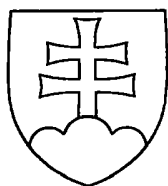


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU**

- (22) Dátum podania prihlášky: **26. 10. 1999**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **09/178 644**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **26. 10. 1998**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **6. 11. 2001**
Vestník ÚPV SR č. **11/2001**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **PCT/US99/25141**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **WO00/29402**

(11), (21) Číslo dokumentu:

544-2001

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ ·

C07D311/80

(71) Prihlasovateľ: **THE UNIVERSITY OF MISSISSIPPI, University, MS, US;**

(72) Pôvodca: **Elsohly Mahamoud A., Oxford, MS, US;**
Ross Samir A., Oxford, MS, US;
Feng Shixia, Oxford, MS, US;

(74) Zástupca **PATENTSERVIS BRATISLAVA, a. s., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Spôsob prípravy delta-9-tetrahydrocannabinolových esterov**

(57) Anotácia:
Opisuje sa spôsob prípravy delta-9-tetrahydrocannabinolových esterov, ktorý zahŕňa použitie 4-aminosubstituovaného pyridínu.

SK 544-2001 A3

PI 544-2001

Spôsob prípravy delta-9-tetrahydrocannabinolových esterov

Doterajší stav techniky

Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC, tiež známy ako Dronabinol) je hlavnou, biologicky aktívnou zložkou konope (cannabis), ktorá bola schválená Food and Drugg Administration (FDA) na reguláciu nauzey a zvracania spojeného s chemoterapiou a na stimuláciu chuti do jedla u pacientov s AIDS, trpiacich syndrómom chradnutia. Toto liečivo vykazuje ďalšie biologické aktivity, ktoré vedú k možným terapeutickým aplikáciám, ako je v liečbe glaukómu (1), migrény hlavy (2, 3), spasticite (4), úzkosti (5) a analgézii (4). Pre sľubné biologické aktivity THC sa o marihuane začala verejná diskusia vzhľadom pre svoj význam na lekárske účely. Rovnováha medzi použitím liečiva na lekárske účely a možnou závislosťou je delikátna. Jedným z hlavných bodov navrhovateľov, uvádzaných na využitie marihuany v lekárstve je fakt, že bežne dostupná formulácia v mäkkých želatínových kapsuliach je drahá a má nedostatok konzistencie vo svojom účinku. Nakoniec uvádzaný bod môže byť vysvetlený na základe faktu, že orálny THC má nevyspytateľnú absorpciu z gastrointestinálneho traktu, podlieha efektu prvého priechodu („first pass-effect“) účinku, ktorý vedie do ťažkého metabolizmu s produkciou vysokých úrovní 11-OH-THC a nežiaducich vedľajších účinkov. Ďalšou THC formuláciou, ktorá je v súčasnej dobe vo vývoji je pre-liečivo, obsahujúce THC hemisukcinát, formulovaný do čapíkovej bázy. Táto formulácia nemá problémy spojené s orálnym prípravkom a bolo dokázané, že dosahuje konzistentnú biologickú dostupnosť v štúdiách na zvieratách (7). Predbežné klinické testy vykazujú sľubné výsledky pre túto formuláciu (8, 9, 10). Predpokladá sa, že sa budú chystať ďalšie THC formulácie z hľadiska záujmu v terapeutických aktivitách konope.

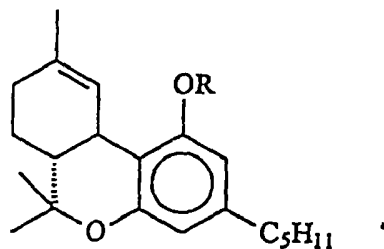
Podstata vynálezu

Predkladaný vynález zahrnuje ekonomický a účinný postup pre konverziu THC do svojho esteru. Skoro kvantitatívny výťažok konverzie THC na jeho ester rozlišuje predkladaný vynález od stavu techniky.

THC môže byť esterifikovaný reakciou s halogenidom kyseliny alebo anhydridom kyseliny v prítomnosti 4-aminopyridínu samotného, alebo v zmesi s organickými amínmi, ako je napríklad organický mono, di- alebo trialkylamín. Esterifikovaný THC môže byť čistený stĺpcovou chromatografiou a/alebo HPLC.

Predkladaný vynález poskytuje účinný a ekonomický postup konverzie THC do formy esteru.

Ďalším aspektom predkladaného vynálezu je postup prípravy pre-liečiv na základe esterových derivátov THC všeobecného vzorca.



kde R je acylová skupina s polárnym bočným reťazcom, výhodne R znamená -COOR'

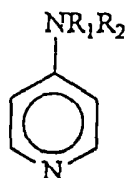
a R' je alkylová skupina, ktorá obsahuje karboxylovú alebo aminovú skupinu, s 2 až 10 atómami uhlíka. Vo výhodnom uskutočnení vynálezu je R ester hemijantárovej kyseliny. Ďalší užitočný polárny ester je hemiester malónovej kyseliny. Bolo zistené, že soli terminálnej karboxylovej kyseliny esteru, napríklad N-metylglukaminová sol a tiež sodná alebo draselná sol sú tiež užitočné.

Zlúčeniny sú objavené a popísané v U.S. patente č. 4 933 364 a v U.S. patente č. 5 389 375. Uvedené patenty a tiež

odkazy, ktoré sú uvedené v predkladanej prihláške sú tu uvádzané ako odkaz. Esterové zlúčeniny sa hydrolyzujú v krvnom riečišti pri uvoľnení THC a poskytujú vysoký stupeň biologickej dostupnosti THC bez ohľadu na stav pacienta a anomálie.

THC získaný akýmkoľvek spôsobom môže byť esterifikovaný reakciou THC s organickou kyselinou, halogenidom organickej kyseliny alebo výhodne anhydridom organickej kyseliny v prítomnosti 4-aminosubstituovaného pyridínu alebo v zmesi s organickým aminom.

4-aminosubstituované pyridíny môžu byť predstavené nasledujúcim všeobecným vzorcom:



kde R_1 a R_2 sú vždy nezávisle H, prípadne substituovaný nižší alkyl, prípadne substituovaný aryl alebo R_1 a R_2 môžu spolu tvoriť karbocyklický alebo heterocyklický 5 alebo 6 členný kruh. Substituovaný pyridín zahrnuje napríklad 4-dimetylaminopyridín a 4-pyrolidinopyridín.

Musí sa uvažovať s tým, že odborník môže vykonať rad modifikácií a substitúcií horeuvedeného vynálezu, bez obmedzenia myšlienky a rozsahu vynálezu. Príklady sú preto uvedené len na ilustráciu a v žiadnom prípade neobmedzujú rozsah vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príprava delta-9-tetrahydrocannabinolhemisukcinátu (THC-HS)

Príprava 1:

K 1 g čistého THC (čistota cca 95%) sa pridá 1 g anhydridu kyseliny jantárovej a 45 ml pyridínu a reakčná zmes sa

zohriev. pri spätnom toku 24 hodín. Reakčná zmes sa vyleje do 100 ml ľadovej vody a extrahuje éterom (30 ml x 3). Éterové extrakty sa spoja, sušia nad bezvodým Na_2SO_4 a odparia do sucha (skúška TLC pri použití doštičky silikagélu, vyvíjacie činidlo: hexán-éter (80:20), vizualizačné činidlo: stály modrý roztok, vykazuje výťažok cca 30%-40%). Zvyšok sa zmieša s 5 g silikagélu a 5 ml éteru. Suchá kaša sa prenesie na vrchol kolóny silikagélu (40 g silikagélu, rozmery: 3 x 50 cm). Elucia sa vykonáva zmesou hexánu a éteru spôsobom rastúcej polarity. Frakcie eluované zmesou hexánu a éteru (9:1) a éteru sa spoja a odparia do sucha a získa sa 0,442 g THC-HS (výťažok 33%).

Príklad 2

K 1 g THC (čistota 95%) sa pridá 0,5 g bezvodého Na_2CO_3 , 1 g anhydridu kyseliny jantárovej a 20 ml suchého benzénu a reakčná zmes sa mieša pri spätnom toku 24 hodín. Reakčná zmes sa filtruje a filtrát sa odparí do sucha. Zvyšok vykazuje obsah THC-HS medzi 17 až 20%, pri použití analýzy HPLC (kolóna C18, $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}:\text{kyselina octová}$, v pomere 80:20:0,01).

Príklad 3

K 1 g THC (čistota 95%) sa pridá 0,5 g anhydridu kyseliny jantárovej, 0,35 g 4-pyrolidinopyridínu a 20 ml benzénu a reakčná zmes sa udržiava 3 hodiny pri teplote miestnosti. Sledovanie TLC vykazuje, že tvorba THC-HS je cca 20 až 30%. Reakčná zmes sa nechá stáť 24 hodín počas noci a znova sa vykoná analýza TLC (% THC-HC je cca 30 až 50%). Potom sa reakčná zmes zohrieva pri spätnom toku 4 hodiny (% THC-HS je 75,6%, analýza HPLC). Reakčná zmes sa zohrieva pri spätnom toku ďalších 20 hodín po pridaní 0,30 g 4-pyrolidinopyridínu. Analýza HPLC vykazuje, že nedošlo k zvýšeniu THC-HS (cca 75%).

Príklad 4

K 1 g THC (čistota 95%) sa pridá 0,5 g anhydridu kyseliny jantárovej, 0,4 g NaH a 20 ml suchého benzénu a reakčná zmes sa nechá stáť počas vikendu pri teplote miestnosti (72 hodín). Analýza TLC vykazuje, že % THC-HS je malé (cca 20 až 30%). Reakčná zmes sa zohrieva pri spätnom toku 24 hodín, ale analýza TLC nevykazuje zvýšenie výťažku. Analýza HPLC vykazuje, že % THC-HS je cca 14,8%.

Príklad 5

K 1 g THC (čistota cca 95%) sa pridá 0,5 g anhydridu kyseliny jantárovej, 0,8 g 4-pyrolidinopyridínu a 30 ml benzénu a reakčná zmes sa zohrieva pri spätnom toku 24 hodín, filtruje a filtrát sa analyzuje TLC. TLC vykazuje, že % THC-HS je cca 50 až 60%. Analýza HPLC vykazuje, že % THC-HS je 60%. Reakčná zmes sa spracuje nasledovne: benzén sa odparí a zvyšok sa chromatografuje na kolóne silikagélu (50 g silikagélu, rozmer 3 x 50 cm). Frakcie eluované zmesou hexánu a éteru (9:1) a hexánu a éteru (85:15) sa spoja a odparia a získa sa 0,7 g THC-HS (výťažok 53%).

:

Príklad 6

K 1 g THC (čistota 95%) sa pridá 0,46 g anhydridu kyseliny jantárovej, 0,66 ml trietylaminu, 78 mg 4-dimetylaminopyridínu a 20 ml metylénchloridu. Reakčná zmes sa nechá stáť 3,5 hodiny pri teplote miestnosti. Analýza TLC vykazuje, že THC sa zmenil na THC-HS. Reakčná zmes sa spracuje nasledovne: rozpúšťadlo sa oddestiluje a zvyšok sa čistí na kolóne silikagélu (50 g silikagélu, rozmer 3 x 50 cm). Frakcie eluované zmesou hexánu a éteru (9:1) a hexánu a éteru (8:2) sa spoja a odparia a získa sa 1,31 g THC-HS, čistota 95%, pri použití analýzy HPLC. Celkový výťažok THC-HS je 90,32%.

Príklad 7

K 0,5 g čistého THC (čistota 98%) sa pridá 0,23 g anhydridu kyseliny jantárovej, 0,33 ml trietylamínu, 39 mg 4-dimetylamínopyridínu a 10 ml metylénchloridu. Reakčná zmes sa nechá stáť 24 hodín na tmavom mieste pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa oddestiluje a zvyšok sa zmieša s 1 g silikagélom a 1 ml éteru. Suchá kaša sa prenesie na vrchol kolóny silikagélom (7 g silikagélom 60, rozmer: 1 x 50 cm). Frakcie eluované zmesou hexánu a éteru (9:1) a hexánu a éteru (85:15) sa spoja a odparia a získa sa 0,59 g THC-HS (čistota 95,2%, pri použití analýzy HPLC). Celkový výťažok THC-HS je 88,5%.

Príklad 8

K 0,51 g čistého THC (98% čistota) sa pridá 0,23 g anhydridu kyseliny jantárovej, 0,33 ml trietylamínu, 40 mg 4-dimetylamínopyridínu a 10 ml dimetylchloridu. Reakčná zmes sa nechá stáť pri teplote miestnosti na tmavom mieste 24 hodín. Reakčná zmes sa spracuje ako v príklade 7 a získa sa 0,61 g THC-HS (čistota 96,5%, pri použití analýzy HPLC). Celkový výťažok THC-HS je 89,8%.

Príklad 9

K 2 g THC (čistota cca 92%) sa pridá 0,92 anhydridu kyseliny jantárovej, 1,4 ml trietylamínu, 160 mg 4-dimetylamínopyridínu a 40 ml metylénchloridu. Reakčná zmes sa nechá stáť 24 hodín pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa potom spracuje ako v príklade 6. Frakcie eluované zmesou hexánu a éteru (9:1) a hexánu a éteru (85:15) sa spoja a odparia a získa sa 2,24 g THC-HS s čistotou 98,6%. Celkový výťažok THC-HS je 85%.

Príklad 10

K 1 g THC (čistota cca 92%) sa pridá 0,46 g anhydridu kyseliny jantárovej, 0,7 ml trietylamínu, 79 mg 4-dimetylamínopyridínu a 20 ml metylénchloridu a reakčná zmes sa udržiava pri teplote miestnosti na tmavom mieste 24 hodín. Rozpúšťadlo sa oddestiluje a zvyšok sa zmieša s 1 g silikagélom a 1 ml éteru. Suchá kaša sa chrómatografuje na kolóne silikagélom (10 g silikagélom, rozmer 1 x 50 cm). Frakcie eluované zmesou hexánu a éteru (9:1) a hexánu a éteru (85:15) sa spoja a odparia a získa sa 1,17 g THC-HS (výťažok 88,7%). Zvyšok THC-HS sa znova chrómatografuje na kolóne silikagélom (10 g silikagélom, rozmer 1 x 50 cm) a získa sa 1,03 g čistého THC-HS (čistota 90%).

Príklad 11

K 1 g THC (čistota 92%) sa pridá 0,46 g anhydridu kyseliny jantárovej, 0,7 ml trietylamínu, 80 mg 4-dimetylamínopyridínu a 20 ml metylénchloridu a reakčná zmes sa udržiava 24 hodín pri teplote miestnosti na tmavom mieste. Rozpúšťadlo sa oddestiluje a zvyšok sa rozpustí v 10 ml hexánu a prenesie sa na vrchol kolóny silikagélom [10 g silikagélom, 230-400 mesh, lot G 42352, rozmer: 1 x 50 cm]. Kolóna sa eluuje hexánom (100 ml), potom zmesou hexánu a éteru (95:5) [100 ml], zmesou hexánu a éteru (90:10) [100 ml] a zmesou hexánu a éteru (80:20) [300 ml]. Posledná frakcia sa odparí a získa sa 1,2 g THC-HS (98% výťažok), čistota cca 98% s analýzou HPLC.

Príklad 12

K 50 mg THC (čistota 98%) sa pridá 25 mg anhydridu kyseliny jantárovej, 0,04 ml trietylamínu a 2,5 ml metylénchloridu a reakčná zmes sa nechá 24 hodín na tmavom mieste pri teplote miestnosti. Analýza TLC (doštička silikagélom, vyvíjací systém: hexán-éter (80:20) vykazuje, že len 30 až 40 % THC sa zmenilo na THC-HS.

Príklad 13

K 50 mg THC (čistota 98%) sa pridá 25 mg anhydridu kyseliny jantárovej, 5 mg 4-dimetylaminopyridínu a 2,5 ml metylénchloridu a reakčná zmes sa nechá 24 hodín na tmavom mieste pri teplote miestnosti. Analýza TLC (doštička silikagélu, vyvíjací systém: hexán-éter 80:20) vykazuje, že malé množstvo THC sa zmenilo na THC-HS (25 až 30%).

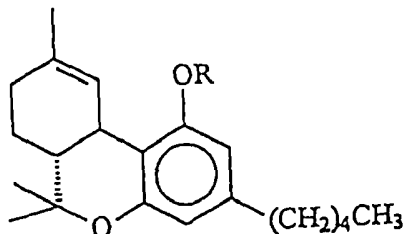
Referencie

1. ElSohly, M.A.; Harland, E.; and Waller, C.W.; Cannabinoids in glaucoma II: The effect of different cannabinoids on the intraocular pressure of the rabbit; *Curr. Eye Res.*; 3(6): 841-850, 1984.
2. El-Mallakh, R.S.; Marihuana and migraine, *Headache*, 27(3): 442-443, 1987.
3. Volfe, Z.; Dvilansky, I.A., and Nathan, I.; Cannabinoids block release of serotonin from platelets induced by plasma from migraine patients; *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.*, 5(4): 243-246, 1985.
4. Mauer, M.; Henn, V.; Dirtrich, A.; and Höfmann, A.; Delta-9-tetrahydrocannabinol shows antispastic and analgesic effects in a single case double-blind trial; *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 240(1): 1-4, 1990.
5. McLendon, D.M., Harris, R.T.; Maule, W.F.; Suppression of the cardiac conditioned response by delta-9-tetrahydrocannabinol: A comparison with other drugs; *Psychopharmacology*, 50(2): 159-163, 1976.
6. ElSohly, M.A., Stanford, D.F.; Harland, E.C.; Hikal, A.H.; Walker, L.A.; Little, T.L., Rider, J.N.; a Jones, A.B.; Rectal bioavailability of delta-9-tetrahydrocannabinol from the hemisuccinate ester in monkeys; *J. Pharm. Sci.*, 80(10): 942-945, 1995.

- ElSohly, M.A.; Little, P.H., Jr.; Hikal, A.; Harland, F.; Stanford, D.F.; and Walker, L.A.; Rectal bioavailability of delta-9-tetrahydrocannabinol from various esters;
8. Mattes, R.D.; Shaw, L.M.; Edling-Owens, J.; Engelman, K.; and ElSohly, M.A.; Bypassing the first-pass effect for the therapeutic use of cannabinoids; *Pharm., Biochem., Behav.*, 44(3): 745-747, 1991.
9. Mattes, R.D.; Engelman, K.; Shaw, L.M.; and ElSohly, M.A.; Bypassing the first-pass effect for the therapeutic use of cannabinoids, *Pharmacol., Biochem., Behav.*, 49(1): 187-195, 1994.
10. Brenneisen, R.; Egli, A.; ElSohly, M.A.; Henn, V.; and Speiss, W.; The effect of orally and rectally administered delta-9-tetrahydrocannabinol on spasticity: A pilot study with 2 patients; *Inter. J. Clin. Pharmacol. and Therapeutics*, 34(10): 446-452, 1996.

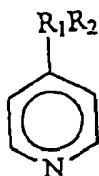
P a t e n t o v e n á r o k y *PV 544-2001*

1. Spôsob prípravy delta-9-tetrahydrocannabinolových esterov všeobecného vzorca:



kde R znamená acylovú skupinu, v y z n a č u j ú c u s a t ý m, že zahrnuje reakciu delta-9-tetrahydrocannabinolu s kyselinou, halogenidom kyseliny alebo anhydridom kyseliny, pri ktorej je R zvyšková skupina v prítomnosti 4-aminosubstituovaného pyridínu.

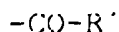
2. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že 4-aminosubstituovaný pyridín je zlúčenina všeobecného vzorca



kde R₁ a R₂ sú každý nezávisle H, prípadne substituovaný nižší alkyl, prípadne substituovaný aryl alebo R₁ a R₂ môžu spolu tvoriť karbocyklický alebo heterocyklický 5- alebo 6-členný kruh.

3. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že ďalej zahrnuje uskutočnenie esterifikácie v prítomnosti ďalšieho organického amínu.

4. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že R je skupina všeobecného vzorca:



kde R je alkylová skupina obsahujúca karboxylovú alebo aminosovú skupinu.

5. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že R je hemiester kyseliny jantárovej.

6. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že R je hemiester kyseliny malónovej.

7. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že 4-substituovaný pyridín je 4-pyrolidinopyridín.

8. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že 4-substituovaný pyridín je di-nížší aralkylaminopyridín.

9. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že 4-substituovaný pyridín je 4-dimetylamínopyridín.

10. Spôsob podľa nároku 3, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že organický amín je mono-, di- alebo tri-nížší alkylamín.

11. Spôsob podľa nároku 10, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že organický amín je trietylamín.

12. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že R je acylový zvyšok kyseliny jantárovej, anhydrid kyseliny je anhydrid kyseliny jantárovej a báza je zmes 4-dimetylamínopyridínu a trietylamínu.