

(19)



URZĄD
PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ
POLSKIEJ

(10)

PL 444929 A1

(12)

Opis zgłoszeniowy wynalazku (z daty zgłoszenia)

(21) Numer zgłoszenia: **444929**

(22) Data zgłoszenia: **2023.05.17**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2024.01.15 BUP 03/2024**

(51) MKP:

C07D 311/80 (2006.01)

(71) Zgłaszający:

**UNIWERSYTET MARI
CURIE-SKŁODOWSKIEJ, Lublin, PL**

(72) Twórca(-y):

**RAFAŁ TYPEK, Lublin, PL
MICHAŁ DYBOWSKI, Lublin, PL
ANDRZEJ L. DAWIDOWICZ, Marysin, PL**

(54) Tytuł:

Sposób otrzymywania kannabinolu CBN z fitokannabinoidów

(57) Skrót opisu:

Przedmiotem zgłoszenia jest sposób otrzymywania kannabinolu CBN z każdego z pojedynczych albo mieszaniny dwóch, albo trzech, albo czterech albo pięciu albo sześciu fitokannabinoidów, takich jak, kannabidiol CBD albo kwas kannabidiolowy CBDA, albo kannabichromen CBC, albo kwas kannabichromenowy CBCA, albo tetrahydrokannabinol THC, albo kwas tetrahydrokannabinolowy THCA, używanych bez znaczenia dla istoty wynalazku w postaci czystej albo stanowiących składniki znanych źródeł ich pochodzenia, jak np., ekstrakt z konopi czy też ług pokrzystalizacyjny powstały w procesie wyodrębniania fitokannabinoidów. Wynalazek rozwiązuje problem techniczny w postaci opracowania nowego sposobu otrzymywania kannabinolu CBN znajdującego zastosowanie w przemyśle farmaceutycznym, z fitokannabinoidów i jodu, jako czynnika aromatyzującego, polegającego na dodawaniu do rozpuszczonego w toluenie albo ksylenie jodu, sproszkowanego chemisorbentu w postaci tlenków albo wodorotlenków albo węglianów, albo wodorowęglianów metali alkalicznych takich jak: sól, potas, magnez i wapń, a następnie fitokannabinoidów, co powoduje sorpcję powstającego jodowodoru już w początkowej fazie transformacji fitokannabinoidów do CBN, eliminując powstawanie produktów ubocznych reakcji, bez konieczności oczyszczania produktu z użyciem toksycznych odczynników i prowadzi do otrzymywania czystego produktu z wydajnością powyżej 70%.

Sposób otrzymywania kannabinolu CBN z fitokannabinoidów

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania kannabinolu CBN z każdego z pojedynczych albo mieszaniny dwóch, albo trzech, albo czterech, albo pięciu, albo sześciu fitokannabinoidów, takich jak, kannabidiol CBD albo kwas kannabidiolowy CBDA, albo kannabichromen CBC, albo kwas kannabichromenowy CBCA, albo tetrahydrokannabinol THC, albo kwas tetrahydrokannabinolowy THCA, znajdującego zastosowanie w przemyśle farmaceutycznym.

Znane metody otrzymywania kannabinolu CBN można podzielić na trzy grupy:

- wyodrębnianie z naturalnych źródeł jakimi są konopie
- na drodze pełnej syntezy organicznej
- semi-syntetyczne polegające na przekształcaniu kannabinoidów Δ^9 -THC lub CBD, wyodrębnionych z określonych roślin.

Najłatwiejszym sposobem pozyskania CBN jest jego wyodrębnienie z materiału roślinnego poprzez ekstrakcję rozpuszczalnikami, jak opisują autorzy Wianowska, D., Dawidowicz, A.L., Kowalczyk, M., J. Anal. Chem. 70, 2015 czy też Hidayati, N.; Saefumillah, A.; Cahyana, A.H., Mater. Sci. Eng., 902, 2020. Ekstrakcje tego typu mają swoje niedogodności, jak np., brak powtarzalności procesu wskutek różnej zawartości CBN w surowcu roślinnym, uzależnionej od gatunku konopi i warunków uprawy, zbliżona polarność/hydrofobowość CBN do polarności/hydrofobowości innych zawartych w roślinnym surowcu fitokannabinoidów, głównie Δ^9 -THC, co sprawia, że ekstrakcja jest niekorzystną opcją z uwagi na jej niską selektywność, wydajność i konieczność późniejszego doczyszczania produktu. Dodatkowo, ekstrakcje przebiegają z użyciem dużych ilości rozpuszczalników organicznych, które nieodpowiednio zagospodarowane przyczyniają się do znacznego zanieczyszczenia środowiska a nawet jego destrukcji.

Inne znane metody otrzymywania CBN to jego pełna synteza organiczna przebiegająca z tworzeniem laktonu jako pośredniego półproduktu reakcji i synteza bez tworzenia tego pośredniego półproduktu reakcji.

Jak opisano w publikacji Adams, R., Baker, B.R., Wearn, R.B., *J. Am. Chem. Soc.*, 62, 1940; synteza CBN polega na kondensacji 5-n-amylo-1,3-cykloheksanodionu z kwasem metylo-2-bromobenzoowym i uzyskaniu odpowiedniego piranu. W kolejnym etapie przeprowadzana jest aromatyzacja z wykorzystaniem siarki i uzyskanie laktonu, który poddaje się gem-metylacji przy użyciu jodku metylomagnezu.

W nowszych sposobach syntezy CBN przebiegających z tworzeniem laktonu, etap aromatyzacji zastępuje się sprzęganiem bifenylowym i reakcją cyklizacji. Informacje o wymienionych syntezach CBN, zawarte są w pracach: Novák, J., Salemink, C.A. *Cannabis* Xxiv., *Tetrahedron Lett.*, 23, 1982; Nüllen, M., Göttlich, R., *Synlett*, 24, 2013; Li, Y., Ding, Y.-J., Wang, J.-Y., Su, Y.-M., Wang, X.-S., *Org. Lett.*, 15, 2013; Guo, D.-D., Li, B., Wang, D.-Y., Gao, Y.-R., Guo, S.-H., Pan, G.-F., Wang, Y.-Q., *Org. Lett.*, 19, 2017 czy też w pracy autorstwa Kloss, F., Neuwirth, T., Haensch, V.G., Hertweck, C., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 57, 2018. Informacje o syntezie biaryłolaktonu w reakcji cyklizacji znane są z publikacji J.A., Deiters, A., *Org. Lett.*, 10, 2008; Nandaluru, P.R., Bodwell, G.J., *Org. Lett.*, 14, 2012, czy też L. Minuti'ego i J. Chang'a [Minuti, L., Temperini, A., Ballerini, E., *J. Org. Chem.*, 77, 2012; Fan, F., Dong, J., Wang, J., Song, L., Song, C., Chang, J., *Adv. Synth. Catal.*, 356, 2014 czy też z artykułu autorstwa Mou, C., Zhu, T., Zheng, P., Yang, S., Song, B.-A., Chi, Y.R., *Adv. Synth. Catal.*, 358, 2016.

Syntezy CBN bez pośredniego laktonu opisali autorzy- Norseeda, K., Tummatom, J., Krajangsri, S., Thongsornkleeb, C., Ruchirawat, S., *Asian J. Org. Chem.*, 5, 2016 oraz Lopatriello, A., Caprioglio, D., Minassi, A., Schiano Moriello, A., Formisano, C., De Petrocellis, L., Appendino, G., Tagliatela-Scafati, O., *Bioorg. Med. Chem.*, 26, 2018, którzy przeprowadzili reakcję tworzenia CBN, wykorzystując olivetol i citral w środowisku zasadowym do wytworzenia kannabichromenu (CBC) jako półproduktu reakcji, który następnie traktowano jodem.

Wymienione metody otrzymywania CBN na drodze pełnej syntezy organicznej są wieloetapowe, przebiegają z wykorzystaniem wielu odczynników i katalizatorów, co powoduje tworzenie się znacznych ilości ubocznych produktów reakcji i wymaga wyrafinowanych metod oczyszczania produktu końcowego. Niejednokrotnie, nieodpowiednio zagospodarowane odpady organiczne powodują degradację naturalnego środowiska. Wydajność reakcji nie przekracza w większości przypadków 25 %.

Jednym ze sposobów otrzymywania CBN jest degradacja oksydacyjna Δ^9 -tetrahydrokannabinolu Δ^9 -THC, polegająca na aromatyzacji tego prekursora lub jego izomerów. Różne metody utleniania pierścienia C w Δ^9 -THC i kilku jego regioizomerów do CBN opisali Adams, R., Baker, B.R., Wearn, R.B., J. Am. Chem. Soc., 62, 1940 (ogrzewanie z siarką w temperaturze około 250°C). Meltzer, P.C., Dalzell, H.C., Razdan, R.K., Synthesis 12, 1981, podali, iż reakcję można przeprowadzić w mniej ekstremalnych warunkach, stosując N-bromosukcynoimid i tetrachlorek węgla w obecności światła UV. Autorzy Mechoulam, R., Yagnitinsky, B., Gaoni, Y. Hashish., J. Am. Chem. Soc., 90, 1968, wykazali, że selektywne utlenienie Δ^9 -THC, bez nienaruszenia innych izomerycznych tetrahydrokannabinoli można uzyskać za pomocą chloranilu (tetrachloro-1,4-benzochinon). Opisano również odwodornienie z udziałem ditlenku selenu i polifosforanu trimetylosililu otrzymanego z P_4O_{10} i heksametylodisiloksanu, co ujawnili Bastola, K., Hazekamp, A., Verpoorte, R., Planta Med., 73, 2007.

Wadą tych metod jest wysoka toksyczność, mutagenność i karcenogenność substratów oraz produktów ubocznych. Są one wysoce energochłonne, a produkt końcowy wymaga specjalistycznych metod oczyszczania. Uwagę zwraca również niska wydajność procesu.

Inny znany sposób przedstawiający możliwość uzyskania CBN poprzez traktowanie Δ^9 -THC lub Δ^9 -THCA jodem, opisali Pollastro, F., Caprioglio, D., Marotta, P., Moriello, A.S., De Petrocellis, L., Tagliatela-Scafati, O., Appendino, G., J. Nat. Prod., 81, 2018 i Caprioglio, D., Mattoteia, D., Minassi, A., Pollastro, F., Lopatriello, A., Muñoz, E., Tagliatela-Scafati, O., Appendino, G., Org. Lett., 21, 2019. CBN tworzy się w serii reakcji jodowania-dehydrojodowania wywołujących aromatyzację układu mentonowego do p-cymenowego.

Jako surowiec wyjściowy mogą być stosowane również CBD lub CBC. CBD w środowisku kwaśnym cyklizuje *in situ* do Δ^9 -THC, który w reakcji z jodem przekształca się w CBN. Natomiast w przypadku CBC dodanie jodu do układu chromenowego powoduje elektrocykliczne otwarcie pierścienia heterocyklicznego, a następnie reakcję hetero Dielsa-Aldera, która prowadzi do wytworzenia pochodnych tetrahydrokannabinolu, ulegających aromatyzacji w reakcjach addycji jodu i eliminacji kwasu jodowodorowego.

Reakcję CBD z jodem, w środowisku rozpuszczalnika organicznego, prowadzącą do otrzymywania CBN, ujawnia dokument patentowy US 2022/0002261 A1. Reakcja ta przebiega z wydajnością procesu, na poziomie 15-30%, przy znacznym zużyciu jodu.

Celem wynalazku było opracowanie metody otrzymania CBN, z fitokannabinoidów, przebiegającej z ograniczeniem toksycznych odczynników i wyeliminowaniem ubocznych produktów reakcji, prowadzącej do uzyskania czystego produktu z wysoką wydajnością.

Sposób otrzymywania kannabinolu CBN z każdego z pojedynczych albo mieszaniny dwóch, albo trzech, albo czterech, albo pięciu, albo sześciu fitokannabinoidów, takich jak, kannabidiol CBD albo kwas kannabidiolowy CBDA, albo kannabichromen CBC, albo kwas kannabichromenowy CBCA, albo tetrahydrokannabinol THC, albo kwas tetrahydrokannabinolowy THCA, z użyciem jodu jako czynnika aromatyzującego rozpuszczonego w rozpuszczalniku organicznym jakim jest toluen albo ksylen, charakteryzuje się tym, że do środowiska reakcji, w którym znajduje się rozpuszczony jod dodaje się najpierw sproszkowany chemisorbent w postaci tlenków albo wodorotlenków, albo węglanów, albo wodorowęglanów metali alkalicznych, takich jak: sól, potas, magnez i wapń, a następnie każdy z pojedynczych albo mieszaninę fitokannabinoidów, miesza się i ogrzewa w temperaturze 110 - 210°C przez 3 - 6 godzin, a po ochłodzeniu do temperatury pokojowej, mieszaninę poreakcyjną dezaktywuje się z użyciem wodnego 10% roztworu tiosiarczanu sodu i usuwa warstwę wodną z rozwarstwowanego wodno-organicznego układu, zaś pozostałość kilkakrotnie przemywa się wodą destylowaną, aż do całkowitego usunięcia jonów jodkowych, po czym przesącza się i destyluje w celu usunięcia rozpuszczalnika.

Korzystnym jest aby substraty reakcji wraz z chemisorbentem używane były w ilościach wynikających ze stechiometrii reakcji.

Wynalazek rozwiązuje problem techniczny w postaci opracowania nowego sposobu otrzymywania kannabinolu CBN z fitokannabinoidów i jodu jako czynnika aromatyzującego, polegającego na dodawaniu chemisorbentu do rozpuszczonego jodu, a następnie fitokannabinoidów, co powoduje sorpcję powstającego jodowodoru już w początkowej fazie transformacji fitokannabinoidów do CBN, eliminując powstawanie produktów ubocznych reakcji, bez konieczności oczyszczania produktu z użyciem toksycznych odczynników i prowadzi do otrzymywania czystego produktu z wydajnością powyżej 70%.

Wynalazek, w postaci sposobów otrzymywania CBN, został przedstawiony w poniższych przykładach wykonania.

Przykład 1.

Do kolby zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną zawierającej 100 ml toluenu wprowadzono 5g jodu, 0,8g drobno zmielonego tlenku magnezu, a następnie 3g czystego CBD. Po zmieszaniu składników proces transformacji CBD do CBN prowadzono w temp. 130°C przez 5,5h. Po tym czasie układ reakcyjny ochłodzono do temperatury pokojowej, po czym do uzyskanej mieszaniny poreakcyjnej wprowadzono 100mL wodnego roztworu tiosiarczanu sodu o stężeniu 10% i energicznie wstrząsnęto. Wodno-organiczny układ przeniesiono do rozdzielacza i po rozwarstwieniu się faz, usunięto warstwę wodną, a warstwę organiczną ponownie ekstrahowano wodą destylowaną, aż do usunięcia resztek produktów neutralizacji nieprzereagowanego jodu. Zebraną fazę organiczną przesączono przez lejek Büchnera z krążkiem bibułowym. Uzyskany przesącz przeniesiono do próżniowego układu destylacyjnego w celu usunięcia rozpuszczalnika. Uzyskano 2,9g produktu syntezy zawierającego 2,22 g CBN co odpowiada wydajności procesu na poziomie 73,9%.

Przykład 2.

Do kolby zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną zawierającej 100 ml toluenu wprowadzono 5g jodu, 1,1g drobno zmielonego tlenku wapnia, a następnie 3g krystalicznego CBD. Proces syntezy prowadzono w temperaturze 210°C przez 4godz. Procedurę oczyszczania i wyodrębniania uzyskanego CBN z mieszaniny poreakcyjnej prowadzono analogicznie jak w przykładzie 1. Uzyskano 2,8g produktu syntezy zawierającego 2,27 g CBN co odpowiada wydajności procesu na poziomie 75,6%.

Przykład 3.

Do kolby zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną zawierającej 100 ml toluenu wprowadzono 5g jodu, 1,1g drobno zmielonego wodorotlenek magnezu, a następnie 3,4g krystalicznego CBDA. Proces syntezy prowadzono w temperaturze 180°C przez 5 godz. Procedurę oczyszczania i wyodrębniania uzyskanego CBN z mieszaniny poreakcyjnej prowadzono analogicznie jak w przykładzie 1. Uzyskano 2,8g produktu syntezy zawierającego 2,35 g CBN co odpowiada wydajności procesu na poziomie 78,8%.

Przykład 4.

Do kolby zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną zawierającej 100 ml toluenu wprowadzono 5g jodu, 2,7g drobno zmielonego węglanu potasu, a następnie 3,4g krystalicznego CBDA. Proces syntezy prowadzono w temperaturze 195°C przez 4

godz. Procedurę oczyszczania i wyodrębniania uzyskanego CBN z mieszaniny poreakcyjnej prowadzono analogicznie jak w przykładzie 1. Uzyskano 2,9g produktu syntezy zawierającego 2,12g CBN, co odpowiada wydajności procesu na poziomie 71,2%.

Przykład 5.

Do kolby zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną zawierającej 100 ml toluenu wprowadzono 5g jodu, 2g drobno zmielonego węgla wapnia, a następnie 3g krystalicznego CBC. Proces syntezy prowadzono w temperaturze 210°C przez 5godz. Procedurę oczyszczania i wyodrębniania uzyskanego CBN z mieszaniny poreakcyjnej prowadzono analogicznie jak w przykładzie 1. Uzyskano 2,8g produktu syntezy zawierającego 2,23g CBN, co odpowiada wydajności procesu na poziomie 74,4%.

Przykład 6.

Do kolby zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną zawierającej 100 ml toluenu wprowadzono 5g jodu, 3,3g drobno zmielonego wodorowęglanu sodu, a następnie 3g krystalicznego CBC. Proces syntezy prowadzono w temperaturze 190°C przez 5godz. Procedurę oczyszczania i wyodrębniania uzyskanego CBN z mieszaniny poreakcyjnej prowadzono analogicznie jak w przykładzie 1. Uzyskano 2,8g produktu syntezy zawierającego 2,14g CBN co odpowiada wydajności procesu na poziomie 71,2%.

Przykład 7.

Do kolby zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną zawierającej 100 ml toluenu wprowadzono 5g jodu, 0,8g drobno zmielonego tlenku magnezu, a następnie 3,4g krystalicznego CBCA. Proces syntezy prowadzono w temperaturze 180°C przez 6godz. Procedurę oczyszczania i wyodrębniania uzyskanego CBN z mieszaniny poreakcyjnej prowadzono analogicznie jak w przykładzie 1. Uzyskano 2,9g produktu syntezy zawierającego 2,11g CBN co odpowiada wydajności procesu na poziomie 70,7%.

Przykład 8.

Do kolby zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną zawierającej 100 ml toluenu wprowadzono 5g jodu, 1,1g drobno zmielonego wodorotlenek magnezu, a następnie 3,4g krystalicznego CBCA. Proces syntezy prowadzono w temperaturze 200°C przez 4,5godz. Procedurę oczyszczania i wyodrębniania uzyskanego CBN z mieszaniny poreakcyjnej prowadzono analogicznie jak w przykładzie 1. Uzyskano 2,8g produktu

syntezy zawierającego 2,15g CBN co odpowiada wydajności procesu na poziomie 72,2%.

Przykład 9.

Do kolby zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną zawierającej 100 ml toluenu wprowadzono 5g jodu, 2g drobno zmielonego węgla wapnia, a następnie 3g krystalicznego THC. Proces syntezy prowadzono w temperaturze 210°C przez 3,5godz. Procedurę oczyszczania i wyodrębniania uzyskanego CBN z mieszaniny poreakcyjnej prowadzono analogicznie jak w przykładzie 1. Uzyskano 2,8g produktu syntezy zawierającego 2,48g CBN co odpowiada wydajności procesu na poziomie 82,6%.

Przykład 10.

Do kolby zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną zawierającej 100 ml ksylenu wprowadzono 5g jodu, 2g drobno zmielonego węgla wapnia, a następnie 3g krystalicznego THC. Proces syntezy prowadzono w temperaturze 210°C przez 3godz. Procedurę oczyszczania i wyodrębniania uzyskanego CBN z mieszaniny poreakcyjnej prowadzono analogicznie jak w przykładzie 1. Uzyskano 2,8g produktu syntezy zawierającego 2,54g CBN co odpowiada wydajności procesu na poziomie 84,7%.

Przykład 11.

Do kolby zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną zawierającej 100 ml toluenu wprowadzono 5g jodu, 0,8g drobno zmielonego tlenku magnezu, a następnie 3,4g krystalicznego THCA. Proces syntezy prowadzono w temperaturze 110°C przez 6godz. Procedurę oczyszczania i wyodrębniania uzyskanego CBN z mieszaniny poreakcyjnej prowadzono analogicznie jak w przykładzie 1. Uzyskano 2,9g produktu syntezy zawierającego 2,12g CBN co odpowiada wydajności procesu na poziomie 71,2%.

Przykład 12.

Do kolby zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną zawierającej 100 ml ksylenu wprowadzono 5g jodu, 0,8g drobno zmielonego tlenku magnezu, a następnie 3,4g krystalicznego THCA. Proces syntezy prowadzono w temperaturze 160°C przez 4godz. Procedurę oczyszczania i wyodrębniania uzyskanego CBN z mieszaniny poreakcyjnej prowadzono analogicznie jak w przykładzie 1. Uzyskano 2,9g produktu syntezy zawierającego 2,29g CBN, co odpowiada wydajności procesu na poziomie 76,9%.

Przykład 13.

Do kolby zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną zawierającej 100 ml ksyłenu wprowadzono 5g jodu, 2g drobno zmielonego węglanu wapnia, a następnie mieszaninę 1g krystalicznego CBD, 1g krystalicznego CBC oraz 1g krystalicznego THC. Proces syntezy prowadzono w temperaturze 200°C przez 3,5godz. Procedurę oczyszczania i wyodrębniania uzyskanego CBN z mieszaniny poreakcyjnej prowadzono analogicznie jak w przykładzie 1. Uzyskano 2,8g produktu syntezy zawierającego 2,51g CBN co odpowiada wydajności procesu na poziomie 83,8%.

Przykład 14.

Do kolby zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną zawierającej 100 ml ksyłenu wprowadzono 5g jodu, 2g drobno zmielonego węglanu wapnia, a następnie mieszaninę 1,2g krystalicznego CBDA, 1,1g krystalicznego CBCA oraz 1,1g krystalicznego THCA. Proces syntezy prowadzono w temperaturze 200°C przez 4godz. Procedurę oczyszczania i wyodrębniania uzyskanego CBN z mieszaniny poreakcyjnej prowadzono analogicznie jak w przykładzie 1. Uzyskano 2,8g produktu syntezy zawierającego 2,42g CBN, co odpowiada wydajności procesu na poziomie 81,3%.

Przykład 15.

Do kolby zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną zawierającej 100 ml ksyłenu wprowadzono 5g jodu, 3,3g drobno zmielonego wodorowęglan sodu, a następnie mieszaninę 0,75g krystalicznego CBD, 0,85g krystalicznego CBDA, 0,75g krystalicznego THC oraz 0,85g krystalicznego THCA. Proces syntezy prowadzono w temperaturze 200°C przez 4godz. Procedurę oczyszczania i wyodrębniania uzyskanego CBN z mieszaniny poreakcyjnej prowadzono analogicznie jak w przykładzie 1. Uzyskano 2,9g produktu syntezy zawierającego 2,30g CBN, co odpowiada wydajności procesu na poziomie 77,2%.

Przykład 16.

Do kolby zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną zawierającej 100 ml ksyłenu wprowadzono 5g jodu, 2,7g drobno zmielonego węglan potasu, a następnie mieszaninę 1,50g krystalicznego CBD, 1,70g krystalicznego CBDA. Proces syntezy prowadzono w temperaturze 210°C przez 3godz. Procedurę oczyszczania i wyodrębniania uzyskanego CBN z mieszaniny poreakcyjnej prowadzono analogicznie jak w przykładzie 1. Uzyskano 2,8g produktu syntezy zawierającego 2,11g CBN, co odpowiada wydajności procesu na poziomie 70,9%.

Przykład 17.

Do kolby zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną zawierającej 100 ml ksyłenu wprowadzono 5g jodu, 3,3g drobno zmielonego wodorowęglan sodu, a następnie mieszaninę 0,50g krystalicznego CBD, 0,85g krystalicznego CBDA, 0,50g krystalicznego THC oraz 0,85g krystalicznego THCA, 0,50g krystalicznego CBC. Proces syntezy prowadzono w temperaturze 185°C przez 4,5godz. Procedurę oczyszczania i wyodrębniania uzyskanego CBN z mieszaniny poreakcyjnej prowadzono analogicznie jak w przykładzie 1. Uzyskano 2,9g produktu syntezy zawierającego 2,32g CBN, co odpowiada wydajności procesu na poziomie 77,9%.

Przykład 18.

Do kolby zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną zawierającej 100 ml ksyłenu wprowadzono 5g jodu, 1,1g drobno zmielonego tlenek wapnia, a następnie mieszaninę 0,50g krystalicznego CBD, 0,60g krystalicznego CBDA, 0,50g krystalicznego THC oraz 0,60g krystalicznego THCA, 0,50g krystalicznego CBC, 0,50g krystalicznego CBCA. Proces syntezy prowadzono w temperaturze 210°C przez 3godz. Procedurę oczyszczania i wyodrębniania uzyskanego CBN z mieszaniny poreakcyjnej prowadzono analogicznie jak w przykładzie 1. Uzyskano 2,9g produktu syntezy zawierającego 2,18g CBN, co odpowiada wydajności procesu na poziomie 73,2%.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania kannabinolu CBN z każdego z pojedynczych albo mieszaniny dwóch, albo trzech, albo czterech, albo pięciu, albo sześciu fitokannabinoidów, takich jak: kannabidiol CBD albo kwas kannabidiolowy CBDA, albo kannabichromen CBC, albo kwas kannabichromenowy CBCA, albo tetrahydrokannabinol THC, albo kwas tetrahydrokannabinolowy THCA, z użyciem jodu jako czynnika aromatyzującego rozpuszczonego w rozpuszczalniku organicznym jakim jest toluen albo ksylen, znamienny tym, że do środowiska reakcji, w którym znajduje się rozpuszczony jod dodaje się najpierw sproszkowany chemisorbent w postaci tlenków albo wodorotlenków, albo węglanów, albo wodorowęglanów metali alkalicznych, takich jak: sól, potas, magnez i wapń, a następnie każdy z pojedynczych albo mieszaninę fitokannabinoidów, miesza się i ogrzewa w temperaturze 110 - 210°C przez 3 – 6 godzin, a po ochłodzeniu do temperatury pokojowej, mieszaninę poreakcyjną dezaktywuje się z użyciem wodnego 10% roztworu tiosiarczanu sodu i usuwa warstwę wodną z rozwarstwowanego wodno-organicznego układu, zaś pozostałość kilkakrotnie przemywa się wodą destylowaną, aż do całkowitego usunięcia jonów jodkowych, po czym przesącza się i destyluje w celu usunięcia rozpuszczalnika.

2. Sposób według zastrzeżenia 1 znamienny tym, że substraty reakcji wraz z chemisorbentem używane są w ilościach wynikających ze stechiometrii reakcji.


SPRAWOZDANIE O STANIE TECHNIKI DO ZGŁOSZENIA NR P.444929

Klasyfikacja zgłoszenia: C07D 311/80

Podklasy w których prowadzono poszukiwania: C07D

Bazy komputerowe w których prowadzono poszukiwania: EPODOC WPI bazy UPRP

Kategoria dokumentu	Dokumenty - z podaną identyfikacją	Odniesienie do zastrz.
A	US 2022 000 2261 A1 (DSPAIN TYLER [US]; HOPEK MELANIE [US]; WENZL COLEMAN [US]) 06-01-2011	1-2
A	US 2020 262 806 A1 (PLANTBIOSIS LTD [CA]) 20-08-2020	1-2

 Dalszy ciąg wykazu dokumentów na następnej stronie

A – dokument określający ogólny stan techniki, który nie jest uważany za posiadający szczególne znaczenie,
 E – dokument stanowiący wcześniejsze zgłoszenie lub patent, ale opublikowany w lub po dacie zgłoszenia,
 L – dokument, który może poddawać w wątpliwość zastrzegane pierwszeństwo(-wa), lub przytoczony w celu ustalenia daty publikacji innego cytowanego dokumentu lub z innego szczególnego powodu,
 O – dokument odnoszący się do ujawnienia ustnego przez zastosowanie, wystawienie lub ujawnienie w inny sposób,
 P – dokument opublikowany przed datą zgłoszenia, ale później niż zastrzegana data pierwszeństwa,
 T – dokument późniejszy, opublikowany po dacie zgłoszenia lub w dacie pierwszeństwa i niebędący w konflikcie ze zgłoszeniem, ale cytowany w celu zrozumienia zasad lub teorii leżących u podstaw wynalazku,
 X – dokument o szczególnym znaczeniu; zastrzegany wynalazek nie może być uważany za nowy lub nie może być uważany za posiadający poziom wynalazczy, jeżeli ten dokument brany jest pod uwagę samodzielnie,
 Y – dokument o szczególnym znaczeniu; zastrzegany wynalazek nie może być uważany za posiadający poziom wynalazczy, jeżeli ten dokument zostanie połączony z jednym lub kilkoma tego typu dokumentami, a takie połączenie będzie oczywiste dla znawcy,
 & – dokument należący do tej samej rodziny patentowej.

Sprawozdanie wykonał/-a:

 Andrzej Jurkiewicz
 Ekspert

Data:

27.06.2023

Podpis:

 /podpisano kwalifikowanym podpisem elektronicznym/
 Pismo wydane w formie dokumentu elektronicznego

Uwagi do zgłoszenia

Sprawozdanie zostało wykonane w oparciu o zastrz. z dnia 17.05.2023 r.