completo. Se separa y se desecha la fase acuosa, que contiene ahora el citrato de la dicitohexilamina. La fase de éter de petróleo, que contiene ahora los ácidos Δ^9 -tetrahidrocannabinólicos libres, se lava sucesivamente una vez con 50 ml de ácido cítrico al 1% y tres veces con 35 50 ml de agua cada vez. Después de concentrar por evaporación bajo presión reducida la fase de éter de petróleo, en un baño de agua a 40 °C, quedan 9,8 g de residuo amorfo de los dos ácidos Δ^9 -tetrahidrocannabinólicos isómeros posicionales.

3.1.1 Cannabinoides por descomposición térmica (descarboxilación) de ácidos carboxílicos de cannabinoide

- 40 Al ser calentados a una temperatura >60 °C, preferiblemente por encima de 100 °C, los ácidos carboxílicos de cannabinoide libres se descarboxilan, es decir, se convierten en los cannabinoides neutros correspondientes, por liberación de dióxido de carbono. En este caso se trabaja preferiblemente en vacío o bajo una atmósfera de gas inerte, con el fin de evitar la oxidación de los cannabinoides resultantes. Si se utiliza un vacío suficiente, preferiblemente por debajo de 0,3 mbar, se puede destilar el producto a una temperatura preferiblemente superior a 140 °C. Si se calienta en corriente gaseosa se pueden administrar en un dispositivo inhalador, con fines medicinales, 45 los vapores de los cannabinoides neutros resultantes.

Ejemplo:

Se calientan a 160 °C, en una corriente de nitrógeno y durante 30 minutos, 9,8 g de ácidos Δ^9 -tetrahidrocannabinólicos (A y B) con una pureza de 97,8%, determinada por HPLC. Cuando ha cesado el desprendimiento de dióxido de carbono, quedan 8,4 g de dronabinol con una pureza de 97,6% (por HPLC).

- 50 3.1.2 Cannabinoides por descomposición catalítica (descarboxilación) de ácidos carboxílicos de cannabinoide

Los catalizadores pueden acelerar significativamente la descarboxilación de los ácidos carboxílicos de cannabinoide, de manera que esta tenga lugar prácticamente de forma instantánea y cuantitativa. Esto se observa en el rápido

comienzo de formación de burbujas (CO₂) en el seno de ácidos carboxílicos de cannabinoide libres sobre superficies metálicas tales como el acero. Son catalizadores adecuados elementos de los metales de transición en forma finamente dividida o con superficies activadas, así como iones de metales de transición. Por el contrario, se puede emplear la desactivación de superficies o la adición de complejantes para estabilizar ácidos carboxílicos de cannabinoide y sus sales.

Ejemplo:

En un inhalador médico (p. ej., "Vulcano") se aplican a la rejilla de alambre metálico de la parte evaporadora 0,05 ml de una solución etanólica al 5% de ácidos Δ^9 -tetrahidrocannabinólicos (A y B) puros. Posteriormente, se hace pasar a través de la parte evaporadora, durante 60 segundos, una corriente gaseosa calentada a 230 °C. En el globo (parte colectora) se reúne Δ^9 -tetrahidrocannabinol finamente nebulizado, de pureza farmacéutica para inhalación con fines medicinales.

3.2 Cannabinoides mediante la descomposición de sales de ácido carboxílico de cannabinoide

En frío y a la temperatura ambiente, las sales de ácidos carboxílicos de cannabinoide son sustancias estables que se pueden almacenar durante años sin descomponerse. Además, las sales cristalinas de ácidos carboxílicos de cannabinoide también se pueden purificar por recristalización de manera particularmente fácil y eficaz. Estas propiedades se pueden aprovechar para emplearlas como patrones cuantitativos y cualitativos en la química analítica.

3.2.1 Descomposición térmica de sales de ácidos carboxílicos de cannabinoide

Las sales de ácidos carboxílicos de cannabinoide con aminas primarias, secundarias y terciarias poseen un hidrogenión móvil (H⁺) en el catión que, a temperatura elevada, está en equilibrio apreciable con el anión carboxilato del componente de ácido carboxílico de cannabinoide. En el estado reprotonado, los ácidos carboxílicos de cannabinoide son fácilmente susceptibles de una descarboxilación que proporciona los cannabinoides neutros correspondientes. Así pues, si se calientan intensamente sales de ácido carboxílico de cannabinoide con amoníaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, hidrazina, hidroxilamina, guanidina y sus derivados orgánicos, se desprende fácilmente dióxido de carbono y se forman mezclas de las aminas libres y los cannabinoides neutros. A temperatura elevada, especialmente en el vacío o en una corriente gaseosa, estos se encuentran en forma de vapor y se pueden utilizar, por ejemplo, para inhalación.

Otra aplicación reside en el uso de las sales de los ácidos carboxílicos de cannabinoide, que son estables en frío y a temperatura ambiente, como sustancias de referencia y patrones en la cromatografía de gases. Esto resulta particularmente ventajoso en aquellos casos en los que los cannabinoides que se originan son sustancias inestables y sensibles a la oxidación como ocurre, por ejemplo, en el caso del Δ^9 -tetrahidrocannabinol.

En estos casos se inyecta una solución de una sal estable tal como, p. ej., la sal de dicitlohexilamina del ácido Δ^9 -tetrahidrocannabinólico A o B con una amina primaria, secundaria o terciaria en el inyector del cromatógrafo de gases. Debido a la alta temperatura del bloque de inyección (por regla general, >230 °C), la sal se descompone cuantitativamente de manera inmediata para dar el cannabinoide neutro (en el caso del ejemplo, Δ^9 -tetrahidrocannabinol), la amina y CO₂. Mediante el sistema de cromatografía, la amina (en el caso del ejemplo, dicitlohexilamina) se separa como un pico independiente y no interfiere con la cuantificación del cannabinoide.

En un inhalador médico, la descomposición de las sales de ácido carboxílico de cannabinoide, en sustancia o en solución con aminas farmacéuticamente activas tales como analgésicos o anestésicos locales, se puede emplear para una terapia de combinación o para enmascarar el efecto tusígeno de cannabinoides tales como el dronabinol. La descomposición térmica de una sal de ácidos carboxílicos de cannabinoide con aminas farmacológicamente activas vaporizables conduce a que tanto el cannabinoide neutro como el componente de amina sean nebulizados y estén disponibles para inhalación en forma de un aerosol. La distribución fina de las gotitas de aerosol y la administración parenteral dan como resultado una biodisponibilidad significativamente mayor en comparación con las formas farmacéuticas orales.

En la química preparativa la separación de sustancias básicas, tales como las aminas, con respecto a los cannabinoides neutros no constituye ningún problema (véase el apartado 3.1), de modo que también se pueden utilizar las sales de ácidos carboxílicos de cannabinoide con aminas primarias, secundarias y terciarias de manera satisfactoria para la preparación de cannabinoides puros.

3.2.2 Descomposición catalíticamente asistida de sales de ácido carboxílico de cannabinoide

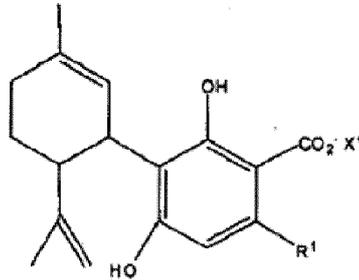
También en la descomposición descarboxilativa de sales de ácido carboxílico de cannabinoide, las mismas sustancias mencionadas en el apartado 3.1.2 actúan catalíticamente como en el caso de los ácidos carboxílicos de cannabinoide libres. Para una conversión más rápida en cannabinoides se humedece la sal con una solución diluida (p. ej., al 0,1%) de un metal de transición tal como cloruro de hierro[III] o nitrato de plata. Después se seca la sal. Como alternativa, se pone enérgicamente en contacto la sal con una pequeña cantidad de metales de transición, tal como, p. ej., 0,1% en peso de acero en polvo, alambre de acero o 0,01% de plata en polvo. Ahora se calienta la sal,

ya sea en seco o junto con un transmisor térmico inerte tal como, p. ej., un hidrocarburo de alto punto de ebullición. Después de haber descarboxilado la sal, p. ej. calentando bajo gas inerte a 180 °C durante 30 minutos, se procede tal como se ha descrito en el apartado 3.1, para separar el cannabinoide de la amina.

- 5 Resulta claro para el experto en la materia que los métodos descritos en esta solicitud pueden utilizarse no solamente para los compuestos mencionados de manera explícita, sino también para todos los homólogos, sus estereoisómeros y mezclas de los mismos (p. ej., racematos).

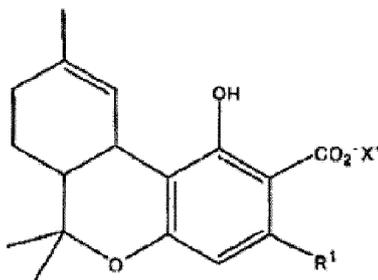
REIVINDICACIONES

1. Compuesto seleccionado del grupo que comprende todos los estereoisómeros, y sus mezclas, de los compuestos de las fórmulas generales (1) - (4)

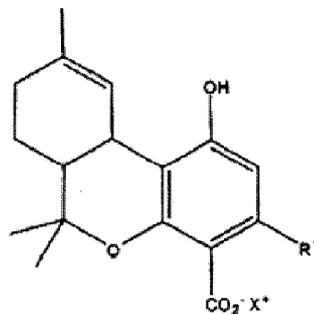


(1)

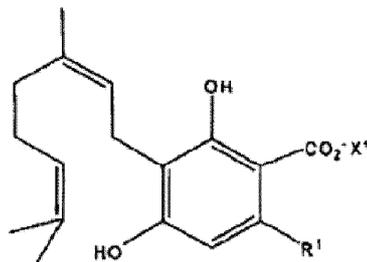
5



(2)



(3)



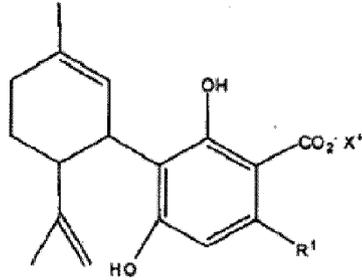
(4)

10

15 donde R¹ es un resto de hidrocarburo de cadena lineal, ramificado o cíclico con hasta 12 átomos de C, y X⁺ se selecciona del grupo que comprende NH₄⁺, iones de amonio orgánicos primarios, secundarios, terciarios o cuaternarios con hasta 48 átomos de C, que también pueden portar grupos funcionales adicionales, ion hidrazinio (N₂H₅⁺), ion hidroxilamonio (NH₃OH⁺), ion guanidinio (CN₃H₆⁺) y derivados orgánicos de (N₂H₅⁺), (NH₃OH⁺) y (CN₃H₆⁺), N,N-diciclohexilamina-H⁺ o N,N-diciclohexil-N-etilamina-H⁺ o el catión de hidrogenión de un ingrediente activo farmacéutico dotado de al menos un átomo de nitrógeno básico, en particular morfina, hidromorfona o

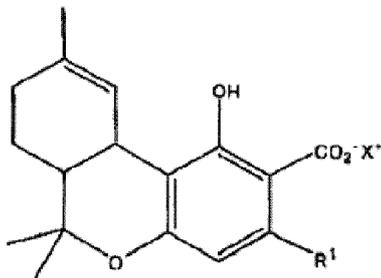
metadona o un isómero de estas.

2. Procedimiento para preparar compuestos seleccionados del grupo que comprende todos los estereoisómeros, y sus mezclas, de los compuestos de fórmulas generales (1) - (4)

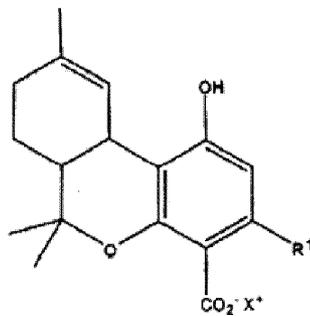


(1)

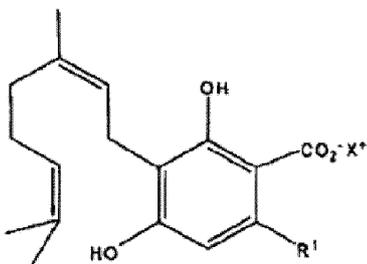
5



(2)



(3)



(4)

10

donde R¹ es un resto de hidrocarburo de cadena lineal, ramificado o cíclico con hasta 12 átomos de C, y

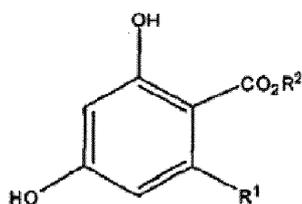
X⁺ se selecciona del grupo que comprende NH₄⁺, iones de amonio orgánicos primarios, secundarios, terciarios o cuaternarios con hasta 48 átomos de C, que también pueden portar grupos funcionales adicionales, ion hidrazinio

($N_2H_5^+$), ion hidroxilamonio (NH_3OH^+), ion guanidinio ($CN_3H_6^+$) y derivados orgánicos de ($N_2H_5^+$), (NH_3OH^+) y ($CN_3H_6^+$), N,N-diciclohexilamina- H^+ o N,N-diciclohexil-N-etilamina- H^+ o el catión de hidrogenión de un ingrediente activo farmacéutico dotado de al menos un átomo de nitrógeno básico, en particular morfina, hidromorfona o metadona o un isómero de estas, caracterizado por los pasos de

- 5 (i) preparar ácidos carboxílicos de cannabinoide sintéticos en una reacción química o extracción de ácidos carboxílicos de cannabinoide naturales a partir de material vegetal o cultivos celulares de *Cannabis sativa*; y
 (ii) añadir a los ácidos carboxílicos de cannabinoide o extractos ricos en ácidos carboxílicos de cannabinoide así preparados, en un disolvente adecuado, una base inorgánica adecuada, una base orgánica adecuada y/o una sal inorgánica u orgánica adecuada, de modo que precipitan las sales difícilmente solubles de los ácidos carboxílicos de
 10 cannabinoide según la reivindicación 1.

3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por que la reacción química constituye una carboxilación de cannabinoides neutros naturales o sintéticos.

4. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado por que constituye una terpenilación catalizada por ácido de ácidos alquilresorcílicos sin proteger o protegidos



(5)

15 y saponificación posterior, donde R^1 es un resto de hidrocarburo de cadena lineal, ramificado o cíclico con hasta 12 átomos de C y R^2 es un alquilo de cadena lineal o ramificado con hasta 16 átomos de C, que puede portar sustituyentes adicionales tales como fenilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, halógeno o nitrilo.

- 20 5. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por que la extracción de ácidos carboxílicos de cannabinoide naturales se realiza por medio de un disolvente adecuado del grupo consistente en hidrocarburos con hasta 30 átomos de C; destilados de petróleo, en particular éter de petróleo, ligroína, queroseno, nafta; hidrocarburos halogenados con hasta 12 átomos de C, sulfuro de carbono, ésteres y éteres con hasta 16 átomos de C, alcoholes, cetonas y nitrilos con al menos 4 y hasta 12 átomos de C, así como mezclas de los disolventes
 25 mencionados; agua con añadidos básicos, agua con detergentes, alcoholes inferiores con hasta 4 átomos de C, acetonitrilo, propionitrilo, acetona y mezclas de los disolventes mencionados; dióxido de carbono y dióxido de azufre licuado, también con añadidos de los disolventes antes mencionados, preferiblemente en un método en contracorriente y posterior concentración por evaporación, preferiblemente a temperaturas inferiores a 60 °C.

- 30 6. Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado por que para preparar las sales de ácido carboxílico de cannabinoide, se selecciona el disolvente del grupo consistente en agua, alcoholes, ésteres, éteres, cetonas, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados y nitrilos con hasta 20 átomos de C.

- 35 7. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por que se seleccionan las bases inorgánicas u orgánicas del grupo consistente en aminas orgánicas primarias, secundarias y terciarias con hasta 48 átomos de C, que también pueden portar grupos funcionales adicionales, en particular diciclohexilamina, amoníaco, hidrazina, hidroxilamina, guanidina y derivados orgánicos de hidrazina, hidroxilamina y guanidina, que pueden portar grupos funcionales adicionales, óxidos, alcóxidos, hidróxidos, carbonatos, hidrogenocarbonatos, carboxilatos y otras sales básicas de elementos del primer, segundo y tercer grupos principales del sistema periódico, así como de estaño, plomo y bismuto y elementos de transición tales como plata, en particular, así como amoníaco, ya sea solos o en
 mezcla.

- 40 8. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado por que se compleja la base inorgánica para aumentar la solubilidad.

9. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por que se selecciona la sal orgánica del grupo consistente en NH_4^+ , sales de amonio primarias, secundarias, terciarias o cuaternarias, en particular sales de amonio orgánicas con hasta 48 átomos de C, que también pueden portar grupos funcionales adicionales, derivados orgánicos de sales de hidrazinio, sales de hidroxilamonio y sales de guanidinio, que también pueden portar grupos funcionales
 45 adicionales.

10. Procedimiento para preparar cannabinoides puros a partir de los compuestos según la reivindicación 1 mediante adición de ácidos solubles en agua adecuados en un disolvente adecuado, preferiblemente ácido de Brønsted soluble en agua con un pKa inferior a 7 y ácido carbónico.

50

11. Procedimiento para preparar cannabinoides puros a partir de los compuestos según la reivindicación 1, caracterizado por que se descomponen térmicamente los compuestos.
12. Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado por que para acelerar la descarboxilación se ponen en contacto ácidos carboxílicos de cannabinoide, o sus sales, con sustancias catalíticas, en particular metales de transición superficialmente activos o soluciones de metales de transición tales como, p. ej., cloruro de hierro[III] o nitrato de plata.
13. Uso de compuestos según la reivindicación 1 en sustancia o sus respectivas soluciones, en un dispositivo que los descompone térmicamente o con asistencia catalítica, para dar cannabinoides neutros.
14. Uso de los cannabinoides neutros producidos según la reivindicación 13 como aerosoles en un dispositivo para inhalación.
15. Compuestos según la reivindicación 1 para uso en dermatología.