

**PROCESO PARA LA PRODUCCIÓN DE CANNABIDIOL Y DELTA-9-
TETRAHIDROCANNABINOL**

5 **REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS**

[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio y la
prioridad de la solicitud de patente provisional de Los
Estados Unidos N.º 62/191,097, presentada el 10 de julio de
2015, cuyo contenido completo se incorpora en la presente
10 como referencia.

CAMPO DE LA INVENCION

[0002] La presente descripción se refiere a la preparación
de un compuesto de cannabidiol o un derivado del mismo. El
compuesto de cannabidiol o derivado del mismo se puede
15 preparar mediante una reacción catalizada con ácido de un di-
halo-olivetol seleccionado y sustituido adecuadamente o
derivado del mismo con un alqueno cíclico seleccionado y
sustituido adecuadamente para producir un compuesto de
dihalo-cannabidiol o derivado del mismo. El compuesto de
20 dihalo-cannabidiol o derivado del mismo se puede producir con
alto rendimiento, alta estereoespecificidad o ambos. Se puede
convertir en condiciones reducidas en un compuesto de
cannabidiol o derivados del mismo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0003] Más de 100 fitocannabinoides se han aislado hasta la fecha. Ver Pertwee, et al. "Hand book 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 se pueden encontrar en la planta de cannabis. Estos compuestos se han investigado sobre la base, en parte en su disponibilidad de una fuente natural. El término "cannabinoides" generalmente se refiere no solo a las sustancias químicas aisladas de *C. sativa* L que exhiben el esqueleto terpenofílico típico de C₂₁, sino también a sus derivados y productos de transformación.

[0004] Además del uso medicinal histórico y anecdótico de los cannabinoides, la FDA aprobó productos a base de cannabinoides, tal como MarinolTM y numerosas agencias reguladoras que aprobaron SativexTM. Muchos otros cannabinoides se están investigando en la industria farmacéutica convencional para diversas indicaciones. Los ejemplos de cannabinoides aprobados para uso clínico o en ensayos clínicos incluyen EpidiolexTM (por ejemplo, cannabidiol) para el síndrome de Dravet y el síndrome de Lennox-Gastaut; cannabidivarina para la epilepsia; y tetrahidrocannabidivarina para la diabetes.

[0005] Se han informado muchas vías diferentes para producir cannabinoides y compuestos relacionados. Una vía

implica variaciones en la alquilación Friedel Crafts catalizada por ácidos de Lewis de 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-toluensulfónico que produjo un rendimiento del 44% de cannabidiol después de la purificación por cromatografía en columna. El documento US 7,674,922 describe una reacción similar usando un catalizador ácido de Lewis en lugar de ácido p-toluensulfónico que produce la formación de cantidades significativas del isómero de cannabidiol no deseado junto con cannabidiol. La vía de reacción descrita en la patente '922 produjo un rendimiento de 47% del cannabidiol deseado, un rendimiento del 17.9% del cannabidiol abn y el 23% de olivetol sin reaccionar.

[0006] Además, el documento US 3,562,312 describe una selectividad mejorada para la formación de cannabidiol mediante la reacción de 6-carbetoxiolivetol con un ligero exceso de mentadienol en cloruro de metileno en presencia de dimetilformamida, dineopentilacetal como catalizador. Esta vía produjo un rendimiento de 42% de etil éster del ácido cannabidiol-carboxílico después de la purificación por cromatografía.

[0007] Otra vía para la preparación de cannabidíoles implica el uso de ésteres de ácido carboxílico como grupos de

protección/dirección en análogos de olivetol. Ver, por ejemplo, Crombie, L. et al., en *Chem. Research (S)* 114, (M), pp 1301 – 1345 (1977). En una primera etapa, los ésteres de alquilresorcilo (por ejemplo, ésteres de ácido 6-alkuil-2,4-dihidroxibenzoico) se condensan con hidrocarburos insaturados, alcoholes, cetonas o derivados de los mismos tales como ésteres de enol, éteres de enol y cetales, con altos rendimientos para dar los correspondientes ésteres 6-alkuil-2,4-dihidroxibenzoicos. Estas vías de preparación se han denominado terpenilación catalizada por ácido. En una segunda etapa, los intermediarios con una función éster obtenidos en la primera etapa se someten a una hidrólisis de descarboxilación, que forma los cannabinoides libres de éster.

[0008] Por ejemplo, se han logrado mejoras en la selectividad mediante la protección de la posición 4 de los compuestos relacionados con olivetol con un éster de ácido carboxílico. La patente '922 describe la preparación de cannabidiolato de etilo con un rendimiento del 82% y una pureza del 93.3% (AUC). Después de la hidrólisis con NaOH, sin embargo, la vía produjo un rendimiento de 57.5% y una pureza de 99.8% (AUC). La patente '922 también describe la necesidad de purificar los cannabidíoles formados, por ejemplo, Δ -9-tetrahidrocannabinol, por esterificación del

hidroxilo libre seguido de la purificación del éster de cannabidiol, por ejemplo, éster de Δ -9-tetrahidrocannabinol. La purificación se realizó mediante cristalización seguida de hidrólisis del éster al Δ -9-tetrahidrocannabinol. Tales etapas fueron necesarias para lograr una pureza necesaria para uso farmacéutico.

[0009] La técnica anterior demuestra las dificultades de fabricar compuestos de cannabidioles o derivados de los mismos, 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. Asimismo, 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 respecto a la insaturación Δ -8 favorece la formación de Δ -8 derivados.

[0010] La presente descripción se refiere a la preparación de un compuesto de cannabidiol o un derivado del mismo usando una vía de síntesis única para producir un compuesto de cannabidiol o derivado del mismo en alto rendimiento, alta estereoespecificidad, o ambos.

SÍNTESIS DE LA INVENCION

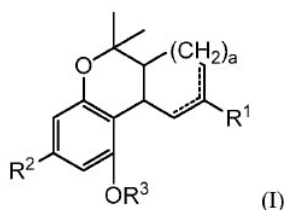
[0011] La presente descripción se refiere a la preparación

de un compuesto de cannabidiol o un derivado de los mismos. El compuesto de cannabidiol o un derivado del mismo se puede preparar por medio de una reacción catalizada con ácido de un di-halo-olivetol seleccionado y sustituido adecuadamente o derivado del mismo con un alqueno cíclico seleccionado y sustituido adecuadamente (por ejemplo, un alqueno cíclico que contiene el sustituyente 1-metil-1-etenilo) para producir un compuesto de dihalo-cannabidiol o derivado del mismo. El compuesto de dihalo-cannabidiol o derivado del mismo se puede producir en alto rendimiento, alta estereoespecificidad, o ambos. Luego se puede convertir en condiciones de reducción a un compuesto de cannabidiol o derivado del mismo.

[0012] La presente descripción también se refiere a la preparación de un compuesto Δ -9-tetrahidrocannabinol o derivado del mismo. El compuesto Δ -9-tetrahidrocannabinol o derivado del mismo se puede preparar por medio de una reacción catalizada con ácido de un di-halo-olivetol seleccionado y sustituido adecuadamente o derivado del mismo con un alqueno cíclico seleccionado y sustituido adecuadamente para producir un compuesto de dihalo-cannabidiol o derivado del mismo. El compuesto de dihalo-cannabidiol o derivado del mismo se puede producir con alto rendimiento, alta estereoespecificidad, o ambos. Luego puede hacerse reaccionar con un catalizador de ácido de Lewis para

producir un compuesto de dihalo- Δ -9-tetrahidrocannabinol o derivado del mismo. El compuesto de dihalo- Δ -9-tetrahidrocannabinol o derivado del mismo luego se puede convertir en condiciones reducidas a un compuesto Δ -9-tetrahidrocannabinol o derivado del mismo. Alternativamente, las etapas de reducción y ciclación se pueden realizar en orden inverso.

[0013] En una forma de realización, la presente descripción se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



[0014] donde a es un número entero de 0 a 3;

[0015] 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;

[0016] 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; donde R^A y R^B se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

[0017] donde el arilo o heteroarilo, 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 C_{1-4} , -C(O)O-alquilo C_{1-4} , $NR^C R^D$, -S-alquilo, -SO-alquilo y -SO₂-alquilo; donde R^C y R^D se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

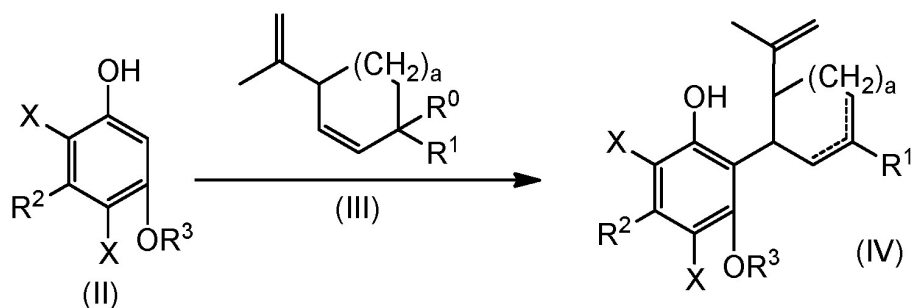
[0018] R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, acilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, alquilo, -O-alquilo, $NR^E R^F$, -S-alquilo, -SO-alquilo, -SO₂-alquilo, arilo y heteroarilo; y donde R^E y R^F se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; 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; donde R^G y R^H se seleccionan cada uno

independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

[0019] cada  representa un enlace simple o doble enlace; con la condición de que ambos grupos  no sean enlaces dobles y donde las marcas de guion denotadas indican los puntos de unión,

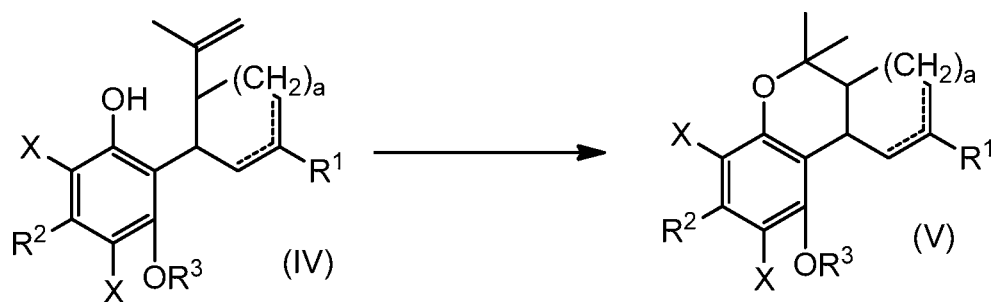
[0020] o una de sus sales o ésteres aceptables para uso farmacéutico;

[0021] el proceso que incluye la reacción de un compuesto de fórmula (II), donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en Br, F, I y Cl, con un compuesto de fórmula (III) donde R⁰ es H u OH, en presencia de un catalizador de ácido prótico o primer ácido de Lewis para formar un compuesto de fórmula (IV);



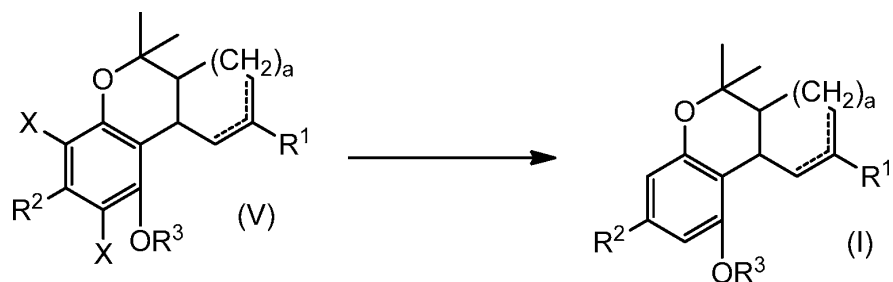
[0022] la ciclación del compuesto de fórmula (IV) por medio de la reacción del compuesto de fórmula (IV) con un segundo catalizador ácido de Lewis para formar compuesto de fórmula (V); y

5



[0023] la reacción del compuesto de fórmula (V) con un agente reductor para formar el compuesto de fórmula (I)

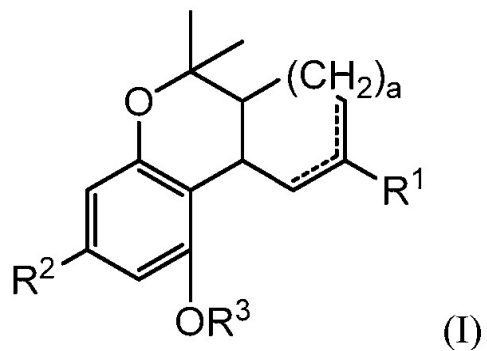
10



15

[0024] En otra forma de realización, la presente descripción se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I)

20



[0025] donde a es un número entero de 0 a 3;

[0026] 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;

5 [0027] 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; donde R^A y R^B se
10 seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

[0028] donde el arilo o heteroarilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido
15 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; donde R^C y R^D se
20 seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

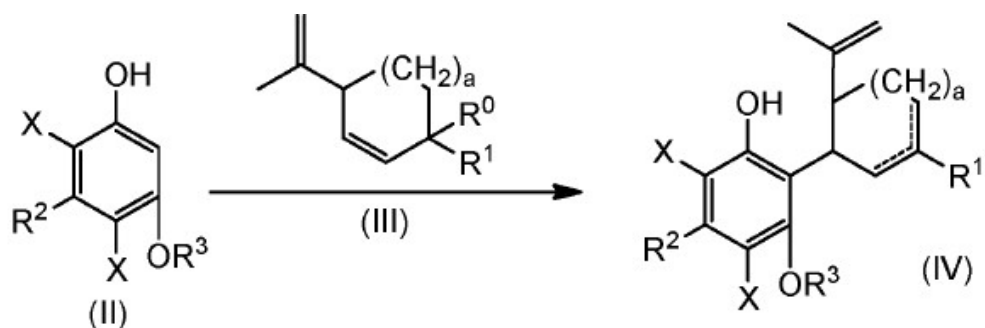
[0029] R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, acilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que

consiste en halógeno, -OH, alquilo, -O-alquilo, $\text{NR}^{\text{E}}\text{R}^{\text{F}}$, -S-alquilo, -SO-alquilo, -SO₂-alquilo, arilo y heteroarilo; y donde R^{E} y R^{F} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄; 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, $\text{NR}^{\text{G}}\text{R}^{\text{H}}$, -S-alquilo, -SO-alquilo y -SO₂-alquilo; donde R^{G} y R^{H} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

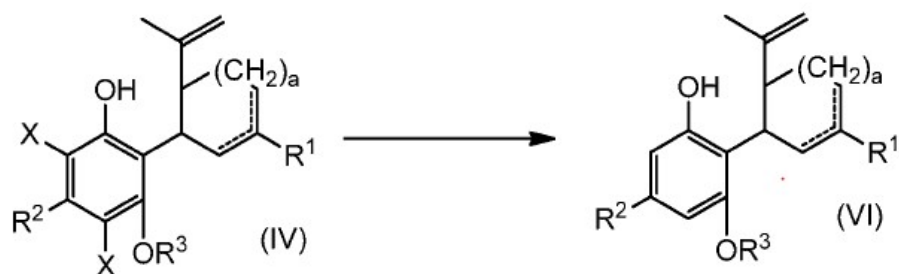
[0030] cada representa un simple o doble enlace; con la condición de que ambos grupos no sean enlaces dobles, y donde las marcas de guion denotadas indican los puntos de unión;

[0031] o una de sus sales o ésteres aceptables para uso farmacéutico;

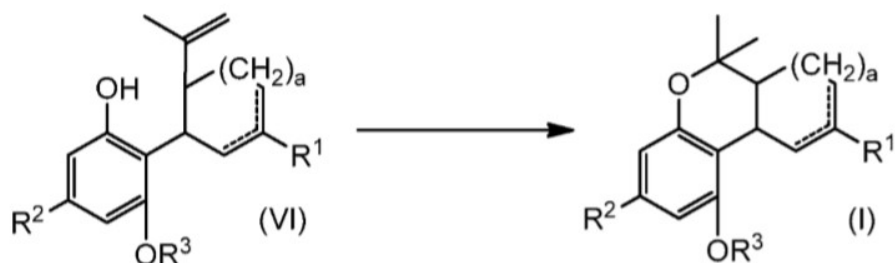
[0032] el proceso que incluye la reacción de un compuesto de fórmula (II), donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en Br, F, I y Cl, con un compuesto de fórmula (III) donde R^0 es H u OH en presencia de un catalizador de ácido prótico o primer ácido de Lewis para formar un compuesto de fórmula (IV);



[0033] la reacción del compuesto de fórmula (IV) con un agente reductor para formar un compuesto de fórmula (VI); y

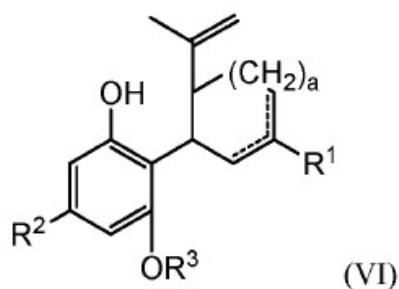


[0034] la ciclación del compuesto de fórmula (VI) por medio de la reacción del compuesto de fórmula (VI) con un segundo catalizador ácido de Lewis para formar el compuesto de fórmula (I).



[0035]

[0036] En otra forma de realización, la presente descripción se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (VI)



[0037] donde a es un número entero de 0 a 3;

[0038] 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;

[0039] 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, $-SO_2$ -alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo,

heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo; donde R^A y R^B se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

[0040] 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 C_{1-4} , -C(O)O- C_{1-4} alquilo, NR^{C^D} , -S-alquilo, -SO-alquilo y -SO₂-alquilo; donde R^C y R^D se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

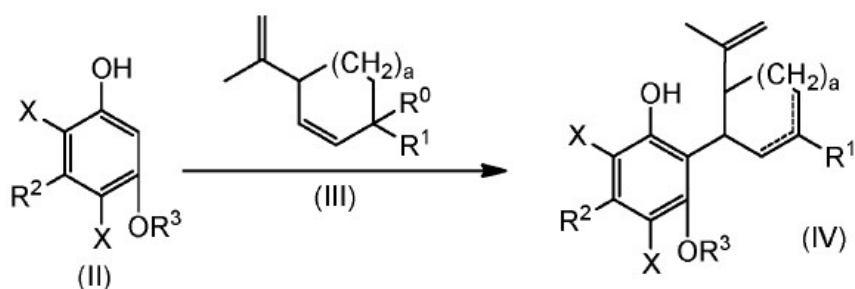
[0041] R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, acilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, alquilo, -O-alquilo, $NR^E R^F$, -S-alquilo, -SO-alquilo, -SO₂-alquilo, arilo y heteroarilo; y donde R^E y R^F se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; 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; donde R^G y R^H se seleccionan cada uno

independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

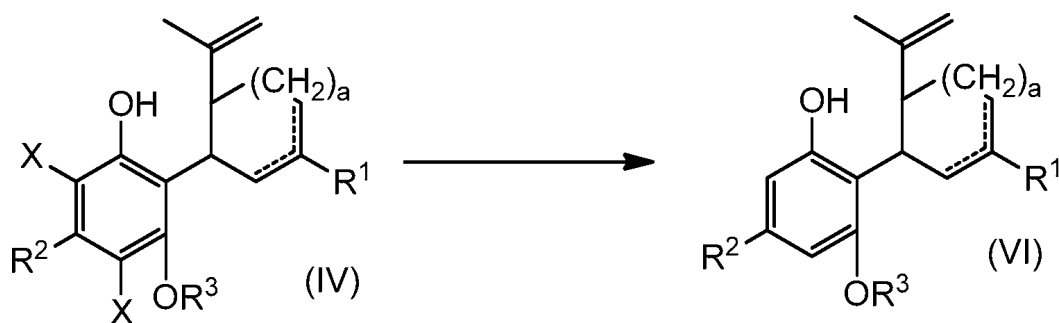
[0042] cada ===== representa un simple o doble enlace; con la condición de que ambos grupos ===== no sean enlaces dobles, y donde las marcas de guion denotadas indican los puntos de unión;

[0043] o una de sus sales o ésteres aceptables para uso farmacéutico;

[0044] el proceso que incluye la reacción de un compuesto de fórmula (II), donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en Br, F, I y Cl, con un compuesto de fórmula (III) donde R⁰ es H u OH, en presencia de un catalizador de ácido prótico o primer ácido de Lewis para formar un compuesto de fórmula (IV); y

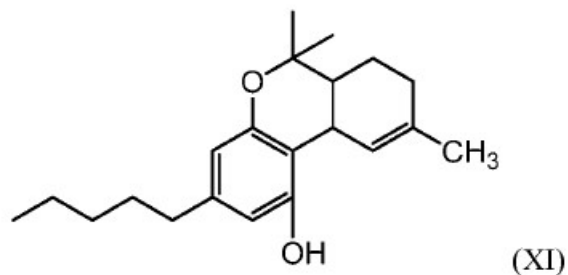


[0045] la reacción del compuesto de fórmula (IV) con un agente reductor para formar el compuesto de fórmula (VI)



[0046] En otra forma de realización, la presente descripción se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (XI)

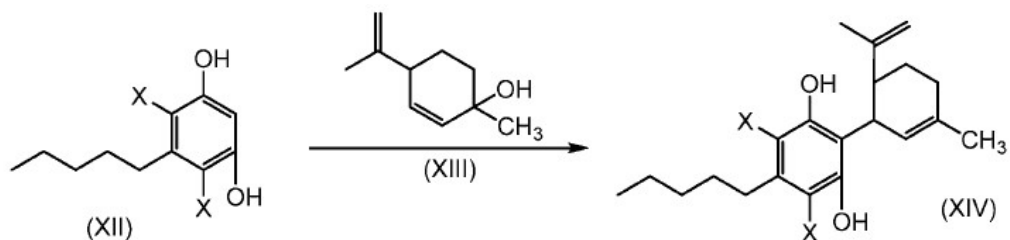
10



[0047] o una de sus sales o ésteres aceptables para uso farmacéutico;

[0048] el proceso que incluye la reacción de un compuesto de fórmula (XII), donde cada X se selecciona independientemente de Br, F, I o Cl, con un compuesto de fórmula (XIII) en presencia de un catalizador de ácido prótico o primer ácido de Lewis para formar un compuesto de fórmula (XIV);

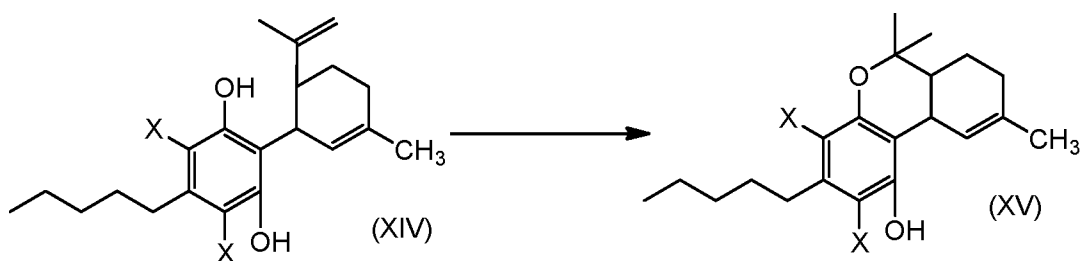
20



5

[0049] la ciclación del compuesto de fórmula (XIV) por medio de la reacción del compuesto de fórmula (XIV) con un segundo catalizador ácido de Lewis para formar un compuesto de fórmula (XV); y

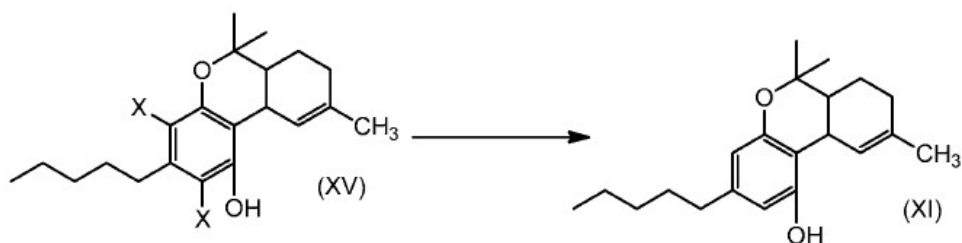
10



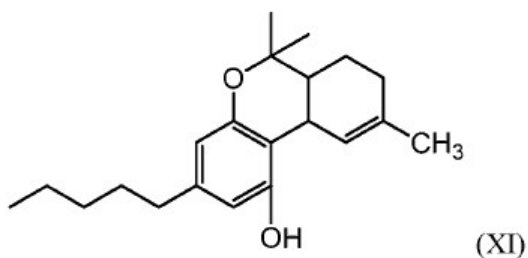
15

[0050] la reacción del compuesto de fórmula (XV) con un agente reductor para formar el compuesto de fórmula (XI)

20



[0051] En otra forma de realización, la presente descripción se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (XI)



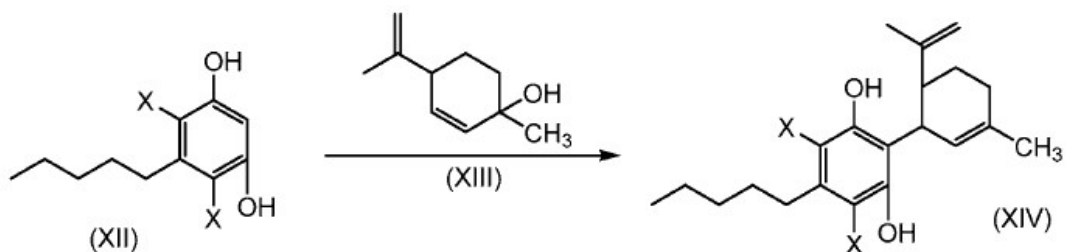
5

[0052] o una de sus sales o ésteres aceptables para uso farmacéutico;

10

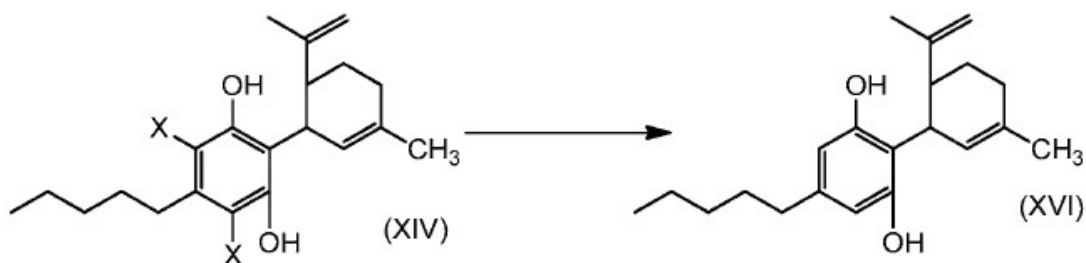
[0053] el proceso que incluye la reacción de un compuesto de fórmula (XII), donde cada X se selecciona independientemente de Br, F, I o Cl, con un compuesto de fórmula (XIII) en presencia de un catalizador de ácido prótico o primer ácido de Lewis para formar un compuesto de fórmula (XIV)

15



[0054] la reacción del compuesto de fórmula (XIV) con un agente reductor para formar un compuesto de fórmula (XVI); y

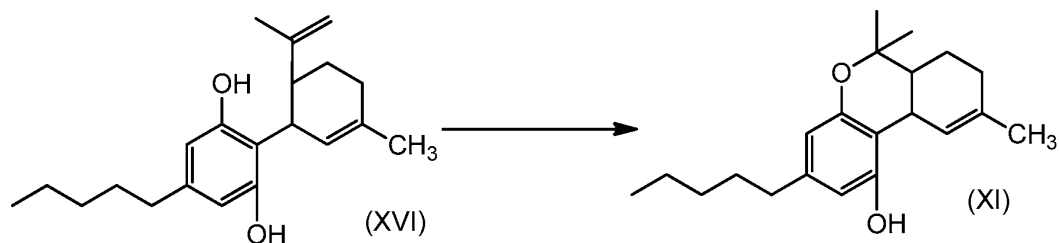
20



[0055] la ciclación del compuesto de fórmula (XVI) por

medio de la reacción del compuesto de fórmula (XVI) con un segundo catalizador ácido de Lewis para formar el compuesto de fórmula (XI)

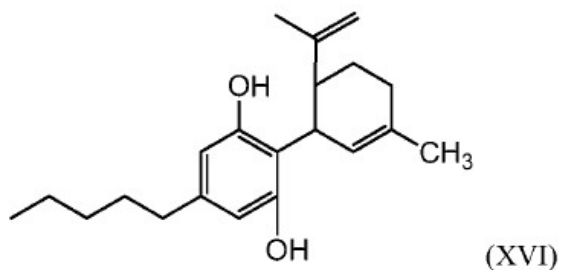
5



10

[0056] En otra forma de realización, la presente descripción se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (XVI)

15

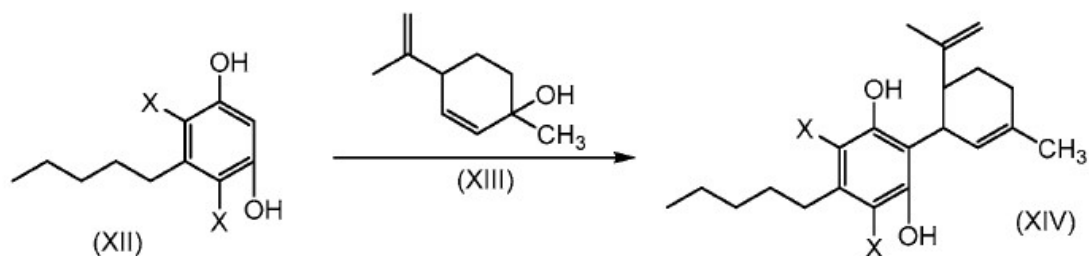


[0057] o una de sus sales o ésteres aceptables para uso farmacéutico;

20

[0058] el proceso que incluye la reacción de un compuesto de fórmula (XII), donde cada X se selecciona independientemente de Br, F, I o Cl, con un compuesto de fórmula (XIII) en presencia de un catalizador de ácido prótico o primer ácido de Lewis para formar un compuesto de fórmula (XIV); y

5

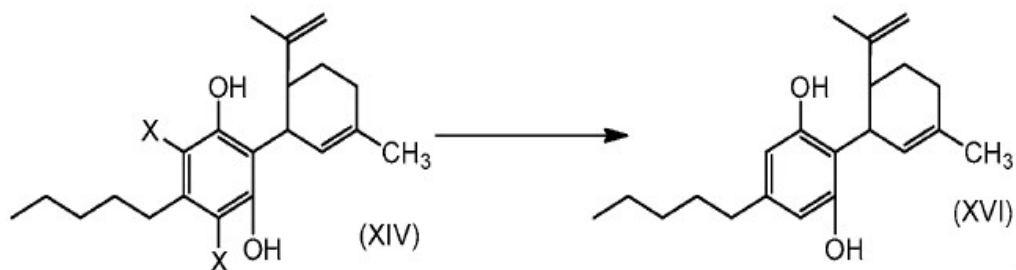


[0059] la reacción del compuesto de fórmula (XIV) con un agente reductor para formar el compuesto de fórmula (XVI)

10

[0060]

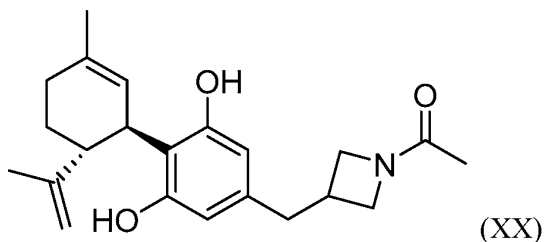
15



20

[0061] En los procesos descritos anteriormente, los compuestos formados puede ser un compuesto de cannabidiol o relacionado. En particular, el compuesto de fórmula (I) puede ser cannabidiolato de etilo, delta-9-tetrahydrocannabidiol o delta-8-tetrahydrocannabidiol. En particular, el compuesto de fórmula (IV) puede ser cannibidiol, 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 (ilustrado a continuación)



[0062] Los procesos de la presente descripción proporcionan numerosas ventajas en métodos actuales. Como se describe en la técnica previa, la condensación catalizada con ácido de Lewis de olivetol o ésteres de olivetolato con mentadienol para preparar cannabidiol o ésteres de cannabidiolato sufre de escasa selectividad, lo que produce bajos rendimientos y mezclas de isómeros que requieren tediosos procedimientos de purificación. Por ejemplo, el uso de eterato de trifluoruro de boro produce conversión descontrolada de cannabidiol y la ciclación de Δ -9-tetrahydrocannabinol a Δ -8-tetrahydrocannabinol. En la presente descripción, uno o ambos de las 4 y 6 posiciones de olivetol o sus derivados se pueden bloquear con un halógeno seleccionado del grupo que consiste en Br, F, I y Cl. En particular, ambas posiciones se pueden bloquear con un halógeno seleccionado del grupo que consiste en Br, F, I y Cl. En una forma de realización, amabas posiciones se pueden

10

15

20

bloquear con un Br. En otra forma de realización, amabas posiciones se pueden bloquear con un F. Aún otras formas de realización, amabas posiciones se pueden bloquear con un Cl. La posición se puede bloquear para controlar la conversión y evitar la formación de isómeros de cannabidiol no deseados, tales como abn cannabidiol. Además, el proceso se puede diseñar, tal como usando equivalentes en exceso de un alqueno con respecto a un olivetol sustituido con halógeno o un derivado del mismo para formar el correspondiente cannabidiol sustituido con halógeno o un derivado del mismo con un alto rendimiento, alta selectividad o ambos. En algunas realizaciones, la cantidad deficiente se puede usar para fines económicos. El cannabidiol sustituido con halógeno también puede permanecer estable y no experimentar una conversión descontrolada a uno o más productos ciclados. El cannabidiol sustituido con halógeno o derivado del mismo también se puede convertir fácilmente en un cannabidiol o derivado del mismo al reaccionar con un agente reductor seleccionado adecuadamente, en condiciones suaves, para producir el producto deseado en alto rendimiento, alta pureza o ambos.

[0063] Los procesos de la presente descripción pueden alcanzar un alto rendimiento, una alta pureza o ambos sin la necesidad de usar catalizadores de ácido 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
5 lograr un cannabinoide o derivado de alta pureza y alto rendimiento, o ambos, sin la necesidad de purificación mediante la formación de un grupo éster polar, cristalización del éster resultante y/o hidrólisis a cannabidiol purificado o derivado relacionado, o purificación relacionada. Los
10 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

15 [0064] Las ventajas anteriores y otras ventajas proporcionadas por la presente descripción se entenderán más completamente a partir de la siguiente descripción de las realizaciones a modo de ejemplo cuando se lean conjuntamente con los dibujos adjuntos, en los que:

20 [0065] La Figura 1 muestra ejemplos de vías de síntesis de la presente descripción.

[0066] La Figura 2 muestra un ejemplo de síntesis de delta-9-tetrahidrocannabidiol.

[0067] La Figura 3 muestra otro ejemplo de síntesis de

delta-9-tetrahidrocannabidiol.

[0068] La Figura 4 muestra un ejemplo de síntesis de un análogo de C3-olivetol a partir de ácido 3,5-dimetoxibenzoico.

5 [0069] La Figura 5 muestra ejemplos de vías de síntesis para los análogos de C3-cannabidiol y C3-tetrahidrocannabinol usando grupos protectores de bromuro.

[0070] La Figura 6 muestra un ejemplo de vía de síntesis para cannabidiol usando grupos protectores de cloruro.

10 [0071] La Figura 7 muestra un ejemplo de vía de síntesis para cannabidiol usando grupos protectores de yoduro.

[0072] La Figura 8 muestra ejemplos de olefinas usadas en reacciones de acoplamiento con dibromo-olivetol.

15 [0073] La Figura 9 muestra la estructura de dibromo-olivetol acoplado con ciclohex-2-enol.

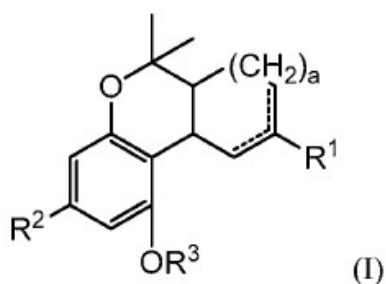
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0074] La presente descripción se refiere un proceso para la preparación de un compuesto de cannabidiol o derivados del mismo. Por ejemplo, la presente descripción se refiere a
20 procesos para la preparación de cannabidiol, Δ -9-tetrahidrocannabinol, ácido cannabidiólico, ácido Δ -9-tetrahidrocannabinólico, compuestos intermediarios de los mismos y compuestos derivados de los mismos.

[0075] En una forma de realización, la presente

descripción se dirige a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal o éster aceptable para uso farmacéutico del mismo.

[0076] En una forma de realización, la presente descripción se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



[0077] donde a es un número entero de 0 a 3 (por ejemplo, que forma un anillo de 5, 6, 7 u 8 miembros);

[0078] 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;

[0079] 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; donde R^A y R^B se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y

alquilo C₁₋₄;

[0080] 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-C₁₋₄ alquilo, NR^CR^D, -S-alquilo, -SO-alquilo y -SO₂-alquilo; donde R^C y R^D se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

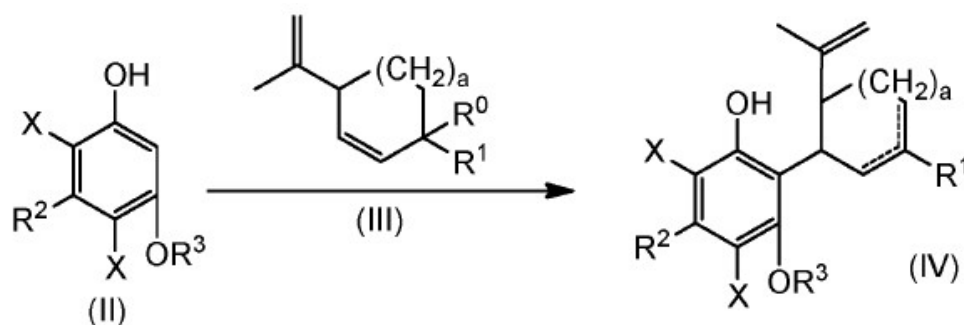
[0081] R³ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, acilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo; donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, alquilo, -O-alquilo, NR^ER^F, -S-alquilo, -SO-alquilo, -SO₂-alquilo, arilo y heteroarilo; y donde R^E y R^F se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄; 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; donde R^G y R^H se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

[0082] cada representa un simple o doble enlace; con

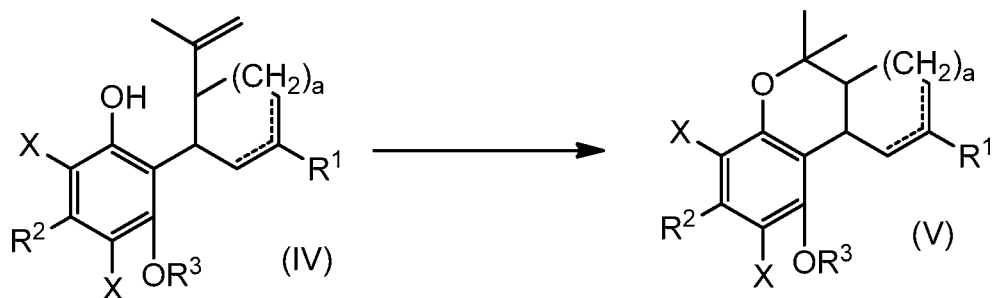
la condición de que ambos grupos ----- no sean enlaces dobles, y donde las marcas de guion denotadas indican los puntos de unión;

[0083] o una de sus sales o ésteres aceptables para uso farmacéutico;

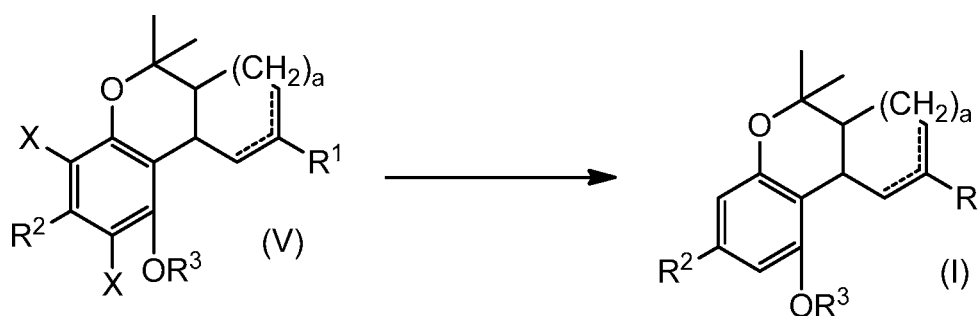
[0084] el proceso que incluye la reacción de un compuesto de fórmula (II), donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en Br, F, I y Cl, con un compuesto de fórmula (III) donde R^0 es H u OH (o definido de otro modo en la presente), en presencia de un catalizador de ácido prótico o primer ácido de Lewis para formar un compuesto de fórmula (IV);



[0085] la ciclación del compuesto de fórmula (IV) por medio de la reacción del compuesto de fórmula (IV) con un segundo catalizador ácido de Lewis para formar un compuesto de fórmula (V); y



[0086] la reacción del compuesto de fórmula (V) con un agente reductor para formar el compuesto de fórmula (I)



[0087] En algunas formas de realización, R^0 se puede seleccionar del grupo que consiste en H, OH, hidroxilo protegido, alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo;

[0088] 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, -S-alquilo, -SO-alquilo, -SO₂-alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo; donde le y le se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

[0089] 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-C₁₋₄ alquilo, NR^LR^M, -S-alquilo, -SO-alquilo y -SO₂-alquilo; donde R^L y R^M se
 5 seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄.

[0090] En otras formas de realización, R⁰ y R¹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; donde el alquilo está
 10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo.

[0091] En algunas formas de realización, R² se selecciona del grupo que consiste en H, OH, hidroxilo protegido,
 15 alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo;

[0092] donde el alquilo, alquenilo, alquinilo o acilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en
 20 halógeno, -OH, alquilo, -O-alquilo, NR^AR^B, -S-alquilo, -SO-alquilo, -SO₂-alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclo; donde R^A y R^B se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

[0093] 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; donde R^C y R^D se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄.

[0094] En una forma de realización, los grupos R, por ejemplo, R^A y R^B, R^C y R^D, etc., y el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar opcionalmente una estructura de anillo aromático, saturado, parcialmente insaturado de 4 a 6 miembros; donde la estructura de anillo aromático, saturado, parcialmente insaturado de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o, dos o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -COOH, C(O)-alquilo C₁₋₄ y -C(O)O-alquilo C₁₋₄.

[0095] La Figura 1 muestra ejemplos de vías de síntesis de la presente descripción. Los sustituyentes, por ejemplo, grupos R, se definen en la presente. Como se muestra en la Figura 1, el grupo R⁴ se puede seleccionar del grupo que consiste en un alquilo sustituido o no sustituido, alquenoil sustituido o no sustituido, alquiniil 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.

5 [0096] Como se usa en la presente el término "alquilo", ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, se refiere a una cadena carbonada C_1-C_n saturada, cadena carbonada, donde la cadena carbonada puede ser lineal o ramificada; donde n puede ser 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10. Los ejemplos adecuados
10 incluyen, pero sin limitación metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

[0097] Como se usa en la presente el término "alquenilo", ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, se refiere
15 a la cadena carbonada $C_2=C_n$, donde la cadena carbonada puede ser lineal o ramificada, donde la cadena carbonada contiene al menos un enlace carbono-carbono doble, y donde n puede ser 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10.

[0098] Como se usa en la presente el término "alquinilo",
20 ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, se refiere a C_2-C_n , donde la cadena carbonada puede ser lineal o ramificada, donde la cadena carbonada contiene al menos un enlace carbono-carbono triple y donde n puede ser 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10.

[0099] Como se usa en la presente el término "arilo", ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, se refiere un anillo aromático carbocíclico no sustituido que comprende entre 6 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos adecuados incluyen, pero sin limitación, fenilo y naftilo.

[00100] Como se usa en la presente 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 $-OPG^1$ donde PG^1 es un grupo protector de oxígeno seleccionado adecuadamente. Durante cualquiera de los procedimientos 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 se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores se pueden eliminar en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

[00101] Como se usa en la presente 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 la participación en una reacción y que se puede eliminar fácilmente después de la reacción. Los grupos protectores de oxígeno adecuados incluyen, pero sin limitación, acetilo, benzoilo, t-butil-dimetilsililo, trimetilsililo (TMS), MOM y THP. Se pueden encontrar otros grupos protectores de oxígeno adecuados en textos tales como T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991.

[00102] Como se usa en la presente 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 la participación en una reacción y que se puede eliminar fácilmente después de la reacción. Los grupos protectores de nitrógeno adecuados incluyen, pero sin limitación, grupos carbamatos – de la fórmula $-C(O)O-R$ donde R puede ser metilo, etilo, t-butilo, bencilo, feniletilo, $CH_2=CH-CH_2-$, y similares; grupos amidas – de la fórmula $-C(O)-R'$ donde R' puede ser metilo, fenilo, trifluorometilo, y similares; grupos derivados de N-sulfonilo de la fórmula $-SO_2-R''$ 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 se pueden hallar en textos tales como

T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

[00103] Como se usa en la presente el término "acilo" se refiere a un grupo de la fórmula -CO-C_n , donde C_n , representa una cadena de alquilo lineal o ramificada donde n puede ser 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10.

[00104] Como se usa en la presente el término "heteroarilo" se refiere a cualquier estructura anular aromática monocíclica de cinco o seis miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S, y que contiene opcionalmente uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N y S; o una estructura anular aromática bicíclica de nueve a diez miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S, y que contiene opcionalmente uno a cuatro heteroátomos adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N y S. Los grupos heteroarilo se pueden unir a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo de modo que el resultado es una estructura estable. Los ejemplos de grupos heteroarilo adecuados incluyen, pero sin limitación, pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, imidazolilo, purazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo,

pirazinilo, piranilo, furazanilo, indolizininilo, indolilo, isoindolinilo, indazolilo, benzofurilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, quinolizininilo, quinolinilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y pteridinilo.

[00105] Como se usa en la presente 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 se puede unir a cualquier átomo de carbono del anillo de modo que el resultado es una estructura estable. Los ejemplos de grupos cicloalquilo adecuados incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

[00106] Como se usa en la presente el término "heterociclo" se refiere a cualquier estructura anular monocíclica de cuatro a siete miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S, y que contiene opcionalmente uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N y S; o una estructura anular bicíclica de ocho a diez miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S, y que contiene

opcionalmente uno a cuatro heteroátomos adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N y S. El grupo heterociclo se puede unir a cualquier heteroátomo o átomo de carbono de modo que el resultado en una estructura estable. Los ejemplos de grupos heterociclo adecuados incluyen, pero sin limitación, azetidina, azeto, oxetano, oxeto, tietano, tieteto, diazetidina, diazeto, dioxetano, dioxeto, ditietano, ditieteto, pirrolidina, pirrol, tetrahidrofurano, furano, tiolano, tiofeno, piperidina, oxano, tiano, piridina, pirano y tiopirano.

[00107] Los grupos de la presente descripción pueden estar no sustituidos o sustituidos, como se define en la presente. Además, los grupos sustituidos se pueden sustituir con uno o más grupos tales como un alquilo C_1-C_6 , alquilo C_{1-4} , alquilo $O-C_{1-4}$, hidroxilo, amino, (alquilo C_{1-4})amino, di(alquilo C_{1-4})amino, $-S-(alquilo\ C_{1-4})$, $-SO-(alquilo\ C_{1-4})$, $-SO_2-(alquilo\ C_{1-4})$, halógeno, arilo, heteroarilo, y similares.

[00108] Con referencia a los sustituyentes, el término "independientemente" significa que cuando es posible más de uno de tales sustituyentes, tales sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

[00109] 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

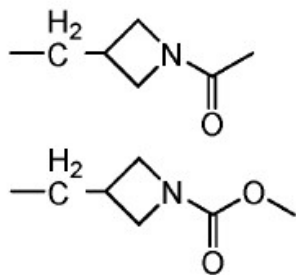
orgánico. En particular, ácidos aceptables para uso farmacéutico. Los ésteres pueden formar carbonos quirales. La presente descripción está dirigida a todas las formas estereoquímicas de los compuestos de la presente descripción, que incluyen los formados por la formación de uno o más grupos éster.

[00110] En una forma de realización, "a" puede ser 0, 1 o 2. En particular, "a" puede ser 1 o 2. Más particularmente, "a" puede ser 1.

[00111] En otra forma de realización, R^1 puede ser alquilo C_{1-12} o alquenilo C_{1-12} . En particular, R^1 puede ser alquilo C_{1-4} . Más particularmente, R^1 puede ser un grupo metilo.

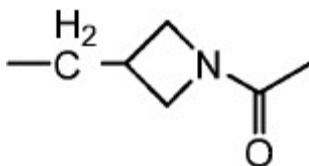
[00112] En otra forma de realización, R^2 es un alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido con un cicloalquilo o heterociclo.

El cicloalquilo o heterociclo sustituido puede estar opcionalmente sustituido con un grupo $-COOH$, $-C(O)$ alquilo C_{1-4} , o $-C(O)O$ -alquilo C_{1-4} . En particular, R^2 puede ser un grupo metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, 2-metiloctan-2-ilo o



[00113] En una forma de realización, R^2 puede ser un grupo n-propilo. En otra forma de realización, R^2 puede ser un grupo n-pentilo. En otra forma de realización, R^2 puede ser

5



[00114] En otra forma de 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.

10

[00115] Aún otras formas de 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.

15

[00116] Los ejemplos de compuestos de fórmula (I) incluyen cannabidiolato de etilo, delta-9-tetrahidrocannabidiol y delta-8-tetrahidrocannabidiol.

[00117] Los ejemplos de compuestos de fórmula (II) incluyen 4,6-dibromo-olivetol o 4,6-dibromo-divarinol.

20

[00118] Los ejemplos de compuestos de fórmula (III) incluyen mentadienol, 1-hidroximetil-4(1-metileténil)-ciclohex-2-en-1-ol, y ciclohex-2-enol. En una forma de realización, el acoplamiento de dibromo-olivetol, y compuestos relacionados provistos en la presente descripción, se puede realizar usando una olefina cíclica que contiene un enlace doble y un grupo hidroxilo en una posición conjugada. Los ejemplos de

compuestos de fórmula (III) también pueden incluir una olefina cíclica que contiene un enlace doble y un grupo hidroxilo en una posición conjugada.

[00119] En una forma de realización, un compuesto de fórmula

5 (II) adecuadamente sustituido es un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en Br, F, I y Cl, particularmente ambos Sustituyentes son los mismos 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

10 incluso más particularmente Br, pueden hacerse reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (III) es un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, donde R^0 es H o un grupo saliente seleccionado

15 adecuadamente tal como OH, Cl, Br, F, I, tosilato, mesilato, acetato, y similares, en particular OH. La reacción se puede producir en presencia de un catalizador prótico o ácido de Lewis adecuadamente seleccionado, por ejemplo ácido p-toluensulfónico, ácido trifluorometansulfónico, 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 limpia o en un solvente o mezcla de solventes adecuadamente seleccionados, por ejemplo cloruro de metileno, cloroformo,

20

1,2-dicloroetano, ciclohexano, tolueno, acetonitrilo, terc-butil metil éter, o combinaciones de los mismos, y similares. La reacción puede formar un compuesto de fórmula (IV).

[00120] El compuesto de fórmula (IV) se puede ciclar mediante la reacción con un segundo catalizador ácido de Lewis adecuadamente seleccionado, por ejemplo, BF_3 eterato de dietilo, $\text{BF}_3 \cdot \text{AcOH}$, tri-isobutil aluminio, y similares. La ciclación también se puede realizar usando ácidos próticos, tales como ácido p-toluensulfónico. La reacción de ciclación se puede producir en un solvente o mezcla de solventes seleccionados adecuadamente, por ejemplo, cloruro de metileno, clorobenceno, acetona, 1,2-dicloroetanen-heptano, acetonitrilo, tolueno, y similares. La reacción de ciclación puede formar un compuesto de fórmula (V).

[00121] 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 seleccionado adecuadamente, por ejemplo, sulfito de sodio, sulfito de potasio, paladio/carbón en combinación con hidrógeno, y similares; en presencia de una base seleccionada adecuadamente, tal como hidróxido de sodio, trietilamina, carbonato de sodio, fosfato tripotásico, terc-butóxido de potasio, y similares. La reacción de reducción se puede producir en un solvente polar

o una mezcla de solventes polares seleccionados adecuadamente, o mezcla de solventes apolares y polares, por ejemplo, metanol o una mezcla de metanol y agua, acetonitrilo, etanol, acetona, isopropanol, n-butanol, diclorometano, tetrahidrofurano, terc-butil metil éter o una mezcla de solvente orgánico y agua, y similares. El solvente polar o mezcla de solventes polares también se puede seleccionar del grupo que consiste en acetonitrilo, cloruro de metileno, o combinaciones de los mismos, y similares. La reacción de reducción puede formar el compuesto de fórmula (I).

[00122] El compuesto de dihalo, por ejemplo, la fórmula (II), puede estar contenido en solventes no acuosos o una mezcla de solventes tal como diclorometano, tolueno, terc-butil metilo, n-heptano, y similares. El solvente no acuoso también puede contener un agente desecante. El agente desecante se puede añadir para eliminar humedad adventicia de la mezcla de reacción. La cantidad de agente desecante en la solución del compuesto de dihalo puede ser 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 solvente). Estos valores se pueden usar para definir un rango, tal como aproximadamente 1 y aproximadamente 10 %, o aproximadamente 10 y aproximadamente

20 %.

[00123] En una forma de realización, la cantidad de agente desecante puede ser aproximadamente 5% a aproximadamente 20% g/mL de MgSO_4 anhidro por mL de DCM. Por ejemplo, se puede
5 usar una cantidad menor, por ejemplo, 5% g/mL, si los reactivos son anhidros, por ejemplo, MgSO_4 , dibromo-olivetol, pTSA. Se puede usar una cantidad mayor, por ejemplo, 20% g/mL, si los reactivos son monohidratos, por ejemplo, dibromo-Olivetol y monohidratos de pTSA. En una forma de
10 realización, la cantidad puede ser aproximadamente 14.5% g/mL. En algunas formas de realización, la cantidad de agente desecante puede ser 0% si el compuesto, por ejemplo, mentadienol, está presente en cantidades en exceso, tal como mayor de aproximadamente 3 eq.

[00124] La cantidad de agente desecante por material de partida también puede expresar como una relación molar del agente desecante al material de partida. La cantidad puede
15 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 se pueden usar para definir un rango, tal como aproximadamente 1.5:1 a
20 aproximadamente 3.5:1. En una forma de realización, la relación es aproximadamente 2.8:1.

[00125] El agente desecante puede ser cualquier agente o compuesto que no interfiere en la reacción y puede eliminar

la humedad de la mezcla de reacción. El agente desecante se puede seleccionar del grupo que consiste en una sal inorgánica anhidra, un tamiz molecular, carbón activado, gel de sílice o combinaciones de los mismos. En una forma de
5 realización, el agente desecante es sulfato de magnesio anhidro.

[00126] La reacción entre compuestos de fórmula (III) y formula (II) se puede llevar a cabo con las cantidades relativas de compuestos de fórmula (III) y formula (II) de
10 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
15 (III) a fórmula (II). Estos valores se pueden usar para definir un rango, tal como aproximadamente 0.5 y aproximadamente 5 equivalentes, o aproximadamente 0.5 y aproximadamente 3.5 equivalentes o aproximadamente 1.1 a aproximadamente 1.7 equivalentes.

[00127] El compuesto de fórmula (III) se puede añadir lentamente al compuesto de fórmula (II), o una solución que contiene la fórmula (II). El compuesto de fórmula (III) se
20 puede añadir 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 se pueden usar para definir un rango, tal como aproximadamente 2 a aproximadamente 12 horas, o aproximadamente 4 a aproximadamente 8 horas. El compuesto se puede añadir en incrementos o porciones durante el período de tiempo. Por ejemplo, el compuesto se puede añadir durante 7 horas de la siguiente manera: t=0: 0.65 eq.; t=1 h: +0.65 eq.; t=4 h: +0.3 eq. y opcionalmente t=7 h: +0.1 eq.

[00128] Después de la adición, la mezcla de reacción se puede agitar durante un tiempo adicional. La mezcla de reacción se puede agitar 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 se pueden usar para definir un rango, 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.

[00129] Un experto en la técnica reconocerá que las etapas de reacción o proceso como se describe en la presente pueden continuar durante un período de tiempo suficiente hasta que la reacción se completa, según se determina por cualquier método conocido por un experto en la técnica, por ejemplo, cromatografía (por ejemplo, HPLC). En este contexto, una

"etapa de reacción o proceso completa" significará que la mezcla de reacción contiene una cantidad significativamente disminuida de los materiales de partida/reactivos/intermediarios y una cantidad significativamente reducida del producto deseado, en comparación con cada una de las cantidades presentes al comienzo de la reacción.

[00130] Durante la adición, durante el tiempo de agitación adicional o ambos, la mezcla de reacción se puede mantener a una temperatura específica o mantener dentro de un rango de temperaturas. La mezcla de reacción se puede mantener 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, o 100 °C, 110 °C o aproximadamente 120 °C. Estos valores se pueden usar para definir un rango, 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.

[00131] La reacción entre compuestos de fórmula (III) y fórmula (II) se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador de ácido prótico o de Lewis. El ácido prótico puede ser un ácido alquil sulfónico o un ácido arilsulfónico donde el grupo alquilo puede ser un alquilo C₁-C₁₀, y el grupo arilo puede ser un fenilo. El ácido prótico puede ser un

ácido alquil-fenil sulfúrico o ácido fluoro-sulfónico o haloácidos donde el halógeno es F, Cl, Br o I. En una forma de realización, el ácido prótico es ácido p-toluensulfónico, ácido acético, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, 5 trilflato de escandio, ácido oxálico, ácido benzoico, ácido fosfórico, ácido fórmico o combinaciones de los mismos.

[00132] El catalizador ácido de Lewis puede ser de fórmula general MY donde M puede ser boro, aluminio, escandio, titanio, itrio, zirconio, lantano, litio, hafnio, o zinc e Y 10 puede ser F, Cl, Br, I, trifluoroacetato (triflato), alcóxido o combinaciones de los mismos. El catalizador ácido de Lewis se puede seleccionar del grupo que consiste en triflato de zinc, triflato de iterbio, triflato de itrio, triflato de escandio y combinaciones de los mismos. En una forma de 15 realización, el catalizador ácido de Lewis es un triflato, tal como triflato de zinc o triflato de escandio.

[00133] La cantidad del catalizador de ácido prótico o de Lewis, por ejemplo, ácido p-toluensulfónico, e la reacción entre compuestos de fórmula (III) y fórmula (II) puede ser 20 aproximadamente 0.5% en mol, 1% en mol, 2% en mol, 3% en mol, 4% en mol, 5% en mol, 6% en mol, 7% en mol, 8% en mol, 9% en mol, 10% en mol, 20% en mol, 30% en mol, 40% en mol, 50% en mol, 60% en mol, 70% en mol, 80% en mol, 90% en mol, 100% en mol, o aproximadamente 120% en mol con respecto al compuesto

de fórmula (II). Estos valores se pueden usar para definir un rango, tal como aproximadamente 4% en mol a aproximadamente 6% en mol, 20% en mol a aproximadamente 80% en mol, o aproximadamente 40% en mol a aproximadamente 60% en mol.

5 [00134] La reacción entre compuestos de fórmula (III) y formula (II) se puede llevar a cabo en un solvente orgánico. El solvente orgánico puede ser aprótico. El solvente orgánico se puede seleccionar del grupo que consiste en cloruro de metileno, cloroformo, tricloroetileno, bromuro de metileno,
10 bromoformo, hexano, heptano, tolueno, xileno, y combinaciones de los mismos.

[00135] El compuesto de fórmula (IV) se puede ciclar para formar un compuesto de fórmula (V) en presencia de un catalizador ácido de Lewis, ácido prótico, o combinaciones de
15 los mismos.

[00136] El catalizador ácido de Lewis puede ser de la fórmula general MY donde M puede ser boro, aluminio, escandio, titanio, itrio, zirconio, lantano, litio, hafnio o zinc, e Y puede ser F, Cl, Br, I, trifluoroacetato (triflato), alcóxido
20 o combinaciones de los mismos. El catalizador ácido de Lewis se puede seleccionar del grupo que consiste en triflato de zinc, triflato de iterbio, triflato de itrio, triflato de escandio y combinaciones de los mismos. En una forma de realización, el catalizador ácido de Lewis es un triflato,

tal como triflato de zinc o triflato de escandio.

[00137] La cantidad de Catalizador de ácido de Lewis en la reacción de ciclación puede ser aproximadamente 0.5% en mol, 1% en mol, 2% en mol, 5% en mol, 10% en mol, 20% en mol, 30% en mol, 40% en mol, 50% en mol, 60% en mol, 70% en mol, 80% en mol, 90% en mol, 100% en mol, o aproximadamente 120% en mol con respecto al compuesto de fórmula (IV). Estos valores se pueden usar para definir un rango, tal como aproximadamente 0.5% en mol a aproximadamente 10% en mol.

[00138] La reacción de ciclación se puede llevar a cabo en un solvente orgánico o mezcla de solventes orgánicos adecuadamente seleccionado. El solvente orgánico se puede seleccionar del grupo que consiste en un hidrocarburo, hidrocarburo aromático, hidrocarburo halogenado, éter, éster, amida, nitrilo, carbonato, alcohol, dióxido de carbono, y mezclas de los mismos. En una forma de realización, el solvente orgánico es diclorometano.

[00139] La temperatura de la reacción de ciclación se puede mantener a una temperatura específica o mantener dentro de un rango de temperaturas. La mezcla de reacción se puede mantener 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 se pueden usar para definir un rango, tal como aproximadamente -20 °C a

aproximadamente 50 °C, o aproximadamente 0 °C a aproximadamente 30 °C.

[00140] El compuesto de fórmula (V) puede hacerse reaccionar con un agente reductor para formar el compuesto de fórmula (I). El compuesto de fórmula (V) se puede disolver en un solvente polar y se puede tratar con un agente reductor en presencia de una base para producir el compuesto de fórmula (I).

[00141] El solvente polar puede ser agua, alcohol, o combinaciones de los mismos, por ejemplo, una mezcla de agua-alcohol. El alcohol se puede seleccionar 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 forma de realización, el solvente es metanol.

[00142] Como se usa en la presente, el término "agente reductor" se refiere a un agente que tiene la capacidad de agregar 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.

[00143] El compuesto que contiene azufre puede ser un ácido inorgánico que contiene azufre o sal de este, que incluye,

por ejemplo, ácido hidrosulfúrico (HTS), ácido sulfuroso (H_2SO_3), ácido tiosulfuroso ($\text{H}_2\text{SO}_2\text{O}_2$), ácido ditionoso ($\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_4$), ácido disulfuroso ($\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_5$), ácido ditiónico ($\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_6$), ácido tritiónico ($\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_7$), y sales de los mismos. La sal inorgánica

5 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^+ , Be^{2+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Sr^{2+} , Ba^{2+} , o Ra^{2+} . En una forma de realización, la sal se puede seleccionar del grupo que

10 consiste en Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} y combinaciones de los mismos.

[00144] La sal inorgánica que contiene azufre también puede ser una sal de amonio (NH_4^+) o una sal de amonio cuaternario. Por ejemplo, la sal de ácido inorgánico que contiene azufre

15 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,

20 una sal de tetrabutilamonio, o combinaciones de los mismos.

[00145] El ácido o sal inorgánico que contiene azufre también puede 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) puede existir generalmente 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: $\text{H}_2\text{O} + \text{SO}_2 \leftrightarrow \text{H}_2\text{SO}_3 \leftrightarrow \text{H}^+ + \text{HSO}_3^- \leftrightarrow \text{H}^+ + \text{SO}_3^{2-}$. En una forma de realización, el compuesto que contiene azufre es sulfito de sodio.

[00146] La cantidad de 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 rango, tal como aproximadamente 2:1 a aproximadamente 4:1, o aproximadamente 2.5:1 a aproximadamente 3.5:1. En una forma de realización, la relación es aproximadamente 3:1.

[00147] La base puede ser una base orgánica o inorgánica débil. En una forma de realización, la base puede ser una base orgánica, por ejemplo, una amina terciaria. La base se puede seleccionar del grupo que consiste en trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, diisopropilmetilamina, N-metilmorfolina, trietanolamina y combinaciones de los mismos. En una forma de realización, la base es trietilamina. En otra forma de realización, la base puede ser una base inorgánica, por ejemplo, una sal de carbonato o bicarbonato. La base puede ser una sal de carbonato o bicarbonato seleccionada del

grupo que consiste en Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} y combinaciones de los mismos.

[00148] La cantidad de relación molar de la 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 rango, tal como aproximadamente 3.5:1 a aproximadamente 4.5:1, o aproximadamente 4:1 a aproximadamente 6:1. En una forma de realización, la relación es aproximadamente 4:1.

[00149] La reacción de reducción se puede llevar a cabo a una temperatura de reflujo, que incluyen una temperatura elevada por alta presión, del solvente o mezcla de solventes 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 requerida para alcanzar un punto final deseado (en el que el punto final deseado se puede determinar, por ejemplo, mediante una conversión porcentual del material de partida o un material intermedio). En algunas realizaciones, la conversión del di-halógeno en el mono-halógeno procede más rápido que la conversión del mono-halógeno en producto completamente deshalogenado. Estos valores pueden definir un rango, tal como aproximadamente 10 a aproximadamente 30 horas. En una forma de realización, la reacción de reducción se puede llevar a cabo a reflujo en una

mezcla de metanol-agua durante aproximadamente 16 horas a aproximadamente 24 horas, o aproximadamente 20 a aproximadamente 28 horas.

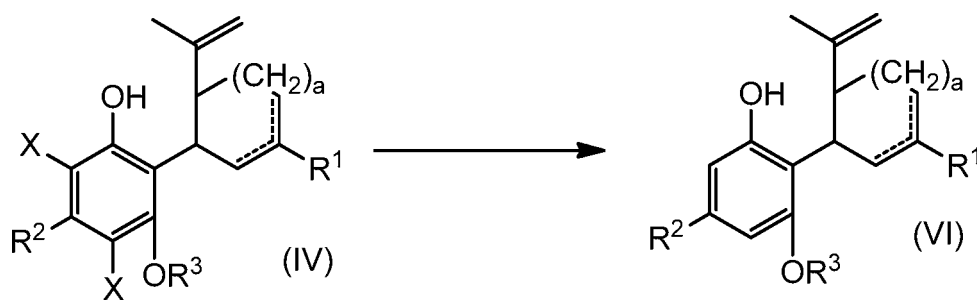
[00150] La temperatura de reflujo puede ser a 20 °C, temperatura ambiente, 30 °C, 40 °C, 50 °C, 60 °C, 65 °C, 70 °C, 75 °C, 80 °C, 85 °C, 90 °C, 95 °C, 100 °C, 110 °C o aproximadamente 120 °C. Estos valores se pueden usar para definir un rango, tal como aproximadamente 20 °C a aproximadamente 100 °C, o aproximadamente TA a aproximadamente 50 °C, o aproximadamente 60 °C a aproximadamente 85 °C, o aproximadamente 72 °C a aproximadamente 76 °C. En algunas formas de realización, se puede realizar la destilación posterior. La destilación se puede realizar a las mismas temperaturas listadas anteriormente, por ejemplo, 85 °C.

[00151] La presión de reflujo puede ser a presión atmosférica. En algunas formas de realización, el reflujo se puede realizar 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 se pueden usar para definir un rango, tal como aproximadamente 900 a aproximadamente 3000 mbar.

[00152] Los productos de reacción, por ejemplo, los productos de reacción de reducción, del presente

descubrimiento se pueden purificar adicionalmente por cromatografía, extracción en contracorriente, destilación o combinaciones de los mismos. Los productos de reacción de la presente descripción también se pueden purificar por cristalización.

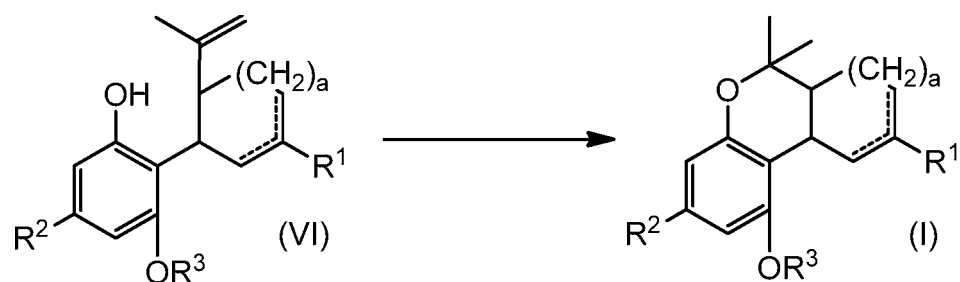
[00153] En otra forma de realización, la presente descripción se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) que incluyen la reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) en presencia de un catalizador de ácido prótico o primer ácido de Lewis para formar un compuesto de fórmula (IV), como se describió anteriormente. El compuesto de fórmula (IV) luego se puede hacer reaccionar con un agente reductor para formar un compuesto de fórmula (VI).



[00154] El compuesto de fórmula (IV) se puede disolver en un solvente polar y se puede tratar con un agente reductor en presencia de una base para producir el compuesto de fórmula (VI). Las condiciones, componentes, parámetros, etc. de la reacción de reducción son similares a la reacción de un

compuesto de fórmula (V) reaccionan con un agente reductor para formar el compuesto de fórmula (I), como se describió anteriormente.

[00155] El compuesto de fórmula (VI) luego puede hacerse reaccionar con un segundo catalizador ácido de Lewis para formar el compuesto de fórmula (I).



[00156] Las condiciones, componentes, parámetros, etc. de la reacción de ciclación son similares a la reacción de ciclación de un compuesto de fórmula (IV) en presencia de un catalizador de ácido de Lewis para formar un compuesto de fórmula (V), como se describió anteriormente.

[00157] En una forma de realización, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (II) es un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en Br, F, I y Cl, particularmente ambos grupos 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 más particularmente Br o F, o incluso más particularmente Br,

reacciona con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (III), es un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, donde R^0 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 a catalizador prótico o ácido de Lewis adecuadamente seleccionado, por ejemplo ácido p-toluensulfónico. La reacción se puede producir en un solvento mezcla de solventes e adecuadamente seleccionados, por ejemplo, cloruro de metileno. La reacción puede formar un compuesto de fórmula (IV).

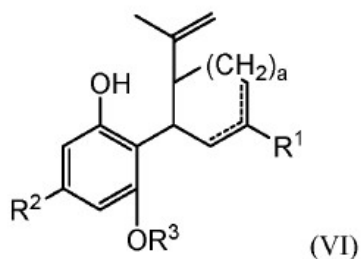
[00158] El compuesto de fórmula (IV) puede hacerse reaccionar para eliminar los grupos sustituyentes X, más particularmente, el compuesto de fórmula (IV) puede hacerse reaccionar con un agente reductor seleccionado adecuadamente, por ejemplo, sulfito de sodio. La reacción se puede producir en un solvente polar o una mezcla de solventes polares seleccionados adecuadamente, por ejemplo, metanol o una mezcla de metanol y agua. La reacción puede formar un compuesto de fórmula (VI).

[00159] El compuesto de fórmula (VI) se puede ciclar mediante la reacción con segundo catalizador ácido de Lewis adecuadamente seleccionado, por ejemplo, BF_3 , en un solvento mezcla de solventes e adecuadamente seleccionados, por

ejemplo, cloruro de metileno. La reacción de ciclación puede formar un compuesto de fórmula (I).

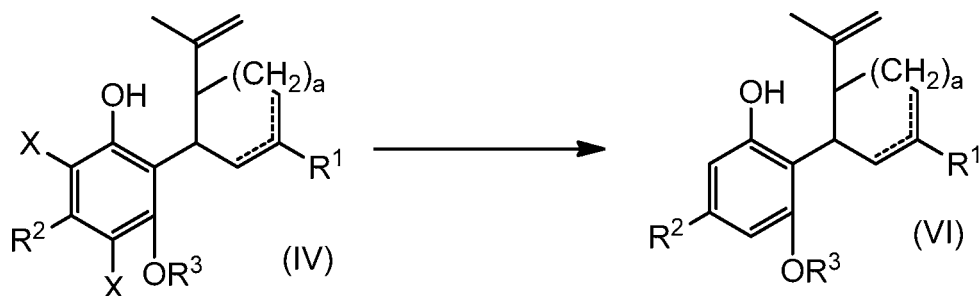
[00160] En diferentes formas de realización, los procesos de la presente descripción se pueden usar para formar compuestos de las diversas fórmulas con la condición de que el primer, segundo o ambos catalizadores de ácido de Lewis no sean un catalizador de ácido de Lewis de organoaluminio.

[00161] En otra forma de realización, la presente descripción se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (VI)



[00162] donde a , R^1 , R^2 , R^3 y ----- se definieron anteriormente, a menos que se especifique de otro modo a continuación, o una de sus sales o ésteres aceptables para uso farmacéutico. El proceso incluye la reacción de un compuesto de fórmula (II), donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en Br , F , I y Cl , con un compuesto de fórmula (III) donde R^0 es H u OH (o como se define de otro modo en la presente) en presencia de un

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

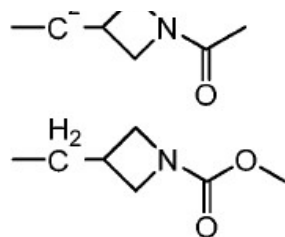


[00163] El compuesto de fórmula (IV) se puede disolver en un solvente polar y se puede tratar con un agente reductor en presencia de una base para producir el compuesto de fórmula (VI). Las condiciones, componentes, parámetros, etc. de la reacción de reducción son similares a la reacción de un compuesto de fórmula (V) que reacciona con un agente reductor para formar el compuesto de fórmula (I), como se describió anteriormente.

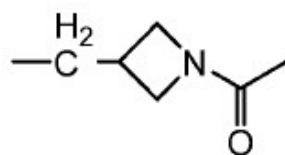
[00164] En una forma de realización, "a" puede ser 0, 1 o 2. En particular, "a" puede ser 1 o 2. Más particularmente, "a" puede ser 1.

[00165] En otra forma de realización, R^1 puede ser alquilo C_{1-12} o alquenoilo C_{1-12} . En particular, R^1 puede ser alquilo C_{1-4} . Más particularmente, R^1 puede ser un grupo metilo.

[00166] En otra forma de realización, R^2 puede ser un alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido con un cicloalquilo o heterociclo. El cicloalquilo o heterociclo sustituido puede estar opcionalmente sustituido con un grupo $-COOH$, $-C(O)-$ alquilo C_{1-4} , o $-C(O)O-$ alquilo C_{1-4} . En particular, R^2 puede ser un grupo metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, 2-metiloctan-2-ilo o



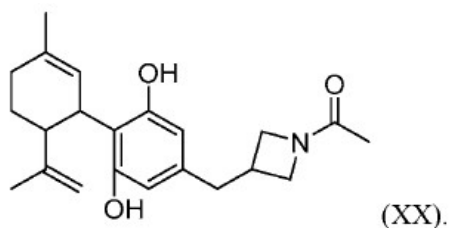
[00167] En una forma de realización, R^2 puede ser un grupo n-propilo. En otra forma de realización, R^2 puede ser un grupo n-pentilo. En otra forma de realización, R^2 puede ser



[00168] En otra forma de realización, R^3 puede ser hidrógeno o a alquilo C_{1-4} . En particular, R^3 puede ser a hidrógeno o un grupo metilo. Más particularmente, R^3 puede ser hidrógeno.

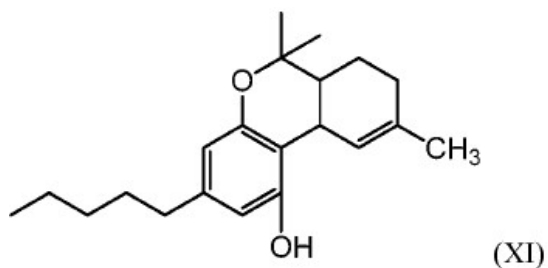
[00169] Aún otras formas de realización, "a" puede ser 1, R^1 puede ser un grupo metilo, R^2 puede ser un grupo n-propilo o n-pentilo y R^3 puede ser hidrógeno.

[00170] Los ejemplos de compuestos de fórmula (VI) incluyen cannibidiol, cannabidivarina y



[00171] En otra forma de realización, la presente descripción se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (XI) (delta-9-tetrahidrocannabidiol)

10

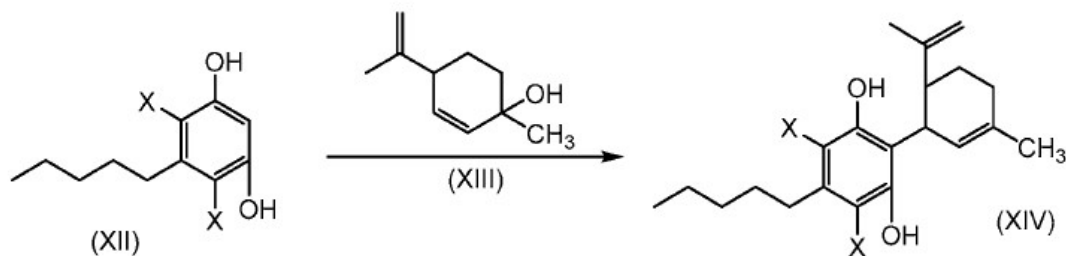


[00172] o una de sus sales o ésteres aceptables para uso farmacéutico;

[00173] el proceso puede incluir la reacción de un compuesto de fórmula (XII), donde cada X se selecciona independientemente de Br, F, I o Cl, con un compuesto de fórmula (XIII) (mentadienol) en presencia de un catalizador de ácido prótico o primer ácido de Lewis para formar un compuesto de fórmula (XIV).

20

5



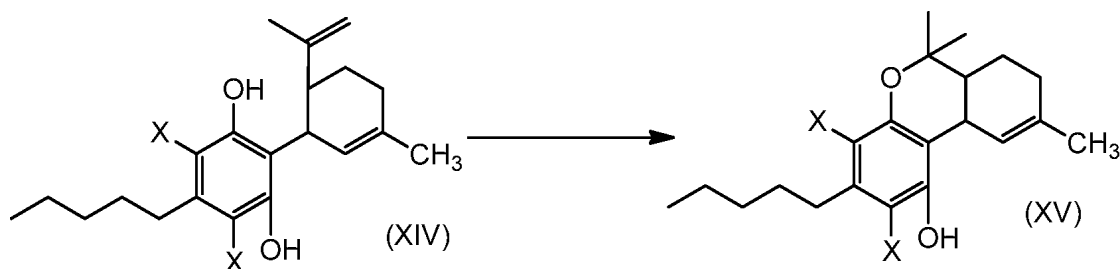
10

[00174] La reacción, condiciones, componentes, parámetros, etc. de la reacción de fórmula (XII) con un compuesto de fórmula (XIII) en presencia de un catalizador de ácido prótico o primer 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.

15

[00175] El compuesto de fórmula (XIV) luego se puede ciclar por medio de la reacción del compuesto de fórmula (XIV) con un segundo catalizador ácido de Lewis para formar un compuesto de fórmula (XV).

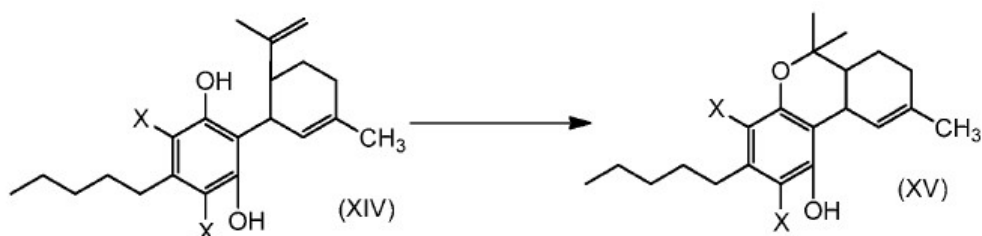
20



[00176] Las condiciones, componentes, parámetros, etc. de

la reacción de ciclación de la reacción de la 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 de ácido de Lewis para formar un compuesto de fórmula (V), como se describió anteriormente.

[00177] El compuesto de fórmula (XV) luego puede hacerse reaccionar con un agente reductor para formar el compuesto de fórmula (XI).



[00178] El compuesto de fórmula (XV) se puede disolver en un solvente polar y se puede tratar con un agente reductor en presencia de una base para producir el compuesto de fórmula (XI). Las condiciones, componentes, parámetros, etc. de la reacción de reducción 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.

[00179] En una forma de realización, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XII), es un compuesto

conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en Br, F, I y Cl; particularmente ambos grupos sustituyentes X son los mismos y se seleccionan del grupo que
5 consiste en Br, F, I y Cl, más particularmente Br, F o Cl, o más particularmente Br o F, o incluso más particularmente Br, puede hacerse reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XIII), es un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, donde R⁰ es H o un
10 grupo saliente seleccionado adecuadamente tal como OH, Cl, Br, F, I, tosilato, mesilato, acetato, y similares, particularmente OH, en presencia de a catalizador prótico o ácido de Lewis adecuadamente seleccionado, por ejemplo ácido p-toluensulfónico. La reacción se puede producir en un
15 solvento mezcla de solventes e adecuadamente seleccionados, por ejemplo, cloruro de metileno. La reacción puede formar un compuesto de fórmula (XIV).

[00180] El compuesto de fórmula (XIV) luego se puede ciclar mediante la reacción con segundo catalizador ácido de Lewis
20 adecuadamente seleccionado, por ejemplo, BF₃, en un solvente o mezcla de solventes seleccionado adecuadamente por ejemplo cloruro de metileno. La reacción de ciclación puede formar un compuesto de fórmula (XV).

[00181] 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 seleccionado adecuadamente, por ejemplo, sulfito de sodio; en un solvento mezcla de solventes e adecuadamente seleccionados, por ejemplo, metanol o una mezcla de metanol y agua. La reacción puede formar el compuesto de fórmula (XI).

[00182] 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 asimétricamente sustituido 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 los sustituyentes alrededor de uno o más átomos de carbono quirales.

[00183] "Racemato" o "mezcla racémica" significa un compuesto de cantidades equimolares de dos enantiómeros, en el que tales mezclas no muestran actividad óptica, es decir, no giran el plano de la luz polarizada.

[00184] Los compuestos de la presente descripción se pueden preparar como enantiómeros individuales por síntesis enantioespecífica o resueltos a partir de una mezcla enantioméricamente enriquecida. Cuando la estereoquímica de un compuesto descrito se denomina o representa, el estereoisómero mencionado o descrito puede representar al menos 60%, 70%, 80%, 90%, 99% o 99.9% en peso de pureza en relación con todos los otros estereoisómeros. El porcentaje en peso puro con relación a todos los otros estereoisómeros es la relación del peso de un estereoisómero sobre el peso de los otros estereoisómeros. Cuando se nombra o representa un único enantiómero, el enantiómero denominado o mencionado 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 respecto del peso del enantiómero más el peso de su isómero óptico.

[00185] En otra forma de realización, la presente descripción puede producir los compuestos de interés, por ejemplo, compuestos de fórmula (I), (VI), (XI), (XVI), etc., en alta estereoespecificidad, de los materiales de partida, por ejemplo, compuestos de fórmula (II), etc. La estereoespecificidad de los procesos de la presente descripción puede ser mayor de aproximadamente 60% de ee, 75% de ee, 80% de ee, 85% de ee, 90% de ee, 95% de ee, 97 % de

ee, 98% de ee, 99% de ee. Estos valores pueden definir un rango, tal como aproximadamente 90% de ee y aproximadamente 99% de ee.

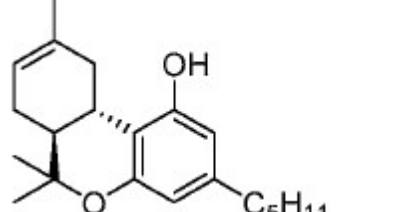
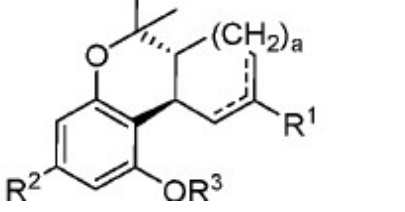
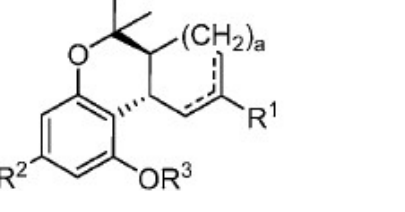
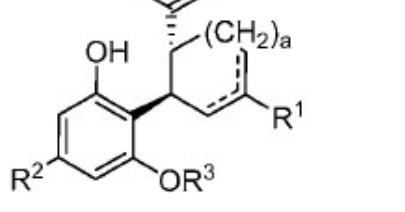
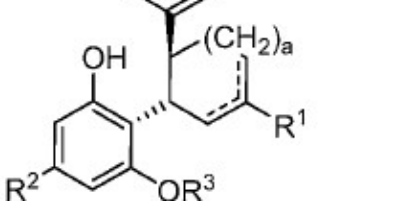
[00186] Los compuestos que se pueden producir por el proceso de la presente descripción pueden incluir (-)-trans-cannabidiol, (-)-trans- Δ -9-tetrahydrocannabinol, ácido (-)-trans-cannabidiólico, ácido (-)-trans- Δ -9-tetrahydrocannabinólico, compuestos intermediarios de los mismos, compuestos derivados de los mismos, así como el correspondiente (+) enantiómero, y racematos.

15

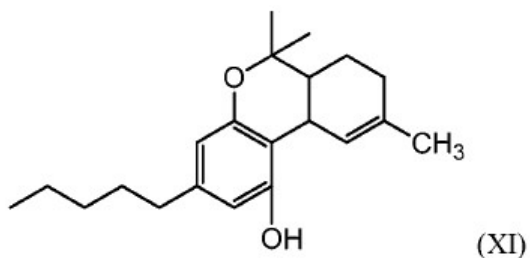
20

[00187] La siguiente tabla lista algunos de estos mismos compuestos.

	Estructura	Nombre químico (IUPAC)
5		(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
		(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
10		(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
		(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
15		(6aR,10aR)-6.6.9-trimetil-3-pentil-6a.7.8.10a-tetrahidro-6H-benzo[c]cromen-1-ol
		(6aS,10aS)-6.6.9-trimetil-3-pentil-6a.7.8.10a-tetrahidro-6H-benzo[c]-cromen-1-ol
20		(6aR,10aR)-6.6.9-trimetil-3-pentil-6a.7.10.10a-tetrahidro-6H-benzo[c]cromen-1-ol

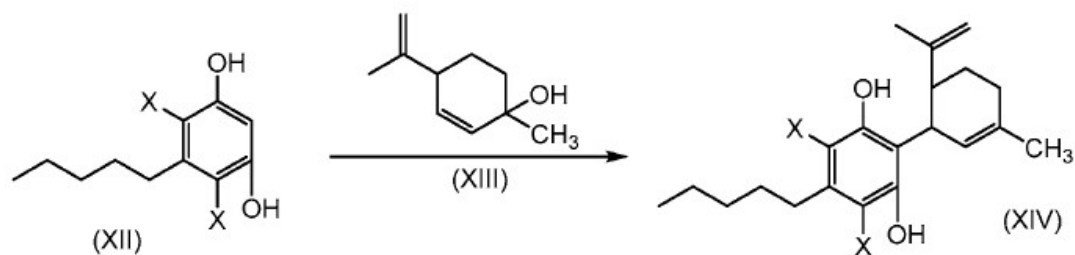
(+) - Δ^8 -THC		(6aS,10aS)-6,6,9-trimethyl-3-pentyl-6a,7,10,10a-tetrahydro-6H-benzo[c]cromen-1-ol
5 (-) - (I)		
10 (+) - (I)		
(-) - (VI)		
15 (+) - (VI)		

[00188] En otra forma de realización, la presente descripción se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (XI) (delta-9-tetrahidrocannabidiol)



[00189] o una de sus sales o ésteres aceptables para uso farmacéutico;

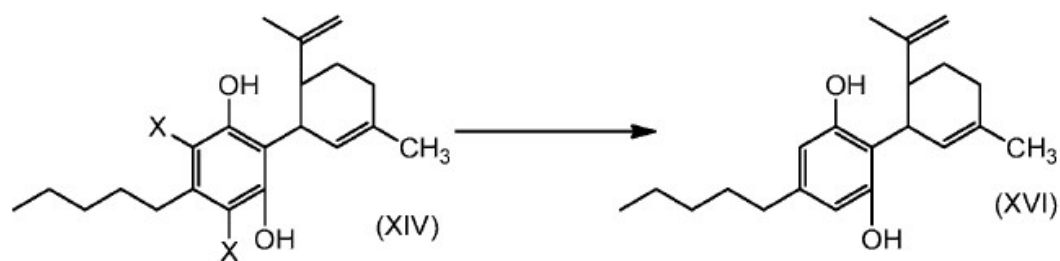
[00190] el proceso puede incluir la reacción de un compuesto de fórmula (XII), donde cada X se selecciona independientemente de Br, F, I o Cl, con un compuesto de fórmula (XIII) (mentadienol) en presencia de un catalizador ácido prótico o primero de Lewis para formar un compuesto de fórmula (XIV).



[00191] Las condiciones, componentes, parámetros, etc. de reacción de la reacción de fórmula (XII) con un compuesto de fórmula (XIII) en presencia de un catalizador de ácido

prótico o primer 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.

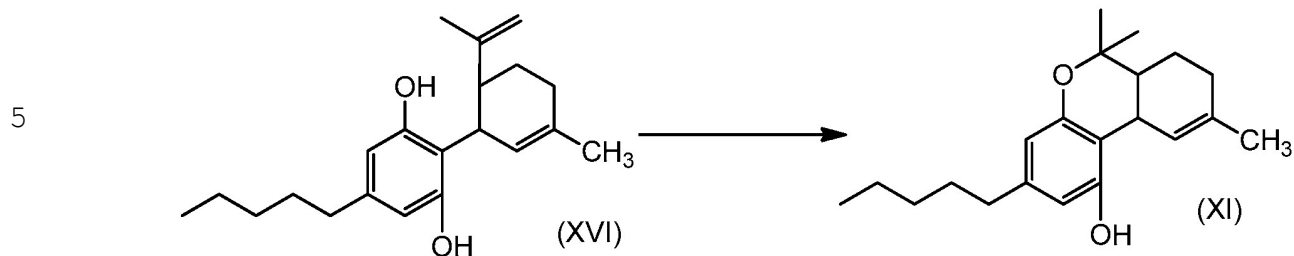
[00192] El compuesto de fórmula (XIV) luego puede hacerse reaccionar con un agente reductor para formar el compuesto de fórmula (XVI).



[00193] El compuesto de fórmula (XIV) se puede disolver en un solvente polar y se puede tratar con un agente reductor en presencia de una base para producir el compuesto de fórmula (XVI). Las condiciones, componentes, parámetros, etc. de la reacción de reducción 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.

[00194] El compuesto de fórmula (XVI) luego se pueden ciclar por medio de la reacción del compuesto de fórmula (XVI) con

un segundo catalizador ácido de Lewis para formar un compuesto de fórmula (XI).



[00195] Las condiciones, componentes, parámetros, etc. de la reacción de ciclación 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 un compuesto de fórmula (IV) en presencia de un catalizador de ácido de Lewis para formar un compuesto de fórmula (V), como se describió anteriormente.

[00196] En otra forma de realización, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XII), es un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, donde cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en Br, F, I y Cl; particularmente ambos grupos 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 más particularmente Br o F, o incluso más particularmente Br, reacciona con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XIII), es un compuesto conocido o compuesto

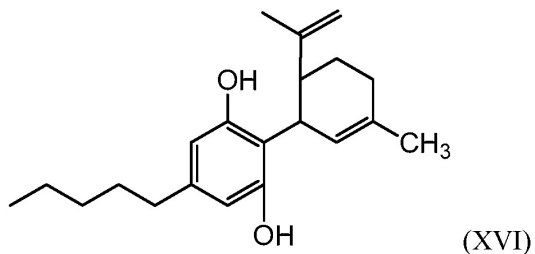
preparado por métodos conocidos, donde R^0 es H o un grupo saliente seleccionado adecuadamente tal como OH, Cl, Br, F, I, tosilato, mesilato, acetato, y similares, con preferencia OH, en presencia de a catalizador prótico o ácido de Lewis
5 adecuadamente seleccionado, por ejemplo ácido p-toluensulfónico. La reacción se puede producir en un solvento mezcla de solventes e adecuadamente seleccionados, por ejemplo, cloruro de metileno. La reacción puede formar un compuesto de fórmula (XIV).

10 [00197] 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 seleccionado adecuadamente, por ejemplo, sulfito de sodio. La reacción se puede producir
15 en un solvento mezcla de solventes e adecuadamente seleccionados, por ejemplo, metanol o una mezcla de metanol y agua. La reacción puede formar un compuesto de fórmula (XVI).

[00198] El compuesto de fórmula (XVI) se puede ciclar mediante la reacción con segundo catalizador ácido de Lewis
20 adecuadamente seleccionado, por ejemplo, BF_3 , en un solvente o mezcla de solventes seleccionado adecuadamente, por ejemplo, cloruro de metileno. La reacción de ciclación puede formar el compuesto de fórmula (XI).

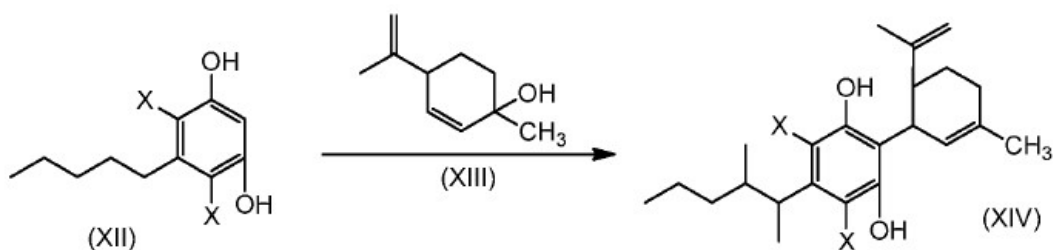
[00199] En otra forma de realización, la presente descripción

se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (XVI) (cannabidiol)



[00200] o una de sus sales o ésteres aceptables para uso farmacéutico;

[00201] el proceso puede incluir la reacción de un compuesto de fórmula (XII), donde cada X se selecciona independientemente de Br, F, I o Cl, con un compuesto de fórmula (XIII) (mentadienol) en presencia de un catalizador ácido prótico o primero de Lewis para formar un compuesto de fórmula (XIV).

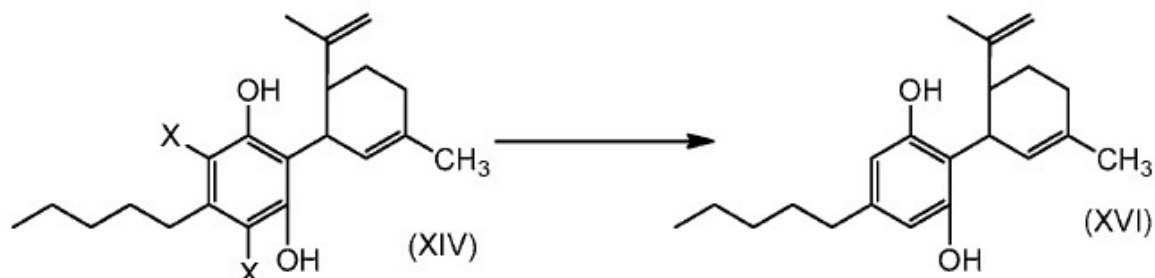


[00202] Las condiciones, componentes, parámetros, etc. de reacción de la reacción de fórmula (XII) con un compuesto de fórmula (XIII) en presencia de un catalizador de ácido prótico o primer ácido de Lewis para formar un compuesto de

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.

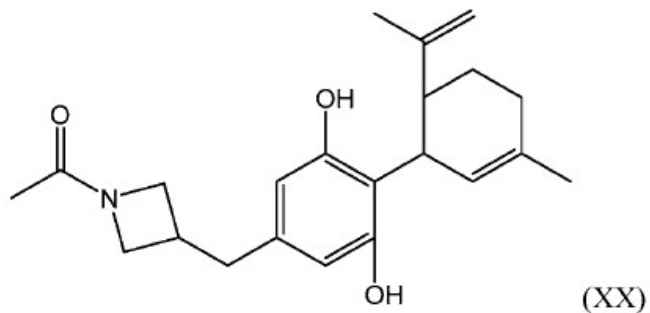
[00203] El compuesto de fórmula (XIV) luego puede hacerse reaccionar con un agente reductor para formar el compuesto de fórmula (XVI).

[00204]

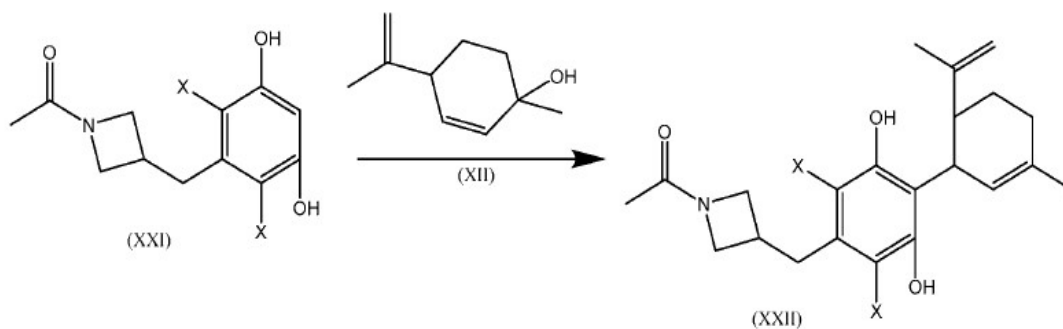


[00205] El compuesto de fórmula (XIV) se puede disolver en un solvente polar y se puede tratar con un agente reductor en presencia de una base para producir el compuesto de fórmula (XVI). Las condiciones, componentes, parámetros, etc. de la reacción de reducción son similares a la reacción de un compuesto de fórmula (V) que reacciona con un agente reductor para formar el compuesto de fórmula (I), como se describió anteriormente.

[00206] En otra forma de realización, la presente descripción se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (XX)

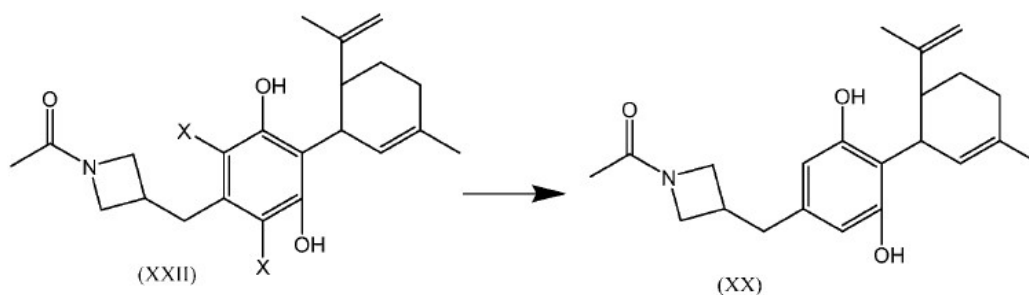


[00207] o una de sus sales o ésteres aceptables para uso farmacéutico, el proceso puede incluir la reacción de un compuesto de fórmula (XXI), donde cada X se selecciona independientemente de Br, F, I o Cl, con un compuesto de fórmula (XIII) en presencia de un catalizador de ácido prótico o primer ácido de Lewis para formar un compuesto de fórmula (XXII);



[00208] la reacción del compuesto de fórmula (XXII) con un agente reductor para formar el compuesto de fórmula (XX)

5



10

[00209] El compuesto de fórmula (XXII) se puede disolver en un solvente polar y se puede tratar con un agente reductor en presencia de una base para producir el compuesto de fórmula (XX). Las condiciones, componentes, parámetros, etc. de la reacción de reducción 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.

15

20

[00210] La presente descripción puede producir los compuestos de interés, por ejemplo, compuestos de fórmula (I), (VI), (XI), (XVI), etc., con alto rendimiento, del material de partidas, 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 rango, tal como aproximadamente 60%

a aproximadamente 85%, o aproximadamente 90% a aproximadamente 99%.

[00211] Las descripciones de todas las referencias citadas que incluyen publicaciones, patentes y solicitudes de patente se incorporan expresamente en la presente como referencia en su totalidad.

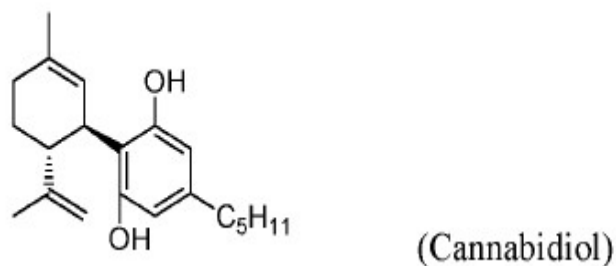
[00212] Cuando una cantidad, concentración, u otro valor o parámetro se da como un rango, rango preferido, una lista de valores preferibles superiores y valores preferibles inferiores, se debe entender que se describe específicamente todos los rangos formados a partir de cualquier par de cualquier límite del rango superior o valor preferido y cualquier límite de rango inferior o valor preferido, independientemente de si los rangos se describen por separado. Cuando se cita en la presente un rango de valores numéricos, a menos que se indique lo contrario, se considera que el rango incluye los puntos finales de los mismos, y todos los números enteros y fracciones dentro del rango. No se considera que el alcance de la invención se limite a los valores específicos citados cuando se define un rango.

[00213] La presente invención se define adicionalmente en los siguientes Ejemplos. Se debe entender que estos ejemplos, aunque indican realizaciones preferidas de la invención, solo se dan a modo de ilustración.

Ejemplos

[00214] Ejemplo 1 - Síntesis de Cannabidiol de 4,6-dibromo-Olivetol

[00215] Cannabidiol, o (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, se preparó de acuerdo con la presente descripción.



[00216] Bajo una atmósfera de N₂, 4,6-dibromo-olivetol (20.08 g, 59.40 mmol), sulfato de magnesio (20.00 g, 164.5 mmol, 2.77 equiv.) y ácido para-toluensulfónico monohidrato (5.76 g, 29.8 mmol, 0.50 equiv.) se suspendieron en CH₂Cl₂ (187.4 g) y se enfrió a entre aproximadamente -15 a -20 °C. A esta suspensión blanca se añadió una solución transparente de mentadienol (11.72 g, 76.99 mmol, 1.30 equiv.) en CH₂Cl₂ (55.13 g) gota a gota durante 6 horas. Después de la agitación durante la noche a -15 °C, la suspensión se inactivó con agua (200.6 g). NaHCO₃ (5.01 g, 59.6 mmol, 1.00 equiv.) se añadió 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 a sequedad (en vacío).

[00217] El aceite viscoso restante se disolvió en metanol (200 g). Esta solución se combinó con una solución de Na₂SO₃ (22.3 g, 177 mmol, 3 equiv.) en agua (200 g). A la restante suspensión blanca, 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 enfriar de nuevo la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió gota a gota HCl conc. (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 min 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 en Na₂SO₄, se filtraron y concentraron para tener una relación de cannabidiol a n-heptano de 1:4. La solución se sembró y enfrió a -15 °C durante aproximadamente 2 a 3 horas. El producto se aisló y lavó con n-heptano.

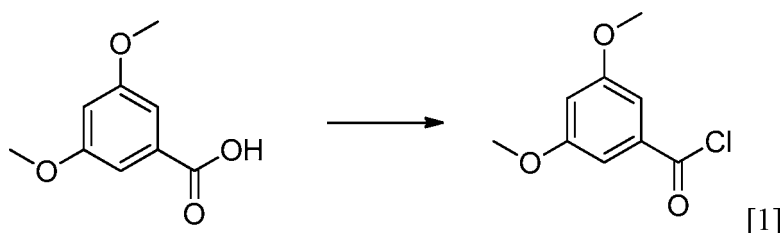
[00218] El sólido blanco restante (m = 16.0 g), se re-disolvió en n-heptano (64 g) a 40 °C, se enfrió a 0 °C y se agitó durante 1 a 2 h a 0 °C. El producto se aisló, se lavó con n-heptano y se secó al vacío a 40-50 °C. El polvo cristalino blanco obtenido (m = 14.7 g, 79%) se analizó por

UPLC con 99.96 %.

[00219] Ejemplo 2 - Variación de la longitud de cadena (C_3H_7 y C_5H_{11})

[00220] Síntesis del análogo C3-olivetol: El análogo C3 de
 5 olivetol se sintetizó a partir de ácido 3,5-dimetoxibenzoico
 comercialmente disponible como se muestra en la Figura 4. La
 síntesis de cloruro de 3,5-dimetoxibenzoílo [1] se analizó
 por primera vez en una escala de 1 g por el tratamiento de
 ácido 3,5-dimetoxibenzoico con 1 eq. de $SOCl_2$, en tolueno a
 10 100 °C. La reacción procedió sin problemas y después de 1
 hora, se observó una conversión completa en LC-MS. Los
 solventes se evaporaron y el producto se extrajo 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
 15 en experimentos adicionales. Se realizó la repetición de la
 reacción en una escala de 95 g y se obtuvo un segundo lote de
 [1] (110 g, rendimiento cuantitativo).

[00221] Síntesis de cloruro de 3,5-dimetoxibenzoílo [1]

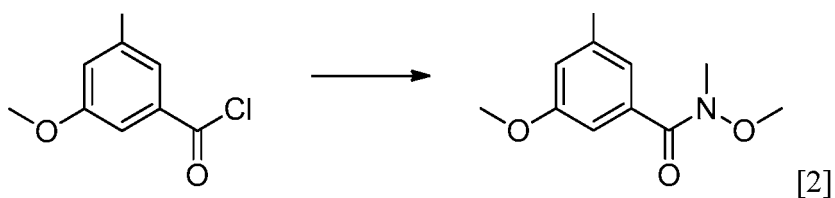


[00222] A una suspensión de ácido 3,5-dimetoxibenzoico (95 g, 521 mmol) en tolueno (seco, 950 mL) se añadió cloruro de

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 transparente. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y todos los productos volátiles se evaporaron al vacío usando un evaporador rotatorio. La mezcla se extrajo dos veces con tolueno fresco (2x100 mL). Rendimiento; 110 g de un aceite marrón (105% de rendimiento).

[00223] La preparación de N,3,5-trimetoxi-N-metilbenzamida [2] se investigó primero en una escala 1.10 g. A una mezcla agitada de [1] (1.10 g) y N,O-dimetil-hidroxilamina HCl en DCM se añadió trietilamina (3 eq.) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante el fin de semana, El análisis con LC-MS mostró formación completa y limpia de [2]. El desarrollo acuoso produjo 0.95 g de un aceite marrón y el posterior análisis con ¹H-RMN confirmó la estructura. Se realizó la repetición en una escala de 110 g y produjo un segundo lote de [2] (123 g, rendimiento cuantitativo).

[00224] Síntesis de N,3,5-trimetoxi-N-metilbenzamida [2]



[00225] A una mezcla fría (0 °C) de cloruro de 3,5-

dimetoxibenzoílo (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 impidió la agitación apropiada. Se añadió extra DCM (200 mL) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se lavó dos veces con salmuera acuosa diluida 50% (2x500 mL) y se secó la fase orgánica en Na₂SO₄. Todos los productos volátiles se evaporaron al vacío usando un evaporador rotatorio. Rendimiento; 122.5 g de un aceite marrón (104% de rendimiento).

[00226] Con [2] disponible, la reacción de Grignard hacia 1-(3,5-dimetoxifenil)propan-1-ona [3] se investigó en escala de 0.5 g. A 0 °C, una solución del [2] en 2-Me-THF se añadió gota a gota a una solución de bromuro de etil magnesio 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 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 a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El análisis posterior con LC-MS no mostró conversión adicional. El

desarrollo acuoso produjo 1.15 g de un aceite marrón que se purificó por cromatografía en columna.

[00227] Todos los componentes se separaron y ambos productos recién formados se caracterizaron por LC-MS y ^1H -RMN. De esta

5 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 en forma de un sólido blanco. Tanto la masa observada en LC-MS como el espectro ^1H -RMN indicaron que este compuesto era una amida.

10 El espectro ^1H -RMN y el aspecto están de acuerdo con la bibliografía (J.Am.Chem.Soc., 2014, 136, 920-6928). La formación de este producto secundario se puede explicar por la desprotonación del grupo metoxi de la amida de Weinreb por el reactivo básico de Grignard, que lleva a la

15 desmetoxilación.

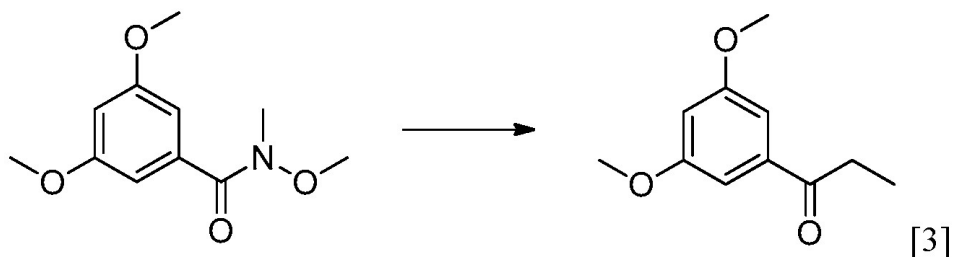
[00228] Con todos los productos de reacción conocidos, se realizó la repetición en una escala de 0.36 g donde la solución del [2] en 2-Me-THF se añadió gota a gota a una solución de bromuro de etil magnesio (1.1 eq.) en 2-Me-THF a

20 0 °C. Después de la agitación durante 2 horas, LC-MS mostró un patrón muy similar al experimento previo con 47% de área [3], 24% de área de la 3,5-dimetoxi-N-metilbenzamida y 27% de área del material de partida restante. Se añadió una segunda alícuota de bromuro de etil magnesio (1.1 eq.) y la mezcla se

dejó calentar a temperatura ambiente durante 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, ya no se halló la selectividad inicial hacia [3] observada en la muestra anterior.

[00229] La reacción de Grignard hacia [3] se continuó sin optimización adicional y para eliminar el producto secundario de amida formado por cromatografía en columna. Por lo tanto, en 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 de 59:36 con la 3,5-dimetoxi-N-metilbenzamida. El desarrollo acuoso produjo 97 g de un aceite marrón que se purificó por cromatografía en columna usando sílice y heptano: acetato de etilo (4: 1) como eluyente para producir 47 g de [3] en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 45%. El aceite cristalizado después de la decantación y el análisis con LC-MS mostró que la pureza fue de 97%.

[00230] Síntesis de 1-(3,5-dimetoxifenil)propan-1-ona [3]



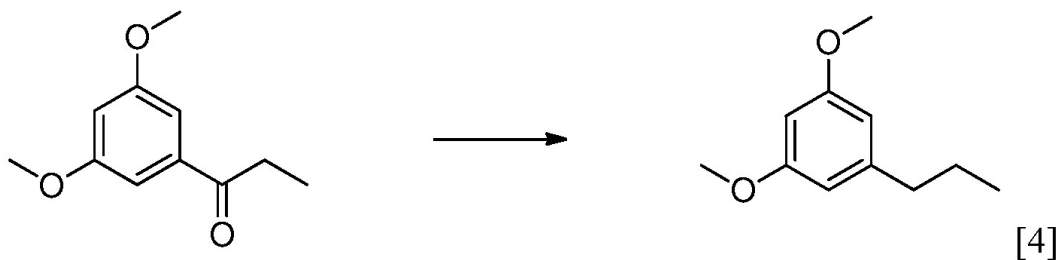
[00231] A una solución fría (0 °C) de N,3,5-trimetoxi-N-metilbenzamida (120 g, 533 mmol) en 2-Me-THF (1000 mL) se añadió lentamente de solución 3.2 M de ca. de bromuro de etilmagnesio en 2-Me-THF (608 mmol, 190 mL) en 4 horas. Después de la agitación durante 30 minutos adicionales, LC-MS mostró conversión completa. Se añadió lentamente solución 3.2 M de ca. de bromuro de etilmagnesio (64.0 mmol, 20 mL). La mezcla se agitó durante otros 30 minutos, luego se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en HCl acuoso 1 M (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 en Na₂SO₄. Todos los productos volátiles se evaporaron al vacío usando un evaporador rotatorio. Rendimiento del producto no purificado; 97 g de un aceite amarronado 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 después de decantar durante 2 días. LC-MS: pureza 98%, [M+H] = 195.

[00232] Con este material disponible, se realizó una reacción

de Wolf-Kishner para 1,3-dimetoxi-5-propilbenceno [4] es
escala de 0.5 g. [3] se trató con 2 equivalentes de hidrazina
en etanol en reflujo como se describe para este compuesto en
J. Med. Chem., 1991, 34 (11), p 3310-3316. Después de 5
5 horas, se observó una conversión casi completa en el
intermediario imina deseado con LC-MS. Todos los productos
volátiles se evaporaron usando un evaporador rotatorio y el
aceite resultante se calentó a 230 °C en presencia de KOH
(7.5 eq.) en el fundido. Después de calentar durante 1 hora,
10 la mezcla se enfrió a temperatura ambiente durante la noche.
Después del enfriamiento, se formó un sólido blanco (KOH) con
un aceite ligeramente amarillo en la parte superior. Una
muestra del aceite se analizó con LC-MS que mostró una
conversión completa y la formación exclusiva de [4].

15 [00233] El aceite se separó de los sólidos mediante
decantación. El aceite se disolvió en acetato de etilo y se
lavó con HCl acuoso 1 M. Después de secar en Na₂SO₄ y
evaporar los solventes, se obtuvo un aceite amarillo (0.23 g,
49%). El análisis con ¹H-RMN confirmó la estructura. Se
20 realizó la repetición de la reacción en una escala de 46 g y
se logró una conversión completa. Después del desarrollo
acuoso, [4] se obtuvo como un aceite amarillo con un
rendimiento moderado (21.1 g, 49%) y pureza aceptable (93% de
acuerdo con LC-MS) sin ninguna purificación adicional.

[00234] Resumen de 1,3-dimetoxi-5-propilbenceno [4]

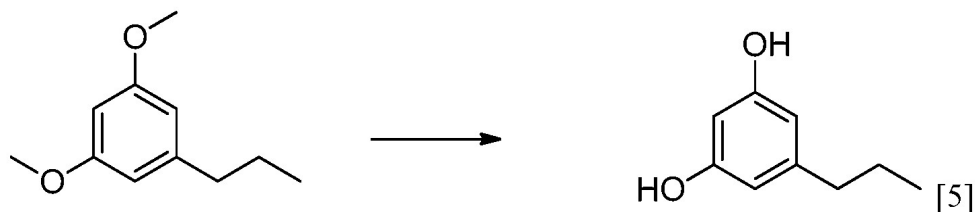


[00235] Una mezcla de 1-(3,5-dimetoxifenil)propan-1-ona (46 g, 237 mmol) y monohidrato de hidrazina (23.71 g, 474 mmol, 23.07 mL) en etanol (2.5 mL) se calentó a reflujo y se agitó durante 6 horas. Todos los productos volátiles se extrajeron al vacío usando un evaporador rotatorio para producir un aceite amarillo. Se añadió hidróxido de potasio (100 g, 1776 mmol) y se calentó la mezcla resultante a 230 °C durante 30 minutos. La mezcla se dejó enfriar a 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 en Na₂SO₄ y todos los productos volátiles se evaporaron al vacío usando un evaporador rotatorio. Rendimiento; 21.1 g de un aceite amarillo (49% de rendimiento). LC-MS: pureza 93%, [M+H]⁺ = 181. ¹H-RMN 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).

[00236] Con [4] disponible, se realizó una reacción de prueba

a escala de 0.5 g para la bisdesmetilación (basada en *Molecules*, **2014**, 19, 13526-13540) mediante el calentamiento de [4] en un fundido a 200 °C con piridina HCl durante 3 horas. Se observó una conversión completa en LC-MS y se
5 encontró la masa deseada en la traza MS. Después del desarrollo 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 ninguna purificación adicional. Se realizó una repetición en una
10 escala de 21 g, pero no se pudo completar la reacción, con un 11% de [4] restantes después de un calentamiento prolongado. Después del desarrollo acuoso, [5] (16.5 g) se obtuvo con una pureza de solo 73% (de acuerdo con LC-MS). La purificación usando un sistema de cromatografía de Reveleris® automatizado
15 (120 g de cartucho de sílice, heptano: acetato de etilo como eluyente) produjo [5] como un aceite amarillo con rendimiento moderado (11.6 g, 65%) pero de alta pureza (96% de acuerdo con LC-MS). El aceite cristalizó espontáneamente después de decantación. La estructura de [5], el análogo C3-olivetol, se
20 confirmó por ¹H-RMN. La preparación de un [5], el análogo C3-olivetol, a partir del ácido 3,5-dimetoxibenzoico comercialmente disponible, se realizó con éxito.

[00237] Síntesis de 5-propilbenceno-1,3-diol [5]



5

10

15

20

[00238] 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 a temperatura ambiente durante 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 en Na₂SO₄ y todos los productos volátiles se evaporaron al vacío usando un evaporador rotatorio. Rendimiento del producto no purificado; 16.5 g aceite marrón. El aceite marrón se purificó por cromatografía en columna (120 g sílice; eluyente: heptano/acetato de etilo; gradiente: t=0 min. 20% etil acetato, t=35 min. 50% acetato de etilo). Rendimiento; 11.6 g de un aceite amarillo (65% de rendimiento). El aceite se cristalizó lentamente después de la decantación. LC-MS: pureza 96%, [M+H] = 153. ¹H-RMN δ (CDCl₃): 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).

[00239] Ejemplo 3 - Generalidad de la producción de di-halo

de olivetol

[00240] Se investigó el uso de bromuro, cloruro y yoduro que proporciona la protección de di-halo a 5-propilbenceno-1,3-diol [5], el análogo C3-olivetol.

5 [00241] 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 del

10 material de partida inicial, se había formado un aceite pegajoso en el fondo del matraz que impedía una agitación adecuada. Además, el bromo se añadió usando una jeringa. La baja temperatura dentro del matraz de reacción provocó la solidificación del bromo en la aguja y lo bloqueó. En un

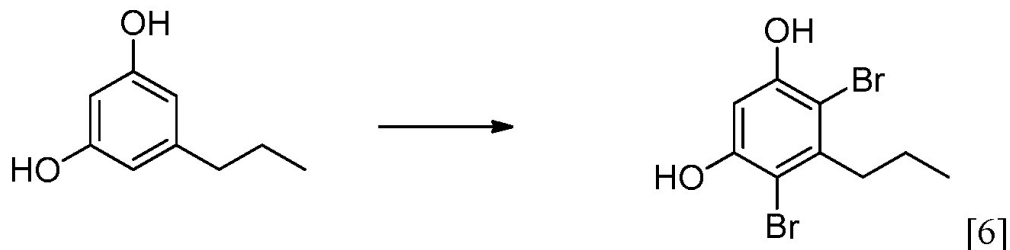
15 experimento posterior, se usó un imán de agitación más grande y se añadió el bromo como una solución en DCM usando un embudo de goteo en 10 minutos. Después de agitar durante 10 minutos adicionales, la mezcla de reacción se vertió en una solución de tiosulfato de sodio acuoso frío. Se formó una

20 capa de DCM turbia. La adición de acetato de etilo no eliminó la turbidez. La adición de éter dietílico produjo dos capas transparentes. Las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo una vez con éter dietílico. Después de la evaporación de los solventes, se obtuvo [6] como un sólido blancuzco con

un rendimiento moderado (0.40 g, 79%) pero con buena pureza (94%, de acuerdo con LC-MS). La masa del [6] también se encontró en la traza de masa sin detectar compuesto mono o tri-bromo. La estructura fue confirmada por ^1H -RMN y el análisis adicional con HMBC-RMN solo mostró interacciones entre el protón aromático y los carbonos aromáticos y no entre los carbonos alifáticos, de este modo se confirma la estructura.

[00242] La repetición de la bromación en una escala de 1 g se realizó usando un agitador superior mecánico. Después del desarrollo, se obtuvo una segunda cantidad de [6] con rendimiento moderado (1.67 g, 82%) y el análisis por LC-MS mostró que la pureza fue 93%. La repetición de la escala de 10 produjo la conversión completa, pero se observaron dos impurezas en el cromatograma LC-MS en cantidades más grandes que en los experimentos preliminares. No obstante, este material se usó como tal en el acoplamiento posterior con mentadienol hacia el compuesto [7].

[00243] Síntesis de 4,6-dibromo-5-propilbenceno-1,3-diol



[00244] Una solución de 5-propilbenceno-1,3-diol (1 g, 6.57 mmol) en diclorometano (20 mL) se enfrió a -50 °C. Inicialmente, se formó una suspensión, pero después del enfriamiento adicional, el material de partida precipitó como un aceite pegajoso. Se añadió DCM (-5 mL) adicional para dejar para la agitación apropiada. Luego, una solución de bromo (2.111 g, 1.32 mmol, 0.679 mL) en diclorometano (20 mL) se añadió gota a gota en 15 minutos usando 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 posterior agitación. 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 todo color de bromo. Durante la agitación, se formó una suspensión en la fase de 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 en Na₂SO₄ y todos los productos volátiles se evaporaron al vacío usando un evaporador rotatorio. Rendimiento; 1.67 g sólidos blancuzcos (82% de rendimiento). LC-MS: pureza 96%, [M+H] = 309. ¹H-RMN δ (400 MHz, CDCl₃): 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).

[00245] 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 analizó primero en una escala de 1.6 g, antes de la reacción en escala de 10 g. [6] se trató con mentadienol (1.0 eq.) a -30 °C en presencia de MgSO₄ y ácido p-toluensulfónico en DCM. Se observó la conversión en un nuevo producto con la masa correcta con LC-MS y mediante la adición de extra mentadienol en dos porciones (0.25 y 0.125 equivalentes respectivamente), la reacción se llevó a la finalización. Después del desarrollo acuoso posterior y la agitación en metanol para precipitar los productos secundarios, [7] se aisló 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 ¹H-RMN.

[00246] Se realizó la repetición del acoplamiento con mentadienol en escala de 10 g. La formación de un producto secundario desconocido se halló en la etapa final de la reacción. Después del desarrollo acuoso y posterior precipitación de los 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 investigado fue un intermediario que se forma a medida que

procede la reacción por medio de un mecanismo de reordenamiento. El tratamiento con ácido p-toluensulfónico se realizó para facilitar la conversión cuantitativa de este intermediario hacia [7]. Una muestra de 100 mg del lote se disolvió en DCM y se trató con 0.25 equivalentes de ácido p-toluensulfónico a 0 °C. Después de la agitación durante 4 horas, no se observó conversión con LC-MS. La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. LC-MS no mostró conversión. El experimento se detuvo y la mezcla se descartó.

[00247] Para purificar adicionalmente el material, se intentó la cromatografía en columna sobre sílice y con heptano/acetato de etilo como eluyente. No se logró separación y solo el material de referencia se eliminó de esta manera. Todas las fracciones que contenían el producto se recogieron de nuevo y se concentraron para producir 17 g de un aceite amarillo oscuro.

[00248] Una muestra (0.5 g) se sometió a cromatografía en columna de fase inversa (40 g, sílice C18) usando un sistema Reveleris® y MeCN/agua (con ácido fórmico 0.1%) como eluyente. Se logró una separación suficiente de los dos componentes principales y se recogieron las fracciones que contienen 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 contienen el producto secundario desconocido también se combinaron y se concentraron, pero durante esta operación, el material se descompuso.

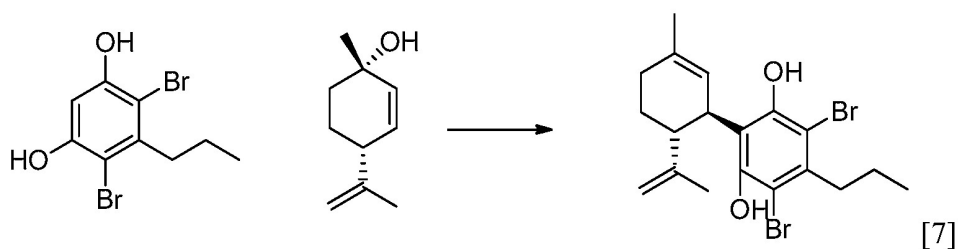
5 [00249] El lote completo de material se purificó usando cromatografía en columna de fase inversa en porciones de 1.5 g usando una columna de sílice C18 de 120 g y MeCN/agua (con ácido fórmico 0.1%) como eluyente. De esta manera, se obtuvieron 7.7 g (30%) de [7] como un aceite amarillo con una
10 pureza del 99% de acuerdo con LC-MS.

[00250] Las fracciones que contienen el producto secundario desconocido se combinaron y luego se liofilizaron para eliminar los solventes y evitar la descomposición. Se obtuvieron 2.14 g de un sólido blancuzco. El análisis
15 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 adicional con ^1H -RMN no fue concluyente. Se cree que esta molécula está compuesta por 1 molécula del dibromo-n-propilresorcinol y 2
20 moléculas del mentadienol. Después de exponerse al aire (después de la liofilización), el sólido se volvió púrpura oscuro en 1 hora.

[00251] 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]

5



10

15

20

[00252] 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 a -35 °C. Luego, se añadió ácido p-toluensulfónico monohidrato (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, alícuotas extra 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) se añadieron antes de dejar que la mezcla se caliente lentamente a temperatura ambiente durante 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 productos volátiles se evaporaron al vacío usando un evaporador rotatorio. Rendimiento no purificado; 2.951 g e 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 usando un filtro de papel doblado y se descartó. El filtrado transparente se evaporó a sequedad (al vacío) usando un evaporador rotatorio. Rendimiento; 2.36 g aceite amarillo (99% de rendimiento). LC-MS: pureza 93%, no se detectó masa debido a la pobre ionización del compuesto. ¹H-RMN 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), 2.29-2.16 (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).

[00253] La 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 del C3-cannabidiol deseado, se realizó es 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 conversión completa pero también mostró la formación de varios productos secundarios. Después del desarrollo 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 usando un sistema Reveleris® para producir una

fracción purificada (72 mg, 22%) como un aceite amarronado amarillo claro. El análisis de este material con LC-MS indicó que la pureza fue 96% y la estructura se confirmó por análisis con ^1H -RMN.

5 [00254] La repetición en una escala de 1.8 g produjo inicialmente 0.46 g de producto (39%) como un aceite amarillo que solidificó parcialmente de forma espontánea. El análisis con LC-MS mostró que la pureza era 84%. Investigaciones adicionales del procedimiento de desarrollo mostraron que
10 quedaba mucho producto en la fase acuosa, que 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, lo que da el rendimiento total de hasta 87%.

15 [00255] Ambas cantidades de [8] se combinaron y se hicieron intentos para cristalizar el producto a partir de mezclas de heptano, heptano/DCM, heptano/DIPE y metanol/agua. Ninguna de las cristalizaciones actuó. Todo el material se recolectó de nuevo y se purificó por cromatografía en columna usando un
20 sistema Reveleris® para producir 0.58 g (50%) de [8] en forma de un aceite marrón claro, que se solidificó espontáneamente después de decantar. El análisis con LC-MS confirmó la masa y mostró una pureza del 97%. La estructura fue confirmada por H-NMR. Se observaron señales amplias en la región aromática

probablemente como resultado de la rotación impedida alrededor del enlace C-C bencílico.

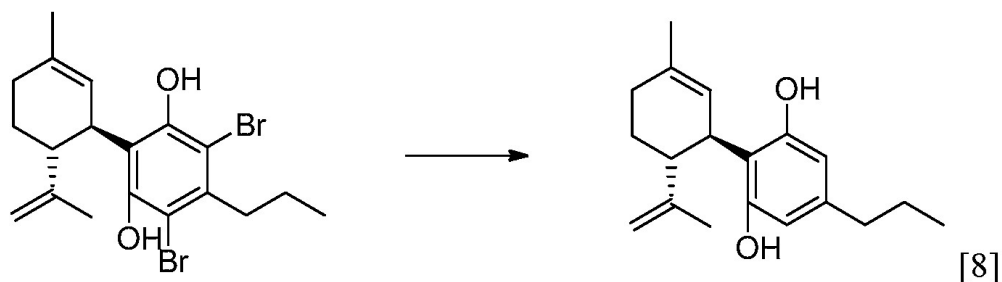
[00256] La repetición de la desbromación en una escala de 7 g se llevó a cabo a 40 °C durante 2 horas y luego se analizó la mezcla con LC-MS. La eliminación parcial de solo 1 grupo de bromuro se observó en esta etapa. La temperatura se aumentó a 75 °C durante 1 hora, lo que produjo una conversión casi completa del material de partida y la formación del compuesto monodesbromado. La mezcla se agitó después a 75 °C durante un período más prolongado y se controló a lo largo del 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.

[00257] El desarrollo acuoso y la extracción con DCM produjeron 5.1 g del producto como un aceite amarillo que se solidificó parcialmente en forma espontánea. Este material se purificó por cromatografía en columna para producir [8] (3.5 g, 78%) como un aceite ligeramente amarillo que se solidificó espontáneamente. El análisis con LC-MS mostró la pureza que es 99% y se observó la masa correcta en la traza de masa. El análisis posterior con ¹H-RMN confirmó la estructura y mostró la presencia de 6% en peso de heptano.

Los datos analíticos del compuesto preparado coincidieron con los datos obtenidos de una muestra de referencia comercial.

[00258] 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]

5



10

15

20

[00259] 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 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 posteriormente formó un aceite pegajoso que impidió la agitación apropiada. A la suspensión, se añadió trietilamina (1.476 g, 14.59 mmol, 2.028 mL) en una porción que causó que el aceite pegajoso se disuelva solo lo suficiente para permitir la agitación apropiada. La mezcla resultante se calentó a 75 °C durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró parcialmente al vacío, usando un evaporador rotatorio, para eliminar la mayoría del metanol y productos 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 usando un evaporador rotatorio. Rendimiento no purificado; 0.46 g de aceite amarillo. El aceite se solidificó parcialmente en forma espontánea. 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 usando un evaporador rotatorio. Rendimiento no purificado; 0.56 g de aceite amarillo. El aceite se solidificó parcialmente en forma espontánea. 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 después de la decantación. LC-MS: pureza 97%, $[M+H] = 287$. $^1\text{H-RMN } \delta$ (400 MHz, CDCl_3): 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).

[00260] Se realizaron los cierres de anillo de ambos [7] y [8] hacia los análogos de C3-THC [9] y [10], mostrados en la Figura 5. Ambos cierres de anillo se analizaron en una escala de 50 mg usando tanto [7] como [8] como sustrato. La Tabla 1 lista los resultados de la prueba controlado con LC-MS.

Tabla 1: Panorama general de las reacciones de cierre de

anillo.

#	Sustrato	Condiciones	Resultado
1	7	1 eq p-TosOH, DCM, ta, 18 h.	17% de un nuevo producto con masa correcta
2	7	1 eq p-TosOH, tolueno, 100 °C, 18 h	descomposición
3	7	1.2 eq BF ₃ eterato, DCM, -10 °C, 2 h.	casi conversión completa en el nuevo producto 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.	casi conversión completa en el nuevo producto con masa correcta, sin descomposición

[00261] A partir de estos resultados, se descubrió que el uso de ácido p-toluensulfónico en tolueno a temperatura elevada no indujo una reacción de cierre de anillo efectiva. Sin embargo, a una temperatura más baja, el uso de ácido p-toluensulfónico produjo la formación de un nuevo producto con la masa correcta, pero solo en un rendimiento estimado de 17%. Usando eterato BF₃ se logró una conversión completa con ambos sustratos. Estas mezclas de reacción, por ejemplo, 3 y 5, se sometieron a un desarrollo 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.

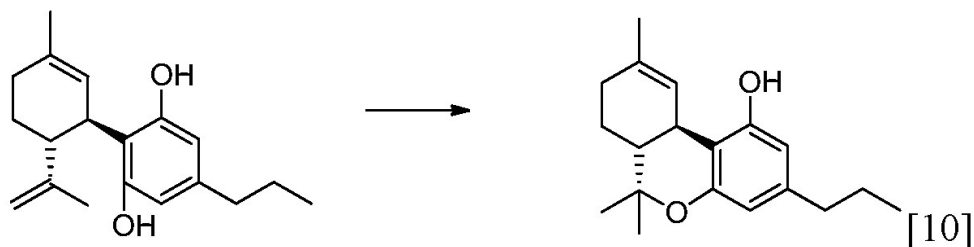
[00262] El análisis con LC-MS mostró las masas correctas de [9] y [10], y purezas de 90 y 97%, respectivamente. Los aceites se almacenaron durante la noche a temperatura ambiente. En el caso del experimento 3 para [9], el aceite se volvió marrón oscuro/púrpura y el análisis con LC-MS mostró que el material se había descompuesto. En el caso del experimento 5 para [10], el aceite se había solidificado en parte. El análisis con ^1H -RMN mostró que se había formado el compuesto correcto, pero todavía quedaban algunas impurezas que no se habían observado con LC-MS.

[00263] El experimento 5 para [10] se repitió en una escala de 1.3 g. Después de 90 minutos de tiempo de reacción (a -10°C), se obtuvo una conversión completa limpia y pura. El desarrollo acuoso y la extracción produjeron el producto como un aceite amarillo/marrón (1.43 g, 102% de rendimiento) con una pureza de 96% de acuerdo con LC-MS. El producto se purificó por cromatografía en columna Reveleris® (usando 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 el 97% con la masa correcta y el otro pico que se originó en el que no había reaccionado [8]. El análisis con ^1H -RMN mostró varias señales inesperadas que indican que

un compuesto estrechamente relacionado estaba presente en el material obtenido, así como algo de acetato de etilo residual. El análisis adicional con HPLC analítica reveló que un segundo producto (22%) estaba presente con una diferencia mínima en el tiempo de retención, lo que indica nuevamente que la impureza está estrechamente relacionada con el producto.

[00264] Se sabe que el Δ^9 -THC es capaz de isomerización catalizada por ácido para el regioisómero de Δ^8 -THC termodinámicamente más estable. La separación de Δ^8 y Δ^9 -THC también se sabe que es un desafío, que requiere múltiples etapas cromatográficas. Se cree que la impureza desconocida es el isómero Δ^8 de [10]. A pesar de la presencia de la impureza, se demostró la formación de [10] a través de la secuencia [7] - [8] - [10].

[00265] Síntesis de (6a*S*,10a*R*)-6,6,9-trimetil-3-propil-6a,7,8,10a-tetrahidro-6*H*-benzo[*c*]cromen-1-ol [7]-[8]-[10]



[00266] 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 la agitación 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 en Na₂SO₄ y todos los productos volátiles se evaporaron al vacío usando un evaporador rotatorio. Rendimiento no purificado; 1.42 g de aceite amarillo/amarronado. El aceite se purificó por cromatografía en columna (80 g sílice; eluyente: DCM (A)/10% metanol en DCM (B); gradiente: t=0 min. 0% B, t=5 min. 5% B, t=20 min. 20% B). Rendimiento; 1.33 g aceite ligeramente amarillo (95% de rendimiento). LC-MS: pureza 97%, [M+H] = 287. ¹H-RMN 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).

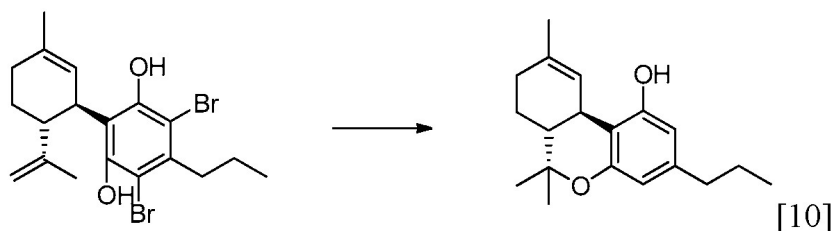
[00267] Se realizó el cierre del anillo a través del

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
5 solución del compuesto [7] (200 mg) en DCM se trató con 1.2 equivalentes de éterato de BF_3 a -10°C . LC-MS mostró la formación de un nuevo producto (la masa de compuestos [7] y [9] es la misma y, por lo tanto, no proporciona información adicional sobre la conversión en este punto). Después de un
10 tiempo de reacción total 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.

[00268] Después de la adición de metanol, se añadió una solución acuosa de Na_2SO_3 (2.65 eq.) y ácido L-ascórbico
15 (0.15 eq.), seguido de trietilamina (3.6 eq.). La mezcla se calentó a 40°C y la conversión se controló mediante LC-MS. Después de 2 horas a esta temperatura, no se observó conversión. La temperatura se aumentó a 75°C y la mezcla se agitó durante 1 hora. De nuevo, no se detectó ninguna
20 conversión significativa. La agitación se continuó durante la noche y el análisis posterior con LC-MS mostró la formación de un nuevo producto con el tiempo de retención y la masa correctos de [10]. Después del desarrollo acuoso, se obtuvieron 85 mg de un aceite amarillo (rendimiento del 65%

en dos etapas, no corregido para la pureza) con una pureza del 78%. Se demostró la formación de [10] a través de la secuencia [7] - [9] - [10].

[00269] Síntesis de (6a*S*,10a*R*)-6,6,9-trimetil-3-propil-6a,7,8,10a-tetrahidro-6*H*-benzo[*c*]cromen-1-ol [10]



[00270] A una solución fría ($-10\text{ }^{\circ}\text{C}$) de eterato de trifluoruro de boro (ca. 48% BF_3 , 77 mg, 0.540 mmol, 0.068 mL) en diclorometano (2 mL) se añadió lentamente una solución de (PR,TR)-3,5-dibromo-5'-metil-T-(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 la agitación durante 60 minutos, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (2 mL). La suspensión formada se diluyó con extra DCM (2 mL) y las capas se separaron usando un separador de fase. 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 a $75\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante la noche. Después de enfriar a temperatura

ambiente, la mezcla de reacción se concentró parcialmente al vacío, usando un evaporador rotatorio, para eliminar la mayoría del metanol y productos volátiles. El pH de la fase acuosa restante se ajustó a-4 con ácido clorhídrico acuoso 3 M. Se añadió DCM (5 mL) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Las capas se separaron y fase acuosa restante se extrajo con DCM (5 mL). Las capas se separaron y las fases orgánicas combinadas se secaron con un separador de fase. Todos los productos volátiles se evaporaron al vacío usando un evaporador rotatorio. Rendimiento; 85 mg aceite amarillo (66% de rendimiento). LC-MS: pureza 78%, [M+H] = 287. 1-H-RMN 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).

[00271] Adición de cloruro como grupo de protección: La cloración de olevetol a cannabidiol se realizó tal como se muestra en la Figura 6. Una solución de olivetol (1 g) en DCM se trató con 2 equivalentes de cloruro de sulfurilo usando un embudo de goteo a 0 °C. Después de 1 hora, se formó un nuevo producto con la masa correcta, así como una gran cantidad de material monoclorado. El material de partida ya no fue detectado por LC-MS. La reacción continuó a lo largo del

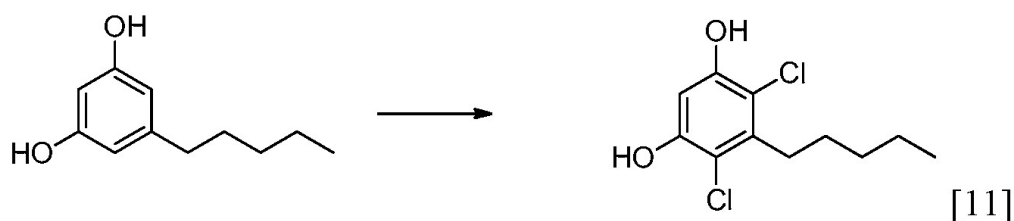
tiempo y se añadieron pequeñas alícuotas de cloruro de sulfurilo para llevar la reacción a la finalización. Después de la adición de 3 equivalentes de cloruro de sulfurilo en total, también se formó una pequeña cantidad del compuesto de tri-cloro. No se realizó ningún desarrollo este experimento.

[00272] La reacción se repitió en una escala de 1 g. El cloruro de sulfurilo (2.25 equivalentes) se dosificó lentamente en la mezcla de reacción de una manera controlada usando una bomba de jeringa. Se añadió una segunda parte alícuota de cloruro de sulfurilo (0.5 equivalentes) para dirigir la reacción a aprox. 95% de conversión. Después del desarrollo acuoso, se obtuvo un aceite amarillento que se solidificó espontáneamente. Una purificación rápida por cromatografía en columna dio como resultado la eliminación completa del compuesto monoclorinado al 5% restante y [11] se obtuvo como un aceite incoloro (0.88 g, 64%) que se solidificó espontáneamente. El análisis con LC-MS mostró que la pureza es > 95% y confirmó la masa del producto deseado. El análisis con IH-NMR confirmó la estructura.

[00273] La síntesis se repitió en la escala de 25 g y se obtuvo una conversión completa. Después del desarrollo acuoso, el aceite marrón obtenido (31.1 g) se disolvió en heptano (100 mL) y se almacenó a 4 °C durante la noche, que produjo la formación de cristales blancos. Estos se filtraron

u secaron en 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 espectroscopia ^{13}C -APT-RMN.

[00274] Síntesis de 4,6-dicloro-5-pentilbenceno-1,3-diol
[11]



[00275] 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) durante un período de 30 minutos. La mezcla resultante se agitó durante la noche mientras se calienta lentamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con NaOH acuoso 1 M (150 mL) y posteriormente se agitó durante 15 minutos. La suspensión formada se diluyó con extra DCM (100 mL) y luego se acidificó a pH ~3 con HCl acuoso 3 M. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo una vez con DCM (150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 y todos los productos volátiles se evaporaron al vacío usando un evaporador rotatorio. Se obtuvieron 31.1 g de aceite marrón/amarillo no purificado. 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 en filtro por corriente de aire. Rendimiento; 22.4 g de sólido ligeramente amarillo (65% de rendimiento). LC-MS: pureza 98%,
5 [M-H] = 247. ¹H-RMN δ(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).

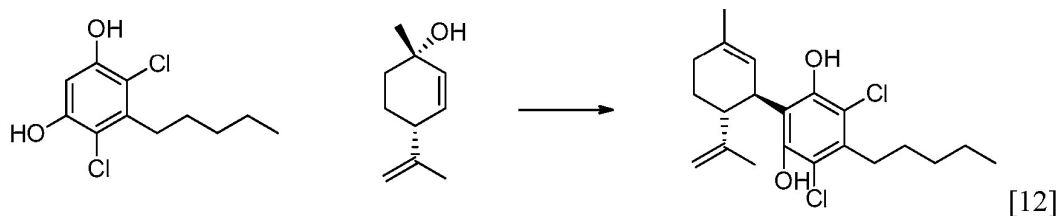
[00276] El acoplamiento con mentadienol hacia (1'R,2'R)-3,5-dicloro-5'-metil-4-pentil-2'-(prop-1-en-2-il)-1',2',3',4'-

10 tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2,6-diol [12] se investigó en escala de 1 g. Usando las mismas condiciones que las utilizadas para el análogo de bromuro, [11] se acopló con mentadienol (1 equivalente) a -35 °C usando ácido p-toluensulfónico (0.5 eq.). La reacción se controló con LC-MS
15 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 intermediario del producto (22%). La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche.
20 Tras el calentamiento, se formó un producto desconocido (50%) presumiblemente ya el producto con anillo cerrado, análogo al bromuro. El resto de la mezcla fue principalmente producto (42%).

[00277] El experimento se repitió en la escala de 1 g y la

reacción se controló con cuidado 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 desarrollo acuoso y la 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 de >98% de acuerdo con LC-MS.

[00278] 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]



[00279] 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 a -35 °C. Luego, se añadió ácido p-toluensulfónico monohidrato (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 mediante el vertido 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 usando 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 usando un filtro de papel doblado. Rendimiento no purificado; 1.06 g aceite casi incoloro. El aceite se purificó por cromatografía en columna (120 g 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-MS: pureza 100%, [M-H] = 381. δ $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 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).

[00280] Para la etapa de decloración, Se usó [11] como un

compuesto modelo ya que solo se obtuvo una cantidad limitada de [12]. Las mismas condiciones para la desbromación (Na_2SO_3 (2.65 eq.), ácido L-ascórbico (0.15 eq.), trietilamina (3.6 eq.), una mezcla de metanol/agua, 75 °C) se aplicaron en [11] en escala de 250 mg. Después de agitar durante 1 hora, no se observó conversión. Después de agitar durante la noche, se observó cierta descomposición. ácido

[00281] La etapa de decloración se repitió usando la misma escala y condiciones, pero usando 2- propanol en lugar de metanol. La temperatura de reacción se aumentó a 100 °C. No se logró conversión después de agitar durante la noche. No se detectó descomposición después de reaccionar durante la noche.

[00282] La etapa de decloración se repitió usando la reacción catalizada con $\text{Pd}_2(\text{d-t-bppf})\text{Cl}_2$ mediada por trietilsilano 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 $\text{Pd}_2(\text{d-t-bppf})\text{Cl}_2$ (5% en mol). Después de la agitación durante 1 hora a 100 °C, se observó la conversión casi completa en un nuevo producto con LC-MS. Después del desarrollo acuoso, el producto recién formado no se pudo aislar ni detectar en cantidades significativas en la fase orgánica o acuosa.

[00283] Se usó [12] para la etapa de decloración. Una

solución del compuesto [12] (100 mg) en dioxano se trató con trietilsilano (5 eq.), trietilamina (2 eq.) y Pd, (d-t-bppf) Cl, (5% en mol). Después de agitar a 100 °C durante la noche, se observó conversión parcial en un nuevo producto con LC-MS 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 del cannabidiol declorado completamente). Los compuestos no se ionizaron adecuadamente en los sistemas LC-MS y no se obtuvieron trazas de masa útiles.

[00284] La eliminación de los grupos de protección del cloruro se analizó por hidrogenación catalítica. Una solución de [11] (60 mg) en metanol (1 mL) se trató con paladio en carbón (5 mg, 10% de carga de metal) bajo atmósfera de hidrógeno a presión ambiente. Después de agitar durante 2 horas, se observó una conversión parcial en un producto nuevo con LC-MS, pero no se observó masa en la traza de masa. Después de agitar durante la noche, se logró una conversión completa. La posterior filtración para eliminar el catalizador y la evaporación del solvente produjeron 40 mg de un aceite amarillento. El análisis con ^1H -RMN reveló que los protones característicos del doble enlace ya no estaban presentes y tampoco se encontró un aumento en el número de señales aromáticas.

[00285] Adición de yoduro como grupo de protección: La

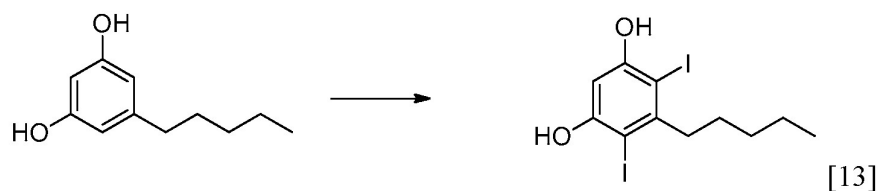
yodación de olivetol para obtener cannabidiol se realizó como se muestra en la Figura 7. Olivetol (100 mg) se trató con N-yodosacarina (2.1 equivalentes) en MeCN a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, se observó una
5 conversión completa con LC-MS y se encontró la masa correcta en la traza de masa, pero también se observaron varias otras señales desconocidas, una de las cuales presumiblemente es el residuo de sacarina.

[00286] Después de la evaporación del solvente al vacío y
10 posterior tritución en metanol para eliminar la mayoría del residuo de sacarina sólido, el filtrado transparente obtenido se evaporó al vacío para producir 234 mg de un aceite anaranjado/rojo que aún contenía alguno sólidos. Este material se purificó adicionalmente por cromatografía en
15 columna Reveleris® usando sílice y heptano/acetato de etilo como eluyente para producir un aceite incoloro (108 mg, 45% de rendimiento) que solidificó después del raspado con una espátula. El análisis con LC-MS mostró la pureza que es >98% y la estructura se confirmó con 11-1-RMN.

20 [00287] Se realizó la repetición de la síntesis de 4,6-diyodo-5-pentilbenceno-1,3-diol [13] en la escala de 1.25 g. Después de la evaporación del solvente al vacío y posterior tritución en metanol para eliminar la mayor parte del residuo de sacarina sólida, el filtrado transparente obtenido

se evaporó al vacío y luego se purificó adicionalmente por cromatografía en columna Reveleris® usando sílice y heptano/acetato de etilo como eluyente para producir un aceite incoloro (1.70, 57% de rendimiento), que solidificó en forma espontánea. El análisis con LC-MS mostró que la pureza es 97%.

[00288] Síntesis de 4,6-diyodo-5-pentilbenceno-1,3-diol [13]



[00289] 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 la noche (en la oscuridad). Todos los productos volátiles se evaporaron al vacío usando un evaporador rotatorio y el residuo obtenido se agitó en una cantidad mínima de metanol durante la noche. El material no disuelto se filtró y el filtrado se evaporó al vacío usando un evaporador rotatorio. El aceite se purificó por cromatografía en columna (120 g 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 aceite incoloro (57% de rendimiento). El aceite se solidificó en forma

15

20

espontánea. LC-MS: pureza 98%, $[M-H] = 430$. ^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

5 [00290] La reacción de [13] con mentadienol se realizó en la escala de 100 mg. Después de múltiples adiciones de mentadienol, aumento de la temperatura a 40 °C y agitación durante la noche, se halló una gran cantidad de [13] por LC-MS y la masa de (11t.2'R)-3,5-diiodo-5'-metil-4-pentil-2'-(prop-1-en-2-il)-1',2',3',4'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2,6-
10 diol [14] no se detectó en la traza de masa. La reacción se repitió con 1 equivalente de p-Tos-OH (en comparación con 0.5 eq. normales) pero no se observó conversión.

[00291] Se seleccionaron diferentes ácidos de Lewis en una
15 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 para analizar (1 eq.). Los viales se colocaron en un bloque de reacción previamente enfriado a -35 °C. Se añadió una solución preenfriada de mentadienol (2 eq.) en diclorometano
20 (1 mL) a cada vial. Los viales se agitaron a -35 °C durante 2 horas y se tomaron muestras (20 μ l) 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 halló que el di-yoduro no es reactivo

hacia mentadienol.

Tabla 2: Panorama general de la prueba de 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

[00292] En general, el 5-propilbenceno-1,3-diol (el análogo C3-olivetol) preparado en el Ejemplo 2 se protegió con dihalo con éxito utilizando grupos de protección de bromuro. Usando los grupos de protección de bromuro tanto (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]chromen-1-ol (el análogo de C3-THC) se prepararon con dos vías de síntesis diferentes demostradas para el análogo

de C3-THC. La síntesis procedió de manera similar al isómero C5. La síntesis de dicloro-olivetol y diyodo-olivetol usando el isómero C5 también se realizó con éxito. El acoplamiento posterior con mentadienol fue exitoso para el dicloro-olivetol, pero no para el diyodo-olivetol.

[00293] Ejemplo 4 - Reacción de dibromo-Olivetol con otras olefinas

[00294] Se realizó el acoplamiento de dibromo-olivetol con otras olefinas. Dibromo-olivetol se acopló con los compuestos en la Figura 8, que incluye ciclohexeno, octano, ciclohex2-enol y linalool. Una mezcla de dibromo-olivetol (250 mg), la olefina para 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 la agitación durante 2 horas, no se observó conversión con LC-MS, excepto para el experimento en que se usó ciclohex-2-enol como compañero de acoplamiento.

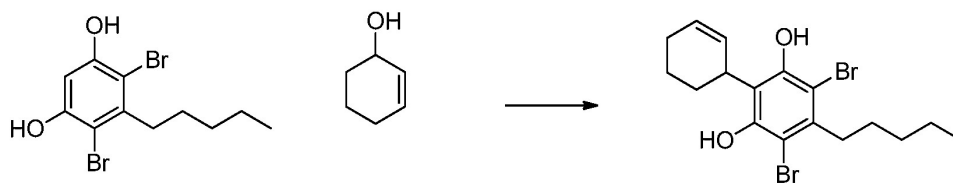
[00295] Utilizando ciclohex-2-enol, se observó la conversión completa en un nuevo producto. Después del desarrollo acuoso simple, el experimento con ciclohex-2-enol como compañero de acoplamiento produjo 223 mg de un aceite amarronado con una pureza del 94% de acuerdo con LC-MS. En la traza de masa, se encontró una masa de $[M-H] = 417$. En combinación con los datos estructurales obtenidos del espectro ^1H -RMN, 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.

[00296] El acoplamiento de dibromo-olivetol con linalool se repitió usando THE como solvente de modo que se pudo obtener una temperatura de reacción más alta. La cantidad de p-Tos-OH también se redujo a 0.1 eq. para evitar potenciales reacciones secundarias y/o descomposición. LC-MS indicó la formación de un nuevo producto con aún 47% material de partida restante después de la reacción durante la noche a 65 °C. Después del desarrollo acuoso, el material de partida se recuperó con una pureza de 73% de acuerdo con LC-MS.

[00297] Se ha demostrado que el acoplamiento de dibromo-olivetol (análogo C5) con diferentes olefinas es factible. El acoplamiento de dibromo-olivetol, y los compuestos relacionados, se puede realizar usando una olefina cíclica que contiene un enlace doble y un grupo hidroxilo en una posición conjugada. En algunas formas de realización, la olefina puede ser cualquier olefina descrita en la presente, con la condición de que la olefina no sea ciclohexeno, octano, linalool o combinaciones de los mismos.

[00298] Síntesis de 3,5-dibromo-4-pentil-1',2',3',4'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2,6-diol



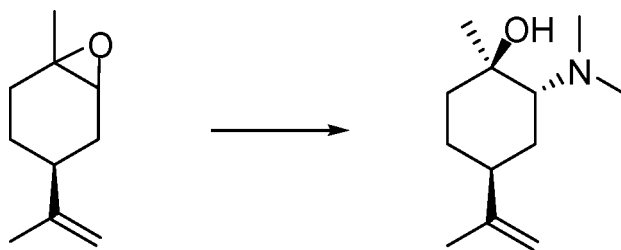
5 [00299] A una mezcla de 4,6-dibromo-5-pentilbenceno-1,3-diol (0.25 g, 0.740 mmol), ciclohex-2-enol (0.073 g, 0.740 mmol) y sulfato de magnesio (0.223 g, 1.849 mmol) en diclorometano (2.5 mL) se añadió ácido p-toluensulfónico monohidrato (0.070 g, 0.370 mmol) en una porción a temperatura ambiente. La

10 mezcla resultante se agitó durante 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 usando un evaporador rotatorio. Rendimiento;

15 223 mg aceite amarronado (69% de rendimiento). LC-MS: pureza 94%, $[M-H] = 417$. $^1\text{H-NMR}$ 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),

20 0.93 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

[00300] Ejemplo 5-Síntesis de (1R,2R,4S)-2-(dimetilamino)-1-metil-4-(prop-1-en-2-il)ciclohexan-1-ol



5

[00301] A una solución de óxido de (-)-limoneno (39.73 g, 261 mmol) e etanol (70 mL) se añadió a una solución de dimetilamina 40% 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 a temperatura ambiente y todos los productos volátiles se evaporaron al vacío usando un evaporador rotatorio. La mezcla se tomó en MTBE (90 mL) y se lavó con agua (30 mL). La solución luego se secó con Na₂SO₄, se filtró y el residuo se lavó con MTBE (20 mL). A la solución resultante se añadió lentamente una solución de ácido oxálico (10.28 g, 114 mmol) en acetona (40 mL), lo que forma un precipitado blanco espeso que requirió agitación mecánica. El precipitado se calentó a reflujo durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente y agitar durante 2 horas, el precipitado se filtró y el residuo se lavó con MTBE (100 mL). El sólido blanco higroscópico resultante se transfirió de vuelta al recipiente de reacción y se suspendió en 30 mL de etanol. La suspensión se calentó a reflujo formando una emulsión amarilla. Se

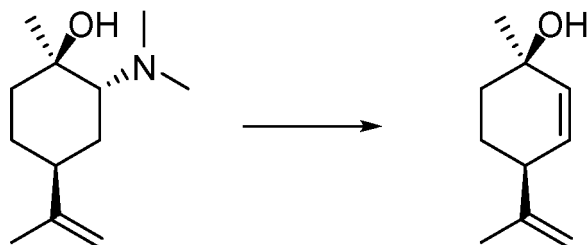
10

15

20

añadió MTBE (150 mL) gota a gota formando un precipitado blanco. La suspensión se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 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 2 N 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.

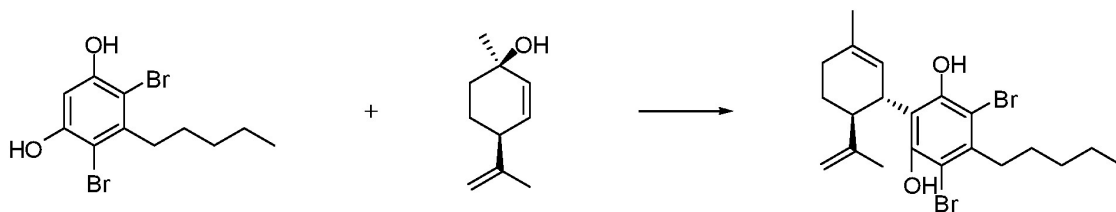
[00302] Ejemplo 6 - Síntesis de (1R,4S)-1-metil-4-(prop-1-en-2-il)ciclohex-2-en-1-ol (1R,4S-mentadienol)



[00303] 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. Después de alcanzar el reflujo, se añadió gota a gota una solución de peróxido de hidrógeno (17.76 g, 157 mmol, 30%). Después de la adición completa, la mezcla se sometió a reflujo durante 2.5 horas. Después de enfriar a 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 reactiva de peróxido reveló que no estaban presentes peróxidos, la mezcla de reacción se diluyó con acetona (60 mL), lo que produce una suspensión blanca. El precipitado se eliminó por filtración y el residuo se lavó con acetona (60 mL). La concentración al vacío usando un evaporador rotatorio produjo 30.05 g del N-óxido como un aceite amarillo. El N-óxido se transfirió a un matraz Kugelrohr y posteriormente se pirolizó a 160 °C a una presión de 15 mBar. El aceite transparente se volvió naranja lentamente y después de la eliminación completa de los solventes se solidificó en un sólido naranja que se derritió con un calentamiento adicional. 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 1% (1 x 16 mL, 2x 10 mL). La fase orgánica se lavó luego con solución saturada de NaHCO₃ (2 mL), posteriormente se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío usando un evaporador rotatorio. Rendimiento: 15.15 g de un aceite incoloro (80% de rendimiento). GCMS: pureza 95%, [M] = 152. HPLC quiral: exceso enantiomérico de 99%.

[00304] 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-11,1'-bifenil-2,6-diol



5 [00305] 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 a -30 °C. Luego, se añadió en una porción ácido p-

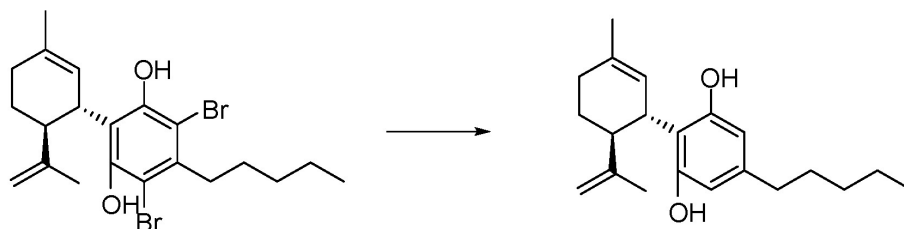
10 toluensulfónico monohidrato (4.19 g, 22.03 mmol) y la mezcla resultante se agitó a -30 °C. La reacción se controló con LCMS y en el transcurso de 5 horas, se añadieron alícuotas extra de (1R,4S)-1-metil-4-(prop-1-en-2-il)ciclohex-2-en-1-ol (4.26 g, 27.9 mmol y 1.95 g, 12.8 mmol respectivamente) antes

15 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 las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (40 mL) y las capas orgánicas combinadas se concentraron a sequedad al vacío usando un

20 evaporador rotatorio. El aceite obtenido se disolvió en metanol (150 mL) y luego se agitó durante 1.5 horas a -15 °C. Un sólido blanco se eliminó por filtración y se descartó. El filtrado que contiene el producto se usó como tal en la próxima etapa de reacción. LCMS: pureza 77%, [M+H] = 471.

[00306] Ejemplo 8-Síntesis de (1'S,2'S)-5'-metil-4-pentil-2'-(prop-1-en-2-il)-1',2',3',4'-tetrahidro-11,1'-bifenil]-2,6-diol

5



10

15

20

[00307] 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 (asumido 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 en una porción trietilamina (17.42 g, 172 mmol, 24 mL). La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 22 horas, posteriormente 62 g de solvente se eliminaron por destilación a 90 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente el pH de la fase acuosa restante se ajustó a -4 con ácido clorhídrico concentrado. Heptano (40 mL) se añadió y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Las capas se separaron, la fase orgánica se lavó con salmuera (20 mL) y se secó en Na₂SO₄. La solución marrón resultante se enfrió a -20 °C en un intento de cristalizar el material. Después se realizaron varios intentos de enfriamiento, mayor concentración y enfriamiento de nuevo.

Se enfrió una muestra sobre hielo seco bajo un fuerte raspado, lo que forma cristales blancos. Estos se usaron para sembrar la solución restante que cristalizó inmediatamente. Rendimiento: 7.65 g de cristales blancuzcos (55% de rendimiento).

LCMS: pureza 99.3%, [M+H] = 315. Chiral HPLC: exceso enantiomérico 99%. $^1\text{H-NMR}$ δ (400 MHz, CDCl_3): 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), 3.90-3.10 (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).

[00308] Si bien esta descripción se ha mostrado y descrito particularmente con referencia a ejemplos de realización de la misma, los expertos en la técnica entenderán que se pueden realizar diversos cambios en la forma y los detalles sin apartarse del alcance pde la invención abarcada por las reivindicaciones adjuntas.