

# Kannabinoideen sintesia

*Estibaliz Coya, Eider Aranzamendi*

Kimika Organikoa II Saila, Zientzia eta Teknologia Fakultatea (UPV/EHU)

eider.aranzamendi@ehu.es

Jasoa: 2013-02-07

Onartua: 2013-06-15

**Laburpena:** Giza zeluletan azaltzen diren CB1 eta CB2 hartzaile kannabinoideekin lotura ahalbidetzen duten substantziei «Kannabinoide Sintetiko» deritze. Aipatzekoa da errezeptore hartzaileek eta kannabinoide sintetikoek antzeko egitura kimikoa dutela. Horrela, kannabinoide hauek sintetizatzeko interesa 1965. urtean hasi zen, Mechoulam eta Gaoni-k aurrera eramandako THC-ren sintesiarekin. Bide honetatik, aktibitate kannabimetikoa duten molekulen sintesia garatzen hasi zen industria farmazeutiko eta ikerketa-talde desberdinen eskutik. Gaur egun merkatuan dauden kannabinoide garrantzitsuenetarikoen sintesia azaltzea izango da lan honen helburua.

**Hitz-gakoak:** Sintesia, produktua eta erreakzioa.

**Abstract:** CB1 and CB2 receptors, which are common in human cells, favor the bond with substances called as «Synthetic cannabinoids». It is noteworthy that receptors and synthetic cannabinoids have similar chemical structures. Thus, in 1965 the interest for synthesizing these kinds of compounds grew exponentially, with the first synthesis of THC, carried out by Mechoulam and Gaoni. Following this way the pharmaceutical industry and research concerning these kinds of cannabimetic molecules was developed. The aim of this work is to explain the synthesis of the main cannabinoic compounds which can be found in the market.

**Keywords:** Synthesis, product and reaction.

## 1. SARRERA

Gaur egun, kannabinoideak dituzten produktu naturalak modu errazean eskuratu daitezke hainbat iturritatik. Honek, kezka handia sortu du nazioarteko komunitatean, eta horrenbestez, informazioa zabaltzeko eta jendea kontzientziatzeko beharra dagoela ikusi da [1].

Kannabinoideen ezaugarri terapeutikoak duela 5.000 urte ezagutzen dira eta zibilizazio eta kultura ezberdinek medikuntzan erabili izan dituzte. XIX. mendean hasi zen Europa eta Ipar Ameriketako gizarteetan konposatu hauekiko interesa. Garai horretan antzeman ziren animalietan eta gizakietan zituzten efektu onuragarriak.

Kannabisa ezaugarri ez terapeutikoak dituen eta abusuarekiko tolerantzia duen substantzia bezala izendatu zuten, alde batetik analgesiko berrien garapenaren beharragatik eta beste alde batetik droga narkotikoekiko konbentzioengatik.

60.eko hamarkadan hasi ziren, kannabisaren eratorriak medikuntzan. 1964. urtean identifikatu eta isolatu zuten kannabis landarearen osagai psikoaktibo garrantzitsuena den delta-9-tetrahidrokannabinola (THC). Landarearen gainontzeko osagaiak ere bi edo hiru zikloko egitura berezia daukate. Gehienak, *Kannabis Sativa* izeneko landarean aurkitu ziren eta beraien efektu terapeutikoak oraindik ikertzen ari dira egun [2].

Beraien egiturari esker, giza zeluletan azaltzen diren CB1 eta CB2 errezeptore hartzaile kannabinoideekin lotura ahalbidetzen duten substantziei «Kannabinoide Sintetiko» deritze. Esan beharrekoa da errezeptore hartzaileek eta kannabinoide sintetikoek antzeko egitura kimikoa daukatela. Alde batetik, CB1 hartzailea burmuinean eta bizkar hezurrian aurkitzen da batez ere eta ohikoak diren efektu psikologiko eta psikotropikoen eragilea da. Bestalde, CB2 hartzailea barean eta immunitate-sistemako zeluletan aurkitzen da eta efektu immune-modulatorioetan parte hartzen du. Molekulen egitura kimikoan oinarritzen den kannabinoide sintetikoen sailkapena *Howlett* eta laguntzaileek [3] eta *Thakur* eta laguntzaileek [4] proposatu zuten.

Horrela, lehen esan bezala, kannabinoide hauek sintetizatzeko interesa 1965. urtean piztu zen, *Mechoulamek -k* eta *Gaonik -k* aurrera eramandako THC-ren sintesi totalarekin batera [5]. Bide honetatik, jarduera kannabimetikoa duten molekulen sintesia garatzen hasi ziren farmaziako industriaren eta ikerketa talde desberdinen eskutik. Kannabinoide sintetiko hauen artean badira medikuntzan erabiltzen direnak, hala nola *Rimonabant* (Acomplia®), *Nabilone* (Cesamet®) eta *Dronabinol* (Marinol®). Gainera, badira kannabinoide naturalak dituztenak, THC eta Kannabidiol (*Sativex*®) eta *Hemp Flowers* (*Bediol*®, *Bedrobinol*®, *Bedrocan*®). Lan honetan azaldu nahi da egun merkatuan dauden kannabinoide sintetiko garrantzitsuenen sintesia nola egiten den.

Horien artean, *Sativex*, *Rimonabant* eta *Nabilone* produktuen sintesiak azalduko dira.

## 2. PRODUKTUEN SINTESIA

### 2.1. *Sativex*

Kannabisetik datorren konposatu farmazeutiko baten merkatu-izena da *Sativex*. Konposatuaren substantzia aktiboak tetrahidrokannabinol eta kannabidiola dira. Esklerosi anizkoitza daukaten gaixoetan erabiltzen da *Sativex*-a, farmako osagarri gisa.

Bereziki, espasmoei beste farmakoek behar beste eragiten ez dietenean erabiltzen da. Farmako hau, ez da substantzia sendatzaile bat, eta sintoma jakin batzuk baretu besterik ez du egiten [6].

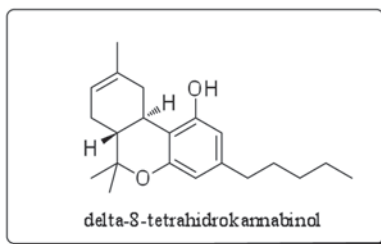
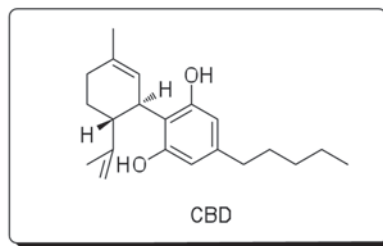
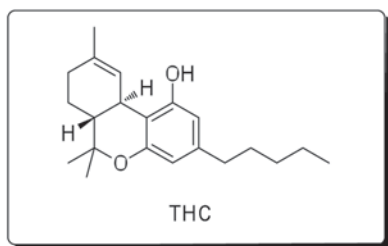
### 2.1.1. Tetrahidrokannabinola (THC) eta Kannabidiola (CBD)

Tetrahidrokannabinola delta-9-tetrahidrokannabinol (THC) bezala ere ezagutzen dena kannabis motako landareen osagai psikoaktibo nagusia da. Kannabidiola (CBD) ordea, neke orokorra eragiten duen narkotikoa da eta kasu gehienetan, minarekin zerikusia duten nerbio-seinaleen transmisioa inhibitzen du.

Hiru zikloko Kannabinoideen egitura oso bakuna da, eta bi karboziklo, bi zentru estereogeniko eta bi hidrobenezopirano eraztunez osaturik dago. Konposatuaren erabilgarritasuna C1-ean aurkitzen den OH taldearen izaeraren araberakoa da. Konposatu hauek, kristalinoak ez direnez, oso zailak dira Likido-Kromatografia (LK) bezalako purifikazio prozesu arrunten birtartez banatzea; hori dela-eta, beraien sintesia ez da erraza.

Gainera, molekularen alde aromatikoa oso sentikorra da oxidazio prozesuekiko eta batez ere baseen edo trantsizio-molekulen aurrean. Gainera, delta-9-aren asegabetasuna termodinamikaren ikuspegitik delta-8-arena baino ezegonkorragoa da, eta beraz, ez da produktu egonkorra.

1. irudian ikus daitezke Isomero bien eta kannabidiolaren egitura kimikoak.

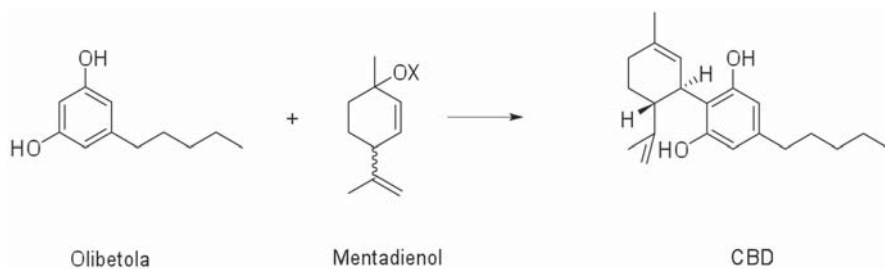


**1 irudia.** Kannabinoide sintetikoaren egiturak.

Kannabidiola THC molekularen aurrekaria da eta bere sintesia mentadienol eta olibetol edo olibetolaren ester baten arteko kondentsazio erreazioarekin hasten da. Honetarako, beharrezkoa da Lewis azido baten presentzia erreazioa katalisatu dezan. Prozesu honek, sinplea ematen duen arren, badauzka arazo batzuk. Horien artean, prozesuaren selektibitate baxua aipa daiteke eta gainera lortu nahi diren produktuek ziklatzeko joera daukate. Adibidez, boro eter trifluoruroa ( $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ ) Lewis azido bezala erabiltzen denean, nahi den produktuak isomerizazio prozesua jasaten du alboproduktu bat lortuz. Baina  $\text{MgBr}_2$  bezalako erreaktibitate baxuagoko azidoak erabiltzea ez da posible ez direlako behar bezain aktiboak erreazioa katalisatzeko.

Erreazioa eskala handiagoan egiten denean gainera prozesua zaildu egiten da, erreazioa kontrolatzeko erreazio-denbora laburragoak behar baitira. Hori dela-eta, metalezko triflatoaren katalizatzaileak erabiltzen dira erreazioa katalisatzeko boro eter trifluoruroaren ordez. Horrela, erreazio baldintza xamurragoak erabili daitezke eta gainera katalizatzaile honekin albo produktuen agerpena saihesten da. Honek esan nahi du ez dela isomerizazio erreazioa ematen lehenago aipatu bezala eta nahi den delta-9-THC produktua lortzen da.

Beraz 9-THC molekularen sintesian parte hartzen duen mentadienola molekula eta aipaturiko metal trifluoroboratoa erabiltzean, erreazio baldintzak xamurragoak izateaz gain, 9-THC molekularen isomeroaren eraketa gutxitzen da. Gainera, diklorometanoa erabiltzen bada, disolbatzaile bezala selektibitate hobeak lortzen dira bere irakite-tenperaturatik behera. Laburbilduz, olibetol, metala oinarri gisa duen katalizatzailearen? eta diklorometanoaren nahasketari mentadienolaren adizioak emaitzak hobetzen ditu, erdietsi nahi dugun konposatua lortzen baita eta bere erregioisomeroaren kantitatea gutxitu egiten baita. Nagusiki, kannabidiola lortzeaz gain, honek ziklazioa bezalako beste albo erreazio batzuk pairatzea ekiditen da. 2. irudian ikus daiteke azaldueriko sintesia-erema.



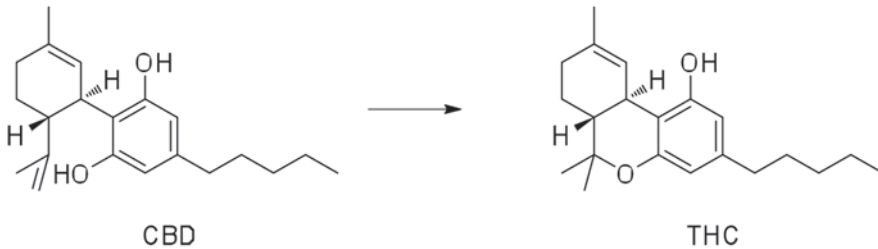
## 2. irudia. Kannabidiolaren sintesia.

Azaldu den bezala THC-aren sintesia ez da prozesu sinplea eta esan bezala,  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  katalizatzaile gisa erabiltzean, nahi den delta-9 produktuaren isomerizazioa gerta daiteke eta horrela nahi ez den delta-8 produktua azalduko da, azken hau egonkorragoa baita termodinamikaren ikuspegitik. Gainera ez da posible banaketa teknika arrunten bidez bi isomeroak banatzea.

Azpimarratzekoa da iso THC isomeroaren eratorriak lor daitezkeela, fenolaren eta lotura bikoitz endoziklikoaren ziklazioari esker. Beraz, albo produktu ugari eratzea gerta daiteke.

Horrela,  $\text{AlCl}_3$  bezalako katalizatzaileak erabiliz, selektibitate maila altuagoak lor daitezke, eta delta 9 eta iso THC molekulen artean 10:1 proportzio mailak lortzen dira, delta-8 isomeroaren kantitate txiki batekin batera. Adibidez,  $\text{iBu}_3\text{Al}$  katalizatzailea erabiltzen denean, delta-9.THC produktua lortzen da % 92-ko etekinarekin eta iso THC-aren traza batzuekin. Zorionez, ez da delta-8-THC isomerorik eraten. Beraz, oso garrantzitsua da katalizatzailea ondo aukeratzea, nahi den produktua kantitate handian lortu ahal izateko eta albo produktuen eraketa ekidin edo gutxitzeko.

3. irudian THC-ren eraketa prozesua azaltzen da kannabidioetik abiatuta. Katalizatzaile egokia aukeratuz ziklazio prozesua aurrera eramanda nagusiki nahi den produktua lortzen da.



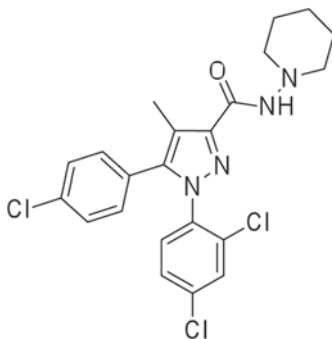
### 3. irudia. THC-ren sintesia.

#### 2.2. Rimonabant

*Rimonabant* edo SR141716 bezala ere ezagutzen den botika honek gosea inhibitzen du. Egun, merkatutik kanpo dago hainbeste merkatu-izen dituen farmako hau: *Acomplica*, *Bethin*, *Monaslim*, *Remonabant*, *Riobant Slimona*, *Rimoslim*, *Zimulti* eta *Riomont*. CB1 hartzaile kannabinoidearen antagonista selektiboa da, gosea gutxitzea izanik bere efektu nagusietako bat.

Nahiz eta lehenengo onartu zen CB1 hartzaile selektiboa izan, bere onurak gainditzen zituzten efektu larriak agertu ziren. Besteak beste, nabarmendu daitezke desoreka psikiatrikoen igoera, depresioa, eta pentsamendu suiziden eta aurrera eramandako suizidioen kasuen igoerak [7].

*Rimonabanten* lehen sintesia *Bart* eta laguntzaileek eraman zuten aurera, 1995. urtean eta 6 pausu zailen bitartez lortu zuten produktua [8]. 4. irudian azaltzen da molekularen egitura kimikoa.



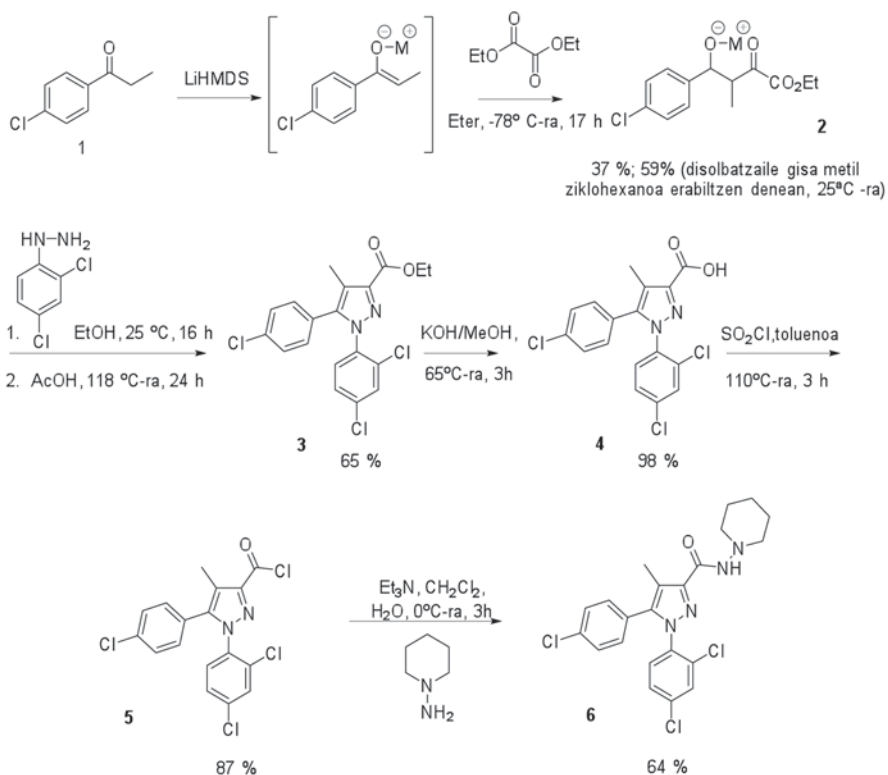
**4. irudia.** Rimonabant molekularen egitura kimikoa.

*Rimonabant* molekularen sintesia 4-kloropropiofenonarekin hasten da. LiHDMS-pean kondentsazio erreakzioa gertatzen da eta etil oxalatoarekin [9], 4-(4-klorofenil)-3-metil-4-oxido-2-oxobuten-3-oato litio delako gatzat eratzten da.

Erreakzioaren etekina ona ezenez *Barth* eta laguntzaileek kondentsazio erreakzioa hobetu zuten disolbatzailea aldatuz.

Eterren ordez metil ziklohexanoa erabiliz, etekina hobetzea lortu zuten. Eratzten den gatzat, birfluxuan berotzen da azido azetikoan hidrazinaren eratorri batekin batera. Modu honetan lortzen da 3. produktua den hidrazona.

Eratzen den esterra dagokion azidora bilakatzen da potasio hidroxidoaren eraginez; era horretara, 4. produktuaren erreakzioan etekin ona lortzen da (% 98). Horrela, azido karboxilikoak tionil kloruroarekin erreakzionarazten da eta nahi den 5. Produktua lortzen da. Ondoren, 1-aminopiridinarekin erreakzionatuta 6. produktua lortzen da etekin baxuarekin (% 64). *Rimonabant* molekula azido karboxilikoak etilkloroformatoarekin erreakzionaraziz ere lort daiteke eta bai ondoren eratzten den bitartekaria 1-aminopiridinarekin erreakzionaraziz ere. 5.irudian ikus daiteke azaldutako sintesia.



## 5. irudia. Rimonabant molekularen sintesia.

Ikertzaile talde ugari eta industria farmazeutikoko konpainia askok lanean dihardute lehen sintesi honek dakartzan arazoak konpontzeko. Izan ere, lortzen diren etekinak baxuak dira eta prozesuaren bidez lortzen diren produktuak purifikatu egin behar dira kromatografia metodoen bitartez; hori eskala handian egiten bada, sintesia ez da posible. Hori dela-eta, ez da posible prozesu honen bidez kantitate handiak ekoiztea.

Bide honetatik, *Rimonabant* molekularen sintesia hobetzea lortu eta 5-(4-klorofenil)-1-(2,4-diklorofenil-4-metil-pirazol)-3-karboxamida ezpurutasuna ekidin dute [10]. Ezpurutasun hau *Rimonabant* produktuarekin batera eratzen zen eta banatzeko beharrezkoa zen kromatografia teknika ekiditen da.

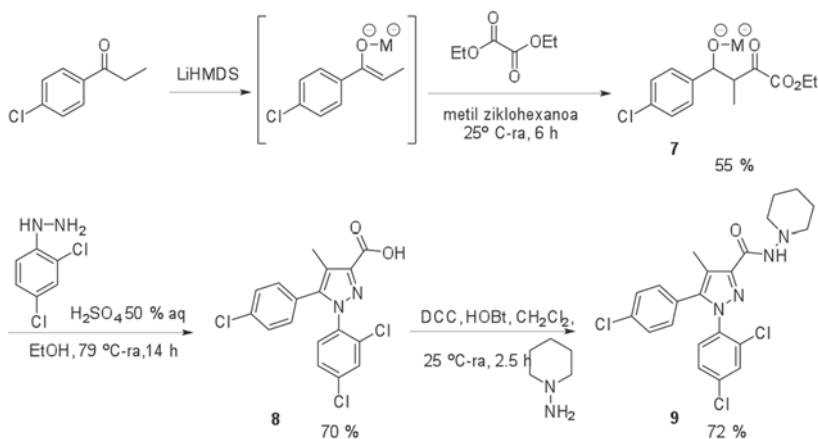
Modu honetan, 5-(4-klorofenil)-1-(2,4-diklorofenil-4-metil-pirazol) kloruroa eta 1-aminopiridina erreakzionaraziz fase biko ingurune batean, ura eta uretan disolbatzen ez den disolbatzaile batean, eta uretan disolbatzen den base baten pean *Rimonabant* produktua lortzen da purutasun maila eta etekin handiekin (HPLC purutasuna % 99.9).

Horretarako transferentziazko katalizatzaile bat erabiltzen da amonio-gatz bezala. Prozesu honen bitartez, nahi den produktua sintetiza daiteke etekin handiarekin eta kantitate handietan, ez baitago banaketarako kromatografia tekniken beharrik.

Orain dela gutxi, *Bandichor* eta laguntzaileek *Rimonabanten* sintesia gehiago hobetu dute hidrolisi azido eta amidazio erreakzio prozesuetan sakonduz [11]. Sintesizko Kannabinoidea, 3 pausutan soilik eratzea lortzen da, aurreko sintesiaren 6 pausua erdira murriztuz eta fabrikazio kostuak jaitsiz. Lehen aipaturiko litiozko gatzaren eraketa hobetzea lortu dute temperatura eta disolbatzailea aldatuz. Erreakzio-denborak txikitu egin dira 17 h-tik 6 h-ra (Eterra erabiltzen da disolbatzaile gisa eta erreakzioa  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ -rako tartean gertatzen).

Ingurune azidoan aurrera eramandako ziklazio eta ondorengo esterifikazio erreakzioen bidez 8. produktua lortzen da etekin on batekin (% 70). Azken urratsean amidazio erreakzio bat burutzen da DCC pean azken produktua lortuz etekin altuarekin (% 70).

Hidrolisi basikoa saihesten da eta modu honetan, ez dago  $\text{SOCl}_2$  bezalako erreaktibo arriskutsurik erabili beharrik. 6. irudian azaltzen da *Rimonabanten* beste sintesia.

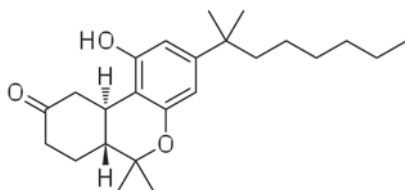


6. irudia. *Rimonabanten* sintesi hobetua.

### 2.3. Nabinola

Kannabisaren printzipio aktibo nagusia (THC) bezala jokutzen duen kannabinoide sintetikoa da *Nabilona*-a. Min neuropatikoentzat osagarri analgesiko eta antiemetiko bezala erabiltzen den sintetizko kannabinoideak Cannabis Sativa landarean agertzen den printzipio aktiboaren oso antzekoa da [12]. 7. irudian ikus daiteke bere egitura.

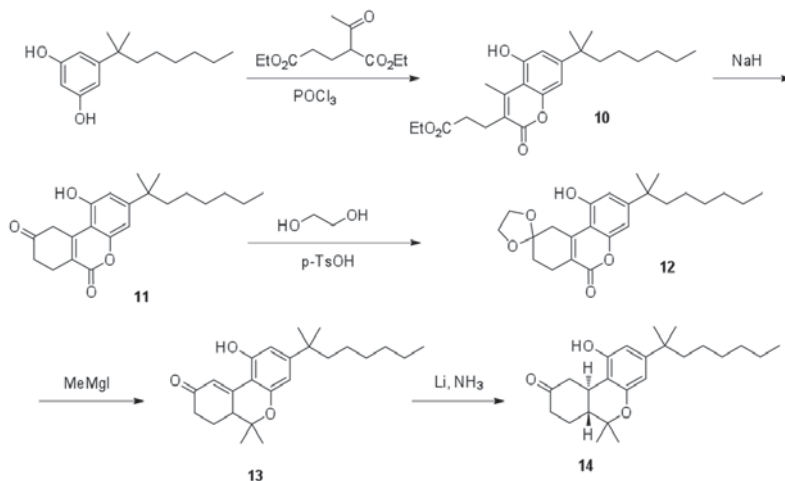




7. irudia. *Nabinolaren* egitura kimikoa.

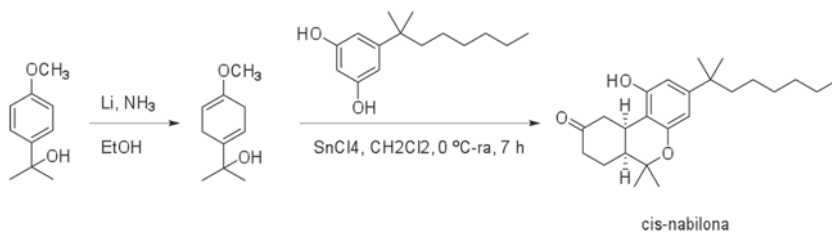
*Cesamet* izeneko medikamentu bezala merkaturatzen da da *Nabinola* Kanadan, Estatu Batuetan, Erresuma Batuan eta Mexikon. 1985. urtean onartu zen sintetizko kannabinoidea FDA (Food and Drug Administration) delakoaren eskutik. Kimioterapia tratamenduak sorturiko goragaleei aurre egiteko onartu zen, antiemetiko arruntek efekturik sortzen ez zutenean. 1985. urtetik onartuta egon arren, ez zen merkaturatzen hasi, 2006. urtea arte. Anorexia eta VIH birusa duten gaixoei pisua galtzen dutenean erabiltzen da. Gainera, min kronikoa tratatzeko ere erabiltzen da, nahiz eta ofizialki ez dagoen horretara zuzenduta. Bestalde, esklerosi anizkoitza eta fibromialgia gaixoak pairatzen dituzten gizakietan onurak ekar ditzakeela ere ondorioztatu da saio klinikoaren bitartez [12].

*Nabinola* konposatu errazemikoa eta hexahidrobenezopiranonaren familia-koa da. Bere erabilera klinikoak direla-eta, ahalegin handia egin da bere eta familiako konposatuak sintetizatzeko. 6a,10a-trans-hexahidrobenezopiranonaren lehen sintesia *Fahrenholtz* eta *Bloomfield*ek garatu zuten [13]. Baina lehen sintesi horrek pausu asko eta etekin baxuak ditu. 8. irudian azaltzen da aipaturiko lehen sintesi hori.



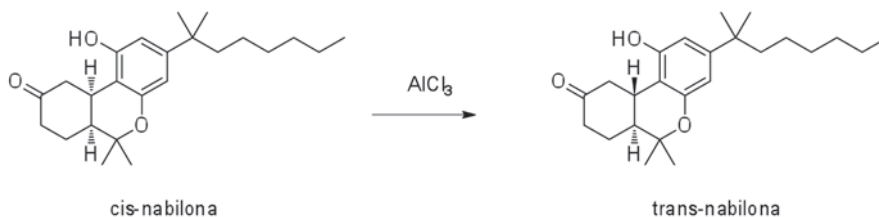
8. irudia. *Nabilonaren* lehen sintesia.

Lortzen den 14 produktua *cis* eta *trans* nahaste bezala lortzen zen. Beranduago, *Archer* eta kolaboratzaileek beste sintesi bat garatu zuten, hiru urratsekoa [14]. Gainera, eraturako *cis* produktua *trans* isomerora bilakatzeko epimerizazio metodoa garatu zuten. 9. irudian azaltzen da aipaturiko 3 pausuko sintesia.



**9. irudia.** *Nabilonaren* sintesi alternatiboa.

Oso erreazio bakuna da *cis-Nabilonaren* *trans* isomerorako transformazioa. Substratua aluminio-haluro batekin erreazionarazten da disolbatzaile organiko eta ez errektibo batekin transformazioa gerta dadin. 10. irudian ikus daiteke transformazio hori.



**10. irudia.** *cis-Nabilonaren* epimerizazio erreazioa.

*Archen* eta laguntzaileek aurrera eramandako lana ikusita, laborategi mailatik eskala handiagora eraman zuten sintesia. Baina une horretan arazo batzuk sortu ziren eta horietako bat, lehen pausua da, *Birch* izeneko erredukzio klasikoa, non amonia likidoarekin erreazionarazi behar den  $-73\text{ }^{\circ}\text{C}$ -an. Eskala handietan hobe da amonia likidoa erabiltzea eta hain temperatura baxuak ekiditea. Gainera, bigarren pausuan titanio tetrakloruroa erabiltzen dute Lewis azido gisa kondentzazio/anulazio erreazioa katalizatzeko. Toxikoa izateaz gain, nekez ziurta daiteke azken produktuan ez dela errektiboaren trazarik geratzen.

Aipaturiko arazoak ekiditeko beranduago beste sintesi bat proposatu zen [15]. *Birchen* erredukzioa baino erreazio baldintza samurragoak proposatu zituzten 1,4-ziklohexadienoa prestatzeko. Modu honetan, tempera-

tura altuagoak erabiliko dira eta bai amoniakoa gas egoeran, alkohola disolbatzaile gisa eta litio, sodio edo potasioa bezalako metal alkalinoak base gisa. Bestalde, azido sulfurikoa, anidrido trifluorometanosulfonikoa eta azido trifluorometanosulfonikoa erabiltzea proposatzen dute Lewis azido bezala, sintesiaren bigarren zatia ingurune urtsu batean egin ahal izateko. Faktore hauek guztiak lagungarriak dira sintesia eskala handian egin ahal izateko.

Modu honetan bukatzen da aukeratutako hiru molekulen sintesiaren azalpena. Lan guztian zehar azaldu den bezala, produktuen sintesiak eskala handian egitean sortzen dira arazorik handienak. Laborategi mailan posible da separazio teknika ezberdinak edo erreakzio baldintza bortitzagoak erabiltzea baina hori guztia aldatu eta moldatu beharra dago produktua kilogramoka lortu nahi bada.

Izan ere, ez da gauza bera, laborategi batean erreakzio  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra eramatea edo errektore kimiko bat erabiltzea tenperatura hori lortzeko. Hau guztia kontutan hartu behar da eta horregatik, eskala handian egiten denean molekularen sintesia ahalik eta pausu gutxien eta bakunenak aurkitu behar dira etekin onak lortu ahal izateko.

Bestalde, esan behar da gaur egun bibliografian aipaturiko molekulen sintesi ezberdin asko azaltzen direla. Gehien errepikatzen direnak eta garrantzitsuenak diren sintesiak aukeratu dira lan hau egiteko. Beraz, kontutan hartu behar da ez dagoela bide bakarra produktu hauek lortzeko.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] WONG, Y. L. «Synthetic Cannabinoids in Herbal Products». *UNODC Laboratory And Scientific Section*, 1-26.
- [2] SAGREDO O.; PAZOS M. R.; VALDEOLIVAS, S. eta FERNÁNDEZ-RUIZ, J. 2012. «Cannabinoids: Novel Medicines for the Treatment of Huntington's Disease». *Recent Patents on CNS Drug Discovery* **7**, 41-48.
- [3] HOWLETT A. C.; BARTH, F.; BONNER, T. I.; CABRAL, G.; CASELLAS, P.; DEVANE, W. A.; FELDER, C.C.; HERKENHAM, M.; MACKIE, K.; MARTIN, B. R.; MECHOU-LAM, R. eta PERTWEE, R.G. 2002. «Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors». *Pharmacological Review* **54**, 161-202.
- [4] THAKUR, G. A., NIKAS, S.P. eta MAKRIYANNIS, A. 2005. «CB1 cannabinoid receptor ligands». *Mini - Reviews in Medicinal Chemistry* **5**, 631-664.
- [5] MECHOU-LAM, R. eta GAONI, Y. 1965. «Total Synthesis of L-Delta-1-Tetrahydrocannabinol, the Active Constituent of Hashish». *Journal of American Chemical Society* **87**, 3273-3275.
- [6] COLLIN, C.; DAVIES, P.; MUTIBOKO, I. K. eta RATCLIFFE, S. «Randomised controlled trial of cannabis based medicine in spasticity caused by Multiple Sclerosis». *European Journal of Neurology* **14** (3), 290-296.

- [7] FONG, T. M., 2007. «Cannabinoid-1 receptor inverse agonists: current understanding of mechanism of action and unanswered questions». *Int J Obes (Lond)* **33** (9), 947-55.
- [8] BARTH, F.; CASELLAS, P.; CONGY, C.; MARTÍNEZ, S.; RINALDI, M. eta ANNE-ARCHARD, G. *European Patent. EP-656354*.
- [9] MURRAY, W. V. eta WACHTER, M. P., 1989. «A simple regioselective synthesis of ethyl 1,5-diarylpyrazole-3-carboxylates». *Journal of Heterocyclic Chemistry* **26**, 1389–1392.
- [10] REDDY, B. P., *U.S. Patent. 2010/0076197*.
- [11] KOTAGIRI, V. K.; SUTHRAPU, S.; REDDY, J. M.; RAO, C. P.; BOLLUGODDU, V.; BHATTACHARYA, A. eta BANDICHHOR, R. 2007. «An improved synthesis of rimonabant: anti-obesity drug». *Organic Process Research & Development* **11**, 910-912.
- [12] ARTEK LLC, 2008. «How to use Cesamet».
- [13] FATARENHOLTZ, K. E., *U.S. Patent 3, 507,885*.
- [14] ARCHER, R. A.; BLANCHARD, W. B.; WILLIAM, A. D.; JOHNSON, D. W.; LAVAGNINO, E. R.; RYAN, C. W. eta BALDWIN, J. E. 1977. «Cannabinoids. 3. Synthetic approaches to 9-ketocannabinoids. Total synthesis of nabilone». *Journal of Organic Chemistry* **42**, 2277-2284.
- [15] AVRUTOV, I. *European Patent. EP-2331519*.