



①9



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

①1 Número de publicación: **2 303 547**

⑤1 Int. Cl.:  
**C07D 311/80** (2006.01)

①2

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧6 Número de solicitud europea: **02719764 .9**

⑧6 Fecha de presentación : **05.02.2002**

⑧7 Número de publicación de la solicitud: **1409474**

⑧7 Fecha de publicación de la solicitud: **21.04.2004**

⑤4 Título: **Procedimiento para la preparación de dronabinol.**

③0 Prioridad: **09.02.2001 DE 101 06 024**

④5 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.08.2008**

④5 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.08.2008**

⑦3 Titular/es: **Christian Steup**  
**Zeil 4**  
**65719 Hofheim, DE**

⑦2 Inventor/es: **Steup, Christian**

⑦4 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

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

Procedimiento para la preparación de dronabinol.

Es objeto del invento un procedimiento para la preparación de dronabinol a partir de cáñamo fibroso.

El dronabinol es un canabinoide con la denominación química (6aR-trans)-6a,7,8,10a-tetrahidro-6,6,9-trimetil-3-pentil-6H-dibenzo[b,d]piran-1-ol. El dronabinol (=  $\Delta^9$ -tetrahidrocanabinol) es un componente natural de diferentes plantas de *Cannabis*, a partir de las cuales él se puede obtener mediante extracción. El dronabinol se puede sintetizar también por vía química y es un aceite resinoso, de color amarillo pálido, que es pegajoso a la temperatura ambiente y se vuelve duro al ser sometido a un almacenamiento a una temperatura fresca. Es insoluble en agua, pero se puede disolver en aceites, tales como aceite de sésamo.

A partir del documento de patente de los EE.UU. 4.025.516 se conoce ya un procedimiento para la preparación de  $\Delta^9$ -tetrahidrocanabinol mediante condensación del (+)-p-menta-2,8-dien-1-ol con olivetol (= 5-pentil-resorcinol) en presencia del eterato de BF<sub>3</sub>. En el documento de patente de los EE.UU. 5.342.971 se describe además la síntesis de dronabinol a partir de ésteres de ácido canabidiólico en presencia de ácidos de Lewis, y por una subsiguiente hidrólisis. Además de esto, ya en el documento de patente de los EE.UU. 5.227.537 se conoce la síntesis de dronabinol a partir de hidroxi-canabidiol con ácidos de Lewis. La preparación de dronabinol a partir de una *Cannabis* rica en tetrahidrocarbinol con una subsiguiente destilación y/o cromatografía, se ha descrito en el documento de solicitud de patente internacional WO 00/25127.

Es misión del presente invento encontrar un nuevo y sencillo acceso al dronabinol, que se va haciendo cada vez más importante para finalidades medicinales.

El problema planteado por esta misión se resuelve con las características de las reivindicaciones independientes.

Los procedimientos de síntesis, precedentemente mencionados, han sido desarrollados puesto que un aislamiento del  $\Delta^9$ -tetrahidrocanabinol a partir de *Cannabis indica* está prohibido legalmente, p.ej. por las estipulaciones de la Ley Alemana de Narcóticos. Puesto que los procedimientos de síntesis son, no obstante, muy costosos y, por otra parte, el dronabinol, debido a sus propiedades inmunosupresoras y citostáticas, va adquiriendo no obstante una importancia médica creciente, sobre todo para el alivio de los efectos colaterales que aparecen en el caso de la terapia del cáncer, se planteó el problema de obtener un sencillo procedimiento para la preparación de dronabinol a partir de materiales vegetales, que esté en consonancia con las disposiciones legales que se han de tener en cuenta. Se considera como admisible la obtención del  $\Delta^9$ -tetrahidrocanabinol a partir del cáñamo fibroso (*Cannabis sativa*).

En el caso del procedimiento conforme al invento para la síntesis de dronabinol está previsto que

- como materiales de partida para la síntesis de dronabinol se utilicen ácido canabidiólico y/o canabidiol,
- el canabidiol, eventualmente obtenido por descarboxilación, se ciclice con ayuda de catalizadores de Lewis para dar el dronabinol, a fin de obtener un dronabinol en bruto.

Es objeto del invento además un procedimiento para la preparación de dronabinol, en el que

- a) se aísla canabidiol o ácido canabidiólico a partir de cáñamo fibroso,
- b) el canabidiol eventualmente obtenido por descarboxilación se ciclica en presencia de ácidos de Lewis en el seno de un disolvente no polar para dar el dronabinol,
- c) éste se aísla mediante un procedimiento de cromatografía, y
- d) el residuo obtenido a partir del material eluido después de haber separado por destilación el disolvente, se purifica mediante una destilación en vacío.

Para la preparación de dronabinol conforme al invento, de manera ventajosa, en primer lugar las flores o también las hojas del cáñamo fibroso producido a partir de una simiente certificada, se separan con respecto del material vegetal restante, y después de la desecación se tamizan. Sin embargo, también es posible emplear el material vegetal cortado y liberado de las partes de tallos, sin ningún tamizado previo, para la extracción de las sustancias activas. Puesto que el ácido canabidiólico y el canabidiol están enriquecidos sobre todo en las glándulas resinosas dispuestas sobre las superficies de las hojas o de las flores, y estas glándulas se pueden separar, por medios mecánicos mediante el tamizado, con respecto del material vegetal restante, se consigue por esta vía obtener un material que contiene, en unas concentraciones bastante altas, el ácido canabidiólico y el canabidiol, que son necesarios como sustancias de partida para la síntesis de dronabinol.

A partir de los componentes de las flores, que se han obtenido mediante el tamizado, o a partir del material vegetal cortado, se aíslan entonces, conforme al invento, las sustancias activas mediante una extracción con un disolvente no polar, p.ej. bencina. Convenientemente, la extracción de las sustancias activas se efectúa tratando flores frescas o un

## ES 2 303 547 T3

material vegetal fresco con un disolvente, que ya está enriquecido con sustancias activas por medio de un anterior proceso de extracción. De esta manera se puede aumentar continuamente la concentración de las sustancias activas en el disolvente, sin que sea necesaria una separación por destilación del disolvente. Puesto que el tratamiento del material vegetal con un disolvente se puede llevar a cabo a la temperatura ambiente, de esta manera se evita ampliamente una

5 descarboxilación térmica del ácido canabidiólico, aislado a partir de los componentes de las flores.

En el extracto con un disolvente, obtenido de esta manera, según sean la edad y el tratamiento previo del material vegetal, el canabidiol y el ácido canabidiólico se presentan frecuentemente uno junto a otro. Mientras que a partir de un material vegetal fresco se obtiene de una manera totalmente predominante el ácido canabidiólico, en el caso de un

10 material vegetal más antiguo predomina el canabidiol.

Las otras etapas adicionales para la obtención del canabidiol dependen, por fin, de si en el extracto de las flores se presenta predominantemente el ácido canabidiólico o el canabidiol.

15 Para la obtención del ácido canabidiólico a partir del extracto con un disolvente, éste se trata con una lejía acuosa, preferiblemente según una extracción en contracorriente, en presencia de un agente de reducción, siendo disuelto el ácido canabidiólico, mediando formación de una sal, en la fase acuosa. A partir de ésta es precipitado el ácido después de la acidificación.

20 Sin embargo, si la sustancia activa se presenta predominantemente en forma de canabidiol libre, el disolvente se separa por destilación y el residuo se disuelve en un disolvente orgánico polar, con lo que los componentes lipófilos indeseados precipitan y se separan por filtración. La sustancia activa se obtiene entonces mediante una concentración por evaporación del material filtrado.

25 Si en el extracto con un disolvente está contenida una mezcla de ácido canabidiólico y de canabidiol, se recomienda el tratamiento del extracto con un disolvente primeramente con una solución acuosa de un álcali y por una subsiguiente extracción del canabidiol que ha quedado en el disolvente orgánico, por medio de un disolvente orgánico polar.

El ácido canabidiólico, que está contenido en los extractos obtenidos de esta manera, se descarboxila a continuación

30 por calentamiento, luego el canabidiol resultante se destila en vacío en unas condiciones moderadas, y se lleva a cristalización. La descarboxilación se efectúa mediando exclusión de oxígeno, por lo tanto o bien en vacío o bajo un gas protector tal como nitrógeno. La cristalización del canabidiol es facilitada mediante una trituration del material destilado p.ej. con un éter de petróleo.

35 El canabidiol obtenido de esta manera se cicliza luego, de acuerdo con el procedimiento conforme al invento, ventajosamente con ayuda de catalizadores de Lewis, eventualmente mediando adición de agentes de desecación de carácter básico, para dar el dronabinol. Como ácidos de Lewis adecuados se emplean ciertas sales anhidras de plata, estaño, zinc o magnesio, p.ej. cloruro de zinc, bromuro de zinc, yoduro de zinc, trifluorometanosulfonato de zinc, cloruro de estaño, bromuro de estaño, yoduro de estaño, trifluorometanosulfonato de estaño, cloruro de magnesio,

40 bromuro de magnesio, yoduro de magnesio, trifluorometanosulfonato de magnesio, cloruro de plata, bromuro de plata, yoduro de plata o trifluorometanosulfonato de plata, en el seno de un disolvente orgánico.

El dronabinol en bruto, obtenido de esta manera, se purifica a continuación mediante una cromatografía. Para esto, una solución del dronabinol en bruto en un disolvente orgánico, se hace pasar, p.ej. a través de una columna de gel de sílice. Después de haber eliminado el disolvente a partir del material eluido, el residuo se somete a continuación a una

45 destilación en alto vacío, habiéndose acreditado especialmente una destilación en tramo corto o una destilación en un tubo de bolas, preferiblemente mediando adición de bases.

El producto final obtenido en este caso, es un dronabinol muy puro, que es un líquido viscoso a la temperatura ambiente, pero que a una temperatura más alta se licua y p.ej. a una temperatura de 60 a 80°C se puede cargar sin problemas en una jeringa de vidrio, calibrada, estanca frente a los gases. Esta jeringa de vidrio, llena con el dronabinol, es suministrada a las farmacias, las cuales, después de haber calentado suavemente la jeringa de vidrio, pueden dosificar

50 por adición de unas cantidades exactamente medidas de dronabinol p.ej. a un aceite de sésamo o a otros aceites comestibles, cápsulas de gelatina llenas con dronabinol, en las que el dronabinol es absorbido por un aceite de cacao (*Oleum Cacao*) y fijado en las cápsulas, o también soluciones para inhalación, en las que el dronabinol es disuelto en un alcohol.

El dronabinol obtenido de esta manera se puede aplicar también a partir de una solución alcohólica con ayuda de un inhalador especial (p.ej. el inhalador Vulcano de la entidad Vapormed), de tal manera que la sustancia activa se

60 evapora con ayuda de una corriente de aire caliente en una bolsa cerrada, desde la que ella se puede inhalar en forma de un aerosol. Mediante esta forma de realizar la aplicación se garantiza una biodisponibilidad especialmente alta. Mediante una adición de otras sustancias, tales como canabidiol y/o aceites esenciales y/o agentes anestésicos locales, se puede mejorar adicionalmente la biodisponibilidad, puesto que se disminuye la irritación de las vías respiratorias al realizar la inhalación, y de esta manera es posible un período de tiempo más largo de permanencia del aerosol en los pulmones.

## ES 2 303 547 T3

El procedimiento conforme al invento se distingue por una serie de ventajas considerables. En primer lugar, se ha de resaltar que el cáñamo fibroso empleado como material de partida, se puede cultivar sin problemas, puesto que no está sometido a restricciones legales de ningún tipo.

En lo referente al procedimiento se ha de ver una ventaja especial en el hecho de que el empleo de un disolvente orgánico, que ya contiene sustancias activas, para la extracción del material vegetal conduce a un aumento sumamente deseado de la concentración de las sustancias activas, sin que en el caso de la obtención del extracto se efectúe una carga por concentración térmica. De esta manera se impide ampliamente la descarboxilación del ácido canabidiólico. La extracción del ácido canabidiólico a partir del extracto con un disolvente, con ayuda de un álcali acuoso, que conduce convenientemente, mediante una extracción en contracorriente, a un enriquecimiento selectivo de las sustancias activas, reduce al mismo tiempo de una manera considerable también el contenido de unos plaguicidas que puedan estar eventualmente presentes.

Otra ventaja adicional se ha de ver en el hecho de que la descarboxilación térmica del residuo del extracto obtenido a partir del material vegetal, evita los problemas, que se plantearían en el caso del tratamiento por destilación del producto en bruto por medio de una formación de gases que se efectuaría entonces.

Una ventaja adicional conforme al procedimiento se puede conseguir mediante el recurso de que el dronabinol, que se ha obtenido por ciclización de canabidiol, se purifica primeramente por destilación y cristalización, y con ello se facilita el subsiguiente tratamiento por cromatografía.

En los casos de todas las síntesis del  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol se tiene que prestar atención a que no se forme el  $\Delta^8$ -tetrahydrocannabinol, que es termodinámicamente más estable, pero no es interesante para la utilización medicinal. El peligro de una formación del  $\Delta^8$ -tetrahydrocannabinol existe fundamentalmente también en el caso de la ciclización conforme al invento con éterato de  $\text{BF}_3$ , pero esta reacción indeseada se puede evitar, sin embargo, cuando en la ciclización se emplea un agente de desecación de carácter básico.

Todavía más ventajosa es la utilización de ácidos de Lewis débiles, puesto que entonces se disminuye manifiestamente la formación del  $\Delta^8$ -tetrahydrocannabinol.

Una forma de realización especialmente importante del presente invento se ha de ver en el envasado del dronabinol altamente purificado en jeringas, a partir de las cuales se pueden extraer sin problemas unas cantidades más pequeñas de dronabinol para las finalidades de recetas, sin que las cantidades restantes de la sustancia que es sensible frente al oxígeno, entren en contacto con el aire.

El procedimiento conforme al invento abre, por consiguiente, un acceso nuevo y sencillo al dronabinol, que se está haciendo cada vez más importante para finalidades médicas.

### *Preparación de dronabinol*

#### Ejemplo 1

A una solución de 5 g de canabidiol en 1.600 ml de cloruro de metileno se le añaden mediando agitación 5 ml de éterato de trifluoruro de boro y la solución se deja reposar a la temperatura ambiente. Después de haberse terminado la reacción, se detiene con la adición de 500 ml de agua. El residuo, que resulta después de la separación por destilación del disolvente, contiene

|                                  |        |
|----------------------------------|--------|
| canabidiol                       | 1,14%  |
| iso-tetrahydrocannabinol         | 18,67% |
| $\Delta^8$ -tetrahydrocannabinol | 5,59%  |
| dronabinol                       | 74,6%  |

La mezcla se separa en sus componentes mediante una HPLC (cromatografía en fase líquida de alto rendimiento) preparativa y el dronabinol purificado se somete a una destilación en vacío.

#### Ejemplo 2

A una solución de 5 g de canabidiol en 1.600 ml de cloruro de metileno y 5 g de carbonato de potasio se le añaden mediando agitación 5 ml de éterato de trifluoruro de boro y la solución se deja reposar a la temperatura ambiente. Después de haberse terminado la reacción, se detiene con la adición de 500 ml de agua. El residuo, que resulta después de la separación por destilación del disolvente, contiene

## ES 2 303 547 T3

canabidiol 1,00%

iso-tetrahydrocannabinol 13,87%

5  $\Delta$ 8-tetrahydrocannabinol 1,59%

dronabinol 82,4%

El tratamiento se realiza de una manera correspondiente a la del Ejemplo 1.

10

### Ejemplo 3

15 Una solución de 5 g de canabidiol en 1.600 ml de dicloroetano con 10 g de cloruro de zinc se hierve a reflujo durante 24 horas. Después de haberse terminado la reacción, se detiene con la adición de 500 ml de agua. El residuo, que resulta después de la separación por destilación del disolvente, contiene

canabidiol 2,87%

20 iso-tetrahydrocannabinol 5,75%

$\Delta$ 8-tetrahydrocannabinol 5,01%

25 dronabinol 86,37%

El tratamiento se realiza de una manera correspondiente a la del Ejemplo 1.

30

35

40

45

50

55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la síntesis de dronabinol, **caracterizado** porque

- como sustancias de partida para la síntesis de dronabinol se utilizan ácido canabidiólico y/o canabidiol,
- el canabidiol, que se ha obtenido eventualmente mediante descarboxilación, se cicliz con ayuda de catalizadores de Lewis para dar el dronabinol, a fin de obtener un dronabinol en bruto.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque como material de partida está previsto cáñamo fibroso.

3. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizado** porque el dronabinol en bruto se purifica mediante un procedimiento de cromatografía.

4. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque el residuo obtenido a partir del material eluido, después de una separación por destilación del disolvente, se purifica mediante una destilación en vacío.

5. Procedimiento para la preparación de dronabinol, **caracterizado** porque

- a) se aísla canabidiol o ácido canabidiólico a partir de cáñamo fibroso,
- b) el canabidiol eventualmente obtenido mediante descarboxilación, se cicliz en presencia de ácidos de Lewis en el seno de un disolvente no polar, para dar el dronabinol
- c) éste se aísla mediante un procedimiento de cromatografía,
- d) el residuo obtenido a partir del material eluido, después de haber separado por destilación el disolvente, se purifica mediante una destilación en vacío.

6. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque como catalizadores de Lewis se emplean sales anhidras de plata, estaño, zinc o magnesio, p.ej. cloruro de zinc, bromuro de zinc, yoduro de zinc, trifluorometanosulfonato de zinc, cloruro de estaño, bromuro de estaño, yoduro de estaño, trifluorometanosulfonato de estaño, cloruro de magnesio, bromuro de magnesio, yoduro de magnesio, trifluorometanosulfonato de magnesio, cloruro de plata, bromuro de plata, yoduro de plata o trifluorometanosulfonato de plata, en el seno de un disolvente orgánico.

7. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque a partir de las flores o de las hojas del cáñamo fibroso se extraen las porciones que contienen sustancias activas.

8. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** porque a partir de los componentes obtenidos mediante tamizado se aíslan las sustancias activas por extracción con un disolvente no polar.

9. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado** porque las sustancias activas se enriquecen en el disolvente mediante una extracción de un material vegetal fresco con un disolvente que ya contiene sustancias activas, sin ninguna separación por destilación del disolvente.

10. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado** porque para la purificación de las sustancias activas

- a) se trata el extracto con una lejía acuosa, a partir de la cual, después de la acidificación, se precipitan los ácidos carboxílicos libres, y/o
- b) se separa por destilación el disolvente, y el residuo se disuelve en un disolvente orgánico polar, con lo que los componentes lipófilos indeseados precipitan y se separan por filtración, y luego se obtiene la sustancia activa que está contenida en el material filtrado mediante una concentración por evaporación.

el residuo obtenido después de a) y/o b) se descarboxila por calentamiento, luego se separa por destilación en vacío y el canabidiol resultante se cristaliza.

11. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizado** porque el canabidiol se cicliz mediante la adición de eterato de BF<sub>3</sub>, eventualmente en presencia de un agente de desecación alcalino en el seno de un disolvente orgánico, para dar el dronabinol.

12. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, **caracterizado** porque como agente de desecación alcalino se utiliza carbonato de potasio.

## ES 2 303 547 T3

13. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizado** porque el canabidiol se cicliza mediante la adición de ácidos de Lewis débiles en el seno de un disolvente orgánico, para dar el dronabinol.

5 14. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 12 y 13, **caracterizado** porque la solución que contiene dronabinol se cromatografía sobre una columna de gel de sílice.

10 15. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 10 a 14, **caracterizado** porque el residuo de dronabinol, obtenido a partir del material eluido, se purifica mediante una destilación en vacío, preferiblemente una destilación en alto vacío.

16. Solución para inhalación destinada a la nebulización térmica con aire caliente, **caracterizada** porque ella contiene dronabinol preparado de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14.

15 17. Solución para inhalación de acuerdo con la reivindicación 16, **caracterizada** porque ella contiene adicionalmente canabidiol, un agente anestésico local y/o aceites esenciales.

20 18. Procedimiento para la preparación de un medicamento que contiene dronabinol, **caracterizado** porque en una primera etapa se envasa el dronabinol en una jeringa de vidrio calibrada, estanca frente a los gases, y en una segunda etapa se efectúa una entrega dosificada del contenido licuado, efectuándose la entrega del contenido sin que la cantidad restante cargada del dronabinol entre en contacto con el aire.

25 19. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18, **caracterizado** porque el dronabinol se obtiene de acuerdo con un procedimiento de las reivindicaciones 1-15.

30

35

40

45

50

55

60

65