

Винахід торкається застосування селективно діючих сполук-агоністів рецептора CB₂ людини для одержання лікарських імуномодуляторів. Об'єктом винаходу є також нові сполуки-агоністи рецептора CB₂ людини і фармацевтичні композиції на їх основі, а також способи їх одержання.

Відомо, що Δ⁹-THC є основним активним компонентом, одержаним із *Cannabis sativa* [Tuner, 1985; in *Marijuana* 1984; Ed. Harvey, D.Y, IRL Press Oxford].

Численні публікації описують не тільки психотропні ефекти каннабіноїдів, але й вплив останніх на імунну функцію [Hollister L. E., J. Psychoact. Drugs, 24 (1992), 159-164]. В більшості досліджень *in vitro* були викриті імуносупресорні ефекти каннабіноїдів: гальмування проліферативних реакцій лімфоцитів T і B, індукованих мітогенами [Luo Y. D. et al., Int. J. Immunofarmacol. (1992), 14, 49-56; Schwarz H. et al., J. Neuroimmunol. (1994), 55, 107-115], гальмування активності цитотоксичних клітин T [Klein et al., J. Toxicol. Environ. Health (1991), 32, 465-477], гальмування мікробіцидної активності макрофагів і синтезу TNFα [Arata, S. et al., Life Sci. (1991) 49, 473-479; Fisher-Stenger et al., J. Pharm. Exp. Ther. (1993) 267, 1558-1565], гальмування цитолітичної активності гранулолімфоцитів [Kusher et al., Cell Immun. (1994) 154, 99-108]. В деяких дослідженнях спостерігали ефект ампліфікації: зростання біологічної активності інтерлейкіну-1 під впливом виділених із мишей макрофагів або диференційованих клітинних макрофагоцитарних ліній, зумовлене зростаючим рівнем TNFα [Zhu et al., J. Pharm. Exp. Ther. (1994) 270, 1334-1339; Shivers, S. C. et al., Life Sci. (1994) 54, 1281-1289].

Описані ефекти каннабіноїдів є наслідком їхньої взаємодії з високоафінними специфічними рецепторами, наявними як на центральному [Devane et al., Molecular Pharmacology (1998) 34, 605-613], так і на периферійному рівнях [Nye et al., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (1985) 234, 784-791; Kaminski et al., Molecular Pharmacology (1992) 42, 736-742; Munro et al., Nature (1993) 365, 61-65].

Центральні ефекти обумовлюються каннабіноїдними рецепторами першого типу (CB₁), наявними в мозку. З іншого боку, Мунро зі співробітниками [Munro et al., Nature (1993) 365, 61-65] клонували другий тип каннабіноїдних рецепторів, спарених з протеїном G, які одержали найменування CB₂ і є наявними тільки на периферії, переважно на клітинах імунного походження. Наявність каннабіноїдних рецепторів CB₂ на лімфоцитних клітинах може з'ясувати ефект імуномодуляції, яка викликається агоністами вищезгаданих каннабіноїдних рецепторів.

Відомі на сьогоднішній день агоністи каннабіноїдних рецепторів являють собою змішані агоністи, тобто діючі як на центральні (CB₁), так і на периферійні (CB₂) рецептори. З цього слідує, що при лікуванні імунної системи відомими агоністами каннабіноїдних рецепторів завжди має місце помітний побічний, а саме психотропний ефект.

Сполуки-агоністи неселективної дії описані в наступних патентах: EP 0570920, WO 94-12466 описують анандомід; US 4371720 описує агоніст CP 55940.

Рецептор CB₂ відомий з 1993р., проте численні патенти, які стосуються каннабіноїдних сполук, не приводять будь-яких відомостей щодо їхньої селективності. Серед останніх можна вказати патенти US 5081122, US 5292736, US 5013837, EP 0444451, де описуються сполуки індольної або інденової структури.

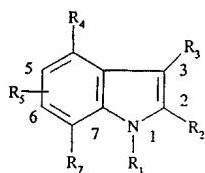
Інші похідні індолу, які проявляють активність каннабіноїдного типу, описані в роботі [Huffman, J. W. et al., Biorg. Chem. Lett. (1994) 4, 563].

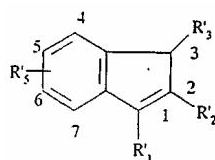
Нині встановлено, що специфічні агоністи рецептора CB₂ людини, які мають підвищену спорідненість до зазначеного рецептора, є сильними імуномодуляторами, які можуть бути використані без ризику виявлення вищезгаданого побічного ефекту.

У даному опису терміном «підвищена спорідненість до рецептора CB₂ людини» визначають спорідненість, яка характеризується константою спорідненості, меншою або дорівнюючою 10нМ, а терміном «специфічні» визначають сполуки, константа спорідненості яких до рецептора CB₂ має величину, принаймні в 30 разів нижчу за відповідні константи для рецептора CB₁, і для яких константа спорідненості до рецептора CB₂ дорівнює або є вищою за 100нМ. Крім того, специфічність сполук за винаходом проявляється також стосовно інших рецепторів. Так, сполуки за винаходом мають константу гальмування до рецепторів людини, відмінну від константи гальмування до каннабіноїдних рецепторів і перевищуючу 1мкМ.

Таким чином, даний винахід торкається застосування специфічних агоністів рецептора CB₂ людини для виготовлення ліків імуномодуючої дії.

У якості прикладу специфічних агоністів по відношенню до рецептора CB₂, які є прийнятними для цілей даного винаходу, можна назвати сполуки за формулами (I) і (I'), описані нижче. Сполуки за винаходом є сполуками, які визначаються формулою (I) або (I') у вигляді чистих енантіомерів або рацемічних форм.





(I')

де:

R_1 - група, вибрана серед: $-\text{CH}_2\text{CHR}_{10}\text{NR}_6\text{R}_{11}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$, $\text{CHR}_9\text{CH}_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{Z}$ і $-\text{COR}_8$;

R'_1 - група $-\text{CH}_2\text{CHR}_{10}\text{NR}_6\text{R}_{11}$ або $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$;

R_2 і R'_2 - водень, галоген або (C_1-C_4) алкіл;

R_3 - водень, (C_1-C_4) алкіл або група, вибрана серед $-\text{CH}_2\text{CHR}_{10}\text{NR}_6\text{R}_{11}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$ і $-\text{COR}_8$;

R'_3 - група $=\text{CR}_6\text{R}_8$;

R_4 має одне зі значень, вказаних для R_5 або означає групу $-\text{COR}_8$;

R_5 - водень, (C_1-C_4) алкіл, (C_1-C_4) алкокси, галоген, група $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$ або (C_1-C_4) алкілтіо;

R'_5 має одне зі значень, вказаних для R_5 , і знаходиться в положенні 5 або 6 інденового циклу;

R_6 - водень або (C_1-C_4) алкіл;

R'_6 - (C_1-C_4) алкіл;

R_7 має одне зі значень, вказаних для R_5 або R_7 і R_9 разом утворюють групу $-\text{Y}-\text{CH}_2-$, з'єднану крізь ланку Y з індолюним циклом у положенні 7;

R_8 - феніл, 1,4-кратно заміщений замісником, вибраним серед галогену, (C_1-C_4) алкілу або (C_1-C_4) алкокси; поліцикл, вибраний серед нафт-1-илу, нафт-2-илу, 1,2,3,4-тетрагідронафт-1-илу, 1,2,3,4-тетрагідронафт-5-илу, антрилу, бензофурилу, бензотієн-2-илу, бензотієн-3-илу, 2,3,4- або 8-хінолілу, причому вказані поліцикли не заміщені або 1,2-кратно заміщені замісником, вибраним серед (C_1-C_4) алкілу, (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) алкілтіо, галогену, ціано, гідроксилу, трифторметилу і імідазол-1-илу;

R_{10} і R_{11} разом означають групу, вибрану серед $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CR}_{12}\text{R}_{13}-$ і $-(\text{CH})_p-\text{CR}_{12}\text{R}_{13}-$, де атом вуглецю, заміщений R_{12} і R_{13} , є зв'язаний з атомом азоту;

R'_{11} - (C_1-C_4) алкіл, або R'_{11} і R'_6 разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють групу, яка вибирається серед морфолін-4-илу, тіоморфолін-4-илу, піперидин-1-илу, піролідин-1-илу;

R_{12} і R_{13} означають кожний, незалежно один від одного, атом водню або (C_1-C_4) алкіл;

$n = 2, 3, 4, 5$;

$p = 2, 3$;

Z - метильна група або атом галогену;

Y - група метилену або атом кисню;

за умов, що в формулі (I) будь-який із замісників R_1 , R_3 , R_4 є групою $-\text{COR}_8$ і що:

якщо $R_1 = -\text{COR}_8$, тоді R_3 означає групу $-\text{CH}_2\text{CHR}_{10}\text{NR}_6\text{R}_{11}$ або $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$, а R_4 має одне зі значень

R_5 ;

якщо $R_3 = -\text{COR}_8$, тоді R_3 означає групу, вибрану серед $-\text{CH}_2\text{CHR}_{10}\text{NR}_6\text{R}_{11}$, $-\text{CHR}_9\text{CH}_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$ і $-(\text{CH}_2)_n\text{Z}$, R_4 має одне зі значень R_5 і принаймні одна з груп R_4 , R_5 і R_7 є воднем;

якщо $R_4 = -\text{COR}_8$ то R_1 означає групу, вибрану серед $-\text{CH}_2\text{CHR}_{10}\text{NR}_6\text{R}_{11}$, $-\text{CHR}_9\text{CH}_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$ і $-(\text{CH}_2)_n\text{Z}$, а R_3 означає водень або (C_1-C_4) алкіл;

а також їхні фармацевтично прийнятні солі.

Серед сполук за загальними формулами (I) і (I') більш прийнятними є такі, в яких R_2 і R'_2 означають водень або метил.

До більш прийнятих сполук за формулами (I) і (I') належать також такі, в яких R_8 означає: групу нафт-1-илу, незаміщену або заміщену у положенні 4 фтором, хлором, бромом, метилом, ціано, метокси, групою імідазол-1-илу; групу нафт-2-илу, бензофур-4-илу або бензофур-7-илу. Більш прийнятними згідно винахода є також сполуки за формулами (I) і (I'), де R_5 або R'_5 означають водень.

Більш прийнятними також є сполуки за формулами (I) і (I'), де $-\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$ означає морфолін-4-ил.

Особливо прийнятними сполуками за формулою (I) є такі, в яких:

R_2 - водень або метил;

R_8 - нафт-1-ил, незаміщений або заміщений у положенні 4 фтором, хлором, бромом, метилом, ціано, метокси, імідазол-1-ілом; група нафт-2-илу, бензофур-4-илу або бензофур-7-илу;

R_5 - водень;

$-\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$ - морфолін-4-ил;

R_1 , R_3 , R_4 і R_7 мають значення, вказані вище.

Особливо прийнятними сполуками за формулою (I') є такі, в яких:

R'_2 - водень або метил;

R_8 - нафт-1-ил, незаміщений або заміщений у положенні 4 фтором, хлором, бромом, метилом, ціано, метокси, імідазол-1-ілом; група нафт-2-илу, бензофур-4-илу або бензофур-7-илу;

R'_5 - водень;

$-\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$ - морфолін-4-ил;

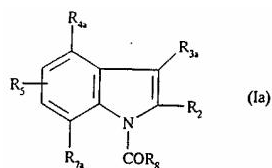
R'_1 і R'_3 мають значення, вказані вище.

Серед сполук за формулами (I) і (I') найбільш прийнятними є такі, в яких R_2 і R'_2 означають метил.

Сполуки за формулою (I) являють собою похідні індолу, заміщені в положенні 1, 3 або 4 ацильною

групою (-COR₈). Залежно від положення ацильної групи, сполуки (I) можна розподілити по трьох відповідних підгрупах за формулами (Ia), (Ib) і (Ic), наведеними нижче.

Сполуки за формулою (Ia) є індолами, ацильованими в положенні 1:



де:

R_{3a} - група -CH₂CHR₁₀NR₆R₁₁ або група -(CH₂)₂NR₆R₁₁;

R_{4a} - водень, (C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₄)алкокси, галоген, група -CF₃, -OCF₃ або (C₁-C₄)алкілтіо;

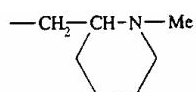
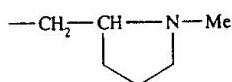
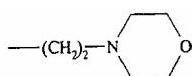
R_{7a} - водень, (C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₄)алкокси, галоген, група -CF₃, -OCF₃ або (C₁-C₄)алкілтіо;

R₂, R₅, R₈, R₆, R₁₀, R₁₁, і R₁₁ мають значення, вказані вище для сполук за формулою (I).

Серед похідних індолу за формулою (Ia) більш прийнятними є сполуки, в яких:

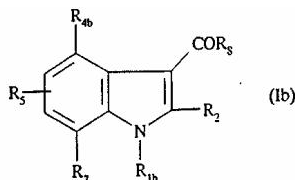
R₂ - водень або метил;

R_{3a} - одна з нижченаведених груп:



R_{4a}, R₅, R_{7a} - водень.

Індоли, ацильовані в положенні 3, утворюють групу сполук за формулою (Ib):



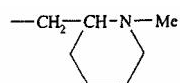
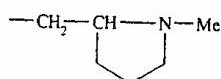
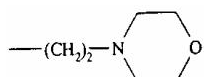
де:

R_{1b} - -CH₂CHR₁₀NR₆R₁₁, -(CH₂)₂NR₆R₁₁, -CHR₉CH₂NR₆R₁₁, -(CH₂)_nZ;

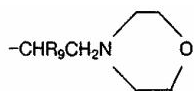
R_{4b} - водень, (C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₄)алкокси, галоген, група -CF₃, -OCF₃ або (C₁-C₄)алкілтіо;

R₂, R₅, R₆, R₉, R₁₀, R₁₁, R₆, R₁₁, n, z, R₇ і R₈ мають значення, вказані вище для сполук за формулою (I).

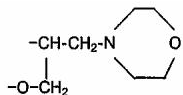
Серед похідних індолу за формулою (Ib) більш прийнятними є сполуки, в яких: R_{1b} - одна з нижчеазначених груп:



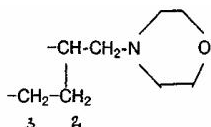
або R_{1b} означає групу:



де R₉ разом з R₇ утворює групу -Y-CH₂, в якій Y означає O або -CH₂-, а R_{1b} у цьому разі означає групу за формулою



де кисень зв'язаний в положенні 7 індольного циклу, або групу за формулою:



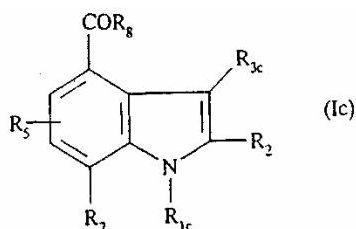
де вуглець C₃ зв'язаний в положенні 7 індольного циклу;

R₂ - водень або метильна група;

R₈ - нафт-1-ил, незаміщений або заміщений в положенні 4 фтором, хлором, бромом, метилом, циано, метокси, імідазол-1-ілом; група нафт-2-илу, бензофур-4-илу або бензофур-7-илу;

R_{4b}, R₅, R₇ мають значення, вказані вище.

Індоли, ацильовані в положенні 4, утворюють групу сполук за формулою (Ic):



де:

R_{1c} - -CH₂CHR₁₀NR₆R₁₁ -(CH₂)₂NR₆R₁₁, -CHR₉CH₂NR₆R₁₁, -(CH₂)_nZ;

R_{3c} - водень або (C₁-C₄)алкіл;

R₂, R₅, R₆, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₁, R₁₁, n і Z мають значення, вказані вище для сполук за формулою (I).

Серед похідних індолу за формулою (Ic) більш прийнятними є сполуки, в яких:

R_{3c} і R₅ кожний означає водень;

R_{1c}, R₂, R₇, R₈ мають значення, наведені вище.

Серед сполук за формулою (I) особливо прийнятними є:

-1-(2-(4-морфолініл)етил)-2-метил-3-(1-нафтикарбоніл)-7-метоксиіндол;

-1-(2-(4-морфолініл)етил)-2-метил-3-(4-хлор-1-нафтикарбоніл)-7-метоксиіндол;

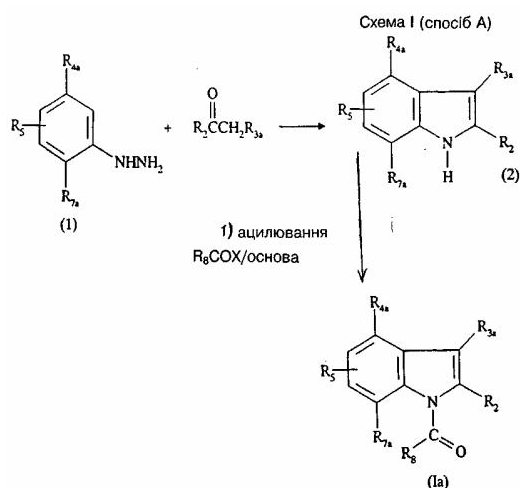
-1-н-пентил-2-метил-3-(4-хлор-1-нафтилкарбоніл)-7-метоксиіндол.

Сполуки за формулами (I) і (I') згідно винахода можуть бути одержані різними способами синтезу, добре відомими фахівцям і включаючими у себе, зокрема, стадії приєднання групи алкіламіну, ацилювання і циклування.

Найбільш прийнятні способи одержання сполук за винаходом описані, зокрема, в патентах NL 73 09 094, US 5109135, US 4939138, US 5081122, US 4840950, EP 0278265, US 5292736 і US 4581354.

Суть цих способів стисло викладена нижче.

Таким чином, сполуки за формулою (Ia) можуть бути одержані способом А, ілюстрованим нижче на схемі I.



Спосіб А описаний в патенті NL 73 08 094 і полягає у тім, що:

- 1) проводять реакцію гідрозину за формулою (I) з кетоном за формулою $\text{R}_2\text{COCH}_2\text{R}_{3a}$, де R_2 і R_{3a} мають значення, наведені вище, і в результаті одержують сполуку за формулою (2);
- 2) ацилюють одержану сполуку (2) з утворенням сполуки за формулою (1a);
- 3) у разі необхідності перетворюють одержану сполуку за формулою (1a) в одну з фармацевтично прийнятних солей.

Стадія 1) способу А являє собою реакцію Фішера, яку проводять здебільшого в інертному розчиннику, такому, як метанол, етанол, ізопропанол або оцтова кислота, при наявності кислотного каталізатора, такого, як сірчана кислота, соляна кислота, льодяна оцтова кислота, хлорид цинку, при температурі від 20°C до 150°C .

Стадія 2) способу А являє собою реакцію ацилювання, яка здійснюється переважно при використанні галогенаргідриду кислоти за формулою R_8COX при наявності основи, такої, як гідроксид, гідрид, амід або алколюват лужного металу в інертному органічному розчиннику. Придатними для цієї реакції розчинниками є, наприклад, толуол, ксилол, ДМФ. Реакція може здійснюватися при температурі від 0°C до температури кипіння розчинника, що використовується.

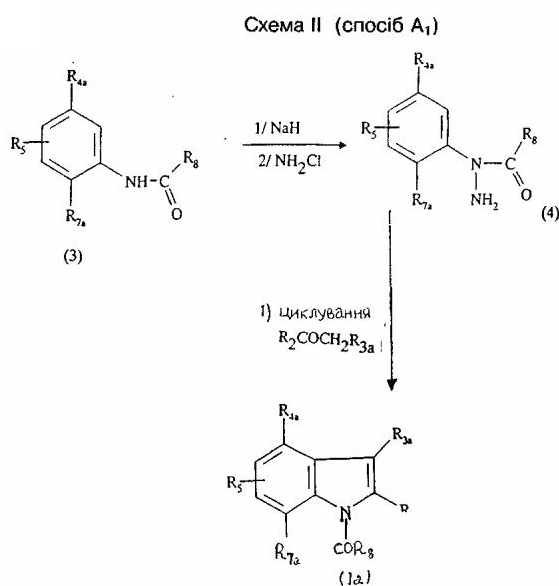
Сполуки за формулою (1a) також можуть бути одержані способом А₁ ілюстрованим на схемі II.

Спосіб А₁ полягає в тім, що:

- 1) здійснюють реакцію сполуки за формулою (3) послідовно з гідридом лужного металу таким, як гідрид натрію, потім з хлоридом амонію з утворенням заміщеного гідрозину за формулою (4);
- 2) здійснюють реакцію одержаного гідрозину з кетоном за формулою $\text{R}_2\text{COCH}_2\text{R}_{3a}$ з утворенням шляхом циклування сполуки за формулою (1a);
- 3) за необхідністю, перетворюють одержану сполуку (1a) в одну з фармацевтично прийнятних солей.

Стадію 1) способу А₁ здійснюють переважно в інертному розчиннику, такому, як діетиловий ефір або ТФГ при температурі 25°C .

Стадія 2) способу А₁ являє собою циклування, яке протікає в тих самих умовах, що були описані вище при розгляді стадії 1) способу А.



Сполуки за формулою (Ib), де R_{1b} - група, вибрана серед: $-\text{CH}_2\text{CHR}_{10}\text{NR}_6\text{R}_{11}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$, або $-(\text{CH}_2)_n\text{Z}$, можуть бути одержані способом В, ілюстрованим нижче на схемі III.

Даний спосіб описаний в патенті US 45812354 і полягає в тому, що:

1) проводять реакцію похідної індолу за формулою (5), заміщеної в положенні 2 визначеною вище групою R_2 , з галогенідом за формулою $\text{XCH}_2\text{CHR}_{10}\text{NR}_6\text{R}_{11}$, $\text{X}(\text{CH}_2)_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$, $\text{XCHR}_9\text{CH}_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$ або $\text{X}(\text{CH}_2)_n\text{Z}$, де R_6 , R_{10} , R_{11} , R'_6 , R'_{11} , n і Z мають значення, вказані вище, а X - галоген, наприклад, хлор, бром або йод, з утворенням сполуки за формулою (6), в котрій R_{1b} - група $-\text{CH}_2\text{CHR}_{10}\text{NR}_6\text{R}_{11}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$, $-\text{CHR}_9\text{CH}_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$ або $-(\text{CH}_2)_n\text{Z}$;

2) одержану сполуку за формулою (6) піддають ацилюванню галоїдангідридом за формулою $R_8\text{-CO-X}$, де X - галоген, наприклад, хлор або бром, а R_8 - група, визначена вище, з утворенням сполуки за формулою (Ib);

3) за необхідністю, сполуку (Ib) перетворюють в одну з фармацевтично прийнятних солей.

Стадія 1) способу В протікає переважно при наявності основи в інертному органічному розчиннику в описаних умовах реакції. В якості основи можна використовувати: карбонат лужного металу, наприклад, карбонат натрію або калію; гідрид, наприклад, гідрид натрію; або гідроксид лужного металу, наприклад, гідроксид калію. Вживання гідроксиду калію є найбільш прийнятним.

У якості розчинника можна використовувати толуол, диметилформамід (ДМФА) або диметилсульфоксид (ДМСО), причому останній є найбільш прийнятний. Реакцію проводять при температурі в інтервалі від 0°C до температури кипіння розчинника.

Зокрема, якщо R_{1b} означає групу $-(\text{CH}_2)_n\text{Z}$, то реакцію здійснюють при наявності трис-[2-(2-метоксietокси)етил]аміну (TDA-1).

Стадія 2) способу В являє собою ацилювання за реакцією Фріделя-Крафтса, яка здійснюється при наявності кислоти Льюїса, такої, як хлорид алюмінію, в інертному розчиннику, такому, як 1,2-дихлоретан або дисульфід вуглецю. Реакцію ацилювання можна здійснювати також при наявності такої кислоти Льюїса, як хлоретилмагнійхлорид, в інертному розчиннику, такому, як дихлорметан, способом, описаним в роботі [J. Med. Chem. (1995) 38, 3094].

Згідно одного з варіантів стадії 1) способу В (спосіб В'), сполуку за формулою (6) можна також одержати за три стадії, ілюстровані нижче на схемі III'. Цей варіант полягає в тому, що анілін за формулою (9) піддають реакції з кетоном за формулою $\text{RSCH}_2\text{COR}_2$, де R - метил або феніл, при наявності гіпохлориту трет-бутилу ($t\text{-BuOCl}$), за методикою, описаною в [J. Am. Chem. Soc. (1974) 96, 5495].

Після цього одержану сполуку за формулою (10) піддають ацилюванню в умовах, аналогічних описаним вище для стадії 1) способу В, і в результаті одержують сполуку за формулою (11). Потім видаляють сульфідну групу реакцією з нікелем Ренея або взаємодією з 2-меркаптобензойною кислотою в трифтороцтовій кислоті за методикою, описаною в [Tetrahedron Lett., 1993, 34 (13) 2059-2062], і одержують сполуку за формулою (6).

Згідно варіанта, також описаного в патенті US 4581354 (спосіб В₁ схема IV):

спочатку здійснюють ацилювання сполуки реакцією з метилмагнійгалогенідом і галогенангідридом за формулою $R_8\text{COX}$ в простому ефірі з утворенням сполуки за формулою (7), а потім

здійснюють приєднання замісника R_{1b} реакцією приєднання сполуки (7) з галогенідом XR_{1b} при наявності основи в умовах, аналогічних описаним вище для стадії 1) способу В.

Відповідно до іншого варіанта, описаного в патенті EP 0444451 (спосіб В₂, схема V), піддають обробці сполуку за формулою (5) основою, такою, як гідрид натрію або K_2CO_3 , потім її піддають реакції з мезилхлоридом з утворенням сполуки за формулою (8). Далі здійснюють приєднання замісника R_{1b} шляхом реакції сполуки (8) з гідроксикаліїаміном за формулою $R_{1b}\text{OH}$. Одержану сполуку (6) піддають ацилюванню з утворенням сполуки за формулою Ib.

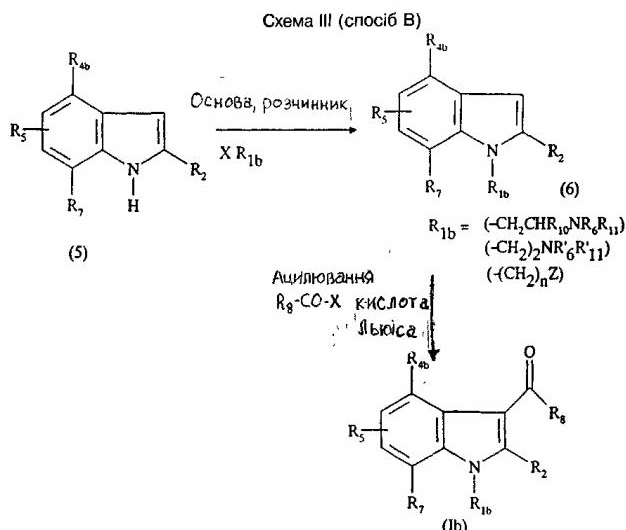


Схема III' (спосіб B')

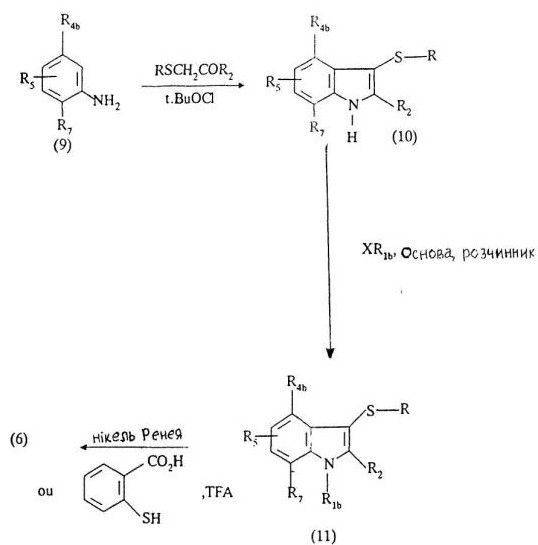


Схема IV (спосіб B₁)

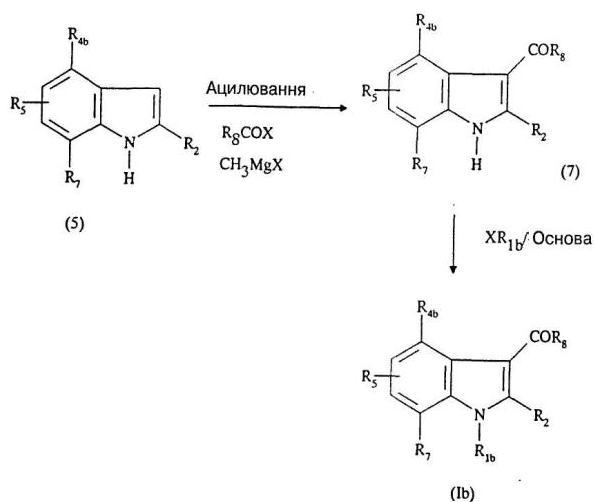
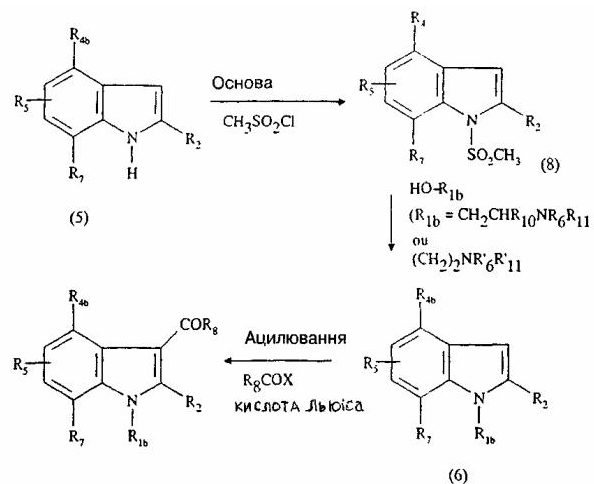
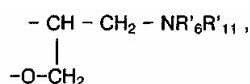


Схема V (спосіб B₂)



Сполуки за формулою (Ib), в яких R_{1b} являє собою групу CHR₉CH₂NR'₆R'₁₁, а R₉ утворює з R₇ групу -

CH₂-O- таким чином, що група R_{1b} представляє групу:



можуть бути одержані способом В₃(див. схему VI).

Цей спосіб описаний в патентах US 5109135 і US 4939138 і полягає в тім, що:

1) суміш сполуки за формулою (1) і карбонату калію нагрівають з епіхлоргідрином, в результаті чого одержують сполуку за формулою (2);

2) сполуку (2) піддають реакції з відповідним аміном за формулою HNR'₆R'₁₁ з утворенням сполуки за формулою (3);

3) сполуку (3) окислюють з одержанням сполуки (4);

4) сполуку за формулою (4) відновлюють, потім піддають циклуванню при наявності платини у якості каталізатора, в результаті чого одержують сполуку за формулою (5);

5) сполуку (5) піддають реакції з нітритом лужного металу в кислому водному середовищі при температурі 0 - 10°C, в результаті чого утворюється сполука за формулою (6);

6) сполуку (6) відновлюють воднем при наявності металічного каталізатора або гідридом алюмінію і лужного металу, наприклад LiAlH₄ в інертному розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані(ТГФ) при температурі від 0°C до температури кипіння розчинника, що використовується, з утворенням сполуки за формулою (7).

Із сполуки (7) сполуку за формулою (Ib) можна одержати двома шляхами: I і II, див. схема VI(спосіб В₃) (Продовження). Шлях I полягає в тім, що:

7) одержують сполуку за формулою (8) із сполуки за формулою (7), застосовуючи для цього індольний синтез за Фішером, тобто реакцію останньої сполуки з кетоном за формулою C₆H₅SCH₂COR₂. Ця реакція здійснюється при температурах в інтервалі 20 - 150°C в інертному органічному розчиннику, наприклад, метанолі при наявності кислотного каталізатора, наприклад, сірчаної або льодяної оцтової кислоти(остання є більш прийнятною);

8) здійснюють відщеплення тіофільної групи від сполуки (8), нагріваючи останню в органічному розчиннику при наявності нікелю Ренея при температурі зрошування органічного розчинника, і в результаті одержують сполуку за формулою (9);

9) одержують цільовий продукт (Ib) проведенням реакції сполуки (9) з галоїдангідридом R₈COCI при наявності кислоти Льюїса, наприклад, AlCl₃ в інертному органічному розчиннику.

Шлях II дозволяє безпосередньо одержувати сполуку за формулою (Ib) і полягає в тім, що сполуку (7) піддають реакції з дикетоном за формулою R₈COCH₂COR₂ згідно реакції Фішера, описаній на стадії 7) шляху I.

Для одержання сполуки (Ib) в оптично активній формі здійснюють розділення енантіомерів сполуки (5) способом, описаним в патенті US 4939138.

Схема VI (спосіб В₃)

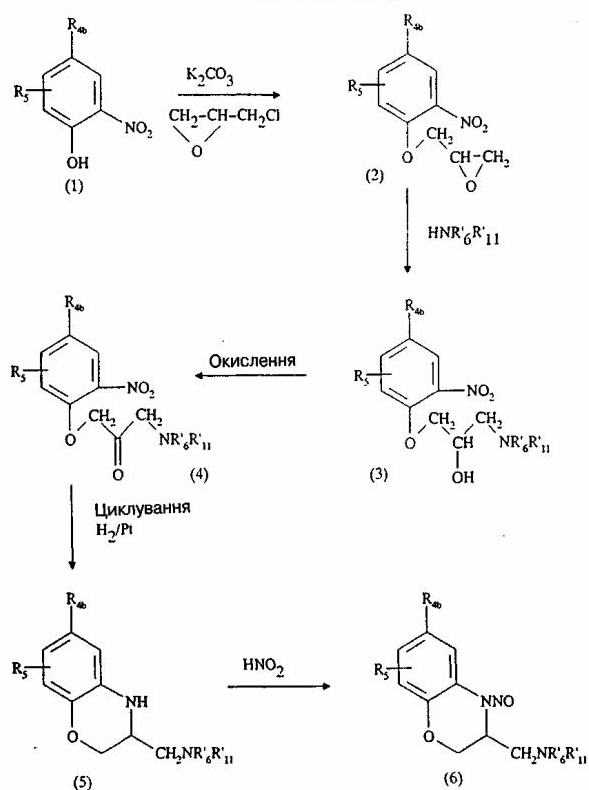
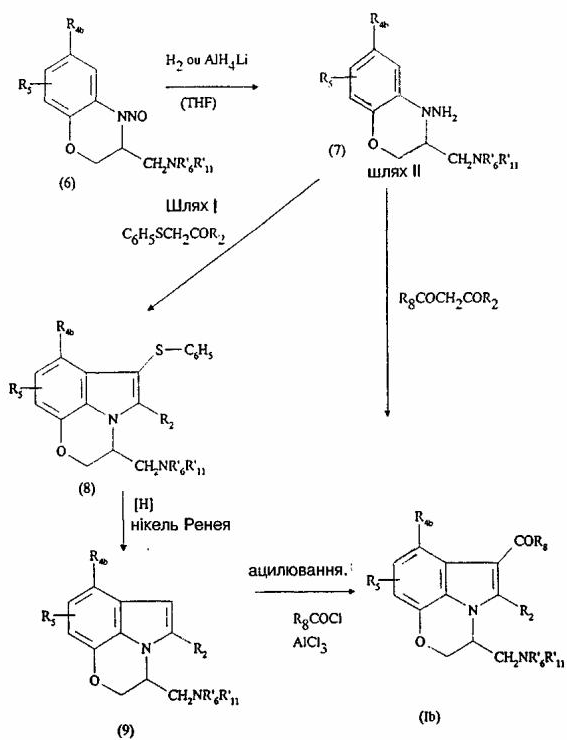
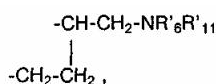


Схема VI (спосіб В₃) (продовження)



Сполуки за формулою (1b), де R_{1b} означає групу $-\text{CHR}_9\text{CH}_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$, а R_9 утворює з R_7 групу $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ таким чином, що R_{1b} означає групу



можуть бути одержані способом В₄, ілюстрованим на Схемі VII. Цей спосіб полягає в тім, що:

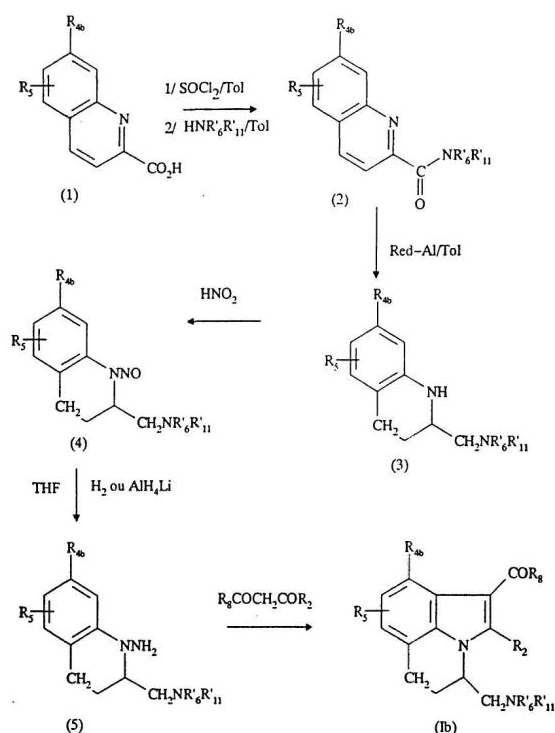
1) здійснюють реакцію хінальдинової кислоти (1) з хлористим тіонілом у толуолі з наступним доданням до реакційної суміші сполуки за формулою $\text{HNR}'_6\text{R}'_{11}$, що приводить до утворення сполуки (2);

2) відновлюють сполуку (2) в толуолі при наявності каталізатора Red. Al з утворенням сполуки (3); а потім

3) піддають обробці сполуку (3) за схемою способу В₃ (п'ята і наступні стадії) з одержаннями цільової сполуки за формулою (Ib).

Дві перші стадії способу В₄ описані Стентоном [Stanton et al., J. Med. Chem. (1983) 26, 986-989].

Схема VII (спосіб В₄)



Сполуки за формулою (Ic), де R_{1c} означає групу $-\text{CH}_2\text{CHR}_{10}\text{NR}_6\text{R}_{11}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$ або $-(\text{CH}_2)_n\text{Z}$, а R_{2c} , R_{3c} - водень, можуть бути одержані способом С (Схема VIII).

Спосіб С описаний в патентах US 4840950 і EP 0278256 і полягає в тім, що:

1) здійснюють реакцію галогеніду 2-метил-3-нітробензоїлу за формулою (1) зі сполукою за формулою R_8H , де R_8 визначений вище, з утворенням сполуки за формулою (2);

2) одержану сполуку (2) піддають реакції з диметилацеталем диметилформаміду з утворенням сполуки (3);

3) сполуку (3) піддають циклуванню з утворенням сполуки (4);

4) проводять реакцію сполуки (4) з галоїдною сполукою за формулою XR_{1c} , де R_{1c} визначений вище, з утворенням сполуки (5).

Стадія 1) способу С являє собою реакцію Фріделя-Крафтса, яка проводиться в інертному органічному розчиннику, такому, як хлористий метилен, при наявності AlCl_3 . При здійсненні цієї стадії бажано довести всі реагенти до кімнатної температури, а потім суміш нагріти до температури кипіння розчинника.

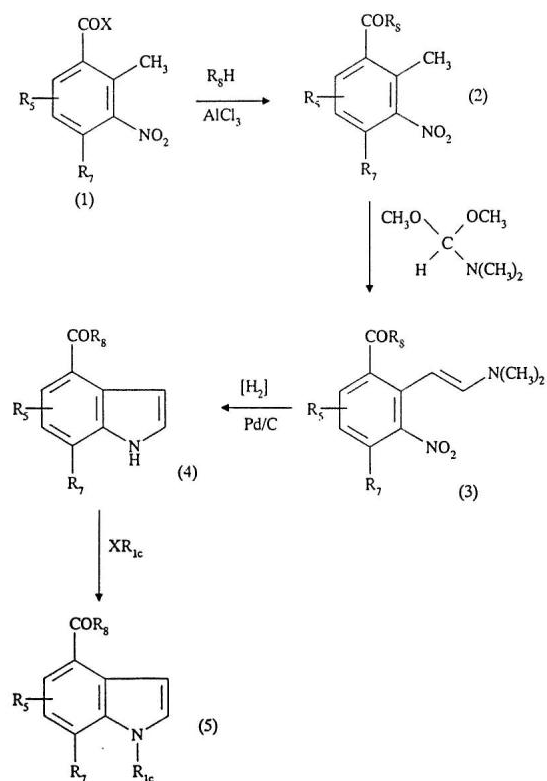
Стадію 2) способу С бажано проводити при нагріванні в режимі зрошування сполуки (2) з 2-4-мольним надлишком диметилацеталю диметилформаміду в інертному органічному розчиннику, такому, як диметилформамід або діоксан.

Стадія 3) способу С являє собою реакцію циклування сполуки (3), яка протікає переважно в інертному органічному розчиннику, такому, як етилацетат або етанол, при кімнатній температурі. Реакцію здійснюють під тиском водню від 50 фунтів/кв.дюйм і вище. Каталізаторами, які використовуються для цього типу реакції, зазвичай є нікель Ренея або паладій на вуглі.

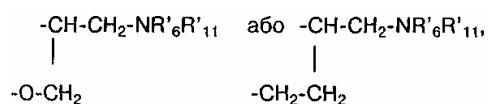
Стадія 4) способу С являє собою реакцію сполуки (4) з відповідною сполукою XR_{1c} при наявності сильної основи, такої, як гідрид натрію. Цю реакцію здійснюють переважно в інертному органічному

розчиннику, наприклад, ДМФА при температурі між кімнатною і температурою кипіння розчинника, що використовується.

Схема VIII (спосіб С)



Сполуки за формулами Ib і Ic, тобто індоли, ацильовані відповідно в положеннях 3 і 4, де R_{1b} і R_{1c} є групою $-\text{CHR}_9\text{CH}_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$, а R_7 і R_9 утворюють разом групу $-\text{Y}-\text{CH}_2-$, де Y означає O або $-\text{CH}_2-$, таким чином, що групи R_{1b} і R_{1c} означають

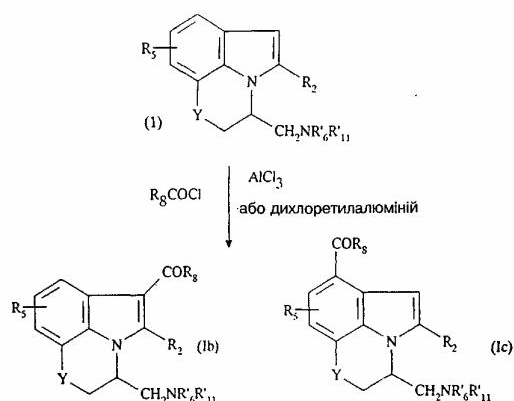
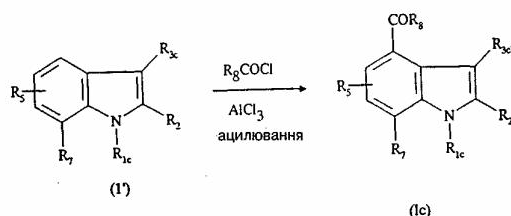


можуть бути синтезовані за схемою IX (спосіб C_1).

Зазначений спосіб полягає в ацилюванні сполуки (1) галогенангідридом $R_8\text{COCl}$ при наявності кислоти Льюїса, наприклад, дихлоралюмінію або надлишку AlCl_3 . Таким чином приготують індоли, ацильовані в положеннях 3 і 4, які потім розділяють.

Сполуки за формулою (Ic) де R_{3c} означає: (C_1-C_4) алкіл, можуть бути одержані способом C_2 (Схема X), відповідно до якого сполуку за формулою (I') піддають ацилюванню в робочих умовах способу B при помірних величинах технологічних параметрів.

Спосіб C_1 одержання сполук, в яких Y є киснем, описаний в патенті US 4939138.

Схема IX (спосіб C₁)Схема X (спосіб C₂)

Сполуки за формулою (I') можуть бути синтезовані способом D, представленим на Схемі XI.

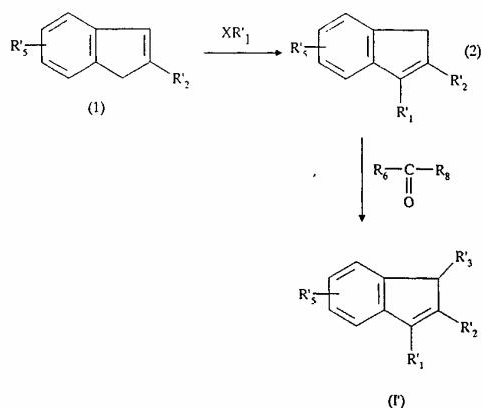
Цей спосіб описаний в патенті US 5292736 і полягає в тому, що:

1) інден за формулою (1) піддають обробці сильною основою, такою, як н-бутиллітій, в інертній атмосфері і інертному розчиннику при температурі від кімнатної до температури кипіння розчинника; потім одержану сполуку піддають реакції з відповідним галогенідом за формулою XR'₁ при еквімолярному співвідношенні і температурах від 0°C до температури кипіння суміші в інертній атмосфері з утворенням сполуки (2);

2) сполуку (2) обробляють сильною основою, такою, як метилат натрію, а потім піддають реакції з відповідним кетоном або альдегідом за загальною формулою R₆-(CO)-R₈ з утворенням сполуки (I').

Зазначену реакцію проводять переважно в інертному розчиннику при температурі від кімнатної до температури кипіння розчинника.

Схема XI (спосіб D)



* R'₃ = =CR₆R₈

*R'₃ = =CR₆R₈;

*R'₃ = =CR₆R₈;

*R'₁ = -CH₂CHR₁₀NR₆R₁₁ або -(CH₂)₂NR'₆R'₁₁

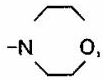
Енантіомери сполук за формулами (I) і (I') можуть бути одержані класичними способами, добре відомими фахівцям.

Серед описаних вище сполук за формулами (I) і (I') сполуки за формулами (Ia) і (Ic), а також сполуки за формулами (Ib₁), (Ib₂), (Ib₃) і (I'a), описані нижче, є новими і становлять інший об'єкт винаходу.

А) сполуки за формулою (Ib₁):

$$\begin{array}{c}
 \text{R}_{4b} \\
 | \\
 \text{C}_6\text{H}_3\text{C}_2\text{N} \\
 | \quad | \quad | \\
 \text{R}_5 \quad \text{COR}_5 \quad \text{R}_2 \\
 | \\
 \text{R}_{3a} \quad \text{R}'_{4b}
 \end{array}
 \quad (1b_1)$$

за умов, що коли $-NR'_6R'_{11}$ є групою

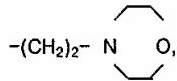


Y - киснем, а R_2 - метилом,

R_{4b} і R_5 - водень, тоді R_8 не є 1-нафтил, 1-(4-бромнафтил) і 1-(5,7-дібромнафтил).

D) Сполуки за формулою (I'a) являють собою сполуки за формулою (I'), описаною вище, за умов що:

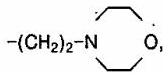
1) коли R'_1 є групою



а R'_2 , R'_5 і R_6 - водень,

тоді R_8 не є 1-(4-метокси)нафтилом, 1-(4-гідрокси)нафтилом і 9-антрилом;

2) коли R'_1 є групою



а R'_2 - метил, R'_5 і R_6 - водень, тоді R_8 не є 1-нафтилом і 1-(4-метокси)нафтилом.

Серед цих сполук особливо прийнятними є наступні:

1-(2-(4-морфолініл)етил)-2-метил-3-(4-фтор-1-нафтилкарбоніл)-7-метоксиіндол;

1-(2-(4-морфолініл)етил)-2-метил-3-(4-хлор-1-нафтилкарбоніл)-7-метоксиіндол;

1-н-пентил-2-метил-3-(4-хлор-1-нафтилкарбоніл)-7-метоксиіндол;

метансульфонат (-)-3-(4-морфолінілметил)-5-метил-7-(5,7-дібромонафтилкарбоніл)-2,3-

дигідропірол[1,2,3-de]-1,4-бензоксазину;

метансульфонат (+)-(2-метил-4-(4-морфолінілметил)-5,6-дигідро-4H-піроло[3,2,1-ij]хінолін-1-

іл)нафталін-1-метанону;

метансульфонат 1-(1-нафтилкарбоніл)-3-(2-(4-морфолініл)етил)індолу;

1-(2-(4-морфолініл)етил)-2-метил-3-(4-бром-1-нафтилкарбоніл)-7-метоксиіндол;

1-н-пентил-2-метил-3-(4-бром-1-нафтилкарбоніл)-7-метоксиіндол;

1-(2-(4-морфолініл)етил)-2-метил-3-(1-нафтилкарбоніл)-7-трифторметиліндол;

1-(2-(4-морфолініл)етил)-2-метил-3-(4-бром-1-нафтилкарбоніл)-7-(трифторметил)індол;

1-(2-(4-морфолініл)етил)-2-метил-3-(4-бром-1-нафтилкарбоніл)-7-фторіндол;

1-н-пентил-2-метил-3-(4-бром-1-нафтилкарбоніл)-7-фторіндол;

1-(2-(4-морфолініл)етил)-2,7-диметил-3-(4-бром-1-нафтилкарбоніл)індол.

Сполуки, придатні для виготовлення лікарських засобів за винаходом, зазвичай вводять в одиничних дозах. Краще, якщо одиничні дози входять до складу фармацевтичних композицій, в яких активний компонент змішаний з фармацевтичним ексципієнтом.

Іншим об'єктом винаходу, таким чином, є фармацевтична композиція, яка містить у якості активного компонента сполуку за формулою (I) або (I'), яка має високу спорідненість до рецептора $5B_2$ людини. Ця спорідненість характеризується константою гальмування $K_i \leq 10 \text{ нМ}$, визначеною в дослідженнях щодо зв'язування ліганду. Більш конкретно, винахід стосується фармацевтичної композиції, яка у якості активного компонента містить сполуку за формулою (Ia), (Ib₁), (Ib₂), (Ib₃), (Ic) і (I'a).

Сполуки за формулою (I) або (I') та їхні фармацевтично прийнятні солі вводяться в ефективних кількостях. Добові дози цих сполук складають від 0,1 до 100 мг/кг маси тіла ссавця, краще, якщо в дозах 2-50 мг/кг маси тіла. Для людини доза може варіювати від 0,5 до 1000 мг/добу, краще, якщо від 1 до 500 мг/добу, залежно від віку пацієнта або від мети прийому - профілактика або терапія.

Сполуки за винаходом та їхні фармацевтично прийнятні солі придатні для лікування таких захворювань, які мають аутоімунний, інфекційний і алергічний характер. Зокрема, у зв'язку з цим можна назвати наступні аутоімунні хвороби:

розсіяний лишай, захворювання з'єднувальних тканин або конективіти, синдром Сьогрена, анкілозуючий спондилоартрит, реактивний артрит, невиражений спонделоартрит, хвороба Бесетса, гемолітичні аутоімунні анемії. Серед алергічних захворювань можна назвати реактивну гіперчутливість, а також астму. Сполуки за винаходом та їхні фармацевтично прийнятні солі можна вживати також для лікування васкулитів, паразитарних інфекцій, амілоїдозу, а також хвороб, зачіпуючих плазмочитарну лінію.

У фармацевтичних композиціях за винаходом активний компонент у суміші з традиційними фармацевтичними носіями може вводиться у якості одиничних доз у формах, прийнятних для введення людям або тваринам перорально, під язик, підшкіряно, внутрішньом'язово, внутрішньовенно, трансдермально, локально, ректально, шляхом інгаляції. Відповідні фармацевтичні форми вибирають залежно від захворювань, які підлягають лікуванню: для перорального введення такими формами можуть бути таблетки, желатинові капсули, порошки, гранули, розчини або суспензії; відповідні форми для інгаляції, прийому під язик, пиття, підшкіряного, внутрішньом'язового і внутрішньовенного введення, введення крізь ніс, очі, а також форми для ректального введення. Більш прийнятними в рамках даного винаходу є форми для перорального, внутрішньовенного і інгаляційного введення.

При виготовленні твердої композиції у вигляді таблеток активний компонент змішують з наповнювачем, таким, як желатин, крохмаль, лактоза, стеарат магнію, тальк, гуміарабік і под. Таблетки можна покривати сахарозою або іншими придатними речовинами або обробляти їх з метою надання їм ефекту пролонгованої або відсроченої дії, або ж для безперервного виділення активного компонента в заданій

кількості.

Препарат у вигляді желатинових капсул одержують шляхом змішування активного компонента з рочинником і наступного введення одержаної суміші до розм'якшеної або твердої желатинової капсули.

Препарат у вигляді сиропу або елексиру може містити активний компонент разом з підсолоджувачем, краще безкалорійним, з метилпарабеном або пропилпарабеном у якості антисептика, а також зі смаковою добавкою і барвником.

Порошкові або гранульовані форми препарату, що піддаються диспергуванню у воді, можуть містити активний компонент у суміші з диспергуючими, змочуючими або суспендуючими агентами такими, як полівінілпіролідон, а також з підсолоджувачами або самаковими коректорами.

Для ректального введення застосовують свічі, виготовлені зі зв'язуючого, яке розплавляється при ректальній температурі. Таким зв'язуючим може бути, наприклад, масло какао або поліетиленгліколь.

Для парентерального введення, введення крізь ніс або очі застосовують водні суспензії, ізотонічні солеві розчини, розчини для ін'єкцій, які містять фармакологічно сумісні диспергатори і/або змочуючі агенти, такі, наприклад, як пропіленгліколь і бутиленгліколь.

Для інгаляційного введення вживають аерозолі, які містять, наприклад, тріолеат сорбітолу або олеїнову кислоту, а також трихлорфторметан, дихлорфторметан, дихлортетрафторетан або будь-який інший біологічно сумісний газ-носії.

Активний компонент може знаходитись в складі мікрокапсул, можливо з одним або кількома носіями або добавками.

У кожній одиничній формі активний компонент за формулою (I) або (I') знаходиться в кількостях, відповідних до передбачених добових доз. Як правило, кожна одинична форма підбирається залежно від дози і шляху введення; це, наприклад, таблетки, капсули і їм подібні форми, пакетики, ампули, сиропи і под., а також каплі. При цьому така одинична форма повинна містити від 0,5 до 1000мг, краще від 1 до 500мг, і найкраще від 1 до 200мг активного компонента при кількості прийомів 1-4 рази на день.


Вищезазначені композиції можуть також містити інші терпевтично корисні активні речовини, такі, наприклад, як кортикостероїди і β2-агоністи.

Завдяки їйній дуже високій спорідненості до рецептора CB₂ людини і високій селективності, сполуки за винаходом можуть вживатися у вигляді радіомічених речовин як реактиви для лабораторних досліджень. Наприклад, вони дозволяють здійснювати характеристизацію, ідентифікацію і локалізацію рецептора CB₂ людини в зрізах тканин або рецептора CB₂ тварини методом ауторадіографії.

Сполуки за винаходом дозволяють також здійснювати сортування або скринінг молекул залежно від спорідненості до рецептора CB₂ людини. Для цього використовують реакцію зміщення міченого ліганду - об'єкта даного винаходу - відносно його рецептора CB₂ людини.

Сполуки за винаходом докладно описані в наведених ніжче Прикладах 1-13, а також в Таблицях 1-6, до яких введені також дані сполук за Прикладами 1-13.

В прикладах 1-13 використовуються наступні скорочення:

T. пл.	Температура плавлення
Pd/C	паладій на вуглю
Pt	платина
ДХМ	дихлорметан
ТФГ	тетрагідрофуран
ДМФА	диметилформамід
ДМСО	диметилсульфоксид
ЕА	етилацетат
Me	метил
MeOH	метиловий спирт
Ефір	діетиловий ефір
IPr	ізопропил
Bu	н-бутил
TFA	трифтороцтова кислота
SOCl ₂	хлористий тїоніл
TDA-1	трис[(2-(2-метоксиетокси)етил)амін]
Red-Al	гідрид біс(2-метоксиетокси)натрійалюмінію
Ізоєфір	діізопропиловий ефір
CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ Cl	
	епіхлоргідрин
s	сінглет
t	триплет
m	мультиплет

Приклад 1

1-(2-(4-Морфолініл)етил)-2-метил-3-(4-фтор-1-нафтилкарбоніл)-7-метоксиіндол

А. 2-Метил-3-(4-фтор-1-нафтилкарбоніл)-7-метоксиіндол

Розчин 1,02г 2-метил-7-метоксиіндолу в 5мл ефіру добавляють по краплям до 2,60мл 3М розчину метилмагнійброміду в ефірі. Реакційну суміш розріджують в 6мл ефіру і охолоджують до 0°C. Суміш

перемішують на протязі 1 год. при кімнатній температурі і потім охолоджують до 0°C. До неї по краплям додають суспензію хлорангідриду 4-фтор-1-найтоїної кислоти в розчині із 6мл ефіру і 4мл ТФГ.

Далі одержану суміш перемішують на протязі 16 год. при кімнатній температурі, а потім 2 год. в умовах зрошування.

Після цього реакційну суміш піддають гідролізу в 50мл льодяної води, до якої добавлено 50мл насиченого розчину хлориду амонію.

Розчинники випаровують у вакуумі, а водну фазу екстрагують дихлорметаном, потім промивають водою і просушують над $MgSO_4$.

Розчинники випаровують, одержаний продукт очищають хроматографією на силікагелі з елюванням дихлорметаном. В результаті одержують 0,48г проміжного продукту (т. пл. = 170°C).

В. 1-(2-(4-Морфолініл)етил)-2-метил-3-(4-фтор-1-нафтилкарбоніл)-7-метоксиіндол

0,27г гідриду натрію (60% суспензію в маслі) додають до розчину 0,60г одержаного вище продукту в 7мл ДМФА. Суміш перемішують 10хв. при кімнатній температурі, потім до неї додають суспензію хлорідрату 4-(2-хлоретил)морфоліну в 3мл ДМФА. Одержану суміш гріють на протязі 16 год. при 100°C, потім виливають до 100мл насиченого розчину H_4Cl при 0°C. Далі суміш екстрагують дихлорметаном, промивають водою і просушують над $MgSO_4$.

Розчинники випаровують, продукт очищають хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю ЕА-толуол (градієнт від 1:1 до 6:4) і одержують 0,43г цільового продукту (т. пл. = 175°C).

Приклад 2

1-(2-(4-Морфолініл)етил)-2-метил-3-(4-хлор-1-нафтилкарбоніл)-7-метокси індол

А. 2-Метил-3-(4-хлор-1-нафтилкарбоніл)-7-метоксиіндол

Процес здійснюють так, як описано вище (Приклад 1, стадія А), але в якості хлорангідриду кислоти вживають хлорангідрид 4-хлор-1-нафтоїної кислоти, і в результаті одержують індол (т. пл. = 184°C).

В. 1-(2-(4-Морфолініл)етил)-2-метил-3-(4-хлор-1-нафтилкарбоніл)-7-метоксиіндол

Процес проводять так, як описано вище (Приклад 1, стадія В), використовуючи в якості первинної сполуки продукт, одержаний на попередній стадії А, і в результаті одержують цільовий продукт (т. пл. = 149°C).

Приклад 3

1-н-Пентил-2-метил-3-(4-хлор-1-нафтилкарбоніл)-7-метоксиіндол

0,13г NaH (60% суспензію в маслі) додають до розчину 0,77г індолу (одержаного на стадії А Прикладу 2) в 10мл ДМФА. Суміш перемішують 10хв., потім додають 0,43мл 1-йодпентану, і суміш витримують при 100°C на протязі 16 год., після чого її виливають до 100мл насиченого розчину NH_4Cl при 0°C. Органічну фазу промивають водою і просушують над $MgSO_4$. Продукт очищають хроматографією на силікагелі з елюванням толуолом. Далі його піддають кристалізації із суміші $DXM-iPr_2O$ і в результаті одержують 0,34г цільового продукту (т. пл. = 112°C).

Приклад 4

Метансульфонат (-)-3-(4-морфолінілметил)-5-метил-7-(5,7-дібромонафтилкарбоніл)-2,3-дигідропірол[1,2,3-de]-1,4-бензоксазину

По краплям додають 20мл етилалюмінійхлориду до розчину, який містить 4,09г метансульфонат (+)-3-(4-морфолінілметил)-5-метил-7-2,3-дигідропірол[1,2,3-de]-1,4-бензоксазину (одержаного в умовах виготовлення 5В згідно патента US 4939138) і 5,19г хлорангідриду 5,7-дібром-1-нафтоїної кислоти в 100мл ДХМ, охолоджений до 10°C. Суміш перемішують на протязі 30хв. при 10°C, потім виливають до 100мл льодяної води, підлужненої 35%-м розчином $NaOH$. Одержану суміш екстрагують дихлорметаном, промивають водою і просушують над $MgSO_4$, а розчинники випаровують. Після очищення хроматографією на силікагелі (у якості елюенту використовується ефір-гексанова суміш у співвідношенні 70:30) одержують 1,0г менш полярного продукту, який розчиняють в мінімальному об'ємі ацетонітрилу. Далі до нього додають 2г метансульфонової кислоти, попередньо розчиненої в 1мл ефіру. Одержані кристали відфільтровують, потім рекристалізують в суміші $CHCl_3/MeOH$ і в результаті одержують 0,37г цільового продукту ($[\alpha]_D = 82,6^\circ$, (1%, ДМФА); т. пл. = 258°C).

Приклад 5

Метансульфонат (+)-(2-метил-4-(4-морфолінілметил)-5,6-дигідро-4Н-піроло[3,2,1-ij]хінолін-1-іл)нафталін-1-метанону

А. 2-(4-морфолінілкарбоніл)хінолін

Цю сполуку одержують за методикою, описаною в [J. Med. Chem., 26, 986 (1983)] з використанням хінальдінової кислоти у якості первинної сполуки (т. пл. = 105°C).

В. (+) 2-(4-Морфолінілметил)-1,2,3,4-тетрагідрохінолін

По краплям додають 100мл 3.4М розчину Red-Al в толуолі до розчину 16,56г амід, одержаного вище і розчиненого в 350мл толуолу. Суміш піддають кип'ятінню зі зрошуванням на протязі 16 год. Після охолодження в льодяній бані до неї додають 250мл напівнасиченого розчину солі Рошеля (тартрату натрію і калію), а потім перемішують на протязі 30хв.

Суміш екстрагують ефіром, промивають водою і просушують над $MgSO_4$. Розчинники випаровують.

Після кристалізації в етанолі одержують 11,76г твердої речовини жовтого кольору, яку розчиняють в дібензоїлвинній кислоті так, як описано в патенті US 5109135 (т. пл. = 88°C; $[\alpha]_D = +99^\circ$ (1%, ДМФА)).

С. 1-Аміно-2-(4-морфолінілметил)-1,2,3,4-тетрагідрохінолін

Цю сполуку одержують за методикою, описаною в патенті US 5109135 (препарати 2 і 3), із аміну, приготовленого на попередній стадії. Цей продукт без очищення використовують на наступній стадії.

Д. Метансульфонат (+)-(2-метил-4-(4-морфолінілметил)-5,6-дигідро-4Н-піроло[3,2,1-ij]хінолін-1-

іл)нафталін-1-метанону

Цільову сполуку виготовляють шляхом реакції одержаного вище підразину з 4-(1-нафтил)-2,4-бугандіоном за методикою, описаною в патенті US 5109135(Приклад 2), з наступним солеутворенням шляхом реакції з метансульфоною кислотою в ефірі і кристалізацією в етанолі ($[\alpha]_D^{+11,1^\circ}$ (1%, ДМФА), т. пл. = 250°C).

Приклад 6

Метансульфонат 1-(1 -нафтилкарбоніл)-3-(2-(4-морфолініл)етил)індолу

Цю сполуку виготовляють шляхом реакції 3-[2-(4-морфолініл)етил]індолу [DL Nelson et al., Adv. Biochem. Psychopharmacol. (1993) 37, 337] з хлорангідридом 1-нафтилкарбонової кислоти при наявності NaOH в ДМФА за методикою, описаною в патенті NL 73 08094(Приклад 1). В результаті одержують цільовий продукт з т. пл. = 187°C.

Приклад 7

1-(2-(4-Морфолініл)етил)-2-метил-3-(4-бром-1-нафтилкарбоніл)-7-метоксиіндол

A. 2-Метил-3-(4-бром-1 -нафтилкарбоніл)-7-метоксиіндол

14,7мл 3М розчину метилмагнійброміду в ефірі, розрідженого 30мл ефіру, охолоджують до 0°C, додають до останнього по краплям розчин 5,6г 2-метил-7-метоксиіндолу в 25мл ефіру і перемішують на протязі 1год. при кімнатній температурі. До суміші додають розчин 12,3г хлорангідриду 4-бром-1-найтоїної кислоти в 28мл ефіру і 19мл ТФГ, гріють в режимі зрошування на протязі 1год. і залишують перемішуватися на 16год. при кімнатній температурі. Далі реакційну суміш виливають до 350мл льодяної води, додають 40г NH₄Cl, і розчинники піддають концентрації у вакуумі. Водяну фазу екстрагують ефіром, органічну фазу промивають 50мл насиченого розчину NH₄Cl і потім 100мл насиченого розчину NaCl, просушують над MgSO₄ і розчинник випаровують у вакуумі. Залишок піддають хроматографії на силікагелі(елюент: ДХМ). Після рекристалізації в толуолі одержують 2г продукту.

B. 1-(2-(4-Морфолініл)етил)-2-метил-3-(4-бром-1-нафтилкарбоніл)-7-метоксиіндол

Цю сполуку виготовляють за методикою, описаною у Прикладі 1, стадія B, де використовують 0,8г сполуки, одержаної на попередній стадії, 0,28г NaH (60%-й розчин в маслі), 7мл ДМФА і суспензію із 0,64г хлорідрату 4-(2-хлоретилморфоліну) в 5мл ДМФА. Після рекристалізації в діізопропиловому ефірі одержують 0,86г цільового продукту (т. пл. = 123-125°C).

Приклад 8

1-н-Пентил-2-метил-3-(4-бром-1-нафтилкарбоніл)-7-метоксиіндол

Суміш 0,46г сполуки, одержаної на стадії A Прикладу 7, з 0,49г 1-йодпентану, 0,16г TDA-1 і 0,16г KOH в 7мл толуолу гріють на протязі 2год. при 90°C. Реакційну суміш виливають до 20мл води, після декантації органічну фазу промивають 10%-м розчином HCl, водою, а потім насиченим розчином NaCl, просушують над MgSO₄, і розчинник випаровують у вакуумі. Залишок піддають хроматографії на силікагелі(елюент: суміш EA-толуол у співвідношенні 50:50 (об.)). В результаті одержують 0,5г цільового продукту (т. пл. = 114,5°C).

Приклад 9

1-(2-(4-Морфолініл)етил)-2-метил-3-(1-нафтилкарбоніл)-7-трифторметиліндол

A. 2-Метил-3-(метилтіо)-7-(трифторметил)індол

Розчин 15г 2-(трифторметил)аніліну в 300мл ДХМ охолоджують до -65°C в атмофері азоту. Потім до нього по краплям додають розчин 11,5мл третбутилгіпохлориту в 30мл ДХМ, і суміш перемішують 10хв. Далі до неї при -65°C додають розчин 9,66г метилтіоацетону в 30мл ДХМ і перемішують 2год. при -65°C. Температуру суміші доводять до -40°C, додають розчин 12,9мл триетиламіну в 30мл ДХМ і залишують перемішуватися до досягнення нею кімнатної температури. Далі суміш гідролізують доданням 200мл води. Після декантації органічну фазу промивають водою, потім насиченим розчином NaCl, просушують над MgSO₄, і розчинник випаровують у вакуумі. Залишок піддають хроматографії на силікагелі з толуолом у якості елюенту. В результаті одержують 9,9г проміжного продукту.

B. 2-метил-7-(трифторметил)індол

До розчину 9,9г сполуки, одержаної на стадії A, при кімнатній температурі додають 12,4г 2-меркаптобензойної кислоти і залишають перемішуватися при кімнатній температурі на протязі 1год. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, залишок екстрагують етилацетатом, органічну фазу промивають 1н розчином NaOH, водою, насиченим розчином NaCl, просушують над MgSO₄ і розчинник випаровують у вакуумі. В результаті одержують 7,36г проміжного продукту.

C. 1-(2-(4-Морфолініл)етил)-2-метил-7-(трифторметил)індол До розчину 2,8г хлорідрату 4-(2-хлоретил)морфоліну в 15мл ДМСО при кімнатній температурі додають 2,25г тонкороздібненого KOH і перемішують на протязі 5хв. Далі по краплям додають розчин 2г одержаної на попередній стадії сполуки в 15мл ДМСО, перемішують на протязі 2год. при кімнатній температурі і потім гріють при 100°C на протязі 18год. Реакційну суміш виливають до 300мл льодяної води, екстрагують дихлорметаном, органічну фазу промивають водою, насиченим розчином NaCl, просушують над MgSO₄, і розчинник випаровують у вакуумі. Залишок піддають хроматографії на силікагелі з використанням у якості елюенту суміші етилацетату з гексаном у співвідношенні від 30:70 до 40:60 (об.). В результаті одержують 2,42г проміжного продукту (т. пл. = 72°C).

D. 1-(2-(4-Морфолініл)етил)-2-метил-3-(1-нафтилкарбоніл)-7-трифторметиліндол

Розчин із 0,4г сполуки, одержаної на попередній стадії, і 0,2мл хлорангідриду 1-нафтоїної кислоти в 10мл ДХМ охолоджують до 0°C в атмосфері азоту, додають по краплям 1,54мл 1,8М розчину дихлоретилалюмінію (EtAlCl₂) в толуолі і становлять на перемішування при кімнатній температурі на протязі 24год. Реакційну суміш виливають до 100мл льодяної води, екстрагують дихлорметаном, органічну

фазу промивають 5%-м розчином Na_2CO_3 , водою, потім насиченим розчином NaCl , просушують над MgSO_4 і розчинник випаровують у вакуумі. Залишок піддають хроматографії на силікагелі, використовуючи у якості елюенту суміш етилацетату з гексаном у співвідношенні 30:70(об.). Після кристалізації в діізопропиловому ефірі одержують 0,3г цільового продукту (т. пл. = 104°C).

Приклад 10

1-(2-(4-Морфолініл)етил)-2-метил-3-(4-бром-1-нафтилкарбоніл)-7-(трифторметил)індол

Цю сполуку виготовляють за методикою, описаною у Прикладі 9, стадія D, використовуючи 0,8г сполуки, одержаної на стадії C Прикладу 9, 0,92г хлорангідриду 4-бром-1-нафтоїної кислоти в 20мл дихлорметану і 3,1мл 1,8М розчину EtAlCl_2 в толуолі. В результаті одержують 0,9г цільового продукту (т. пл. = 160°C).

Приклад 11

1-(2-(4-Морфолініл)етил)-2-метил-3-(4-бром-1-нафтилкарбоніл)-7-фторіндол

A. 2-Метил-3-(метилтіо)-7-фторіндол

Цю сполуку одержують за методикою, описаною в Прикладі 9, стадія A, із 20г 2-фтораніліну в 600мл ДХМ, 23,4г трет-бутилгіпохлориту, 22,5г метилтіоацетону і 30мл триетиламіну. В результаті одержують 20,5г проміжного продукту.

B. 2-Метил-7-фторіндол

До розчину 10г сполуки, приготовленої на попередній стадії, в 100мл ТФА при кімнатній температурі додають 16г 2-меркаптобензойної кислоти і перемішують на протязі 2год. при кімнатній температурі. Нерозчинні речовини відфільтровують, і фільтрат концентрують у вакуумі. Залишок піддають обробці в 100мл суміші етилацетату з водою у співвідношенні 50:50(об.), органічну фазу тричі промивають 30%-м розчином NaOH , водою і потім 10%-м розчином HCl і насиченим розчином NaCl , просушують над MgSO_4 , і розчинник випаровують у вакуумі. Залишок піддають хроматографії на силікагелі з толуолом у якості елюенту. В результаті одержують 3,8г проміжного продукту.

C. 1-(2-(4-Морфолініл)етил)-2-метил-7-фторіндол

Суміш із 1,3г сполуки, приготовленої на стадії B, 2,76г хлоргідрату 4-(2-хлоретил)морфоліну, 2,05г тонкороздрібненого KOH і 0,13 КJ в 13мл ДМСО гріють на протязі 16год. при 100°C. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш виливають до 100мл води, екстрагують толуолом, органічну фазу промивають водою, потім насиченим розчином NaCl , просушують над MgSO_4 , і розчинник випаровують у вакуумі. Залишок піддають хроматографії на силікагелі з елюентом із суміші етилацетату з толуолом у співвідношенні 50:50 (об.). В результаті одержують 1,3г проміжного продукту.

D. 1-(2-(4-Морфолініл)етил)-2-метил-3-(4-бром-1-нафтилкарбоніл)-7-фторіндол

Цю сполуку одержують за методикою, описаною в Прикладі 9, стадія D, із 1,3г сполуки, приготовленої на стадії C даного Прикладу, 1,8г хлорангідриду 4-бром-1-нафтоїної кислоти в 50мл ДХМ і 6мл 1,8М розчину EtAlCl_2 в толуолі. Залишок піддають хроматографії на силікагелі з елюентом із суміші етилацетату з толуолом у співвідношенні 75:25 (об.). В результаті одержують 1,0г цільового продукту (т. пл. = 66-67°C).

Приклад 12

1-н-Пентил-2-метил-3-(4-бром-1-нафтилкарбоніл)-7-фторіндол

A. 1-н-Пентил-2-метил-7-фторіндол

Суміш із 1г сполуки, одержаної на стадії B Прикладу 11, 1,6г 1-йодпентану, 0,21г TDA-1 і 0,75г тонкороздрібненого KOH в толуолі гріють при 95°C на протязі 5год. Після охолодження до кімнатної температури добавляють 30мл води, декантують, органічну фазу промивають 10%-м розчином HCl , водою, насиченим розчином NaCl , просушують над MgSO_4 і розчинник випаровують у вакуумі. Залишок піддають хроматографії на силікагелі з елюентом із суміші циклогексану з толуолом у співвідношенні 60:40 (об.). В результаті одержують 0,58г проміжного продукту.

B. 1-н-Пентил-2-метил-3-(4-бром-1-нафтилкарбоніл)-7-фторіндол Цю сполуку виготовляють за методикою, описаною в Прикладі 9, стадія D, із 0,58г сполуки, одержаної на попередній стадії, 0,95г хлорангідриду 4-бром-1-нафтоїної кислоти в 25мл ДХМ і 3,17мл 1,8М розчину EtAlCl_2 в толуолі. Залишок піддають хроматографії на силікагелі з елюентом із суміші етилацетату з толуолом у співвідношенні 50:50 (об.). В результаті одержують 0,27г цільового продукту.

ЯМР (200МГц; м.д.): ДМСО (2,5м.д.); DOH (3,3м.д.); 0,85 (t, 3H); 1,3 (m, 4H); 0,75 (m, 2H); 2,35 (s, 3H); 4,3 (t, 2H); 6,8-8,4 (m, 9H).

Приклад 13

1-(2-(4-Морфолініл)етил)-2,7-диметил-3-(4-бром-1-нафтилкарбоніл)індол

A. 2,7-Диметил-3-(фенілтіо)індол

Розчин 21,4г 2-метиланіліну в 600мл ДХМ охолоджують до -70°C в атмосфері азоту, до нього по краплям добавляють 21,7г трет-бутилгіпохлориту і перемішують на протязі 5хв. Потім при 70°C додають розчин 24,9г фенілтіоацетону в 50мл ДХМ і залишають перемішуватися на 2год. при -65°C. При тій самій температурі добавляють 25,3г триетиламіну і залишають перемішуватися до тих пір, поки температура не зросте до рівня кімнатної. Далі здійснюють гідроліз добавленням 250мл води, суміш декантують, органічну фазу промивають спочатку 10%-м розчином HCl , потім насиченим розчином NaCl , водою, просушують над MgSO_4 , і розчинник випаровують у вакуумі. Залишок піддають хроматографії на силікагелі з толуолом у якості елюенту. В результаті одержують 19,69г проміжного продукту.

B. 1-(2-(4-Морфолініл)етил)-2,7-диметил-3-(фенілтіо)індол

Суміш із 2,4г сполуки, приготовленої на попередній стадії, 3г 4-(2-хлоретил)морфоліну, 2,23г тонкороздрібненого KOH і 0,2г КJ в 24 мл ДМСО гріють при 100°C на протязі 16год. Реакційну суміш виливають до 50мл води, екстрагують толуолом, органічну фазу промивають водою, а потім насиченим

розчином NaCl, просушують над MgSO₄, і розчинник випаровують у вакуумі. Залишок у кількості 0,7г піддають хроматографії на силікагелі з елюентом із суміші етанолацетату з толуолом у співвідношенні 50:50 (об.). В результаті одержують 0,56г проміжного продукту (т. пл. = 129,5°C).

С. 1-(2-(4-Морфолініл)етил)-2,7-диметиліндол

Суміш із 2,4г сполуки, приготовленої на попередній стадії D, і 2,2г 2-меркаптобензойної кислоти в 24мл ТФУ перемішують на протязі 3год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, залишок поглинають сумішшю етилацетату з водою, органічну фазу промивають 10%-м розчином NaOH, водою, а потім насиченим розчином NaCl, просушують над MgSO₄, і розчинник випаровують у вакуумі. Залишок піддають хроматографії на силікагелі з елюентом із суміші етилацетату з толуолом у співвідношенні 50:50 (об.). В результаті одержують 1,3г проміжного продукту.


D. 1-(2-(4-Морфолініл)етил)-2,7-диметил-3-(4-бром-1-нафтилкарбоніл)індол

Розчин 1,2г сполуки, приготовленої на попередній стадії, і 1,68г хлорангідриду 4-бром-1-нафтоїної кислоти в 50мл ДХМ охолоджують до 0°C в атмосфері азоту, додають до нього 5,7мл 1,8М розчину EtAlCl₂ в толуолі і суміш залишають перемішуватися на протязі 36год. при кімнатній температурі. Далі реакційну суміш виливають до 100мл води, екстрагують дихлорметаном, органічну фазу промивають 10%-м розчином NaOH, водою, насиченим розчином NaCl, просушують над MgSO₄, і розчинник випаровують у вакуумі. Залишок піддають хроматографії на силікагелі з елюентом із суміші етилацетату з толуолом у співвідношенні 70:30 (об.). В результаті одержують 0,36г цільового продукту (т. пл. = 143°C).

Таблиця 1

Сполука за формулою Ia





(R_{4a}, R₅, R_{7a} = H)

№	R ₂	R ₈	R _{3a}	Т. пл., °C	Сполука описана в	Сіль
1	H	1-нафтил		187	Приклад 6	Метан- сульфонат





Таблиця 2

Сполуки за формулою Ib




(R_{1b} = -CH₂CH₂NR'₆R'₁₁; R₉ і R₇ утворюють групу -Y-CH₂-, де Y в положенні 7 з'єднаний з індолом; R_{4b} і R₅ = H)

№	R ₂	R ₈	Y	Оптичний ізомер	NR' ₆ R' ₁₁	Т. пл., °C	Сполука описана в патенті № (Приклад)	Сіль
2	CH ₃	1-Нафтил	O	(+)		256-9	US 5109135 (Приклад 2B)	Метансульфонат
3	CH ₃	1-(4- бромнафтил)	O	(±)		281-6	US 5109135 (Приклад 2E)	Метансульфонат
4	CH ₃	1-(5,7- дібромнафтил)	O	(+)		256-7	US 5109135 (Приклад 1D)	Метансульфонат
5	CH ₃	1-нафтил	CH ₂	(+)		250	Приклад 5	Метансульфонат

Таблиця 3
Сполуки за формулою Ib
($R_{1b} = (CH_2)_2NR'_6R'_{11}$; $CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ або $(CH_2)_nZ$)
(R_{4b} і $R_5 = H$)


№	R_2	R_8	R_7	R_{1b}	Т. пл., °C	Сполука описана в патенті № (Приклад)
6	CH_3	1-нафтил	OCH_3	$-(CH_2)_2-N$ 	225-7	US 5013837 (Приклад 2A0)
7	H	1-(4-бромнафтил)	H	$-(CH_2)_2-N$ 	164-6	US 5013837 (Приклад 2AW)
8	H	1-нафтил	H	$-(CH_2)_2-CH$  -Me	134-6	EP 444451 (Приклад 2P)
9	CH_3	1-нафтил	H	$-(CH_2)_2-CH$  -Me	140-1	EP 444451 (Приклад 2P)

Таблиця 3 (продовження)

№	R_2	R_8	R_7	R_{1b}	Т. пл., °C	Сполука описана в патенті № (Приклад)
10	CH_3	1-нафтил	H	$-CH_2-CH-N-CH_3$ 	110-2	EP 444451 (Приклад 20)
11	CH_3	1-(4-фторнафтил)	OCH_3	$-(CH_2)_2-N$ 	175	Приклад 1
12	CH_3	1-(4-хлорнафтил)	OCH_3	$-(CH_2)_2-N$ 	149	Приклад 2
13	CH_3	1-нафтил	H	$(CH_2)_3Br$	115-6	EP 171037 (Приклад 7P)
14	CH_3	1-(4-хлорнафтил)	OCH_3	$(CH_2)_4CH_3$	112	Приклад 3
15	CH_3	4-метоксифеніл	H	$(CH_2)_4Br$	83-6	EP 171037 (Приклад 7E)

Таблиця 4


Сполуки за формулою Ic
(R_{1c} - група $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$, де R_9 з R_7 утворюють групу $-Y-CH_2$, в якій Y з'єднаний з індолом в положенні 7)

№	R_2	R_8	Y	$NR'_6R'_{11}$	Т.пл., °C	Сполука описана в	Сіль	Ізомер
16	CH_3	1-(-5,7-дібромнафтил)	O	$-N$ 	258	Приклад 4	Метансульфонат	(-)

Таблиця 5

Сполуки за формулою I'

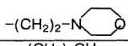
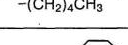
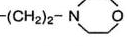
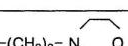
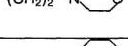
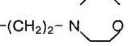
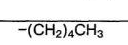
 $(R'_3 - \text{група } =CR_6R_8 \text{ і } R'_1 - \text{група } -(CH_2)_2NR'_6R'_{11})$ $(R'_5 \text{ і } R_6 = H)$

№	R' ₂	R ₈	NR' ₆ R' ₁₁	Т.пл., °C	Сполука описана в патенті (Приклад)	Сіль
17	H	1-(4-OCH ₃ -нафтил)		249-51	US 5292736 (Приклад 8)	-
18	CH ₃	1-нафтил	"	282-1	US 5292736 (Приклад 10)	HCl
19	CH ₃	1-(4-OCH ₃ -нафтил)	"	265-7	US 5292736 (Приклад 16)	HCl
20	H	1-(4-OH-нафтил)	"	219-21	US 5292736 (Приклад 19)	HCl
21	H	9-антрил	"	170-2	US 5292736 (Приклад 20)	-

Таблиця 6

Сполуки за формулою Ib

 $(R_{1b} = (CH_2)_2NR'_6R'_{11} \text{ або } (CH_2)_nZ)$ $(R_{4b} \text{ і } R_5 = H)$

№	R ₂	R ₈	R ₇	R _{1b}	Т. пл., °C	Сполука описана в
22	CH ₃	1-(4-бромнафтил)	OCH ₃		123-5	Приклад 7
23	CH ₃	1-(4-бромнафтил)	OCH ₃		114,5	Приклад 8
24	CH ₃	1-нафтил	CF ₃		104	Приклад 9
25	CH ₃	1-(4-бромнафтил)	CF ₃		160	Приклад 10
26	CH ₃	1-(4-бромнафтил)	F		66-7	Приклад 11
27	CH ₃	1-(4-бромнафтил)	F		-	Приклад 12
28	CH ₃	1-(4-бромнафтил)	CH ₃		143	Приклад 13

Біохімічні тести

Було встановлено, що при наномольних концентраціях сполук за винаходом, таких, наприклад, як метансульфонат 3-(4-морфолінілметил)-5-метил-7-(5,7-дібромонафтилкарбоніл)-2,3-дигідропірол[1,2,3-de]-1,4-бензоксазину і 1-(2-(4-морфолініл)етил)-2-метил-3-(1-нафтилкарбоніл)-7-метоксиіндол, вони спроможні помітно підвищити рівень синтезу ДНК клітин В людини, які співстимулюються антитілами антиімуноглобуліну (підвищення абсорбції тинідину приблизно на 40%).

При застосуванні селективного антагоніста рецептора CB₁ (SR 141716A) в широкому діапазоні концентрацій одночасно зі сполукою CP 55940 (або Δ⁹-THC чи WIN 55212-2) при концентрації 10⁻⁹ M жодного ефекту блокування не було виявлено.

Те ж саме явище збільшення росту клітин В можна було спостерігати, використовуючи інший шлях активізації, який полягає в стимулюванні клітин В приведенням у контакт антигену CD 40 з моноклональними антитілами, продукованими клітинами L CD W 32.

Запропоновані винаходом сполуки за формулами (I) і (I') та їхні можливі солі показали (в тестах in vitro) спорідненість до людських периферійних каннабіноїдних рецепторів (CB₂), в 30-1000 разів більш високу, ніж до людських рецепторів центральної нервової системи (CB₁), експресованих в клітинах яєчника китайського хом'ячка (CHO). Дослідження афінного зв'язку були виконані в експериментальних умовах, описаних в роботі [Devane et al., Molecular Pharmacology (1988) 34, 605-613], на мембранах, виділених із клітинних ліній, в які були експресовані рецептори CB₁ і CB₂ [Munro et al., Nature (1993) 365, 561-565].

Більш прийнятними є наступні сполуки:

- 1-(2-(4-морфолініл)етил)-2-метил-3-(4-фтор-1-нафтилкарбоніл)-7-метоксиіндол;
- метансульфонат 1-(1-нафтилкарбоніл)-3-(2-(4-морфолініл)етил)індолу;
- 2-метил-1-[2-(1-метил-2-піперидиніл)метил]-3-(1-нафтилкарбоніл)індол;
- метансульфонат (+)-(2-метил-4-(4-морфолінілметил)-5,6-дигідро-4H-піроло[3,2,1-ij]хінолін-1-іл)нафталін-1-метанолу;
- 4-[2-[1-[(1-нафтил)метилен]-1-метил-інден-3-іл]етил]морфолін;
- 4-[2-[1-[1-(4-метоксинафтил)метилен]-1-метил-інден-3-іл]етил]морфолін;

4-[2-[1-[(9-антрил)метилен]-1Н-інден-3-іл]етил]морфолін;
1-(2-(4-морфолініл)етил)-2-метил-3-(4-бром-1-нафтилкарбоніл)-7-метоксиіндол;
1-н-пентил-2-метил-3-(4-бром-1-нафтилкарбоніл)-7-метоксиіндол;
1-(2-(4-морфолініл)етил)-2-метил-3-(1-нафтилкарбоніл)-7-трифторметиліндол;
1-н-пентил-2-метил-3-(4-бром-1-нафтилкарбоніл)-7-фторіндол.

Особливо прийнятною є сполука 1-(2-(4-морфолініл)етил)-2-метил-3-(4-бром-1-нафтилкарбоніл)-7-метоксиіндол, спорідненість якої до рецептора CB₁ перевищує 1000нМ, а до рецептора CB₂ складає 1,8 нМ,

З іншого боку, сполуки за винаходом в тесті *in vitro* поведуть себе як специфічні агоністи каннабіноїдних рецепторів CB₂ людини у протилежність до CB₁ експресованих в клітини CHO. Дійсно, специфічно зв'язуючись з рецепторами CB₂ вони зменшують продукування АМРС, стимульоване форсколіном, гальмуючи при цьому аденілатциклазу. Відповідні випробування були здійснені в експериментальних умовах, описаних Мацудою в роботі [Matsuda et al., Nature (1990) 346, 561-564].

У якості прикладу для 1-(2-(4-морфолініл)етил)-2-метил-3-(4-бром-1-нафтилкарбоніл)-7-метоксиіндолу були розраховані наступні значення вмістів гальмуючих аденілатциклазу IC₅₀ на 50%:

для рецептора CB₂: IC₅₀ = 1нМ;

для рецептора CB₁: IC₅₀ = 1мкМ.

Сполуки за винаходом виявляють також спорідненість в тесті *in vitro* до каннабіноїдних рецепторів, які знаходяться на рівні мишачої селезінки, при введенні сполук внутрішньовенно, внутрішньоперитонально або перорально. Випробування були проведені за методикою, описаною Ринальдї-Кармоною в роботі [Rinaldi-Carmona et al., Life Sciences (1995) 56, 1941-47].