

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 010 714**

51 Int. Cl.:

C07D 311/04 (2006.01)
C07D 311/80 (2006.01)
C07C 39/19 (2006.01)
C07D 205/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
C07D 311/78 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.07.2016** **E 20155338 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2025** **EP 3722276**

54 Título: **Proceso para la producción de cannabidiol purificado**

30 Prioridad:

10.07.2015 US 201562191097 P
30.06.2016 US 201615199528

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
04.04.2025

73 Titular/es:

PURISYS LLC (100.00%)
1550 Olympic Drive
Athens, GA 30601, US

72 Inventor/es:

DIALER, LUKAS;
PETROVIC, DENIS y
WEIGL, ULRICH

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por la
Oficina Europea de Patentes

ES 3 010 714 T3

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

DESCRIPCIÓN

Proceso para la producción de cannabidiol purificado

Campo de la Invención

La presente descripción se refiere a la preparación de un compuesto de cannabidiol o un derivado del mismo. El compuesto de cannabidiol o su derivado puede prepararse mediante una reacción catalizada por ácido de un di-halo-olivetol o su derivado adecuadamente seleccionado y sustituido con un alqueno cíclico adecuadamente seleccionado y sustituido para producir un compuesto de dihalo-cannabidiol o su derivado. El compuesto de dihalo-cannabidiol o su derivado puede producirse con alto rendimiento, alta estereoespecificidad, o ambos. Luego, en condiciones reductoras, puede convertirse en un compuesto de cannabidiol o sus derivados.

Antecedentes de la Invención

Hasta la fecha, se han aislado más de 100 fitocannabinoides. Ver Pertwee, y otros "Handbook of Cannabis", Oxford University Press, Primera edición 2014, ISBN 978-0-19-966268-5. Los fitocannabinoides son cannabinoides que se originan en la naturaleza y pueden encontrarse en la planta de cannabis. Estos compuestos han sido investigados, en parte, en base a su disponibilidad de una fuente natural. El término "cannabinoides" generalmente se refiere no solo a las sustancias químicas aisladas a partir de *C. sativa* L que exhiben el esqueleto terpenofílico C₂₁ típico, sino, además, a sus derivados y productos de transformación.

Además del uso medicinal histórico y anecdótico de los cannabinoides, la FDA ha aprobado productos a base de cannabinoides, tales como Marinol™ y varias otras agencias reguladoras han aprobado Sativex™. La industria farmacéutica de primera línea actualmente investiga muchos otros cannabinoides para varias indicaciones. Los ejemplos de cannabinoides aprobados para uso clínico o en ensayos clínicos incluyen Epidiolex™ (por ejemplo, cannabidiol) para el síndrome de Dravet y el síndrome de Lennox-Gastaut; cannabidivarina para epilepsia; y tetrahidrocannabidivarina para la diabetes.

Se han informado muchas rutas diferentes para producir cannabinoides y compuestos relacionados. Una ruta implica variaciones en la alquilación de Friedel Crafts catalizada por ácido de Lewis del olivetol con mentadienol. Por ejemplo, el documento US 5,227,537 describe una reacción de cantidades equimolares de olivetol y mentadienol en presencia de catalizador de ácido p-toluenosulfónico que dio como resultado un rendimiento del 44 % de cannabidiol después de la purificación por cromatografía en columna. El documento núm. US 7,674,922 describe una reacción similar mediante el uso de un catalizador ácido de Lewis en lugar de ácido p-toluenosulfónico que da como resultado la formación de cantidades significativas del isómero no deseado de cannabidiol junto con cannabidiol. La ruta de reacción descrita en la patente núm. '922 dio como resultado un rendimiento del 47 % del cannabidiol deseado, un rendimiento del 17,9 % del cannabidiol abn y un 23 % de olivetol sin reaccionar.

Además, el documento US 3,562,312 describe una selectividad mejorada para la formación de cannabidiol al hacer reaccionar 6-carboxiolivetol con un ligero exceso de mentadienol en cloruro de metileno en presencia de dimetilformamida, dineopentilacetato como catalizador. Esta ruta dio como resultado un rendimiento del 42 % de éster etílico del ácido cannabidiol carboxílico después de la purificación por cromatografía.

Otra ruta para la preparación de cannabidiol implica el uso de ésteres de ácido carboxílico como grupos protectores/directores en análogos de olivetol. Ver, por ejemplo, Crombie, L. y otros, en J. Chem. Research (S) 114, (M), págs. 1301-1345 (1977). En una primera etapa, los ésteres de alquilresorcilo (por ejemplo, ésteres de 6-alkil-2,4-dihidroxibenzoico) se condensan con hidrocarburos insaturados, alcoholes, cetonas o derivados de estos, como ésteres de enol, éteres de enol y cetales, con altos rendimientos para dar los correspondientes ésteres 6-alkil-2,4-dihidroxibenzoicos 3-sustituídos. Estas rutas de preparación se han denominado terpenilación catalizada por ácido. En una segunda etapa, los intermedios con una función éster obtenida en la primera etapa se someten a una hidrólisis descarboxilante, que forma los cannabinoides libres de éster.

Por ejemplo, se han logrado mejoras en la selectividad mediante la protección a la posición 4 de los compuestos relacionados con el olivetol con un éster de ácido carboxílico. La patente núm. '922 describe la preparación de cannabidiolato de etilo con un rendimiento del 82 % y una pureza del 93,3 % (AUC). Sin embargo, después de la hidrólisis de NaOH, la ruta dio como resultado un rendimiento del 57,5 % y una pureza del 99,8 % (AUC). La patente núm. '922, además, describe la necesidad de purificar los cannabidiol formados, por ejemplo, Δ -9-tetrahidrocannabinol, por esterificación del hidroxilo libre seguido de purificación del éster de cannabidiol, por ejemplo, A-9-tetrahidrocannabinol éster. La purificación se realizó por cristalización seguida de hidrólisis del éster en el Δ -9-tetrahidrocannabinol. Dichas etapas fueron necesarias para lograr la pureza necesaria para el uso farmacéutico.

El documento WO 2004/026802 proporciona un producto de cannabidiol que tiene pureza elevada.

La técnica anterior demuestra las dificultades para fabricar compuestos de cannabidiol o derivados de estos, por ejemplo, Δ -9-tetrahidrocannabinol, con alto rendimiento, alta estereoespecificidad, o ambos. Las causas de estas dificultades pueden incluir la naturaleza no cristalina de los materiales que los hace difíciles o imposibles de separar y purificar sin cromatografía. Además, la porción aromática de la molécula de cannabidiol es sensible a la oxidación. Y,

en un ejemplo específico, la estabilidad termodinámica de la insaturación Δ -9 con respecto a la insaturación Δ -8 favorece la formación de derivados Δ -8.

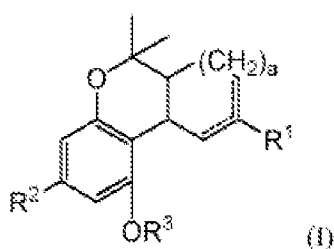
La presente descripción se refiere a la preparación de un compuesto de cannabidiol o un derivado del mismo mediante el uso de una ruta de síntesis simple para producir un compuesto de cannabidiol o derivado del mismo con alto rendimiento, alta estereoespecificidad, o ambos.

Compendio de la Invención

La presente invención proporciona un compuesto como se define en la reivindicación 1 y 2 y un proceso para la preparación de dicho compuesto según las reivindicaciones 3 a 8. La presente descripción se refiere a la preparación de un compuesto de cannabidiol o un derivado del mismo. El compuesto de cannabidiol o su derivado puede prepararse mediante una reacción catalizada por ácido de un di-halo-olivetol adecuadamente seleccionado y sustituido o su derivado con un alqueno cíclico adecuadamente sustituido y seleccionado (por ejemplo, un alqueno cíclico que contiene un sustituyente 1-metil-1-etenil) para producir un compuesto de dihalo-cannabidiol o un derivado del mismo. El compuesto de dihalo-cannabidiol o su derivado puede producirse con alto rendimiento, alta estereoespecificidad, o ambos. Luego, en condiciones reductoras, puede convertirse en un compuesto de cannabidiol o su derivado.

La presente descripción, además, se refiere a la preparación de un compuesto de Δ -9-tetrahidrocannabinol o su derivado. El compuesto de Δ -9-tetrahidrocannabinol o su derivado puede prepararse mediante una reacción catalizada por ácido de un dihalo-olivetol o su derivado adecuadamente sustituido y seleccionado con un alqueno cíclico adecuadamente sustituido y seleccionado para producir un compuesto de dihalo-cannabidiol su o derivado. El compuesto de dihalocannabidiol o su derivado puede producirse con alto rendimiento, alta estereoespecificidad, o ambos. Luego puede hacer reaccionar con un catalizador ácido de Lewis para producir un compuesto de dihalo- Δ -9-tetrahidrocannabinol o su derivado. Luego, en condiciones reductoras, el compuesto de dihalo- Δ -9-tetrahidrocannabinol o su derivado puede convertirse en un compuesto de Δ -9-tetrahidrocannabinol o su derivado. Alternativamente, las etapas de reducción y ciclación pueden realizarse en orden inverso.

En una realización, la presente descripción se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



en donde a es un número entero de 0 a 3;

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, OH, hidroxilo protegido, alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo;

en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo o acilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, alquilo, -O-alquilo, $NR^A R^B$, -S-alquilo, -SO-alquilo, -SO₂-alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo; en donde R^A y R^B se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

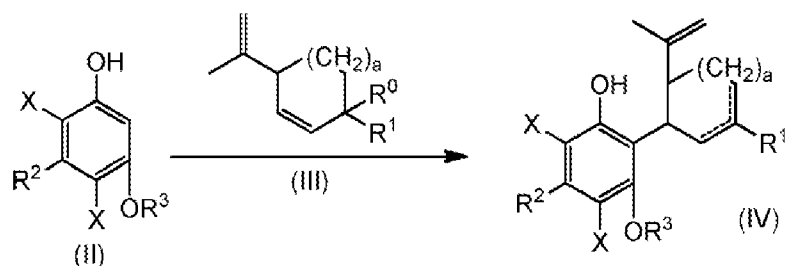
en donde el arilo o heteroarilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, alquilo, -O-alquilo, -COOH, -C(O)-alquilo C₁₋₄, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, $NR^C R^D$, -S-alquilo, -SO-alquilo y -SO₂-alquilo; en donde R^C y R^D se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, acilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, alquilo, -O-alquilo, $NR^E R^F$, -S-alquilo, -SO-alquilo, -SO₂-alquilo, arilo y heteroarilo; y en donde R^E y R^F se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄; en donde el arilo o heteroarilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, alquilo, -O-alquilo, $NR^G R^H$, -S-alquilo, -SO-alquilo y -SO₂-alquilo; en donde R^G y R^H se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

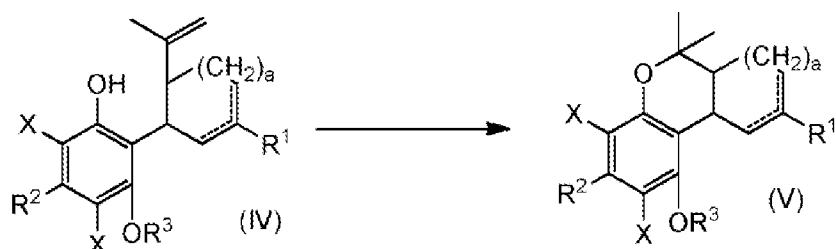
cada ----- representa un enlace simple o doble; siempre que ambos grupos ----- no sean dobles enlaces, y en donde se denotan, las marcas de guion indican los puntos de unión,

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo;

- 5 incluyendo el proceso hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II), en donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en Br, F, I y Cl, con un compuesto de fórmula (III) en donde R^0 es H u OH, en presencia de un prótico o primer catalizador ácido de Lewis para formar un compuesto de fórmula (IV):

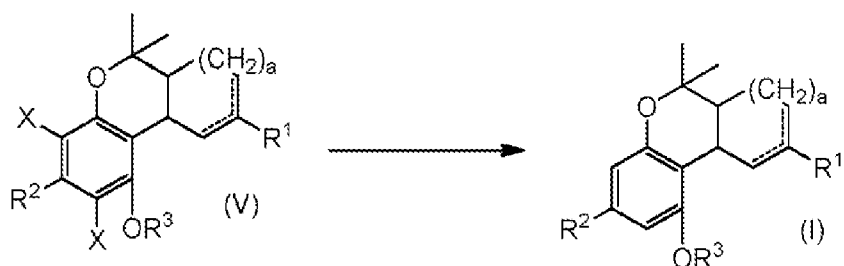


ciclar el compuesto de fórmula (IV) al hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con un segundo catalizador ácido de Lewis para formar un compuesto de fórmula (V): y

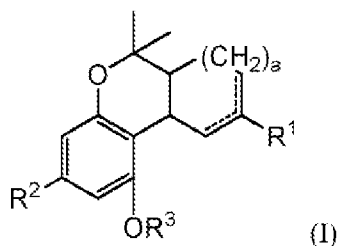


10

hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V) con un agente reductor para formar el compuesto de fórmula (I)



En otra realización, la presente divulgación se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



15

en donde a es un número entero de 0 a 3;

R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, OH, hidroxilo protegido, alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo;

en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo o acilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, alquilo, -O-alquilo, NR^AR^B, -S-alquilo, -SO-alquilo, -SO₂-alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo; en donde R^A y R^B se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

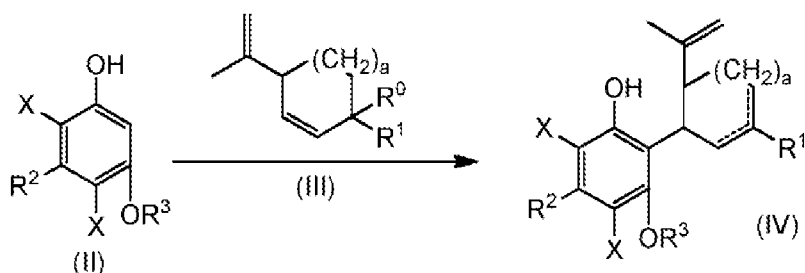
en donde el arilo o heteroarilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, alquilo, -O-alquilo, -COOH, -C(O)-alquilo C₁₋₄, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, NR^CR^D, -S-alquilo, -SO-alquilo y -SO₂-alquilo; en donde R^C y R^D se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

R³ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, acilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alógeno, -OH, alquilo, -O-alquilo, NR^ER^F, -S-alquilo, -SO-alquilo, -SO₂-alquilo, arilo y heteroarilo; y en donde R^E y R^F se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄; en donde el arilo o heteroarilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, alquilo, -O-alquilo, NR^GR^H, -S-alquilo, -SO-alquilo y -SO₂-alquilo; en donde R^G y R^H se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

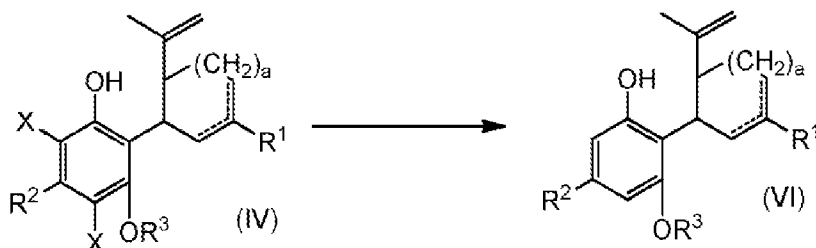
cada ----- representa un enlace simple o doble; siempre que ambos grupos ----- no sean dobles enlaces, y en donde se denotan, las marcas de guion indican los puntos de unión;

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo;

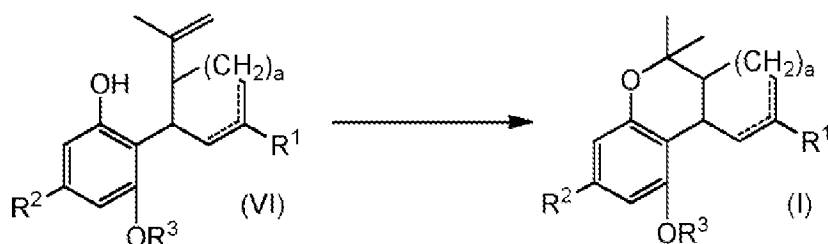
el proceso incluye hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II), en donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en Br, F, I y Cl, con un compuesto de fórmula (III) en donde R⁰ es H u OH en presencia de un prótico o primer catalizador ácido de Lewis para formar un compuesto de fórmula (IV):



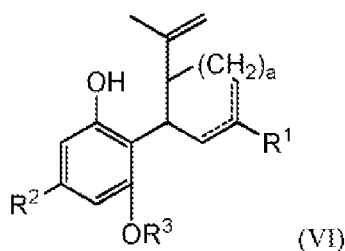
hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con un agente reductor para formar un compuesto de fórmula (VI): y



ciclar el compuesto de fórmula (VI) al hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VI) con un segundo catalizador ácido de Lewis para formar el compuesto de fórmula (I).



En otra realización, la presente descripción se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (VI)



5 en donde a es un número entero de 0 a 3;

R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, OH, hidroxilo protegido, alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo;

10 en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo o acilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, alquilo, -O-alquilo, NR^AR^B, -S-alquilo, -SO-alquilo, -SO₂-alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo; en donde R^A y R^B se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C₁-4;

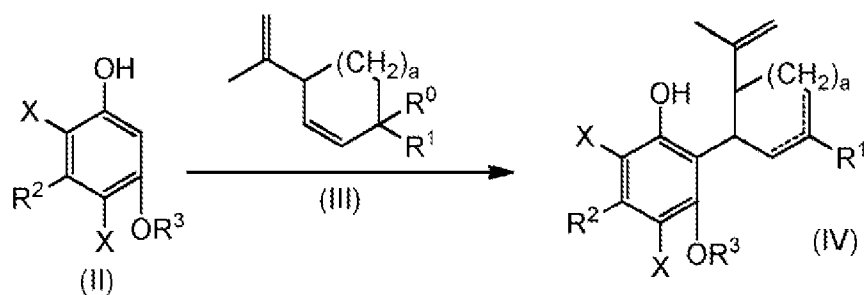
15 en donde el arilo o heteroarilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, alquilo, -O-alquilo, -COOH, -C(O)-alquilo C₁-4, -C(O)O-alquilo C₁-4, NR^CR^D, -S-alquilo, -SO-alquilo y -SO₂-alquilo; en donde R^C y R^D se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y C₁-4 alquilo;

20 R³ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, acilo, -SO²-alquilo, -SO²-arilo y -SO²-heteroarilo; en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, alquilo, -O-alquilo, NR^ER^F, -S-alquilo, -SO-alquilo, -SO₂-alquilo, arilo y heteroarilo; y en donde RE y RF se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C₁-4; en donde el arilo o heteroarilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, alquilo, -O-alquilo, NR^GR^H, -S-alquilo, -SO-alquilo y -SO₂-alquilo; en donde R^G y R^H se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C₁-4;

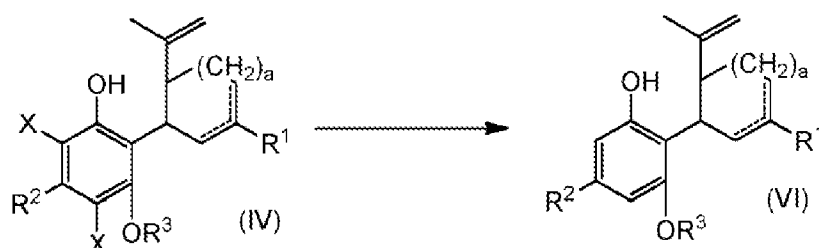
25 cada ----- representa un enlace simple o doble; siempre que ambos grupos ----- no sean dobles enlaces, y en donde se denotan, las marcas de guion indican los puntos de unión;

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo;

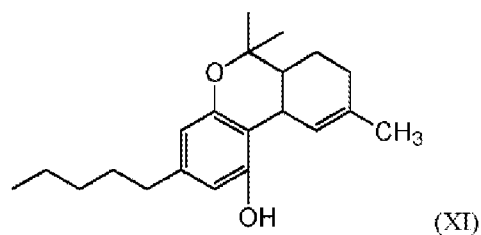
el proceso incluye hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II), en donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en Br, F, I y Cl, con un compuesto de fórmula (III) en donde R⁰ es H u OH, en presencia de un prótico o primer catalizador ácido de Lewis para formar un compuesto de fórmula (IV): y



hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con un agente reductor para formar el compuesto de fórmula (VI)

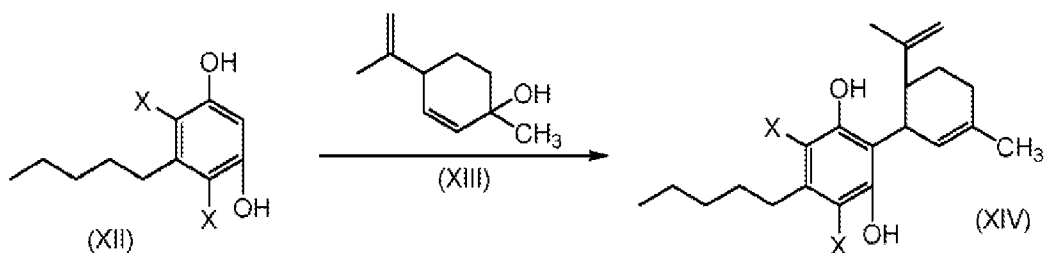


En otra realización, la presente descripción se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (XI)

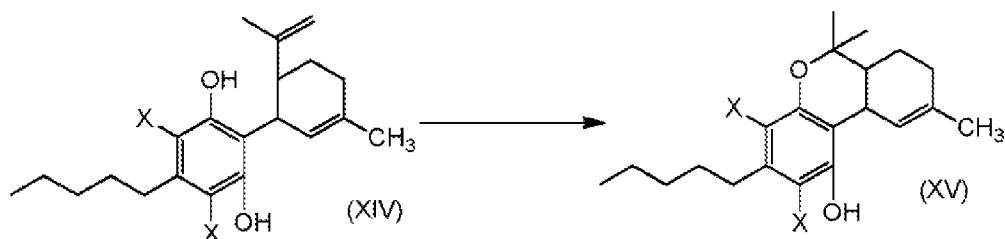


o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo;

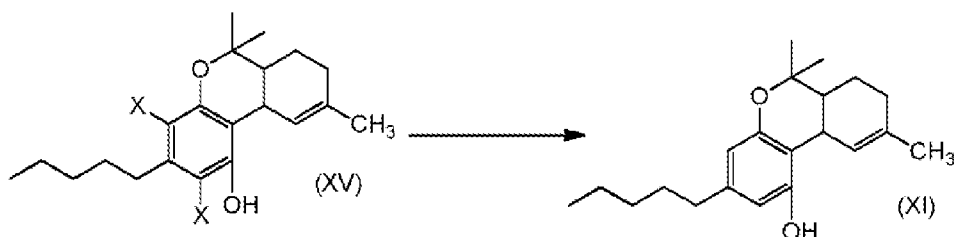
el proceso incluye hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XII), en donde cada X se selecciona independientemente de Br, F, I o Cl, con un compuesto de fórmula (XIII) en presencia de un prótico o primer catalizador ácido de Lewis para formar un compuesto de fórmula (XIV):



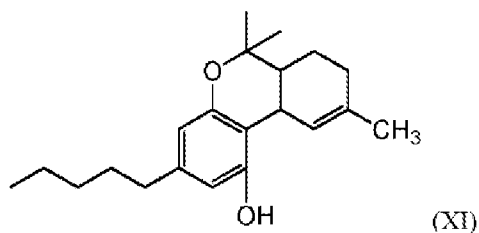
ciclar el compuesto de fórmula (XIV) al hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIV) con un segundo catalizador ácido de Lewis para formar un compuesto de fórmula (XV): y



hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XV) con un agente reductor para formar el compuesto de fórmula (XI)

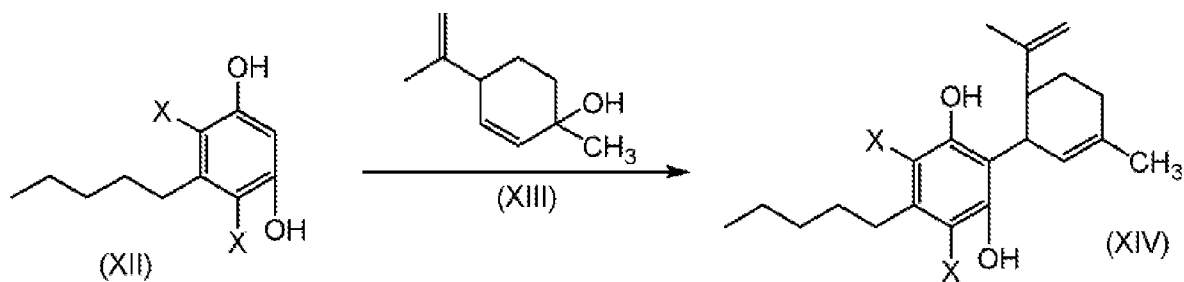


5 En otra realización, la presente descripción se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (XI)

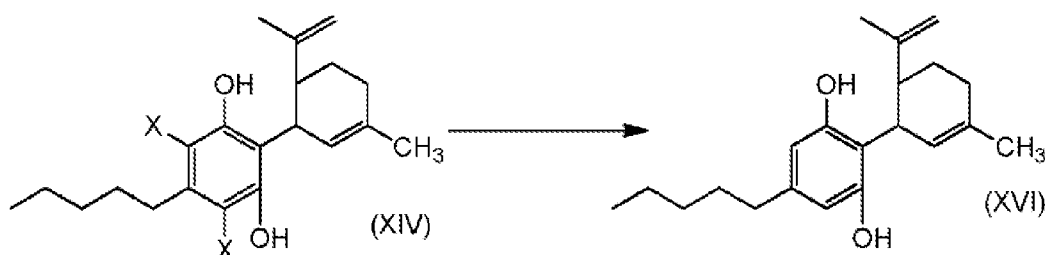


o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo;

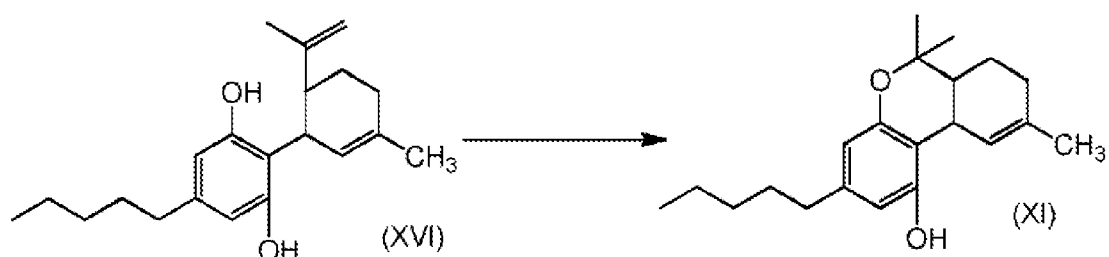
10 el proceso incluye hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XII), en donde cada X se selecciona independientemente de Br, F, I o Cl, con un compuesto de fórmula (XIII) en presencia de un prótico o primer catalizador ácido de Lewis para formar un compuesto de fórmula (XIV)



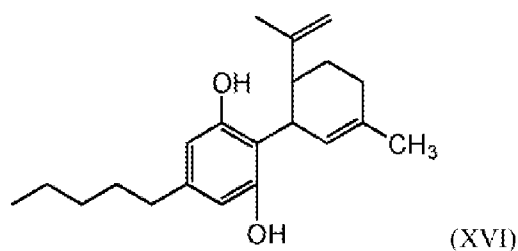
hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIV) con un agente reductor para obtener un compuesto de fórmula (XVI);
y



ciclar el compuesto de fórmula (XVI) al hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XVI) con un segundo catalizador ácido de Lewis para formar el compuesto de fórmula (XI)

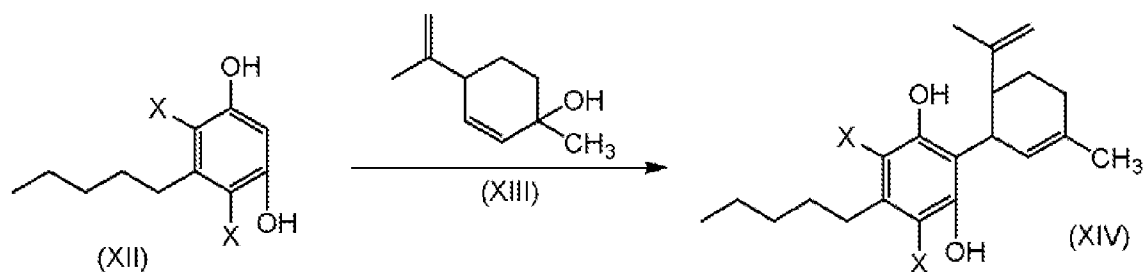


- 5 En otra realización, la presente descripción se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (XVI)

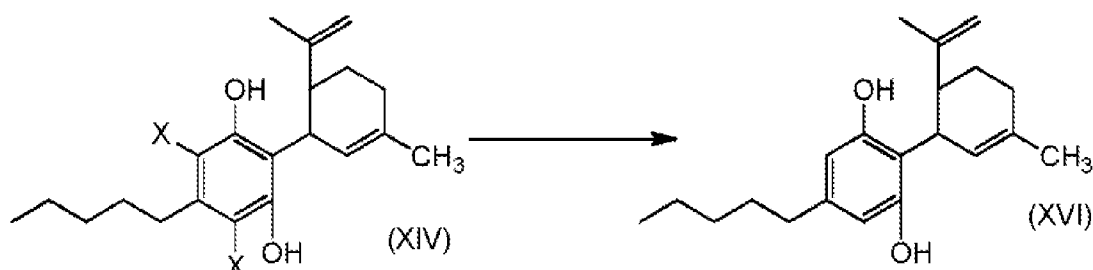


o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo;

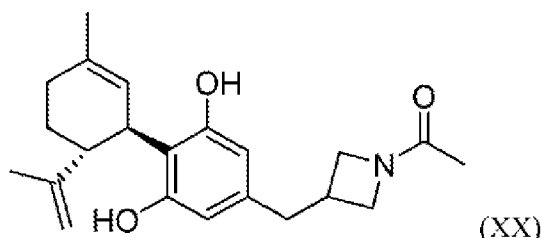
- 10 el proceso incluye hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XII), en donde cada X se selecciona independientemente de Br, F, I o Cl, con un compuesto de fórmula (XIII) en presencia de un prótico o primer catalizador ácido de Lewis para formar un compuesto de fórmula (XIV); y



hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIV) con un agente reductor para formar el compuesto de fórmula (XVI)



En los procesos descritos anteriormente, los compuestos formados pueden ser un cannabidiol o un compuesto relacionado. En particular, el compuesto de fórmula (I) puede ser cannabidiolato de etilo, delta-9-tetrahidrocannabidiol o delta-8-tetrahidrocannabidiol. En particular, el compuesto de fórmula (IV) puede ser cannabidiol, cannabidivarina o 1-(3-(((1'R,2'R)-2,6-dihidroxi-5'-metil-2'-(prop-1-en-2-il)-1',2',3',4'-tetrahydro-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)azetidin-1-il)etan-1-ona (representado más abajo)



Los procesos de la presente descripción proporcionan una serie de ventajas sobre los métodos actuales. Como se describe en la técnica anterior, el ácido de Lewis que catalizó la condensación de los ésteres de olivetol u olivetolato con mentadienol para preparar ésteres de cannabidiol o cannabidiolato, adolece de baja selectividad, lo que resulta en bajos rendimientos y mezclas de isómeros que requieren procedimientos de purificación tediosos. Por ejemplo, el uso de eterato de trifluoruro de boro da como resultado una conversión incontrolada de cannabidiol y la ciclación de Δ -9-tetrahidrocannabinol a Δ -8-tetrahidrocannabinol. En la presente descripción, una o ambas de las posiciones 4 y 6 del olivetol o sus derivados pueden bloquearse con un halógeno seleccionado del grupo que consiste en Br, F, I y Cl. En particular, ambas posiciones pueden bloquearse con un halógeno seleccionado del grupo que consiste en Br, F, I y Cl. En una realización, ambas posiciones pueden bloquearse con un Br. En otra realización, ambas posiciones pueden bloquearse con un F. Aún en otra realización, ambas posiciones pueden bloquearse con un Cl. La posición puede bloquearse para controlar la conversión y evitar la formación de isómeros no deseados de cannabidiol, tales como el cannabidiol abn. Además, el proceso puede diseñarse, tal como mediante el uso de exceso de equivalentes de un alqueno con respecto a un olivetol o sus derivados sustituido con halógeno para formar el correspondiente cannabidiol o sus derivados sustituido con halógeno con un alto rendimiento, alta selectividad o ambos. En algunas realizaciones, puede usarse una cantidad deficiente con fines económicos. El cannabidiol sustituido con halógeno, además, puede permanecer estable y no sufrir una conversión incontrolada a uno o más productos ciclados. El cannabidiol sustituido con halógeno o su derivado, además, puede convertirse fácilmente en un cannabidiol o su derivado al reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado, en condiciones moderadas, para producir el producto deseado con alto rendimiento, alta pureza o ambos.

Los procesos de la presente descripción pueden lograr alto rendimiento, alta pureza o ambos sin la necesidad de usar catalizadores ácidos de Lewis de organoaluminio. Los procesos de la presente descripción pueden usar una amplia selección de catalizadores que incluyen eterato de trifluoruro de boro y tricloruro de aluminio. Los procesos de la presente descripción pueden lograr un alto rendimiento, un cannabinoide o derivado de alta pureza, o ambos, sin la necesidad de purificación por formación de un grupo éster polar, cristalización del éster resultante y/o hidrólisis al cannabidiol purificado o derivado relacionado, o purificación relacionada. Los procesos de la presente descripción no requieren derivatización adicional del cannabidiol aislado o derivado relacionado, por ejemplo, Δ -9-tetrahidrocannabinol, antes del uso farmacéutico.

Breve descripción de los dibujos

Las ventajas anteriores y otras proporcionadas por la presente descripción se entenderán más completamente a partir de la siguiente descripción de realizaciones ejemplares cuando se leen junto con los dibujos adjuntos, en los cuales:

La Figura 1 muestra rutas sintéticas ilustrativas de la presente descripción.

La Figura 2 muestra una síntesis ilustrativa de delta-9-tetrahidrocannabidiol.

La Figura 3 muestra otra síntesis ilustrativa de delta-9-tetrahidrocannabinol.

La Figura 4 muestra una síntesis ilustrativa de un análogo de C3-olivetol a partir de ácido 3,5-dimetoxibenzoico.

La Figura 5 muestra rutas sintéticas ilustrativas para los análogos de C3-cannabidiol y C3-tetrahidrocannabinol mediante el uso de grupos bromuro protectores.

5 La Figura 6 muestra una ruta sintética ilustrativa para el cannabidiol mediante el uso de grupos cloruro protectores.

La Figura 7 muestra una ruta sintética ilustrativa para el cannabidiol mediante el uso de grupos yoduro protectores.

La Figura 8 muestra olefinas ilustrativas que se usan en reacciones de acoplamiento con dibromo-olivetol.

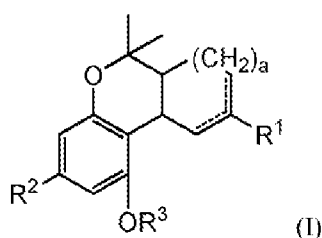
La Figura 9 muestra la estructura del dibromo-olivetol acoplado con ciclohex-2-enol.

Descripción Detallada de la Invención

10 La presente descripción se refiere a procesos para la preparación de un compuesto de cannabidiol o sus derivados. Por ejemplo, la presente descripción se refiere a procesos para la preparación de cannabidiol, Δ -9-tetrahidrocannabinol, ácido cannabidiólico, ácido Δ -9-tetrahidrocannabinólico, compuestos intermedios de estos y compuestos derivados de estos.

15 En una realización, la presente descripción se dirige a los procesos para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la presente divulgación se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



en donde a es un número entero de 0 a 3 (por ejemplo, que forma un anillo de 5, 6, 7 u 8 miembros):

20 R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, OH, hidroxilo protegido, alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo;

en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo o acilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, alquilo, -O-alquilo, $NR^A R^B$, -S-alquilo, -SO-alquilo, -SO₂-alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo; en donde R^A y R^B se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

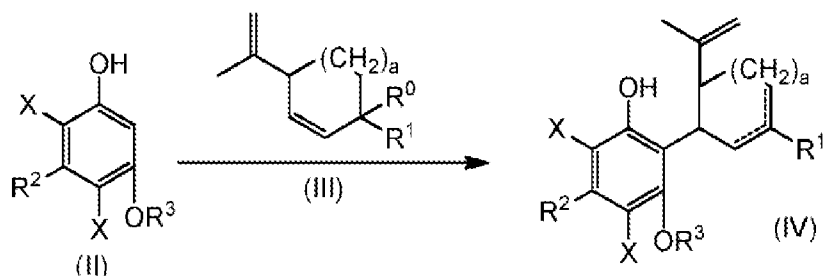
en donde el arilo o heteroarilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, alquilo, -O-alquilo, -COOH, -C(O)- alquilo C₁₋₄, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, $N^R C R^D$, -S-alquilo, -SO-alquilo y -SO₂-alquilo; en donde R^C y R^D se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

30 R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, acilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, alquilo, -O-alquilo, $NR^E R^F$, -S-alquilo, -SO-alquilo, -SO₂-alquilo, arilo y heteroarilo; y en donde R^E y R^F se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄; en donde el arilo o heteroarilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, alquilo, -O-alquilo, $NR^G R^H$, -S-alquilo, -SO-alquilo y -SO₂-alquilo; en donde R^G y R^H se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

Cada ----- representa un enlace simple o doble; siempre que ambos ----- grupos no sean dobles enlaces, y en donde se denotan, las marcas de guion indican los puntos de unión;

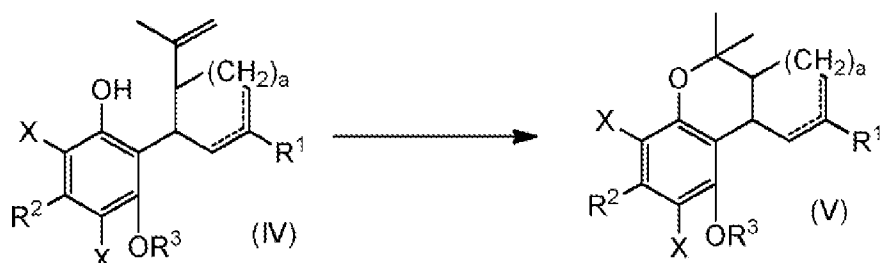
40 o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo;

el proceso incluye hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II), en donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en Br, F, I y Cl, con un compuesto de fórmula (III) en donde R⁰ es H u OH (o como se defina de otra manera en la presente descripción), en presencia de un prótico o primer catalizador ácido de Lewis para formar un compuesto de fórmula (IV);

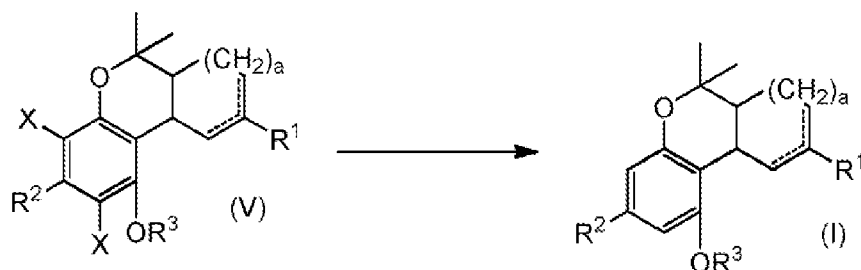


5

ciclar el compuesto de fórmula (IV) al hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con un segundo catalizador ácido de Lewis para formar un compuesto de fórmula (V): y



hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V) con un agente reductor para formar el compuesto de fórmula (I)



10

En algunas realizaciones, R⁰ puede seleccionarse del grupo que consiste en H, OH, hidroxilo protegido, alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo;

en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo o acilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, alquilo, -O-alquilo, NRⁱR^j, -S-alquilo, -SO-alquilo, -SO₂-alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo; en donde Rⁱ y R^j se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄; en donde el arilo o heteroarilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, alquilo, -O-alquilo, -COOH, -C(O)-alquilo C₁₋₄, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, NR^LR^M, -S-alquilo, -SO-alquilo y -SO₂-alquilo; en donde R^L y R^M se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄.

15

20

En otras realizaciones, R⁰ y R¹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo.

En algunas realizaciones, R² se selecciona del grupo que consiste en H, OH, hidroxilo protegido, alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo;

25

en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo o acilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, alquilo, -O-alquilo, NR^AR^B, -S-alquilo, -SO-alquilo, -SO₂-alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo; en donde R^A y R^B se

seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄; en donde el arilo o heteroarilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, alquilo, -O-alquilo, -COOH, -C(O)-alquilo C₁₋₄, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, NR^CR^D, -S-alquilo, -SO-alquilo y -SO₂-alquilo; en donde R^C y R^D se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄.

En una realización, los grupos R, por ejemplo, R^A y R^B, R^C y R^D, etc., y el átomo de nitrógeno al que ellos están unidos pueden formar opcionalmente un anillo de 4 a 6 miembros, saturado, parcialmente insaturado o un anillo de estructura aromática; en donde el anillo de estructura aromática, parcialmente insaturado o saturado de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -COOH, C(O)-alquilo C₁₋₄ y -C(O)O-alquilo C₁₋₄.

La Figura 1 muestra rutas sintéticas ilustrativas de la presente descripción. Los sustituyentes, por ejemplo, los grupos R, se definen en la presente descripción. Como se muestra en la Figura 1, el grupo R₄ puede seleccionarse del grupo que consiste en un alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido.

Como se usa en la presente descripción, el término "alquilo", ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, se refiere a una cadena de carbono C₁-C_n saturada, en donde la cadena de carbono puede ser lineal o ramificada; en donde n puede ser 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

Como se usa en la presente descripción, el término "alquenilo", ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, se refiere a una cadena de carbono C₂-C_n, en donde la cadena de carbono puede ser lineal o ramificada, en donde la cadena de carbono contiene al menos un doble enlace carbono-carbono, y en donde n puede ser 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10.

Como se usa en la presente descripción, el término "alquinilo", ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, se refiere a un C₂-C_n, en donde la cadena de carbono puede ser lineal o ramificada, en donde la cadena de carbono contiene al menos un triple enlace carbono-carbono, y en donde n puede ser 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10.

Como se usa en la presente descripción, el término "arilo", ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, se refiere a un anillo aromático carboxílico no sustituido que comprende entre 6 y 14 átomos de carbono. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, fenilo y naftilo.

Como se usa en la presente descripción, el término "hidroxilo protegido" se refiere a un grupo hidroxilo sustituido con un grupo protector de oxígeno seleccionado adecuadamente. Más particularmente, un "hidroxilo protegido" se refiere a un grupo sustituyente de la fórmula -OPG¹, en donde PG¹ es un grupo protector de oxígeno adecuadamente seleccionado. Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de la presente descripción, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto puede lograrse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los que se describen en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. JFW McOmie, Plenum Press, 1973; y TW Greene & PGM Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente mediante el uso de métodos conocidos en la técnica.

Como se usa en la presente descripción, el término "grupo protector de oxígeno" se refiere a un grupo que puede estar unido a un átomo de oxígeno para proteger dicho átomo de oxígeno de participar en una reacción y que puede eliminarse fácilmente después de la reacción. Los grupos protectores de oxígeno adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetilo, benzoilo, t-butil-dimetilsililo, trimetilsililo (TMS), MOM y THP. Pueden encontrarse otros grupos protectores de oxígeno adecuados en textos tales como T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

Como se usa en la presente descripción, el término "grupo protector de nitrógeno" se refiere a un grupo que puede estar unido a un átomo de nitrógeno para proteger dicho átomo de nitrógeno de participar en una reacción y que puede eliminarse fácilmente después de la reacción. Los grupos protectores de nitrógeno adecuados incluyen, pero no se limitan a, carbamatos - grupos de la fórmula -C(O)OR en donde R puede ser metilo, etilo, t-butilo, bencilo, feniletilo, CH₂=CH-CH₂-, y similares; amidas - grupos de la fórmula -C(O)R' en donde R' puede ser metilo, fenilo, trifluorometilo y similares; derivados de N-sulfonilo - grupos de la fórmula -SO₂-R" en donde R" puede ser tolilo, fenilo, trifluorometilo, 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-ilo-, 2,3,6-trimetil-4-metoxibenceno, y similares. Otros grupos protectores de nitrógeno adecuados pueden encontrarse en textos tales como TW Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

Como se usa en la presente descripción, el término "acilo" se refiere a un grupo de la fórmula -CO-C_n en donde C_n representa una cadena lineal o ramificada de alquilo en donde n puede ser 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10.

Como se usa en la presente descripción, el término "heteroarilo" se refiere a cualquier estructura de anillo aromático monocíclico de cinco o seis miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S, y que opcionalmente contiene de uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste de O, N y S; o una estructura de anillo aromático bicíclico de nueve o diez miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S, y que opcionalmente contiene de uno a cuatro heteroátomos adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N y S. El grupo heteroarilo puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo de modo que el resultado sea una estructura estable. Los ejemplos de grupos heteroarilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, imidazolilo, purazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, furazanilo, indolinizilo, indolilo, isoindolinilo, indazolilo, benzofurilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, quinolizinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y pteridinilo.

Como se usa en la presente descripción, el término "cicloalquilo" se refiere a cualquier anillo monocíclico que contiene de cuatro a seis átomos de carbono, o un anillo bicíclico que contiene de ocho a diez átomos de carbono. El grupo cicloalquilo puede estar unido a cualquier átomo de carbono del anillo de modo que el resultado sea una estructura estable. Los ejemplos de grupos cicloalquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Como se usa en la presente descripción, el término "heterociclo" se refiere a cualquier estructura de anillo monocíclico de cuatro a seis miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S, y que opcionalmente contiene de uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N y S; o una estructura de anillo bicíclico de ocho a diez miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S, y que opcionalmente contiene de uno a cuatro heteroátomos adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N y S. El grupo heterociclo puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo de manera que el resultado sea una estructura estable. Los ejemplos de grupos heterociclo adecuados incluyen, pero no se limitan a, azetidina, azete, oxetano, oxete, tietano, tiete, diazetidina, diazete, dioxetano, dioxete, ditietano, ditiete, pirrolidina, pirrol, tetrahidrofurano, furano, tolano, tiofeno, piperidina, oxano, tiano, piridina, piran y toparan.

Los grupos de la presente descripción pueden estar no sustituidos o sustituidos, como se define en la presente descripción. Además, los grupos sustituidos pueden estar sustituidos con uno o más grupos tales como un alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, hidroxilo, amino, (alquilo C₁₋₄)amino, di(alquilo C₁₋₄)amino, -S-(alquilo C₁₋₄), -SO-(alquilo C₁₋₄), -SO₂-(alquilo C₁₋₄), halógeno, arilo, heteroarilo, y similares.

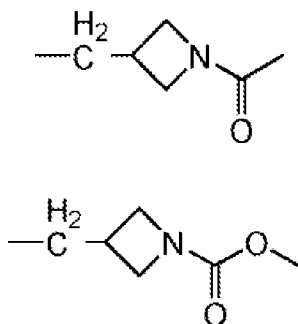
Con respecto a los sustituyentes, el término "independientemente" significa que cuando es posible más de uno de dichos sustituyentes, tales sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

Los compuestos de la presente descripción pueden contener al menos un grupo hidroxilo. Estos al menos un grupo hidroxilo pueden formar un éster con ácido inorgánico u orgánico. En particular, ácidos farmacéuticamente aceptables. Los ésteres pueden formar carbonos quirales. La presente descripción está dirigida a todas las formas estereoquímicas de los compuestos de la presente descripción, incluidas las formadas por la formación de uno o más grupos éster.

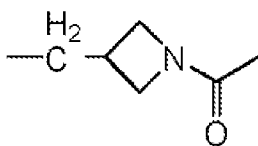
En una realización, "a" puede ser 0,1 o 2. En particular, "a" puede ser 1 o 2. Más en particular, "a" puede ser 1.

En otra realización, R¹ puede ser alquilo C₁₋₁₂ o alqueno C₁₋₁₂. En particular, R¹ puede ser alquilo C₁₋₄. Más en particular, R¹ puede ser un grupo metilo.

En otra realización, R² es un alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido con un cicloalquilo o heterociclo. El cicloalquilo o heterociclo sustituido puede estar opcionalmente sustituido con un grupo -COOH, -C(O)-alquilo C₁₋₄, o -C(O)O-alquilo C₁₋₄. En particular, R² puede ser un grupo metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-estilo, n-octilo, 2-metiloctan-2-ilo o



En una realización, R^2 puede ser un grupo n-propilo. En otra realización, R^2 puede ser un grupo n-pentilo. En otra realización, R^2 puede ser



En otra realización, R^3 es hidrógeno o un alquilo C_{1-4} . En particular, R^3 puede ser un hidrógeno o un grupo metilo. Más particularmente, R^3 puede ser hidrógeno.

Aún en otra realización, "a" puede ser 1, R^1 puede ser un grupo metilo, R^2 puede ser un grupo n-pentilo y R^3 puede ser hidrógeno.

Los ejemplos de compuestos de fórmula (I) incluyen cannabidiolato de etilo, delta-9-tetrahidrocannabidiol y delta-8-tetrahidrocannabidiol.

Los ejemplos de compuestos de fórmula (II) incluyen 4,6-dibromo-olivetol o 4,6-dibromo-divarinol.

Los ejemplos de compuestos de fórmula (III) incluyen mentadienol, 1-hidroxi-4-(1-metiletenil)-ciclohex-2-eno-1-ol y ciclohex-2-enol. En una realización, el acoplamiento de dibromo-olivetol, y compuestos relacionados como se proporciona en la presente descripción, puede realizarse mediante el uso de una olefina cíclica que contiene un doble enlace y un grupo hidroxilo en una posición conjugada. Los ejemplos de compuestos de fórmula (III) pueden incluir, además, una olefina cíclica que contiene un doble enlace y un grupo hidroxilo en una posición conjugada.

En una realización, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (II) es un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, en donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en Br, F, I y Cl, particularmente ambos sustituyentes X son los mismos y se seleccionan del grupo que consiste en Br, F, I y Cl, más particularmente Br, F o Cl, o incluso más particularmente Br, pueden hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula (III) adecuadamente sustituido que es un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, en donde R^0 es H o un grupo saliente seleccionado adecuadamente tal como OH, Cl, Br, F, I, tosilato, mesilato, acetato y similares, en particular OH. La reacción puede ocurrir en presencia de un prótico o catalizador ácido de Lewis adecuadamente seleccionado, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido sulfúrico, cloruro de hierro (II), triflato de escandio (III), cloruro de zinc, cloruro de aluminio y similares. La reacción puede ocurrir pura o en un disolvente o mezcla de disolventes adecuadamente seleccionados, por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano, ciclohexano, tolueno, acetonitrilo, éter terc butil metílico, o combinaciones de estos y similares. La reacción puede formar un compuesto de fórmula (IV).

El compuesto de fórmula (IV) puede ciclarse al hacerlo reaccionar con un segundo catalizador de ácido de Lewis seleccionado adecuadamente, por ejemplo, dietil eterato de BF_3 , $BF_3 \cdot AcOH$, tri-isobutil aluminio y similares. La ciclación, además, puede realizarse mediante el uso de ácidos próticos, como el ácido p-toluenosulfónico. La reacción de ciclación puede ocurrir en un disolvente o mezcla de disolventes adecuadamente seleccionados, por ejemplo, cloruro de metileno, clorobenceno, acetona, 1,2-dicloroetano, heptano, acetonitrilo, tolueno y similares. La reacción de ciclación puede formar un compuesto de fórmula (V).

El compuesto de fórmula (V) puede hacerse reaccionar para eliminar los grupos sustituyentes X, más particularmente, el compuesto de fórmula (V) puede hacerse reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado, por ejemplo, sulfito de sodio, sulfito de potasio, paladio/carbono en combinación con hidrógeno y similares; en presencia de una base adecuadamente seleccionada, tal como hidróxido de sodio, trietilamina, carbonato de sodio, fosfato de tripotasio, terc-butóxido de potasio y similares. La reacción de reducción puede ocurrir en un disolvente polar o una mezcla de solventes polares adecuadamente seleccionados, o una mezcla de solventes polares y apolares, por ejemplo, metanol o una mezcla de metanol y agua, acetonitrilo, etanol, acetona, isopropanol, n-butanol, diclorometano, tetrahidrofurano, éter terc-butil metílico o una mezcla de disolvente orgánico y agua, y similares. El disolvente polar o la mezcla de disolventes polares pueden seleccionarse, además, del grupo que consiste en acetonitrilo, cloruro de metileno o combinaciones de estos, y similares. La reacción de reducción puede formar el compuesto de fórmula (I).

El dihalo compuesto, por ejemplo, la fórmula (II), puede estar contenido en disolventes no acuosos o una mezcla de disolventes tales como diclorometano, tolueno, terc-butil metilo, n-heptano y similares. El disolvente no acuoso puede contener, además, un agente desecante. El agente desecante puede añadirse para eliminar la humedad accidental de la mezcla de reacción. La cantidad de agente desecante en la solución del dihalo compuesto puede ser de hasta aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 % (g de agente desecante/ml de disolvente). Estos valores pueden usarse para definir un intervalo, tal como aproximadamente 1 y aproximadamente 10 %, o aproximadamente 10 y aproximadamente 20 %.

En una realización, la cantidad de agente desecante puede ser de aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 % g/ml de MgSO_4 anhidro por ml DCM. Por ejemplo, puede usarse una cantidad más baja, por ejemplo, 5% g/ml, si los reactivos son anhídros, por ejemplo, MgSO_4 , dibromo-olivetol, pTSA. Puede usarse una cantidad mayor, por ejemplo, 20 % g/ml, si los reactivos son monohidratos, por ejemplo, dibromo-olivetol y monohidratos de pTSA. En una realización, la cantidad puede ser de aproximadamente 14,5 % g/ml. En algunas realizaciones, la cantidad de agente desecante puede ser 0 % si el compuesto, por ejemplo, mentadienol, está presente en cantidades excesivas, tales como más de aproximadamente 3 eq.

La cantidad de agente desecante por material de partida puede expresarse, además, como una relación molar del agente desecante al material de partida. La cantidad puede ser aproximadamente 1:1, 1, 5:1, 2:1, 2, 5:1, 3:1, 3, 5:1, 4:1, 4, 5:1 o aproximadamente 5:1. Estos valores pueden usarse para definir un intervalo, tal como de aproximadamente 1, 5:1 a aproximadamente 3, 5:1. En una realización, la relación es de aproximadamente 2, 8:1.

El agente desecante puede ser cualquier agente o compuesto que no interfiera con la reacción y pueda eliminar la humedad de la mezcla de reacción. El agente desecante puede seleccionarse del grupo que consiste en una sal inorgánica anhidra, tamiz molecular, carbón activado, gel de sílice o combinaciones de estos. En una realización, el agente desecante es sulfato de magnesio anhidro.

La reacción entre los compuestos de fórmula (III) y fórmula (II) puede realizarse con las cantidades relativas de compuestos de fórmula (III) y fórmula (II) de aproximadamente 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4 o 5,5 equivalentes de fórmula (III) a fórmula (II). Estos valores pueden usarse para definir un intervalo, tal como aproximadamente 0,5 y aproximadamente 5 equivalentes, o aproximadamente 0,5 y aproximadamente 3,5 equivalentes o aproximadamente 1,1 y aproximadamente 1,7 equivalentes.

El compuesto de fórmula (III) puede añadirse lentamente al compuesto de fórmula (II), o una solución que contiene la fórmula (II). El compuesto de fórmula (III) puede añadirse al compuesto de fórmula (II), o una solución que contiene la fórmula (II), durante 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 16, 20 o aproximadamente 24 horas. Estos valores pueden usarse para definir un intervalo, tal como aproximadamente 2 a aproximadamente 12 horas, o aproximadamente 4 a aproximadamente 8 horas. El compuesto puede añadirse en incrementos o porciones durante el período de tiempo. Por ejemplo, el compuesto puede añadirse durante 7 horas como sigue: $t = 0$: 0,65 eq; $t = 1\text{h}$: + 0,65 eq; $t = 4\text{h}$: + 0,3 eq y opcionalmente $t = 7\text{h}$: + 0,1 eq.

Después de la adición, la mezcla de reacción puede agitarse durante un tiempo adicional. La mezcla de reacción puede agitarse durante 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 20, 24, 36 o 48 horas adicionales. Estos valores pueden usarse para definir un intervalo, tal como aproximadamente 1 a aproximadamente 3 horas, o aproximadamente 6 a aproximadamente 48 horas, o aproximadamente 12 a aproximadamente 24 horas, o aproximadamente 14 a aproximadamente 18 horas.

Un experto en la materia reconocerá que la (s) etapa (s) o el proceso de reacción como se describe en la presente descripción puede continuar durante un período de tiempo suficiente hasta que se complete la reacción, según lo determinado por cualquier método conocido por un experto en la técnica, por ejemplo, cromatografía (por ejemplo, HPLC). En este contexto, una "reacción completa o etapa del proceso" significará que la mezcla de reacción contiene una cantidad significativamente disminuida de los materiales de partida / reactivo (s) / intermedio (s) y una cantidad significativamente reducida del producto (s) deseado (s), en comparación con las cantidades de cada uno presentes al comienzo de la reacción.

Durante la adición, durante el tiempo de agitación adicional o ambos, la mezcla de reacción puede mantenerse a una temperatura específica o mantenerse dentro de un intervalo de temperaturas. La mezcla de reacción puede mantenerse a -80 °C, -70 °C, -60 °C, -50 °C, -40 °C, -30 °C, -20 °C, -10 °C, 0 °C, 10 °C, 20 °C, 30 °C, 40 °C, 50 °C, 60 °C, 70 °C, 80 °C, 90 °C, 100 °C, 110 °C o aproximadamente 120 °C. Estos valores pueden usarse para definir un intervalo, tal como aproximadamente -40 °C a aproximadamente 40 °C, o aproximadamente -35 °C a aproximadamente -25 °C, o aproximadamente -0 °C a aproximadamente 50 °C.

La reacción entre los compuestos de fórmula (III) y de fórmula (II) puede llevarse a cabo en presencia de un prótico o catalizador ácido de Lewis. El ácido prótico puede ser un ácido alquil sulfónico o un ácido aril sulfónico en donde el grupo alquilo puede ser un alquilo C_1 - C_{10} y el grupo arilo puede ser un fenilo. El ácido prótico puede ser un ácido alquil fenil sulfónico o ácido fluoro sulfónico o ácido hidrohálico donde el halógeno es F, Cl, Br o I. En una realización, el ácido prótico es ácido p-tolueno sulfónico, ácido acético, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, triflato de escandio, ácido oxálico, ácido benzoico, ácido fosfórico, ácido fórmico o combinaciones de estos.

El catalizador ácido de Lewis puede ser de la fórmula general MY en donde M puede ser boro, aluminio, escandio, titanio, itrio, circonio, lantano, litio, hafnio o zinc e Y puede ser F, Cl, Br, I, trifluoroacetato (triflato), alcóxido o combinaciones de estos. El catalizador ácido de Lewis puede seleccionarse del grupo que consiste en triflato de zinc, triflato de iterbio, triflato de itrio, triflato de escandio y combinaciones de estos. En una realización, el catalizador ácido de Lewis es un triflato, tal como triflato de zinc o triflato de escandio.

- La cantidad del prótico o catalizador ácido de Lewis, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico, en la reacción entre los compuestos de fórmula (III) y fórmula (II) puede ser aproximadamente 0,5 % en moles, 1 % en moles, 2 % en moles, 3 % en moles, 4 % en moles, 5 % en moles, 6 % en moles, 7 % en moles, 8 % en moles, 9 % en moles, 10 % en moles, 20 % en moles, 30 % en moles, 40 % en moles, 50 % en moles, 60 % en moles, 70 % en moles, 80 % en moles, 90 % en moles, 100 % en moles, o aproximadamente 120 % en moles con respecto al compuesto de fórmula (II). Estos valores pueden usarse para definir un intervalo, tal como aproximadamente 4 % en moles a aproximadamente 6 % en moles, 20 % en moles a aproximadamente 80 % en moles, o aproximadamente 40 % en moles a aproximadamente 60 % en moles.
- La reacción entre los compuestos de fórmula (III) y la fórmula (II) puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico. El disolvente orgánico puede ser aprótico. El disolvente orgánico puede seleccionarse del grupo que consiste en cloruro de metileno, cloroformo, tricloroetileno, bromuro de metileno, bromoformo, hexano, heptano, tolueno, xileno y combinaciones de estos.
- El compuesto de fórmula (IV) puede ciclarse para formar un compuesto de fórmula (V) en presencia de un catalizador ácido de Lewis, ácido prótico o combinaciones de estos.
- El catalizador de ácido de Lewis puede ser de la fórmula general MY en donde M puede ser boro, aluminio, escandio, titanio, itrio, circonio, lantano, litio, hafnio o zinc, e Y puede ser F, Cl, Br, I, trifluoroacetato (triflato), alcóxido o combinaciones de estos. El catalizador ácido de Lewis puede seleccionarse del grupo que consiste en triflato de zinc, triflato de iterbio, triflato de itrio, triflato de escandio y combinaciones de estos. En una realización, el catalizador ácido de Lewis es un triflato, tal como triflato de zinc o triflato de escandio.
- La cantidad de catalizador ácido de Lewis en la reacción de ciclación puede ser aproximadamente 0,5 % en moles, 1 % en moles, 2 % en moles, 5 % en moles, 10 % en moles, 20 % en moles, 30 % en moles, 40 % en moles, 50 % en moles, 60 % en moles, 70 % en moles, 80 % en moles, 90 % en moles, 100 % en moles, o aproximadamente 120 % en moles con respecto al compuesto de fórmula (IV). Estos valores pueden usarse para definir un intervalo, tal como aproximadamente 0,5 % en moles a aproximadamente 10 % en moles.
- La reacción de ciclación puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico o mezcla de disolventes orgánicos adecuadamente seleccionados. El disolvente orgánico puede seleccionarse del grupo que consiste en un hidrocarburo, hidrocarburo aromático, hidrocarburo halogenado, éter, éster, amida, nitrilo, carbonato, alcohol, dióxido de carbono y mezclas de estos. En una realización, el disolvente orgánico es diclorometano.
- La temperatura de la reacción de ciclación puede mantenerse a una temperatura específica o mantenerse dentro de un intervalo de temperaturas. La mezcla de reacción puede mantenerse a -40 °C, -30 °C, -20 °C, -10 °C, 0 °C, 10 °C, 20 °C, 30 °C, 40 °C, 50 °C, 60 °C, 70 °C, 80 °C, 90 °C, 100 °C, 110 °C o aproximadamente 120 °C. Estos valores pueden usarse para definir un intervalo, tal como aproximadamente -20 °C a aproximadamente 50 °C, o aproximadamente 0 °C a aproximadamente 30 °C.
- El compuesto de fórmula (V) puede hacerse reaccionar con un agente reductor para formar el compuesto de fórmula (I).
- El compuesto de fórmula (V) puede disolverse en un disolvente polar y puede tratarse con un agente reductor en presencia de una base para producir el compuesto de fórmula (I).
- El disolvente polar puede ser agua, alcohol o combinaciones de estos, por ejemplo, una mezcla de agua y alcohol. El alcohol puede seleccionarse de la lista que consiste en metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 2-metil-1-propanol y 2-metil-2-propanol. En una realización, el disolvente es metanol.
- Como se usa en la presente descripción, el término "agente reductor" se refiere a un agente que tiene la capacidad de añadir uno o más electrones a un átomo, ion o molécula. El agente reductor puede ser un compuesto que contiene azufre o Pd/C en presencia de hidrógeno. El compuesto que contiene azufre puede ser un agente reductor que contiene azufre que tiene la capacidad de reducir los enlaces C-X de un compuesto de fórmula (IV) a enlaces C-H.
- El compuesto que contiene azufre puede ser un ácido inorgánico o sal del mismo que contiene azufre, que incluye, por ejemplo, ácido sulfhídrico (H₂S), ácido sulfuroso (H₂SO₃), ácido tiosulfuroso (H₂SO₂O₂), ácido ditionato (H₂S₂O₄), ácido disulfuroso (H₂S₂O₅), ácido ditiónico (H₂S₂O₆), ácido tritiónico (H₂S₃O₆) y sus sales. La sal inorgánica que contiene azufre puede ser una sal de metal alcalino o una sal de metal alcalinotérreo. Por ejemplo, la sal puede ser un catión monovalente o divalente seleccionado de Li⁺, Na⁺, K⁺, Rb⁺, Cs⁺, Fr⁺, Be²⁺, Mg²⁺, Ca²⁺, Sr²⁺, Ba²⁺ o Ra²⁺. En una realización, la sal puede seleccionarse del grupo que consiste en Li⁺, Na⁺, K⁺, Mg²⁺, Ca²⁺ y combinaciones de estos.
- La sal inorgánica que contiene azufre puede, además, ser una sal de amonio (NH₄⁺) o una sal de amonio cuaternario. Por ejemplo, la sal de ácido inorgánico que contiene azufre puede ser una sal de amonio tetraalquilada, por ejemplo, una sal de amonio cuaternario sustituida con cuatro grupos alquilo. Los grupos alquilo pueden ser un C₁-C₁₈. Las sales de amonio tetraalquiladas pueden ser una sal de tetrametilamonio, una sal de tetraetilamonio, una sal de tetrapropilamonio, una sal de tetrabutilamonio, o combinaciones de estas.

El ácido inorgánico que contiene azufre o una sal del mismo puede, además, ser uno que se disocia en un ion bisulfito (HSO_3^-) y/o un ion sulfito (SO_3^{2-}) en la mezcla de reacción. El ácido sulfuroso (H_2SO_3) generalmente puede existir como una solución de SO_2 (comúnmente aproximadamente 6%) en agua. El pK_a del ácido sulfuroso (H_2SO_3) es aproximadamente 1,78 y su expresión de ionización es: $\text{H}_2\text{O} + \text{SO}_2 \rightleftharpoons \text{H}_2\text{SO}_3 \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HSO}_3^- \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{SO}_3^{2-}$

5 En una realización, el compuesto que contiene azufre es sulfito de sodio.

La cantidad de la relación molar del compuesto que contiene azufre al compuesto de fórmula (IV) en la mezcla de reacción de reducción puede ser aproximadamente 0,8:1, 1:1, 1, 5:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1 o mayor. Estos valores pueden definir un intervalo, tal como aproximadamente 2:1 a aproximadamente 4:1, o aproximadamente 2, 5:1 a aproximadamente 3, 5:1. En una realización, la relación es aproximadamente 3:1.

10 La base puede ser una base orgánica o inorgánica débil. En una realización, la base puede ser una base orgánica, por ejemplo, una amina terciaria. La base puede seleccionarse del grupo que consiste en trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, diisopropilmetilamina, N-metilmorfolina, trietanolamina y combinaciones de estas. En una realización, la base es trietilamina. En otra realización, la base puede ser una base inorgánica débil, por ejemplo, una sal de carbonato o bicarbonato. La base puede ser una sal de carbonato o bicarbonato seleccionada del grupo que consiste

15 en Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} y combinaciones de estos.

La cantidad de la relación molar de base al compuesto de fórmula (IV) en la mezcla de reacción de reducción puede ser aproximadamente 0:1, 1:1, 1, 5:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1 o mayor. Estos valores pueden definir un intervalo, tal como aproximadamente 3, 5:1 a aproximadamente 4, 5:1, o aproximadamente 4:1 a aproximadamente 6:1. En una realización, la relación es aproximadamente 4:1.

20 La reacción de reducción puede llevarse a cabo a una temperatura de reflujo, que incluye una temperatura elevada por alta presión, del disolvente o mezcla de disolventes durante aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 20, 24, 28, 30, 32, 36 o aproximadamente 48 horas; o cualquier cantidad de tiempo requerido para alcanzar un punto final deseado (en donde el punto final deseado puede determinarse, por ejemplo, mediante un porcentaje de conversión del material de partida o un material intermedio). En algunas realizaciones, la conversión del dihalógeno

25 en el mono-halógeno ocurre más rápido que la conversión del mono-halógeno en el producto completamente deshalogenado. Estos valores pueden definir un intervalo, tal como aproximadamente 10 a aproximadamente 30 horas. En una realización, la reacción de reducción puede llevarse a cabo a reflujo en una mezcla de metanol-agua con una duración de aproximadamente 16 horas a aproximadamente 24 horas, o de aproximadamente 20 a aproximadamente 28 horas.

30 La temperatura de reflujo puede ser de 20 °C, temperatura ambiente, 30 °C, 40 °C, 50 °C, 60 °C, 65 °C, 70 °C, 75 °C, 80 °C, 85 °C, 90 °C, 95 °C, 100 °C, 110 °C o aproximadamente 120 °C. Estos valores pueden usarse para definir un intervalo, tal como aproximadamente 20 °C a aproximadamente 100 °C, o aproximadamente RT a aproximadamente 50 °C, o aproximadamente 60 °C a aproximadamente 85 °C, o aproximadamente 72 °C a aproximadamente 76 °C. En algunas realizaciones, puede realizarse una destilación posterior. La destilación puede realizarse a las mismas

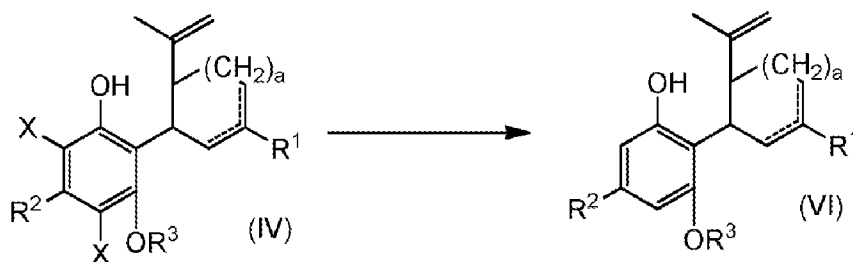
35 temperaturas enumeradas anteriormente, por ejemplo, 85 °C.

La presión de reflujo puede ser a presión atmosférica. En algunas realizaciones, el reflujo puede hacerse a una presión de aproximadamente 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, o aproximadamente 4000 mbar. Estos valores pueden usarse para definir un intervalo, tal como aproximadamente 900 a aproximadamente 3000 mbar.

40 Los productos de reacción, por ejemplo, los productos de la reacción de reducción de la presente descripción pueden purificarse adicionalmente por cromatografía, extracción a contracorriente, destilación o combinaciones de estos. Los productos de reacción de la presente descripción pueden purificarse, además, por cristalización.

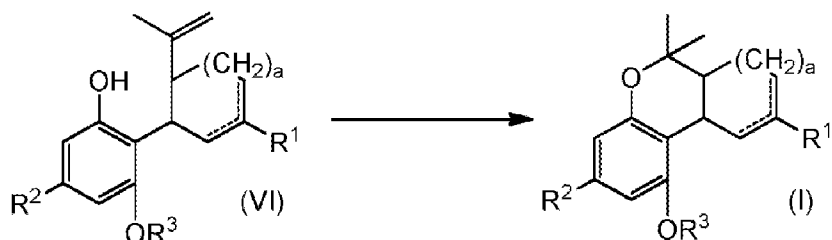
En otra realización, la presente descripción se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) que incluye hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) en presencia de un

45 prótico o primer catalizador ácido Lewis para formar un compuesto de fórmula (IV), como se describió anteriormente. El compuesto de fórmula (IV) puede hacerse reaccionar luego con un agente reductor para formar un compuesto de fórmula (VI).



El compuesto de fórmula (IV) puede disolverse en un disolvente polar y puede tratarse con un agente reductor en presencia de una base para producir el compuesto de fórmula (VI). La reacción de reducción, las condiciones, los componentes, los parámetros, etc. son similares a la reacción de un compuesto de fórmula (V) que reacciona con un agente reductor para formar el compuesto de fórmula (I), como se describió anteriormente.

- 5 El compuesto de fórmula (VI) puede hacerse reaccionar luego con un segundo catalizador ácido de Lewis para formar el compuesto de fórmula (I).



- 10 La reacción de ciclación, las condiciones, los componentes, los parámetros, etc. son similares a la reacción de ciclación de un compuesto de fórmula (IV) en presencia de un catalizador ácido de Lewis para formar un compuesto de fórmula (V), como se describió anteriormente.

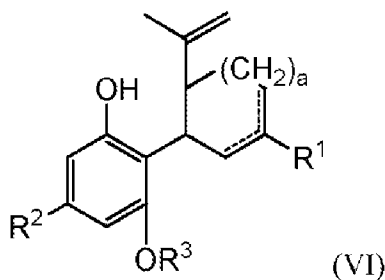
- En una realización, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (II) que es un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, en donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en Br, F, I y Cl, particularmente ambos grupos sustituyentes X son iguales y se seleccionan del grupo que consiste en Br, F, I y Cl, más particularmente Br F o Cl, o más particularmente Br o F, o incluso más particularmente Br, se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (III), que es un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, en donde R⁰ es H o un grupo saliente seleccionado adecuadamente tal como OH, Cl, Br, F, I, tosilato, mesilato, acetato y similares, particularmente OH, en presencia de un prótico o catalizador ácido de Lewis adecuadamente seleccionado, por ejemplo ácido p-toluenosulfónico. La reacción puede ocurrir en un disolvente o mezcla de disolventes adecuadamente seleccionados, por ejemplo, cloruro de metileno. La reacción puede formar un compuesto de fórmula (IV).

- El compuesto de fórmula (IV) puede hacerse reaccionar para eliminar los grupos sustituyentes X, más particularmente, el compuesto de fórmula (IV) puede hacerse reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado, por ejemplo, sulfito de sodio. La reacción puede ocurrir en un disolvente polar o una mezcla de disolventes polares adecuadamente seleccionados, por ejemplo, metanol o una mezcla de metanol y agua. La reacción puede formar un compuesto de fórmula (VI).

- El compuesto de fórmula (VI) puede ciclarse al hacerlo reaccionar con un segundo catalizador ácido de Lewis Adecuadamente seleccionado, por ejemplo, BF₃, en un disolvente o mezcla de disolventes adecuadamente seleccionados, por ejemplo, cloruro de metileno. La reacción de ciclación puede formar un compuesto de fórmula (I).

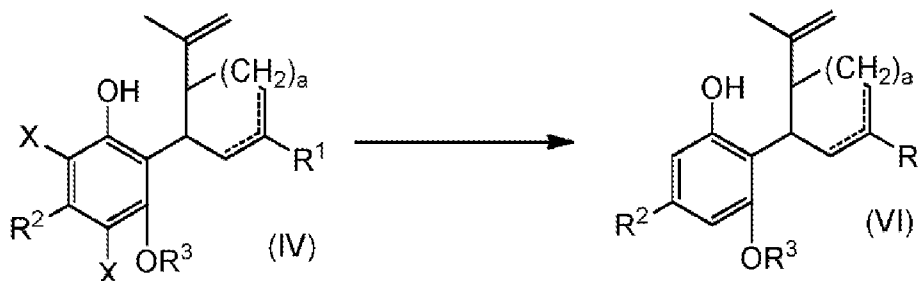
- En diferentes realizaciones, los procesos de la presente descripción pueden usarse para formar compuestos de diversas fórmulas, siempre que el primero, el segundo o ambos catalizadores ácidos de Lewis no sean un catalizador ácido de Lewis de organoaluminio.

En otra realización, la presente descripción se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (VI)



- 35 en donde un, R¹, R², R³ y ----- se definieron anteriormente, a menos que se especifique de otra manera a continuación, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de este. El proceso incluye hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II), en donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en Br, F, I y Cl, con un compuesto de fórmula (III) en donde R⁰ es H u OH (o como se defina de otra manera en la presente descripción)

en presencia de un prótico primer catalizador ácido de Lewis o para formar un compuesto de fórmula (IV), como se describió anteriormente. El compuesto de fórmula (IV) puede hacerse reaccionar luego con un agente reductor para formar un compuesto de fórmula (VI).



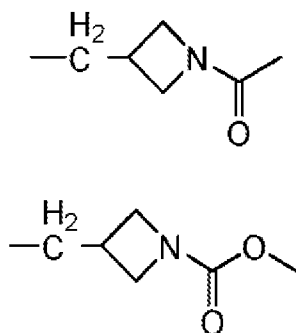
- 5 El compuesto de fórmula (IV) puede disolverse en un disolvente polar y puede tratarse con un agente reductor en presencia de una base para producir el compuesto de fórmula (VI). La reacción de reducción, las condiciones, los componentes, los parámetros, etc. son similares a la reacción de un compuesto de fórmula (V) que reacciona con un agente reductor para formar el compuesto de fórmula (I), como se describió anteriormente.

En una realización, "a" puede ser 0, 1 o 2. En particular, "a" puede ser 1 o 2. Más en particular, "a" puede ser 1.

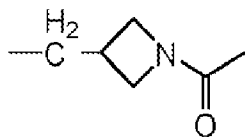
- 10 En otra realización, R¹ puede ser alquilo C₁₋₁₂ o alquenilo C₁₋₁₂. En particular, R¹ puede ser alquilo C₁₋₄. Más en particular, R¹ puede ser un grupo metilo.

En otra realización, R² puede ser un alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido con un cicloalquilo o heterociclo. El cicloalquilo o heterociclo sustituido puede estar opcionalmente sustituido con un grupo -COOH, -C(O)-alquilo C₁₋₄ o -C(O)O-alquilo C₁₋₄. En particular, R² puede ser un grupo metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, 2-metiloctan-2-ilo o

15



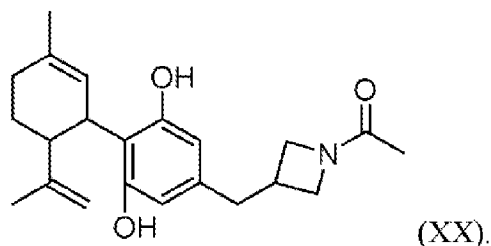
En una realización, R² puede ser un grupo n-propilo. En otra realización, R² puede ser un grupo n-pentilo. En otra realización, R² puede ser



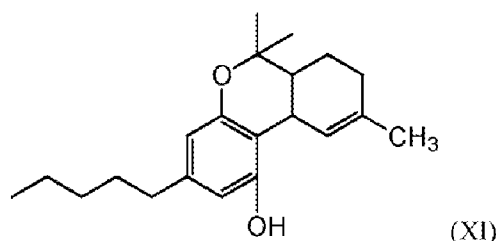
- 20 En otra realización, R³ puede ser hidrógeno o un alquilo C₁₋₄. En particular, R³ puede ser un hidrógeno o un grupo metilo. Más particularmente, R³ puede ser hidrógeno.

Aún en otra realización, "a" puede ser 1, R¹ puede ser un grupo metilo, R² puede ser un grupo n-propilo o n-pentilo y R³ puede ser hidrógeno.

Los ejemplos de compuestos de fórmula (VI) incluyen cannabidiol, cannabidivarina y

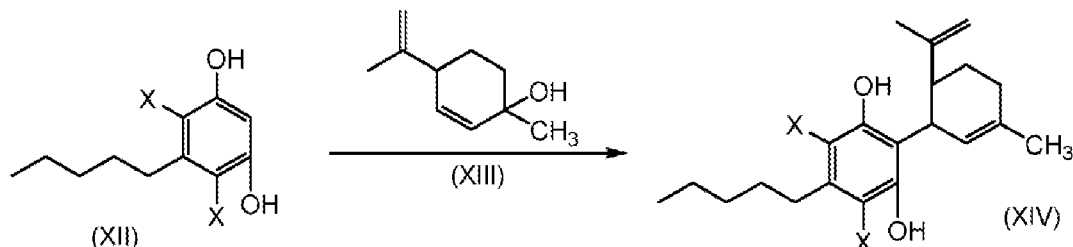


En otra realización, la presente descripción se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (XI) (delta-9-tetrahidrocannabidiol)



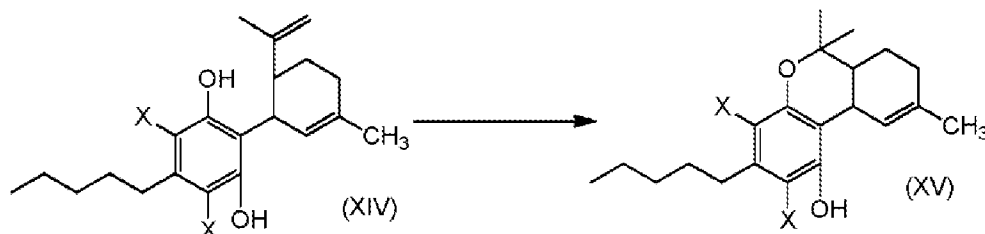
o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo;

el proceso puede incluir hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XII), en donde cada X se selecciona independientemente de Br, F, I o Cl, con un compuesto de fórmula (XIII) (mentadienol) en presencia de un prótico o primer catalizador ácido de Lewis para formar un compuesto de fórmula (XIV).



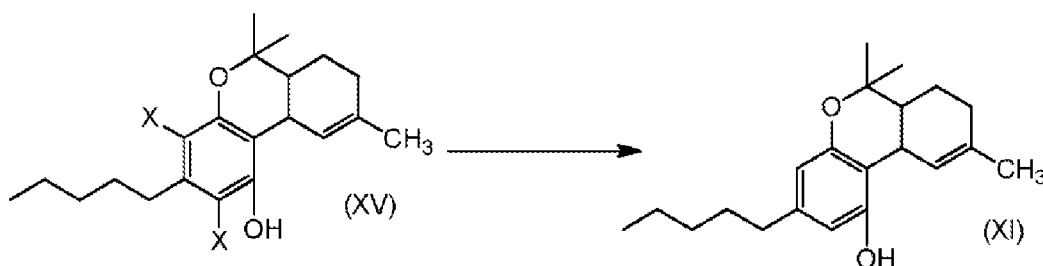
La reacción, las condiciones, los componentes, los parámetros, etc. de la reacción de fórmula (XII) con un compuesto de fórmula (XIII) en presencia de un prótico o primer catalizador ácido de Lewis para formar un compuesto de fórmula (XIV) son similares a la reacción de un compuesto de fórmula (II) que reacciona con un compuesto de fórmula (III) para formar el compuesto de fórmula (IV), como se describió anteriormente.

El compuesto de fórmula (XIV) puede ciclarse al hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIV) con un segundo catalizador ácido de Lewis para formar un compuesto de fórmula (XV).



La reacción de ciclación, las condiciones, los componentes, los parámetros, etc. de la reacción de fórmula (XIV) con un segundo catalizador ácido de Lewis para formar un compuesto de fórmula (XV) son similares a la reacción de ciclación de un compuesto de fórmula (IV) en presencia de un catalizador ácido de Lewis para formar un compuesto de fórmula (V), como se describió anteriormente.

El compuesto de fórmula (XV) puede hacerse reaccionar luego con un agente reductor para formar el compuesto de fórmula (XI).



El compuesto de fórmula (XV) puede disolverse en un disolvente polar y puede tratarse con un agente reductor en presencia de una base para producir el compuesto de fórmula (XI). La reacción de reducción, las condiciones, los componentes, los parámetros, etc. de fórmula (XV) con un agente reductor para formar un compuesto de fórmula (XI) son similares a la reacción de un compuesto de fórmula (V) que reacciona con un agente reductor para formar el compuesto de fórmula (I), como se describió anteriormente.

En una realización, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XII), que es un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, en donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en Br, F, I y Cl; particularmente ambos grupos sustituyentes X son iguales y se seleccionan del grupo que consiste en Br, F, I y Cl, más particularmente Br, F o Cl, o más particularmente Br o F, o incluso más particularmente Br, pueden hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula (XIII) adecuadamente sustituido, que es un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, en donde R⁰ es H o un grupo saliente adecuadamente seleccionado tal como OH, Cl, Br, F, I, tosilato, mesilato, acetato y similares, particularmente OH, en presencia de un prótico o catalizador ácido de Lewis adecuadamente seleccionado, por ejemplo ácido p-toluenosulfónico. La reacción puede ocurrir en un disolvente o mezcla de disolventes adecuadamente seleccionados, por ejemplo, cloruro de metileno. La reacción puede formar un compuesto de fórmula (XIV).

El compuesto de fórmula (XIV) puede ciclarse luego al hacerlo reaccionar con un segundo catalizador ácido de Lewis adecuadamente seleccionado, por ejemplo, BF₃, en un disolvente o mezcla de disolventes adecuadamente seleccionado, por ejemplo, cloruro de metileno. La reacción de ciclación puede formar un compuesto de fórmula (XV).

El compuesto de fórmula (XV) puede hacerse reaccionar para eliminar los grupos sustituyentes X, más particularmente, el compuesto de fórmula (XV) puede hacerse reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado, por ejemplo, sulfito de sodio; en un disolvente o mezcla de disolventes adecuadamente seleccionados, por ejemplo, metanol o una mezcla de metanol y agua. La reacción puede formar el compuesto de fórmula (XI).

Algunos de los compuestos descritos pueden existir en diversas formas estereoisoméricas. Los estereoisómeros son compuestos que difieren solo en su disposición espacial. Los enantiómeros son pares de estereoisómeros cuyas imágenes especulares no son superponibles, más comúnmente porque contienen un átomo de carbono sustituido asimétricamente que actúa como un centro quiral. "Enantiómero" significa uno de un par de moléculas que son imágenes especulares entre sí y no son superponibles. Los diastereómeros son estereoisómeros que contienen dos o más átomos de carbono asimétricamente sustituidos. "R" y "S" representan la configuración de sustituyentes alrededor de uno o más átomos de carbono quirales.

"Racemato" o "mezcla racémica" significa un compuesto de cantidades equimolares de dos enantiómeros, en donde tales mezclas no exhiben actividad óptica, es decir, no rotan el plano de la luz polarizada.

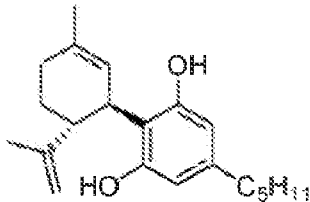
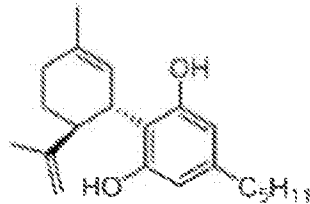
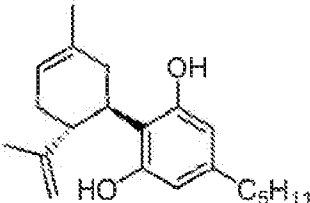
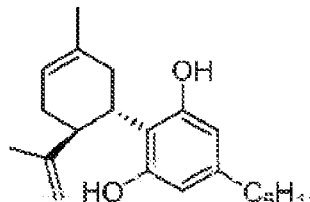
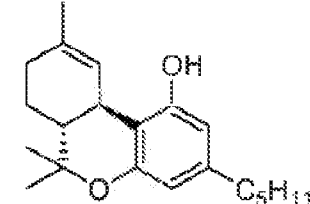
Los compuestos de la presente descripción pueden prepararse como enantiómeros individuales mediante síntesis enantioespecífica o resolverse a partir de una mezcla enriquecida enantioméricamente. Cuando la estereoquímica de un compuesto descrito se nombra o se representa, el estereoisómero nombrado o representado puede ser al menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % o 99,9 % en peso puro con respecto a todos los otros estereoisómeros. El porcentaje en peso puro con respecto a todos los otros estereoisómeros es la relación del peso de un estereoisómero sobre el peso de los otros estereoisómeros. Cuando se nombra o se representa un solo enantiómero, el enantiómero representado o nombrado es al menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % o 99,9 % en peso ópticamente puro. El porcentaje de pureza óptica en peso es la relación del peso del enantiómero sobre el peso del enantiómero más el peso de su isómero óptico.

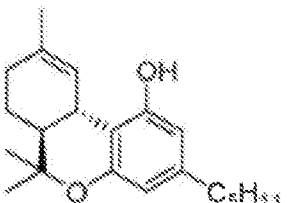
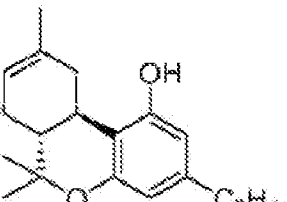
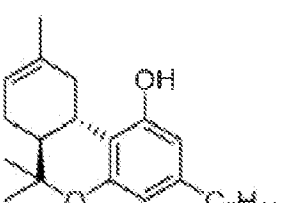
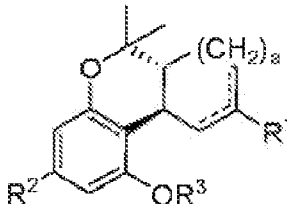
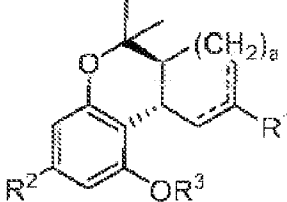
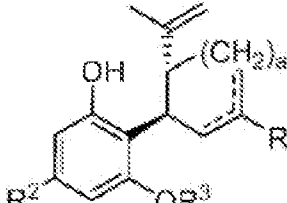
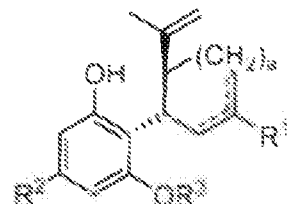
En otra realización, la presente descripción puede producir los compuestos de interés, por ejemplo, compuestos de fórmula (I), (VI), (XI), (XVI), etc., en alta estereoespecificidad, a partir de los materiales de partida, por ejemplo, compuestos de fórmula (II), etc. La estereoespecificidad de los procesos de la presente descripción puede ser mayor que aproximadamente 60 % ee, 75 % ee, 80 % ee, 85 % ee, 90 % ee, 95 % ee, 97 % ee, 98 % ee, 99 % ee. Estos valores pueden definir un intervalo, tal como aproximadamente 90 % ee y aproximadamente 99 % ee.

Los compuestos que pueden producirse mediante el proceso de la presente descripción pueden incluir (-)-transcannabidiol, (-)-trans- Δ -9-tetrahidrocannabinol, (-)-ácido transcannabidiólico, (-)-ácido trans- Δ -9-tetrahidrocannabinólico, compuestos intermedios de estos, compuestos derivados de estos, así como el enantiómero

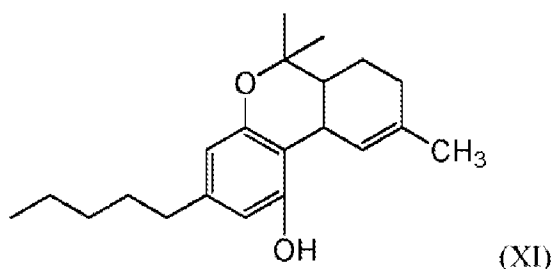
(+) correspondiente, y racematos.

La siguiente tabla enumera algunos de estos compuestos.

	Estructura	Nombre químico (IUPAC)
(-)-CBD		(1'R,2'R)-5'-metil-4-pentil-2'-(prop-1-en-2-il)-1',2',3',4'-tetrahidro- [1,1'-bifenil]-2,6-diol
(+)-CBD		(1'S,2'S)-5'-metil-4-pentil-2'-(prop-1-en-2-il)-1',2',3',4'-tetrahidro- [1,1'-bifenil]-2,6-diol
(-)-Δ6-CBD		(1'R,2'R)-5'-metil-4-pentil-2'-(prop-1-en-2-il)-1',2',3',6'-tetrahidro- [1,1'-bifenil]-2,6-diol
(+)-Δ6-CBD		(1'S,2'S)-5'-metil-4-pentil-2'-(prop-1-en-2-il)-1',2',3',6'-tetrahidro- [1,1'-bifenil]-2,6-diol
(-)-Δ9-THC		(6aR,10aR)-6,6,9-trimetil-3-pentil-6a,7,8,10a-tetrahidro-6H-benzo[c]cromen-1-ol

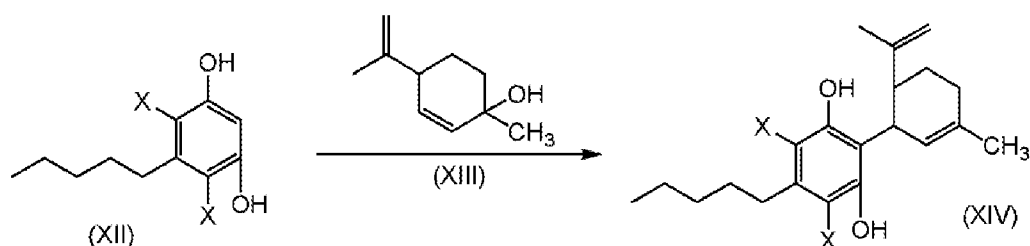
(+)-Δ ⁹ -THC		(6aS, 10aS)-6,6,9-trimetil-3-pentil-6a,7,8,10a-tetrahidro-6H-benzo[c]cromen-1-ol
(-)-Δ ⁸ -THC		(6aR, 10aR)-6,6,9-trimetil-3-pentil-6a,7,10,10a-tetrahidro-6H-benzo[c]cromen-1-ol
(+)-Δ ⁸ -THC		(6aS, 10aS)-6,6,9-trimetil-3-pentil-6a,7,10,10a-tetrahidro-6H-benzo[c]cromen-1-ol
(-)-(I)		
(+)-(I)		
(-)-(VI)		
(+)-(VI)		

En otra realización, la presente descripción se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (XI) (delta-9-tetrahidrocannabinol)



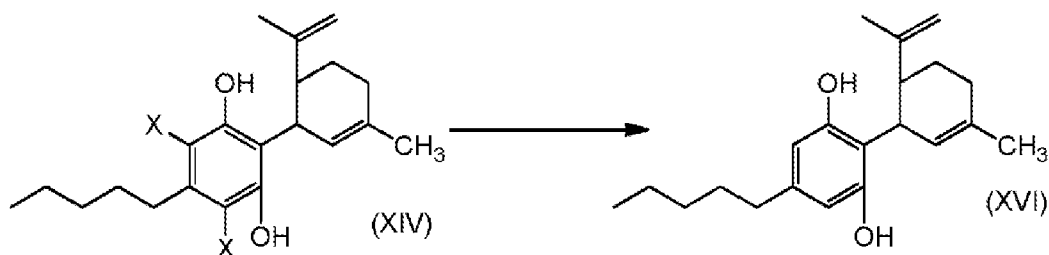
o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo;

- 5 el proceso puede incluir hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XII), en donde cada X se selecciona independientemente de Br, F, I o Cl, con un compuesto de fórmula (XIII) (mentadienol) en presencia de un prótico o primer catalizador ácido de Lewis para formar un compuesto de fórmula (XIV).



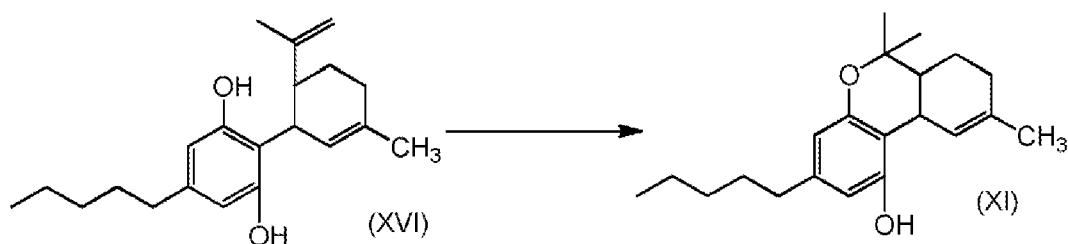
- 10 La reacción, las condiciones, los componentes, los parámetros, etc. de la reacción de fórmula (XII) con un compuesto de fórmula (XIII) en presencia de un prótico o primer catalizador ácido de Lewis para formar un compuesto de fórmula (XIV) son similares a la reacción de un compuesto de fórmula (II) que reacciona con un compuesto de fórmula (III) para formar el compuesto de fórmula (IV), como se describió anteriormente.

El compuesto de fórmula (XIV) puede hacerse reaccionar luego con un agente reductor para formar el compuesto de fórmula (XVI).



- 15 El compuesto de fórmula (XIV) puede disolverse en un disolvente polar y puede tratarse con un agente reductor en presencia de una base para producir el compuesto de fórmula (XVI). La reacción de reducción, condiciones, componentes, parámetros, etc. de fórmula (XIV) con un agente reductor para formar un compuesto de fórmula (XVI) son similares a la reacción de un compuesto de fórmula (V) que reacciona con un agente reductor para formar el compuesto de fórmula (I), como se describió anteriormente.
- 20

El compuesto de fórmula (XVI) puede ciclarse luego al hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XVI) con un segundo catalizador ácido de Lewis para formar un compuesto de fórmula (XI).



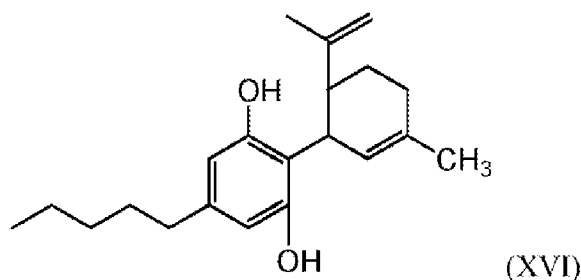
La reacción de ciclación, las condiciones, los componentes, los parámetros, etc. de la reacción de fórmula (XVI) con un segundo catalizador ácido de Lewis para formar un compuesto de fórmula (XI) son similares a la reacción de ciclación de n compuesto de fórmula (IV) en presencia de un catalizador ácido de Lewis para formar un compuesto de fórmula (V), como se describió anteriormente.

En otra realización, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XII), que es un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, en donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en Br, F, I y Cl; particularmente ambos grupos sustituyentes X son iguales y se seleccionan del grupo que consiste en Br, F, I y Cl, más particularmente Br, F o Cl, o más particularmente Br o F, o incluso más particularmente Br, se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XIII), que es un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, en donde R⁰ es H o un grupo saliente adecuadamente seleccionado tal como OH, Cl, Br, F, I, tosilato, mesilato, acetato y similares, preferentemente OH, en presencia de un prótico o catalizador ácido de Lewis adecuadamente seleccionado, por ejemplo ácido p-toluenosulfónico. La reacción puede ocurrir en un disolvente o mezcla de disolventes adecuadamente seleccionados, por ejemplo, cloruro de metileno. La reacción puede formar un compuesto de fórmula (XIV).

El compuesto de fórmula (XIV) puede hacerse reaccionar para eliminar los grupos sustituyentes X, más particularmente, el compuesto de fórmula (XIV) puede hacerse reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado, por ejemplo, sulfito de sodio. La reacción puede ocurrir en un disolvente o mezcla de disolventes adecuadamente seleccionados, por ejemplo, metanol o una mezcla de metanol y agua. La reacción puede formar un compuesto de fórmula (XVI).

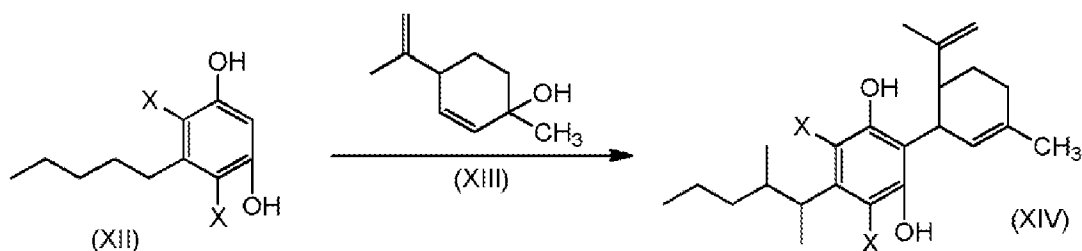
El compuesto de fórmula (XVI) puede ciclarse al hacer reaccionar con un segundo catalizador ácido de Lewis adecuadamente seleccionado, por ejemplo, BF₃, en un disolvente o mezcla de disolvente adecuadamente seleccionado, por ejemplo, cloruro de metileno. La reacción de ciclación puede formar el compuesto de fórmula (XI).

En otra realización, la presente descripción se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (XVI) (cannabidiol)



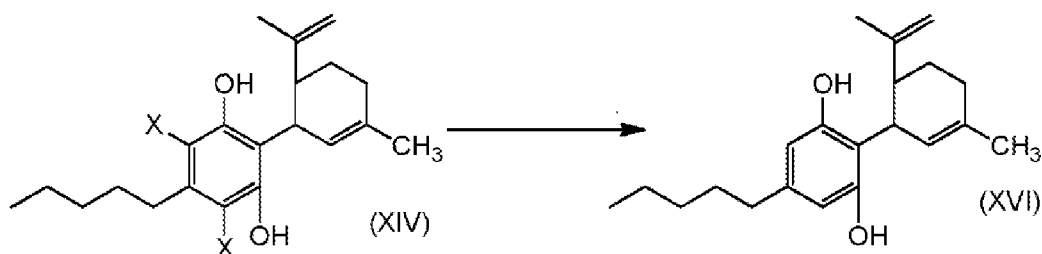
o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo;

el proceso puede incluir hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XII), en donde cada X se selecciona independientemente de Br, F, I o Cl, con un compuesto de fórmula (XIII) (mentadienol) en presencia de un prótico o primer catalizador ácido de Lewis para formar un compuesto de fórmula (XIV).



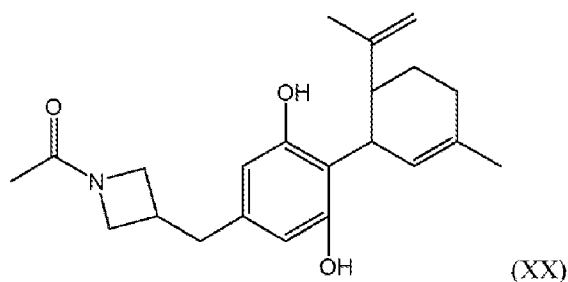
5 La reacción, las condiciones, los componentes, los parámetros, etc. de la reacción de fórmula (XII) con un compuesto de fórmula (XIII) en presencia de un prótico o primer catalizador ácido de Lewis para formar un compuesto de fórmula (XIV) son similares a la reacción de un compuesto de fórmula (II) que reacciona con un compuesto de fórmula (III) para formar el compuesto de fórmula (IV), como se describió anteriormente.

El compuesto de fórmula (XIV) puede hacerse reaccionar luego con un agente reductor para formar el compuesto de fórmula (XVI).

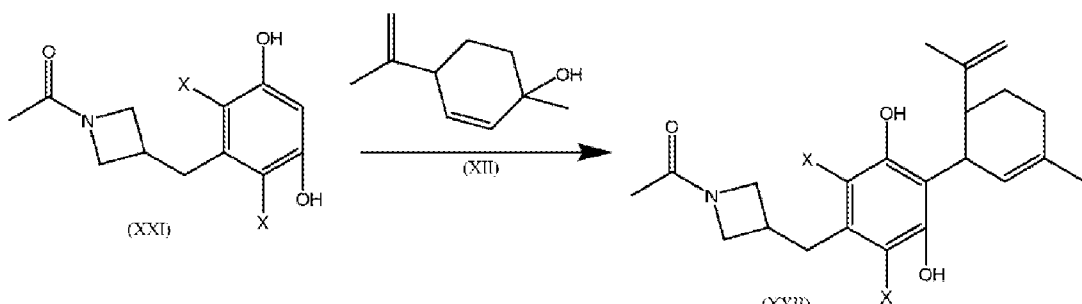


10 El compuesto de fórmula (XIV) puede disolverse en un disolvente polar y puede tratarse con un agente reductor en presencia de una base para producir el compuesto de fórmula (XVI). La reacción de reducción, las condiciones, los componentes, los parámetros, etc. son similares a la reacción de un compuesto de fórmula (V) que reacciona con un agente reductor para formar el compuesto de fórmula (I), como se describió anteriormente.

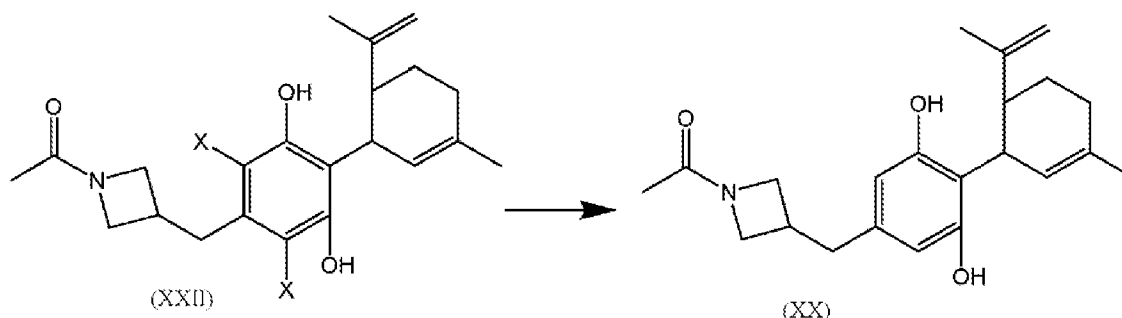
En otra realización, la presente descripción se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (XX)



15 o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de este, el proceso puede incluir hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXI), en donde cada X se selecciona independientemente de Br, F, I o Cl, con un compuesto de fórmula (XIII) en presencia de un prótico o primer catalizador ácido de Lewis para formar un compuesto de fórmula (XXII); y



hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXII) con un agente reductor para formar el compuesto de fórmula (XX)



El compuesto de fórmula (XXII) puede disolverse en un disolvente polar y puede tratarse con un agente reductor en presencia de una base para producir el compuesto de fórmula (XX). La reacción de reducción, las condiciones, los componentes, los parámetros, etc. son similares a la reacción de un compuesto de fórmula (V) que reacciona con un agente reductor para formar el compuesto de fórmula (I), como se describió anteriormente.

La presente descripción puede producir los compuestos de interés, por ejemplo, compuestos de fórmula (I), (VI), (XI), (XVI), etc., con alto rendimiento, a partir de los materiales de partida, por ejemplo, compuestos de fórmula (II). El rendimiento del proceso de la presente descripción puede ser mayor que aproximadamente 60 %, 61 %, 62 %, 63 %, 64 %, 65 %, 66 %, 67 %, 68 %, 69 %, 70 %, 71 %, 72 %, 73 %, 74 %, 75 %, 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 %. Estos valores pueden definir un intervalo, tal como aproximadamente 60 % a aproximadamente 85 %, o aproximadamente 90 % a aproximadamente 99 %.

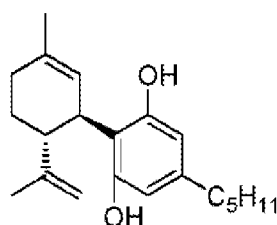
Cuando una cantidad, concentración u otro valor o parámetro se da como un intervalo, intervalo preferido o una lista de valores preferibles superiores y valores preferibles inferiores, debe entenderse que se revelan específicamente todos los intervalos formados a partir de cualquier par de cualquier límite superior de intervalo o valor preferido y cualquier límite de intervalo inferior o valor preferido, independientemente de si los intervalos se describen por separado. Cuando se enumera un intervalo de valores numéricos en la presente descripción, a menos que se indique de otra manera, el intervalo pretende incluir los puntos finales del mismo, y todos los enteros y fracciones dentro del intervalo. No se pretende que el alcance de la invención se limite a los valores específicos mencionados al definir un intervalo.

La presente invención se define adicionalmente en los siguientes Ejemplos. Debería entenderse que estos Ejemplos, aunque indican las realizaciones preferidas de la invención, se dan solo a modo de ilustración.

Ejemplos

Ejemplo 1 - Síntesis de Cannabidiol a partir de 4,6-dibromo-olivetol

Cannabidiol, o (1'R,2'R)-5'-metil-4"-pencil-2'-(prop-1-en-2-il)-1',2',3',4'-tetrahidro-[1,1"-bifenil]-2",6"-diol, se preparó de acuerdo con la presente descripción.



(Cannabidiol)

Bajo una atmósfera de N₂, se suspendieron 4,6-dibromo-olivetol (20,08 g, 59,40 mmol), sulfato de magnesio (20,00 g, 164,5 mmol, 2,77 equiv.) y monohidrato de ácido para tolueno sulfónico (5,76 g, 29,8 mmol, 0,50 equiv.) en CH₂Cl₂ (187,4 g) y se enfrió hasta entre aproximadamente -15 a -20 °C. A esta suspensión blanca se añadió una solución clara de mentadienol (11,72 g, 76,99 mmol, 1,30 equiv.) en CH₂Cl₂ (55,13 g) gota a gota durante 6 horas. Después de agitar durante toda la noche a -15 °C, la suspensión se inactivó con agua (200,6 g). Se añadió NaHCO₃ (5,01 g, 59,6 mmol, 1,00 equiv.) en porciones y la mezcla se agitó durante aproximadamente 10 a 30 min a temperatura ambiente. Las capas se separaron y la capa acuosa se volvió a extraer con CH₂Cl₂ (50,1 g). La capa orgánica se concentró hasta sequedad (al vacío).

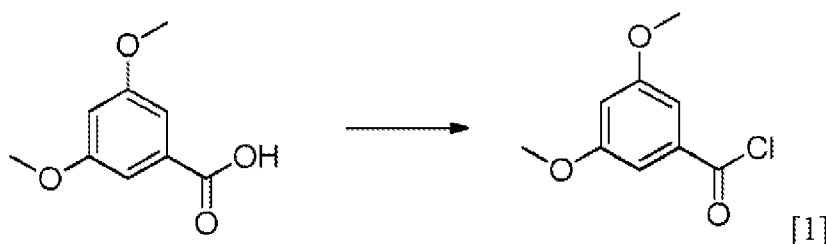
El aceite viscoso restante se disolvió en metanol (200 g). Esta solución se combinó con una solución de Na_2SO_3 (22,3 g, 177 mmol, 3 equiv.) en agua (200 g). A la suspensión blanca restante, se añadió N,N-dietiletanamina (29,9 g, 295 mmol, 5,00 equiv.) y la suspensión se calentó a reflujo y se agitó durante 20 horas. Después de volver a enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió gota a gota HCl concentrado (37 % en peso) (16,2 g, 164 mmol, 2,78 equiv.) dentro de 20 a 30 min a un valor de pH de 6,5 (a 20 °C). Luego se añadió N-heptano (80 g). La emulsión amarillenta se agitó durante aproximadamente 20 minutos a 30 °C. Las capas se separaron. La capa acuosa se volvió a extraer con n-heptano (50 g). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron hasta tener una relación de cannabidiol a n-heptano de 1:4. La solución se sembró y se enfrió a -15 °C durante aproximadamente 2 a 3 horas. El producto se aisló y se lavó con n-heptano.

- 10 El sólido blanco restante ($m = 16,0$ g) se redisolvió en n-heptano (64 g) a 40 °C, se enfrió hasta 0 °C y se agitó durante 1 a 2 h a 0 °C. El producto se aisló, se lavó con n-heptano y se secó al vacío a 40-50 °C. El polvo cristalino blanco obtenido ($m = 14,7$ g, 79 %) se analizó por UPLC con 99,96 de área %.

Ejemplo 2 - Variación de la longitud de la cadena (C_3H_7 y C_5H_{11})

- 15 Síntesis del análogo de C_3 -olivetol: Se sintetizó el análogo de C_3 -olivetol, a partir del ácido 3,5-dimetoxibenzoico disponible comercialmente como se muestra en la Figura 4. La síntesis de cloruro de 3,5-dimetoxibenzoilo [1] se ensayó primero en una escala de 1 g mediante el tratamiento de ácido 3,5-dimetoxibenzoico con 1,2 eq. de SOCl_2 en tolueno a 100 °C. La reacción se desarrolló suavemente y después de 1 hora, se observó una conversión completa en LC-MS. Los disolventes se evaporaron y el producto se separó dos veces con tolueno para eliminar el exceso de SOCl_2 para producir 1,15 g de [1] (rendimiento cuantitativo), que se usó como tal en experimentos adicionales. Se realizó la repetición de la reacción a una escala de 95 g y se produjo un segundo lote de [1] (110 g, rendimiento cuantitativo).

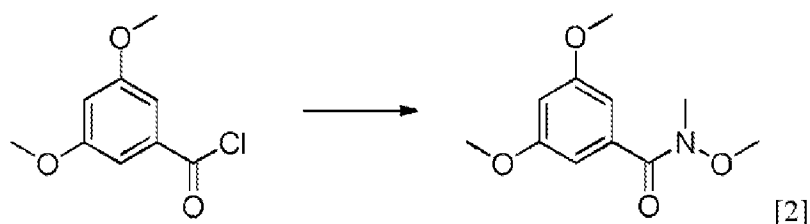
Síntesis de cloruro de 3,5-dimetoxibenzoilo [1]



- 25 A una suspensión de ácido 3,5-dimetoxibenzoico (95 g, 521 mmol) en tolueno (seco, 950 ml) se añadió cloruro de tionilo (74,4 g, 626 mmol, 45,4 ml) y una cantidad catalítica de DMF (0,2 ml). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 6 horas. Se formó una solución clara. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y todos los volátiles se evaporaron al vacío mediante el uso de un evaporador rotatorio. La mezcla se separó dos veces con tolueno nuevo (2x100 ml). Rendimiento: 110 g de un aceite marrón (105 % de rendimiento).

- 30 La preparación de N,3,5-trimetoxi-N-metilbenzamida [2] se investigó primero en una escala de 1,10 g. A una mezcla agitada de [1] (1,10 g) y N,O-dimetil-hidroxilamina HCl en DCM se le añadió trietilamina (3 eq.) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante el fin de semana. El análisis con LC-MS mostró una formación completa y limpia de [2]. El tratamiento acuoso produjo 0,95 g de un aceite marrón y el análisis posterior con $^1\text{H-NMR}$ confirmó la estructura. Se realizó la repetición a una escala de 110 g y se obtuvo un segundo lote de [2] (123 g, rendimiento cuantitativo).

- 35 Síntesis de N,3,5-trimetoxi-N-metilbenzamida [2]



- 40 A una mezcla fría (0 °C) de cloruro de 3,5-dimetoxibenzoilo (105 g, 523 mmol) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (61,3 g, 628 mmol) en diclorometano (1000 ml) se añadió lentamente trietilamina (159 g, 1570 mmol, 218 ml). Durante la adición, se formó una suspensión espesa (trietilamina HCl), lo que dificultó la agitación adecuada. Se añadió DCM adicional (200 ml) y la mezcla se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se lavó dos veces con salmuera

acuosa diluida al 50 % (2x500 ml) y se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄. Se evaporaron todos los volátiles al vacío mediante el uso de un evaporador rotatorio. Rendimiento: 122,5 g de un aceite marrón (104 % de rendimiento).

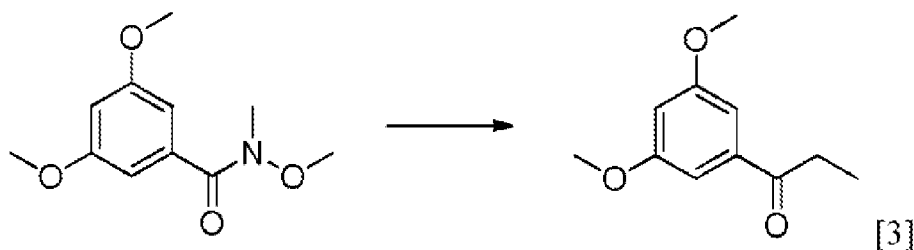
Con [2] disponible, se investigó la reacción de Grignard a 1-(3,5-dimetoxifenil)propan-1-ona [3] a una escala de 0,5 g. A 0 °C, se añadió gota a gota una solución de [2] en 2-Me-THF a una solución de bromuro de etilmagnesio en 2-Me-THF en 5 minutos. Después de 3 horas, LC-MS mostró la formación de dos nuevos productos principales (a 1,74 y 2,11 min), así como el material de partida restante (a 1,86 min). El pico a 2,11 minutos mostró la masa correcta para [3] mientras que el pico a 1,74 minutos mostró una masa de 196 en modo positivo en la traza de masa. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. El análisis posterior con LC-MS no mostró más conversión. El tratamiento acuoso produjo 1,15 g de un aceite marrón que se purificó por cromatografía en columna.

Todos los componentes se separaron y ambos productos recién formados se caracterizaron por LC-MS y ¹H-NMR. De esta manera, se obtuvo un lote de [3] (0,11 g de un aceite incoloro) y se confirmó la estructura. Del producto secundario desconocido, se aislaron 0,04 g como un sólido blanco. Tanto la masa observada en LC-MS como el espectro de ¹H-NMR indicaron que este compuesto era una amida. El espectro y la apariencia de ¹H-NMR están de acuerdo con la literatura (J. Am. Chem. Soc., 2014, 136, 6920-6928). La formación de este producto secundario puede explicarse por la desprotonación del grupo metoxi de la amida de Weinreb por el reactivo básico de Grignard, lo que conduce a la desmetoxilación.

Con todos los productos de reacción conocidos, se realizó la repetición a una escala de 0,36 g en donde la solución de [2] en 2-Me-THF se añadió gota a gota a una solución de bromuro de etilmagnesio (1,1 eq.) en 2-Me-THF a 0 °C. Después de agitar durante 2 horas, LC-MS mostró un patrón muy similar al experimento anterior con 47 área % [3], 24 área % de 3,5-dimetoxi-N-metilbenzamida y 27 área % restante de material de partida. Se añadió una segunda alícuota de bromuro de etilmagnesio (1,1 eq.) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante toda la noche. El análisis posterior con LC-MS mostró un consumo completo de [2] y la formación de una mezcla 1:1 de [3] y 3,5-dimetoxi-N-metilbenzamida. Desafortunadamente, la selectividad inicial hacia [3] observada en la muestra anterior no se encontró más.

La reacción de Grignard a [3] se continuó sin optimización adicional y para eliminar el producto secundario de amida formado por cromatografía en columna. Así, a una escala de 120 g, [2] se trató con bromuro de etilmagnesio a 0 °C. No se encontraron problemas y [3] se formó como se esperaba en una relación 59:36 con 3,5-dimetoxi-N-metilbenzamida. El tratamiento acuoso produjo 97 g de un aceite marrón que se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de sílice y heptano:acetato de etilo (4:1) como eluyente para producir 47 g de [3] como un aceite incoloro con un rendimiento del 45 %. El aceite cristalizó al dejarlo en reposo y el análisis con LC-MS mostró que la pureza fue 97 %.

Síntesis de 1-(3,5-dimetoxifenil) propan-1-ona [3]



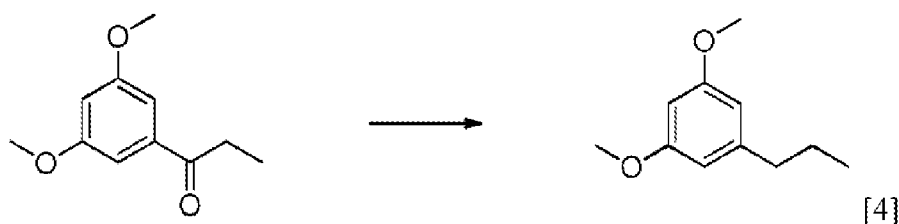
A una solución fría (0 °C) de N,3,5-trimetoxi-N-metilbenzamida (120 g, 533 mmol) en 2-Me-THF (1000 ml) se añadió lentamente una solución ca. 3,2 M de bromuro de etilmagnesio en 2-Me-THF (608 mmol, 190 ml) en 4 horas. Después de agitar durante 30 minutos adicionales, LC-MS mostró una conversión parcial. Lentamente se añadió una solución ca. 3,2 M de bromuro de etilmagnesio (64,0 mmol, 20 ml). La mezcla se agitó durante otros 30 minutos, luego se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en HCl 1M acuoso (800 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (250 ml), luego se secaron sobre Na₂SO₄. Todos los volátiles se evaporaron al vacío mediante el uso de un evaporador rotatorio. Rendimiento del producto sin purificar: 97 g de un aceite parduzco que contiene un sólido blanco. El producto aislado se purificó por cromatografía en columna de gravedad (sílice; eluyente: heptano/acetato de etilo = 4:1). Rendimiento: 47 g de un aceite incoloro (45 % de rendimiento). El aceite cristalizó espontáneamente tras reposar durante 2 días. LC-MS: pureza 98 %, [M + H]⁺ = 195.

Con este material disponible, se realizó una reducción Wolf-Kishner a 1,3-dimetoxi-5-propilbenceno [4] a una escala de 0,5 g. [3] se trató con 2 equivalentes de hidrazina en etanol a reflujo como se describió para este compuesto en J. Med. Chem., 1991, 34 (11), p 3310-3316. Después de 5 horas, con LC-MS se observó una conversión casi completa en el intermedio de imina deseado. Todos los volátiles se evaporaron mediante el uso de un evaporador rotatorio y el

aceite resultante se calentó a 230 °C en presencia de KOH (7,5 eq.) en la masa fundida. Después de calentar durante 1 hora, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente durante toda la noche. Al enfriar, se formó un sólido blanco (KOH) con un aceite ligeramente amarillo en la parte superior. Se analizó una muestra del aceite con LC-MS que mostró una conversión completa y formación exclusiva de [4].

El aceite se separó de los sólidos por decantación. El aceite se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa 1 M de HCl. Después de secar sobre Na₂SO₄ y evaporar los disolventes, se obtuvo un aceite amarillo (0,23 g, 49 %). El análisis con ¹H-NMR confirmó la estructura. Se realizó la repetición de la reacción a una escala de 46 g y se logró una conversión completa. Después del tratamiento acuoso, se obtuvo [4] como un aceite amarillo con un rendimiento moderado (21,1 g, 49 %) y una pureza aceptable (93 % de acuerdo con LC-MS) sin ninguna purificación adicional.

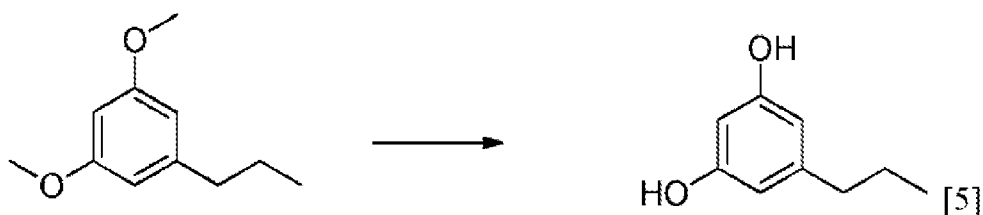
Compendio de 1,3-dimetoxi-5-propilbenceno [4]



Se calentó a reflujo una mezcla de 1-(3,5-dimetoxifenil)propan-1-ona (46 g, 237 mmol) y monohidrato de hidrazina (23,71 g 474 mmol, 23,07 ml) en etanol (2,5 ml) y se agitó durante 6 horas. Todos los volátiles se evaporaron al vacío mediante el uso de un evaporador rotatorio para producir un aceite amarillo. Se añadió hidróxido de potasio (100 g, 1776 mmol) y se calentó la mezcla resultante hasta 230 °C durante 30 minutos. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se disolvió en agua (250 ml) y luego se extrajo tres veces con éter dietílico (3x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y todos los volátiles se evaporaron al vacío mediante el uso de un evaporador rotatorio. Rendimiento: 21,1 g de un aceite amarillo (49 % de rendimiento). LC-MS: pureza 93 %, [M + H]⁺ = 181. ¹H-NMR δ (CDCl₃): 6,35 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 6,30 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 3,78 (s, 6H), 2,53 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,63 (sexteto, J = 7,4 Hz, 2H), 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Con [4] disponible, se realizó una reacción de prueba a escala de 0,5 g para la bis-desmetilación (basada en Molecules, 2014, 19, 13526-13540) mediante calentamiento de [4] en una masa fundida a 200 °C con piridina HCl durante 3 horas. Con LC-MS se observó una conversión completa y se encontró la masa deseada en la traza de MS. Después del tratamiento acuoso, se aisló 5-propilbenceno-1,3-diol [5] como un aceite amarillo con un rendimiento moderado (0,25 g, 59 %) pero con buena pureza (94 % de acuerdo con LC-MS) sin ningún tipo adicional de purificación. Se realizó la repetición a una escala de 21 g, pero la reacción no pudo completarse, al quedar el 11 % de [4] después de un calentamiento prolongado. Después del tratamiento acuoso, se obtuvo [5] (16,5 g) con una pureza de solo el 73% (de acuerdo con LC-MS). La purificación mediante el uso de un sistema automatizado de cromatografía Reveleris® (cartucho de sílice de 120 g, heptano:acetato de etilo como eluyente) produjo [5] como un aceite amarillo con un rendimiento moderado (11,6 g, 65 %) pero alta pureza (96 % de acuerdo con LC-MS). El aceite cristalizó espontáneamente al reposar. La estructura del [5], el análogo de C3-olivetol, se confirmó por ¹H-NMR. La preparación de un [5], el análogo de C3-olivetol, a partir del ácido 3,5-dimetoxibenzoico disponible comercialmente, se realizó con éxito.

Síntesis de 5-propilbenceno-1,3-diol [5]



Una mezcla de 1,3-dimetoxi-5-propilbenceno (21 g, 117 mmol) y clorhidrato de piridina (67,3 g, 583 mmol) se calentó a 200 °C durante 4 horas, luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo tres veces con éter dietílico (3x100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y todos los volátiles se evaporaron al vacío mediante el uso de un evaporador rotatorio. Rendimiento del producto sin purificar: 16,5 g de aceite marrón. El aceite marrón se purificó por cromatografía en columna (120 g de sílice; eluyente: heptano/acetato de etilo; gradiente: t = 0 min. 20 % de acetato de etilo, t = 35 min. 50 % de acetato de

etilo). Rendimiento: 11,6 g de un aceite amarillo (65 % de rendimiento). El aceite cristalizó lentamente al reposar. LC-MS: pureza 96 %, $[M + H] = 153$. $^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 6,25 (d, $J = 2,2$ Hz, 2H), 6,18 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,44 (ancho s, 2H), 2,45 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,58 (sexteto, $J = 7,4$ Hz, 2H), 0,91 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

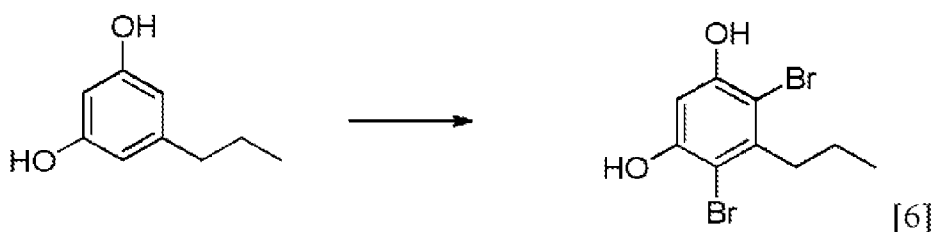
Ejemplo 3 - Generalidad de la protección dihalo al olivetol

- 5 Se investigó el uso de bromuro, cloruro y yoduro como proveedores de protección dihalo para el 5-propilbenceno-1,3-diol [5], el análogo de C3-olivetol.

Adición de bromuro como grupo de protección: La bromación de [5] hacia 4,6-dibromo-5-propilbenceno-1,3-diol [6] se realizó como se muestra en la Figura 5. A -30 °C, se trató una solución de 0,25 g de [5] en 6 ml de DCM con 2,0 eq. de bromo. Durante el enfriamiento de la solución inicial de material de partida, se había formado un aceite pegajoso en el fondo del matraz que dificultaba la agitación adecuada. Además, el bromo se añadió mediante el uso de una
10 jeringa. La baja temperatura dentro del matraz de reacción hizo que el bromo se solidificara en la aguja y lo bloqueó. En un experimento posterior, se usó un imán de agitación más grande y se añadió bromo como solución en DCM mediante el uso de un embudo de goteo en 10 minutos. Después de agitar durante 10 minutos adicionales, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa fría de tiosulfato de sodio. Se formó una capa turbia de DCM. La adición de acetato de etilo no eliminó la turbidez. La adición de éter dietílico dio como resultado dos capas transparentes. Las
15 capas se separaron, la fase acuosa se extrajo una vez con éter dietílico. Después de la evaporación de los disolventes, se obtuvo [6] como un sólido blanquecino con rendimiento moderado (0,40 g, 79 %) pero con buena pureza (94 %, de acuerdo con LC-MS). La masa de [6] se encontró, además, en la traza de masa sin que se detectara compuesto monobromo ni tribromo. La estructura se confirmó por $^1\text{H-NMR}$ y el análisis posterior con HMBC-NMR solo mostró interacciones entre el protón aromático y los carbonos aromáticos y no entre ninguno de los carbonos alifáticos, lo que
20 confirma la estructura.

La repetición de la bromación a escala de 1 g se realizó mediante el uso de un agitador mecánico superior. Después del tratamiento, se obtuvo una segunda cantidad de [6] con un rendimiento moderado (1,67 g, 82 %) y el análisis por LC-MS mostró que la pureza era del 93 %. La repetición a una escala de 10 g dio una conversión completa, pero se
25 observaron dos impurezas en el cromatograma LC-MS en cantidades mayores que en experimentos anteriores. No obstante, este material se utilizó como tal en el acoplamiento posterior con mentadienol hacia el compuesto [7].

Síntesis de 4,6-dibromo-5-propilbenceno-1,3-diol [6]



Una solución de 5-propilbenceno-1,3-diol (1 g, 6,57 mmol) en diclorometano (20 ml) se enfrió hasta -50 °C. Inicialmente, se formó una suspensión, pero tras un enfriamiento adicional, el material de partida precipitó como un
30 aceite pegajoso. Se añadió DCM adicional (~ 5 ml) para permitir una agitación adecuada. Luego, se añadió gota a gota una solución de bromo (2,111 g, 1,32 mmol, 0,679 ml) en diclorometano (20 ml) en 15 minutos mediante el uso de un embudo de dosificación y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos. La temperatura se mantuvo por debajo de -50 °C durante la reacción y la agitación posterior. La mezcla de reacción se vertió en una solución fría (0 °C) de tiosulfato de sodio (0,519 g, 3,29 mmol) en agua (20 ml) y se agitó vigorosamente hasta que desapareció
35 cualquier color de bromo. Durante la agitación, se formó una suspensión en la fase DCM. El sistema bifásico se extrajo con éter dietílico (50 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo una vez más con éter dietílico (50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y todos los volátiles se evaporaron a vacío mediante el uso de un evaporador rotatorio. Rendimiento: 1,67 g de sólidos blanquecinos (82 % de rendimiento). LC-MS: pureza
40 96 %, $[M + H] = 309$. $^1\text{H-NMR}$ δ (400 MHz, CDCl_3): 10,20 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 3,36 (s, 1H), 2,93-2,78 (m, 2H), 2,56-2,44 (m, 2H), 1,57-1,41 (m, 2H), 0,97 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

El acoplamiento con mentadienol hacia (1'R,2'R)-3,5-dibromo-5'-metil-2'-(prop-1-en-2-il)-4-propil-1',2',3',4'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2,6-diol [7] se ensayó primero a una escala de 1,6 g, antes de la reacción a escala de 10 g. [6] se trató con mentadienol (1,0 eq.) a -30 °C en presencia de MgSO_4 y ácido p-toluenosulfónico en DCM. La conversión en un
45 nuevo producto con la masa correcta se observó con LC-MS y mediante la adición de mentadienol adicional en dos porciones (0,25 y 0,125 equivalentes respectivamente), la reacción se llevó a su completamiento. Después del tratamiento acuoso posterior y la agitación en metanol para precipitar los productos secundarios, se aisló [7] como un aceite amarillo con rendimiento cuantitativo (2,36 g, 99 %). LC-MS indicó que la pureza fue 93 % y la estructura se confirmó con $^1\text{H-NMR}$.

Se realizó la repetición del acoplamiento con mentadienol a una escala de 10 g. La formación de un producto secundario desconocido se encontró en la etapa final de la reacción. Después del tratamiento acuoso y la posterior precipitación de productos secundarios en metanol, el producto aislado (22,7 g, 90 %) tenía una pureza de solo 63 % de acuerdo con LC-MS. El producto secundario desconocido que se investigó fue un intermedio que se forma a medida que la reacción avanza a través de un mecanismo de reordenamiento. El tratamiento con ácido p-toluenosulfónico se realizó para facilitar la conversión cuantitativa de este intermedio hacia [7]. Una muestra de 100 mg del lote se disolvió en DCM y se trató con 0,25 equivalentes de ácido p-toluenosulfónico a 0 °C. Después de agitar durante 4 horas, no se observó conversión con LC-MS. La mezcla se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. LC-MS no mostró conversión. El experimento se detuvo y la mezcla se descartó.

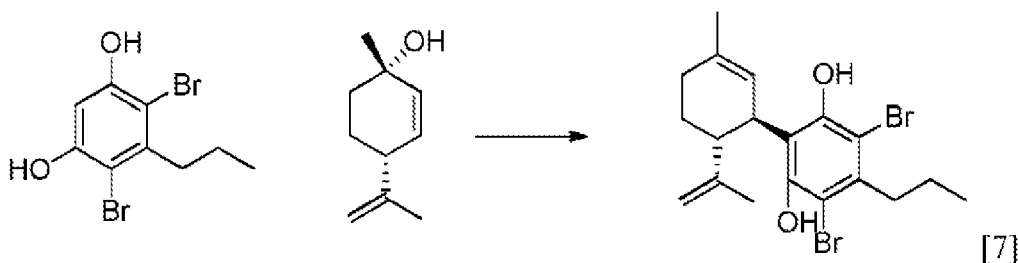
Para purificar aún más el material, se intentó la cromatografía en columna sobre sílice y con heptano/acetato de etilo como eluyente. No se logró la separación y solo se eliminó el material de base de esta manera. Todas las fracciones que contenían producto se recogieron nuevamente y se concentraron para producir 17 g de un aceite amarillo oscuro.

Una muestra (0,5 g) se sometió a cromatografía en columna de fase inversa (40 g, sílice C18) mediante el uso de un sistema Reveleris® y MeCN/agua (con ácido fórmico al 0,1 %) como eluyente. Se logró una separación suficiente de los dos componentes principales y se recogieron las fracciones que contenían el producto y se evaporaron todos los volátiles para producir 0,15 g de [7] como un aceite amarillo. El análisis posterior mostró que la pureza era del 99 %. Las fracciones que contenían el producto secundario desconocido se combinaron, además, y se concentraron, pero durante esta operación, el material se descompuso.

El lote completo de material se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de fase inversa en porciones de 1,5 g mediante el uso de una columna de sílice C18 de 120 g y MeCN/agua (con ácido fórmico al 0,1 %) como eluyente. De esta manera, se obtuvieron 7,7 g (30 %) de [7] como un aceite amarillo con una pureza del 99 % de acuerdo con LC-MS.

Las fracciones que contenían el producto secundario desconocido se combinaron y luego se liofilizaron para eliminar los disolventes y evitar la descomposición. Se obtuvieron 2,14 g de un sólido blanquecino. El análisis posterior con LC-MS mostró que este compuesto era 92 % con aproximadamente 7 % de [7] como la impureza principal. No se observó masa en la traza de masa. El análisis posterior con ¹H-NMR no fue concluyente. Se cree que esta molécula está compuesta por 1 molécula del dibromo-n-propilresorcinol y 2 moléculas del mentadienol. Después de exponerse al aire (después de la liofilización), el sólido se volvió púrpura oscuro en 1 hora.

Síntesis de (1'R,2'R)-3,5-dibromo-5'-metil-2'-(prop-1-en-2-il)-4-propil-1',2',3',4'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2,6-diol [7]



Una mezcla de 4,6-dibromo-5-propilbenceno-1,3-diol (1,67 g, 5,39 mmol), (1R,4R)-1-metil-4-(prop-1-en-2-il)ciclohex-2-enol (0,820 g, 5,39 mmol) y sulfato de magnesio (1,621 g, 13,47 mmol) en diclorometano (18 ml) se enfrió hasta -35 °C.

Luego, se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (0,512 g, 2,69 mmol) en una porción y la mezcla resultante se agitó a -35 °C. La reacción se controló con LC-MS y en el transcurso de 5 horas, se añadieron alícuotas adicionales de (1R,4R)-1-metil-4-(prop-1-en-2-il)ciclohex-2-enol (0,205 g, 1,347 mmol y 0,103 g, 0,673 mmol respectivamente) antes de permitir que la mezcla se caliente lentamente a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en una solución de fosfato de potasio dibásico (0,845 g, 4,85 mmol) en agua (18 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (18 ml) y las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases. Luego, todos los volátiles se evaporaron al vacío mediante el uso de un evaporador rotatorio. Rendimiento sin purificar: 2,951 g de un aceite amarillo. El aceite obtenido se disolvió en metanol (10 ml) y luego se agitó durante 1 hora a 0 °C. El sólido blanco se eliminó por filtración mediante el uso de un papel de filtro plegado y se desechó. El filtrado transparente se evaporó a sequedad (al vacío) mediante el uso de un evaporador rotatorio. Rendimiento: 2,36 g de aceite amarillo (99 % de rendimiento). LC-MS: pureza 93 %, masa no detectada debido a una pobre ionización del compuesto. ¹H-NMR δ (400 MHz, DMSO-d₆): 8,87-8,21 (m, 2H), 5,15 (s, 1H), 4,45 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,03 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,05-2,93 (m, 1H), 2,88-2,76 (m, 2H), 2,2-2,16 (m, 1H), 2,12-2,08 (m, 1H), 1,99-1,95 (m, 1H), 1,77-1,55 (m, 6H), 1,55-1,42 (m, 3H), 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Se realizó desbromación de [7] hacia (1'R,2'R)-5'-metil-2'-(prop-1-en-2-il)-4-propil-1',2',3',4'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2,6-diol [8], o el derivado C3-cannabidiol deseado, a una escala de 0,5 g. Una mezcla de [7], ácido L-ascórbico (0,15 eq.), sulfito de sodio (2,65 eq) y trietilamina en metanol/agua se calentó a 75 °C durante 18 horas. El análisis con LC-MS mostró una conversión completa, pero, además, mostró la formación de varios productos secundarios. Después del tratamiento acuoso, se obtuvo un aceite marrón con buen rendimiento (307 mg, 95 %) pero la pureza fue solo 73 %, de acuerdo con LC-MS. El aceite se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de un sistema Reveleris® para producir una fracción purificada (72 mg, 22 %) como un aceite amarillo claro marrón. El análisis de este material con LC-MS indicó que la pureza era 96 % y la estructura se confirmó mediante análisis con ¹H-NMR.

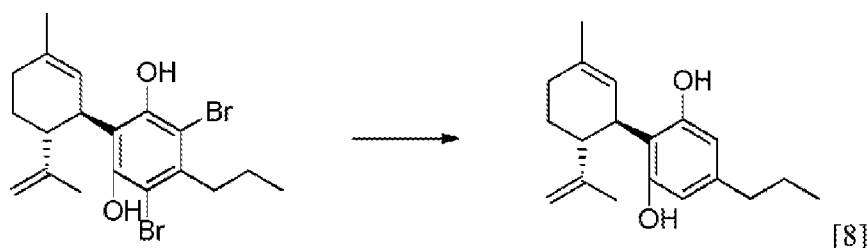
La repetición a una escala de 1,8 g inicialmente produjo 0,46 g de producto (39 %) como un aceite amarillo que se solidificó espontáneamente parcialmente. El análisis con LC-MS mostró que la pureza era 84 %. Investigaciones posteriores al procedimiento de elaboración mostraron que quedaba mucho producto en la fase acuosa, el cual, por lo tanto, se extrajo con DCM en lugar de heptano. Este tratamiento proporcionó una segunda cantidad de material (0,56 g, 48 %) como un aceite amarillo, con un rendimiento total de hasta el 87 %.

Ambas cantidades de [8] se combinaron y se hicieron intentos para cristalizar el producto a partir de heptano, mezclas de heptano/DCM, heptano/DIPE y metanol/agua. Ninguna de las cristalizaciones funcionó. Todo el material se recogió nuevamente y se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de un sistema Reveleris® para producir 0,58 g (50 %) de [8] como un aceite marrón claro, que solidificó espontáneamente al dejarlo reposar. El análisis con LC-MS confirmó la masa y mostró que la pureza era 97 %. La estructura se confirmó por ¹H-NMR. Se observaron señales amplias en la región aromática probablemente como resultado de la rotación obstaculizada alrededor del enlace C-C bencílico.

La repetición de la desbromación a una escala de 7 g se llevó a cabo a 40 °C durante 2 horas y la mezcla se analizó luego con LC-MS. En esta etapa se observó la eliminación parcial de un solo grupo bromuro. La temperatura se incrementó hasta 75 °C durante 1 hora, lo que dio como resultado una conversión casi completa del material de partida y la formación del compuesto monodesbromado. La mezcla se agitó a 75 °C durante un período más largo y se controló en el tiempo. Después de 16 horas, se logró una desbromación casi completa. La eliminación del segundo grupo de bromo fue más difícil que el primer grupo, pero se logró una conversión completa.

El tratamiento acuoso y la extracción con DCM produjeron 5,1 g de producto como un aceite amarillo que se solidificó espontáneamente parcialmente. Este material se purificó por cromatografía en columna para dar [8] (3,5 g, 78 %) como un aceite ligeramente amarillo que solidificó espontáneamente. El análisis con LC-MS mostró que la pureza era 99 % y se observó la masa correcta en la traza de masa. Un análisis posterior con ¹H-NMR confirmó la estructura y mostró la presencia de 6 % p/p de heptano. Los datos analíticos del compuesto preparado coincidieron con los datos obtenidos de una muestra comercial de referencia.

Síntesis de (1'R,2'R)-5'-metil-2'-(prop-1-en-2-il)-4-propil-1',2',3',4'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2,6-diol [8]



A una solución de (1'R,2'R)-3,5-dibromo-5'-metil-2'-(prop-1-en-2-il)-4-propil-1',2',3',4'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2,6-diol (1,8 g, 4,05 mmol) en metanol (15 ml) se le añadió una solución de sulfito de sodio (1,353 g, 10,74 mmol) y ácido L-ascórbico (0,107 g, 0,608 mmol) en agua (15 ml). Se formó una suspensión que más tarde formó un aceite pegajoso que dificultó la agitación adecuada. A la suspensión se le añadió trietilamina (1,476 g, 14,59 mmol, 2,028 ml) en una porción, lo que provocó que el aceite pegajoso se disolviera lo suficiente como para permitir una agitación adecuada. La mezcla resultante se calentó a 75 °C durante 18 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró parcialmente al vacío, mediante el uso de un evaporador rotatorio, para eliminar la mayor parte del metanol y los volátiles. El pH de la fase acuosa restante se ajustó a ~ 2 con ácido clorhídrico concentrado. Se añadió heptano (25 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Las capas se separaron, la fase orgánica se lavó con salmuera (25 ml) y luego se evaporó al vacío mediante el uso de un evaporador rotatorio. Rendimiento sin purificar: 0,46 g de aceite amarillo. El aceite se solidificó parcialmente espontáneamente. La fase acuosa restante se agitó con DCM (25 ml) durante 30 minutos. Las capas se separaron, la fase orgánica se lavó con salmuera (25 ml) y luego se evaporó al vacío mediante el uso de un evaporador rotatorio. Rendimiento sin purificar: 0,56 g de aceite amarillo. El aceite se solidificó parcialmente espontáneamente. Ambos aceites se combinaron y purificaron por cromatografía en columna (sílice, eluyente: heptano/acetato de etilo). Rendimiento: 0,58 g de un aceite marrón claro (50 % de rendimiento). El aceite se solidificó al reposar. LC-MS: pureza 97 %, [M + H] = 287. ¹H-NMR δ (400 MHz, CDCl₃): 6,27 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,70-4,50 (m, 3H), 3,82-3,86 (m, 1H), 2,47-2,34 (m, 3H), 1,87-1,72 (m,

5H), 1,70-1,63 (m, 4H), 1,62-1,52 (m, 3H), 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Se realizaron los cierres de anillo de ambos [7] y [8] hacia los análogos C3-THC [9] y [10], que se muestran en la Figura 5. Ambos cierres de anillo se examinaron a una escala de 50 mg mediante el uso de tanto [7] como [8] como el sustrato. La Tabla 1 enumera los resultados del examen según se controló con LC-MS.

5 Tabla 1: Resumen de las reacciones de cierre de anillo.

#	Sustrato	Condiciones	Resultados
1	7	1 eq. p-TosOH, DCM, ta, 18 h.	17 % de un producto nuevo con masa correcta
2	7	1 eq. p-TosOH, tolueno, 100 °C, 18 h	descomposición
3	7	1,2 eq. Eterato de BF ₃ , DCM, -10 °C, 2 h.	conversión casi completa en producto nuevo con masa correcta, algo de descomposición
4	8	1 eq. p-TosOH, tolueno, 100 °C, 18 h	descomposición
5	8	1,2 eq. BF ₃ OEt ₂ , DCM, -10 °C, 2 h.	conversión casi completa en producto nuevo con masa correcta, sin descomposición

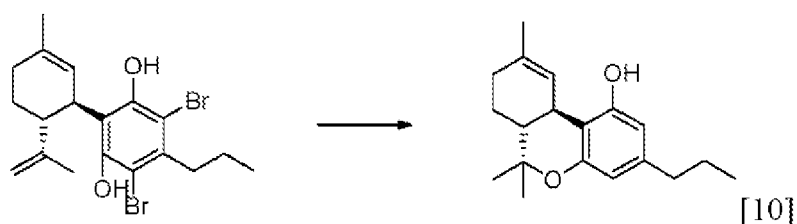
A partir de estos resultados, se encontró que el uso de ácido p- toluenosulfónico en tolueno a temperatura elevada no indujo una reacción efectiva de cierre del anillo. Sin embargo, a una temperatura más baja, el uso de ácido ptoluenosulfónico sí condujo a la formación de un producto nuevo con la masa correcta pero solo con un rendimiento estimado del 17 %. Mediante el uso de eterato de BF₃ se logró una conversión completa con ambos sustratos. Estas mezclas de reacción, por ejemplo, 3 y 5, se sometieron a un tratamiento acuoso y los productos se aislaron. De esta manera, se obtuvieron 28 mg (56 % de rendimiento) y 39 mg (78 % de rendimiento) de [9] y [10] respectivamente como aceites amarillentos.

El análisis con LC-MS mostró las masas correctas de [9] y [10], y purezas de 90 y 97 %, respectivamente. Los aceites se almacenaron durante toda la noche a temperatura ambiente. En el caso del experimento 3 para [9], el aceite se volvió marrón oscuro/púrpura y el análisis con LC-MS mostró que el material se había descompuesto. En el caso del experimento 5 para [10], el aceite se había solidificado parcialmente. El análisis con ¹H-NMR mostró que se formó el compuesto correcto pero que aún quedaban algunas impurezas que no se observaron con LC-MS.

El experimento 5 para [10] se repitió a una escala de 1,3 g. Después de 90 minutos de tiempo de reacción (a -10 °C), se logró una conversión limpia y casi completa. El tratamiento acuoso y la extracción produjeron el producto como un aceite amarillo/parduzco (1,43 g, 102 % de rendimiento) con un 96 % de pureza de acuerdo con LC-MS. El producto se purificó por cromatografía en columna Reveleris® (mediante el uso de sílice y heptano/acetato de etilo como eluyente) para producir un aceite ligeramente amarillo (1,33 g, 95 % de rendimiento). El análisis con LC-MS mostró una señal principal en 97 % con la masa correcta y el otro pico que se originó a partir de [8] sin reaccionar. El análisis con ¹H-NMR mostró varias señales inesperadas que indican que estaba presente un compuesto estrechamente relacionado en el material obtenido, así como algo de acetato de etilo residual. Un análisis posterior con HPLC analítica reveló que un segundo producto (22 %) estaba presente con una diferencia mínima en el tiempo de retención, lo que nuevamente indica que la impureza está estrechamente relacionada con el producto.

Se sabe que Δ⁹-THC es capaz de isomerización catalizada por ácido al regioisómero A⁸-THC termodinámicamente más estable. Además, se sabe que la separación de Δ⁸- y Δ⁹-THC es un desafío, ya que requiere múltiples etapas cromatográficas. Se cree que la impureza desconocida es el isómero Δ⁸ de [10]. A pesar de la presencia de la impureza, se demostró la formación de [10] a través de la secuencia [7]-[8]-[10].

Síntesis de (6aS,10aR)-6,6,9-trimetil-3-propil-6a,7,8,10a-tetrahidro-6H-benzo[c]cromen-1-ol [7]-[8]-[10]

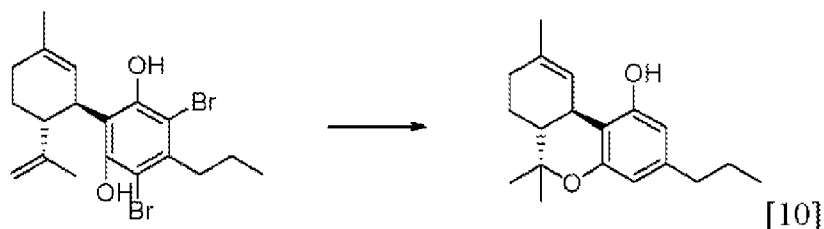


A una solución fría (-10 °C) de eterato de trifluoruro de boro (ca. 48 % BF₃, 0,833 g, 5,87 mmol, 0,743 ml) en diclorometano (20 ml) se añadió lentamente una solución de (1'R,2'R)-5'-metil-2'-(prop-1-en-2-il)-4-propil-1',2',3',4'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2,6-diol (1,4 g, 4,89 mmol) en diclorometano (10 ml) en 15 minutos. Después de agitar durante 90 minutos, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 ml). La suspensión formada se diluyó con DCM extra (25 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo una vez con DCM fresco (25 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y todos los volátiles se evaporaron al vacío mediante el uso de un evaporador rotatorio. Rendimiento: 1,33 g de aceite ligeramente amarillo/parduzco. El aceite se purificó por cromatografía en columna (80 g de sílice; eluyente: DMC (A) /metanol al 10 % en DCM (B): gradiente: t = 0 min. 0 % B, t = 5 min. 5 % B, t = 20 min. 20 % B). Rendimiento: 1,33 g de aceite ligeramente amarillo (95 % de rendimiento). LC-MS: pureza 97 %, [M + H] = 287. ¹H-NMR δ (400 MHz, CDCl₃): 6,34-6,23 (m, 2H), 6,17-6,05 (m, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 3,20 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,50-2,37 (m, 2H), 2,23-2,12 (m, 2H), 1,96-1,87 (m, 2H), 1,77-1,64 (m, 4H), 1,64-1,49 (m, 2H), 1,45-1,36 (m, 3H), 1,09 (s, 2H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Se realizó el cierre del anillo a través del compuesto [9] seguido de la eliminación de los dos bromuros para formar el compuesto [10]. Para evitar los problemas de estabilidad observados, el compuesto [9] no se aisló, sino que se usó directamente como una solución en DCM. Una solución del compuesto [7] (200 mg) en DCM se trató con 1,2 equivalentes de eterato de BF₃ a -10 °C. LC-MS mostró la formación de un producto nuevo (la masa de los compuestos [7] y [9] es la misma y, por lo tanto, no proporciona información adicional sobre la conversión en este punto). Después de un tiempo total de reacción de 45 minutos, la mezcla se inactivó con agua y las capas se separaron. La fase orgánica se usó como tal en la reacción de desbromación.

Después de la adición de metanol, se añadió una solución acuosa de Na₂SO₃ (2,65 eq.) y ácido L-ascórbico (0,15 eq.), seguido de trietilamina (3,6 eq.). La mezcla se calentó hasta 40 °C y la conversión se controló por LC-MS. Después de 2 horas a esta temperatura, no se observó conversión. La temperatura se aumentó hasta 75 °C y la mezcla se agitó durante 1 hora. Nuevamente, no se detectó una conversión significativa. La agitación continuó durante toda la noche y el análisis posterior con LC-MS mostró la formación de un producto nuevo con el tiempo de retención y la masa correctos [10]. Después del tratamiento acuoso, se obtuvieron 85 mg de un aceite amarillo (65 % de rendimiento en dos etapas, no se corrigió la pureza) con una pureza de 78 %. Se demostró la formación de [10] a través de la secuencia [7]-[9]-[10].

Síntesis de (6aS, 10aR)-6,6,9-trimetil-3-propil-6a,7,8,10a-tetrahidro-6H-benzo[c]cromen-1-ol [10]



A una solución fría (-10 °C) de eterato de trifluoruro de boro (ca. BF₃ 48%, 77 mg, 0,540 mmol, 0,068 ml) en diclorometano (2 ml) se añadió lentamente una solución de (1'R,2'R)-3,5-dibromo-5'-metil-2'-(prop-1-en-2-il)-4-propil-1',2',3',4'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2,6-diol (200 mg, 0,450 mmol) en diclorometano (2 ml) en 15 minutos. Después de agitar durante 60 minutos, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (2 ml). La suspensión formada se diluyó con DCM extra (2 ml) y las capas se separaron mediante el uso de un separador de fases. A la fase orgánica se añadió metanol (2 ml) y una solución de sulfito de sodio (150 mg, 1,193 mmol) y ácido L-ascórbico (11,89 mg, 0,068 mmol) en agua (2 ml). A temperatura ambiente, se añadió trietilamina (164 mg, 1,621 mmol, 0,225 ml) en una porción, se calentó la mezcla hasta 75 °C y se agitó durante toda la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró parcialmente al vacío, mediante el uso de un evaporador rotatorio, para eliminar la mayor parte del metanol y los volátiles. El pH de la fase acuosa restante se ajustó a ~ 4 con ácido clorhídrico 3M acuoso. Se añadió DCM (5 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Las capas se separaron y la fase acuosa restante se extrajo con DCM (5 ml). Las capas se separaron y las fases orgánicas combinadas se secaron con un separador de fases. Todos los volátiles se evaporaron al vacío mediante el uso de un evaporador rotatorio. Rendimiento: 85 mg de aceite amarillo (66 % de rendimiento). LC-MS: pureza 78 %, [M + H] = 287. ¹H-NMR δ (400 MHz, CDCl₃): 6,34-6,23 (m, 2H), 6,17-6,05 (m, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 3,20 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,50-2,37 (m, 2H), 2,23-2,12 (m, 2H), 1,96-1,87 (m, 2H), 1,77-1,64 (m, 4H), 1,64-1,49 (m, 2H), 1,45-1,36 (m, 3H), 1,09 (s, 2H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

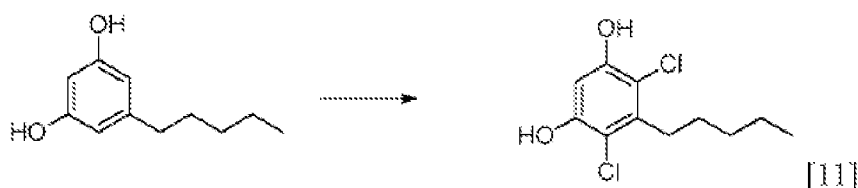
Adición de cloruro como grupo de protección: La cloración de olivetol hacia cannabidiol se realizó como se muestra en la Figura 6. Una solución de olivetol (1 g) en DCM se trató con 2 equivalentes de cloruro de sulfurilo mediante el uso de un embudo de goteo a 0 °C. Después de 1 hora, se formó un producto nuevo con la masa correcta, así como una gran cantidad de material monoclorado. El material de partida no se detectó más por LC-MS. La reacción continuó en tiempo y se añadieron pequeñas alícuotas de cloruro de sulfurilo para llevar la reacción a su completamiento. Después de la adición de 3 equivalentes de cloruro de sulfurilo en total, se formó, además, una pequeña cantidad del

compuesto tricloro. No se realizó ningún procesamiento en este experimento.

La reacción se repitió a escala de 1 g. El cloruro de sulfurilo (2,25 equivalentes) se dosificó lentamente en la mezcla de reacción de manera controlada mediante el uso de una bomba de jeringa. Se añadió una segunda alícuota de cloruro de sulfurilo (0,5 equivalentes) para conducir la reacción hasta ca. 95 % de conversión. Después del tratamiento acuoso, se obtuvo un aceite amarillento que se solidificó espontáneamente. Una purificación rápida por cromatografía en columna resultó en la eliminación completa del 5 % restante del compuesto monoclorado y se obtuvo [11] como un aceite incoloro (0,88 g, 64 %) que se solidificó espontáneamente. El análisis con LC-MS mostró que la pureza era > 95 % y confirmó la masa del producto deseado. El análisis con ¹H-NMR confirmó la estructura.

La síntesis se repitió a una escala de 25 g y se logró una conversión completa. Después del tratamiento acuoso, el aceite marrón obtenido (31,1 g) se disolvió en heptano (100 ml) y se almacenó a 4 °C durante toda la noche, lo que dio como resultado la formación de cristales blancos. Estos se filtraron y se secaron sobre el filtro para producir [11] (22,4 g, 65 % de rendimiento y 98 % de pureza de acuerdo con LC-MS). La estructura se confirmó con espectroscopía ¹³C-APT-NMR.

Síntesis de 4,6-dicloro-5-pentilbenceno-1,3-diol [11]

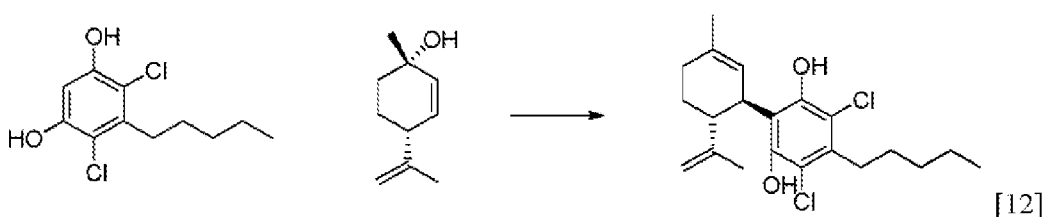


A una solución fría (0 °C) de 5-pentilbenceno-1,3-diol (25 g, 139 mmol) en diclorometano (250 ml) se añadió lentamente cloruro de sulfurilo (46,8 g, 347 mmol, 28,1 ml) sobre un período de 30 minutos. La mezcla resultante se agitó durante toda la noche mientras se calentaba lentamente hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con NaOH 1 M acuoso (150 ml) y posteriormente se agitó durante 15 minutos. La suspensión formada se diluyó con DCM extra (100 ml) y luego se acidificó hasta pH ~ 3 con HCl 3M acuoso. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo una vez con DCM (150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y todos los volátiles se evaporaron al vacío mediante el uso de un evaporador rotatorio. 31,1 g de aceite marrón/amarillo sin purificar. El aceite se disolvió en heptano (100 ml) y se almacenó la solución a 4 °C. Los cristales formados se filtraron y luego se secaron sobre filtro mediante corriente de aire. Rendimiento: 22,4 g de sólido ligeramente amarillo (65 % de rendimiento). LC-MS: pureza 98 %, [M-H] = 247. ¹H-NMR ó (400 MHz, CDCl₃): 6,62 (s, 1H), 5,61 (s, 2H), 2,90-2,81 (m, 2H), 1,62-1,50 (m, 2H), 1,45-1,31 (m, 4H), 0,92 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

El acoplamiento con mentadienol hacia (1'R,2'R)-3,5-dicloro-5'-metil-4-pentil-2'-(prop-1-en-2-il)-1',2',3',4'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2,6-diol [12] se investigó a una escala de 1 g. Mediante el uso de las mismas condiciones que las usadas para el análogo de bromuro, [11] se acopló con mentadienol (1 equivalente) a -35 °C mediante el uso de ácido p-toluenosulfónico (0,5 eq.). La reacción se controló con LC-MS y se añadieron dos alícuotas adicionales de mentadienol (0,3 y 0,15 eq.) en el transcurso de 4 horas. Se obtuvo una mezcla de material de partida (22 %), producto (56 %) y un posible intermedio (22 %). La reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante toda la noche. Tras el calentamiento, se formó un producto desconocido (50 %) presumiblemente el producto de anillo ya cerrado, análogo al bromuro. El resto de la mezcla fue principalmente producto (42 %).

El experimento se repitió a una escala de 1 g y la reacción se controló cuidadosamente a lo largo del tiempo. Nuevamente, se añadieron varias alícuotas de mentadienol. Después de un tiempo de reacción total de 5 horas, la reacción aún estaba incompleta. Después del tratamiento acuoso y posterior purificación por cromatografía en columna para eliminar el material sin reaccionar, se obtuvieron 1,06 g de [11] como un aceite incoloro (66 % de rendimiento) con una pureza > 98 % de acuerdo con LC-MS.

Síntesis de (1'R,2'R)-3,5-dicloro-5'-metil-4-pentil-2'-(prop-1-en-2-il)-1',2',3',4'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2,6-diol [12]



Una mezcla de 4,6-dicloro-5-propilbenceno-1,3-diol (1 g, 4,52 mmol), (1R,4R)-1-metil-4-(prop-1-en-2-il)ciclohex-2-enol (0,689 g, 4,52 mmol) y sulfato de magnesio (1,361 g, 11,31 mmol) en diclorometano (10 ml) se enfrió hasta -35 °C. Luego, se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (0,430 g, 2,262 mmol) en una porción y la mezcla se agitó durante 90 minutos. Se añadió una segunda alícuota de (1R,4R)-1-metil-4-(prop-1-en-2-il)ciclohex-2-enol (0,207 g, 1,357 mmol) y la mezcla se agitó durante 90 minutos. Se añadió una tercera alícuota de (1R,4R)-1-metil-4-(prop-1-en-2-il)ciclohex-2-enol (0,103 g, 0,678 mmol) y la mezcla se agitó durante 5,5 horas. Se añadió una cuarta alícuota de (1R,4R)-1-metil-4-(prop-1-en-2-il) ciclohex-2-enol (0,103 g, 0,678 mmol) y la mezcla se agitó durante 90 minutos. La mezcla de reacción se inactivó al verterla en una solución de fosfato de potasio dibásico (0,709 g, 4,07 mmol) en agua (10,0 ml). Las capas se separaron con un separador de fases y la fase orgánica se evaporó al vacío mediante el uso de un evaporador rotatorio. El aceite obtenido se agitó en metanol (5 ml) a 0 °C durante 1 hora, luego todos los sólidos no disueltos se filtraron mediante el uso de un papel de filtro doblado. Rendimiento sin purificar: 1,06 g de aceite casi incoloro. El aceite se purificó por cromatografía en columna (120 g de sílice; eluyente: heptano (A) /acetato de etilo (B): gradiente: t = 0 min. 0 % B, t = 25 min. 10 % B). Rendimiento: 0,44 g de aceite incoloro (27 % de rendimiento). LC-m S: pureza 100 %, [M-H] = 381. ¹H-NMR δ (400 MHz, CDCl₃): 6,39 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,08-3,98 (m, 1H), 2,90-2,75 (m, 2H), 2,62-2,51 (m, 1H), 2,31-2,16 (m, 1H), 2,14-2,03 (m, 1H), 1,87-1,72 (m, 5H), 1,68 (s, 3H), 1,60-1,46 (m, 2H), 1,44-1,29 (m, 4H), 0,91 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

Para la etapa de descloración, se usó [11] como compuesto modelo ya que solo se obtuvo una cantidad limitada de [12]. Las mismas condiciones para la desbromación (Na₂SO₃ (2,65 eq.), ácido L-ascórbico (0,15 eq.), trietilamina (3,6 eq.), una mezcla de metanol/agua, 75 °C) se aplicaron sobre [11] a escala de 250 mg. Después de agitar durante 1 hora, no se observó conversión. Después de agitar durante toda la noche, se observó alguna descomposición.

La etapa de descloración se repitió mediante el uso de la misma escala y condiciones, pero mediante el uso de 2-propanol en lugar de metanol. La temperatura de reacción se aumentó hasta 100 °C. No se logró la conversión después de agitar durante toda la noche. No se detectó descomposición después de reaccionar durante toda la noche.

La etapa de descloración se repitió mediante el uso de condiciones de catálisis de la reacción de trietilsilano mediado, Pd₂(d-t-bppf)Cl₂ como se describe en Tet. Lett., 2013, 54, 4518-4521. Una solución desgasificada de [11] (250 mg) en dioxano se trató con trietilsilano (5 eq.), trietilamina (2 eq.) y Pd₂(d-t-bppf)Cl₂ (5 % en moles). Después de agitar durante 1 hora a 100 °C, con LC-MS se observó una conversión casi completa en un producto nuevo. Después del tratamiento acuoso, el producto recién formado no pudo aislarse ni detectarse en cantidades significativas en la fase orgánica ni en la fase acuosa.

[12] Se utilizó para la etapa de descloración. Una solución del compuesto [12] (100 mg) en dioxano se trató con trietilsilano (5 eq.), trietilamina (2 eq.) y Pd₂(d-t-bppf)Cl₂ (5 % en moles). Después de agitar a 100 °C durante toda la noche, con LC-MS se observó una conversión parcial en un producto nuevo con 36 % de material de partida restante, 44 % de un producto nuevo y desconocido y solo 6 % de un producto con el tiempo de retención correcto de la totalidad de cannabidiol desclorado). Los compuestos no se ionizaron adecuadamente en los sistemas LC-MS y no se obtuvieron trazas de masa útiles.

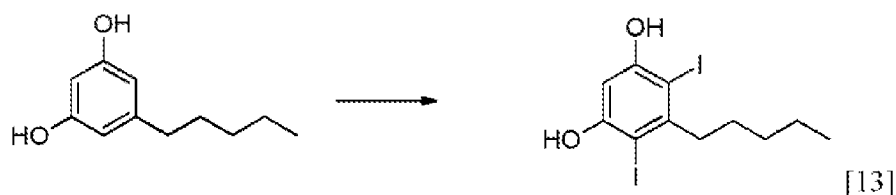
La eliminación de los grupos cloruro de protección se ensayó por hidrogenación catalítica. Una solución de [11] (60 mg) en metanol (1 ml) se trató con paladio sobre carbono (5 mg, 10 % de carga de metal) en atmósfera de hidrógeno a presión ambiental. Después de agitar durante 2 horas, con LC-MS se observó conversión parcial en un producto nuevo, pero no se observó masa en la traza de masa. Después de agitar durante toda la noche se logró una conversión completa. La filtración posterior para eliminar el catalizador y la evaporación del disolvente produjeron 40 mg de un aceite amarillento. El análisis con ¹H-NMR reveló que los protones característicos del doble enlace ya no estaban presentes y tampoco se encontró un aumento en el número de señales aromáticas.

Adición de yoduro como grupo de protección: La yodación del olivetol hacia cannabidiol se realizó como se muestra en la Figura 7. El olivetol (100 mg) se trató con N-yodosacarina (2,1 equivalentes) en MeCN a temperatura ambiente. Después de agitar durante toda la noche, con LC-MS se observó una conversión completa y se encontró la masa correcta en la traza de masa, pero, además, se observaron otras varias señales desconocidas, presumiblemente una de ellas es el residuo de sacarina.

Después de la evaporación del disolvente al vacío y la posterior trituración en metanol para eliminar la mayor parte del residuo sólido de sacarina, el filtrado transparente obtenido se evaporó al vacío para producir 234 mg de un aceite naranja/rojo que todavía contenía algunos sólidos. Este material se purificó adicionalmente por cromatografía en columna Reveleris® mediante el uso de sílice y heptano/acetato de etilo como eluyente para producir un aceite incoloro (108 mg, 45 % de rendimiento) que se solidificó al rascar con una espátula. El análisis con LC-MS mostró que la pureza era > 98 % y la estructura se confirmó con ¹H-NMR

Se repitió la síntesis de 4,6-diiodo-5-pentilbenceno-1,3-diol [13] a una escala de 1,25 g. Después de la evaporación del disolvente al vacío y la posterior trituración en metanol para eliminar la mayor parte del residuo sólido de sacarina, el filtrado transparente obtenido se evaporó al vacío y luego se purificó adicionalmente por cromatografía en columna Reveleris® mediante el uso de sílice y heptano/acetato de etilo como eluyente para producir un aceite incoloro (1,70, 57 % de rendimiento), que solidificó espontáneamente. El análisis con LC-MS mostró que la pureza era 97 %.

Síntesis de 4,6-diyodo-5-pentilbenceno-1,3-diol [13]



Una mezcla de 5-pentilbenceno-1,3-diol (1,25 g, 6,94 mmol) y N-yodosacarina (4,50 g, 14,56 mmol) en acetonitrilo (anhidro, 12,5 ml) se agitó durante toda la noche (en la oscuridad). Todos los volátiles se evaporaron al vacío mediante el uso de un evaporador rotatorio y el residuo obtenido se agitó en una cantidad mínima de metanol durante toda la noche. El material no disuelto se filtró y el filtrado se evaporó al vacío mediante el uso de un evaporador rotatorio. El aceite se purificó por cromatografía en columna (120 g de sílice; eluyente: heptano (A) /acetato de etilo (B): gradiente: t = 0 min. 1 %B, t = 5 min. 1 %B, t = 30 min. 5 %B). Rendimiento: 1,70 g de aceite incoloro (57 % de rendimiento). El aceite se solidificó espontáneamente. LC-MS: pureza 98 %, [M-H] = 430. ¹H-NMR δ (400 MHz, CDCl₃): 6,56 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,39 (s, 1H), 2,71-2,57 (m, 2H), 1,64-1,47 (m, 2H), 1,46-1,23 (m, 4H), 1,00-0,81 (m, 3H).

La reacción de [13] con mentadienol se realizó a una escala de 100 mg. Después de múltiples adiciones de mentadienol, aumentar la temperatura a 40 °C y agitar durante toda la noche, por LC-MS se encontró una gran cantidad de [13] y la masa de (1'R,2'R)-3,5-diyodo-5'-metil-4-pentil-2'-(prop-1-en-2-il)-1',2',3',4'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2,6-diol [14] no se detectó en la traza de masa. La reacción se repitió con 1 equivalente de p-Tos-OH (en comparación con el 0,5 eq. normal) pero no se observó conversión.

Se ensayaron diferentes ácidos de Lewis a una escala de 50 mg. Los viales de vidrio se cargaron con yoduro [13] (50 mg), sulfato de magnesio (3 eq.) y el ácido de Lewis a analizar (1 eq.). Los viales se colocaron en un bloque de reacción preenfriado a -35 °C. Se añadió a cada vial una solución preenfriada de mentadienol (2 eq.) en diclorometano (1 ml). Los viales se agitaron a -35 °C durante 2 horas y se tomaron muestras (20 µl) de cada vial y posteriormente se analizaron con HPLC. La Tabla 2 enumera los resultados. No se encontraron condiciones para acoplar [13] con mentadienol. Se encontró que el diyoduro no es reactivo al mentadienol.

Tabla 2: Descripción general de la prueba del ácido de Lewis.

Ácido de Lewis	Resultados
Cloruro de litio	Sin conversión
Cloruro de níquel(II)	Sin conversión
Cloruro de Cobre(II)	Sin conversión
Cloruro de Cobre(I)	Sin conversión
Cloruro de zinc	Sin conversión
Cloruro de hierro(II)	Sin conversión
Cloruro de hierro(III)	Sin conversión
Cloruro de manganeso(II)	Sin conversión
Cloruro de cerio(III)	Sin conversión
Cloruro de cobalto(II)	Sin conversión
Cloruro de indio(III)	Sin conversión
Cloruro de bismuto(III)	Sin conversión
Cloruro de samario(III)	Sin conversión

En general, el 5-propilbenceno-1,3-diol (el análogo de C3-olivetol) preparado en el Ejemplo 2 se protegió de dihalo con éxito mediante el uso de grupos de protección con bromuro. Mediante el uso de los grupos de protección de bromuro ambos (1'R,2'R)-5'-metil-2'-(prop-1-en-2-il)-4-propil-1',2',3',4'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2,6-diol (el análogo de C3-cannabidiol) y (6aS,10aR)-6,6,9-trimetil-3-propil-6a,7,8,10a-tetrahidro-6H-benzo[c]cromen-1-ol (el análogo de C3-THC) se prepararon con dos rutas sintéticas diferentes demostradas para el análogo de C3-THC. Las síntesis procedieron de manera similar al isómero C5. Además, la síntesis de dicloro-olivetol y diyodo-olivetol mediante el uso del isómero C5 se realizó con éxito. El acoplamiento posterior con mentadienol fue exitoso para el dicloro-olivetol, pero no para el diyodo-olivetol.

Ejemplo 4 - Reacción de dibromo-olivetol con otras olefinas

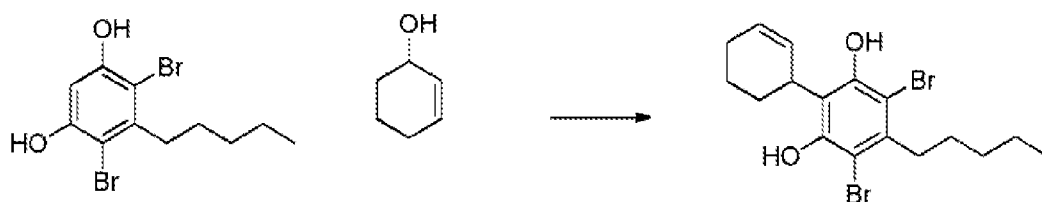
Se realizó el acoplamiento de dibromo-olivetol con otras olefinas. El dibromo-olivetol se acopló con los compuestos de la Figura 8, incluidos ciclohexeno, octano, ciclohex-2-enol y linalol. Una mezcla de dibromo-olivetol (250 mg), la olefina a acoplar (1 eq.), sulfato de magnesio (2,5 eq.) en DCM (2,5 ml) se trató con p-Tos-OH (0,5 eq.) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 horas, con LC-MS no se observó conversión, excepto para el experimento en el cual se usó ciclohex-2-enol como compañero de acoplamiento.

Mediante el uso de ciclohex-2-enol, se observó la conversión completa en un producto nuevo. Después de un tratamiento acuoso simple, el experimento con ciclohex-2-enol como compañero de acoplamiento produjo 223 mg de un aceite parduzco con una pureza del 94 % de acuerdo con LC-MS. En la traza de masa, se encontró una masa de $[M-H] = 417$. En combinación con los datos estructurales obtenidos del espectro ^1H -NMR, se cree que el compuesto formado es (S)-3,5-dibromo-4-pentil-1',2',3',4'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2,6-diol, cuya estructura se muestra en la Figura 9.

Se repitió el acoplamiento de dibromo-olivetol con linalol mediante el uso de THF como disolvente para que se pudiera lograr una temperatura de reacción más alta. Además, se redujo la cantidad de p-Tos-OH a 0,1 eq. para evitar posibles reacciones secundarias y/o descomposición. LC-MS indicó la formación de un producto nuevo con todavía 47 % de material de partida restante después de reaccionar durante toda la noche a 65 °C. Después del tratamiento acuoso, el material de partida se recuperó con una pureza del 73 % de acuerdo con LC-MS.

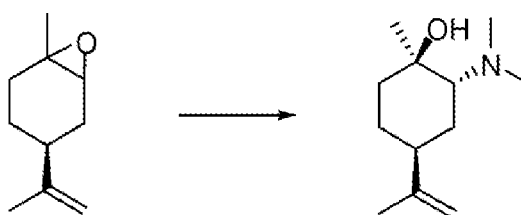
El acoplamiento de dibromo-olivetol (análogo C5) con diferentes olefinas demostró ser factible. El acoplamiento de dibromo-olivetol, y compuestos relacionados, puede realizarse mediante el uso de una olefina cíclica que contiene un doble enlace y un grupo hidroxilo en una posición conjugada. En algunas realizaciones, la olefina puede ser cualquier olefina como se describe en la presente descripción, siempre que la olefina no sea ciclohexeno, octano, linalol o combinaciones de estos.

Síntesis de 3,5-dibromo-4-pentil-1',2',3',4'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2,6-diol



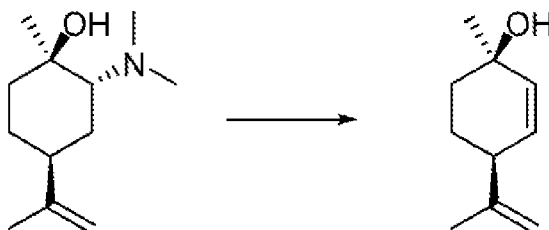
A una mezcla de 4,6-dibromo-5-pentilbenceno-1,3-diol (0,25 g, 0,740 mmol), ciclohex-2-enol (0,073 g, 0,740 mmol) y sulfato de magnesio (0,223 g, 1,849 mmol) en diclorometano (2,5 ml) se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (0,070 g, 0,370 mmol) en una porción a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante toda la noche y luego se inactivó con una solución de fosfato de potasio dibásico (0,116 g, 0,666 mmol) en agua (2,5 ml). Las capas se separaron con un separador de fases y la fase orgánica se evaporó al vacío mediante el uso de un evaporador rotatorio. Rendimiento: 223 mg de aceite parduzco (69 % de rendimiento). LC-MS: pureza 94 %, $[M-H] = 417$. ^1H -NMR δ (400 MHz, $CDCl_3$): 6,48-5,92 (m, 3H), 5,83 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 4,13-4,03 (m, 1H), 2,99-2,87 (m, 2H), 2,21-2,09 (m, 2H), 2,01-1,82 (m, 2H), 1,79-1,62 (m, 2H), 1,61-1,49 (m, 2H), 1,48-1,32 (m, 4H), 0,93 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

Ejemplo 5 - Síntesis de (1R,2R, 4S)-2-(dimetilamino)-1-metil-4-(prop-1-en-2-il) ciclohexan-1-ol



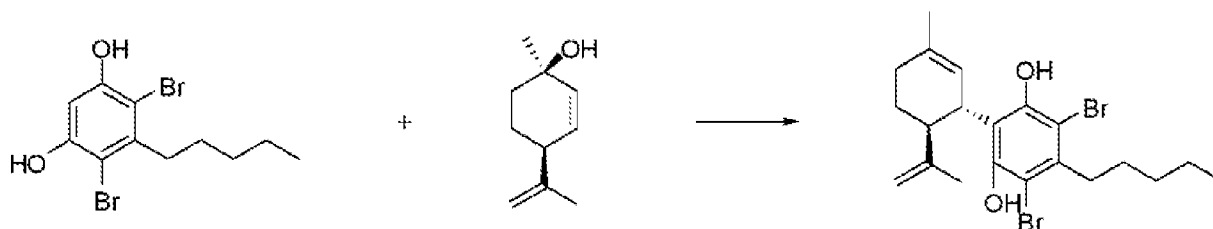
A una solución de óxido de (-)-limoneno (39,73 g, 261 mmol) en etanol (70 ml) se le añadió una solución al 40 % de dimetilamina en agua (62,3 g, 553 mmol, 70 ml). La mezcla se calentó a 65 °C y se agitó durante 26 horas. Se formó una solución amarilla transparente. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y todos los volátiles se evaporaron al vacío mediante el uso de un evaporador rotatorio. La mezcla se recogió en MTBE (90 ml) y se lavó con agua (30 ml). Luego la solución se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el residuo se lavó con MTBE (20 ml). A la solución resultante se le añadió lentamente una solución de ácido oxálico (10,28 g, 114 mmol) en acetona (40 ml) que formó un precipitado blanco espeso que requirió agitación mecánica. El precipitado se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar hasta temperatura ambiente y agitar durante 2 horas, el precipitado se filtró y el residuo se lavó con MTBE (100 ml). El sólido blanco hidroscópico resultante se transfirió nuevamente al recipiente de reacción y se suspendió en 30 ml de etanol. La suspensión se calentó a reflujo y se formó una emulsión amarilla. Se añadió MTBE (150 ml) gota a gota que formó un precipitado blanco. La suspensión se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La suspensión se filtró y se lavó dos veces con MTBE:etanol (4:1, 50 ml). El sólido blanco resultante se disolvió en agua (71 ml) y MTBE (55 ml). Bajo agitación vigorosa, se añadió una solución 2N de KOH (130 ml). Las fases se separaron, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. Rendimiento: 20,96 g de un aceite incoloro (40,7 % de rendimiento). GCMS: pureza 98,9 %, [M] = 197.

Ejemplo 6 - Síntesis de (1R,4S)-1-metil-4-(prop-1-en-2-il)ciclohex-2-en-1-ol (1R,4S-mentadienol)



Una solución de (1R,2R,4S)-2-(dimetilamino)-1-metil-4-(prop-1-en-2-il)ciclohexan-1-ol (24,68 g, 125 mmol) en etanol (50 ml) se calentó a reflujo. Al alcanzar el reflujo, se añadió gota a gota una solución de peróxido de hidrógeno (17,76 g, 157 mmol, 30 %). Después de completar la adición, la mezcla se sometió a reflujo durante 2,5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se inactivó mediante la adición de sulfito de sodio (5,12 g, 40,6 mmol) en agua (18 ml). Después de que una tira de prueba de peróxido reveló que no había peróxidos, la mezcla de reacción se diluyó con acetona (60 ml) lo cual dio como resultado una suspensión blanca. El precipitado se eliminó por filtración y el residuo se lavó con acetona (60 ml). La concentración al vacío mediante el uso de un evaporador rotatorio dio como resultado 30,05 g del N-óxido como un aceite amarillo. El N-óxido fue transferido a un matraz Kugelrohrl y posteriormente se pirolizó a 160 °C a 15 mBar de presión. El aceite transparente se lentamente volvió naranja y después de la eliminación completa de los disolventes se solidificó hasta un sólido naranja que se fundió al calentar más. Se recogió un aceite transparente que se disolvió en MTBE (60 ml) y se lavó con agua (16 ml) seguido de lavado con una solución enfriada de ácido sulfúrico al 1 % (1 x 16 ml, 2 x 10 ml). La fase orgánica se lavó luego con solución saturada de NaHCO₃ (2 ml), posteriormente se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío mediante el uso de un evaporador rotatorio. Rendimiento: 15,15 g de un aceite incoloro (80 % de rendimiento). GCMS: pureza 95 %, [M] = 152. HPLC quiral: exceso enantiomérico 99 %.

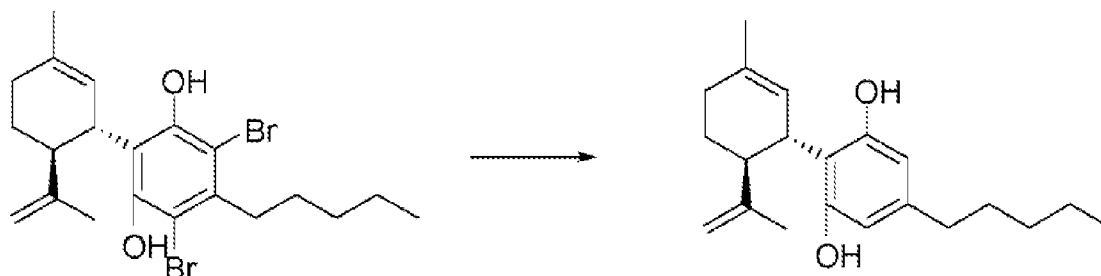
Ejemplo 7 - Síntesis de (1'S,2'S)-3,5-dibromo-5'-metil-4-pentil-2'-(prop-1-en-2-il)-1',2',3',4'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2,6-diol



Una mezcla de 4,6-dibromo-5-pentilbenceno-1,3-diol (16,2 g, 43,6 mmol), (1R,4S)-1-metil-4-(prop-1-en-2-il) ciclohex-2-en-1-ol (4,35 g, 28,6 mmol) y sulfato de magnesio (15 g, 125 mmol) en diclorometano (100 ml) se enfrió hasta -30 °C. Luego, se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (4,19 g, 22,03 mmol) en una porción y la mezcla resultante se agitó a -30 °C. La reacción se controló con LCMS y en el transcurso de 5 horas, se añadieron alícuotas adicionales de (1R,4S)-1-metil-4-(prop-1-en-2-il)ciclohex-2-en-1-ol (4,26 g, 27,9 mmol y 1,95 g, 12,8 mmol respectivamente) antes de agitar la mezcla a -30 °C. La mezcla de reacción se vertió en una solución de fosfato de potasio dibásico (7,60 g, 43,6 mmol) en agua (150 ml) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con DCM (40 ml) y las capas orgánicas combinadas se concentraron a sequedad a vacío mediante el uso de un evaporador rotatorio. El aceite obtenido se disolvió en metanol (150 ml) y luego se agitó durante 1,5 horas a -15 °C. Se eliminó un sólido blanco por filtración y se desechó. El filtrado que contenía el producto se usó tal como está en la siguiente etapa

de reacción. LCMS: pureza 77 %, $[M + H] = 471$.

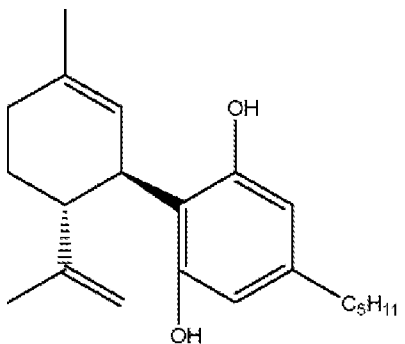
Ejemplo 8 - Síntesis de (1'S,2'S)-5'-metil-4-pentil-2'-(prop-1-en-2-il)-1',2',3',4'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2,6-diol



- 5 A una solución de (1'S,2'S)-3,5-dibromo-5'-metil-4-pentil-2'-(prop-1-en-2-il)-1',2',3',4'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2,6-diol (se supone 20,59 g, 43,6 mmol) en metanol (180 ml) se añadió una solución de sulfito de sodio (15,92 g, 126 mmol) y ácido L-ascórbico (1,24 g, 0,608 mmol) en agua (150 ml). Se formó una suspensión amarilla, se añadió trietilamina (17,42 g, 172 mmol, 24 ml) en una porción. La mezcla resultante se calentó hasta 70 °C durante 22 horas, posteriormente se eliminaron 62 g de disolvente por destilación a 90 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el pH de la fase acuosa restante se ajustó a ~ 4 con ácido clorhídrico concentrado. Se añadió heptano (40 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Las capas se separaron, la fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. La solución marrón resultante se enfrió hasta -20 °C en intentos de cristalizar el material. Después de varios intentos de enfriamiento, mayor concentración y reenfriamiento. Una muestra se enfrió en hielo seco bajo un fuerte rascado, y se formaron cristales blancos. Estos se usaron para sembrar la solución restante que cristalizó inmediatamente. Rendimiento: 7,65 g de cristales blanquecinos (55 % de rendimiento). LCMS: pureza 99,3 %
- 10
15 %, $[M+H] = 315$. HPLC quiral: exceso enantiomérico 99 %. ¹H-NMR δ (400 MHz, CDCl₃): 6,40-6,10 (br, 2H), 6,00 (br, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,79 (br, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 3,9-3,10 (m, 1H), 2,46-2,36 (m, 3H), 2,29-2,17 (m, 1H), 2,14-2,05 (m, 1H), 1,87-1,71 (m, 5H), 1,66 (s, 3H), 1,55 (p, J = 7,6 Hz, 2H), 1,37-1,22 (m, 4H), 0,87 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

REIVINDICACIONES

1. Un cannabinoide de fórmula (XVI):



que tiene una pureza de al menos 99,96 % mediante UPLC.

5 2. El cannabinoide de la reivindicación 1 que tiene una pureza de 99,96 % mediante UPLC.

3. Un proceso para la preparación del cannabinoide de la reivindicación 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; comprendiendo dicho proceso poner en contacto 4,6-dihalo-5-pentilbenceno-1,3-diol con un agente reductor.

10 4. El proceso de la reivindicación 3, en donde 4,6-dihalo-5-pentilbenceno-1,3-diol se obtiene poniendo en contacto 4,6-dihalo-olivetol con mentadienol en presencia de un prótico o primer catalizador ácido de Lewis.

5. El proceso de la reivindicación 4, en donde el prótico o primer catalizador ácido de Lewis es ácido p-tolueno sulfónico.

6. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, que se realiza en un disolvente polar, preferiblemente CH_2Cl_2 .

15 7. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en donde el halo es bromo.

8. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, en donde el agente reductor es sulfito de sodio.

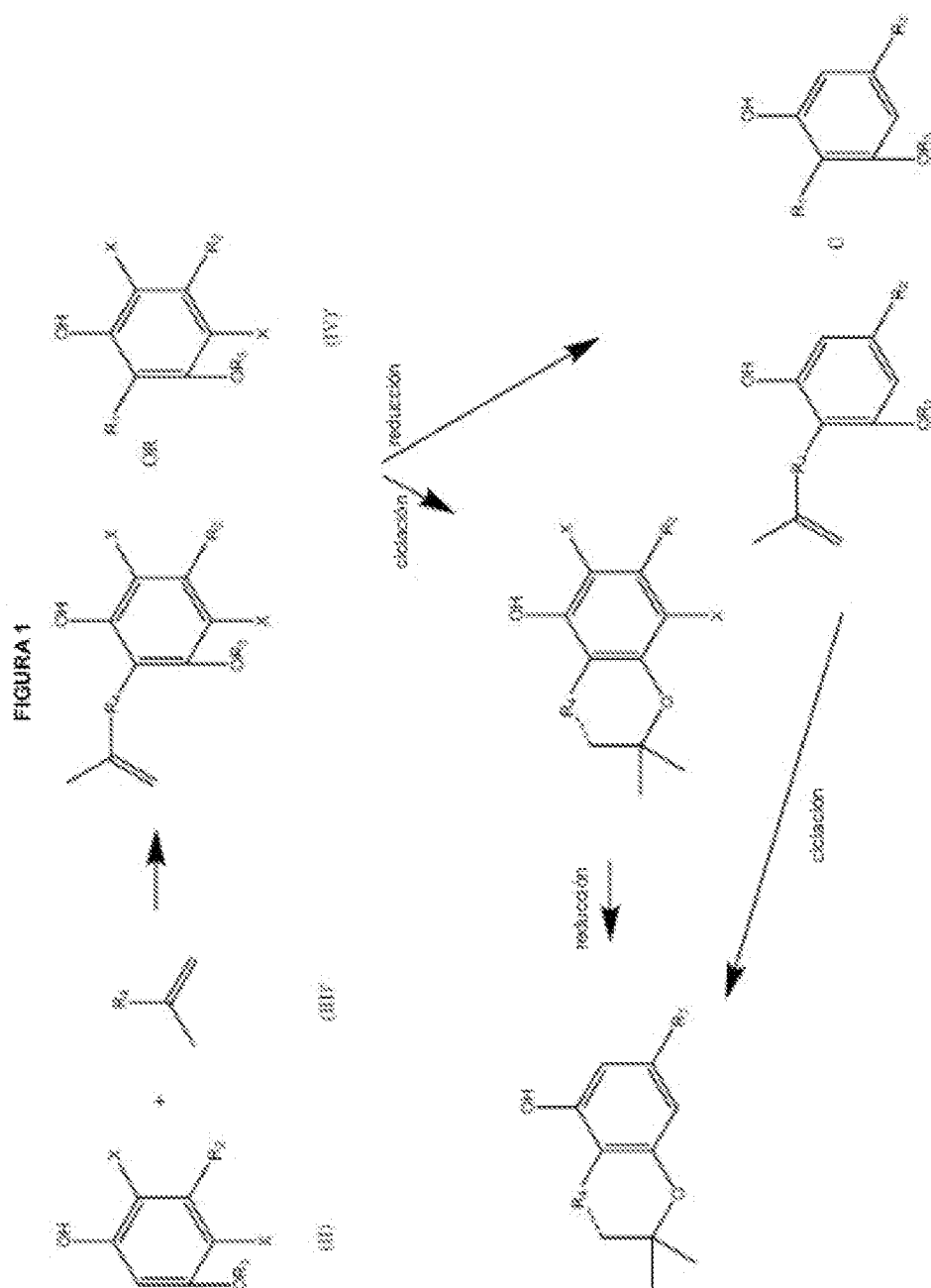


FIGURA 2

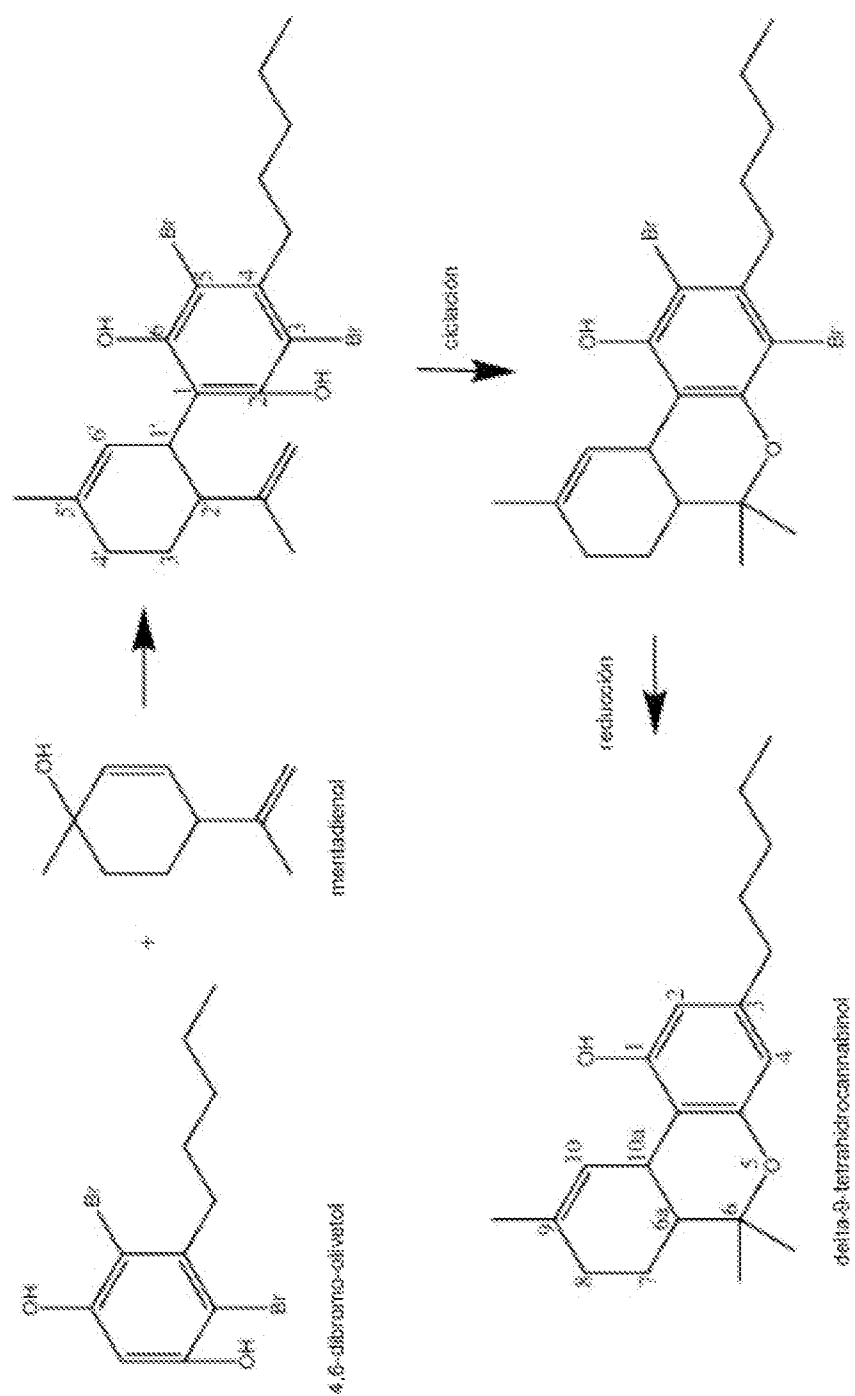


FIGURA 3

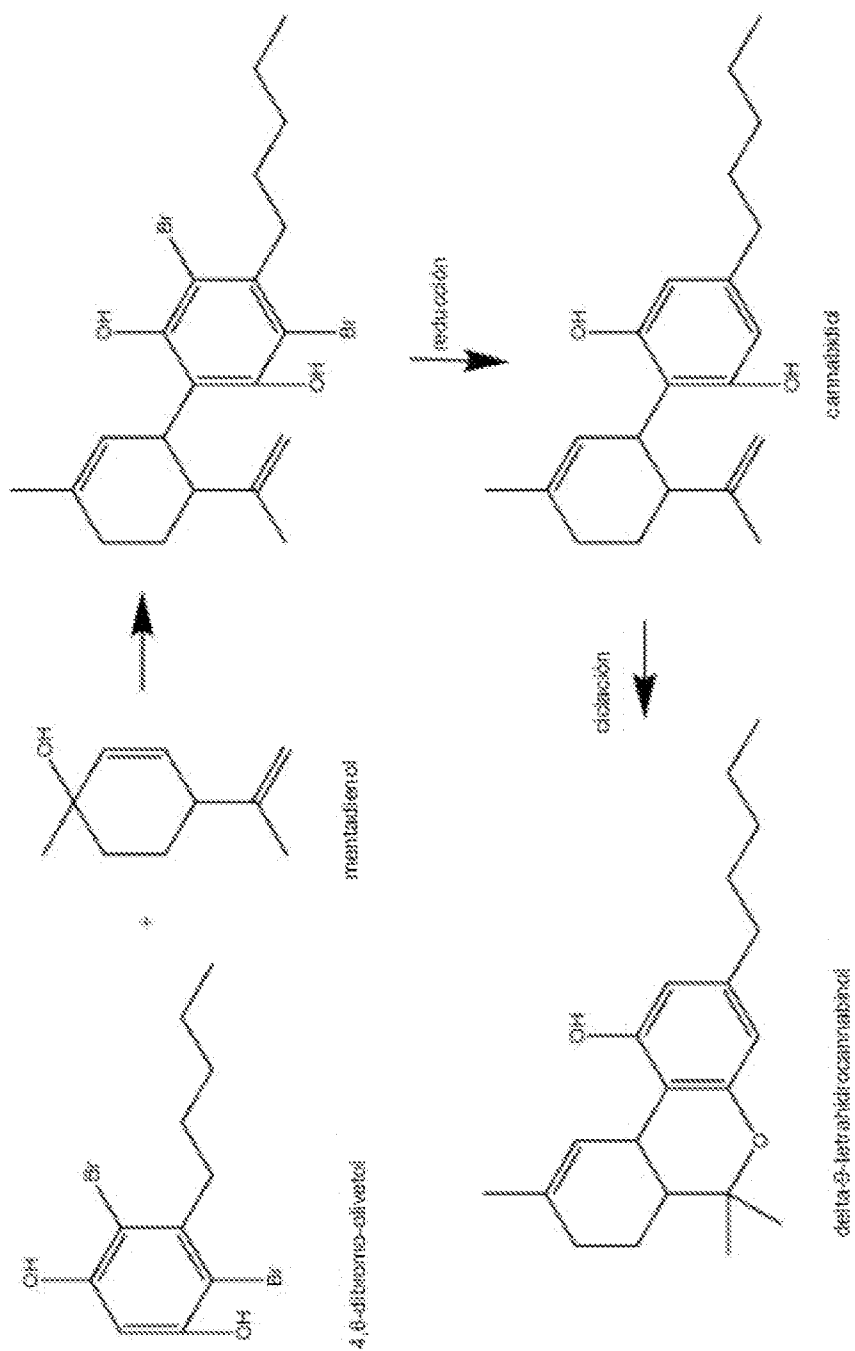


FIGURA 4

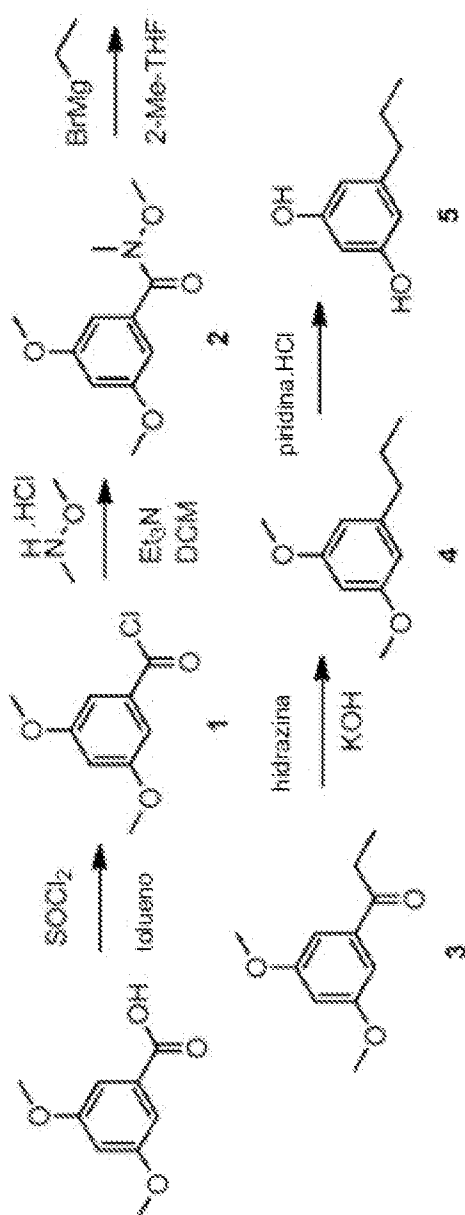


FIGURA 5

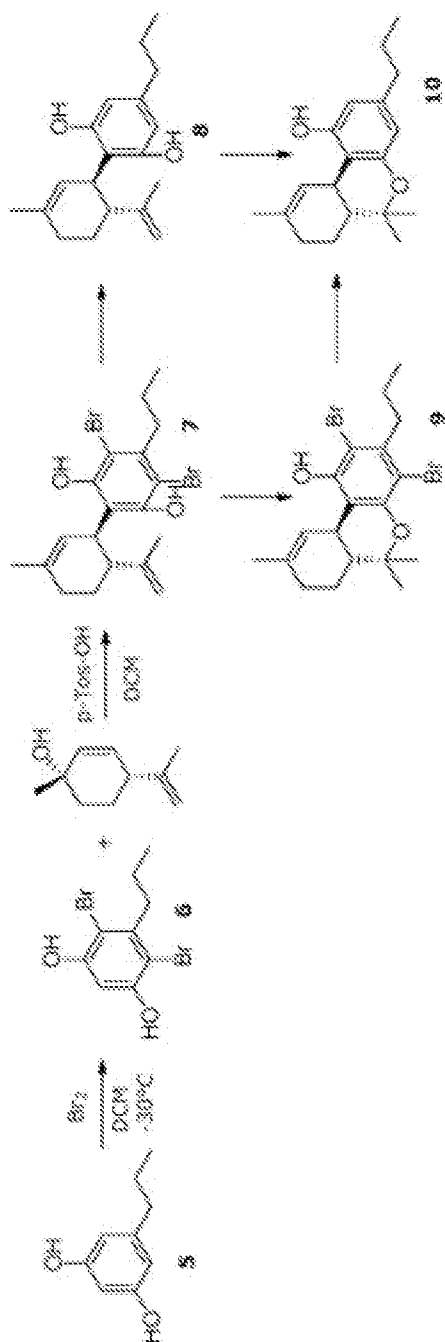


FIGURA 6

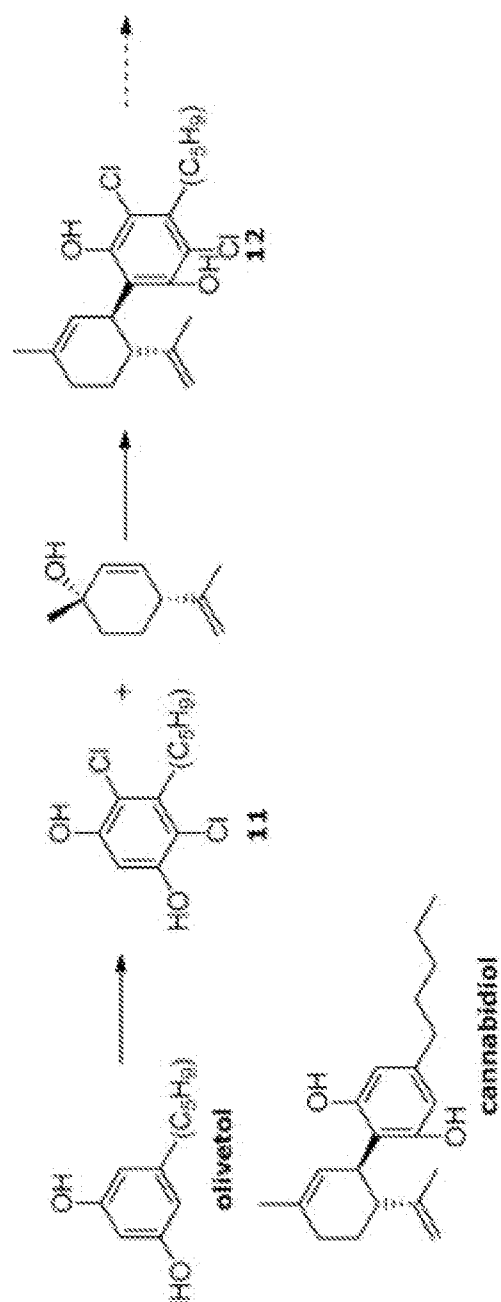


FIGURA 7

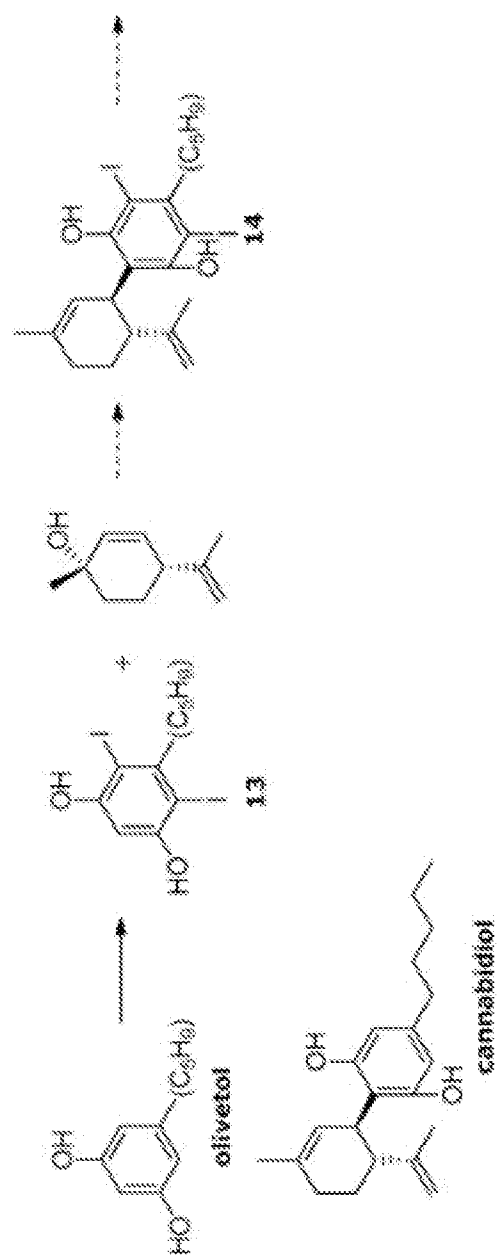


FIGURA 8

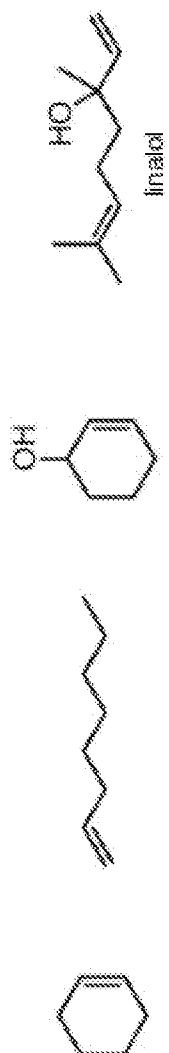


FIGURA 9

