



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 315 548**

(51) Int. Cl.:

C07D 311/80 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **03781830 .9**

(96) Fecha de presentación : **06.11.2003**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1560819**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **10.08.2005**

(54) Título: **Derivados cannabinoides cristalinos y procedimiento de purificación de un cannabinoide.**

(30) Prioridad: **12.11.2002 US 425543 P**
20.12.2002 US 435027 P

(73) Titular/es: **MALLINCKRODT Inc.**
675 McDonnell Boulevard, P.O. Box 5840
St. Louis, Missouri 63134, US

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2009

(72) Inventor/es: **Duchek, John, R.**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2009

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Derivados cannabinoides cristalinos y procedimiento de purificación de un cannabinoide.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a derivados cannabinoides cristalinos y más particularmente a aril sulfonatos de cannabinoides que se pueden utilizar para purificación y/o almacenamiento de compuestos cannabinoides.

10 **Antecedentes de la invención**

Los cannabinoides que se producen en la naturaleza son los componentes biológicamente activos de cannabis. El interés farmacéutico en los cannabinoides ha aumentado debido a la aprobación por la FDA de Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) para varias aplicaciones terapéuticas. Este interés ha conducido al desarrollo de compuestos cannabinoides 15 sintéticos.

En general, ambos cannabinoides naturales y sintéticos son moléculas muy difíciles para trabajar con ellas, puesto que tienden a ser vidrios duros que son propensos a oxidación a temperatura ambiente. THC es un vidrio no cristalino a temperatura ambiente, y es susceptible de reordenación y oxidación al aire. Aunque THC se almacena típicamente 20 en un refrigerador oscuro bajo un gas inerte, es muy difícil mantener la pureza durante el almacenamiento. Estas características también complican el uso de cannabinoides como reactivos en otros procedimientos de síntesis o usos.

La purificación de cannabinoides también se complica por las características que se relacionan anteriormente. Aun 25 más, muchas de las impurezas que se encuentran comúnmente en mezclas de cannabinoides también son problemáticas. Los procedimientos de purificación convencionales implican típicamente el uso de HPLC. Estos procedimientos son engorrosos y costosos, y hacen que no sea práctico el proceso de purificación a gran escala.

Fahrenholz y col. (Journal of the American Chemical Society, 89(23), 1967, 5934-5941) detallan un procedimiento 30 de purificación de cannabinoide sintético. Los cannabinoides de esta referencia se sintetizan usando la síntesis de Fahrenholz.

Por tanto es deseable proporcionar un derivado de cannabinoide que permita facilidad de manejo, almacenamiento estable, un procedimiento de purificación mejorado, y que sea fácilmente reconvertido en un cannabinoide.

35 **Resumen de la invención**

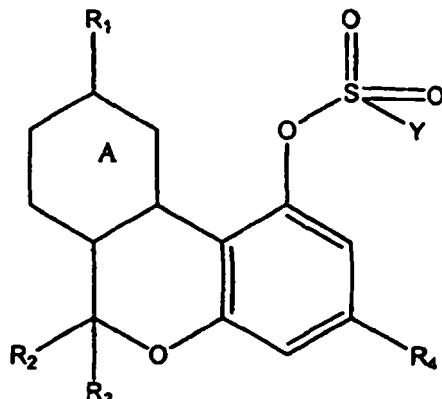
Un aspecto de la presente invención es proporcionar arilsulfonatos de cannabinoides que se representan por la fórmula

40

45

50

55



Fórmula A

60 en la que

R₁, R₂, R₃, y R₄ son H o un alquilo;

A es un alcano saturado, alqueno, dieno que forma un anillo condensado de seis miembros o un anillo aromático; 65 e

Y es un benceno sustituido con alquilo.

Un procedimiento para la preparación de los ésteres de cannabinoides de la presente invención comprende hacer reaccionar el cannabinoide con al menos un haluro de arilsulfonilo en presencia de al menos una base.

- Otro aspecto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la purificación de cannabinoide que comprende esterificar el cannabinoide con al menos un haluro de arilsulfonilo en presencia de al menos una base para formar un arilsulfonato de cannabinoide de Fórmula A, cristalizando el arilsulfonato de cannabinoide, e hidrolizando el arilsulfonato de cannabinoide para recuperar el cannabinoide. Los cristales de aril sulfonato de cannabinoide se pueden recristalizar para purificar el aril sulfonato de cannabinoide.

10 Descripción detallada

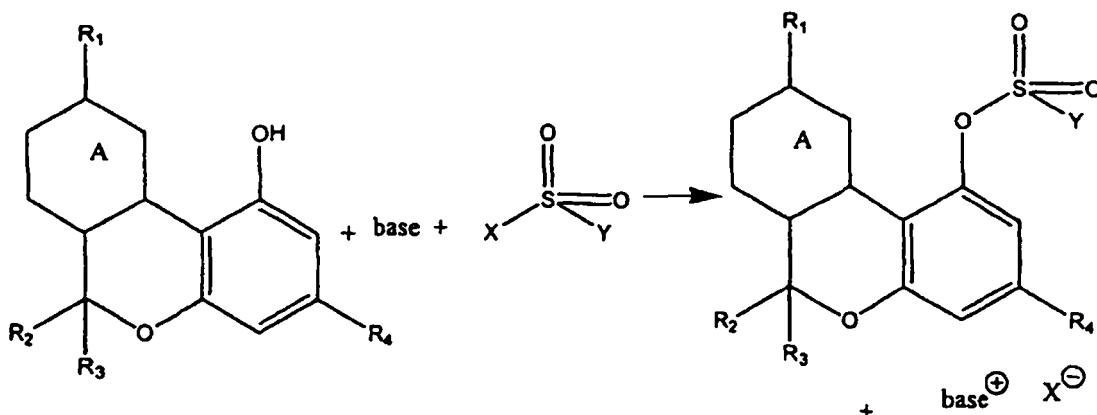
Se proporciona un procedimiento para la esterificación de cannabinoides según la reacción que sigue:

15

20

25

30



Reacción 1

35

en la que

R₁, R₂, R₃, y R₄ son H o un alquilo;

40

A es un alcano saturado, alqueno, dieno o anillo aromático; Y es un benceno sustituido con alquilo y X es un haluro.

45

Los cannabinoides impuros se pueden tratar con al menos un haluro de arilsulfonilo en presencia de al menos una base para provocar la reacción en el grupo hidroxifenol produciendo con ello arilsulfonatos según la presente invención.

50

La base se añade para neutralizar el ácido de haluro producido por la esterificación. Por lo tanto, se puede usar cualquier base adecuada que no interfiera con la reacción de esterificación. Alquilaminas inferiores, especialmente aminas terciarias tales como trietilamina proporcionan bases económicas que son adecuadas para la presente invención. Se pueden usar aminas primarias y secundarias, aunque darán como resultado reacciones no deseadas con el haluro de sulfonilo. Se prefieren aminas de fórmula R₅R₆R₇N en las que R₅, R₆ y R₇ pueden ser típicamente radicales alquilo inferiores que tienen de aproximadamente uno a aproximadamente seis átomos de carbono.

55

El grupo arilo del haluro de sulfonilo es un sistema aromático que no interfiere con la reacción de esterificación y es un benceno sustituido con alquilo.

60

En una realización preferida, el cannabinoide, haluro de arilsulfonilo y una amina terciaria se mezclan en un disolvente orgánico y se permite que reaccionen a temperatura ambiente hasta la terminación de la reacción, típicamente varias horas. La elección de disolvente no es crítica, y disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan, tolueno, cloruro de metileno, cloroformo y heptano. En una realización alternativa, se puede hacer que transcurra la reacción a mayor temperatura sin afectar a la eficacia de la reacción, pero con aumento mínimo en la velocidad de reacción. Son típicas temperaturas en el intervalo de temperatura ambiente a 80°C.

65

Se retira luego el disolvente mediante cualquier procedimiento adecuado de modo que el arilsulfonato de cannabinoide forma un aceite que luego se puede cristalizar. Se puede ayudar a la cristalización mediante la adición de un disolvente y cristales de semilla, como es bien conocido en la técnica. Disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan, heptano, hexano, t-butil metil éter, n-pentanol, n-butanol, isopropanol, isobutanol, etanol, acetona, acetonitrilo y acetato de isopropilo. Se prefieren alcoholes, que incluyen metanol. En general, la pureza de este éster cristalino

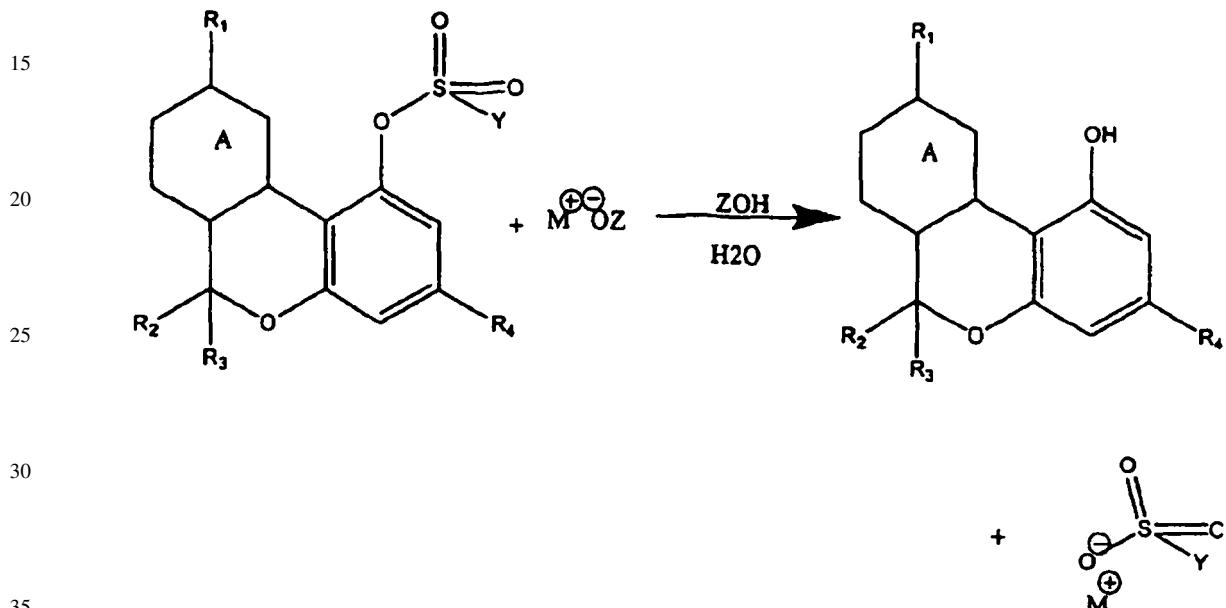
ES 2 315 548 T3

bruto estará muy por encima de 90% de pureza. En la primera cosecha de cristales se puede obtener inicialmente un análisis de 70 a 80% del cannabinóide. Purificación de hasta más de 99% se puede conseguir típicamente mediante una recristalización, preferiblemente con alcohol, con pérdidas de rendimiento mínimas. (Todos los porcentajes que se dan en este documento son porcentajes en peso a menos que se indique otra cosa).

5

Los ésteres de cannabinoides resultantes son altamente cristalinos y estables a temperatura ambiente. Se pueden almacenar indefinidamente a temperatura ambiente al aire.

10 Los ésteres de cannabinoides se pueden hidrolizar luego para recuperar el cannabinóide puro mediante hidrólisis básica, según se muestra en la reacción a continuación:



40 en la que

R₁, R₂, R₃, y R₄ son H o un alquilo;

45 A es un alcano saturado, alqueno, dieno o anillo aromático,

Y es un benceno sustituido con alquilo, M es un metal y Z es un alquilo, típicamente 1 C a 10 C.

La hidrólisis se puede lograr mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica. En una realización preferida la base comprende al menos una sal de metal de un óxido alquílico en al menos un alcohol alquílico. Bases adecuadas incluyen pero no se limitan metóxido, epóxido, propóxido, isopropóxido t-butóxido y t-pentanóxido de potasio, con alcóxidos terciarios preferidos. Alcoholes adecuados incluyen pero no se limitan metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, t-butanol y t-pentanol, con alcóxidos terciarios preferidos. Se prefiere el uso del mismo grupo alquilo para ambos óxido y alcohol para prevenir el intercambio de los grupos, por ejemplo, t-butóxido de potasio en t-butanol con varios equivalentes de agua añadidos. La reacción preferiblemente incluye al menos 3 equivalentes de base y al menos 4 equivalentes de agua por equivalente de cannabinóide usado. Se hace que transcurra la reacción preferiblemente a una temperatura de al menos 40°C. La pureza del cannabinóide recuperado excede típicamente de 99%, con rendimientos de 85% a 95%. Óxidos y alcoholes alquílicos contienen típicamente grupos alquilo de uno a aproximadamente seis átomos de carbono para fines prácticos, aunque se pueden usar grupos alquílicos más grandes.

60 Un procedimiento de hidrólisis adecuado comprende colocar el tosilato en un matraz de tres bocas en una atmósfera inerte. El matraz está provisto típicamente de agitador magnético y control electrónico de temperatura con un condensador, burbujeador de gas inerte y manta calefactora. Se añaden al matraz agua desionizada y luego óxido de alquilo en alcohol. Todos los disolventes utilizados se desoxigenan burbujeando con un gas inerte. En una realización, la suspensión resultante se calienta luego al menos hasta 40°C para aumentar la velocidad de la reacción y para forzar la terminación de la reacción. Aun cuando la reacción se desarrollará a temperaturas más bajas, la reacción se calienta preferiblemente de 40°C a 80°C, siendo el óptimo de 50°C a 70°C, determinándose la temperatura máxima por el

ES 2 315 548 T3

punto de ebullición del disolvente que se está usando. La mezcla de reacción se mantiene a la temperatura deseada hasta que la reacción se termina sustancialmente, típicamente aproximadamente dos a doce horas, y se enfriá luego a temperatura ambiente.

5 Se añade agua desionizada, y se agita la reacción. Se añade disolvente orgánico, y la mezcla resultante se agita o se bate y se coloca en un embudo separador y se separa. La fracción orgánica que contiene el producto cannabinoide se lava luego con al menos una parte alícuota de agua desionizada desoxigenada. La fracción orgánica se seca luego típicamente con una solución de sal, se filtra y se evapora al vacío para formar un aceite. La destilación del aceite resultante a alto vacío da como resultado un producto cannabinoide altamente purificado.

10 10 Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar aspectos de la presente invención, y no tienen la intención de limitar ni definir en modo alguno la presente invención.

15 Ejemplo 1

Síntesis de tosilato de Δ^9 -tetrahidrocannabinol

Se añadieron 64,9 g de Δ^9 -tetrahidrocannabinol, 292 mL de tolueno, 21,7 mL de trietilamina, y 41,3 g de cloruro 20 de p-toluenosulfonilo a un matraz de 1000 mL, de 3 bocas, de fondo redondeado cubierto con nitrógeno. La reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas. La reacción fue verificada por CL y se encontró que se había terminado. Se añadió agua (292 mL), y se agitó la reacción durante 20 minutos. Se separó la capa acuosa, y se lavó la solución de tolueno dos veces más con partes alícuotas de agua de 292 mL. Se lavó el tolueno con 292 mL de solución saturada de cloruro sódico para ayudar a la eliminación de agua, y se secó 25 luego el tolueno con sulfato magnésico anhídrido. La solución seca de tolueno se evaporó en un evaporador a 99,76 g de aceite. Se vertió el aceite en un matraz de Erlenmeyer de 500 mL y se añadieron 150 mL de heptano. La solución se sembró con unos pocos cristales de una operación anterior y se almacenó en un refrigerador toda la noche. Se filtraron los sólidos resultantes. Se lavaron los cristales dos veces con partes alícuotas de aproximadamente 10 mL 30 de heptano frío mientras estaban en el filtro. Se secaron los cristales al vacío durante 15 minutos sobre el embudo de Buchner y se pesaron. Los cristales ligeramente húmedos pesaron 65,4 gramos. Después de secar toda la noche a temperatura ambiente a un vacío de 77,9 kPa los cristales pesaron 65,37 g. Se obtuvo una segunda cosecha de cristales, 6,34 g, evaporando la mayor parte del heptano y enfriando el líquido madre toda la noche bajo refrigeración.

35 Se disolvieron los cristales en 440 mL de metanol caliente a reflujo. Los cristales se disolvieron fácilmente a 66°C. Se dejó enfriar el matraz lentamente hacia temperatura ambiente y comenzó la cristalización a 51°C. Se enfrió luego el matraz a cerca de 0°C en un baño de hielo, al tiempo que se enfrió metanol limpio como lavado. El matraz se mantuvo a 0°C durante 1,5 horas y luego se filtró la suspensión. Se lavaron los sólidos con un total de 110 mL de metanol frío en dos lavados. El peso en húmedo de los cristales fue 64,09 g. Se secaron los cristales a un vacío de 40 77,9 kPa a temperatura ambiente durante un fin de semana. Los cristales secos pesaron 62,64 g. A diferencia del Δ^9 -tetrahidrocannabinol libre, se ha mostrado que el derivado de tosilato es estable a temperatura ambiente en presencia de aire e iluminación de laboratorio. Los cristales de Δ^9 -THC-4-metilbencenosul-fonato (tosilato) fueron caracterizados por métodos de IF, RMN de protón, RMN C13 y MS. El espectro infrarrojo para el tosilato fue coherente con el de de Δ^9 THC, con bandas adicionales para la funcionalidad de sulfonato orgánico. El análisis por RMN apoya sólidamente 45 la estructura de Δ^9 -THC-4-metilbencenosulfonato (tosilato). Los resultados de espectro de masas muestran que el componente principal tiene un peso molecular de 468 Da que es coherente con el peso molecular de Δ^9 -THC-4-metilbencenosulfonato (tosilato). Adicionalmente, el patrón de fragmentación MS/MS también es coherente con la identificación del componente principal como Δ^9 -THC-4-metilbencenosulfonato (tosilato).

50 50 Ejemplo 2

(Referencia)

55 55 Se formaron cristales de Δ^9 -tetrahidrocannabinol-bencenosulfonato como en el Ejemplo 1 utilizando cloruro de bencenosulfonilo en lugar de cloruro de p-toluenosulfonilo. Los cristales resultantes fueron estables a temperatura ambiente en presencia de aire e iluminación de laboratorio.

60 60 Ejemplo 3

(Referencia)

65 65 Se formaron cristales de Δ^9 -tetrahidrocannabinol-4-metoxibencenosulfonato como en el Ejemplo 1 utilizando cloruro de 4-metoxibencenosulfonilo en lugar de cloruro de p-toluenosulfonilo. Los cristales resultantes fueron estables a temperatura ambiente en presencia de aire e iluminación de laboratorio.

ES 2 315 548 T3

Ejemplo 4

(Referencia)

- 5 Se formaron cristales de Δ^9 -tetrahidrocannabinol-4-bromobencenosulfonato como en el Ejemplo 1 utilizando cloruro de 4-bromobencenosulfonilo en lugar de cloruro de p-toluenosulfonilo. Los cristales resultantes fueron estables a temperatura ambiente en presencia de aire e iluminación de laboratorio.

Ejemplo 5

(Referencia)

- 10 Se formaron cristales de Δ^9 -tetrahidrocannabinol-4-clorobencenosulfonato como en el Ejemplo 1 utilizando cloruro de 4-clorobencenosulfonilo en lugar de cloruro de p-toluenosulfonilo. Los cristales resultantes fueron estables a temperatura ambiente en presencia de aire e iluminación de laboratorio.

Ejemplo 6

(Referencia)

- 15 Se formaron cristales de Δ^9 -tetrahidrocannabinol-2-nitrobencenosulfonato como en el Ejemplo 1 utilizando cloruro de 2-nitrobencenosulfonilo en lugar de cloruro de p-toluenosulfonilo. Los cristales resultantes fueron estables a temperatura ambiente en presencia de aire e iluminación de laboratorio.

Ejemplo 7

(Referencia)

- 20 Se formaron cristales de Δ^9 -tetrahidrocannabinol-3-nitrobencenosulfonato como en el Ejemplo 1 utilizando cloruro de 3-nitrobencenosulfonilo en lugar de cloruro de p-toluenosulfonilo. Los cristales resultantes fueron estables a temperatura ambiente en presencia de aire e iluminación de laboratorio.

25

Ejemplo 8

(Referencia)

30

- 35 Se formó Δ^9 -tetrahidrocannabinol-4-nitrobenceno-sulfonato como en el Ejemplo 1 utilizando cloruro de 4-nitrobencenosulfonilo en lugar de cloruro de p-toluenosulfonilo, excepto que el aceite resultante no cristalizó.

Ejemplo 9

(Referencia)

40

- Se formó Δ^9 -tetrahidrocannabinol-1-naftil-sulfonato como en el Ejemplo 1 utilizando cloruro de 1-naftilsulfonilo en lugar de cloruro de p-toluenosulfonilo, excepto que el aceite resultante no cristalizó.

Ejemplo 10

(Referencia)

45

- Se formó Δ^9 -tetrahidrocannabinol-2-naftil-sulfonato como en el Ejemplo 1 utilizando cloruro de 2-naftilsulfonilo en lugar de cloruro de p-toluenosulfonilo, excepto que el aceite resultante no cristalizó.

50

Ejemplo 11

(Referencia)

55

- Se formaron cristales de Δ^8 -tetrahidrocannabinol-4-metilbencenosulfonato como en el Ejemplo 1 utilizando Δ^8 -tetrahidrocannabinol en lugar de Δ^9 -tetrahidro-cannabinol. Los cristales resultantes fueron estables a temperatura ambiente en presencia de aire e iluminación de laboratorio.

ES 2 315 548 T3

Ejemplo 12

(Referencia)

5 Se formaron cristales de cannabinol-4-metilbencenosulfonato como en el Ejemplo 1 utilizando cannabinol en lugar de Δ^9 -tetrahidrocannabinol. Los cristales resultantes fueron estables a temperatura ambiente en presencia de aire e iluminación de laboratorio.

10 Ejemplo 13

(Referencia)

Hidrólisis de tosilato de Δ^9 -tetrahidrocannabinol a Δ^9 -tetrahidrocannabinol

15 Veinte gramos de Δ^9 -tetrahidrocannabinol-4-metilbencenosulfonato (tosilato) con un resultado de análisis de 99+% de pureza se colocaron en un matraz de 500 mL, de 3 bocas, de fondo redondeado bajo cubierta de nitrógeno. El matraz estaba provisto de agitador magnético, control electrónico de temperatura, condensador, burbujeador de nitrógeno, y una manta calefactora.

20 Todos los disolventes utilizados se desoxigenaron burbujeando N2 a través de ellos durante 15 minutos antes de usarse. Se añadieron 3,9 mL de agua desionizada y luego se añadieron al matraz 162,5 mL de butóxido potásico 1 molar en t-butanol (nota 1). La suspensión resultante se calentó a 65°C. La reacción fue ligeramente exotérmica, subiendo la temperatura hasta 70,1°C, aunque se stabilizó a 65°C, rápidamente. La reacción se mantuvo a 65°C durante 5 horas, 25 y luego se enfrió a temperatura ambiente.

30 Se añadió agua (250 mL) y se agitó la reacción durante 1,0 hora. Se prevé que este proceso destruya una pequeña cantidad de tosilato de t-butilo que se forma en la reacción. Se añade luego heptano (250 mL). Después de agitar durante varios minutos, la mezcla se transfiere a un embudo separador (1000 mL) y se separa. (Se puede añadir una pequeña cantidad de agua si se observa una pequeña tercera fase de t-butanol). La solución de heptano que contiene el producto cannabinoide se lava 2 veces más con partes alícuotas de 250 mL de agua desionizada desoxigenada. El pH del primer lavado fue 14, el pH del segundo lavado fue 9 y el pH del tercero fue 8.

35 Se hizo un secado preliminar lavando la solución de heptano con 250 mL de solución saturada de cloruro sódico.

35 Se secó luego el heptano con MgSO₄ anhidro. Se filtró la solución y se evaporó al vacío a un aceite (16,68 g).

40 Se destiló el aceite a alto vacío <0,27 kPa a aproximadamente 200°-220°C. Se obtuvo un vidrio casi incoloro y pesó 15,41 g, y con rendimiento de 88%.

45 Análisis por CL del producto mostró que era >99,9% del área de Δ^9 -tetrahidrocannabinol. La comparación con un material patrón comprado mostró una pureza de 104%. El producto fue protegido escrupulosamente de la luz y del oxígeno y se almacenó en un refrigerador para mantener su pureza.

50 No se tiene la intención de que el alcance de la invención esté limitado a las realizaciones específicas descritas. Más bien, se tiene la intención de que las reivindicaciones que se adjuntan y sus equivalentes determinen el alcance de la invención.

55

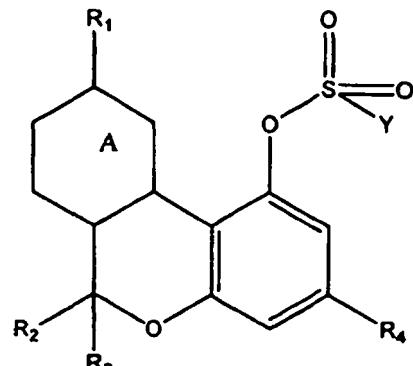
60

65

REIVINDICACIONES

1. Ésteres de cannabinoides según se representan por la fórmula

5



Fórmula A

25

en la que

R₁, R₂, R₃, y R₄ son H o un alquilo;

30

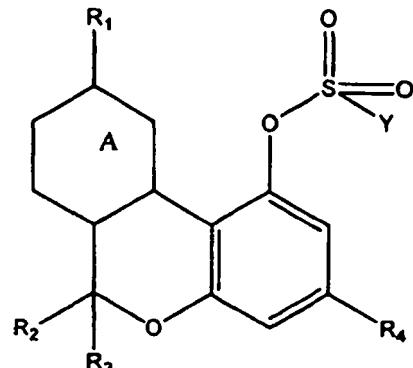
A es un alcano saturado, alqueno, dieno o anillo aromático; e

Y es un benceno sustituido con alquilo.

35

2. Un procedimiento para la purificación de un cannabinoide que comprende: esterificar el cannabinoide con al menos un haluro de arilsulfonilo en presencia de al menos una base para formar un arilsulfonato de cannabinoide que se representa por la fórmula:

40



Fórmula A

55

en la que

R₁, R₂, R₃, y R₄ son H o un alquilo;

A es un alcano saturado, alqueno, dieno o anillo aromático; e

60

Y es un benceno sustituido con alquilo; y permitir que cristalice el arilsulfonato de cannabinoide, comprendiendo adicionalmente hidrolizar el arilsulfonato de cannabinoide para recuperar el cannabinoide.

ES 2 315 548 T3

3. El procedimiento según la reivindicación 2, en el que el permitir que cristalice el arilsulfonato de cannabinoide incluye añadir al menos un disolvente y al menos un cristal de semilla.

4. El procedimiento según la reivindicación 3, en el que el al menos un disolvente se selecciona entre el grupo 5 que consiste en metanol, heptano, hexano, t-butil metil éter, n-pentanol, n-butanol, isopropanol, isobutanol, etanol, acetona, acetonitrilo y acetato de isopropilo.

5. El procedimiento según la reivindicación 2 que incluye adicionalmente recristalizar el arilsulfonato de cannabi-
noide para purificar el arilsulfonato de cannabinoide.

10 6. El procedimiento según la reivindicación 2, en el que el cannabinoide es un componente de cannabis que se produce en la naturaleza.

15 7. El procedimiento según la reivindicación 2, en el que la al menos una base es al menos una amina terciaria.

8. El procedimiento según la reivindicación 7, en el que la al menos una amina terciaria se representa por la fórmula R₅R₆R₇N, en la que R₅, R₆ y R₇ son grupos alquilo.

20 9. El procedimiento según la reivindicación 2, en el que hidrolizar el arilsulfonato de cannabinoide comprende hidrólisis básica.

10. Un procedimiento para hidrolizar un arilsulfonato de cannabinoide que comprende: hacer reaccionar el arilsul-
fonato de cannabinoide con al menos una sal de metal de un óxido alquílico en al menos un alcohol alquílico.

25 11. El procedimiento según la reivindicación 10, en el que la al menos una sal de metal de un óxido alquílico y el al menos un alcohol alquílico contienen de uno a aproximadamente seis átomos de carbono.

12. El procedimiento según la reivindicación 10, en el que la al menos una sal de metal de un óxido alquílico y el al menos un alcohol alquílico comprenden el mismo grupo alquílico.

30 13. Un procedimiento según la reivindicación 2 ó 10, en el que la hidrolización del arilsulfonato de cannabinoide se logra a una temperatura de 40°C a 80°C.

35 14. Un procedimiento según la reivindicación 2 ó 10, en el que la hidrolización del arilsulfonato de cannabinoide se logra a una temperatura de 50°C a 70°C.

40

45

50

55

60

65