COMPOSES AGONISTES DU RECEPTEUR CB2

La présente invention a pour objet l'utilisation de composés agonistes sélectifs du récepteur CB_2 humain pour la préparation de médicaments immunomodulateurs. L'invention a également pour objet des nouveaux composés agonistes du récepteur CB_2 humain et les compositions pharmaceutiques les contenant ainsi que les procédés pour leur obtention.

Le Δ^9-THC est le principal constituant actif extrait de *Cannabis sativa* (Tuner, 1985 ; In Marijuana 1984, Ed. Harvey, DY, IRL Press, Oxford).

De nombreux articles ont décrit non seulement des effets psychotropes des cannabinoïdes mais aussi une influence de ces derniers sur la fonction immunitaire [HOLLISTER L.E. J. Psychoact. Drugs 24 (1992), 159–164]. La plupart des études in vitro ont montré des effets immunosuppresseurs des cannabinoïdes : l'inhibition des réponses prolifératives des lymphocytes T et des lymphocytes B induites par les mitogènes [Luo, Y.D. et al., Int. J. Immunopharmacol. (1992) 14, 49–56, Schwartz, H. et al., J. Neuroimmunol. (1994) 55, 107–115], l'inhibition de l'activité des cellules T cytotoxiques [Klein et al., J. Toxicol. Environ. Health (1991) 32, 465–477], l'inhibition de l'activité microbicide des macrophages et de la synthèse du TNFα [Arata, S. et al., Life Sci. (1991) 49, 473–479 ; Fisher–Stenger et al. J. Pharm. Exp. Ther. (1993) 267, 1558–1565], l'inhibition de l'activité cytolytique et de la production de TNFα des grands lymphocytes granulaires [Kusher et al. Cell. Immun. (1994) 154, 99–108]. Dans certaines études, des effets d'amplification ont été observés : augmentation de la bioactivité de l'interleukine–1 par les macrophages résidant de souris ou les lignées cellulaires macrophagiques différenciées, due à des niveaux accrus de TNFα [Zhu et al., J. Pharm. Exp. Ther. (1994) 270, 1334–1339 ; Shivers, S.C. et al. Life Sci. (1994) 54, 1281–1289].

Les effets des cannabinoïdes sont dus à une interaction avec des récepteurs spécifiques de haute affinité présents au niveau central (Devane et al., Molecular Pharmacology (1988), 34, 605–613) et périphérique (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).

Les effets centraux relèvent d'un premier type de récepteur de cannabinoïdes (CB_1) qui est présent dans le cerveau. Par ailleurs, Munro et al. [Nature (1993) 365, 61–65] ont cloné un second récepteur de cannabinoïdes couplé à la protéine G, appelé CB_2, qui est seulement présent à la périphérie et plus particulièrement sur les cellules d'origine

immune. La présence de récepteurs aux cannabinoïdes CB_2 sur les cellules lymphoïdes peut expliquer l'immunomodulation exercée par les agonistes des récepteurs aux cannabinoïdes évoquée ci-dessus.

Les agonistes des récepteurs aux cannabinoïdes connus jusqu'à présent sont des agonistes mixtes, c'est-à-dire qu'ils agissent aussi bien sur les récepteurs centraux (CB_1) que sur les récepteurs périphériques (CB_2). Il en résulte que si l'on veut traiter le système immunitaire avec les agonistes connus des récepteurs aux cannabinoïdes, on a toujours un effet secondaire non négligeable, qui est l'effet psychotrope.

Les brevets suivants décrivent des agonistes non sélectifs : EP 0 570 920, WO 94-12466 qui décrit l'anandamide, US 4 371 720 qui décrit le CP 55940.

Par ailleurs, le récepteur CB_2 n'étant connu que depuis 1993, les nombreux brevets concernant des composés cannabinoïdes ne donnent aucune indication sur leur sélectivité. Parmi ces brevets, on peut citer notamment les brevets US 5 081 122, US 5 292 736, US 5 013 387, EP 0 444 451 qui décrivent des composés ayant une structure indolique ou indènique.

D'autres dérivés d'indole à activité cannabinoïde sont décrits dans J.W. Hufman et al., Biorg. Med. Chem. Lett. (1994), 4, 563.

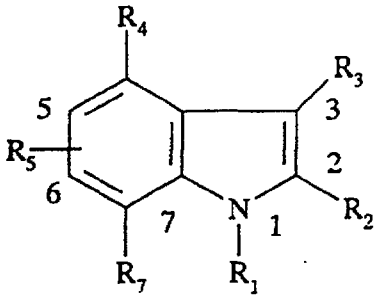
On a maintenant trouvé que les agonistes spécifiques du récepteur CB_2 humain ayant une affinité élevée pour ledit récepteur sont de puissants immunomodulateurs qui peuvent être utilisés sans risque de l'effet secondaire indiqué ci-dessus.

Dans la présente description, on désigne par "affinité élevée pour le récepteur CB_2 humain" une affinité caractérisée par une constante d'affinité inférieure ou égale à 10 nM et par "spécifique" les composés dont la constante d'affinité pour le récepteur CB_2 est au moins 30 fois inférieure à la constante d'affinité pour le récepteur CB_1 et pour lesquels la constante d'affinité pour le récepteur CB_1 est supérieure ou égale à 100 nM. De plus, la spécificité des composés de l'invention se manifeste également vis-à-vis d'autres récepteurs ; les composés de l'invention ont en effet une constante d'inhibition pour des récepteurs humains autres que les récepteurs aux cannabinoïdes supérieure à 1 μM.

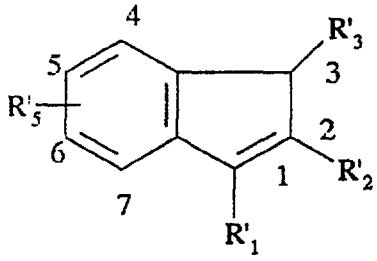
Ainsi, la présente invention a pour objet l'utilisation des agonistes spécifiques du récepteur CB_2 humain pour la préparation de médicaments immunomodulateurs.

A titre d'exemples d'agonistes spécifiques du récepteur CB_2 qui conviennent aux fins de l'invention on peut citer les composés de fomules (I) et (I') ci-après.

Les composés qui conviennent aux fins de l'invention sont les composés de formules (I) ou (I') ci-après, sous la forme d'énantiomères purs ou sous la forme de racémiques :



(I)



(I')

dans lesquelles :

- R_1 représente un groupe choisi parmi les groupes $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$; $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$; $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$; $-(CH_2)_nZ$ et $-COR_8$;
- R'_1 représente le groupe $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ ou le groupe $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$;
- R_2 et R'_2 représentent l'hydrogène, un halogène ou un (C_1-C_4)alkyle ;
- R_3 représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle ou un groupe choisi parmi les groupes $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$; $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ et $-COR_8$;
- R'_3 représente le groupe $= CR_6R_8$;
- R_4 a l'une des significations données pour R_5 ou représente un groupe $-COR_8$;
- R_5 représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$, un (C_1-C_4)alkylthio ;
- R'_5 a l'une des significations données pour R_5 et est en position 5 ou 6 du cycle indène ;
- R_6 représente l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle ;
- R'_6 représente un (C_1-C_4)alkyle ;
- R_7 a l'une des significations données pour R_5 ou bien R_7 et R_9 constituent ensemble un groupe $-Y-CH_2-$ lié au cycle indole en position 7 par le groupe Y ;
- R_8 représente un phényle substitué une à quatre fois par un substituant choisi parmi : un halogène, un (C_1-C_4)alkyle et un (C_1-C_4)alcoxy ; un polycycle choisi parmi un napht-1-yle, un napht-2-yle, un 1,2,3,4-tétrahydronapht-1-yle, un 1,2,3,4-tétrahydronapht-5-yle, un anthryle, un benzofuryle, un benzothièn-2-yle, un benzothièn-3-yle, un 2-, 3-, 4- ou 8-quinolyle, lesdits polycycles étant non substitués ou substitués une ou deux fois par un substituant choisi parmi : un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un (C_1-C_4)alkylthio, un halogène, un cyano, un hydroxyle, un trifluorométhyle, et un imidazol-1-yle ;

- R_{10} et R_{11} ensemble représentent un groupe choisi parmi les groupes $-CH_2-O-CH_2-CR_{12}R_{13}-$ et $-(CH_2)_p-CR_{12}R_{13}-$, dans lesquels l'atome de carbone substitué par R_{12} et R_{13} est lié à l'atome d'azote ;
- R'_{11} représente un (C_1-C_4)alkyle

ou bien R'_{11} et R'_6 constituent avec l'atome d'azote auxquel ils sont liés un groupe choisi parmi les groupes morpholin-4-yle, thiomorpholin-4-yle, pipéridin-1-yle et pyrolidin-1-yle ;

- R_{12} et R_{13} représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle ;
- n est 2, 3, 4 ou 5 ;
- p est 2 ou 3 ;
- Z représente le groupe méthyle ou un atome d'halogène ;
- Y représente le groupe méthylène ou l'atome d'oxygène ;

à la condition que dans la formule (I) un et un seul des substituants R_1, R_3 ou R_4 représente le groupe $-COR_8$ et que :

* lorsque R_1 représente $-COR_8$, alors R_3 représente le groupe $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ ou le groupe $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ et R_4 a l'une des significations données pour R_5 ;

* lorsque R_3 représente $-COR_8$, alors R_1 représente un groupe choisi parmi les groupes $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$; $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$; $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ et $-(CH_2)_nZ$; R_4 a l'une des significations données pour R_5 et au moins l'un des groupes R_4, R_5 et R_7 représente l'hydrogène ;

* lorsque R_4 représente $-COR_8$, alors R_1 représente un groupe choisi parmi les groupes $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$; $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$; $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ et $-(CH_2)_nZ$ et R_3 représente l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle,

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les composés de formule (I) et (I'), on préfère ceux dans lesquels R_2 ou R'_2 représente l'hydrogène ou le groupe méthyle.

Des composés de formules (I) et (I') préférés comprennent également ceux dans lesquels R_8 représente un groupe napht-1-yle non substitué ou substitué en position 4 par un fluor, un chlore, un brome, un méthyle, un cyano, un méthoxy, un groupe imidazol-1-yle ; un groupe napht-2-yle ; un groupe benzofur-4-yle ou un groupe benzofur-7-yle.

Les composés de formules (I) et (I') dans lesquels R_5 ou R'_5 représente l'hydrogène sont également des composés préférés selon l'invention.

De même, les composés de formules (I) et (I') dans lesquelles $-NR'_6R'_{11}$ représente un groupe morpholin-4-yle sont également des composés préférés.

Des composés de formule (I) particulièrement préférés sont ceux dans lesquels :

- R_2 représente l'hydrogène ou le groupe méthyle ;
- R_8 représente un groupe napht-1-yle non substitué ou substitué en position 4 par un fluor, un chlore, un brome, un méthyle, un cyano, un méthoxy, un groupe imidazol-1-yle ; un groupe napht-2-yle ; un groupe benzofur-4-yle ou un groupe benzofur-7-yle.
- R_5 représente l'hydrogène ;
- $-NR'_6R'_{11}$ représente un groupe morpholin-4-yle ;
- R_1, R_3, R_4 et R_7 étant tels que définis précédemment.

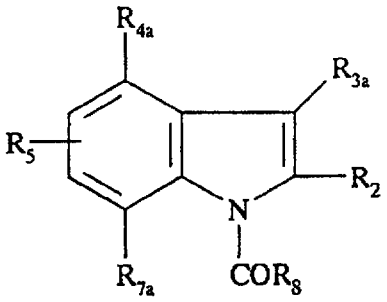
Des composés de formule (I') particulièrement préférés sont ceux dans lesquels :

- R'_2 représente l'hydrogène ou le groupe méthyle ;
- R_8 représente un groupe napht-1-yle non substitué ou substitué en position 4 par un fluor, un chlore, un brome, un méthyle, un cyano, un méthoxy, un groupe imidazol-1-yle ; un groupe napht-2-yle ; un groupe benzofur-4-yle ou un groupe benzofur-7-yle ;
- R'_5 représente l'hydrogène ;
- $-NR'_6R'_{11}$ représente un groupe morpholin-4-yle ;
- R'_1 et R'_3 étant tels que définis précédemment.

Parmi les composés de formules (I) et (I') ci-dessus, ceux dans lesquels R_2 et R'_2 sont un groupe méthyle, sont tout particulièrement préférés.

Les composés de formule (I) sont des dérivés d'indoles substitués en position 1, 3 ou 4 par un groupe acyle ($-COR_8$). Selon la position du groupe acyle, les composés de formule (I) peuvent être divisés en trois sous-familles de composés répondant respectivement aux formules (Ia), (Ib) et (Ic) ci-après.

Les indoles acylés en position 1 sont les composés de formule (Ia) :



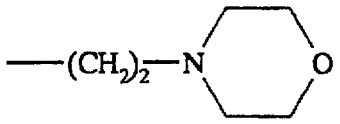
(Ia)

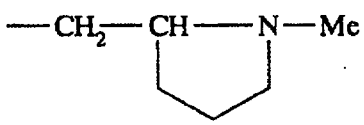
dans laquelle :

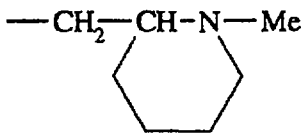
- R_{3a} représente le groupe $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ ou le groupe $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$;
- R_{4a} représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$ ou un (C_1-C_4)alkylthio ;
- R_{7a} représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$ ou un (C_1-C_4)alkylthio ;
- R_2, R_5, R_8, R_6, R'_6, R_{10}, R_{11} et R'_{11} sont tels que définis précédemment pour les composés de formule (I).

Les dérivés d'indole de formule (Ia) préférés sont les composés dans lesquels :

- R_2 est l'hydrogène ou un groupe méthyle ;
- R_{3a} est l'un des groupes ci-après :

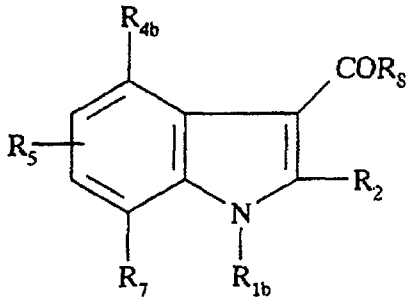






- R_{4a}, R_5, R_{7a} sont chacun l'hydrogène.

Les indoles acylés en position 3 sont les composés de formule (Ib) :



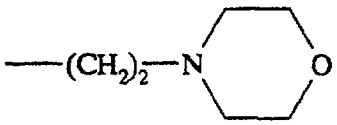
(Ib)

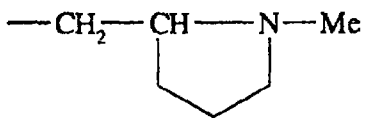
dans laquelle :

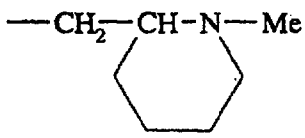
- R_{1b} représente un groupe de formule $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$, $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$, $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$ ou $-(CH_2)_nZ$;
- R_{4b} représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$ ou un (C_1-C_4)alkylthio ;
- R_2, R_5, R_6, R_9, R_{10}, R_{11}, R'_6, R'_{11}, n, Z, R_7 et R_8 étant tels que définis précédemment pour les composés de formule (I).

Les dérivés d'indole de formule (Ib) préférés sont les composés dans lesquels :

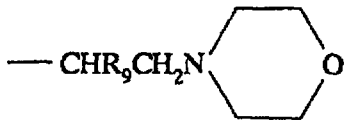
- R_{1b} représente un groupe choisi parmi :



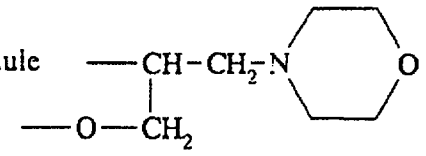




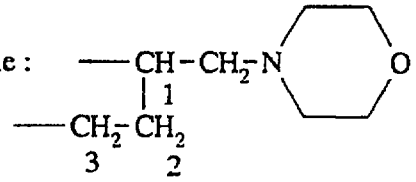
ou bien R_{1b} représente un groupe :



dans lequel R_9 forme avec R_7, un groupe $-Y-CH_2-$ dans lequel Y est O ou $-CH_2-$ de telle sorte que R_{1b} représente :

* un groupe de formule 

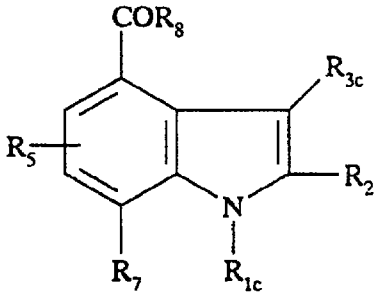
dans lequel l'oxygène est lié en position 7 de l'indole ; ou

* un groupe de formule : 

dans lequel le carbone C_3 est lié en position 7 de l'indole ;

- R_2 représente l'hydrogène ou le groupe méthyle ;
- R_8 représente un groupe napht-1-yle non substitué ou substitué en position 4 par un fluor, un chlore, un brome, un méthyle, un cyano, un méthoxy, un groupe imidazol-1-yle ; un groupe napht-2-yle ; un groupe benzofur-4-yle ou un groupe benzofur-7-yle ;
- R_{4b}, R_5 et R_7 sont tels que définis précédemment.

Les indoles acylés en position 4 sont les composés de formule (Ic) :

 (Ic)

dans laquelle :

- R_{1c} représente un groupe de formule $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$, $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$, $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$ ou $-(CH_2)_nZ$;
- R_{3c} représente l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle ;
- R_2, R_5, R_6, R'_6, R_7, R_8, R_9,R_{11}, R'_{11}, n et z sont tels que définis précédemment pour les composés de formule (I).

Les dérivés d'indole de formule (Ic) préférés sont les composés dans lesquels :

- R_{3c} et R_5 représentent chacun l'hydrogène ;
- R_{1c}, R_2, R_7, R_8 étant tels que définis précédemment.

Des composés particulièrement préférés de formule I sont :

* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;

* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-chloro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;

* le 1-n-pentyl-2-méthyl-3-(4-chloro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole.

Les composés de formules (I) et (I') selon l'invention peuvent être obtenus par différents procédés de synthèse faisant appel notamment à des étapes d'addition d'un groupe alkylamino, d'acylation et de cyclisation bien connues de l'homme du métier.

Des procédés particulièrement appropriés pour l'obtention des composés de l'invention sont décrits par exemple dans les brevets NL 73 09 094, US 5 109 135, US 4 939 138, US 5 081 122, US 4 840 950, EP 0 278 265, US 5 292 736 et US 4 581 354.

Ces procédés sont rappelés brièvement ci-après.

Ainsi les composés de formule (Ia) peuvent être obtenus par le procédé A représenté sur le Schéma I ci-après.

Ce procédé A, qui est décrit dans le brevet NL 73 09 094 consiste :

1/ à faire réagir une hydrazine de formule (1) avec une cétone de formule $R_2COCH_2R_{3a}$ dans laquelle R_2 et R_{3a} sont tels que définis précédemment pour former un composé de formule (2) ;

2/ à acyler le composé de formule (2) ainsi obtenu pour former un composé de formule (Ia) ;

3/ à transformer éventuellement le composé de formule (Ia) ainsi obtenu en l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

L'étape 1/ du procédé A est une réaction de Fischer, qui est avantageusement réalisée dans un solvant inerte tel que le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol ou l'acide acétique en présence d'un catalyseur acide tel que l'acide sulfurique, l'acide chlorhydrique, l'acide acétique glacial, le chlorure de zinc et à une température comprise entre 20°C et 150°C.

L'étape 2/ du procédé A est une réaction d'acylation qui est avantageusement effectuée avec un halogénure d'acide de formule R_8COX, en présence d'une base, telle qu'un hydroxyde, un hydrure, un amidure ou un alcoolate de métal alcalin dans un solvant organique inerte. Des solvants organiques appropriés pour ce type de réaction sont par exemple, le toluène, le xylène, le DMF. La réaction peut être effectuée entre 0° C et le point d'ébullition du solvant utilisé.

Les composés de formule (Ia) peuvent aussi être obtenus par le procédé A_1 représenté sur le schéma II.

Ce procédé A_1 consiste :

1/ à faire réagir un composé de formule (3) successivement avec un hydrure de métal alcalin, tel que par exemple l'hydrure de sodium puis avec NH_2Cl pour former l'hydrazine substituée de formule (4) ;

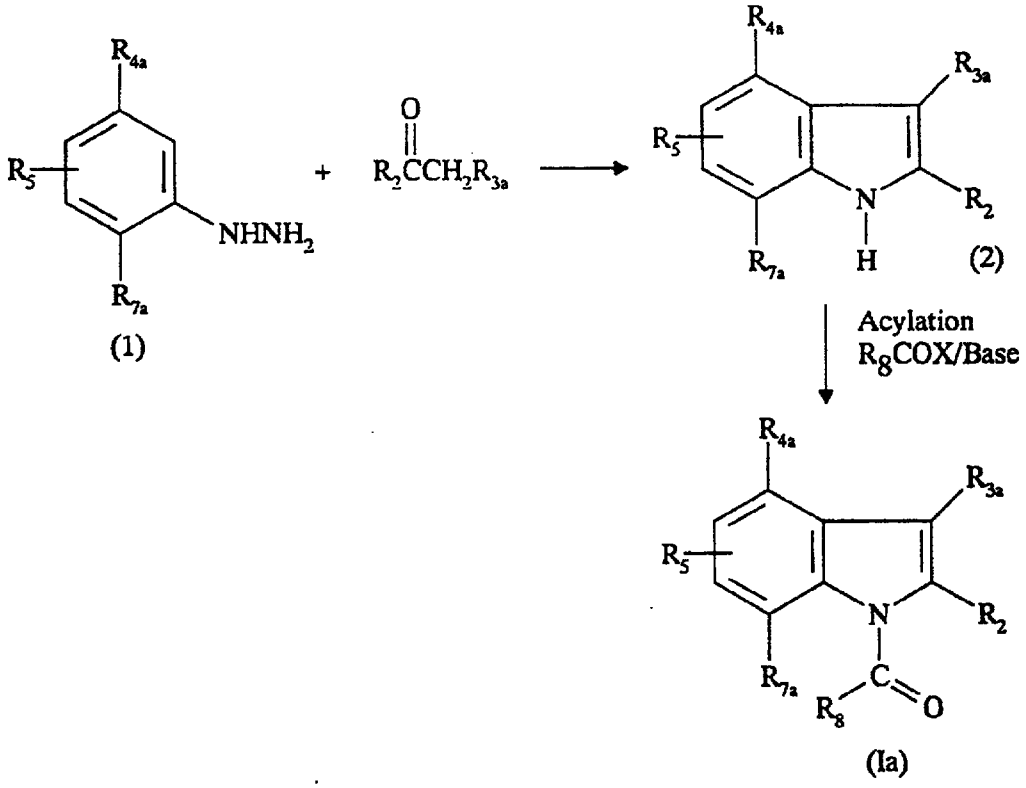
2/ à faire ensuite réagir l'hydrazine ainsi obtenue avec une cétone de formule $R_2COCH_2R_{3a}$ pour former par cyclization un composé de formule (Ia) ;

3/ éventuellement à transformer le composé de formule (Ia) ainsi obtenu en l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

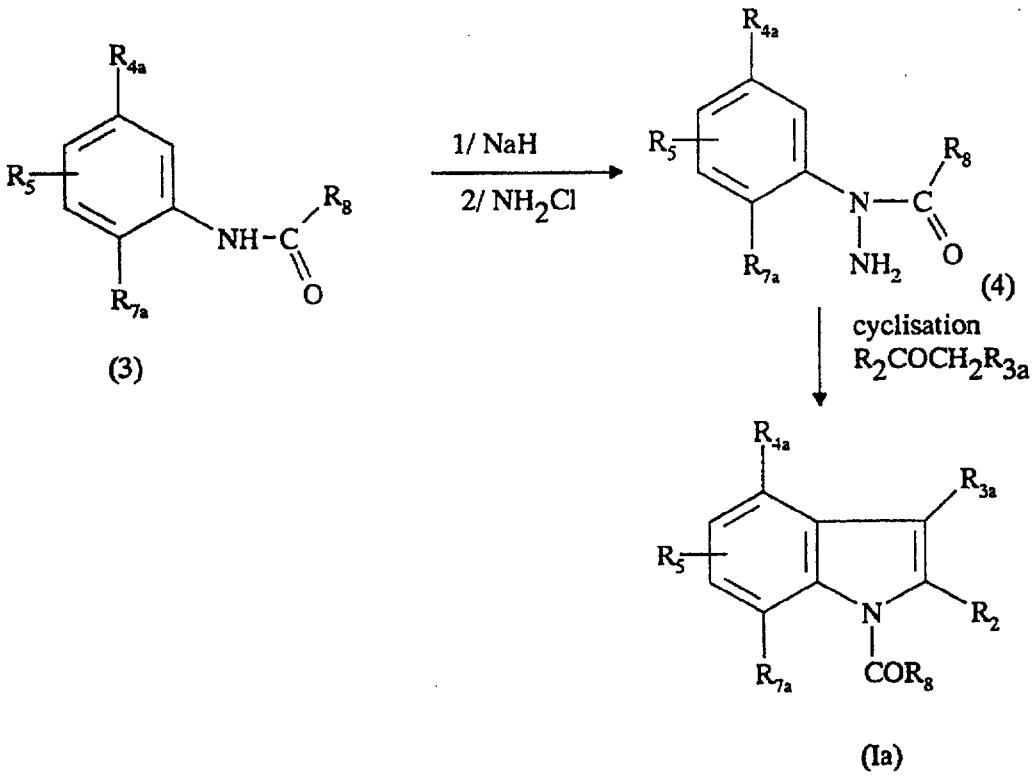
L'étape 1/ du procédé A_1 est avantageusement réalisée dans un solvant inerte, tel que par exemple l'éther éthylique ou le THF, à la température de 25° C.

L'étape 2/ du procédé A_1 est une cyclisation qui est réalisée dans les mêmes conditions que celles décrites précédemment pour l'étape 1/ du procédé A.

SCHEMA I
(PROCEDE A)



SCHEMA II
(PROCEDE A_1)



(Ia)

Les composés de formule (Ib) dans laquelle R_{1b} est un groupe choisi parmi $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$, $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ ou $-(CH_2)_nZ$ peuvent être obtenus par le procédé B/ représenté sur le schéma III ci-après.

Ce procédé, qui est décrit notamment dans le brevet US 4 581 354, consiste :

1/ à faire réagir un dérivé d'indole de formule (5), convenablement substitué en position 2 par un groupe R_2 tel que défini précédemment avec un halogénure de formule $XCH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$, $X(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ ou $X(CH_2)_nZ$ dans laquelle R_6, R_{10}, R_{11}, R'_6, R'_{11}, n et Z sont tels que définis précédemment et X représente un atome d'halogène, par exemple le chlore, le brome ou l'iode, pour former un composé de formule (6) dans laquelle R_{1b} est le groupe $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$, $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ ou $(CH_2)_nZ$;

2/ à soumettre le composé de formule (6) ainsi obtenu à une acylation avec un halogénure d'acide de formule R_8-CO-X dans laquelle X est un halogène, par exemple le chlore ou le brome et R_8 est tel que défini précédemment pour former un composé de formule (Ib).

3/ éventuellement à transformer le composé de formule (Ib) ainsi obtenu en l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

L'étape 1/ du procédé B est avantageusement réalisée en présence d'une base dans un solvant organique inerte dans les conditions de réaction.

A titre d'exemple de base, on peut utiliser un carbonate de métal alcalin, tel que le carbonate de sodium ou le carbonate de potassium, un hydrure, tel que l'hydrure de sodium ou un hydroxyde de métal alcalin, tel que l'hydroxyde de potassium. On préfère utiliser tout particulièrement l'hydroxyde de potassium.

Comme solvants, on peut utiliser par exemple le toluène, le diméthylformamide (DMF) ou le diméthylsulfoxyde (DMSO), ce dernier étant préféré. La réaction est réalisée entre 0° C et la température d'ébullition du solvant.

De façon, particulière lorsque R_{1b} représente un groupe $(CH_2)_nZ$ on peut également effectuer la réaction en présence de tris[2-(2-méthoxyéthoxy)éthyl]amine (TDA-1).

L'étape 2/ du procédé B est une acylation par réaction de Friedel et Crafts, réalisée en présence d'un acide de Lewis tel que le chlorure d'aluminium dans un solvant inerte tel que le dichloro-1,2-éthane ou le disulfure de carbone. La réaction d'acylation peut également s'effectuer en présence d'un acide de Lewis tel que le dichlorure d'éthylmagnésium dans un solvant inerte tel que le dichlorométhane selon le procédé décrit dans J. Med. Chem., 1995, 38, 3094.

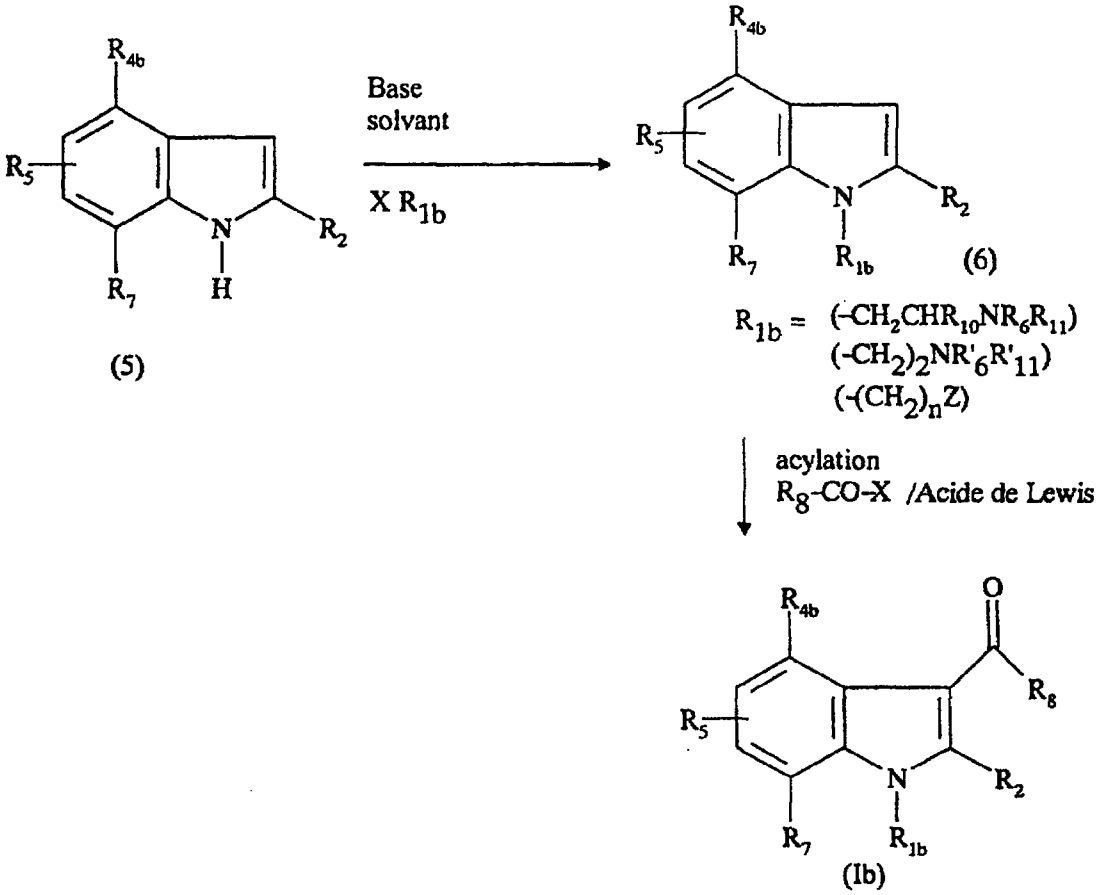
Selon une variante de l'étape 1/ du procédé B (procédé B') on peut également préparer le composé de formule (6) en suivant les trois étapes représentées sur le schéma III' ci-après. Cette variante consiste à faire réagir une aniline de formule (9) avec une cétone de formule $RSCH_2COR_2$ dans laquelle R représente un méthyle ou un phényle, en présence d'hypochlorite de *tert*-butyle (tBuOCl) selon le procédé décrit dans J. Am. Chem. Soc., 1974,96, 5495. Le composé (10) ainsi obtenu est ensuite alkylé dans des conditions analogues à celles décrites ci-dessus pour l'étape 1/ du procédé B pour obtenir le composé de formule (11). On élimine ensuite le groupe sulfuré par réaction avec le nickel de Raney ou par réaction avec l'acide 2-mercaptobenzoïque dans l'acide trifluoroacétique selon le procédé décrit dans Tetrahedron Lett., 1993, 34 (13), 2059-2062 pour obtenir le composé de formule (6).

Selon une variante également décrite dans le brevet US 4 581 354 (Procédé B_1 représenté sur la Schéma IV) on procède d'abord à une acylation du composé (5) par réaction avec un halogénure de méthylmagnésium et un halogénure d'acide de formule R_8COX dans l'éther pour former le composé (7), puis on procède à l'addition du substituant R_{1b} par réaction du composé (7) avec un halogénure XR_{1b} en présence d'une

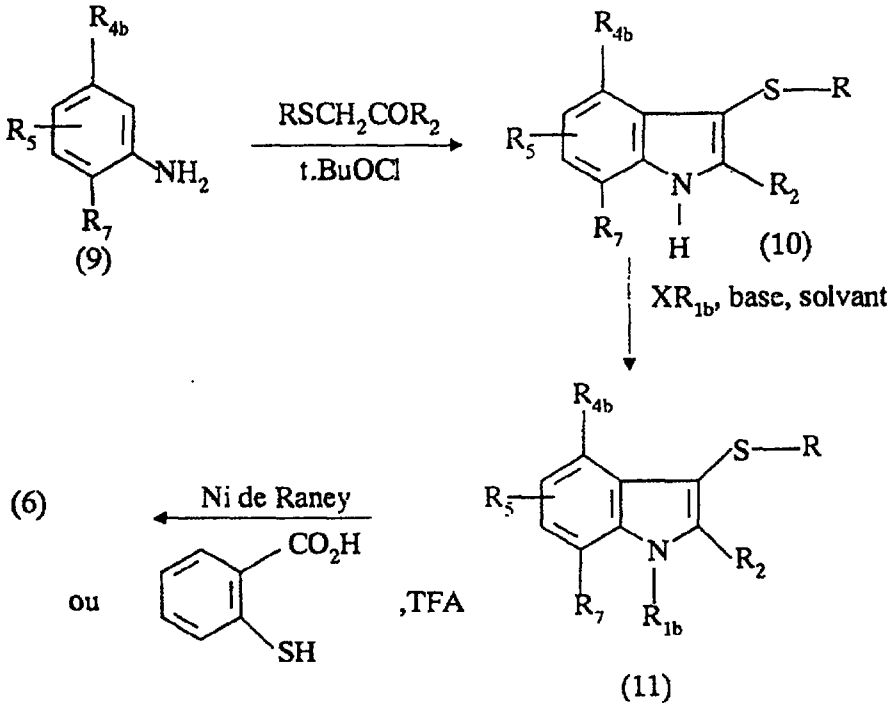
base dans des conditions analogues à celles décrites ci-dessus pour l'étape 1/ du procédé B.

Selon une autre variante décrite dans le brevet EP 0 444 451 (Procédé B_2 représenté sur le schéma V), on traite le composé (5) en utilisant une base, telle que l'hydrure de sodium ou K_2CO_3, puis on le fait réagir avec le chlorure de mésyle pour donner le composé (8). On procède alors à l'addition du substituant R_{1b} par réaction du composé (8) avec une hydroxylalkylamine de formule $R_{1b}OH$. Le composé (6), ainsi obtenu, subit en dernier lieu une acylation pour donner le composé Ib.

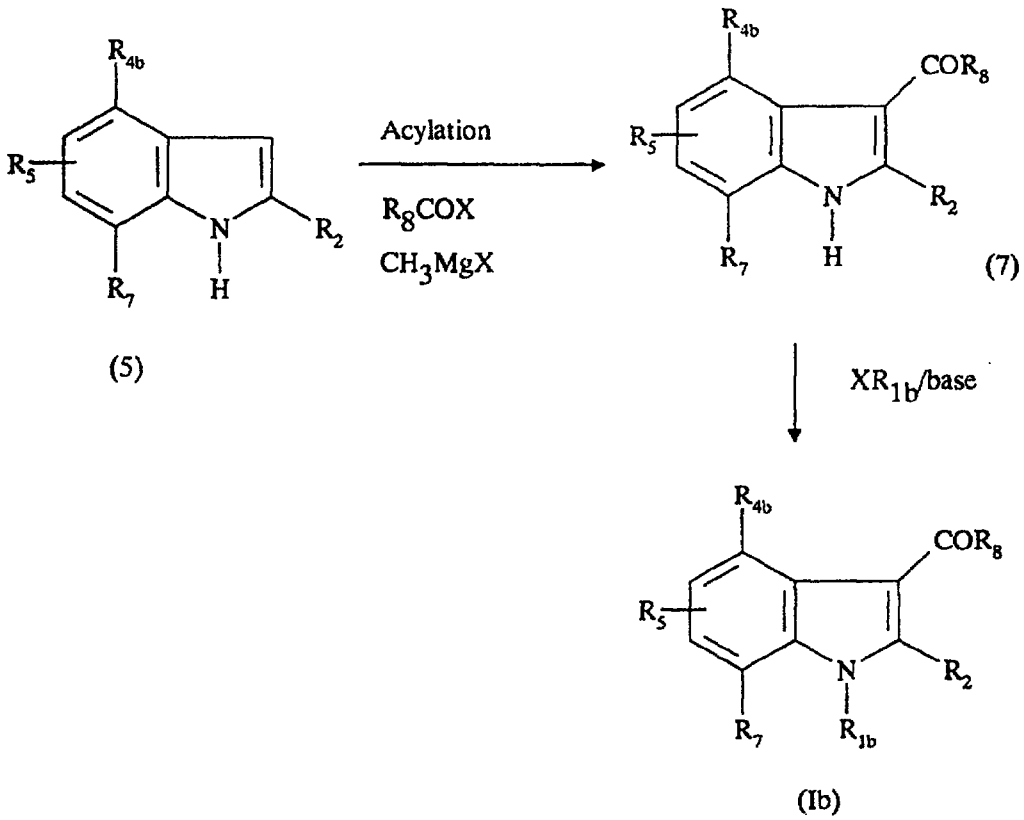
SCHEMA III
(PROCEDE B)



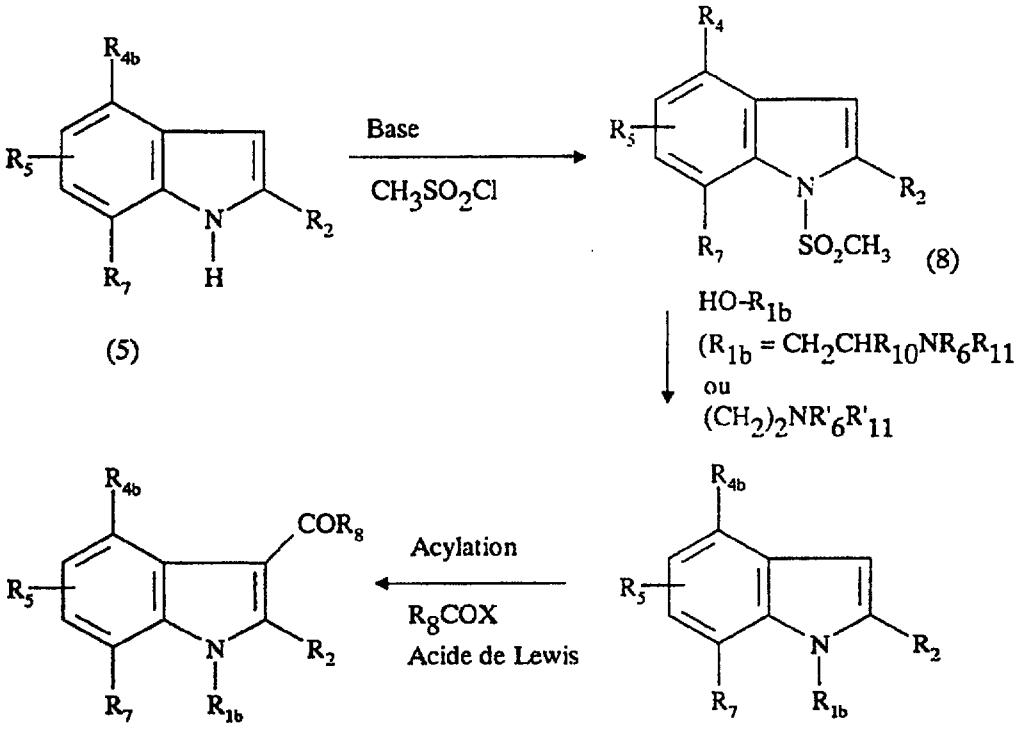
SCHEMA III'
(PROCEDE B')



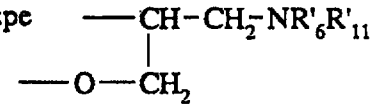
SCHEMA IV
(PROCEDE B_1)



SCHEMA V
(PROCEDE B_2)



Les composés de formule (Ib) dans laquelle R_{1b} est un groupe $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$ et R_9 forme avec R_7 un groupe $-CH_2-O$, de telle sorte que R_{1b} représente :

un groupe  peuvent être obtenus par le procédé

B_3 représenté sur le schéma VI.

Ce procédé qui est décrit notamment dans les brevets US 5 109 135 et US 4 939 138, consiste à :

1/ à chauffer un mélange du composé (1) et de carbonate de potassium avec de l'épichlorhydrine afin d'obtenir le composé (2).

2/ à faire réagir le composé (2) avec une amine appropriée de formule $HNR'_6R'_{11}$ pour donner le composé (3).

3/ à oxyder le composé (3) pour obtenir le composé (4).

4/ à réduire puis cycliser le composé (4) en présence d'un catalyseur comme le platine pour donner le composé (5).

5/ à faire réagir le composé (5) avec un nitrite de métal alcalin dans un milieu aqueux acide à une température comprise entre 0°C et 10°C pour donner le composé (6).

6/ à réduire le composé (6) obtenu par l'hydrogène en présence d'un catalyseur métallique ou par un hydrure d'aluminium de métal alcalin comme l'hydrure d'aluminium et de lithium dans un solvant inerte comme le tétrahydrofurane (THF) à une température comprise entre 0° et la température d'ébullition du solvant utilisé.

A partir du composé (7) ainsi obtenu, il existe deux voies pour préparer les composés de formule (Ib), notées voies I et II.

La voie I consiste à :

7/ à préparer le composé (8) à partir du composé (7) en utilisant la synthèse d'indole de Fisher c'est-à-dire en faisant réagir ce dernier composé avec une cétone de formule $C_6H_5SCH_2COR_2$. Cette réaction s'effectue à une température comprise entre 20 et 150° C dans un solvant organique inerte comme le méthanol en présence d'un catalyseur acide, comme l'acide sulfurique ou l'acide acétique glacial qui est généralement préféré.

8/ à éliminer le groupement thiophényle du composé (8), en chauffant ce dernier dans un solvant organique en présence de Nickel de Raney à la température de reflux du solvant organique pour obtenir le composé (9).

9/ à obtenir le produit final (Ib) en faisant réagir le composé (9) avec un halogénure d'acide de forme R_8COCl en présence d'un acide de Lewis comme le chlorure d'aluminium et dans un solvant organique inerte.

Voie II :

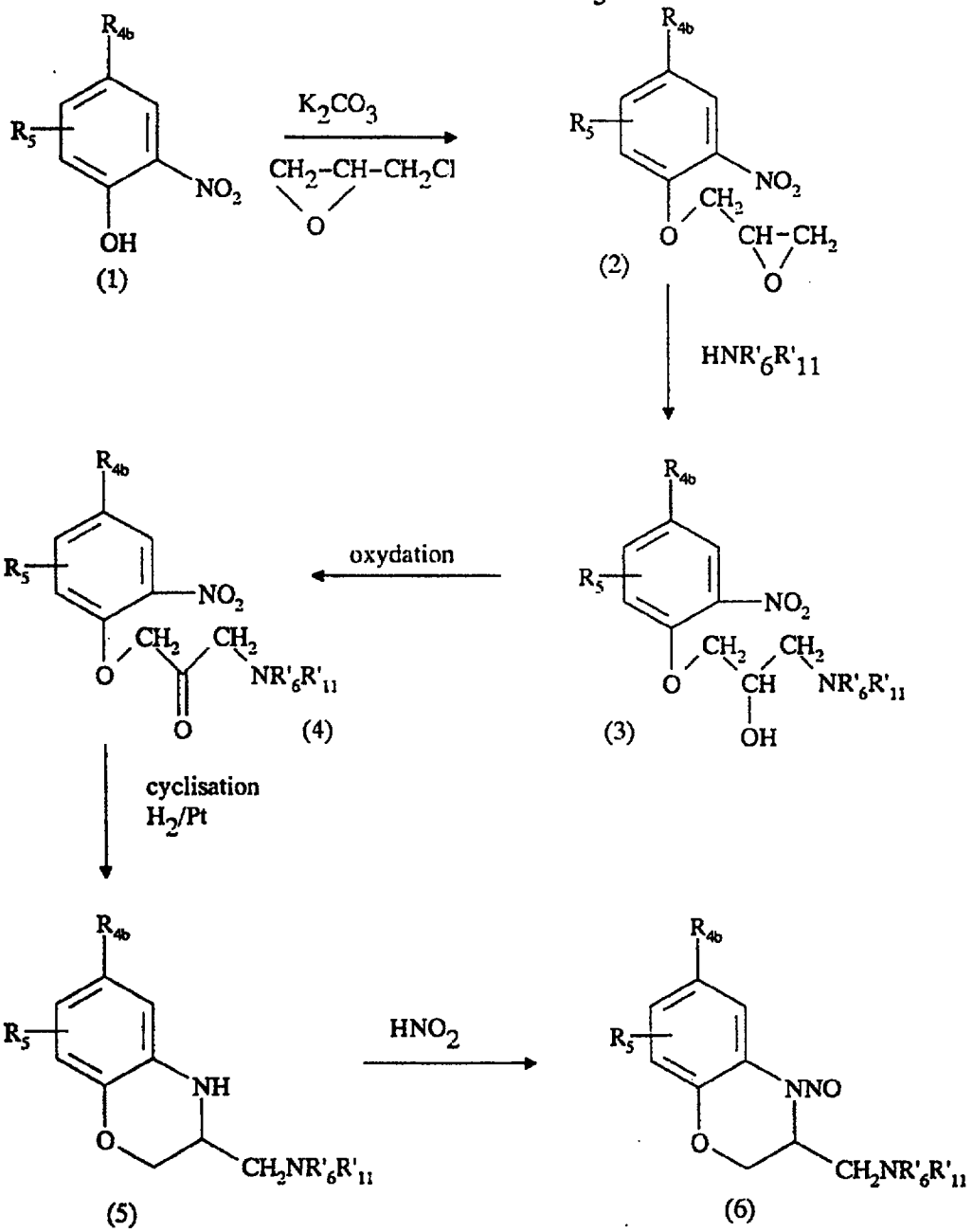
Cette voie est une façon directe de préparer le composé de formule Ib :

elle consiste à faire réagir le composé (7) avec une dicétone de formule $R_8COCH_2COR_2$ en utilisant la réaction de Fischer décrite à l'étape 7/ de la voie I.

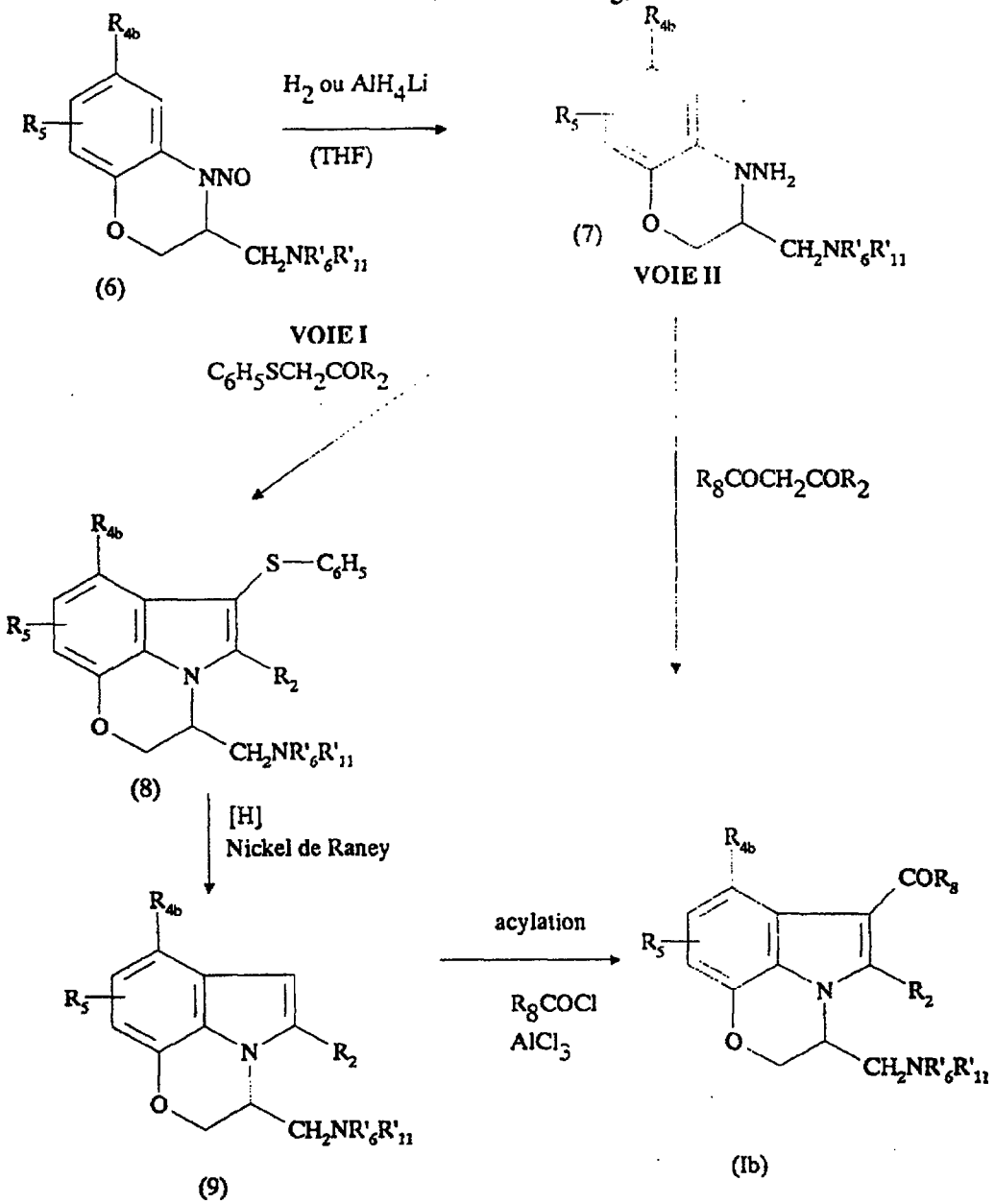
Pour obtenir le composé (Ib) sous forme optiquement pure, on effectue la résolution des énantiomères du composé (5), selon le procédé décrit dans le brevet US 4 939 138.

SCHEMA VI

PROCEDE B_3



SUITE SCHEMA VI
(PROCEDE B_3)



Les composés de formule Ib dans laquelle R_{1b} est un groupe $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$ et R_9 forme avec R_7 un groupe $-CH_2-CH_2-$ de telle sorte que R_{1b} représente un groupe $-CH(-CH_2-NR'_6R'_{11})-CH_2-CH_2-$ peuvent être obtenus par le procédé B_4 représenté sur le schéma VII.

Ce procédé consite à :

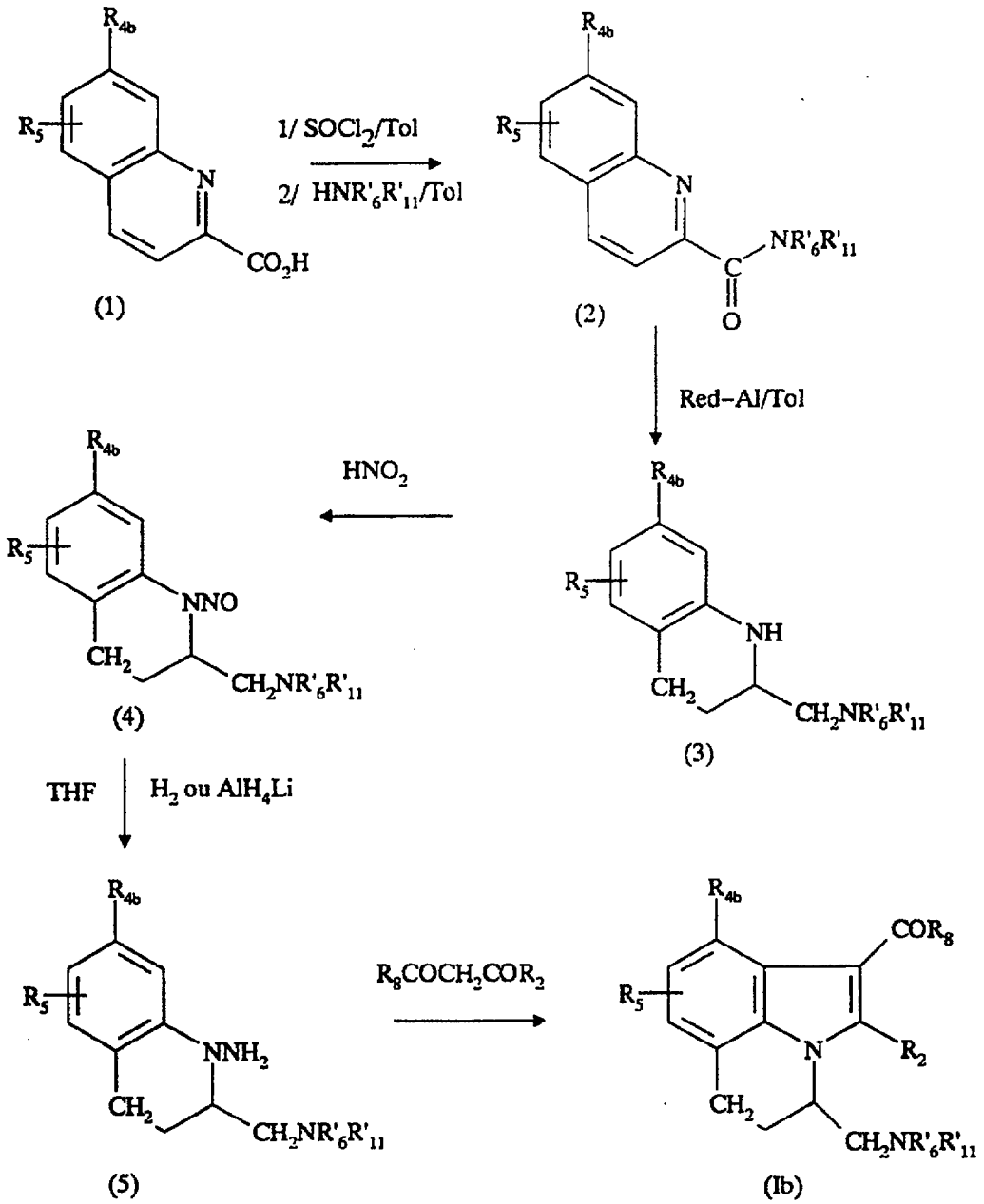
1/ faire réagir l'acide quinaldique avec le chlorure de thionyle dans le toluène, puis à ajouter au mélange un composé de formule $HNR'_6R'_{11}$ pour donner le composé (2).

2/ à réduire le composé (2) dans le toluène en présence d'un catalyseur Red. Al pour donner le composé (3), puis,

3/ à traiter le composé (3) comme dans le procédé précédent B_3 (étape 5 et suivantes) pour obtenir le composé de formule Ib.

Les deux premières étapes du procédé B_4 sont décrites par Stanton et al (J. Med. Chem. (1983), 26, 986-989).

SCHEMA VII
(PROCEDE B_4)



Les composés de formule (Ic) dans laquelle R_{1c} représente un groupe $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$, $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ ou $-(CH_2)_nZ$ et R_{2c} et R_{3c} sont l'hydrogène, peuvent être obtenus par le procédé C (schéma VIII).

Ce procédé, qui est décrit notamment dans les brevets US 4 840 950 et EP 0 278 265, consiste :

1/ à faire réagir un halogénure de 2-méthyl-3-nitrobenzoyle de formule (1) avec un composé de formule R_8H dans laquelle R_8 est défini tel que précédemment, pour former un composé de formule (2),

2/ à faire réagir le composé de formule (2) ainsi obtenu avec le diméthyl acétal de diméthyl formamide pour donner le composé (3).

3/ à cycliser le composé de formule (3) ainsi obtenu pour former un composé de formule (4).

4/ à faire réagir le composé (4) ainsi obtenu avec un composé halogéné de formule XR_{1c} dans laquelle R_{1c} est tel que défini précédemment pour former le composé de formule (5).

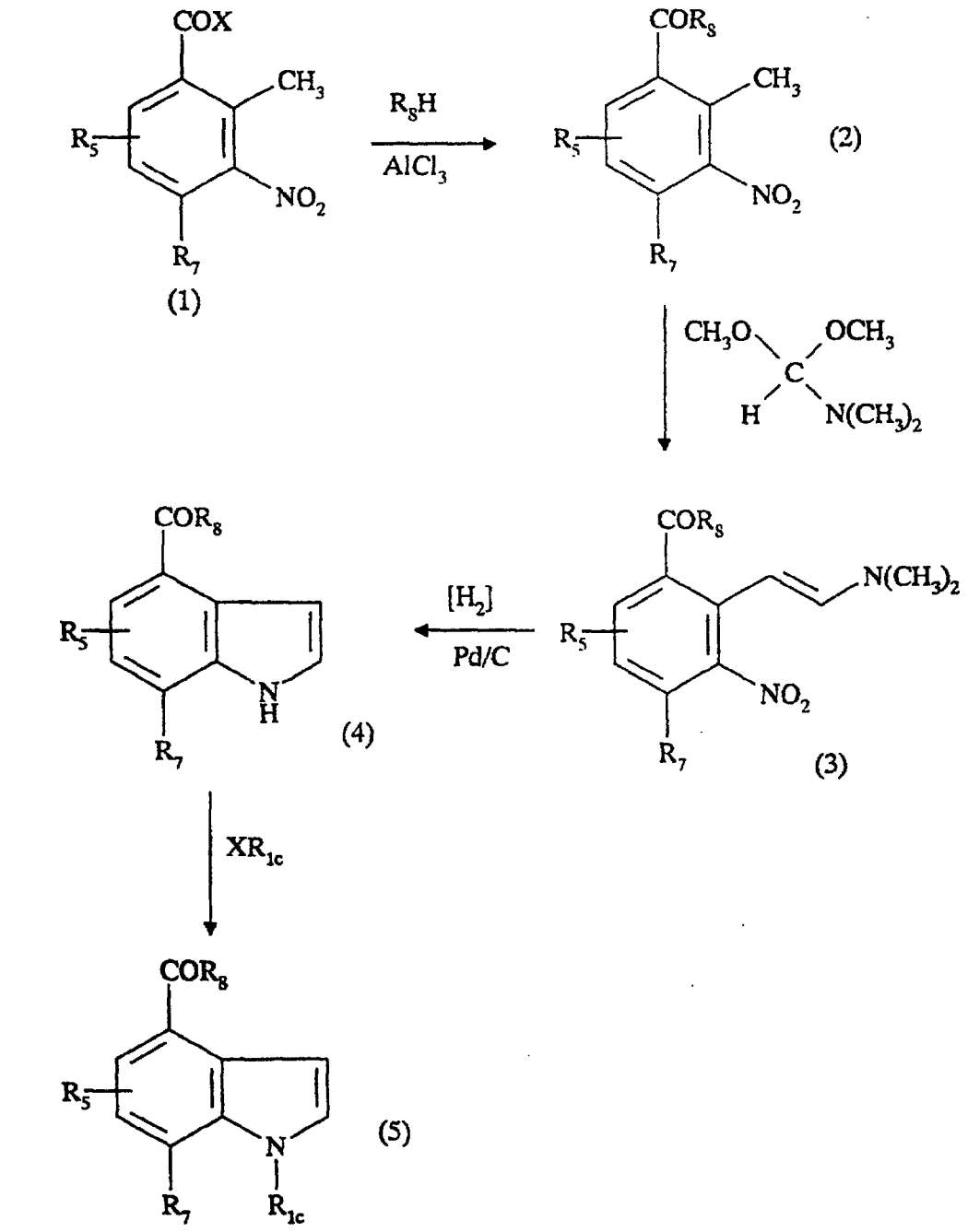
L'étape 1 du procédé C est une réaction de Friedel-Crafts qui est réalisée dans un solvant organique inerte tel que le dichlorure de méthylène en présence de chlorure d'aluminium. Il est préférable d'apporter les réactifs ensemble à température ambiante puis de chauffer le mélange jusqu'au point d'ébullition du solvant.

L'étape 2 du procédé C est effectuée préférentiellement par chauffage sous reflux d'une solution de composé de formule (2) avec un excès de 2 à 4 moles de diméthyl acétal/diméthyl formamide dans un solvant organique inerte tel que le diméthylformamide ou le dioxane.

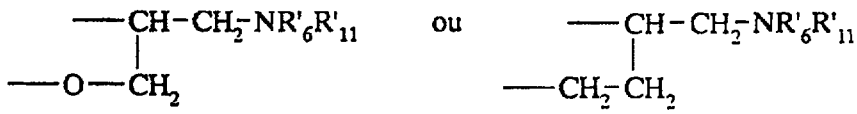
L'étape 3 du procédé C est une réaction de cyclisation du composé (3) qui est avantageusement réalisée dans un solvant organique inerte tel que l'acétate d'éthyle ou l'éthanol à température ambiante. La réaction est effectuée sous une pression en hydrogène de 50 à 100 p.s.i.g.. Les catalyseurs généralement utilisés pour ce type de réaction sont le Nickel de Raney et le palladium sur charbon.

L'étape 4 du procédé C fait réagir le composé (4) avec le composé XR_{1c} approprié en présence d'une base forte, telle qu'un hydrure de sodium. La réaction est avantageusement effectuée dans un solvant organique inerte tel que le DMF à une température comprise entre la température ambiante et la température d'ébullition du solvant utilisé.

SCHEMA VIII
(PROCEDE C)



Les composés de formules Ib et Ic, respectivement indoles acylés en position 3 et en position 4 dans lesquelles R_{1b} et R_{1c} représentent le groupe $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$, R_7 et R_9 forment un groupe $-Y-CH_2-$ dans lequel Y est O ou $-CH_2-$ de telle sorte que R_{1b} et R_{1c} représente :



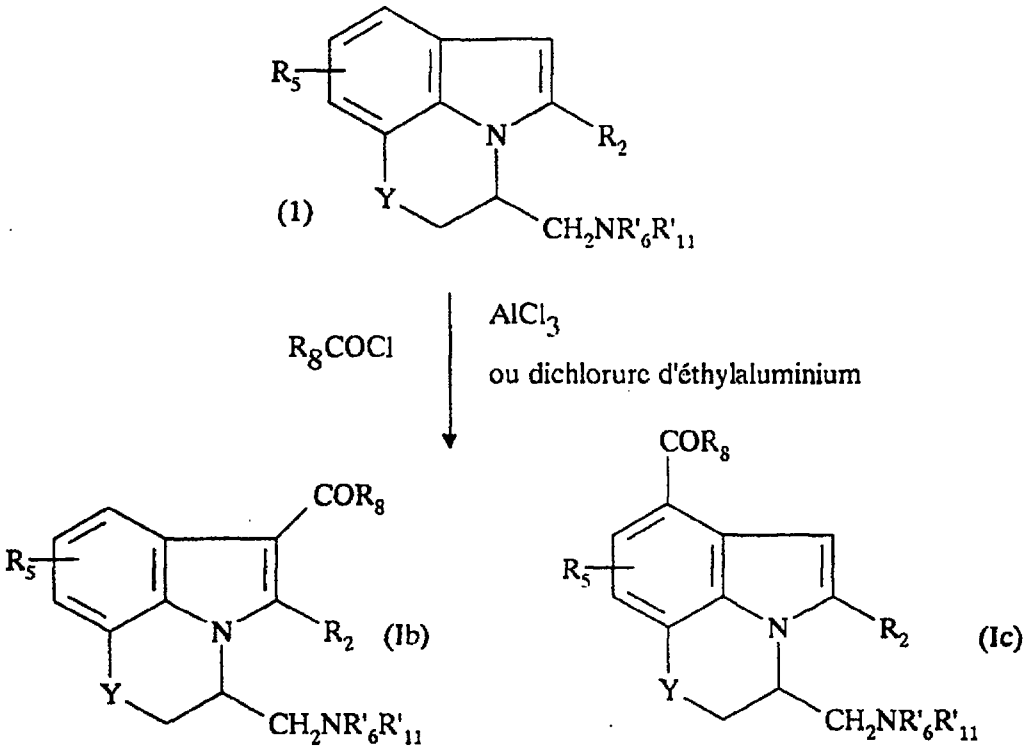
peuvent être obtenus par le procédé C_1 schéma IX.

Ce procédé consiste à acyler le composé (1) avec un halogénure d'acide R_8COCl en présence d'un acide de Lewis comme le chlorure d'aluminium en excès ou le dichlorure d'éthylaluminium. On obtient les indoles acylés en position 3 et 4 qui sont ensuite séparés.

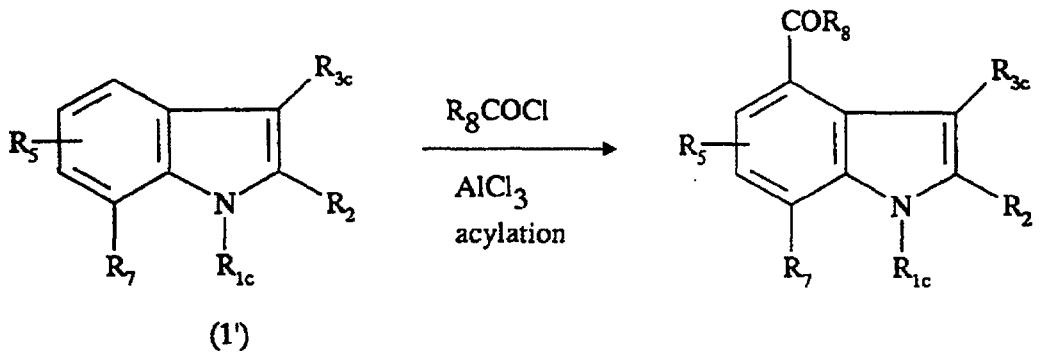
Les composés de formule (Ic) dans laquelle R_{3c} est un (C_1-C_4)alkyle peuvent être obtenus par le procédé C_2 schéma X qui consiste à acyler les composés de formule (1') en utilisant les conditions opératoires du procédé B de façon modérée.

Le procédé C_1 pour lequel Y est O est décrit dans le brevet US 4 939 138.

SCHEMA IX
(PROCEDE C_1)



SCHEMA X
(PROCEDE C_2)



Les composés de formule (I') peuvent être obtenus par le procédé D représenté sur le schéma XI.

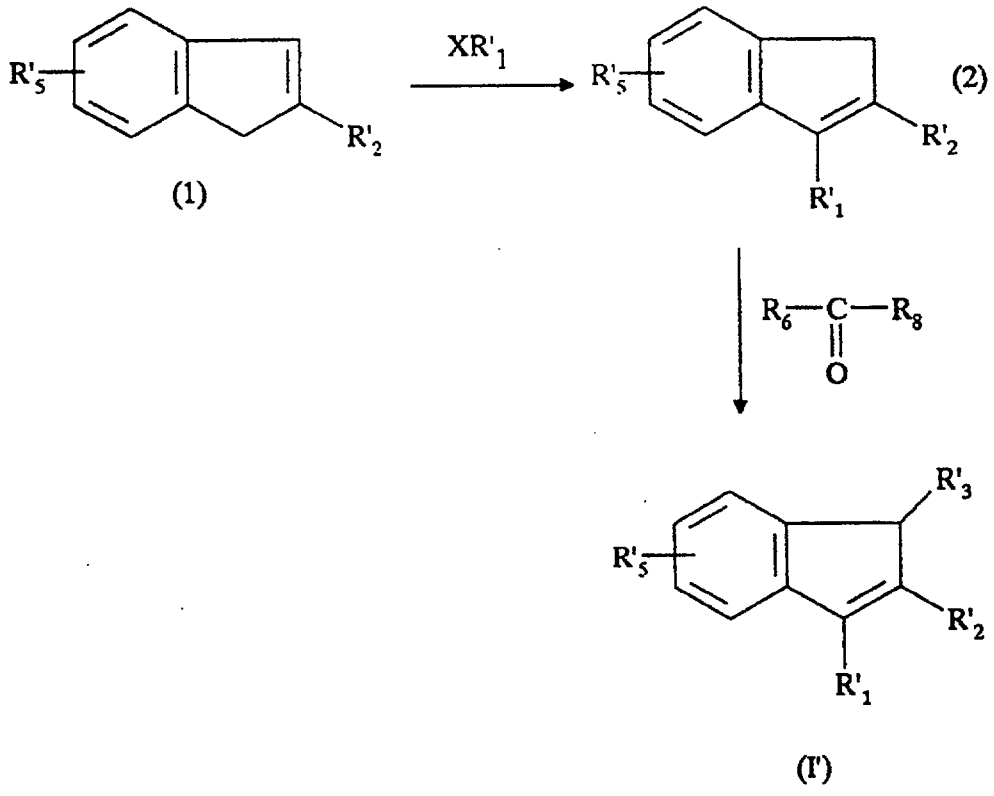
Ce procédé, qui est décrit notamment dans le brevet US 5 292 736, consiste :

1/ à traiter un indène de formule (1) avec une base forte telle que le n–butyllithium sous atmosphère inerte et dans un solvant inerte à une température comprise entre la température ambiante et la température d'ébullition du solvant, puis à faire réagir le composé obtenu avec un halogénure approprié de formule XR'_1, en proportion équimolaire, à une température comprise entre 0° C et la température d'ébullition du mélange et sous une atmosphère inerte pour donner le composé (2).

2/ à traiter le composé (2) par une base forte telle que le méthylate de sodium puis à faire réagir ledit composé avec une cétone ou un aldhéhyde appropriée de formule R_6CR_8 (=O) pour donner le composé (I'). Cette réaction est menée avantageusement dans un solvant inerte à une température comprise entre la température ambiante et la température d'ébullition du solvant utilisé.

SCHEMA XI

(PROCEDE D)



* $R'_3 = =CR_6R_8$

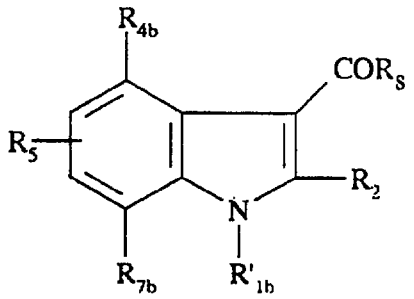
* $R'_1 = CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ ou $(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$

Les énantiomères des composés de formules (I) et (I') peuvent être obtenus selon les procédés classiques bien connus de l'homme de l'art.

Parmi les composés de formules (I) et (I') décrits ci-dessus, les composés de formules (Ia) et (Ic) tels que définis précédemment ainsi que les composés de formules (Ib_1) et (Ib_2), (Ib_3) et (I'a) ci-après sont nouveaux et constituent un autre objet de l'invention :

Ces composés sont :

A/ les composés de formule (Ib_1) :



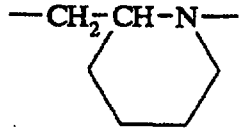
(Ib_1)

dans laquelle :

- R'_{1b} représente un groupe de formule $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ ou $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$;
- R_{4b} représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$ ou un (C_1-C_4)alkylthio ;
- R_{7b} représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$ ou un (C_1-C_4)alkylthio ;
- R_2, R_5, R_6, R'_6, R_8, R_{10}, R_{11} et R'_{11} étant tels que définis précédemment pour les composés de formule (I)

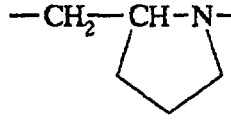
à la condition que :

1/ lorsque $CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ représente le groupe



; R_{4b}, R_5 et R_{7b} sont l'hydrogène et R_2 est l'hydrogène ou le groupe méthyle, alors R_8 est différent du groupe 1-naphtyle ;

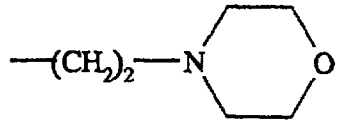
2/ lorsque $CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ représente le groupe



; R_{4b}, R_5 et R_{7b} sont l'hydrogène et

R_2 est le méthyle, alors R_8 est différent du groupe 1-naphtyle ;

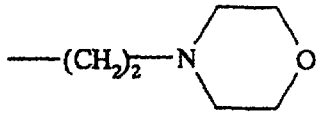
3/ lorsque $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ représente le groupe



, R_{7b} est le groupe méthoxy et R_2 est le méthyle,

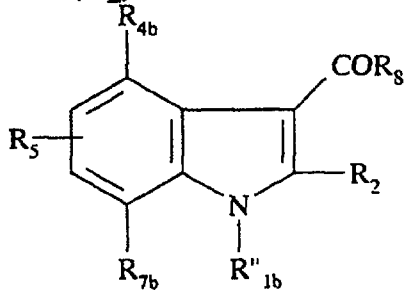
R_{4b} et R_5 sont l'hydrogène alors R_8 est différent du groupe 1-naphtyle ;

4/ lorsque $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ est le groupe



, R_2, R_{4b}, R_5 et R_{7b} sont l'hydrogène alors R_8 est différent du groupe 1-(4-bromo-naphtyl).

B/ les composés de formule (Ib_2) :



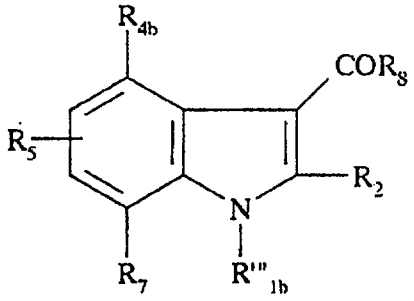
(Ib_2)

dans laquelle :

- R''_{1b} représente le groupe $-(CH_2)_nZ$;
- R_{4b} représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$ ou un (C_1-C_4)alkylthio ;
- R_{7b} représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$ ou un (C_1-C_4)alkylthio ;
- R_2, R_5, R_6, R'_6, R_8, R_{10}, R_{11} et R'_{11} étant tels que définis précédemment pour les composés de formule (I),

à condition que lorsque Z est le brome, n est 3 ou 4, R_{4b}, R_5 et R_{7b} sont l'hydrogène et R_2 est un groupe méthyle alors R_8 est différent des groupes 1-napthyle et 4-méthoxyphényle.

- C/ les composés de formule (Ib_3) :

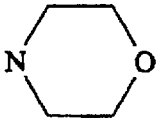


(Ib$_3$)

dans laquelle :

- R'''$_{1b}$ représente un groupe de formule $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$;
- R_{4b} représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$ ou un (C_1-C_4)alkylthio ;
- R_2, R_5, R_6, R'_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} et R'_{11} étant tels que définis précédemment pour les composés de formule (I),

à la condition que lorsque $NR'_6R'_{11}$ représente le groupe

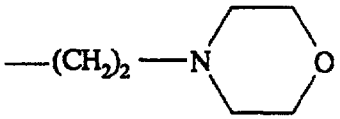


,Y est l'oxygène et R_2 est le groupe méthyle,

R_{4b} et R_5 sont l'hydrogène, alors R_8 est différent des groupes 1-naphtyle, 1-(4-bromonaphtyle), 1-(5,7-dibromo)naphtyle.

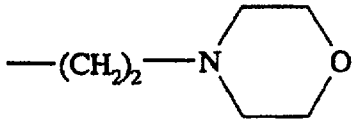
D/ Les composés de formule (I'a) sont les composés de formule (I') tels que définis précédemment ; à la condition que :

1/ lorsque R'_1 représente le groupe :



et R'_2 R'_5 et R_6 sont l'hydrogène alors R_8 est différent des groupes 1-(4-méthoxy)naphtyle, 1-(4-hydroxy)naphtyle et 9-anthryle,

2/ lorsque R'_1 représente le groupe :



et R'_2 est le méthyle R'_5 et R_6 sont l'hydrogène alors R_8 est différent des groupes 1-naphtyle et 1-(4-méthoxy)naphtyle.

Parmi ces composés, ceux qui sont particulièrement préférés sont les composés ci-après :

* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-fluoro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;
* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-chloro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;
* le 1-n-pentyl-2-méthyl-3-(4-chloro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;

* le méthanesulfonate de (-)-3-(4-morpholinylméthyl)-5-méthyl-7-(5,7-dibromo naphtylcarbonyl)-2,3-dihydropyrrolo[1,2,3,-de]-1,4-benzoxazine ;
* le méthanesulfonate de (+) (2-méthyl-4-(4-morpholinylméthyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1, ij]quinolin-1-yl)naphtalen-1-yl-méthanone ;
* le méthanesulfonate de 1-(1-naphtylcarbonyl)-3-(2-(4-morpholinyl)éthyl)indole ;
* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;
* le 1-n-pentyl-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;
* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(1-naphtylcarbonyl-7-(trifluorométhyl) indole ;
* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-(trifluorométhyl)indole ;
* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-fluoroindole ;
* le 1-n-pentyl-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-fluoroindole ;
* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2,7-diméthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)indole.

Les composés utiles pour la préparation de médicaments selon l'invention sont généralement administrés en unité de dosage. Lesdites unités de dosage sont de préférence formulées dans des compositions pharmaceutiques dans lesquelles le principe actif est mélangé avec un excipient pharmaceutique.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant, en tant que principe actif, un composé de formule (I) ou (I') ayant une affinité élevée pour le récepteur CB_2 humain, caractérisée par une constante d'inhibition Ki inférieure ou égale à 10 nM dans les études de fixation du ligand : tout particulièrement la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant, en tant que principe actif, un composé de formule (Ia), (Ib_1), (Ib_2), (Ib_3), (Ic) ou (I'a).

Les composés de formule (I) ou (I') et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés à des doses journalières de 0,1 à 100 mg par kilo de poids corporel du mammifère à traiter, préférentiellement à des doses journalières de 0,2 à 50 mg/kg. Chez l'être humain, la dose peut varier de préférence de 0,5 à 1 000 mg par jour, plus particulièrement de 1 à 500 mg selon l'âge du sujet à traiter ou le type de traitement : prophylactique ou curatif.

Les maladies pour le traitement desquelles les composés et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés, sont par exemple les maladies autoimmunes, les maladies infectieuses, les maladies allergiques. Plus particulièrement

on peut citer, les maladies autoimmunes suivantes : lupus érythémateux disséminé, les maladies du tissu conjonctif ou connectivites, le syndrome de Sjögren's, la spondylarthrite ankylosante, l'arthrite réactive, la spondylarthrite indifférenciée, la maladie de Behcet's, les anémies autoimmunes hémolytiques. Les maladies allergiques à traiter peuvent être du type hypersensibilité immédiate ou asthme, par exemple. De même les composés et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés pour traiter les vascularites, les infections parasitaires, l'amylose, les maladies affectant la lignée plasmocytaire.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale, ou par inhalation, les principes actifs peuvent être administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées peuvent être choisies en fonction des maladies à traiter ; elles comprennent les formes par voie orale, telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration par inhalation, les formes d'administration sublinguale et buccale, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intraoculaire et les formes d'administration rectale. Les formes d'administration par voie orale, intraveineuse ou par inhalation sont préférées.

Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange le principe actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose ou d'autres matières appropriées ou encore les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant le principe actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'élixir peut contenir le principe actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptique, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir le principe actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

Pour une administration parentérale, intranasale ou intraoculaire, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

Pour une administration par inhalation on utilise un aérosol contenant par exemple du trioléate de sorbitane ou de l'acide oléique ainsi que du trichlorofluorométhane, du dichlorofluorométhane, du dichlorotétrafluoroéthane ou tout autre gaz propulseur biologiquement compatible.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Dans chaque unité de dosage le principe actif de formule (I) ou (I') est présent dans les quantités adaptées aux doses journalières envisagées. En général chaque unité de dosage est convenablement ajustée selon le dosage et le type d'administration prévu, par exemple comprimés, gélules et similaires, sachets, ampoules, sirops et similaires, gouttes de façon à ce qu'une telle unité de dosage contienne de 0,5 à 1 000 mg de principe actif, avantageusement de 1 à 500 mg, de préférence de 1 à 200 mg devant être administrés une à quatre fois par jour.

Les compositions susdites peuvent également renfermer d'autres produits actifs utiles pour la thérapeutique souhaitée tels que, par exemple, des corticostéroïdes et des β2 agonistes.

Grâce à leur très forte affinité pour le récepteur CB_2 humain et à leur grande sélectivité, les composés selon l'invention pourront être utilisés, sous forme radiomarquée comme réactifs de laboratoire.

Par exemple, ils permettent d'effectuer la caractérisation, l'identification et la localisation du récepteur CB_2 humain dans des coupes de tissus, ou du récepteur CB_2 chez l'animal entier par autoradiographie.

Les composés selon l'invention permettent également d'effectuer le tri ou screening des molécules en fonction de leur affinité pour le récepteur CB_2 humain. On opère alors par une réaction de déplacement du ligand radiomarqué, objet de la présente invention, de son récepteur CB_2 humain.

Des exemples de composés appropriés aux fins de l'invention sont les composés décrits dans les exemples 1 à 13 ci-après ainsi que les composés figurant dans les tableaux 1 à 6, les composés des exemples 1 à 13 étant également répertoriés dans ces tableaux.

Dans les exemples qui vont suivre, les abréviations suivantes sont utilisées :

TA : température ambiante

F : point de fusion

Pd/C : Palladium sur charbon

Pt : Platine

DCM : dichlorométhane

THF : tétrahydrofurane

DMF : diméthylformamide

DMSO : diméthylsulfoxyde

AcOEt : acétate d'éthyle

MeOH : méthanol

Me : méthyle

iPr : isopropyle

Bu : n-butyle

HCl : acide chlorhydrique

TFA : acide trifluoroacétique

NaCl : chlorure de sodium

NaH : hydrure de sodium

$SOCl_2$: chlorure de thionyle

$AlCl_3$: chlorure d'aluminium

KOH : potasse

TDA-1 : tris[2-(2-méthoxyéthoxy)éthyl]amine

Red-Al : hydrure de bis(2-méthoxyéthoxy)aluminium sodium

$MgSO_4$: sulfate de magnésium

$LiAlH_4$: hydrure d'aluminium et de lithium

NaOH : soude

NH_4Cl : chlorure d'ammonium

éther iso : éther diisopropylique

éther : éther diéthylique

Na_2CO_3 : carbonate de sodium.

K_2CO_3 : carbonate de potassium.

 : épichlorhydrine

s : singulet

t : triplet

m : multiplet

EXEMPLE 1 :

1-(2-(4-Morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-fluoro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole :

A/ 2-Méthyl-3-(4-fluoro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole :

On ajoute goutte à goutte une solution de 1,02 g de 2-méthyl-7-méthoxyindole dans 5 ml d'éther à une solution de 2,60 ml de bromure de méthylmagnésium 3,0 M dans l'éther. On dilue dans 6 ml d'éther et on refroidit à 0°C.

Le mélange est agité pendant 1 heure à température ambiante puis refroidi à 0°C. On ajoute goutte à goutte une suspension de chlorure d'acide 4-fluoro 1-naphtoïque dans une solution composée de 6 ml d'éther et de 4 ml de THF au mélange obtenu précédemment.

Le mélange est ensuite agité pendant 16 heures à température ambiante puis 2 heures à reflux.

On procède après à une hydrolyse par 50 ml d'eau glacée à laquelle on a ajouté 50 ml d'une solution saturée de NH_4Cl.

Les solvants sont évaporés sous vide et la phase aqueuse est extraite au DCM puis lavée à l'eau. On sèche sur du $MgSO_4$.

Les solvant sont évaporés puis on purifie le produit obtenu par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant du CH_2Cl_2.

On obtient 0,48 g du produit du titre (F = 170°C).

B/ 1-(2-(4-Morpholinyl)ethyl)-2-méthyl-3-(4-fluoro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole :

On ajoute 0,28 g d'hydrure de sodium (à 60 % dans l'huile) à une solution de 0,67 g du produit obtenu en A/ dans 7 ml de DMF. Le mélange est ensuite agité pendant 10 min. à température ambiante.

On ajoute à ce mélange une suspension de chlorhydrate de 4-(2-chloroethyl)morpholine dans 3 ml de DMF.

Le mélange est chauffé pendant 16 heures à 100°C puis versé dans 100 ml d'une solution saturée de NH_4Cl à 0°C. On extrait au DCM, on lave à l'eau, sèche sur du $MgSO_4$.

Les solvants sont évaporés puis on purifie par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange d'AcOEt et de toluène (gradient : 1 : 1 à 6 : 4) et on obtient 0,43 g du composé du titre (F = 175°C).

EXEMPLE 2 :

1-(2-(4-Morpholinyl)ethyl)-2-méthyl-3-(4-chloro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole :

A/ 2-Méthyl-3-(4-chloro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole :

On procède comme précédemment (Exemple 1, étape A/) mais en utilisant comme chlorure d'acide une suspension de chlorure d'acide 4-chloro-1-naphtoïque pour former l'indole ci-dessus (F = 184°C).

B/ 1-(2-(4-Morpholinyl)ethyl)-2-méthyl-3-(4-chloro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole :

On procède comme précédemment (EXEMPLE 1, étape B/) en utilisant comme produit de départ le produit obtenu à l'étape A/ ci-dessus pour former le composé du titre (F = 149°C).

EXEMPLE 3 :

1-n-Pentyl-2-méthyl-3-(4-chloro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole :

On ajoute 0,13 g de NaH (à 60 % dans l'huile) à une solution de 0,77 g de l'indole préparé à l'étape A/ de l'exemple 2 dans 10 ml de DMF.

On agite pendant 10 min. puis on ajoute 0,43 ml de 1-iodopentane et on chauffe le mélange à 100°C pendant 16 heures.

Le mélange est ensuite versé dans 100 ml d'une solution saturée de NH_4Cl à 0°C et extrait à l'acétate d'éthyle.

La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur $MgSO_4$ puis purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant = toluène). Le produit cristallise dans un mélange DCM/iPr_2O, F = 112°C.

On obtient 0,34 g du produit du titre. (F = 112°C).

EXEMPLE 4 :

Méthanesulfonate de (-)-3-(4-morpholinylméthyl)-5-méthyl-7-(5,7-dibromonaphtylcarbonyl)-2,3-dihydropyrrolo[1,2,3 -de]-1,4-benzoxazine :

On ajoute goutte à goutte 20 ml de chlorure d'éthylaluminium à une solution de 4,09 g de (+) -3-(4-morpholinylméthyl)-5-méthyl-2,3-dihydropyrrolol-[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine (obtenu comme dans la préparation 5B du brevet US 4 939 138) et de 5,19 g de chlorure d'acide 5,7-dibromo-1-naphtoïque dans 100 ml de DCM, refroidie à 10°C. Le mélange est ensuite agité pendant 30 min. à 10°C puis versé dans 100 ml d'eau glacée basifiée par une solution de soude à 35 %. On extrait au DCM, lave à l'eau, sèche sur $MgSO_4$ et évapore les solvants. On obtient après purification, par chromatographie sur gel de silice (éluant éther/hexane 70 : 30). 1,00 g d'un produit moins polaire que l'on dissout dans un minimum d'acétonitrile. On ajoute 2 g d'acide méthane sulfonique

préalablement dissout dans 1 ml d'éther. Les cristaux qui sont obtenus sont filtrés puis recristallisés dans un mélange $CHCl_3$/MeOH pour donner finalement 0,37 g du produit du titre ($[\alpha]_D$ = 82,6° (1%, DMF) ; F = 258°C).

EXEMPLE 5 :

Méthanesulfonate de (+) (2-Méthyl-4-(4-morpholinylméthyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-yl)-naphtalen-1-yl-méthanone :

A/ 2-(4-Morpholinylcarbonyl)quinoline :

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit dans J. Med. Chem, 26, 986 (1983) en utilisant comme produit de départ l'acide quinaldique.

(F = 105°C).

B/ (+) 2-(4-Morpholinylméthyl)-1,2,3,4-tétrahydroquinoline :

On ajoute goutte à goutte 101 ml d'une solution de Red-Al 3,4 M dans du toluène à une solution de 16,56 g de l'amide obtenue précédemment dissoute dans 350 ml de toluène.

On chauffe ensuite le mélange à reflux pendant 16 heures. Après refroidissement dans un bain de glace, on ajoute au mélange 250 ml d'une solution demi-saturée de sel de Rochelle (tartrate de sodium et de potassium) puis on agite encore pendant 30 min.

On extrait à l'éther, lave à l'eau, sèche sur $MgSO_4$ et évapore les solvants.

Après cristallisation dans l'éthanol, on obtient 11,76 g d'un solide jaune que l'on résoud à l'acide dibenzoyl tartrique comme décrit dans le brevet US 5 109 135.

(F = 88°C ; $[\alpha]_D$ = + 99° (1%, DMF)).

C/ 1-Amino-2-(4-morpholinylmethyl)-1,2,3,4 tétrahydroquinoline :

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit dans le brevet US 5 109 135 (préparations 2 et 3) en partant de l'amine obtenue à l'étape précédente. On utilise ce produit sans purification dans l'étape suivante.

D/ Méthanesulfonate de (+) (2-Méthyl-4-(4-morpholinylméthyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-yl)-naphtalen-1-yl-méthanone :

Ce composé est préparé par réaction de l'hydrazine précédente avec la 4-(1-naphtyl)-2,4 butanedione selon le mode opératoire décrit dans le brevet US 5 109 135 (Exemple 2) suivie d'une salification par l'acide méthane sulfonique dans l'éther et d'une cristalissation dans l'éthanol. ($[\alpha_D]$ = + 11,7° (1%, DMF) ; F = 250°C).

EXEMPLE 6 :

Méthanesulfonate de 1-(1-naphtylcarbonyl)-3-(2-(4 morpholinyl)ethyl)indole :

Ce composé est préparé par réaction du 3-[2-(4 morpholinyl)éthyl]indole (DL. Nelson et al., Adv. Biochem. Psychopharmacol (1993), 37, 337) avec le chlorure de l'acide 1-naphtylcarboxylique en présence de NaH dans le DMF selon le mode opératoire décrit dans le brevet NL 73 08094 (exemple 1), (F = 187°C).

EXEMPLE 7

1-(2-(4-Morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole.

A) 2-Méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole.

On refroidit à 0°C une solution de 14,7 ml de bromure de méthylmagnésium 3M dans l'éther diluée dans 30 ml d'éther et ajoute goutte à goutte une solution de 5,6 g de 2-méthyl-7-méthoxyindole dans 25 ml d'éther puis on laisse 1 heure sous agitation à TA. On ajoute ensuite une solution de 12,3 g de chlorure de l'acide 4-bromo-1-naphtoïque dans 28 ml d'éther et 19 ml de THF, chauffe à reflux pendant 1 heure et laisse 16 heures sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel sur 350 ml d'eau glacée, ajoute 40 g de NH_4Cl et concentre sous vide les solvants. On extrait la phase aqueuse à l'éther, lave la phase organique par 50 ml d'une solution saturée de NH_4Cl, par 100 ml d'une solution saturée de NaCl, sèche sur $MgSO_4$ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant au DCM. On obtient 2 g du produit attendu après recristallisation dans le toluène.

B) 1-(2-(4-Morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape B de l'EXEMPLE 1 à partir de 0,8 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,28 g de NaH à 60 % dans l'huile, 7 ml de DMF et une suspension de 0,64 g de chlorhydrate de 4-(2-chloroéthyl)morpholine dans 5 ml de DMF. On obtient 0,86 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther iso, (F = 123-125°C).

EXEMPLE 8

1-n-Pentyl-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole.

On chauffe à 90°C pendant 2 heures un mélange de 0,46 g du composé obtenu à l'étape A de l'EXEMPLE 7, 0,49 g de 1-iodopentane, 0,16 g de TDA-1 et 0,16 g de KOH broyée dans 7 ml de toluène. On verse le mélange réactionnel dans 20 ml d'eau, après décantation on lave la phase organique par une solution d'HCl à 10 %, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur $MgSO_4$ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/toluène (50/50 ; v/v). On obtient 0,5 g du produit attendu (F = 114,5°C).

EXEMPLE 9

1-(2-(4-Morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(1-naphtylcarbonyl)-7-(trifluorométhyl) indole.

A) 2-Méthyl-3-(méthylthio)-7-(trifluorométhyl)indole.

On refroidit à −65°C sous atmosphère d'azote une solution de 15 g de 2-(trifluorométhyl)aniline dans 300 ml de DCM, ajoute goutte à goutte une solution de 11,5 ml d'hypochlorite de *tert*-butyle dans 30 ml de DCM et laisse 10 minutes sous agitation. On ajoute ensuite à −65°C une solution de 9,66 g de (méthylthio)acétone dans 30 ml de DCM et laisse 2 heures sous agitation à −65°C. On laisse remonter la température à −40°C, ajoute une solution de 12,9 ml de triéthylamine dans 30 ml de DCM et laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA. On hydrolyse par ajout de 200 ml d'eau, après décantation lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur $MgSO_4$ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant au toluène. On obtient 9,9 g du produit attendu.

B) 2-Méthyl-7-(trifluorométhyl)indole.

A une solution de 9,9 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 100 ml de TFA on ajoute à TA 12,4 g d'acide 2-mercaptobenzoïque et laisse 1 heure sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution de NaOH 1*N*, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur $MgSO_4$ et évapore sous vide le solvant. On obtient 7,36 g du produit attendu.

C) 1-(2-(4-Morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-7-(trifluorométhyl)indole.

A une solution de 2,8 g de chlorhydrate de 4-(2-chloroéthyl)morpholine dans 15 ml de DMSO on ajoute à TA 2,25 g de KOH finement broyée et laisse 5 minutes sous agitation à TA. On ajoute ensuite goutte à goutte une solution de 2 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 15 ml de DMSO, laisse 2 heures sous agitation à TA puis chauffe à 100°C pendant 18 heures. On verse le mélange réactionnel dans 300 ml d'eau glacée, extrait au DCM, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur $MgSO_4$ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/hexane de (30/70 ; v/v) à (40/60 ; v/v). On obtient 2,42 g du produit attendu (F = 72°C).

D) 1-(2-(4-Morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(1-naphtylcarbonyl)-7-(trifluorométhyl) indole.

On refroidit à 0°C sous atmosphère d'azote une solution de 0,4 g du composé obtenu à l'étape précédente et 0,2 ml du chlorure de l'acide 1-naphtoïque dans 10 ml de DCM, ajoute goutte à goutte 1,54 ml d'une solution 1,8 M de dichlorure d'éthylaluminium dans le toluène et laisse 24 heures sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel dans 100 ml d'eau glacée, extrait au DCM, lave la phase organique par une solution à 5 % de Na_2CO_3, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur $MgSO_4$ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange

AcOEt/hexane (30/70 ; v/v). On obtient 0,3 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther iso. (F = 104°C).

EXEMPLE 10

1-(2-(4-Morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-(trifluoro méthyl)indole.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape D de l'EXEMPLE 9 à partir de 0,8 g du composé obtenu à l'étape C de l'EXEMPLE 9, 0,92 g de chlorure de l'acide 4-bromo-1-naphtoïque dans 20 ml de DCM et 3,1 ml d'une solution 1,8 M de dichlorure d'éthylaluminium dans le toluène. On obtient 0,9 g du produit attendu, (F = 160°C).

EXEMPLE 11

1-(2-(4-Morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-fluoroindole.

A) 2-Méthyl-3-(méthylthio)-7-fluoroindole.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape A de l'EXEMPLE 9 à partir de 20 g de 2-fluoroaniline dans 600 ml de DCM, 23,4 g d'hypochlorite de *tert*-butyle, 22,5 g de (méthylthio)acétone et 30 ml de triéthylamine. On obtient 20,5 g du produit attendu.

B) 2-Méthyl-7-fluoroindole.

A une solution de 10 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 100 ml de TFA on ajoute à TA 16 g d'acide 2-mercaptobenzoïque et laisse 2 heures sous agitation à TA. On filtre l'insoluble et concentre sous vide le filtrat. On reprend le résidu par 100 ml du mélange AcOEt/eau (50/50 ; v/v), lave la phase organique trois fois par une solution à 10 % de NaOH, à l'eau, par une solution à 10 % d'HCl, par une solution saturée de NaCl, sèche sur $MgSO_4$ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant au toluène. On obtient 3,8 g du produit attendu.

C)1-(2-(4-Morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-7-fluoroindole.

On chauffe à 100°C pendant 16 heures un mélange de 1,3 g du composé obtenu à l'étape précédente, 2,76 g de chlorhydrate de 4-(2-chloroéthyl)morpholine, 2,05 g de KOH finement broyée et 0,13 g d'iodure de potassium dans 13 ml de DMSO. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel dans 100 ml d'eau, extrait au toluène, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur $MgSO_4$ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/toluène (50/50 ; v/v). On obtient 1,3 g du produit attendu.

D) 1-(2-(4-Morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-fluoroindole.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape D de l'EXEMPLE 9 à partir de 1,3 g du composé obtenu à l'étape précédente, 1,8 g de chlorure de l'acide 4-bromo-1-naphtoïque dans 50 ml de DCM et 6 ml d'une solution 1,8 M de dichlorure d'éthylaluminium dans le toluène. On chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/toluène (75/25 ; v/v). On obtient 1 g du produit attendu, (F = 66-67°C).

EXEMPLE 12

1-n-Pentyl-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-fluoroindole.

A) 1-n-Pentyl-2-méthyl-7-fluoroindole.

On chauffe à 95°C pendant 5 heures un mélange de 1 g du composé obtenu à l'étape B de l'EXEMPLE 11, 1,6 g de 1-iodopentane, 0,21 g de TDA-1 et 0,75 g de KOH finement broyée dans 15 ml de toluène. Après refroidissement à TA, on ajoute 30 ml d'eau, décante, lave la phase organique par une solution à 10 % d'HCl, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur $MgSO_4$ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange cyclohexane/toluène (60/40 ; v/v). On obtient 0,58 g du produit attendu.

B) 1-n-Pentyl-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-fluoroindole.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape D de l'EXEMPLE 9 à partir de 0,58 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,95 g de chlorure de l'acide 4-bromo-1-naphtoïque dans 25 ml de DCM et 3,17 ml d'une solution 1,8 M de dichlorure d'éthylaluminium dans le toluène. On chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/toluène (50/50 ; v/v). On obtient 0,27 g du produit attendu.

RMN (200 MHz) ; DMSO (2,5 ppm) ; DOH (3,3 ppm) ; 0,85 ppm : t : 3H ; 1,3 ppm : m : 4H ; 1,75 ppm : m : 2H ; 2,35 ppm : s : 3H ; 4,3 ppm : t : 2H ; 6,8-8,4 : m : 9H.

EXEMPLE 13

1-(2-(4-Morpholinyl)éthyl)-2,7-diméthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)indole.

A) 2,7-Diméthyl-3-(phénylthio)indole.

On refroidit à -70°C sous atmosphère d'azote une solution de 21,4 g de 2-méthylaniline dans 600 ml de DCM, ajoute goutte à goutte 21,7 g d'hypochlorite de *tert*-butyle et laisse 5 minutes sous agitation. On ajoute ensuite à -70°C une solution de 24,9 g de (phénylthio)acétone dans 50 ml de DCM et laisse 2 heures sous agitation à -65°C. Puis on ajoute à -65°C 25,3 g de triéthylamine et laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA. On hydrolyse par ajout de 250 ml d'eau, décante, lave la phase organique par une solution à 10 % d'HCl, par une solution saturée de NaCl, à l'eau,

sèche sur $MgSO_4$ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant au toluène. On obtient 19,69 g du produit attendu.

B) 1-(2-(4-Morpholinyl)éthyl)-2,7-diméthyl-3-(phénylthio)indole.

On chauffe 16 heures à 100°C un mélange de 2,4 g du composé obtenu à l'étape précédente, 3 g de 4-(2-chloroéthyl)morpholine, 2,23 g de KOH finement broyée et 0,2 g d'iodure de potassium dans 24 ml de DMSO. On verse le mélange réactionnel dans 50 ml d'eau, extrait au toluène, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur $MgSO_4$ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie 0,7 g du résidu sur gel de silice en éluant par le mélange toluène/AcOEt (50/50 ; v/v). On obtient 0,56 g du produit attendu, (F = 129,5°C).

C) 1-(2-(4-Morpholinyl)éthyl)-2,7-diméthylindole.

On laisse 3 heures sous agitation à TA un mélange de 2,4 g du composé obtenu à l'étape précédente et 2,2 g d'acide 2-mercaptobenzoïque dans 24 ml de TFA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu par le mélange AcOEt/eau, lave la phase organique par une solution à 10 % de NaOH, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur $MgSO_4$ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/toluène (50/50 ; v/v). On obtient 1,3 g du produit attendu.

D) 1-(2-(4-Morpholinyl)éthyl)-2,7-diméthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl) indole.

On refroidit à 0°C sous atmosphère d'azote une solution de 1,2 g du composé obtenu à l'étape précédente et 1,68 g de chlorure de l'acide 4-bromo-1-naphtoïque dans 50 ml de DCM, ajoute 5,7 ml d'une solution 1,8 M de dichlorure d'éthylaluminium dans le toluène et laisse 36 heures sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel dans 100 ml d'eau, extrait au DCM, lave la phase organique par une solution à 10 % de NaOH, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur $MgSO_4$ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/toluène (70/30 ; v/v). On obtient 0,36 g du produit attendu, (F = 143°C).

TABLEAU 1

Composé de formule Ia

(R_{4a}, R_5, R_{7a} = H)

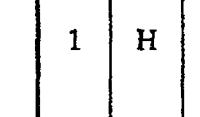
N°	R_2	R_8	R_{3a}	Tf (°C)	COMPOSE DECRIT DANS	SEL
1	H	1-naphtyl		187	EXEMPLE 6	Méthane-sulfonate

TABLEAU 2

Composés de formule Ib

(R_{1b} = $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$ avec R_9 et R_7 formant ensemble un groupe $-Y-CH_2-$, Y étant lié à la position 7 de l'indole)

(R_{4b} et R_5 = H)

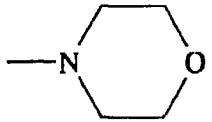
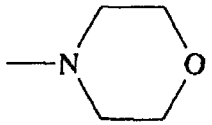
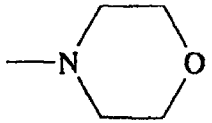
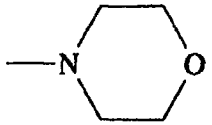
N°	R_2	R_8	Y	Isomère optique	$NR'_6R'_{11}$	Tf (°C)	Composé décrit dans le brevet n° (exemple)	Sel
2	CH_3	1-naphtyl	O	(+)		256-9	US 5 109 135 (Ex 2B)	méthanesulfonate
3	CH_3	1-(-4-bromonaphtyl)	O	(±)		281-6	US 5 109 135 (Ex 2E)	méthanesulfonate
4	CH_3	1-(-5,7-dibromonaphtyl)	O	(+)		256-7	US 5 109 135 (Ex 1D)	méthanesulfonate
5	CH_3	1-naphtyl	CH_2	(+)		250	EXEMPLE 5	méthanesulfonate

TABLEAU 3

Composés de formule Ib

(R_{1b} = $(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ ou $CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ ou $(CH_2)_nZ$)

(R_{4b} et R_5 = H)

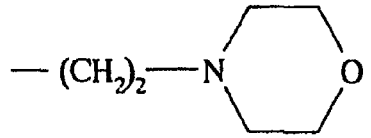
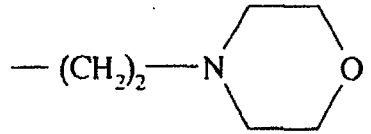
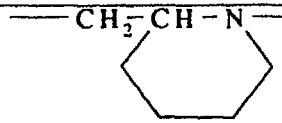
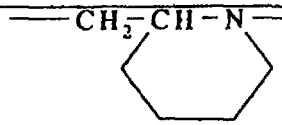
N°	R_2	R_8	R_7	R_{1b}	Tf (°C)	Composé décrit dans le brevet n° (exemple)
6	CH_3	1-naphtyl	OCH_3		225-7	US 5 013 837 (Ex 2AO)
7	H	1-(4-bromonaphtyl)	H		164-6	US 5 013 837 (Ex 2AW)
8	H	1-naphtyl	H		134-6	EP 444 451 (Ex 2P)
9	CH_3	1-naphtyl	H		140-1	EP 444 451 (Ex 2R)

TABLEAU 3 (suite) :

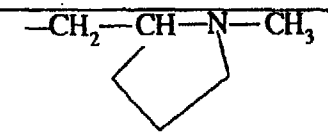
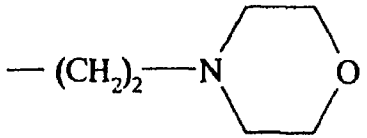
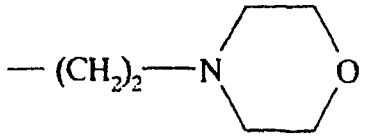
N°	R_2	R_8	R_7	R_{1b}	Tf (°C)	Composé décrit dans le brevet n° (exemple)
10	CH_3	1-naphtyl	H		110-2	EP 444 451 (Ex 2Q)
11	CH_3	1-(4-fluoronaphtyl)	OCH_3		175	EXEMPLE 1
12	CH_3	1-(4-chloronaphtyl)	OCH_3		149	EXEMPLE 2
13	CH_3	1-naphtyl	H	$(CH_2)_3Br$	115-6	EP 171 037 (Ex 7F)
14	CH_3	1-(4-chloronaphtyl)	OCH_3	$(CH_2)_4CH_3$	112	EXEMPLE 3
15	CH_3	4-méthoxyphényl	H	$(CH_2)_4Br$	83-6	EP 171 037 (Ex 7E)

TABLEAU 4

Composé de formule Ic

(R_{1c} représente un groupe $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$ dans lequel R_9 forme avec R_7 un groupe $-Y-CH_2-$ avec Y lié à la position 7 du cyle indole)

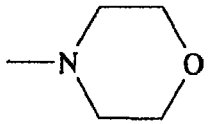
N°	R_2	R_8	Y	$NR'_6R'_{11}$	Tf (°C)	COMPOSE DECRIT DANS	SEL	ISOMERE
16	CH_3	1-(-5,7-diBrnaphtyl)	O		258	EXEMPLE 4	méthane-sulfonate	(-)

TABLEAU 5

Composés de formule (I')

(R'_3 représente un groupe = CR_6R_8 et R'_1 un groupe $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$)

(R'_5 et R_6 = H)

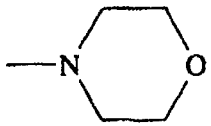
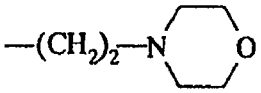
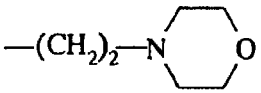
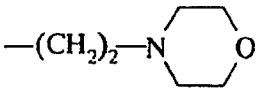
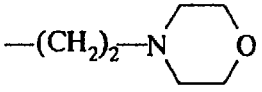
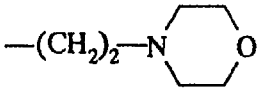
N°	R'_2	R_8	$NR'_6R'_{11}$	Tf (°C)	Composé décrit dans le brevet n° (exemple)	SEL
17	H	1-(4-OCH_3 naphtyl)		249-51	US 5 292 736 (Ex 8)	-
18	CH_3	1-naphtyl	"	282-4	US 5 292 736 (Ex 10)	HCl
19	CH_3	1-(4-OCH_3 naphtyl)	"	265-7	US 5 292 736 (Ex 16)	HCl
20	H	1-(4-OH naphtyl)	"	219-21	US 5 292 736 (Ex 19)	HCl
21	H	9-anthryl	"	170-2	US 5 292 736 (Ex 20)	-

TABLEAU 6

Composés de formule Ib

(R_{1b} = $(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ ou $(CH_2)_nZ$)

(R_{4b} et R_5 = H)

N°	R_2	R_8	R_7	R_{1b}	F (°C)	Composé décrit dans
22	CH_3	1-(4-bromonaphtyl)	OCH_3		123-5	EXEMPLE 7
23	CH_3	1-(4-bromonaphtyl)	OCH_3	$-(CH_2)_4CH_3$	114,5	EXEMPLE 8
24	CH_3	1-naphtyl	CF_3		104	EXEMPLE 9
25	CH_3	1-(4-bromonaphtyl)	CF_3		160	EXEMPLE 10
26	CH_3	1-(4-bromonaphtyl)	F		66-7	EXEMPLE 11
27	CH_3	1-(4-bromonaphtyl)	F	$-(CH_2)_4CH_3$	-	EXEMPLE 12
28	CH_3	1-(4-bromonaphtyl)	CH_3		143	EXEMPLE 13

Tests biochimiques

On a montré qu'à des concentrations nanomolaires, des composés selon l'invention tels que le méthane sulfonate de 3-(4-morpholinyl méthyl)-5-méthyl-6-(1-naphtylcarbonyl)-2,3-dihydropyrrolo[1,2,3-dc]-1,4-benzoaxine et le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole sont capables d'augmenter sensiblement le taux de synthèse d'ADN de cellules B humaines costimulées avec des anticorps anti-Ig (augmentation d'environ 40 % de l'absorption de la thynidine).

Lorsque l'on a utilisé l'antagoniste sélectif du récepteur CB_1 (SR 141716A) dans un large domaine de concentration en même temps que le composé CP 55940 (ou Δ^9-THC ou WIN 55212-2) à 10^{-9} M, on n'a observé aucun effet de blocage.

On a pu observer le même phénomène, c'est-à-dire une augmentation de la croissance des cellules B, en utilisant une autre voie d'activation, consistant à stimuler les cellules B humaines par mise en contact de l'antigène CD 40 avec des anticorps monoclonaux présentés par des cellules L CD W32.

Les composés selon l'invention (I) et (I') et leurs sels éventuels ont montré une affinité *in vitro* de 30 à 1 000 fois supérieure pour les récepteurs aux cannabinoïdes humains périphériques (CB_2) que pour les récepteurs humains centraux (CB_1), exprimés dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO). Les essais de liaison par affinité (binding) ont été réalisés selon les conditions expérimentales décrites par Devane et al. (Molecular Pharmacology, (1988), 34, 605-613), avec des membranes issues de lignée cellulaires dans lesquelles les récepteurs CB_1 et CB_2 ont été exprimés (Munro et al. Nature, (1993), 365-561-565).

Les composés préférés sont les composés suivants :

* 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;
* méthanesulfonate de 1-(1-naphtylcarbonyl)-3-(2-(4-morpholinyl)éthyl) indole ;
* 2-méthyl-1-[2-(1-méthyl-2-pipéridinyl)méthyl]-3-(1-naphtylcarbonyl) indole ;
* méthanesulfonate de (+) (2-méthyl-4-(4-morpholinylméthyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-yl)-naphtalen-1-yl-méthanone ;
* 4-[2-[1-[(1-naphtyl)méthylène]-1-méthylindèn-3-yl]éthyl]morpholine ;
* 4-[2-[1-[1-(4-méthoxynaphtyl)méthylène]-1-méthyl-indèn-3-yl]éthyl]morpholine ;
* 4-[2-[1-[(9-anthryl)méthylène]-1H-inden-3-yl]éthyl]morpholine ;
* 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;

* 1-n-pentyl-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;
* 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-(trifluoro méthyl)indole ;
* 1-n-pentyl-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-fluoroindole.

Un composé particulièrement préféré est le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole dont l'affinité pour le récepteur CB_1 est supérieur à 1000 nM. et pour le récepteur CB_2 est de 1,8 nM.

D'autre part les composés selon l'invention se comportent *in vitro* comme des agonistes spécifiques des récepteurs humains aux cannabinoïdes CB_2 versus CB_1, exprimés dans des cellules CHO. En effet, en se liant spécifiquement aux récepteurs CB_2, ils diminuent la production d'AMPc stimulée par de la forskoline et ce en inhibant l'adénylate cyclase. Les essais ont été réalisés selon les conditions expérimentales décrites par Matsuda et al. (Nature. 1990, 346. 561-564).

A titre d'exemple, pour le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ; on a calculé les concentrations inhibitrices à 50 % de l'adénylate cyclase IC_{50} suivantes :

IC_{50} = 1 nM pour CB_2.

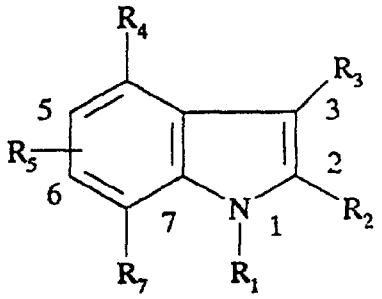
IC_{50} = 1 μM pour CB_1.

Les composés selon l'invention possèdent également une affinité *in vivo* pour les récepteurs aux cannabinoïdes présents au niveau de la rate de souris lorsqu'ils sont administrés par voie intraveineuse, intrapéritonéale ou orale. Les essais ont été réalisés selon les conditions expérimentales décrites par Rinaldi-Carmona et al., (Life Sciences, 1995, 56, 1941-1947).

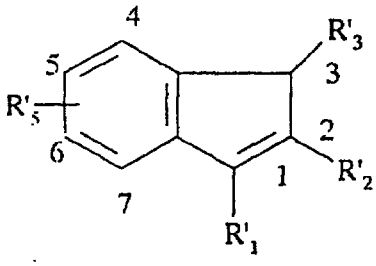
REVENDICATIONS

1. Utilisation des agonistes spécifiques du récepteur CB_2 humain pour la préparation des médicaments immunomodulateurs.

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les agonistes spécifiques du récepteur CB_2 humain sont les composés de formules (I) ou (I') ci-après :



(I)



(I')

dans lesquelles :

- R_1 représente un groupe choisi parmi les groupes $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$; $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$; $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$; $-(CH_2)_nZ$ et $-COR_8$;
- R'_1 représente le groupe $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ ou le groupe $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$;
- R_2 et R'_2 représentent l'hydrogène, un halogène ou un (C_1-C_4)alkyle ;
- R_3 représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle ou un groupe choisi parmi les groupes $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$; $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ et $-COR_8$;
- R'_3 représente le groupe $= CR_6R_8$;
- R_4 a l'une des significations données pour R_5 ou représente un groupe $-COR_8$;
- R_5 représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe CF_3, un groupe OCF_3, un (C_1-C_4)alkylthio ;
- R'_5 a l'une des significations données pour R_5 et est en position 5 ou 6 du cycle indène ;
- R_6 représente l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle ;
- R'_6 représente un (C_1-C_4)alkyle ;
- R_7 a l'une des significations données pour R_5 ou bien R_7 et R_9 constituent ensemble un groupe $-Y-CH_2-$ lié au cycle indole en position 7 par le groupe Y ;
- R_8 représente un phényle susbtitué une à quatre fois par un substituant choisi parmi : un halogène, un (C_1-C_4)alkyle et un (C_1-C_4)alcoxy ; un polycycle choisi parmi un

napht-1-yle, un napht-2-yle, un 1,2,3,4-tétrahydronapht-1-yle, un 1,2,3,4-tétrahydronapht-5-yle, un anthryle, un benzofuryle, un benzothièn-2-yle, un benzothièn-3-yle, un 2-,3-,4-, ou 8-quinolyle, lesdits polycycles étant non substitués ou substitués une ou deux fois par un substituant choisi parmi : un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un (C_1-C_4)alkylthio, un halogène, un cyano, un hydroxyle, un trifluorométhyle, et un imidazol-1-yle ;

- R_{10} et R_{11} ensemble représentent un groupe choisi parmi les groupes $-CH_2-O-CH_2-CR_{12}R_{13}-$ et $-(CH_2)_p-CR_{12}R_{13}-$, dans lesquels l'atome de carbone substitué par R_{12} et R_{13} est lié à l'atome d'azote ;
- R'_{11} représente un (C_1-C_4)alkyle

ou bien R'_{11} et R'_6 constituent avec l'atome d'azote auxquel ils sont liés un groupe choisi parmi les groupes morpholin-4-yle, thiomorpholin-4-yle ; pipéridin-1-yle et pyrolidin-1-yle ;

- R_{12} et R_{13} représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle ;
- n est 2, 3, 4 ou 5 ;
- p est 2 ou 3 ;
- Z représente le groupe méthyle ou un atome d'halogène ;
- Y représente le groupe méthylène ou l'atome d'oxygène ;

à la condition que dans la formule (I) un et un seul des substituants R_1, R_3 ou R_4 représente le groupe $-COR_8$ et que :

* lorsque R_1 représente $-COR_8$, alors R_3 représente le groupe $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ ou le groupe $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ et R_4 a l'une des significations données pour R_5 ;

* lorsque R_3 représente $-COR_8$, alors R_1 représente un groupe choisi parmi les groupes $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$; $CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$; $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ et $-(CH_2)_nZ$; R_4 a l'une des significations données pour R_5 et au moins l'un des groupes R_4, R_5 et R_7 représente l'hydrogène ;

* lorsque R_4 représente $-COR_8$, alors R_1 représente un groupe choisi parmi les groupes $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$; $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$; $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ et $-(CH_2)_nZ$ et R_3 représente l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle,

et leurs sels pharmaceutiques acceptables.

3. Utilisation selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que les agonistes spécifiques du récepteur CB_2 humain sont les composés de formules (I) ou (I') selon la revendication 2, dans lesquelles R_2 ou R'_2 représente l'hydrogène ou le groupe méthyle.

* C L M S *

4. Utilisation selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que les agonistes spécifiques du récepteur CB_2 humain sont les composés de formule(s) (I) ou (I') selon la revendication 2, dans lesquelles R_8 représente un groupe napht-1-yle non substitué ou substitué en position 4 par un fluor, un chlore, un brome, un méthyle, un cyano, un méthoxy, un groupe imidazol-1-yle ; un groupe napht-2-yle ; un groupe benzofur-4-yle ou un groupe benzofur-7-yle.

5. Utilisation selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que les agonistes spécifiques du récepteur CB_2 humain sont les composés de formule(s) (I) ou (I') selon la revendication 2, dans lesquelles R_5 ou R'_5 représente l'hydrogène.

6. Utilisation selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que les agonistes spécifiques du récepteur CB_2 humain sont les composés de formule(s) (I) ou (I') selon la revendication 2, dans lesquelles $-NR'_6R'_{11}$ représente un groupe morpholin-4-yle.

7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que les agonistes spécifiques du récepteur CB_2 humain sont les composés de formule (I), dans laquelle :

- R_2 représente l'hydrogène ou le groupe méthyle ;
- R_8 représente un groupe napht-1-yle non substitué ou substitué en position 4 par un fluor, un chlore, un brome, un méthyle, un cyano, un méthoxy, un groupe imidazol-1-yle ; un groupe napht-2-yle ; un groupe benzofur-4-yle ou un groupe benzofur-7-yle.
- R_5 représente l'hydrogène ;
- $-NR'_6R'_{11}$ représente un groupe morpholin-4-yle ;
- R_1, R_3, R_4 et R_7 étant tels que définis.

8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que les agonistes spécifiques du récepteur CB_2 humain sont les composés de formule (I'), dans laquelle :

- R'_2 représente l'hydrogène ou le groupe méthyle ;
- R_8 représente un groupe napht-1-yle non substitué ou substitué en position 4 par un fluor, un chlore, un brome, un méthyle, un cyano, un méthoxy, un groupe imidazol-1-yle ; un groupe napht-2-yle ; un groupe benzofur-4-yle ou un groupe benzofur-7-yle ;
- R'_5 représente l'hydrogène ;
- $-NR'_6R'_{11}$ représente un groupe morpholin-4-yle ;
- R'_1 et R'_3 étant tels que définis.

9. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les agonistes spécifiques du récepteur CB_2 humain sont les composés ci-après :

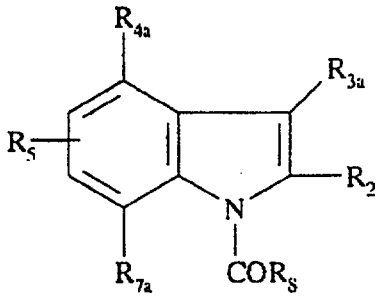
* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxy indole ;

* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;

* le 1-n-pentyl-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole,

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

10. Composés de formule Ia :



(Ia)

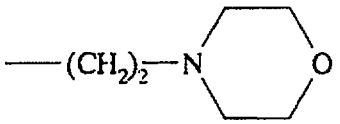
dans laquelle :

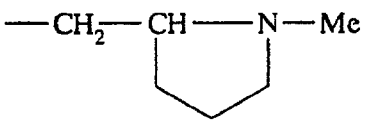
- R_{3a} représente le groupe $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ ou le groupe $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$;
- R_{4a} représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$ ou un (C_1-C_4)alkylthio ;
- R_{7a} représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$ ou un (C_1-C_4)alkylthio ;
- R_2, R_5, R_8 sont tels que définis pour les composés de formule (I) dans la revendication 2 ;

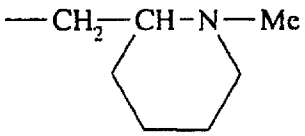
et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

11. Composés selon la revendication 10, de formule Ia dans laquelle :

- R_2 est l'hydrogène ou un groupe méthyle ;
- R_{3a} est l'un des groupes ci-après :



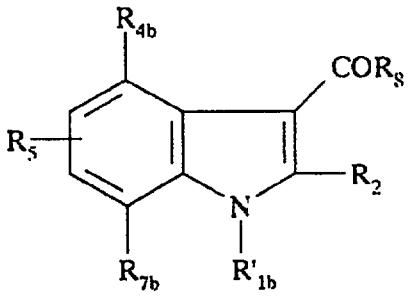




- R_{4a}, R_5, R_{7a} sont chacun l'hydrogène

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

12. Composés de formule (Ib_1) :



(Ib_1)

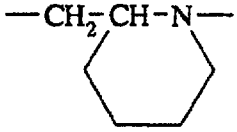
dans laquelle :

- R'_{1b} représente un groupe de formule $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ ou $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$;
- R_{4b} représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$ ou un (C_1-C_4)alkylthio ;
- R_{7b} représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$ ou un (C_1-C_4)alkylthio ;
- R_2, R_5, R_6, R'_6, R_8, R_{10}, R_{11} et R'_{11} étant tels que définis pour les composés de formule (I) dans la revendication 2 ;

* C L M S *

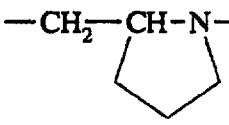
à la condition que :

1/ lorsque $CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ représente le groupe



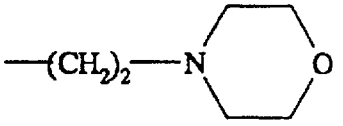
, R_{4b}, R_5 et R_{7b} sont l'hydrogène, R_2 est l'hydrogène ou le groupe méthyle, alors R_8 est différent du groupe 1-naphtyle ;

2/ lorsque $CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ représente le groupe



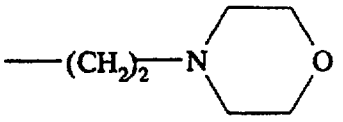
; R_{4b}, R_5 et R_{7b} sont l'hydrogène et R_2 est le méthyle, alors R_8 est différent du groupe 1-naphtyle ;

3/ lorsque $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ représente le groupe



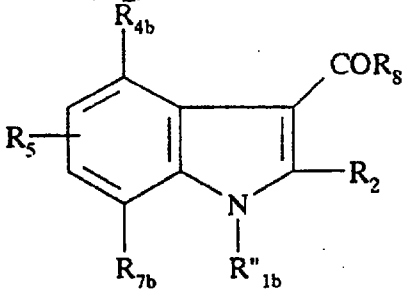
, R_{7b} est le groupe méthoxy et R_2 est le méthyle alors R_8 est différent du groupe 1-naphtyle ;

4/ lorsque $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ est le groupe



, R_2 et R_{7b} sont l'hydrogène alors R_8 est différent du groupe 1-(4bromo-naphtyl).

13. Composés de formule (Ib_2) :



(Ib_2)

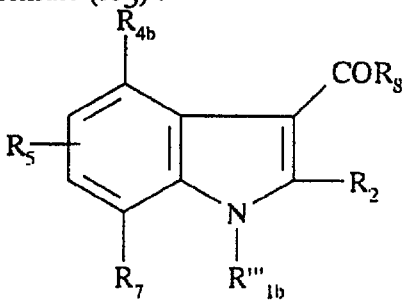
dans laquelle :

- $R"_{1b}$ représente le groupe $-(CH_2)_nZ$;
- R_{4b} représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$ ou un (C_1-C_4)alkylthio ;
- R_{7b} représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$ ou un (C_1-C_4)alkylthio ;
- R_2, R_5, R_6, R'_6, R_8, R_{10}, R_{11} et R'_{11} étant tels que définis pour les composés de formule (I) dans la revendication 2,

* C L M S *

à condition que lorsque Z est le brome, n est 3 ou 4, R_{4b}, R_5 et R_{7b} sont l'hydrogène et R_2 est un groupe méthyle alors R_8 est différent des groupes 1-napthyle et 4-méthoxyphényle.

14. Composés de formule (Ib_3) :

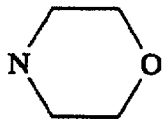


(Ib_3)

dans laquelle :

- R'''_{1b} représente un groupe de formule $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$;
- R_{4b} représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$ ou un (C_1-C_4)alkylthio;
- R_2, R_5, R_6, R'_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} et R'_{11} étant tels que définis pour les composés de formule (I) dans la revendication 2,

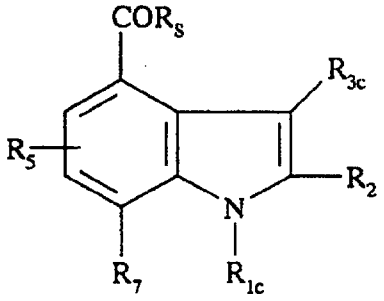
à la condition que lorsque $NR'_6R'_{11}$ représente le groupe



,Y est l'oxygène et R_2 est le groupe méthyle,

R_{4b} et R_5 sont l'hydrogène, alors R_8 est différent des groupes 1-naphtyle, 1-(4-bromonaphtyle), 1-(5,7-dibromo)naphtyle.

15. Composés de formule (Ic) :



(Ic)

dans laquelle :

- R_{1c} représente un groupe de formule $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$, $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$, $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$ ou $-(CH_2)_nZ$.
- R_{3c} représente l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle ;

* C L M S *

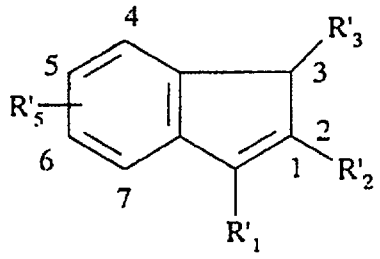
– R_2, R_5, R_6, R'_6, R_7, R_8, R_9, R_{11}, R'_{11}, n et z sont tels que définis pour les composés de formule (I) dans la revendication 2.

16. Composés selon la revendication 15 de formule (Ic) dans laquelle :

– R_{3c} et R_5 représentent chacun l'hydrogène ;

– R_{1c}, R_2, R_7, R_8 étant tels que définis pour les composés de formule (Ic) dans la revendication 15..

17. Composés de formule (I'a)



dans laquelle :

– R'_1 représente le groupe $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ ou le groupe $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$;

– R'_2 représente l'hydrogène, un halogène ou un (C_1-C_4)alkyle ;

– R'_3 représente le groupe = CR_6R_8 ;

– R'_5 est en position 5 ou 6 du cycle indène et représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$, un (C_1-C_4)alkylthio ;

– R_6 représente l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle ;

– R'_6 représente un (C_1-C_4)alkyle ;

– R_8 représente un phényle substitué une à quatre fois par un substituant choisi parmi : un halogène, un (C_1-C_4)alkyle ou un (C_1-C_4)alcoxy ; un polycycle choisi parmi un napht-1-yle, un napht-2-yle, un 1,2,3,4-tétrahydronapht-1-yle, un 1,2,3,4-tétrahydronapht-5-yle, un anthryle, un benzofuryle, un benzothièn-2-yle, un benzothièn-3-yle, un 2-,3-,4-, ou 8-quinolyle, lesdits polycycles étant non substitués ou substitués une ou deux fois par un substituant choisi parmi : un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un (C_1-C_4)alkylthio, un halogène, un cyano, un hydroxyle, un trifluorométhyle, ou un imidazol-1-yle ;

– R_{10} et R_{11} ensemble représentent un groupe choisi parmi les groupes $-CH_2-O-CH_2-CR_{12}R_{13}-$ et $-(CH_2)_p-CR_{12}R_{13}-$, dans lesquels l'atome de carbone substitué par R_{12} et R_{13} est lié à l'atome d'azote ;

* C L M S *

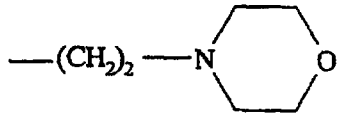
- R'_{11} représente un (C_1-C_4)alkyle

ou bien R'_{11} et R'_6 constituent avec l'atome d'azote auxquel ils sont liés un groupe choisi parmi les groupes morpholin-4-yle, thiomorpholin-4-yle, pipéridin-1-yle ou pyrolidin-1-yle ;

- R_{12} et R_{13} représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle ;

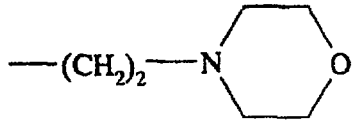
à la condition que :

1/ lorsque R'_1 représente le groupe :



et R'_2 R'_5 et R_6 sont l'hydrogène alors R_8 est différent des groupes 1-(4-méthoxy)naphtyle, 1-(4-hydroxy)naphtyle et 9-anthryle,

2/ lorsque R'_1 représente le groupe :



et R'_2 est le méthyle, R'_5 et R_6 sont l'hydrogène

alors R_8 est différent des groupes 1-naphtyle et 1-(4-méthoxy)naphtyle.

18. Composés de formules (Ia), (Ib_1), (Ib_2), (Ib_3) et (Ic), caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi les composés ci-après :

* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-fluoro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;

* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-chloro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;

* le 1-n-pentyl-2-méthyl-3-(4-chloro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;

* le méthanesulfonate de (-)-3-(4-morpholinylméthyl)-5-méthyl-7-(5,7-dibromo naphtylcarbonyl)-2,3-dihydropyrrolo[1,2,3,-de]-1,4-benzoxazine ;

* le méthanesulfonate de (+) (2-méthyl-4-(4-morpholinylméthyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1, ij]quinolin-1-yl)naphtalen-1-yl-méthanone ;

* le méthanesulfonate de 1-(1-naphtylcarbonyl)-3-(2-(4-morpholinyl)éthyl)indole.

* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;

* le 1-n-pentyl-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;

* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(1-naphtylcarbonyl)-7-(trifluoro méthyl)indole ;

* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-(trifluorométhyl)indole ;

* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-fluoroindole ;

* le 1-n-pentyl-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-fluoroindole ;

* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2,7-diméthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl) indole.

19. Composition pharmaceutique contenant à titre de principe actif, un composé selon l'une quelconque des revendications 10 à 17, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

REVENDICATIONS MODIFIEES

[reçues par le Bureau international le 03 Décembre 1996 (03.12.96); revendications 10, 12 et 13 modifiées; autres revendications inchangées (7 pages)]

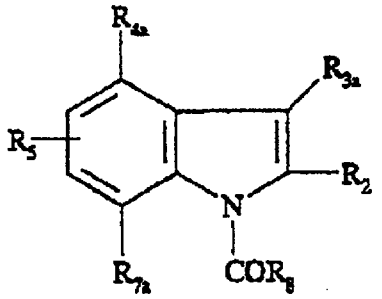
* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxy indole ;

* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;

* le 1-n-pentyl-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole,

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

10. Composés de formule Ia :



(Ia)

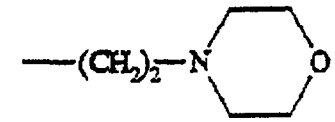
et leurs sels pharmaceutiquement acceptables,

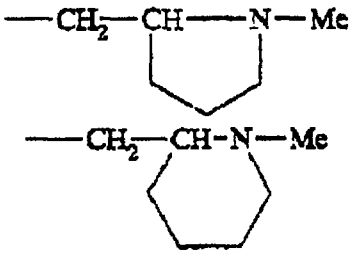
dans laquelle :

- R_{3a} représente le groupe $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ ou le groupe $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$;
- R_{4a} représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$ ou un (C_1-C_4)alkylthio ;
- R_{7a} représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$ ou un (C_1-C_4)alkylthio ;
- R_2, R_5, R_8 sont tels que définis pour les composés de formule (I) dans la revendication 2, à la condition que lorsque R_8 est le groupe p-chlorophényle, R_5 en position 5 est l'hydrogène ou le groupe méthoxy, R_2 est le groupe méthyle, R_{4a} et R_{7a} sont l'hydrogène, R_{3a} est le groupe $(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ alors R'_6 et R'_{11} lorsqu'ils sont identiques sont différents d'éthyle, n-propyle, n-butyle.

11. Composés selon la revendication 10, de formule Ia dans laquelle :

- R_2 est l'hydrogène ou un groupe méthyle ;
- R_{3a} est l'un des groupes ci-après :

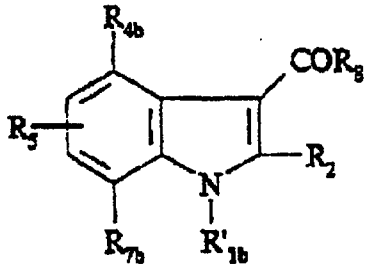




- R_{4a}, R_5, R_{7a} sont chacun l'hydrogène

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

12. Composés de formule (Ib_1) :

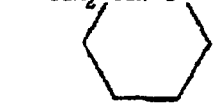


(Ib_1)

dans laquelle :

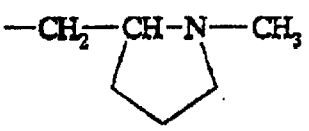
- R'_{1b} représente un groupe de formule $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ ou $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$;
- R_{4b} représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$ ou un (C_1-C_4)alkylthio ;
- R_{7b} représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$ ou un (C_1-C_4)alkylthio ;
- R_2, R_5, R_6, R'_6, R_8, R_{10}, R_{11} et R'_{11} étant tels que définis pour les composés de formule (I) dans la revendication 2 ;

à la condition que :

1/ lorsque $CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ représente le groupe , R_{4b}, R_5 et R_{7b} sont l'hydrogène, R_2 est l'hydrogène

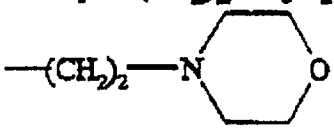
ou le groupe méthyle, alors R_8 est différent du groupe 1-naphtyle ;

2/ lorsque $CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ représente le groupe


; R_{4b}, R_5 et R_{7b} sont l'hydrogène et

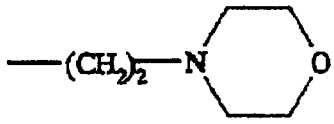
R_2 est le méthyle, alors R_8 est différent du groupe 1-naphtyle ;

3/ lorsque $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ représente le groupe


, R_{7b} est le groupe méthoxy et R_2 est le méthyle

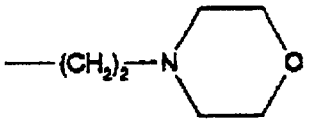
alors R_8 est différent du groupe 1-naphtyle ;

4/ lorsque $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ est le groupe


, R_2 et R_{7b} sont l'hydrogène alors R_8 est différent du groupe

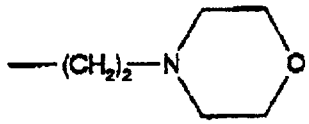
1-(4-bromonaphtyle),

5) lorsque $(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ est le groupe



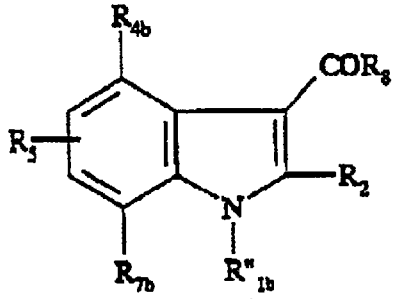
R_2 est l'hydrogène ou méthyle, R_{4b}, R_5 et R_{7b} sont l'hydrogène, alors R_8 est différent du groupe 1-naphtyle ou 4-méthoxyphényle ;

6) lorsque $(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ est le groupe



R_2 est le groupe méthyle, R_{4b}, R_5 et R_{7b} sont l'hydrogène, alors R_8 est différent du groupe 3,4-diméthoxyphényle.

13. Composés de formule (Ib_2) :


(Ib_2)

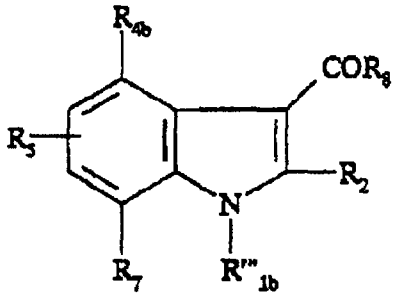
dans laquelle :

- R''_{1b} représente le groupe $-(CH_2)_nZ$;
- R_{4b} représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$ ou un (C_1-C_4)alkylthio ;
- R_{7b} représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$ ou un (C_1-C_4)alkylthio ;
- R_2, R_5, R_6, R'_6, R_8, R_{10}, R_{11} et R'_{11} étant tels que définis pour les composés de formule (I) dans la revendication 2,

à condition que :

- lorsque Z est le brome, n est 3 ou 4, R_{4b}, R_5 et R_{7b} sont l'hydrogène et R_2 est un groupe méthyle alors R_8 est différent des groupes 1-napthyle et 4-méthoxyphényle,
- lorsque Z est le groupe méthyle, R_{4b}, R_5 et R_{7b} sont l'hydrogène, R_2 est le groupe méthyle alors R_8 est différent du groupe 1-naphtyle.

14. Composés de formule (Ib_3) :

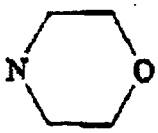


(Ib_3)

dans laquelle :

- R'''_{1b} représente un groupe de formule $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$;
- R_{4b} représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$ ou un (C_1-C_4)alkylthio;
- R_2, R_5, R_6, R'_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} et R'_{11} étant tels que définis pour les composés de formule (I) dans la revendication 2,

à la condition que lorsque $NR'_6R'_{11}$ représente le groupe

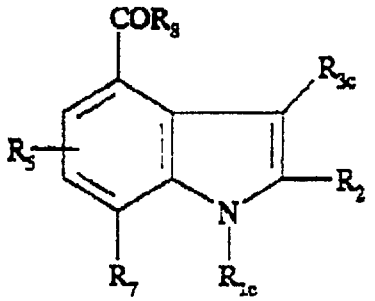


,Y est l'oxygène et R_2 est le groupe méthyle,

R_{4b} et R_5 sont l'hydrogène, alors R_8 est différent des groupes 1-naphtyle, 1-(4-bromonaphtyle), 1-(5,7-dibromo)naphtyle.

15. Composés de formule (Ic) :

* C L M S *



(Ic)

dans laquelle :

– R_{1c} représente un groupe de formule $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$, $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$, $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$ ou $-(CH_2)_nZ$.

– R_{3c} représente l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle ;

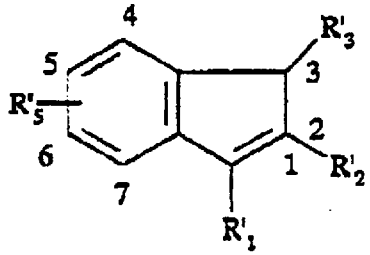
– R_2, R_5, R_6, R'_6, R_7, R_8, R_9, R_{11}, R'_{11}, n et z sont tels que définis pour les composés de formule (I) dans la revendication 2.

16. Composés selon la revendication 15 de formule (Ic) dans laquelle :

– R_{3c} et R_5 représentent chacun l'hydrogène ;

– R_{1c}, R_2, R_7, R_8 étant tels que définis pour les composés de formule (Ic) dans la revendication 15..

17. Composés de formule (I'a)



dans laquelle :

– R'_1 représente le groupe $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ ou le groupe $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$;

– R'_2 représente l'hydrogène, un halogène ou un (C_1-C_4)alkyle ;

– R'_3 représente le groupe $=CR_6R_8$;

– R'_5 est en position 5 ou 6 du cycle indène et représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$, un (C_1-C_4)alkylthio ;

– R_6 représente l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle ;

– R'_6 représente un (C_1-C_4)alkyle ;

– R_8 représente un phényle substitué une à quatre fois par un substituant choisi parmi : un halogène, un (C_1-C_4)alkyle ou un (C_1-C_4)alcoxy ; un polycycle choisi parmi un napht-1-yle, un napht-2-yle, un 1,2,3,4-tétrahydronapht-1-yle, un 1,2,3,4-

tétrahydronapht-5-yle, un anthryle, un benzofuryle, un benzothièn-2-yle, un benzothièn-3-yle, un 2-,3-,4-, ou 8-quinolyle, lesdits polycycles étant non substitués ou substitués une ou deux fois par un substituant choisi parmi : un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un (C_1-C_4)alkylthio, un halogène, un cyano, un hydroxyle, un trifluorométhyle, ou un imidazol-1-yle ;

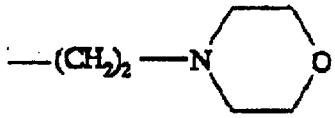
- R_{10} et R_{11} ensemble représentent un groupe choisi parmi les groupes $-CH_2-O-CH_2-CR_{12}R_{13}-$ et $-(CH_2)_p-CR_{12}R_{13}-$, dans lesquels l'atome de carbone substitué par R_{12} et R_{13} est lié à l'atome d'azote ;

- R'_{11} représente un (C_1-C_4)alkyle ou bien R'_{11} et R'_6 constituent avec l'atome d'azote auxquel ils sont liés un groupe choisi parmi les groupes morpholin-4-yle, thiomorpholin-4-yle, pipéridin-1-yle ou pyrolidin-1-yle ;

- R_{12} et R_{13} représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle ;

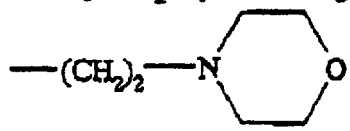
à la condition que :

1/ lorsque R'_1 représente le groupe :



et R'_2 R'_5 et R_6 sont l'hydrogène alors R_8 est différent des groupes 1-(4-méthoxy)naphtyle, 1-(4-hydroxy)naphtyle et 9-anthryle,

2/ lorsque R'_1 représente le groupe :



et R'_2 est le méthyle, R'_5 et R_6 sont l'hydrogène alors Rg est différent des groupes 1-naphtyle et 1-(4-méthoxy)naphtyle.

18. Composés de formules (Ia), (Ib_1), (Ib_2), (Ib_3) et (Ic), caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi les composés ci-après :

* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-fluoro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;

* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-chloro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;

* le 1-n-pentyl-2-méthyl-3-(4-chloro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;

* le méthanesulfonate de (-)-3-(4-morpholinylméthyl)-5-méthyl-7-(5,7-dibromo naphtylcarbonyl)-2,3-dihydropyrrolo[1,2,3,-de]-1,4-benzoxazine ;

* le méthanesulfonate de (+) (2-méthyl-4-(4-morpholinylméthyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1, ij]quinolin-1-yl)naphtalen-1-yl-méthanone ;

* le méthanesulfonate de 1-(1-naphtylcarbonyl)-3-(2-(4-morpholinyl)éthyl)indole.
* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;
* le 1-n-pentyl-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;
* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(1-naphtylcarbonyl)-7-(trifluoro méthyl)indole ;
* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-(trifluorométhyl)indole ;
* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-fluoroindole ;
* le 1-n-pentyl-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-fluoroindole ;
* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2,7-diméthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl) indole.

19. Composition pharmaceutique contenant à titre de principe actif, un composé selon l'une quelconque des revendications 10 à 17, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Use of human CB_2 receptor agonist compounds for the preparation of immunomodulating drugs, novel human CB_2 receptor agonists and pharmaceutical compositions containing them

The present invention relates to the use of selective human CB_2 receptor agonists for the preparation of immunomodulating drugs. The invention further relates to novel human CB_2 receptor agonists and the pharmaceutical compositions in which they are present, and to the methods for their preparation.

Δ^9-THC is the main active constituent extracted from *Cannabis sativa* (Tuner, 1985; in Marijuana 1984, Ed. Harvey, DY, IRL Press, Oxford).

Numerous articles have described not only psychotropic effects of cannabinoids but also their influence on the immune function [HOLLISTER L.E., J. Psychoact. Drugs 24 (1992) 159-164]. The majority of in vitro studies have shown that cannabinoids have immunosuppressant effects: inhibition of the mitogen induced proliferative responses of T lymphocytes and B lymphocytes [Luo, Y.D. et al., Int. J. Immunopharmacol. (1992) 14, 49-56; Schwartz, H. et al., J. Neuroimmunol. (1994) 55, 107-115], inhibition of the activity of cytotoxic T cells [Klein et al., J. Toxicol. Environ. Health (1991) 32, 465-477], inhibition of the microbicidal activity of macrophages and of TNFα synthesis [Arata, S. et al., Life Sci. (1991) 49, 473-479; Fisher-Stenger et al., J. Pharm. Exp. Ther. (1993) 267, 1558-1565] and inhibition of the cytolytic activity and the TNFα production of large granular lymphocytes [Kusher et al., Cell. Immun. (1994) 154, 99-108]. In some studies, amplification effects have been observed, namely an increase in the bioactivity of interleukin-1 by mouse fixed macrophages or differentiated macrophagic cell lines, due to enhanced levels of TNFα [Zhu et al., J. Pharm. Exp. Ther. (1994) 270, 1334-1339; Shivers, S.C. et al., Life Sci. (1994) 54, 1281-1289].

The effects of cannabinoids are due to an interaction with high affinity specific receptors present in the central nervous system (Devane et al., Molecular Pharmacology (1988) 34, 605-613) and peripheral nervous system (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).

The central effects are dependent on a first type of cannabinoid receptor (CB_1), which is present in the brain. Furthermore, Munro et al. [Nature (1993) 365, 61-65] have cloned a second cannabinoid receptor coupled to protein G, called CB_2, which is present only in the peripheral nervous system and more particularly on

THIS SHEET HAS BEEN REPLACED

the cells of immune origin. The presence of CB_2 cannabinoid receptors on the lymphoid cells may explain the immunomodulation, referred to above, which is exerted by cannabinoid receptor agonists.

The cannabinoid receptor agonists known hitherto are mixed agonists, i.e. they act on both the central receptors (CB_1) and the peripheral receptors (CB_2). Consequently, if it is desired to treat the immune system with the known cannabinoid receptor agonists, there is always an appreciable side effect, namely the psychotropic effect.

The following patents describe non-selective agonists: EP 0 570 920, WO 94-12466, which describes anandamide, and US 4 371 720, which describes CP 55940.

Furthermore, as the CB_2 receptor has only been known since 1993, the numerous patents relating to cannabinoid compounds give no indication of their selectivity. The following may be mentioned in particular among these patents: US 5 081 122, US 5 292 736, US 5 013 387 and EP 0 444 451, which describe compounds with an indole or indene structure.

Other indole derivatives with cannabinoid activity are described in J.W. Hufman et al., Biorg. Med. Chem. Lett. (1994) 4, 563.

It has now been found that specific human CB_2 receptor agonists which have a high affinity for said receptor are potent immunomodulators which can be used without the risk of the side effect indicated above.

In the present description, "high affinity for the human CB_2 receptor" denotes an affinity characterized by an affinity constant which is less than or equal to 10 nM, and "specific" denotes the compounds whose affinity constant for the CB_2 receptor is at least 30 times less than the affinity constant for the CB_1 receptor and for which the affinity constant for the CB_1 receptor is greater than or equal to 100 nM. Moreover, the compounds of the invention also exhibit specificity towards other receptors; the compounds of the invention actually have an inhibition constant greater than 1 μM for human receptors other than the cannabinoid receptors.

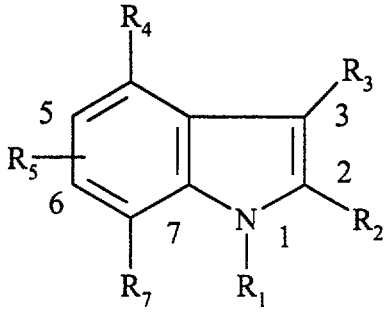
Thus the present invention relates to the use of the specific human CB_2 receptor agonists for the preparation of immunomodulating drugs.

The compounds of formulae (I) and (I') below may be mentioned as examples of specific CB_2 receptor agonists which are suitable for the purposes of the invention.

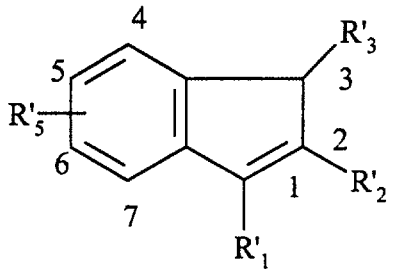
This Sheet Has Been Replaced



The compounds which are suitable for the purposes of the invention are the compounds of formula (I) or (I') below in the form of pure enantiomers or in the form of racemates:



(I)



(I')

in which:

- R_1 is a group selected from the groups $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$; $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$; $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$; $-(CH_2)_nZ$ and $-COR_8$;
- R'_1 is the group $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ or the group $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$;
- R_2 and R'_2 are hydrogen, a halogen or a (C_1-C_4)alkyl;
- R_3 is hydrogen, a (C_1-C_4)alkyl or a group selected from the groups $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$; $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ and $-COR_8$;
- R'_3 is the group $=CR_6R_8$;
- R_4 has one of the meanings given for R_5 or is a group $-COR_8$;
- R_5 is hydrogen, a (C_1-C_4)alkyl, a (C_1-C_4)alkoxy, a halogen atom, a group $-CF_3$, a group $-OCF_3$ or a (C_1-C_4)alkylthio;
- R'_5 has one of the meanings given for R_5 and is in the 5- or 6-position of the indene ring;
- R_6 is hydrogen or a (C_1-C_4)alkyl;
- R'_6 is a (C_1-C_4)alkyl;
- R_7 has one of the meanings given for R_5, or R_7 and R_9 together form a group $-Y-CH_2-$ bonded to the indole ring in the 7-position by the group Y;
- R_8 is a phenyl monosubstituted to tetrasubstituted by a substituent selected from a halogen, a (C_1-C_4)alkyl and a (C_1-C_4)alkoxy; or a polycyclic radical selected from a naphth-1-yl, a naphth-2-yl, a 1,2,3,4-tetrahydronaphth-1-yl, a 1,2,3,4-tetrahydronaphth-5-yl, an anthryl, a benzofuryl, a benzothien-2-yl, a benzothien-3-yl and a 2-, 3-, 4- or 8-quinolyl, said polycyclic radicals being unsubstituted or

monosubstituted or disubstituted by a substituent selected from a (C_1-C_4)alkyl, a (C_1-C_4)alkoxy, a (C_1-C_4)alkylthio, a halogen, a cyano, a hydroxyl, a trifluoromethyl and an imidazol-1-yl;

- R_{10} and R_{11} together are a group selected from the groups $-CH_2-O-CH_2-CR_{12}R_{13}-$ and $-(CH_2)_p-CR_{12}R_{13}-$, in which the carbon atom substituted by R_{12} and R_{13} is bonded to the nitrogen atom;
- R'_{11} is a (C_1-C_4)alkyl, or R'_{11} and R'_6, together with the nitrogen atom to which they are bonded, form a group selected from morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, piperidin-1-yl and pyrrolidin-1-yl groups;
- R_{12} and R_{13} independently of one another are each hydrogen or a (C_1-C_4)alkyl;
- n is 2, 3, 4 or 5;
- p is 2 or 3;
- Z is the methyl group or a halogen atom; and
- Y is the methylene group or the oxygen atom,

with the proviso that, in formula (I), one and only one of the substituents R_1, R_3 or R_4 is the group $-COR_8$, and that:

* if R_1 is $-COR_8$, R_3 is the group $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ or the group $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ and R_4 has one of the meanings given for R_5;

* if R_3 is $-COR_8$, R_1 is a group selected from the groups $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$; $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$; $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ and $-(CH_2)_nZ$, R_4 has one of the meanings given for R_5 and at least one of the groups R_4, R_5 and R_7 is hydrogen; and

* if R_4 is $-COR_8$, R_1 is a group selected from the groups $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$; $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$; $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ and $-(CH_2)_nZ$ and R_3 is hydrogen or a (C_1-C_4)alkyl,

and their pharmaceutically acceptable salts.

The preferred compounds of formulae (I) and (I') are those in which R_2 or R'_2 is hydrogen or the methyl group.

Preferred compounds of formulae (I) and (I') also include those in which R_8 is a naphth-1-yl group which is unsubstituted or substituted in the 4-position by a fluorine, a chlorine, a bromine, a methyl, a cyano, a methoxy or an imidazol-1-yl group; a naphth-2-yl group; a benzofur-4-yl group or a benzofur-7-yl group.

The compounds of formulae (I) and (I') in which R_5 or R'_5 is hydrogen are also preferred compounds according to the invention.

Likewise, the compounds of formulae (I) and (I') in which $-NR'_6R'_{11}$ is a

morpholin-4-yl group are also preferred compounds.

Particularly preferred compounds of formula (I) are those in which:

- R_2 is hydrogen or the methyl group;
- R_8 is a naphth-1-yl group which is unsubstituted or substituted in the 4-position by a fluorine, a chlorine, a bromine, a methyl, a cyano, a methoxy or an imidazol-1-yl group; a naphth-2-yl group; a benzofur-4-yl group or a benzofur-7-yl group;
- R_5 is hydrogen;
- $-NR'_6R'_{11}$ is a morpholin-4-yl group; and
- R_1, R_3, R_4 and R_7 are as defined above.

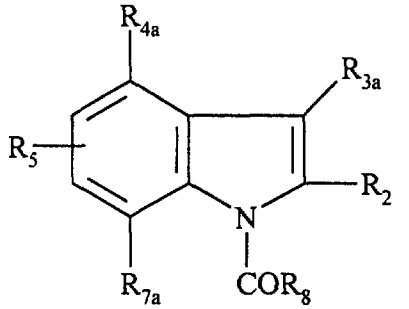
Particularly preferred compounds of formula (I') are those in which:

- R'_2 is hydrogen or the methyl group;
- R_8 is a naphth-1-yl group which is unsubstituted or substituted in the 4-position by a fluorine, a chlorine, a bromine, a methyl, a cyano, a methoxy or an imidazol-1-yl group; a naphth-2-yl group; a benzofur-4-yl group or a benzofur-7-yl group;
- R'_5 is hydrogen;
- $-NR'_6R'_{11}$ is a morpholin-4-yl group; and
- R'_1 and R'_3 are as defined above.

Among the compounds of formulae (I) and (I') above, those in which R_2 and R'_2 are a methyl group are very particularly preferred.

The compounds of formula (I) are indole derivatives substituted in the 1-, 3- or 4-position by an acyl group ($-COR_8$). According to the position of the acyl group, the compounds of formula (I) can be divided into three subfamilies of compounds of the following formulae (Ia), (Ib) and (Ic) respectively.

The indoles acylated in the 1-position are the compounds of formula (Ia):



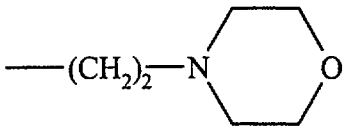
(Ia)

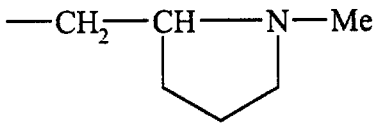
in which:

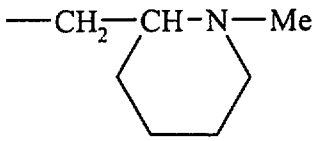
- R_{3a} is the group $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ or the group $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$;
- R_{4a} is hydrogen, a (C_1-C_4)alkyl, a (C_1-C_4)alkoxy, a halogen atom, a group $-CF_3$, a group $-OCF_3$ or a (C_1-C_4)alkylthio;
- R_{7a} is hydrogen, a (C_1-C_4)alkyl, a (C_1-C_4)alkoxy, a halogen atom, a group $-CF_3$, a group $-OCF_3$ or a (C_1-C_4)alkylthio; and
- R_2, R_5, R_8, R_6, R'_6, R_{10}, R_{11} and R'_{11} are as defined above for the compounds of formula (I).

The preferred indole derivatives of formula (Ia) are the compounds in which:

- R_2 is hydrogen or a methyl group;
- R_{3a} is one of the following groups:



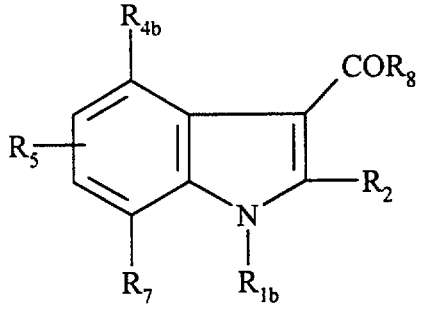




and

- R_{4a}, R_5 and R_{7a} are each hydrogen.

The indoles acylated in the 3-position are the compounds of formula (Ib):



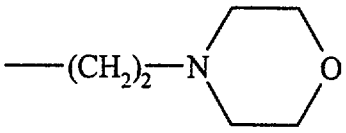
(Ib)

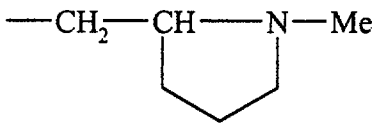
in which:

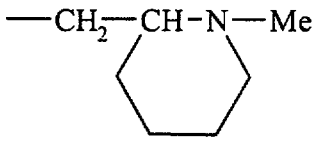
- R_{1b} is a group of the formula $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$; $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$; $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$ or $-(CH_2)_nZ$;
- R_{4b} is hydrogen, a $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, a $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy, a halogen atom, a group $-CF_3$, a group $-OCF_3$ or a $(C_1\text{-}C_4)$alkylthio; and
- R_2, R_5, R_6, R_9, R_{10}, R_{11}, R'_6, R'_{11}, n, Z, R_7 and R_8 are as defined above for the compounds of formula (I).

The preferred indole derivatives of formula (Ib) are the compounds in which:

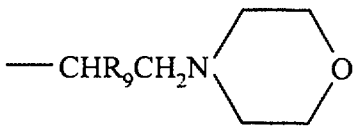
- R_{1b} is a group selected from





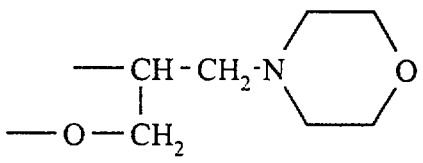


or R_{1b} is a group



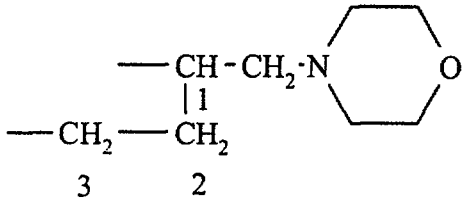
in which R_9 together with R_7 forms a group $-Y\text{-}CH_2-$, in which Y is O or $-CH_2-$, so that R_{1b} is:

* a group of the formula :



in which the oxygen is bonded to the 7-position of the indole; or

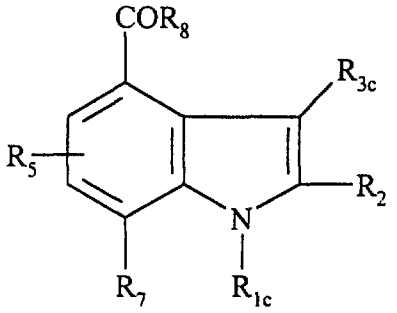
* a group of the formula :



in which the carbon C_3 is bonded to the 7-position of the indole;

- R_2 is hydrogen or the methyl group;
- R_8 is a naphth-1-yl group which is unsubstituted or substituted in the 4-position by a fluorine, a chlorine, a bromine, a methyl, a cyano, a methoxy or an imidazol-1-yl group; a naphth-2-yl group; a benzofur-4-yl group or a benzofur-7-yl group; and
- R_{4b}, R_5 and R_7 are as defined above.

The indoles acylated in the 4-position are the compounds of formula (Ic):



(Ic)

in which:

- R_{1c} is a group of the formula $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$; $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$; $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$ or $-(CH_2)_nZ$;
- R_{3c} is hydrogen or a $(C_1$-$C_4)$alkyl; and
- R_2, R_5, R_6, R'_6, R_7, R_8, R_9, R_{11}, R'_{11}, n and Z are as defined above for the compounds of formula (I).

The preferred indole derivatives of formula (Ic) are the compounds in which:

- R_{3c} and R_5 are each hydrogen; and
- R_{1c}, R_2, R_7 and R_8 are as defined above.

Particularly preferred compounds of formula I are:

* 1-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)-2-methyl-3-(naphth-1-ylcarbonyl)-7-methoxyindole;

THIS SHEET HAS BEEN REPLACED

* 1-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)-2-methyl-3-(4-chloronaphth-1-ylcarbonyl)-7-methoxyindole; and

* 1-n-pentyl-2-methyl-3-(4-chloronaphth-1-ylcarbonyl)-7-methoxyindole.

The compounds of formulae (I) and (I') according to the invention can be obtained by different methods of synthesis which particularly involve alkylamino group addition, acylation and cyclization steps well known to those skilled in the art.

Particularly appropriate methods of obtaining the compounds of the invention are described for example in patents NL 73 09 094, US 5 109 135, US 4 939 138, US 5 081 122, US 4 840 950, EP 0 278 265, US 5 292 736 and US 4 581 354.

These methods are mentioned briefly below.

Thus the compounds of formula (Ia) can be obtained by method A shown in Scheme I below.

This method A, which is described in patent NL 73 09 094, consists in:

1/ reacting a hydrazine of formula (1) with a ketone of the formula $R_2COCH_2R_{3a}$, in which R_2 and R_{3a} are as defined above, to form a compound of formula (2);

2/ acylating the resulting compound of formula (2) to form a compound of formula (Ia); and

3/ optionally converting the resulting compound of formula (Ia) to one of its pharmaceutically acceptable salts.

Step 1/ of method A is a Fischer reaction, which is advantageously carried out in an inert solvent such as methanol, ethanol, isopropanol or acetic acid, in the presence of an acid catalyst such as sulfuric acid, hydrochloric acid, glacial acetic acid or zinc chloride, at a temperature between 20°C and 150°C.

Step 2/ of method A is an acylation reaction, which is advantageously carried out with an acid halide of the formula R_8COX, in the presence of a base such as an alkali metal hydroxide, hydride, amide or alcoholate, in an inert organic solvent. Examples of appropriate organic solvents for this type of reaction are toluene, xylene and DMF. The reaction can be carried out at between 0°C and the boiling point of the solvent used.

The compounds of formula (Ia) can also be obtained by method A_1 shown in Scheme II.

This method A_1 consists in:

1/ reacting a compound of formula (3) successively with an alkali metal hydride such as sodium hydride, and then with NH_2Cl to form the substituted hydrazine of formula (4);

This Sheet Has Been Replaced



2/ then reacting the resulting hydrazine with a ketone of the formula $R_2COCH_2R_{3a}$ to form a compound of formula (Ia) by cyclization; and

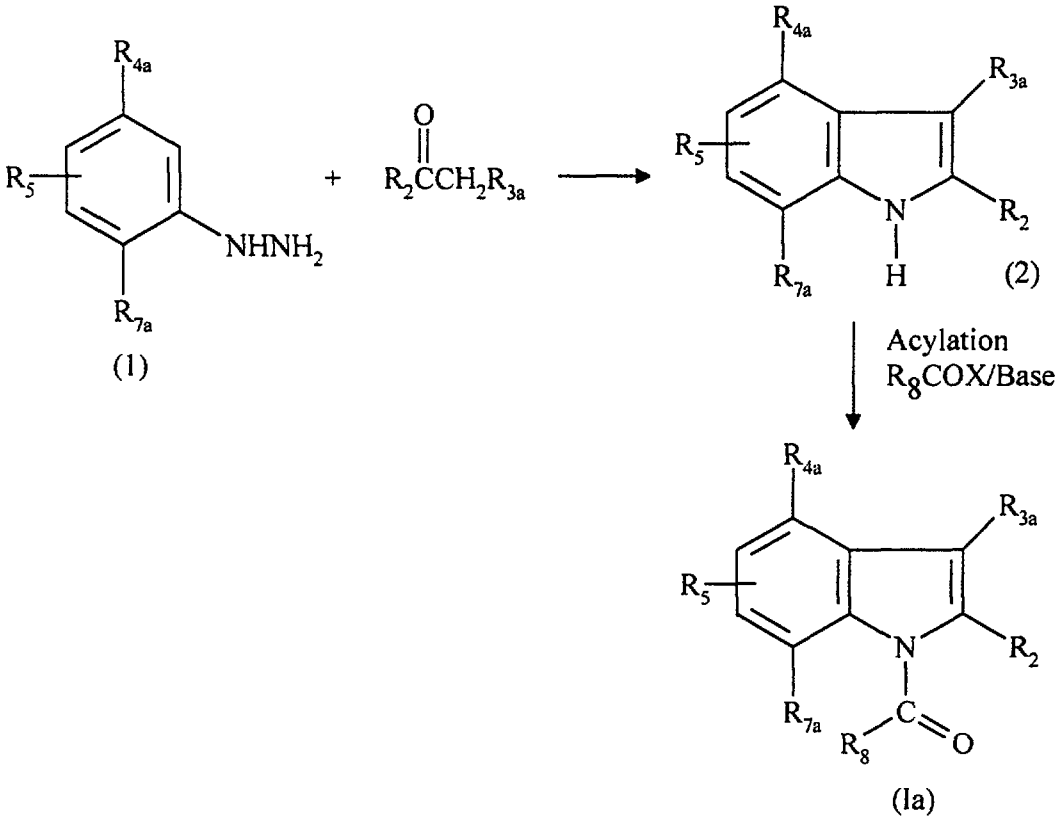
3/ optionally converting the resulting compound of formula (Ia) to one of its pharmaceutically acceptable salts.

Step 1/ of method A_1 is advantageously carried out in an inert solvent such as ethyl ether or THF, at a temperature of 25°C.

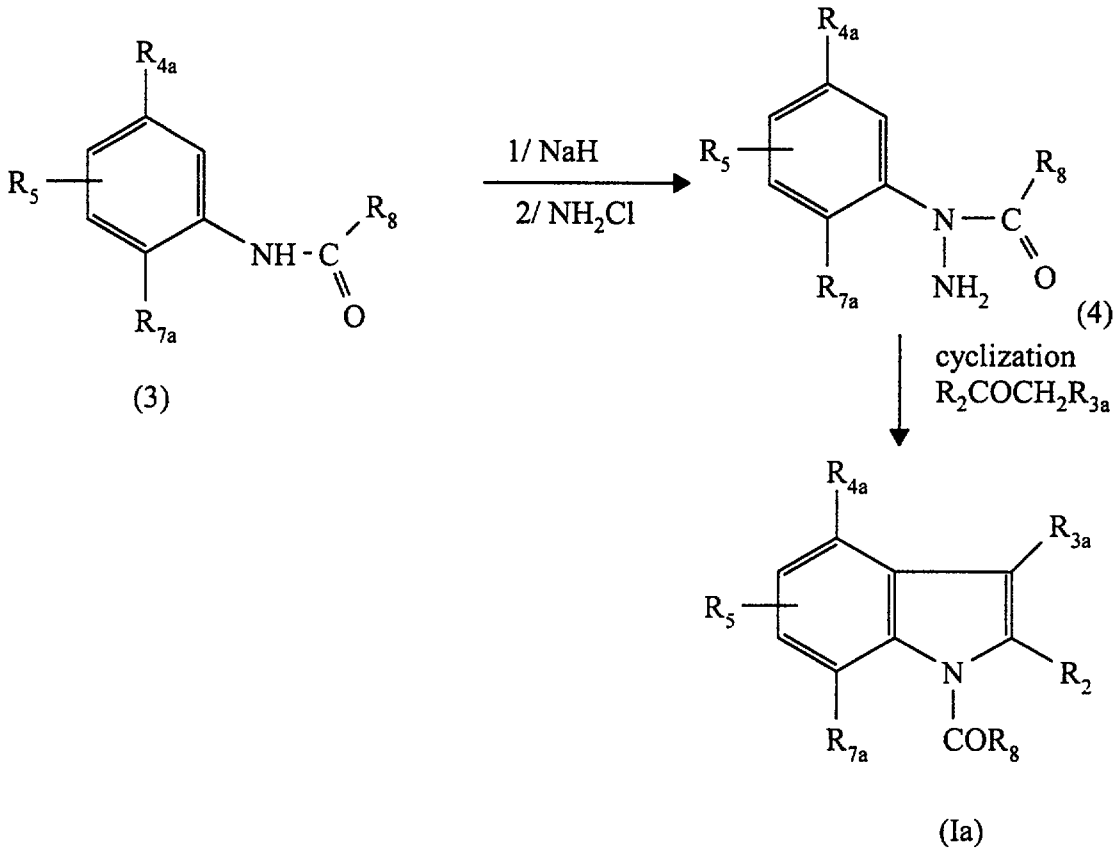
Step 2/ of method A_1 is a cyclization, which is carried out under the same conditions as those described above for step 1/ of method A.

SCHEME I

(METHOD A)



SCHEME II
(METHOD A_1)



The compounds of formula (Ib) in which R_{1b} is a group selected from $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$, $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ and $-(CH_2)_nZ$ can be obtained by method B shown in Scheme III below.

This method, which is described especially in patent US 4 581 354, consists in:

1/ reacting an indole derivative of formula (5), appropriately substituted in the 2-position by a group R_2 as defined above, with a halide of the formula $XCH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$, $X(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ or $X(CH_2)_nZ$, in which R_6, R_{10}, R_{11}, R'_6, R'_{11}, n and Z are as defined above and X is a halogen atom, for example chlorine, bromine or iodine, to form a compound of formula (6) in which R_{1b} is the group $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$, $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ or $(CH_2)_nZ$;

2/ acylating the resulting compound of formula (6) with an acid halide of the formula R_8-CO-X, in which X is a halogen, for example chlorine or bromine, and

R_8 is as defined above, to form a compound of formula (Ib); and

3/ optionally converting the resulting compound of formula (Ib) to one of its pharmaceutically acceptable salts.

Step 1/ of method B is advantageously carried out in the presence of a base, in an organic solvent which is inert under the reaction conditions.

Examples of bases which can be used are an alkali metal carbonate such as sodium carbonate or potassium carbonate, a hydride such as sodium hydride, or an alkali metal hydroxide such as potassium hydroxide, potassium hydroxide being very particularly preferred.

Examples of solvents which can be used are toluene, dimethylformamide (DMF) or dimethyl sulfoxide (DMSO), the latter being preferred. The reaction is carried out at between 0°C and the boiling point of the solvent.

In particular, if R_{1b} is a group $(CH_2)_nZ$, the reaction can also be carried out in the presence of tris[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]amine (TDA-1).

Step 2/ of method B is a Friedel-Crafts acylation reaction carried out in the presence of a Lewis acid such as aluminum chloride, in an inert solvent such as 1,2-dichloroethane or carbon disulfide. The acylation reaction can also be carried out in the presence of a Lewis acid such as ethylmagnesium dichloride, in an inert solvent such as dichloromethane, by the method described in J. Med. Chem. 1995, 38, 3094.

In a variant of step 1/ of method B (method B'), the compound of formula (6) can also be prepared by following the three steps shown in Scheme III' below. This variant consists in reacting an aniline of formula (9) with a ketone of the formula $RSCH_2COR_2$, in which R is a methyl or a phenyl, in the presence of *tert*-butyl hypochlorite (tBuOCl), by the method described in J. Am. Chem. Soc. 1974, 96, 5495. The resulting compound (10) is then alkylated, under conditions analogous to those described above for step 1/ of method B, to give the compound of formula (11). The sulfur-containing group is then removed by reaction with Raney nickel or by reaction with 2-mercaptobenzoic acid in trifluoroacetic acid, by the method described in Tetrahedron Lett. 1993, 34 (13), 2059-2062, to give the compound of formula (6).

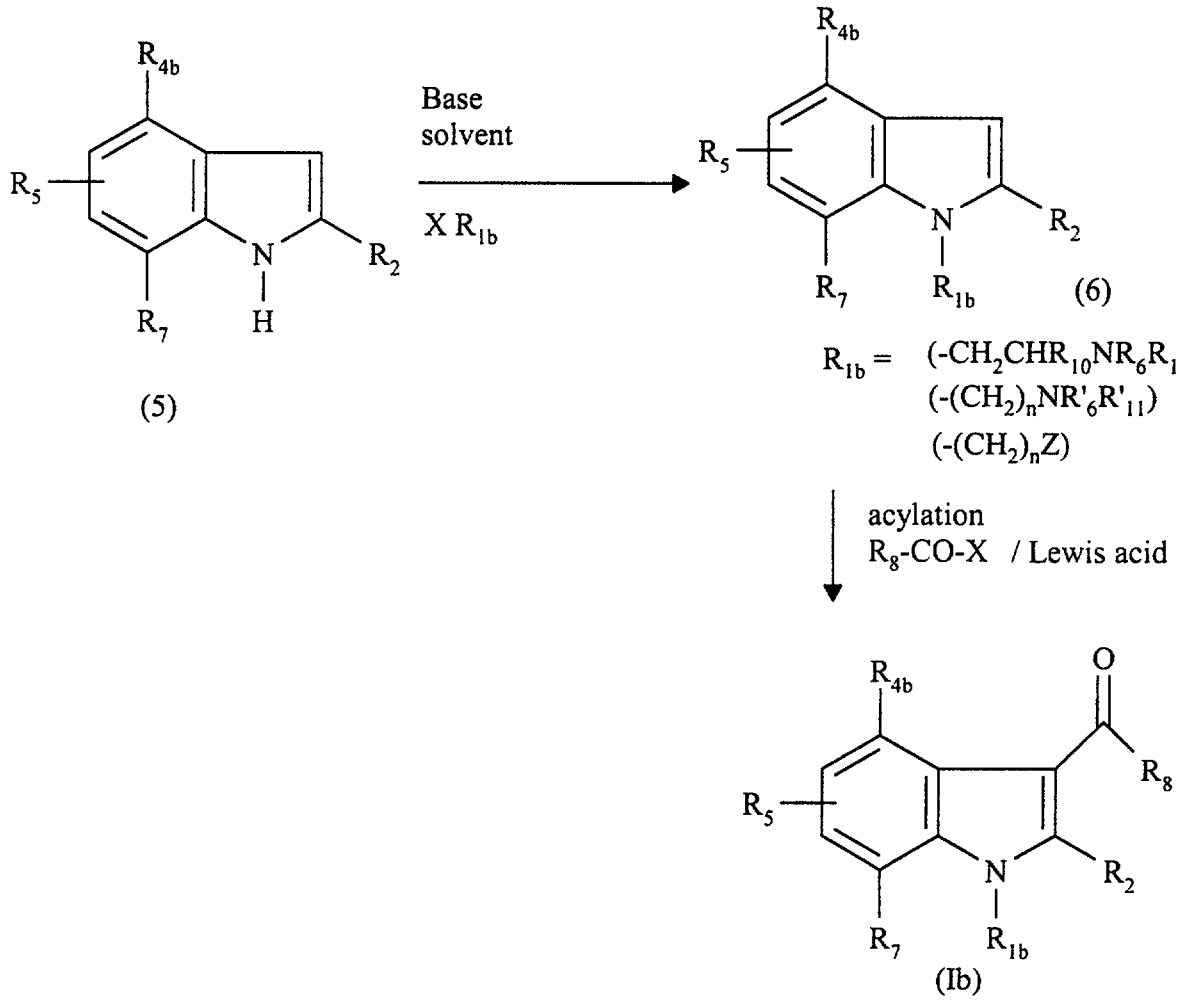
In a variant also described in patent US 4 581 354 (method B_1 shown in Scheme IV), the compound (5) is first acylated by reaction with a methylmagnesium halide and an acid halide of the formula R_8COX, in ether, to form the compound (7), after which the substituent R_{1b} is added by reacting the compound (7) with a

halide XR_{1b} in the presence of a base, under conditions analogous to those described above for step 1/ of method B.

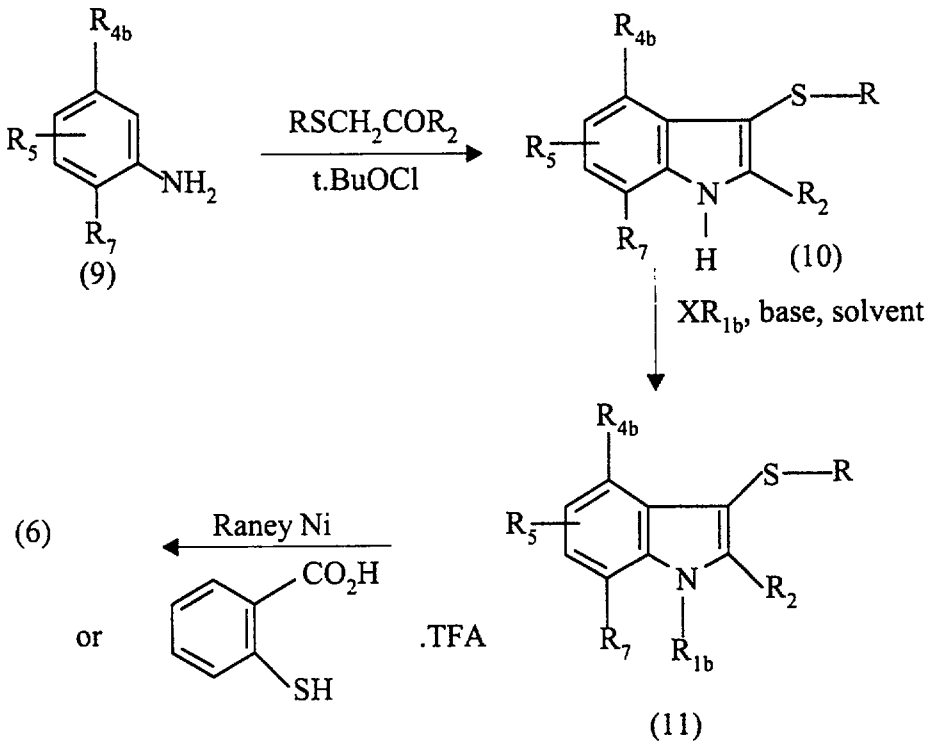
In another variant described in patent EP 0 444 451 (method B_2 shown in Scheme V), the compound (5) is treated with a base such as sodium hydride or K_2CO_3, and then reacted with mesyl chloride to give the compound (8). The substituent R_{1b} is then added by reacting the compound (8) with a hydroxyalkylamine of the formula $R_{1b}OH$. Finally, the resulting compound (6) is acylated to give the compound Ib.

SCHEME III

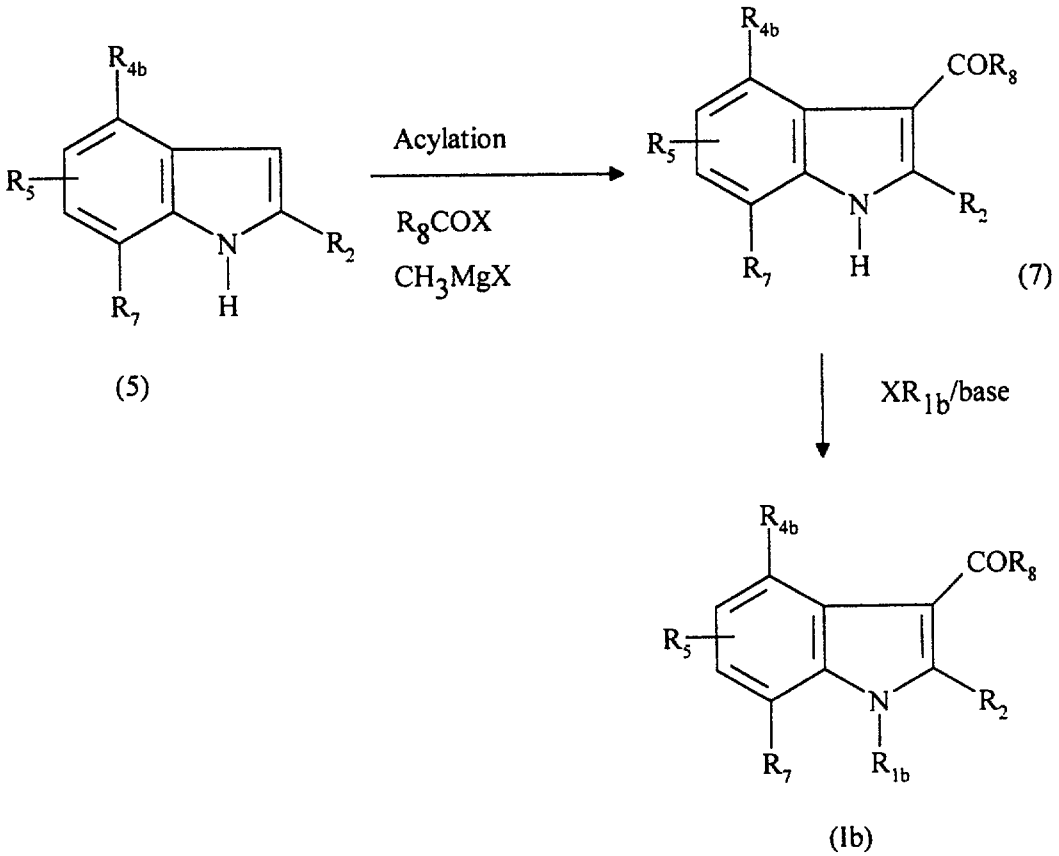
(METHOD B)



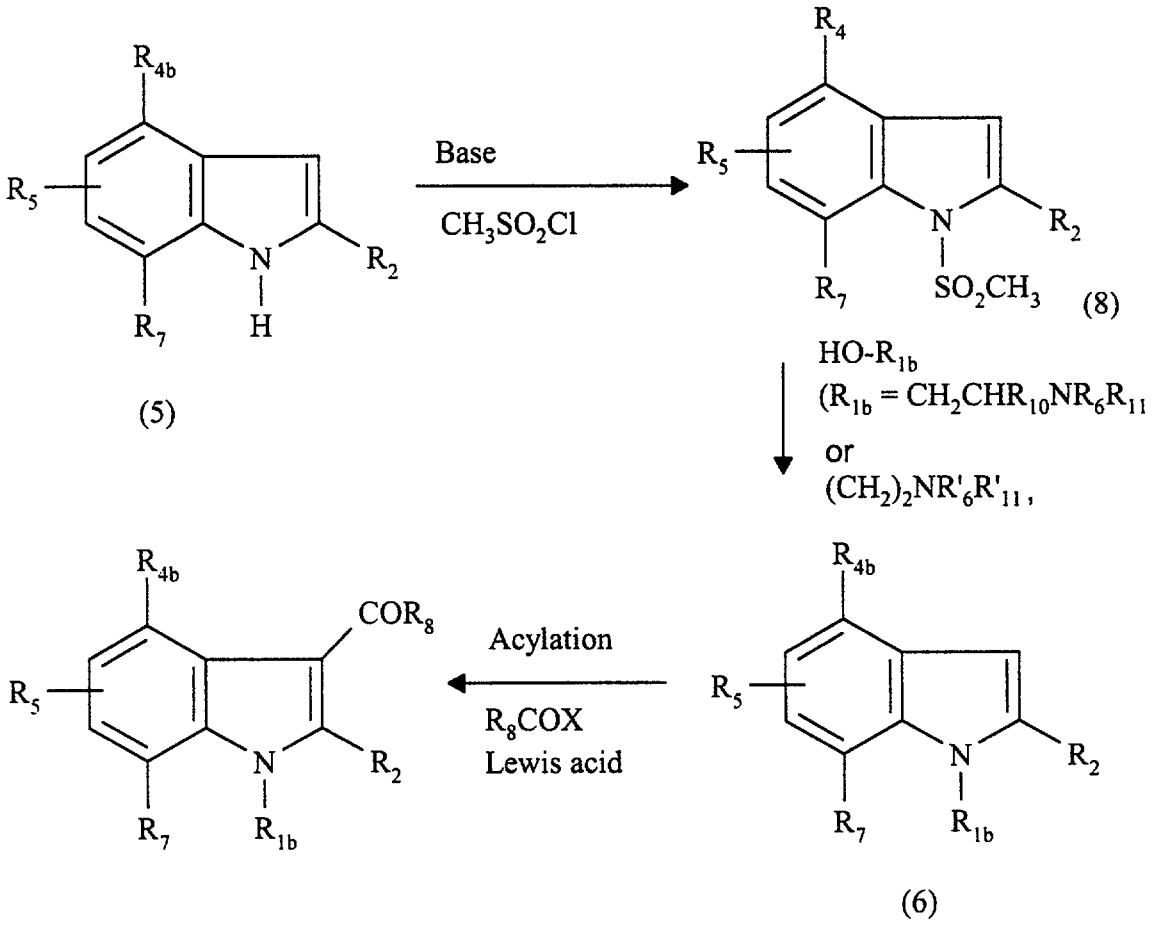
SCHEME III'
(METHOD B')



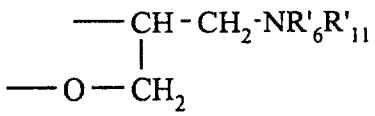
SCHEME IV
(METHOD B_1)



SCHEME V
(METHOD B_2)



The compounds of formula (Ib) in which R_{1b} is a group $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$ and R_9 together with R_7 forms a group $-CH_2-O$, so that R_{1b} is a group



can be obtained by method B_3 shown in Scheme VI.

This method, which is described especially in patents US 5 109 135 and US 4 939 138, consists in:

1/ heating a mixture of the compound (1) and potassium carbonate with epichlorohydrin to give the compound (2);

2/ reacting the compound (2) with an appropriate amine of the formula $HNR'_6R'_{11}$ to give the compound (3);

3/ oxidizing the compound (3) to give the compound (4);

4/ reducing and then cyclizing the compound (4), in the presence of a catalyst such as platinum, to give the compound (5);

5/ reacting the compound (5) with an alkali metal nitrite, in an acidic aqueous medium, at a temperature between 0°C and 10°C, to give the compound (6); and

6/ reducing the resulting compound (6) with hydrogen in the presence of a metal catalyst, or with an alkali metal aluminum hydride such as lithium aluminum hydride, in an inert solvent such as tetrahydrofuran (THF), at a temperature between 0° and the boiling point of the solvent used.

There are two routes, called routes I and II, for preparing the compounds of formula (Ib) from the resulting compound (7).

Route I consists in:

7/ preparing the compound (8) from the compound (7) by means of a Fischer indole synthesis, i.e. by reacting the latter compound with a ketone of the formula $C_6H_5SCH_2COR_2$. This reaction is carried out at a temperature between 20 and 150°C, in an inert organic solvent such as methanol, in the presence of an acid catalyst such as sulfuric acid or glacial acetic acid, the latter generally being preferred;

8/ removing the thiophenyl group from the compound (8) by heating the latter in an organic solvent, in the presence of Raney nickel, at the reflux temperature of the organic solvent, to give the compound (9); and

9/ obtaining the final product (Ib) by reacting the compound (9) with an acid halide of the form R_8COCl, in the presence of a Lewis acid such as aluminum chloride, in an inert organic solvent.

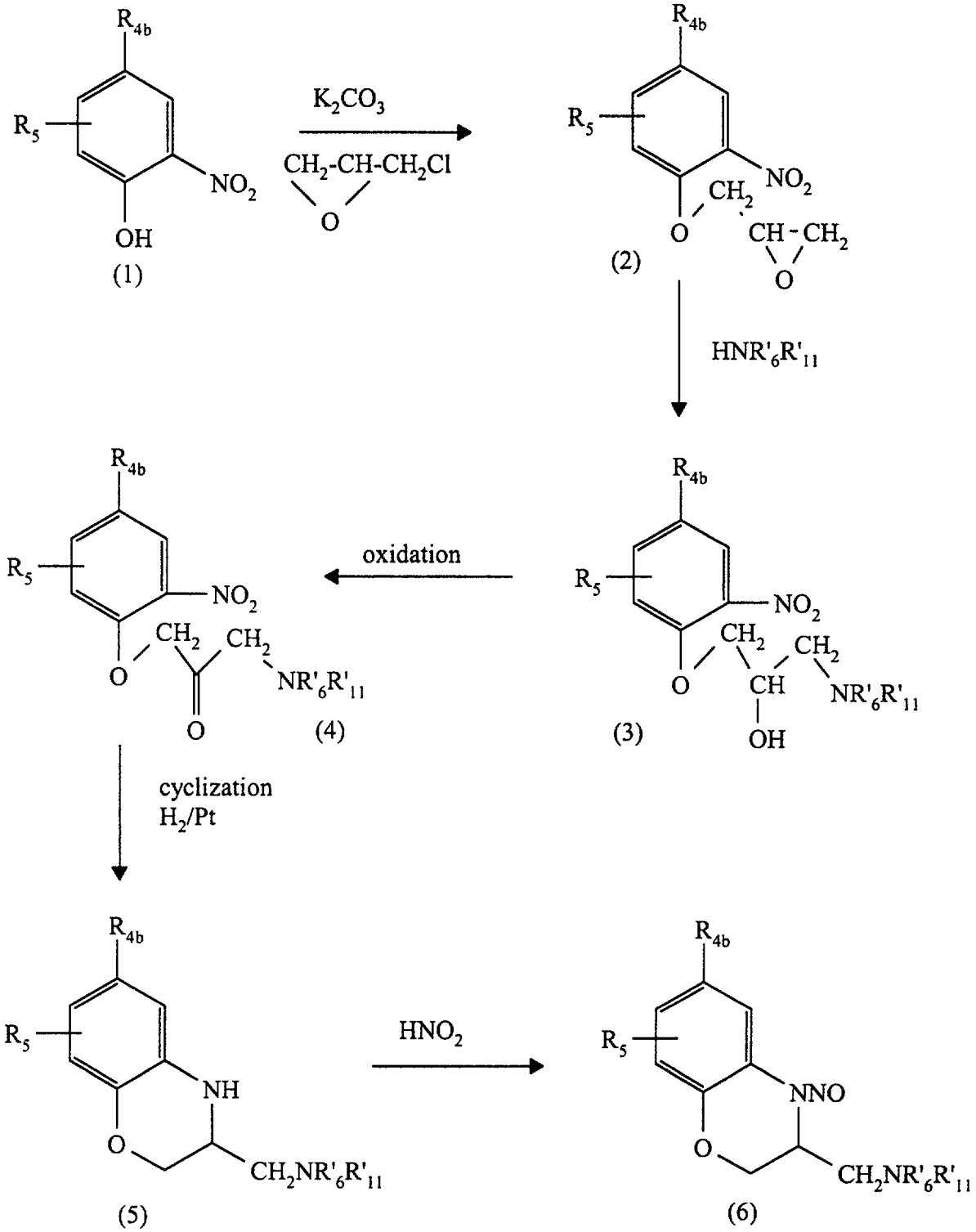
Route II:

This route is a direct way of preparing the compound of formula Ib:

It consists in reacting the compound (7) with a diketone of the formula $R_8COCH_2COR_2$ by means of the Fischer reaction described in step 7/ of route I.

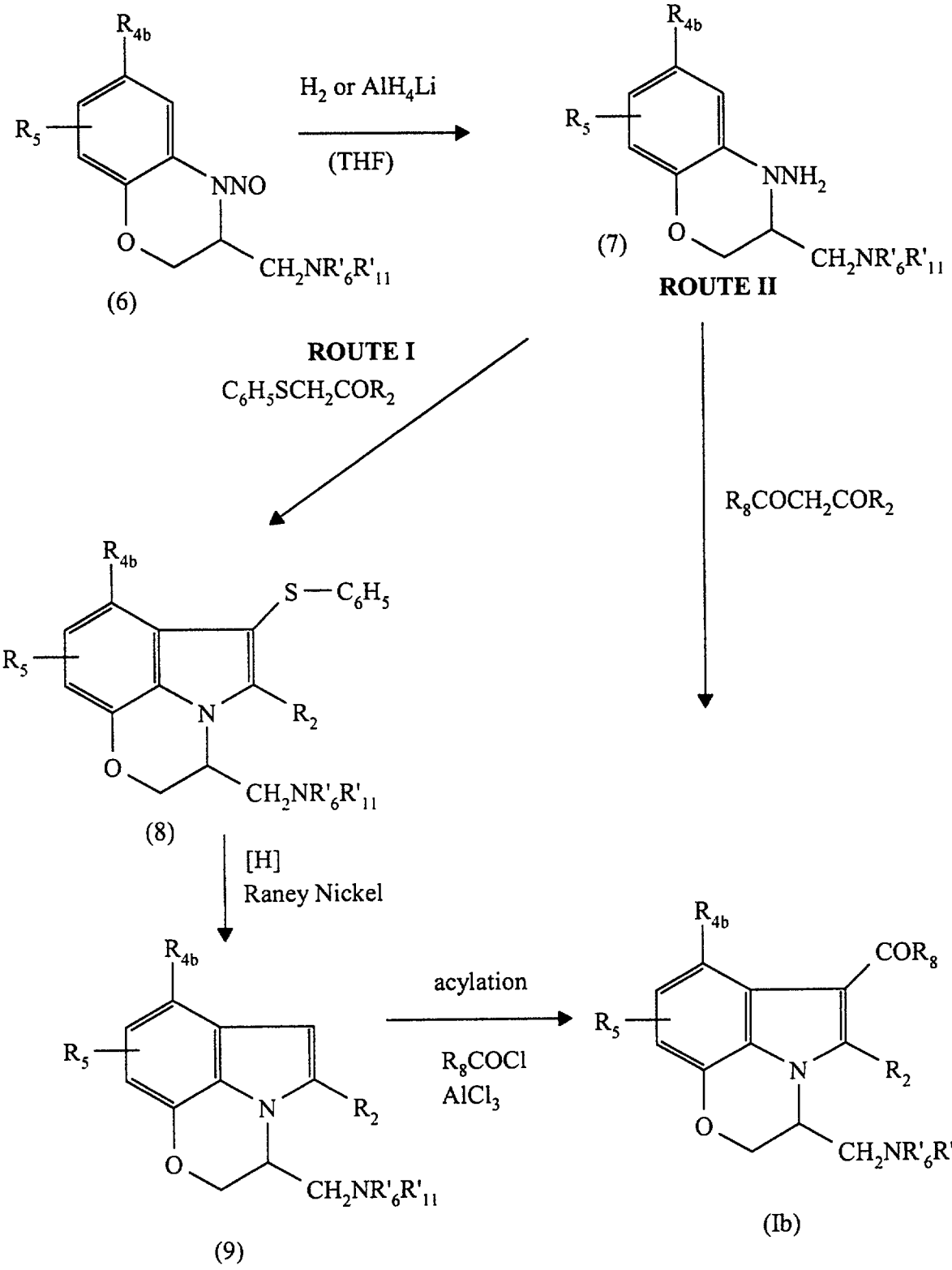
To obtain the compound (Ib) in optically pure form, the enantiomers of the compound (5) are resolved by the method described in patent US 4 939 138.

SCHEME VI
(METHOD B_3)

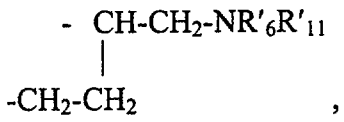


CONTINUATION OF SCHEME VI

(METHOD B_3)



The compounds of formula Ib in which R_{1b} is a group $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$ and R_9 together with R_7 forms a group $-CH_2-CH_2-$, so that R_{1b} is a group



can be obtained by method B_4 shown in Scheme VII.

This method consists in:

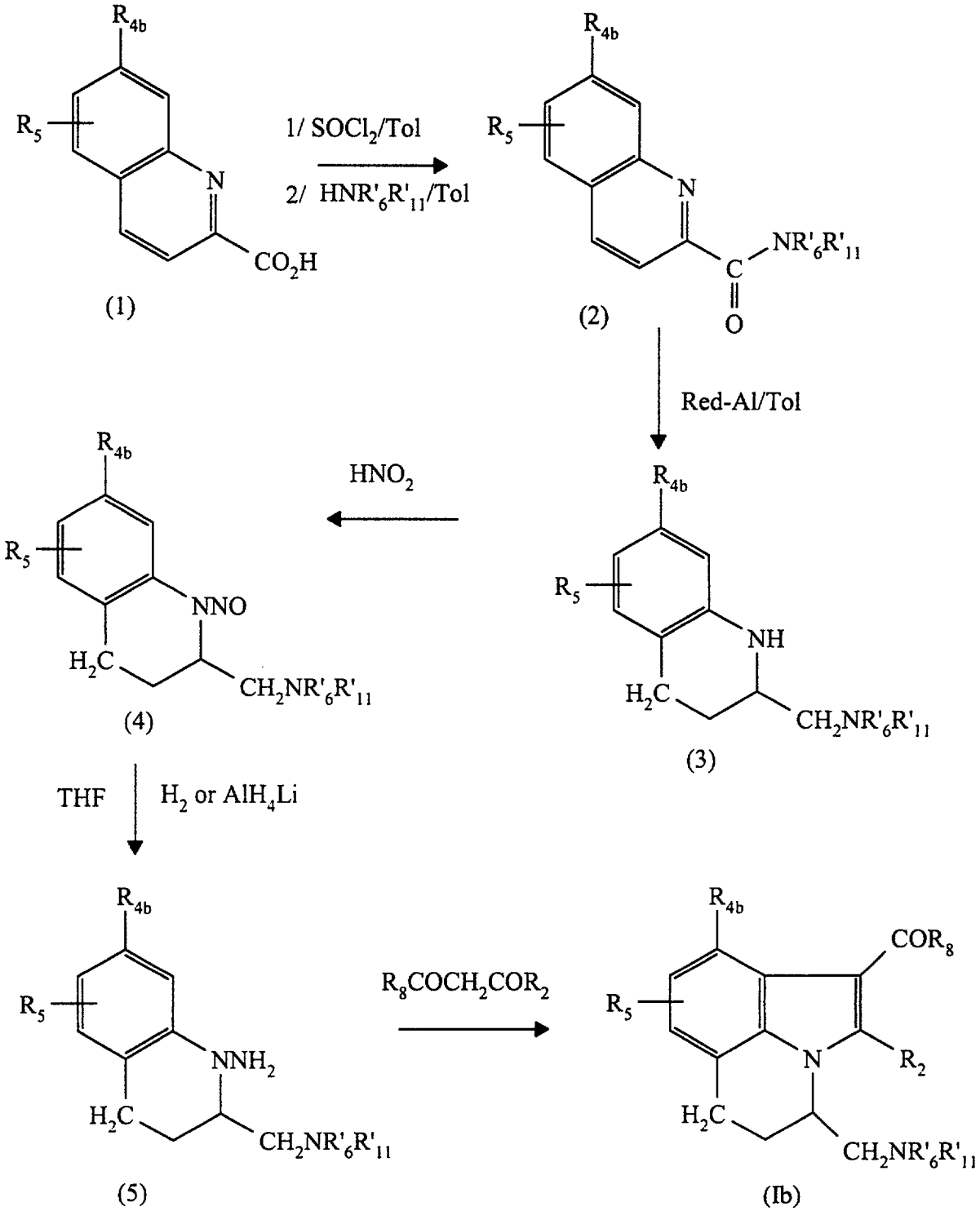
1/ reacting the quinaldic acid with thionyl chloride in toluene and then adding a compound of the formula $HNR'_6R'_{11}$ to the mixture to give the compound (2);

2/ reducing the compound (2) in toluene, in the presence of the catalyst Red-Al, to give the compound (3); and then

3/ treating the compound (3) as in the previous method B_3 (step 5 et seq.) to give the compound of formula Ib.

The first two steps of method B_4 are described by Stanton et al. (J. Med. Chem. (1983) 26, 986-989).

SCHEME VII
(METHOD B_4)



The compounds of formula (Ic) in which R_{1c} is a group $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$, $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ or $-(CH_2)_nZ$ and R_{2c} and R_{3c} are hydrogen can be obtained by method C (Scheme VIII).

This method, which is described especially in patents US 4 840 950 and EP 0 278 265, consists in:

1/ reacting a 2-methyl-3-nitrobenzoyl halide of formula (1) with a compound of the formula R_8H, in which R_8 is as defined above, to form a compound of formula (2);

2/ reacting the resulting compound of formula (2) with the dimethylacetal of dimethylformamide to give the compound (3);

3/ cyclizing the resulting compound of formula (3) to form a compound of formula (4); and

4/ reacting the resulting compound (4) with a halogen compound of the formula XR_{1c}, in which R_{1c} is as defined above, to form the compound of formula (5).

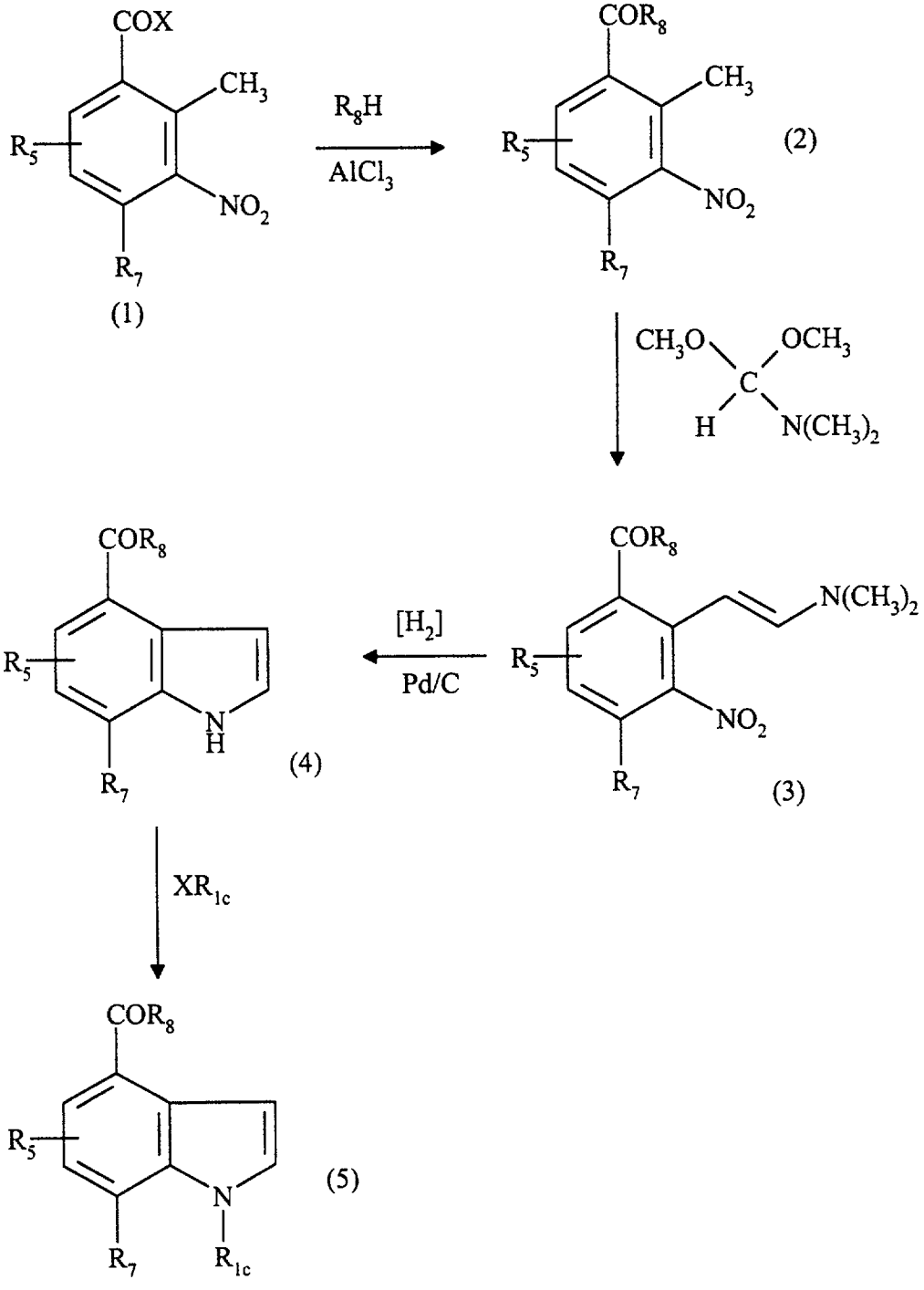
Step 1 of method C is a Friedel-Crafts reaction, which is carried out in an inert organic solvent such as methylene dichloride, in the presence of aluminum chloride. It is preferable to bring the reactants together at room temperature and then to heat the mixture to the boiling point of the solvent.

Step 2 of method C is preferably carried out by refluxing a solution of the compound of formula (2) with a 2 to 4 mol excess of the dimethylacetal of dimethylformamide in an inert organic solvent such as dimethylformamide or dioxane.

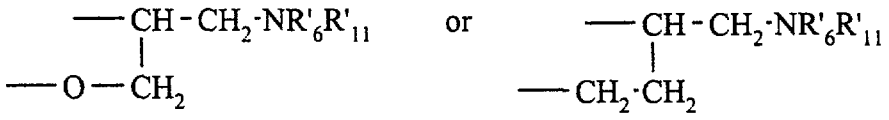
Step 3 of method C is a cyclization reaction of the compound (3), which is advantageously carried out in an inert organic solvent such as ethyl acetate or ethanol, at room temperature. The reaction is carried out under a hydrogen pressure of 50 to 100 psig. The catalysts generally used for this type of reaction are Raney nickel and palladium on charcoal.

Step 4 of method C involves reacting the compound (4) with the appropriate compound XR_{1c} in the presence of a strong base such as sodium hydride. The reaction is advantageously carried out in an inert organic solvent such as DMF, at a temperature between room temperature and the boiling point of the solvent used.

SCHEME VIII
(METHOD C)



The compounds of formulae Ib and Ic (indoles acylated in the 3-position and 4-position respectively) in which R_{1b} and R_{1c} are the group $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$ and R_7 and R_9 form a group $-Y-CH_2-$, in which Y is O or $-CH_2-$, so that R_{1b} and R_{1c} are:



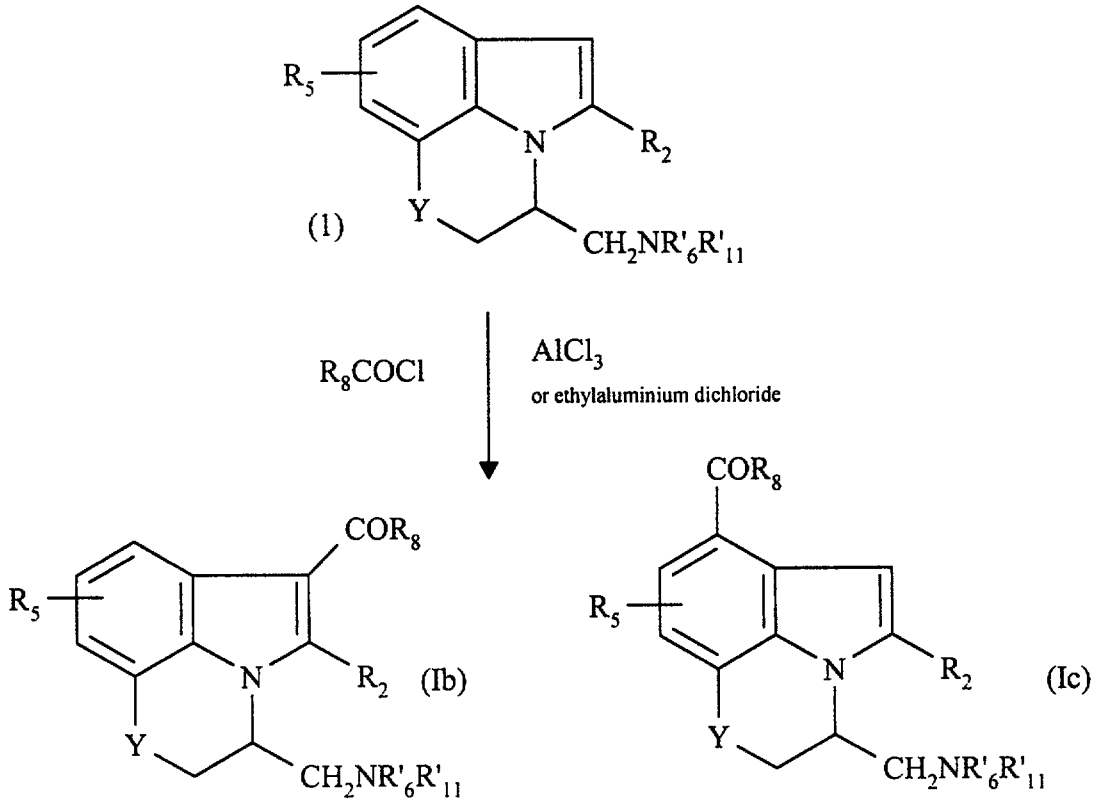
can be obtained by method C_1 in Scheme IX.

This method consists in acylating the compound (1) with an acid halide R_8COCl, in the presence of a Lewis acid such as excess aluminum chloride or ethylaluminum dichloride. This gives the indoles acylated in the 3- and 4-positions, which are then separated.

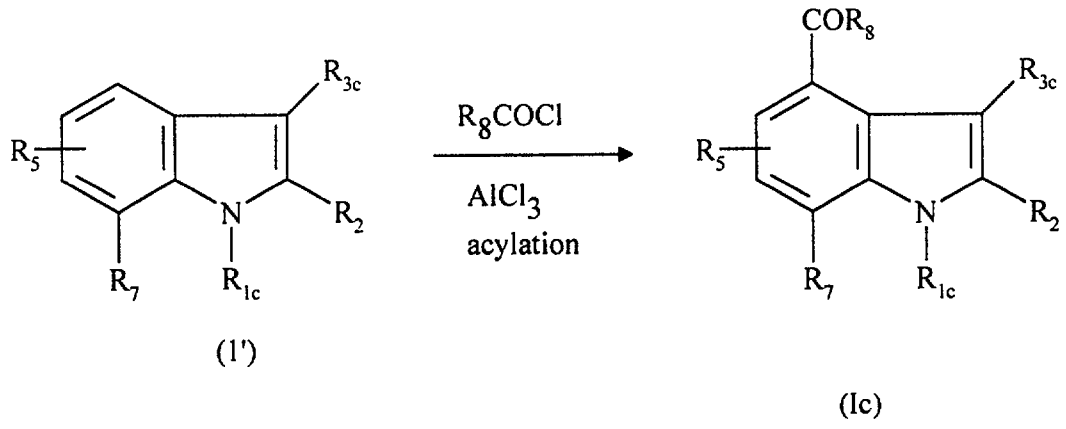
The compounds of formula (Ic) in which R_{3c} is a (C_1-C_4)alkyl can be obtained by method C_2 in Scheme X, which consists in acylating the compounds of formula (1') under the operating conditions of method B in a moderated manner.

Method C_1 in which Y is O is described in patent US 4 939 138.

SCHEME IX
(METHOD C_1)



SCHEME X
(METHOD C_2)

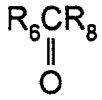


The compounds of formula (I') can be obtained by method D shown in Scheme XI.

This method, which is described especially in patent US 5 292 736, consists in:

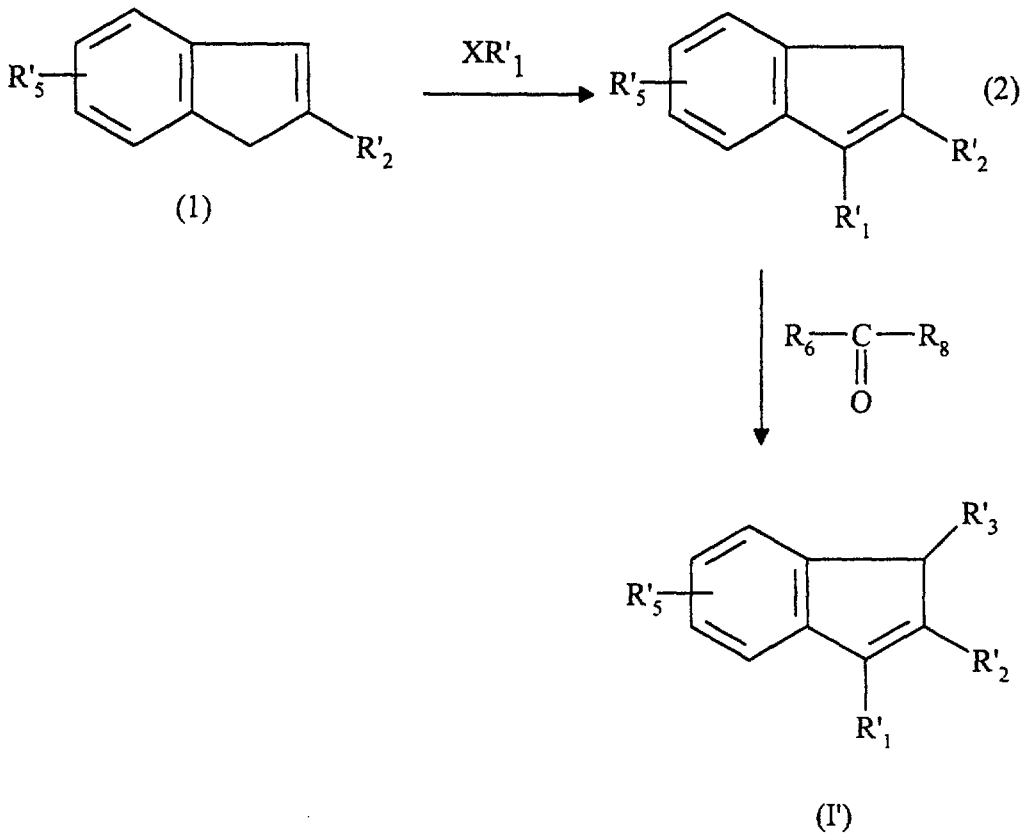
1/ treating an indene of formula (1) with a strong base such as n-butyllithium, under an inert atmosphere, in an inert solvent, at a temperature between room temperature and the boiling point of the solvent, and then reacting the resulting compound with an appropriate halide of the formula XR'_1, in equimolar proportions, at a temperature between 0°C and the boiling point of the mixture, under an inert atmosphere, to give the compound (2); and

2/ treating the compound (2) with a strong base such as sodium methylate, and then reacting said compound with an appropriate ketone or aldehyde of the formula



to give the compound (I'). This reaction is advantageously carried out in an inert solvent, at a temperature between room temperature and the boiling point of the solvent used.

SCHEME XI
(METHOD D)



* $R'_3 = =CR_6R_8$

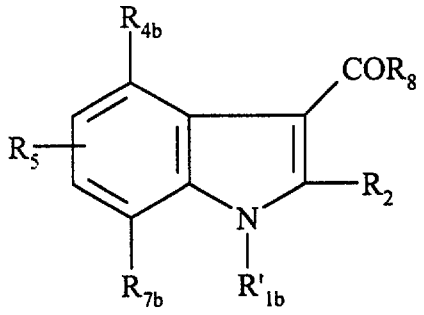
* $R'_1 = CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ or $(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$

The enantiomers of the compounds of formulae (I) and (I') can be obtained by the conventional methods well known to those skilled in the art.

Of the compounds of formulae (I) and (I') described above, the compounds of formulae (Ia) and (Ic) as defined above, and the compounds of formulae (Ib_1), (Ib_2), (Ib_3) and (I'a) below, are novel and constitute a further subject of the invention.

These compounds are:

A/ the compounds of formula (Ib_1):



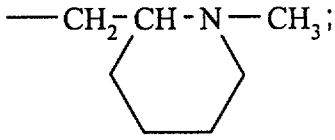
(Ib_1)

in which:

- R'_{1b} is a group of the formula $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ or $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$;
- R_{4b} is hydrogen, a (C_1-C_4)alkyl, a (C_1-C_4)alkoxy, a halogen atom, a group $-CF_3$, a group $-OCF_3$ or a (C_1-C_4)alkylthio;
- R_{7b} is hydrogen, a (C_1-C_4)alkyl, a (C_1-C_4)alkoxy, a halogen atom, a group $-CF_3$, a group $-OCF_3$ or a (C_1-C_4)alkylthio; and
- R_2, R_5, R_6, R'_6, R_8, R_{10}, R_{11} and R'_{11} are as defined above for the compounds of formula (I),

with the proviso that:

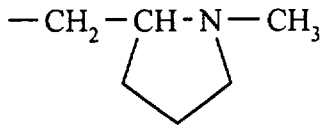
1/ if $CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ is the group



;

R_{4b}, R_5 and R_{7b} are hydrogen and R_2 is hydrogen or the methyl group, R_8 is other than the naphth-1-yl group;

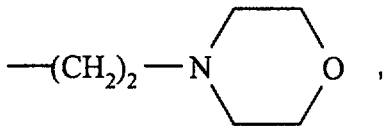
2/ if $CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ is the group



;

R_{4b}, R_5 and R_{7b} are hydrogen and R_2 is methyl, R_8 is other than the naphth-1-yl group;

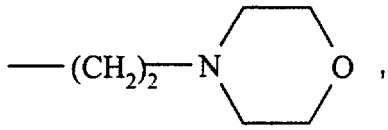
3/ if $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ is the group



,

R_{7b} is the methoxy group, R_2 is methyl and R_{4b} and R_5 are hydrogen, R_8 is other than the naphth-1-yl group; and

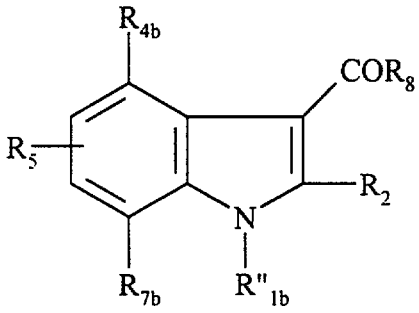
4/ if $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ is the group



,

and R_2, R_{4b}, R_5 and R_{7b} are hydrogen, R_8 is other than the 4-bromonaphth-1-yl group.

B/ the compounds of formula (Ib_2):



(Ib_2)

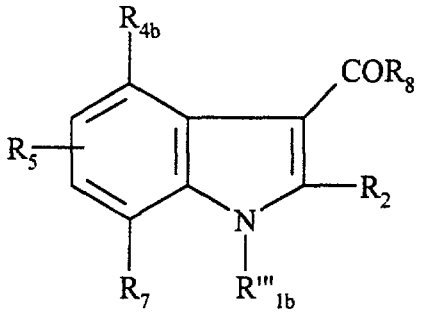
in which:

- R''_{1b} is the group $-(CH_2)_nZ$;
- R_{4b} is hydrogen, a (C_1-C_4)alkyl, a (C_1-C_4)alkoxy, a halogen atom, a group $-CF_3$, a group $-OCF_3$ or a (C_1-C_4)alkylthio;
- R_{7b} is hydrogen, a (C_1-C_4)alkyl, a (C_1-C_4)alkoxy, a halogen atom, a group $-CF_3$, a group $-OCF_3$ or a (C_1-C_4)alkylthio; and
- R_2, R_5, R_6, R'_6, R_8, R_{10}, R_{11} and R'_{11} are as defined above for the compounds of formula (I),

with the proviso that if Z is bromine, n is 3 or 4, R_{4b}, R_5 and R_{7b} are hydrogen and

R_2 is a methyl group, R_8 is other than the naphth-1-yl and 4-methoxyphenyl groups.

C/ the compounds of formula (Ib_3):

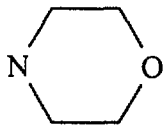


(Ib_3)

in which:

- R'''_{1b} is a group of the formula $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$;
- R_{4b} is hydrogen, a (C_1-C_4)alkyl, a (C_1-C_4)alkoxy, a halogen atom, a group $-CF_3$, a group $-OCF_3$ or a (C_1-C_4)alkylthio; and
- R_2, R_5, R_6, R'_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} and R'_{11} are as defined above for the compounds of formula (I),

with the proviso that if $NR'_6R'_{11}$ is the group

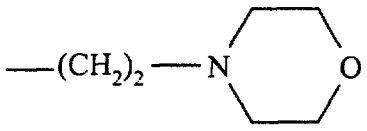


,

Y is oxygen, R_2 is the methyl group and R_{4b} and R_5 are hydrogen, R_8 is other than the naphth-1-yl, 4-bromonaphth-1-yl and 5,7-dibromonaphth-1-yl groups.

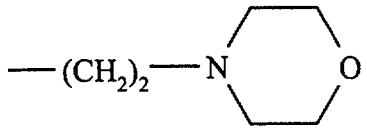
D/ the compounds of formula (I'a) are the compounds of formula (I') as defined above, with the proviso that:

1/ if R'_1 is the group



and R'_2, R'_5 and R_6 are hydrogen, R_8 is other than the 4-methoxynaphth-1-yl, 4-hydroxynaphth-1-yl and 9-anthryl groups; and

2/ if R'_1 is the group



R'_2 is methyl and R'_5 and R_6 are hydrogen, R_8 is other than the naphth-1-yl and 4-methoxynaphth-1-yl groups.

Of these compounds, those which are particularly preferred are the compounds below:

* 1-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)-2-methyl-3-(4-fluoronaphth-1-ylcarbonyl)-7-methoxyindole;
* 1-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)-2-methyl-3-(4-chloronaphth-1-ylcarbonyl)-7-methoxyindole;
* 1-n-pentyl-2-methyl-3-(4-chloronaphth-1-ylcarbonyl)-7-methoxyindole;
* (-)-3-(morpholin-4-ylmethyl)-5-methyl-7-(5,7-dibromonaphthylcarbonyl)-2,3-dihydropyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine methanesulfonate;
* (+)-(2-methyl-4-(morpholin-4-ylmethyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]-quinolin-1-yl)naphthalen-1-ylmethanone methanesulfonate;
* 1-(naphth-1-ylcarbonyl)-3-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)indole methanesulfonate;
* 1-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)-2-methyl-3-(4-bromonaphth-1-ylcarbonyl)-7-methoxyindole;
* 1-n-pentyl-2-methyl-3-(4-bromonaphth-1-ylcarbonyl)-7-methoxyindole;
* 1-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)-2-methyl-3-(naphth-1-ylcarbonyl)-7-(trifluoro-methyl)indole;
* 1-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)-2-methyl-3-(4-bromonaphth-1-ylcarbonyl)-7-(trifluoromethyl)indole;
* 1-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)-2-methyl-3-(4-bromonaphth-1-ylcarbonyl)-7-fluoroindole;
* 1-n-pentyl-2-methyl-3-(4-bromonaphth-1-ylcarbonyl)-7-fluoroindole; and
* 1-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)-2,7-dimethyl-3-(4-bromonaphth-1-ylcarbonyl)-indole.

The compounds useful for the preparation of drugs according to the invention are generally administered in dosage units. Said dosage units are preferably formulated in pharmaceutical compositions in which the active principle is mixed

with a pharmaceutical excipient.

According to another feature, the present invention relates to pharmaceutical compositions which contain, as the active principle, a compound of formula (I) or (I′) having a high affinity for the human CB_2 receptor, said affinity being characterized by an inhibition constant Ki which is less than or equal to 10 nM in ligand binding studies; the present invention relates very particularly to pharmaceutical compositions in which a compound of formula (Ia), (Ib_1), (Ib_2), (Ib_3), (Ic) or (I′a) is present as the active principle.

The compounds of formula (I) or (I′) and their pharmaceutically acceptable salts can be used in daily doses of 0.1 to 100 mg per kilogram of body weight of the mammal to be treated, preferably in daily doses of 0.2 to 50 mg/kg. In humans the dose can preferably vary from 0.5 to 1000 mg per day, more particularly from 1 to 500 mg, depending on the age of the subject to be treated or the type of treatment: prophylactic or curative.

The diseases which can be treated by the compounds and their pharmaceutically acceptable salts are, for example, autoimmune diseases, infectious diseases and allergic diseases. The following autoimmune diseases may be mentioned more particularly: systemic lupus erythematosus, connective tissue diseases, Sjögren's syndrome, ankylosing spondylarthritis, reactive arthritis, undifferentiated spondylarthritis, Behcet's disease and hemolytic autoimmune anemia. The allergic diseases to be treated can be of the immediate hypersensitivity or asthma type, for example. Likewise, the compounds and their pharmaceutically acceptable salts can be used to treat vascularitis, parasitic infections, amyloidosis and diseases affecting the plasmacyte line.

In the pharmaceutical compositions of the present invention for oral, sublingual, subcutaneous, intramuscular, intravenous, transdermal, local or rectal administration or administration by inhalation, the active principles can be administered to animals and humans in unit forms of administration, mixed with conventional pharmaceutical carriers. The appropriate unit forms of administration can be chosen according to the diseases to be treated; they include oral forms such as tablets, gelatin capsules, powders, granules and solutions or suspensions to be taken orally, forms of administration by inhalation, sublingual and buccal forms of administration, subcutaneous, intramuscular, intravenous, intranasal or intraocular forms of administration and rectal forms of administration. The oral or intravenous forms of administration or the forms of

administration by inhalation are preferred.

When a solid composition is prepared in the form of tablets, the main active principle is mixed with a pharmaceutical vehicle such as gelatin, starch, lactose, magnesium stearate, talcum, gum arabic or the like. The tablets can be coated with sucrose or other appropriate substances, or else they can be treated so as to have a prolonged or delayed activity and so as to release a predetermined amount of active principle continuously.

A preparation in the form of gelatin capsules is obtained by mixing the active principle with a diluent and pouring the resulting mixture into soft or hard gelatin capsules.

A preparation in the form of a syrup or elixir can contain the active principle together with a sweetener, which is preferably calorie-free, methylparaben and propylparaben as antiseptics, a flavoring and an appropriate color.

The water-dispersible powders or granules can contain the active principle mixed with dispersants, wetting agents or suspending agents, such as polyvinylpyrrolidone, as well as with sweeteners or taste correctors.

Rectal administration is effected using suppositories, which are prepared with binders melting at the rectal temperature, for example cocoa butter or polyethylene glycols.

Parenteral, intranasal or intraocular administration is effected using aqueous suspensions, isotonic saline solutions or injectable solutions containing pharmacologically compatible dispersants and/or wetting agents, for example propylene glycol or butylene glycol.

Administration by inhalation is effected using an aerosol containing sorbitan trioleate or oleic acid, for example, together with trichlorofluoromethane, dichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane or any other biologically compatible propellant gas.

The active principle can also be formulated as microcapsules, optionally with one or more carriers or additives.

In each dosage unit, the active principle of formula (I) or (I') is present in the amounts appropriate to the daily doses envisaged. In general, each dosage unit is suitably adjusted according to the dosage and the intended type of administration, for example tablets, gelatin capsules and the like, sachets, ampoules, syrups and the like, and drops, so that such a dosage unit contains from 0.5 to 1000 mg of active principle, advantageously from 1 to 500 mg and preferably from 1 to 200

mg, to be administered one to four times a day.

The above-mentioned compositions can also contain other active products useful for the desired therapeutics, for example corticosteroids and β_2-agonists.

By virtue of their very strong affinity for the human CB_2 receptor and their high selectivity, the compounds according to the invention may be used in radiolabeled form as laboratory reagents.

For example, they make it possible to characterize, identify and locate the human CB_2 receptor in tissue sections or the CB_2 receptor in the whole animal by autoradiography.

The compounds according to the invention also make it possible to sort or screen molecules according to their affinity for the human CB_2 receptor. This is done by means of a reaction to displace the radiolabeled ligand, forming the subject of the present invention, from its human CB_2 receptor.

Examples of appropriate compounds for the purposes of the invention are the compounds described in Examples 1 to 13 below and the compounds shown in Tables 1 to 6, the compounds of Examples 1 to 13 also being listed in these Tables.

The following abbreviations are used in the Examples below:

RT: room temperature

M.p.: melting point

Pd/C: palladium on charcoal

Pt: platinum

DCM: dichloromethane

THF: tetrahydrofuran

DMF: dimethylformamide

DMSO: dimethyl sulfoxide

AcOEt: ethyl acetate

MeOH: methanol

Me: methyl

iPr: isopropyl

Bu: n-butyl

HCl: hydrochloric acid

TFA: trifluoroacetic acid

NaCl: sodium chloride

NaH: sodium hydride

$SOCl_2$: thionyl chloride

$AlCl_3$: aluminum chloride

KOH: potassium hydroxide

TDA-1: tris[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]amine

Red-Al: sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminum hydride

$MgSO_4$: magnesium sulfate

$LiAlH_4$: lithium aluminum hydride

NaOH: sodium hydroxide

NH_4Cl: ammonium chloride

iso ether: diisopropyl ether

ether: diethyl ether

Na_2CO_3: sodium carbonate

K_2CO_3: potassium carbonate



: epichlorhydrin

s: singlet

t: triplet

m: multiplet

EXAMPLE 1:

1-(2-(Morpholin-4-yl)ethyl)-2-methyl-3-(4-fluoronaphth-1-ylcarbonyl)-7-methoxyindole:

A/ 2-Methyl-3-(4-fluoronaphth-1-ylcarbonyl)-7-methoxyindole:

A solution of 1.02 g of 2-methyl-7-methoxyindole in 5 ml of ether is added dropwise to 2.60 ml of a 3.0 M solution of methylmagnesium bromide in ether. The mixture is diluted in 6 ml of ether and cooled to 0°C.

It is stirred for 1 hour at room temperature and then cooled to 0°C. A suspension of 4-fluoro-1-naphthoyl chloride in a solution composed of 6 ml of ether and 4 ml of THF is added dropwise to the mixture obtained above.

The mixture is subsequently stirred for 16 hours at room temperature and then for 2 hours under reflux.

It is then hydrolyzed with 50 ml of iced water to which 50 ml of saturated NH_4Cl solution have been added.

The solvents are evaporated off under vacuum and the aqueous phase is extracted with DCM and then washed with water. It is dried over $MgSO_4$.

The solvents are evaporated off and the product obtained is then purified by chromatography on silica gel using CH_2Cl_2 as the eluent.

This gives 0.48 g of the title product (m.p. = 170°C).

B/ 1-(2-(Morpholin-4-yl)ethyl)-2-methyl-3-(4-fluoronaphth-1-ylcarbonyl)-7-methoxyindole:

0.28 g of sodium hydride (60% dispersion in oil) is added to a solution of 0.67 g of the product obtained in A/ in 7 ml of DMF. The mixture is then stirred for 10 min at room temperature.

A suspension of 4-(2-chloroethyl)morpholine hydrochloride in 3 ml of DMF is added to this mixture.

The mixture is heated for 16 hours at 100°C and then poured into 100 ml of saturated NH_4Cl solution at 0°C. It is extracted with DCM, washed with water and dried over $MgSO_4$.

The solvents are evaporated off and the residue is then purified by chromatography on silica gel using an AcOEt/toluene mixture (gradient: 1:1 to 6:4) as the eluent to give 0.43 g of the title compound (m.p. = 175°C).

EXAMPLE 2:

1-(2-(Morpholin-4-yl)ethyl)-2-methyl-3-(4-chloronaphth-1-ylcarbonyl)-7-methoxyindole:

A/ 2-Methyl-3-(4-chloronaphth-1-ylcarbonyl)-7-methoxyindole:

The procedure is the same as above (Example 1, step A/) except that a suspension of 4-chloro-1-naphthoyl chloride is used as the acid chloride to form the above indole (m.p. = 184°C).

B/ 1-(2-(Morpholin-4-yl)ethyl)-2-methyl-3-(4-chloronaphth-1-ylcarbonyl)-7-methoxyindole:

The procedure is the same as above (EXAMPLE 1, step B/) except that the product obtained in step A/ above is used as the starting material to form the title compound (m.p. = 149°C).

EXAMPLE 3:

1-n-Pentyl-2-methyl-3-(4-chloronaphth-1-ylcarbonyl)-7-methoxyindole:

0.13 g of NaH (60% dispersion in oil) is added to a solution of 0.77 g of the indole prepared in step A/ of Example 2 in 10 ml of DMF.

The mixture is stirred for 10 min, 0.43 ml of 1-iodopentane is then added and the mixture is heated at 100°C for 16 hours.

It is then poured into 100 ml of saturated NH_4Cl solution at 0°C and extracted

with ethyl acetate.

The organic phase is washed with water, dried over $MgSO_4$ and then purified by chromatography on silica gel (eluent = toluene). The product crystallizes from a DCM/iPr_2O mixture, m.p. = 112°C.

This gives 0.34 g of the title product (m.p. = 112°C).

EXAMPLE 4:

(-)-3-(Morpholin-4-ylmethyl)-5-methyl-7-(5,7-dibromonaphthylcarbonyl)-2,3-dihydropyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine methanesulfonate:

20 ml of ethylaluminum chloride are added dropwise to a solution of 4.09 g of (+)-3-(morpholin-4-ylmethyl)-5-methyl-2,3-dihydropyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine (obtained as in Preparation 5B of patent US 4 939 138) and 5.19 g of 5,7-dibromo-1-naphthoyl chloride in 100 ml of DCM, cooled to 10°C. The mixture is subsequently stirred for 30 min at 10°C and then poured into 100 ml of iced water rendered basic with 35% sodium hydroxide solution. The mixture is extracted with DCM, washed with water and dried over $MgSO_4$ and the solvents are evaporated off to give, after purification by chromatography on silica gel (eluent = ether/hexane 70:30), 1.00 g of a less polar product, which is dissolved in the minimum volume of acetonitrile. 2 g of methanesulfonic acid, dissolved in 1 ml of ether beforehand, are added. The crystals obtained are filtered off and then recrystallized from a $CHCl_3$/MeOH mixture to finally give 0.37 g of the title product ($[\alpha]_D$ = 82.6° (1%, DMF); m.p. = 258°C).

EXAMPLE 5:

(+)-(2-Methyl-4-(morpholin-4-ylmethyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]-quinolin-1-yl)naphthalen-1-ylmethanone methanesulfonate:

A/ 2-(Morpholin-4-ylcarbonyl)quinoline:

This compound is obtained by the procedure described in J. Med. Chem. 26, 986 (1983) using quinaldic acid as the starting material.

(M.p. = 105°C).

B/ (+)-2-(Morpholin-4-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline:

101 ml of a 3.4 M solution of Red-Al in toluene are added dropwise to a solution of 16.56 g of the amide obtained above in 350 ml of toluene.

The mixture is then refluxed for 16 hours. After cooling in an ice bath, 250 ml of a semisaturated solution of Rochelle salt (sodium potassium tartrate) are added to the mixture, which is then stirred for a further 30 min.

It is extracted with ether, washed with water and dried over $MgSO_4$ and the solvents are evaporated off.

After crystallization from ethanol, 11.76 g of a yellow solid are obtained; this is resolved with dibenzoyltartaric acid as described in patent US 5 109 135.

(M.p. = 88°C; $[\alpha]_D$ = +99° (1%, DMF)).

C/ 1-Amino-2-(morpholin-4-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline:

This compound is obtained by the procedure described in patent US 5 109 135 (Preparations 2 and 3) from the amine obtained in the previous step. This product is used without purification in the next step.

D/ (+)-(2-Methyl-4-(morpholin-4-ylmethyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]-quinolin-1-yl)naphthalen-1-ylmethanone methanesulfonate:

This compound is prepared by reaction of the above hydrazine with 4-(naphth-1-yl)butane-2,4-dione by the procedure described in patent US 5 109 135 (Example 2), followed by salification with methanesulfonic acid in ether and crystallization from ethanol ($[\alpha]_D$ = +11.7° (1%, DMF); m.p. = 250°C).

EXAMPLE 6:

1-(Naphth-1-ylcarbonyl)-3-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)indole methanesulfonate:

This compound is prepared by reacting 3-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]indole (D.L. Nelson et al., Adv. Biochem. Psychopharmacol. (1993) 37, 337) with naphth-1-ylcarboxylic acid chloride, in the presence of NaH in DMF, by the procedure described in patent NL 73 08094 (Example 1) (m.p. = 187°C).

EXAMPLE 7:

1-(2-(Morpholin-4-yl)ethyl)-2-methyl-3-(4-bromonaphth-1-ylcarbonyl)-7-methoxyindole:

A/ 2-Methyl-3-(4-bromonaphth-1-ylcarbonyl)-7-methoxyindole:

14.7 ml of a 3 M solution of methylmagnesium bromide in ether, diluted in 30 ml of ether, are cooled to 0°C, a solution of 5.6 g of 2-methyl-7-methoxyindole in 25 ml of ether is added dropwise and the mixture is then stirred for 1 hour at RT. A solution of 12.3 g of 4-bromo-1-naphthoyl chloride in 28 ml of ether and 19 ml of THF is then added and the reaction mixture is refluxed for 1 hour and stirred for 16 hours at RT. It is poured into 350 ml of iced water, 40 g of NH_4Cl are added and the solvents are concentrated under vacuum. The aqueous phase is extracted with ether, the organic phase is washed with 50 ml of saturated NH_4Cl solution and with 100 ml of saturated NaCl solution and dried over $MgSO_4$ and the solvent is evaporated off under vacuum. The residue is chromatographed on silica gel

using DCM as the eluent to give 2 g of the expected product after recrystallization from toluene.

B/ 1-(2-(Morpholin-4-yl)ethyl)-2-methyl-3-(4-bromonaphth-1-ylcarbonyl)-7-methoxyindole:

This compound is prepared by the procedure described in step B of EXAMPLE 1 from 0.8 g of the compound obtained in the previous step, 0.28 g of NaH as a 60% dispersion in oil, 7 ml of DMF and a suspension of 0.64 g of 4-(2-chloroethyl)-morpholine hydrochloride in 5 ml of DMF. 0.86 g of the expected product is obtained after crystallization from iso ether (m.p. = 123-125°C).

EXAMPLE 8:

1-n-Pentyl-2-methyl-3-(4-bromonaphth-1-ylcarbonyl)-7-methoxyindole:

A mixture of 0.46 g of the compound obtained in step A of EXAMPLE 7, 0.49 g of 1-iodopentane, 0.16 g of TDA-1 and 0.16 g of ground KOH in 7 ml of toluene is heated at 90°C for 2 hours. The reaction mixture is poured into 20 ml of water; after decantation, the organic phase is washed with 10% HCl solution, with water and with saturated NaCl solution and dried over $MgSO_4$ and the solvent is evaporated off under vacuum. The residue is chromatographed on silica gel using an AcOEt/toluene mixture (50/50; v/v) as the eluent to give 0.5 g of the expected product (m.p. = 114.5°C).

EXAMPLE 9:

1-(2-(Morpholin-4-yl)ethyl)-2-methyl-3-(naphth-1-ylcarbonyl)-7-(trifluoromethyl)indole:

A/ 2-Methyl-3-(methylthio)-7-(trifluoromethyl)indole:

A solution of 15 g of 2-(trifluoromethyl)aniline in 300 ml of DCM is cooled to -65°C under a nitrogen atmosphere, a solution of 11.5 ml of *tert*-butyl hypochlorite in 30 ml of DCM is added dropwise and the mixture is stirred for 10 minutes. A solution of 9.66 g of (methylthio)acetone in 30 ml of DCM is then added at -65°C and the mixture is stirred for 2 hours at -65°C. The temperature is allowed to rise to -40°C, a solution of 12.9 ml of triethylamine in 30 ml of DCM is added and the mixture is stirred, the temperature being allowed to rise to RT. The mixture is hydrolyzed by the addition of 200 ml of water; after decantation, the organic phase is washed with water and with saturated NaCl solution and dried over $MgSO_4$ and the solvent is evaporated off under vacuum. The residue is chromatographed on silica gel using toluene as the eluent to give 9.9 g of the expected product.

B/ 2-Methyl-7-(trifluoromethyl)indole:

12.4 g of 2-mercaptobenzoic acid are added at RT to a solution of 9.9 g of the compound obtained in the previous step in 100 ml of TFA and the reaction mixture is stirred for 1 hour at RT. It is concentrated under vacuum, the residue is extracted with AcOEt, the organic phase is washed with 1 N NaOH solution, with water and with saturated NaCl solution and dried over $MgSO_4$ and the solvent is evaporated off under vacuum to give 7.36 g of the expected product.

C/ 1-(2-(Morpholin-4-yl)ethyl)-2-methyl-7-(trifluoromethyl)indole:

2.25 g of finely ground KOH are added at RT to a solution of 2.8 g of 4-(2-chloroethyl)morpholine hydrochloride in 15 ml of DMSO and the mixture is stirred for 5 minutes at RT. A solution of 2 g of the compound obtained in the previous step in 15 ml of DMSO is then added dropwise and the reaction mixture is stirred for 2 hours at RT and then heated at 100°C for 18 hours. It is poured into 300 ml of iced water and extracted with DCM, the organic phase is washed with water and with saturated NaCl solution and dried over $MgSO_4$ and the solvent is evaporated off under vacuum. The residue is chromatographed on silica gel using an AcOEt/hexane mixture (from 30/70; v/v to 40/60; v/v) as the eluent to give 2.42 g of the expected product (m.p. = 72°C).

D/ 1-(2-(Morpholin-4-yl)ethyl)-2-methyl-3-(naphth-1-ylcarbonyl)-7-(trifluoromethyl)indole:

A solution of 0.4 g of the compound obtained in the previous step and 0.2 ml of 1-naphthoyl chloride in 10 ml of DCM is cooled to 0°C under a nitrogen atmosphere, 1.54 ml of a 1.8 M solution of ethylaluminum dichloride in toluene are added dropwise and the reaction mixture is stirred for 24 hours at RT. It is poured into 100 ml of iced water and extracted with DCM, the organic phase is washed with 5% Na_2CO_3 solution, with water and with saturated NaCl solution and dried over $MgSO_4$ and the solvent is evaporated off under vacuum. The residue is chromatographed on silica gel using an AcOEt/hexane mixture (30/70; v/v) as the eluent to give 0.3 g of the expected product after crystallization from iso ether (m.p. = 104°C).

EXAMPLE 10:

1-(2-(Morpholin-4-yl)ethyl)-2-methyl-3-(4-bromonaphth-1-ylcarbonyl)-7-(trifluoromethyl)indole:

This compound is prepared by the procedure described in step D of EXAMPLE 9 from 0.8 g of the compound obtained in step C of EXAMPLE 9, 0.92 g of 4-

bromo-1-naphthoyl chloride in 20 ml of DCM and 3.1 ml of a 1.8 M solution of ethylaluminum dichloride in toluene. 0.9 g of the expected product is obtained (m.p. = 160°C).

EXAMPLE 11:

1-(2-(Morpholin-4-yl)ethyl)-2-methyl-3-(4-bromonaphth-1-ylcarbonyl)-7-fluoro-indole:

A/ 2-Methyl-3-(methylthio)-7-fluoroindole:

This compound is prepared by the procedure described in step A of EXAMPLE 9 from 20 g of 2-fluoroaniline in 600 ml of DCM, 23.4 g of *tert*-butyl hypochlorite, 22.5 g of (methylthio)acetone and 30 ml of triethylamine. 20.5 g of the expected product are obtained.

B/ 2-Methyl-7-fluoroindole:

16 g of 2-mercaptobenzoic acid are added at RT to a solution of 10 g of the compound obtained in the previous step in 100 ml of TFA and the mixture is stirred for 2 hours at RT. The insoluble material is filtered off and the filtrate is concentrated under vacuum. The residue is taken up with 100 ml of an AcOEt/water mixture (50/50; v/v), the organic phase is washed three times with 10% NaOH solution, with water, with 10% HCl solution and with saturated NaCl solution and dried over $MgSO_4$ and the solvent is evaporated off under vacuum. The residue is chromatographed on silica gel using toluene as the eluent to give 3.8 g of the expected product.

C/ 1-(2-(Morpholin-4-yl)ethyl)-2-methyl-7-fluoroindole:

A mixture of 1.3 g of the compound obtained in the previous step, 2.76 g of 4-(2-chloroethyl)morpholine hydrochloride, 2.05 g of finely ground KOH and 0.13 g of potassium iodide in 13 ml of DMSO is heated at 100°C for 16 hours. After cooling to RT, the reaction mixture is poured into 100 ml of water and extracted with toluene, the organic phase is washed with water and with saturated NaCl solution and dried over $MgSO_4$ and the solvent is evaporated off under vacuum. The residue is chromatographed on silica gel using an AcOEt/toluene mixture (50/50; v/v) as the eluent to give 1.3 g of the expected product.

D/ 1-(2-(Morpholin-4-yl)ethyl)-2-methyl-3-(4-bromonaphth-1-ylcarbonyl)-7-fluoroindole:

This compound is prepared by the procedure described in step D of EXAMPLE 9 from 1.3 g of the compound obtained in the previous step, 1.8 g of 4-bromo-1-naphthoyl chloride in 50 ml of DCM and 6 ml of a 1.8 M solution of

ethylaluminum dichloride in toluene. The evaporation residue is chromatographed on silica gel using an AcOEt/toluene mixture (75/25; v/v) as the eluent to give 1 g of the expected product (m.p. = 66-67°C).

EXAMPLE 12:

1-n-Pentyl-2-methyl-3-(4-bromonaphth-1-ylcarbonyl)-7-fluoroindole:

A/ 1-n-Pentyl-2-methyl-7-fluoroindole:

A mixture of 1 g of the compound obtained in step B of EXAMPLE 11, 1.6 g of 1-iodopentane, 0.21 g of TDA-1 and 0.75 g of finely ground KOH in 15 ml of toluene is heated at 95°C for 5 hours. After cooling to RT, 30 ml of water are added, the mixture is decanted, the organic phase is washed with 10% HCl solution, with water and with saturated NaCl solution and dried over $MgSO_4$ and the solvent is evaporated off under vacuum. The residue is chromatographed on silica gel using a cyclohexane/toluene mixture (60/40; v/v) as the eluent to give 0.58 g of the expected product.

B/ 1-n-Pentyl-2-methyl-3-(4-bromonaphth-1-ylcarbonyl)-7-fluoroindole:

This compound is prepared by the procedure described in step D of EXAMPLE 9 from 0.58 g of the compound obtained in the previous step, 0.95 g of 4-bromo-1-naphthoyl chloride in 25 ml of DCM and 3.17 ml of a 1.8 M solution of ethylaluminum dichloride in toluene. The evaporation residue is chromatographed on silica gel using an AcOEt/toluene mixture (50/50; v/v) as the eluent to give 0.27 g of the expected product.

NMR (200 MHz); DMSO (2.5 ppm); DOH (3.3 ppm); 0.85 ppm : t : 3H; 1.3 ppm : m : 4H; 1.75 ppm : m : 2H; 2.35 ppm : s : 3H; 4.3 ppm : t : 2H; 6.8-8.4 : m : 9H.

EXAMPLE 13:

1-(2-(Morpholin-4-yl)ethyl)-2,7-dimethyl-3-(4-bromonaphth-1-ylcarbonyl)indole:

A/ 2,7-Dimethyl-3-(phenylthio)indole:

A solution of 21.4 g of 2-methylaniline in 600 ml of DCM is cooled to -70°C under a nitrogen atmosphere, 21.7 g of *tert*-butyl hypochlorite are added dropwise and the mixture is stirred for 5 minutes. A solution of 24.9 g of (phenylthio)acetone in 50 ml of DCM is then added at -70°C and the mixture is stirred for 2 hours at -65°C. 25.3 g of triethylamine are then added at -65°C and the mixture is stirred, the temperature being allowed to rise to RT. The mixture is hydrolyzed by the addition of 250 ml of water; after decantation, the organic phase is washed with 10% HCl solution, with saturated NaCl solution and with water

and dried over $MgSO_4$ and the solvent is evaporated off under vacuum. The residue is chromatographed on silica gel using toluene as the eluent to give 19.69 g of the expected product.

B/ 1-(2-(Morpholin-4-yl)ethyl)-2,7-dimethyl-3-(phenylthio)indole:

A mixture of 2.4 g of the compound obtained in the previous step, 3 g of 4-(2-chloroethyl)morpholine, 2.23 g of finely ground KOH and 0.2 g of potassium iodide in 24 ml of DMSO is heated for 16 hours at 100°C. The reaction mixture is poured into 50 ml of water and extracted with toluene, the organic phase is washed with water and with saturated NaCl solution and dried over $MgSO_4$ and the solvent is evaporated off under vacuum. 0.7 g of the residue is chromatographed on silica gel using a toluene/AcOEt mixture (50/50; v/v) as the eluent to give 0.56 g of the expected product (m.p. = 129.5°C).

C/ 1-(2-(Morpholin-4-yl)ethyl)-2,7-dimethylindole:

A mixture of 2.4 g of the compound obtained in the previous step and 2.2 g of 2-mercaptobenzoic acid in 24 ml of TFA is stirred for 3 hours at RT. The reaction mixture is concentrated under vacuum, the residue is taken up with an AcOEt/water mixture, the organic phase is washed with 10% NaOH solution, with water and with saturated NaCl solution and dried over $MgSO_4$ and the solvent is evaporated off under vacuum. The residue is chromatographed on silica gel using an AcOEt/toluene mixture (50/50; v/v) as the eluent to give 1.3 g of the expected product.

D/ 1-(2-(Morpholin-4-yl)ethyl)-2,7-dimethyl-3-(4-bromonaphth-1-ylcarbonyl)-indole:

A solution of 1.2 g of the compound obtained in the previous step and 1.68 g of 4-bromo-1-naphthoyl chloride in 50 ml of DCM is cooled to 0°C under a nitrogen atmosphere, 5.7 ml of a 1.8 M solution of ethylaluminum dichloride in toluene are added and the reaction mixture is stirred for 36 hours at RT. It is poured into 100 ml of water and extracted with DCM, the organic phase is washed with 10% NaOH solution, with water and with saturated NaCl solution and dried over $MgSO_4$ and the solvent is evaporated off under vacuum. The residue is chromatographed on silica gel using an AcOEt/toluene mixture (70/30; v/v) as the eluent to give 0.36 g of the expected product (m.p. = 143°C).

TABLE 1
Compound of formula Ia
(R_{4a}, R_5, R_{7a} = H)

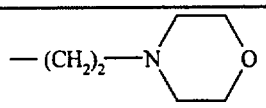
N°	R_2	R_8	R_{3a}	M.p. (°C)	COMPOUND DESCRIBED IN	SALT
1	H	naphth-1-yl		187	EXAMPLE 6	methane-sulfonate

TABLE 2

Compounds of formula Ib

(R_{1b} = -$CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$ where R_9 and R_7 together form a group -Y-CH_2-, Y being bonded to the 7-position of the indole)

(R_{4b} and R_5 = H)

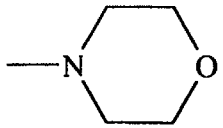
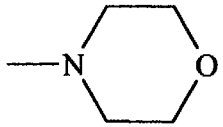
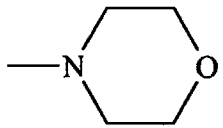
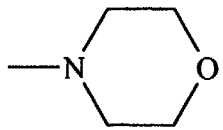
N°	R_2	R_8	Y	Optical isomer	$NR'_6R'_{11}$	M.p. (°C)	Compound described in patent n° (Example)	Salt
2	CH_3	naphth-1-yl	O	(+)		256-9	US 5 109 135 (Ex 2B)	methanesulfonate
3	CH_3	4-bromonaphth-1-yl	O	(±)		281-6	US 5 109 135 (Ex 2E)	methanesulfonate
4	CH_3	5,7-dibromonaphth-1-yl	O	(+)		256-7	US 5 109 135 (Ex 1D)	methanesulfonate
5	CH_3	naphth-1-yl	CH_2	(+)		250	EXAMPLE 5	methanesulfonate

TABLE 3

Compounds of formula Ib

(R_{1b} = $(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ or $CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ or $(CH_2)_nZ$)

(R_{4b} and R_5 = H)

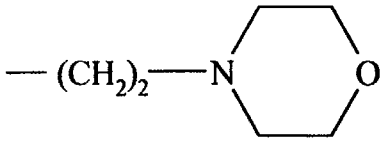
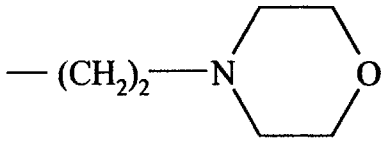
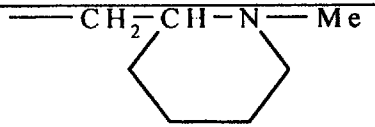
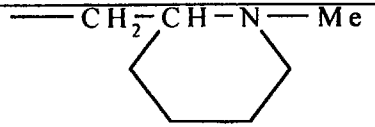
N°	R_2	R_8	R_7	R_{1b}	M.p. (°C)	Compound described in patent n° (Example)
6	CH_3	naphth-1-yl	OCH_3		225-7	US 5 013 837 (Ex 2AO)
7	H	4-bromonaphth-1-yl	H		164-6	US 5 013 837 (Ex 2AW)
8	H	naphth-1-yl	H		134-6	EP 444 451 (Ex 2P)
9	CH_3	naphth-1-yl	H		140-1	EP 444 451 (Ex 2R)

TABLE 3 (continuation)

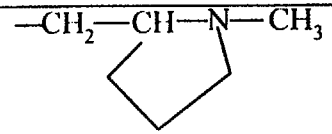
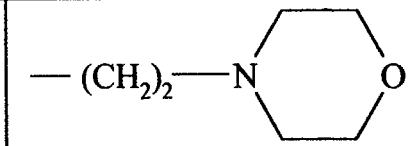
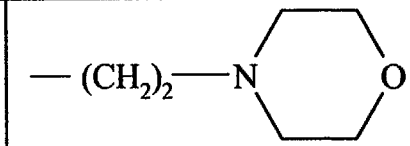
N°	R_2	R_8	R_7	R_{1b}	M.p. (°C)	Compound described in patent n° (Example)
10	CH_3	naphth-1-yl	H		110-2	EP 444 451 (Ex 2Q)
11	CH_3	4-fluoronaphth-1-yl	OCH_3		175	EXAMPLE 1
12	CH_3	4-chloronaphth-1-yl	OCH_3		149	EXAMPLE 2
13	CH_3	naphth-1-yl	H	$(CH_2)_3Br$	115-6	EP 171 037 (Ex 7F)
14	CH_3	4-chloronaphth-1-yl	OCH_3	$(CH_2)_4CH_3$	112	EXAMPLE 3
15	CH_3	4-methoxyphenyl	H	$(CH_2)_4Br$	83-6	EP 171 037 (Ex 7E)

TABLE 4

Compound of formula Ic

(R_{1c} is a group $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$ in which R_9 together with R_7 forms a group $-Y-CH_2-$ where Y is bonded to the 7-position of the indole ring)

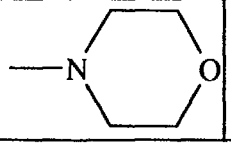
N°	R_2	R_8	Y	$NR'_6R'_{11}$	M.p. (°C)	COMPOUND DESCRIBED IN	SALT	ISOMER
16	CH_3	5,7-dibromonaphth-1-yl	O		258	EXAMPLE 4	methane-sulfonate	(-)

TABLE 5

Compounds of formula (I')

(R'_3 is a group $=CR_6R_8$ and R'_1 is a group $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$)

(R'_5 and R_6 = H)

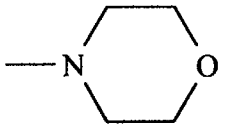
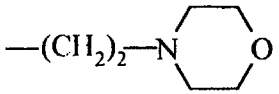
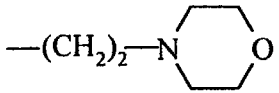
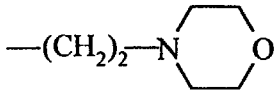
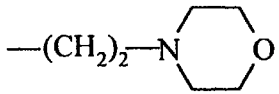
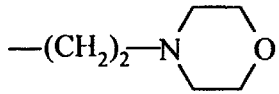
N°	R'_2	R_8	$NR'_6R'_{11}$	M.p. (°C)	Compound described in patent n° (Example)	SALT
17	H	4-OCH_3-naphth-1-yl		249-51	US 5 292 736 (Ex 8)	-
18	CH_3	naphth-1-yl	"	282-4	US 5 292 736 (Ex 10)	HCl
19	CH_3	4-OCH_3-naphth-1-yl	"	265-7	US 5 292 736 (Ex 16)	HCl
20	H	4-OH-naphth-1-yl	"	219-21	US 5 292 736 (Ex 19)	HCl
21	H	9-anthryl	"	170-2	US 5 292 736 (Ex 20)	-

TABLE 6

Compounds of formula Ib

(R_{1b} = $(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ or $(CH_2)_nZ$)

(R_{4b} and R_5 = H)

N°	R_2	R_8	R_7	R_{1b}	M.p. (°C)	Compound described in
22	CH_3	4-bromonaphth-1-yl	OCH_3		123-5	EXAMPLE 7
23	CH_3	4-bromonaphth-1-yl	OCH_3	$-(CH_2)_4CH_3$	114.5	EXAMPLE 8
24	CH_3	naphth-1-yl	CF_3		104	EXAMPLE 9
25	CH_3	4-bromonaphth-1-yl	CF_3		160	EXAMPLE 10
26	CH_3	4-bromonaphth-1-yl	F		66-7	EXAMPLE 11
27	CH_3	4-bromonaphth-1-yl	F	$-(CH_2)_4CH_3$	-	EXAMPLE 12
28	CH_3	4-bromonaphth-1-yl	CH_3		143	EXAMPLE 13

Biochemical tests

It has been shown that, at nanomolar concentrations, compounds according to the invention, such as 3-(morpholin-4-ylmethyl)-5-methyl-6-(naphth-1-ylcarbonyl)-2,3-dihydropyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine methanesulfonate and 1-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)-2-methyl-3-(naphth-1-ylcarbonyl)-7-methoxyindole, are capable of substantially increasing the DNA synthesis rate of human B cells co-stimulated with anti-Ig antibodies (increase of about 40% in the thymidine absorption).

When the selective CB_1 receptor antagonist SR 141716A was used over a wide concentration range at the same time as the compound CP 55940 (or Δ^9-THC or WIN 55212-2) at 10^{-9} M, no blocking effect was observed.

The same phenomenon, i.e. an increase in the growth of B cells, could be observed using another activation route consisting in stimulating human B cells by bringing the CD 40 antigen into contact with monoclonal antibodies presented by L CD W32 cells.

The compounds (I) and (I') according to the invention and their salts, where appropriate, showed a 30 to 1000 times greater *in vitro* affinity for the peripheral human cannabinoid receptors (CB_2) than for the central human receptors (CB_1) expressed in Chinese hamster ovary (CHO) cells. Affinity binding tests were carried out under the experimental conditions described by Devane et al. (Molecular Pharmacology (1988) 34, 605-613) with membranes derived from cell lines in which the CB_1 and CB_2 receptors were expressed (Munro et al., Nature (1993) 365, 561-565).

The preferred compounds are as follows:

* 1-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)-2-methyl-3-(naphth-1-ylcarbonyl)-7-methoxyindole;
* 1-(naphth-1-ylcarbonyl)-3-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)indole methanesulfonate;
* 2-methyl-1-[2-(1-methylpiperidin-2-yl)methyl]-3-(naphth-1-ylcarbonyl)indole;
* (+)-(2-methyl-4-(morpholin-4-ylmethyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]-quinolin-1-yl)naphthalen-1-ylmethanone methanesulfonate;
* 4-[2-[1-[(naphth-1-yl)methylene]-1-methylinden-3-yl]ethyl]morpholine;
* 4-[2-[1-[1-(4-methoxynaphthyl)methylene]-1-methylinden-3-yl]ethyl]morpholine;
* 4-[2-[1-[(9-anthryl)methylene]-1H-inden-3-yl]ethyl]morpholine;
* 1-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)-2-methyl-3-(4-bromonaphth-1-ylcarbonyl)-7-methoxyindole;

* 1-n-pentyl-2-methyl-3-(4-bromonaphth-1-ylcarbonyl)-7-methoxyindole;
* 1-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)-2-methyl-3-(4-bromonaphth-1-ylcarbonyl)-7-(trifluoromethyl)indole; and
* 1-n-pentyl-2-methyl-3-(4-bromonaphth-1-ylcarbonyl)-7-fluoroindole.

A particularly preferred compound is 1-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)-2-methyl-3-(4-bromonaphth-1-ylcarbonyl)-7-methoxyindole, whose affinity for the CB_1 receptor is greater than 1000 nM and for the CB_2 receptor is 1.8 nM.

Furthermore, the compounds according to the invention behave *in vitro* as specific agonists for the human CB_2 cannabinoid receptors relative to the CB_1 receptors expressed in CHO cells. In fact, by binding specifically to the CB_2 receptors, they reduce forskolin-stimulated cAMP production by inhibiting the adenylate cyclase. The tests were carried out under the experimental conditions described by Matsuda et al. (Nature, 1990, 346, 561-564).

By way of example, the following adenylate cyclase 50% inhibitory concentrations, IC_{50}, were calculated for 1-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)-2-methyl-3-(4-bromonaphth-1-ylcarbonyl)-7-methoxyindole:

IC_{50} = 1 nM in the case of CB_2

IC_{50} = 1 μM in the case of CB_1.

The compounds according to the invention also possess an *in vivo* affinity for the cannabinoid receptors present in mouse spleen when they are administered intravenously, intraperitoneally or orally. The tests were carried out under the experimental conditions described by Rinaldi-Carmona et al. (Life Sciences, 1995, 56, 1941-1947).

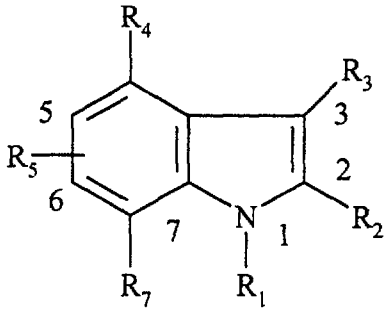
This Sheet Has Been Replaced

THIS SHEET HAS BEEN REPLACED

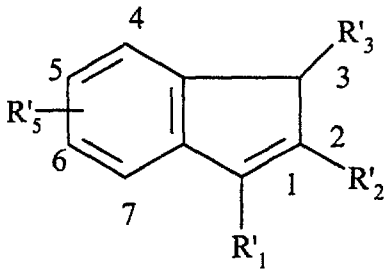
CLAIMS

1. Use of specific human CB_2 receptor agonists for the preparation of immunomodulating drugs.

2. Use according to claim 1, characterized in that the specific human CB_2 receptor agonists are the compounds of formula (I) or (I') below:



(I)



(I')

in which:

- R_1 is a group selected from the groups $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$; $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$; $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$; $-(CH_2)_nZ$ and $-COR_8$;
- R'_1 is the group $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ or the group $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$;
- R_2 and R'_2 are hydrogen, a halogen or a $(C_1\text{-}C_4)$alkyl;
- R_3 is hydrogen, a $(C_1\text{-}C_4)$alkyl or a group selected from the groups $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$; $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ and $-COR_8$;
- R'_3 is the group $=CR_6R_8$;
- R_4 has one of the meanings given for R_5 or is a group $-COR_8$;
- R_5 is hydrogen, a $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, a $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy, a halogen atom, a group CF_3, a group OCF_3 or a $(C_1\text{-}C_4)$alkylthio;
- R'_5 has one of the meanings given for R_5 and is in the 5- or 6-position of the indene ring;
- R_6 is hydrogen or a $(C_1\text{-}C_4)$alkyl;
- R'_6 is a $(C_1\text{-}C_4)$alkyl;
- R_7 has one of the meanings given for R_5, or R_7 and R_9 together form a group $-Y\text{-}CH_2-$ bonded to the indole ring in the 7-position by the group Y;
- R_8 is a phenyl monosubstituted to tetrasubstituted by a substituent selected from a halogen, a $(C_1\text{-}C_4)$alkyl and a $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy; or a polycyclic radical selected

* C L M S *

This Sheet Has Been Replaced

THIS SHEET HAS BEEN REPLACED

from a naphth-1-yl, a naphth-2-yl, a 1,2,3,4-tetrahydronaphth-1-yl, a 1,2,3,4-tetrahydronaphth-5-yl, an anthryl, a benzofuryl, a benzothien-2-yl, a benzothien-3-yl and a 2-, 3-, 4- or 8-quinolyl, said polycyclic radicals being unsubstituted or monosubstituted or disubstituted by a substituent selected from a (C_1-C_4)alkyl, a (C_1-C_4)alkoxy, a (C_1-C_4)alkylthio, a halogen, a cyano, a hydroxyl, a trifluoromethyl and an imidazol-1-yl;

- R_{10} and R_{11} together are a group selected from the groups $-CH_2-O-CH_2-CR_{12}R_{13}-$ and $-(CH_2)_p-CR_{12}R_{13}-$, in which the carbon atom substituted by R_{12} and R_{13} is bonded to the nitrogen atom;
- R'_{11} is a (C_1-C_4)alkyl, or R'_{11} and R'_6, together with the nitrogen atom to which they are bonded, form a group selected from morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, piperidin-1-yl and pyrrolidin-1-yl groups;
- R_{12} and R_{13} independently of one another are each hydrogen or a (C_1-C_4)alkyl;
- n is 2, 3, 4 or 5;
- p is 2 or 3;
- Z is the methyl group or a halogen atom; and
- Y is the methylene group or the oxygen atom,

with the proviso that, in formula (I), one and only one of the substituents R_1, R_3 or R_4 is the group $-COR_8$, and that:

* if R_1 is $-COR_8$, R_3 is the group $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ or the group $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ and R_4 has one of the meanings given for R_5;

* if R_3 is $-COR_8$, R_1 is a group selected from the groups $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$; $CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$; $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ and $-(CH_2)_nZ$, R_4 has one of the meanings given for R_5 and at least one of the groups R_4, R_5 and R_7 is hydrogen; and

* if R_4 is $-COR_8$, R_1 is a group selected from the groups $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$; $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$; $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ and $-(CH_2)_nZ$ and R_3 is hydrogen or a (C_1-C_4)alkyl,

and their pharmaceutically acceptable salts.

3. Use according to one of claims 1 or 2, characterized in that the specific human CB_2 receptor agonists are the compounds of formula (I) or (I') according to claim 2 in which R_2 or R'_2 is hydrogen or the methyl group.

4. Use according to one of claims 1 or 2, characterized in that the specific human CB_2 receptor agonists are the compounds of formula (I) or (I') according to claim 2 in which R_8 is a naphth-1-yl group which is unsubstituted or substituted in

This Sheet Has Been Replaced

THIS SHEET HAS BEEN REPLACED

the 4-position by a fluorine, a chlorine, a bromine, a methyl, a cyano, a methoxy or an imidazol-1-yl group; a naphth-2-yl group; a benzofur-4-yl group or a benzofur-7-yl group.

5. Use according to one of claims 1 or 2, characterized in that the specific human CB_2 receptor agonists are the compounds of formula (I) or (I') according to claim 2 in which R_5 or R'_5 is hydrogen.

6. Use according to one of claims 1 or 2, characterized in that the specific human CB_2 receptor agonists are the compounds of formula (I) or (I') according to claim 2 in which $-NR'_6R'_{11}$ is a morpholin-4-yl group.

7. Use according to any one of claims 1 to 6, characterized in that the specific human CB_2 receptor agonists are the compounds of formula (I) in which:

- R_2 is hydrogen or the methyl group;
- R_8 is a naphth-1-yl group which is unsubstituted or substituted in the 4-position by a fluorine, a chlorine, a bromine, a methyl, a cyano, a methoxy or an imidazol-1-yl group; a naphth-2-yl group; a benzofur-4-yl group or a benzofur-7-yl group;
- R_5 is hydrogen;
- $-NR'_6R'_{11}$ is a morpholin-4-yl group; and
- R_1, R_3, R_4 and R_7 are as defined.

8. Use according to any one of claims 1 to 6, characterized in that the specific human CB_2 receptor agonists are the compounds of formula (I') in which:

- R'_2 is hydrogen or the methyl group;
- R_8 is a naphth-1-yl group which is unsubstituted or substituted in the 4-position by a fluorine, a chlorine, a bromine, a methyl, a cyano, a methoxy or an imidazol-1-yl group; a naphth-2-yl group; a benzofur-4-yl group or a benzofur-7-yl group;
- R'_5 is hydrogen;
- $-NR'_6R'_{11}$ is a morpholin-4-yl group; and
- R'_1 and R'_3 are as defined.

9. Use according to claim 1, characterized in that the specific human CB_2 receptor agonists are the following compounds:

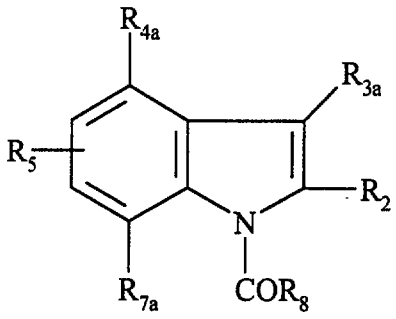
* 1-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)-2-methyl-3-(naphth-1-ylcarbonyl)-7-methoxyindole;
* 1-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)-2-methyl-3-(4-bromonaphth-1-ylcarbonyl)-7-methoxyindole; and
* 1-n-pentyl-2-methyl-3-(4-bromonaphth-1-ylcarbonyl)-7-methoxyindole,

This Sheet Has Been Replaced

THIS SHEET HAS BEEN REPLACED

and their pharmaceutically acceptable salts.

10. Compounds of formula Ia:



(Ia)

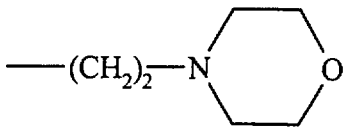
in which:

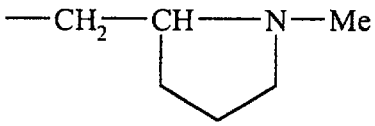
- R_{3a} is the group $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ or the group $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$;
- R_{4a} is hydrogen, a (C_1-C_4)alkyl, a (C_1-C_4)alkoxy, a halogen atom, a group $-CF_3$, a group $-OCF_3$ or a (C_1-C_4)alkylthio;
- R_{7a} is hydrogen, a (C_1-C_4)alkyl, a (C_1-C_4)alkoxy, a halogen atom, a group $-CF_3$, a group $-OCF_3$ or a (C_1-C_4)alkylthio; and
- R_2, R_5 and R_8 are as defined for the compounds of formula (I) in claim 2,

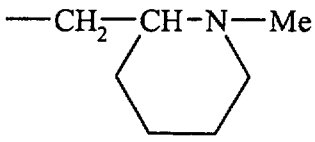
and their pharmaceutically acceptable salts.

11. Compounds according to claim 10 of formula Ia in which:

- R_2 is hydrogen or a methyl group;
- R_{3a} is one of the following groups:







and

CLMS

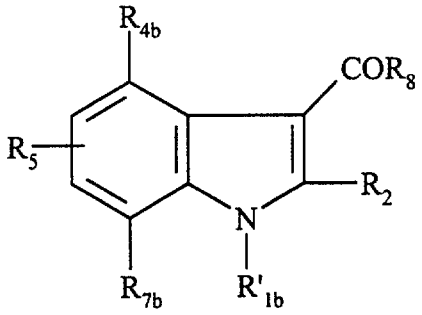
This Sheet Has Been Replaced

THIS SHEET HAS BEEN REPLACED

- R_{4a}, R_5 and R_{7a} are each hydrogen,

and their pharmaceutically acceptable salts.

12. Compounds of formula (Ib_1):



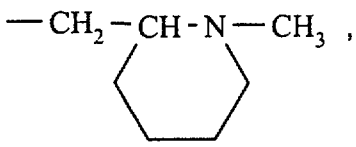
(Ib_1)

in which:

- R'_{1b} is a group of the formula $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ or $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$;
- R_{4b} is hydrogen, a (C_1-C_4)alkyl, a (C_1-C_4)alkoxy, a halogen atom, a group $-CF_3$, a group $-OCF_3$ or a (C_1-C_4)alkylthio;
- R_{7b} is hydrogen, a (C_1-C_4)alkyl, a (C_1-C_4)alkoxy, a halogen atom, a group $-CF_3$, a group $-OCF_3$ or a (C_1-C_4)alkylthio; and
- R_2, R_5, R_6, R'_6, R_8, R_{10}, R_{11} and R'_{11} are as defined for the compounds of formula (I) in claim 2,

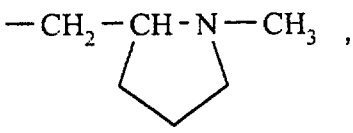
with the proviso that:

1/ if $CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ is the group



R_{4b}, R_5 and R_{7b} are hydrogen and R_2 is hydrogen or the methyl group, R_8 is other than the naphth-1-yl group;

2/ if $CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ is the group



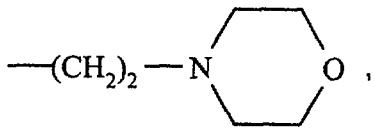
R_{4b}, R_5 and R_{7b} are hydrogen and R_2 is methyl, R_8 is other than the naphth-1-yl group;

* C L M S *

This Sheet Has Been Replaced

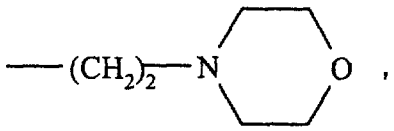
THIS SHEET HAS BEEN REPLACED

3/ if $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ is the group



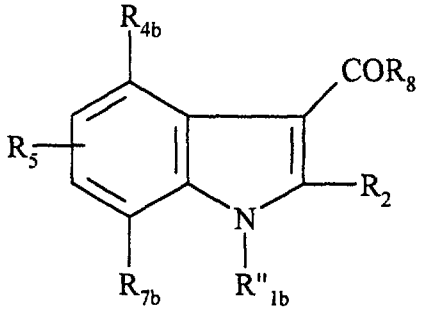
R_{7b} is the methoxy group and R_2 is methyl, R_8 is other than the naphth-1-yl group; and

4/ if $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ is the group



and R_2 and R_{7b} are hydrogen, R_8 is other than the 4-bromonaphth-1-yl group.

13. Compounds of formula (Ib_2):



(Ib_2)

in which:

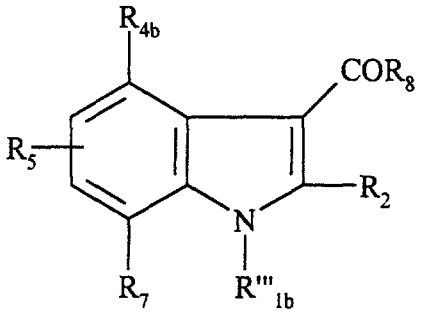
- R''_{1b} is the group $-(CH_2)_nZ$;
- R_{4b} is hydrogen, a (C_1-C_4)alkyl, a (C_1-C_4)alkoxy, a halogen atom, a group $-CF_3$, a group $-OCF_3$ or a (C_1-C_4)alkylthio;
- R_{7b} is hydrogen, a (C_1-C_4)alkyl, a (C_1-C_4)alkoxy, a halogen atom, a group $-CF_3$, a group $-OCF_3$ or a (C_1-C_4)alkylthio; and
- R_2, R_5, R_6, R'_6, R_8, R_{10}, R_{11} and R'_{11} are as defined for the compounds of formula (I) in claim 2,

with the proviso that if Z is bromine, n is 3 or 4, R_{4b}, R_5 and R_{7b} are hydrogen and R_2 is a methyl group, R_8 is other than the naphth-1-yl and 4-methoxyphenyl groups.

This Sheet Has Been Replaced

THIS SHEET HAS BEEN REPLACED

14. Compounds of formula (Ib_3):

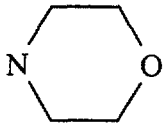


(Ib_3)

in which:

- R'''_{1b} is a group of the formula $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$;
- R_{4b} is hydrogen, a (C_1-C_4)alkyl, a (C_1-C_4)alkoxy, a halogen atom, a group $-CF_3$, a group $-OCF_3$ or a (C_1-C_4)alkylthio; and
- R_2, R_5, R_6, R'_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} and R'_{11} are as defined for the compounds of formula (I) in claim 2,

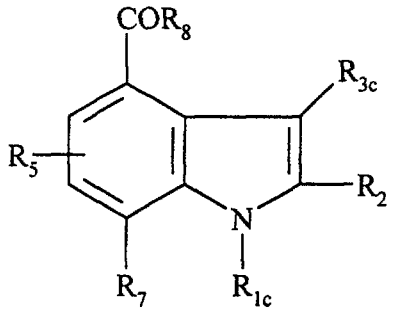
with the proviso that if $NR'_6R'_{11}$ is the group



,

Y is oxygen, R_2 is the methyl group and R_{4b} and R_5 are hydrogen, R_8 is other than the naphth-1-yl, 4-bromonaphth-1-yl and 5,7-dibromonaphth-1-yl groups.

15. Compounds of formula (Ic):



(Ic)

in which:

- R_{1c} is a group of the formula $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$; $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$; $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$ or $-(CH_2)_nZ$;

* C L M S *

This Sheet Has Been Replaced

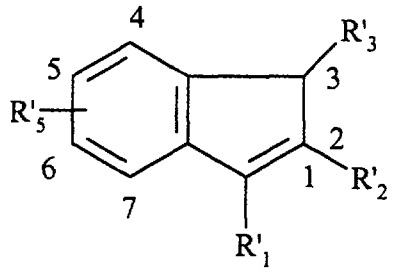
THIS SHEET HAS BEEN REPLACED

- R_{3c} is hydrogen or a (C_1-C_4)alkyl; and
- R_2, R_5, R_6, R'_6, R_7, R_8, R_9, R_{11}, R'_{11}, n and Z are as defined for the compounds of formula (I) in claim 2.

16. Compounds according to claim 15 of formula (Ic) in which:

- R_{3c} and R_5 are each hydrogen; and
- R_{1c}, R_2, R_7 and R_8 are as defined for the compounds of formula (Ic) in claim 15.

17. Compounds of formula (I'a):



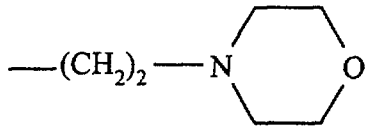
in which:

- R'_1 is the group $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ or the group $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$;
- R'_2 is hydrogen, a halogen or a (C_1-C_4)alkyl;
- R'_3 is the group $=CR_6R_8$;
- R'_5 is in the 5- or 6-position of the indene ring and is hydrogen, a (C_1-C_4)alkyl, a (C_1-C_4)alkoxy, a halogen atom, a group $-CF_3$, a group $-OCF_3$ or a (C_1-C_4)alkylthio;
- R_6 is hydrogen or a (C_1-C_4)alkyl;
- R'_6 is a (C_1-C_4)alkyl;
- R_8 is a phenyl monosubstituted to tetrasubstituted by a substituent selected from a halogen, a (C_1-C_4)alkyl and a (C_1-C_4)alkoxy; or a polycyclic radical selected from a naphth-1-yl, a naphth-2-yl, a 1,2,3,4-tetrahydronaphth-1-yl, a 1,2,3,4-tetrahydronaphth-5-yl, an anthryl, a benzofuryl, a benzothien-2-yl, a benzothien-3-yl and a 2-, 3-, 4- or 8-quinolyl, said polycyclic radicals being unsubstituted or monosubstituted or disubstituted by a substituent selected from a (C_1-C_4)alkyl, a (C_1-C_4)alkoxy, a (C_1-C_4)alkylthio, a halogen, a cyano, a hydroxyl, a trifluoromethyl and an imidazol-1-yl;
- R_{10} and R_{11} together are a group selected from the groups $-CH_2$-O-CH_2-$CR_{12}R_{13}$- and $-(CH_2)_p$-$CR_{12}R_{13}$-, in which the carbon atom substituted by R_{12} and R_{13} is bonded to the nitrogen atom;

- R'_{11} is a (C_1-C_4)alkyl, or R'_{11} and R'_6, together with the nitrogen atom to which they are bonded, form a group selected from morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, piperidin-1-yl and pyrrolidin-1-yl groups; and
- R_{12} and R_{13} independently of one another are each hydrogen or a (C_1-C_4)alkyl,

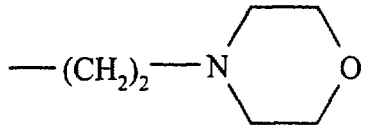
with the proviso that:

1/ if R'_1 is the group



and R'_2, R'_5 and R_6 are hydrogen, R_8 is other than the 4-methoxynaphth-1-yl, 4-hydroxynaphth-1-yl and 9-anthryl groups; or

2/ if R'_1 is the group



R'_2 is methyl and R'_5 and R_6 are hydrogen, R_8 is other than the naphth-1-yl and 4-methoxynaphth-1-yl groups.

18. Compounds of formulae (Ia), (Ib_1), (Ib_2), (Ib_3) and (Ic), characterized in that they are selected from the following compounds:

* 1-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)-2-methyl-3-(4-fluoronaphth-1-ylcarbonyl)-7-methoxyindole;
* 1-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)-2-methyl-3-(4-chloronaphth-1-ylcarbonyl)-7-methoxyindole;
* 1-n-pentyl-2-methyl-3-(4-chloronaphth-1-ylcarbonyl)-7-methoxyindole;
* (-)-3-(morpholin-4-ylmethyl)-5-methyl-7-(5,7-dibromonaphthylcarbonyl)-2,3-dihydropyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine methanesulfonate;
* (+)-(2-methyl-4-(morpholin-4-ylmethyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]-quinolin-1-yl)naphthalen-1-ylmethanone methanesulfonate;
* 1-(naphth-1-ylcarbonyl)-3-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)indole methanesulfonate;
* 1-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)-2-methyl-3-(4-bromonaphth-1-ylcarbonyl)-7-methoxyindole;

This Sheet Has Been Replaced

THIS SHEET HAS BEEN REPLACED

* 1-n-pentyl-2-methyl-3-(4-bromonaphth-1-ylcarbonyl)-7-methoxyindole;
* 1-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)-2-methyl-3-(naphth-1-ylcarbonyl)-7-(trifluoromethyl)indole;
* 1-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)-2-methyl-3-(4-bromonaphth-1-ylcarbonyl)-7-(trifluoromethyl)indole;
* 1-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)-2-methyl-3-(4-bromonaphth-1-ylcarbonyl)-7-fluoroindole;
* 1-n-pentyl-2-methyl-3-(4-bromonaphth-1-ylcarbonyl)-7-fluoroindole; and
* 1-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)-2,7-dimethyl-3-(4-bromonaphth-1-ylcarbonyl)-indole.

19. Pharmaceutical composition in which a compound according to any one of claims 10 to 17, or one of its pharmaceutically acceptable salts, is present as the active principle.

* C L M S *

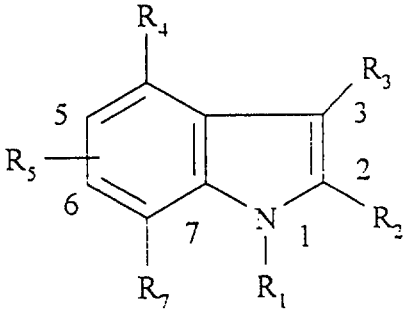
ABSTRACT

The use of human CB_2 receptor-specific agonists of formula (I) or (I') for preparing immunomodulating drugs is disclosed. In formulae (I) and (I'), R_1 is a group selected from $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$, $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$, $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$, $-(CH_2)_nZ$ and $-COR_8$; R'_1 is a $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ or $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ group; R_2 and R'_2 are hydrogen, halogen or C_{1-4} alkyl; R_3 is hydrogen, C_{1-4} alkyl or a group selected from $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$, $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ and $-COR_8$; R'_3 is a $=CR_6R_8$ group; R_4 has one of the meanings given for R_5 or is a $-COR_8$ group; R_5 is hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, a halogen atom, a CF_3 group, an OCF_3 group or C_{1-4} alkylthio; R'_5 has one of the meanings given for R_5 and is in the 5 or 6 position of the indene ring; R_6 is hydrogen or C_{1-4} alkyl; R'_6 is C_{1-4} alkyl; R_7 has one of the meanings given for R_5 or R_7 and R_9 together form a $-Y-CH_2-$ group attached to the indole ring in the 7 position by a group Y; R_8 is phenyl substituted one to four times by a substituent selected from halogen, C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkoxy; a polycyclic ring selected from naphth-1-yl, naphth-2-yl, 1,2,3,4-tetrahydronaphth-1-yl, 1,2,3,4-tetrahydronaphth-5-yl, anthryl, benzofuryl, benzothien-2-yl, benzothien-3-yl, 2-, 3-, 4- or 8-quinolyl, said polycyclic rings optionally being substituted once or twice by a substituent selected from C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, halogen, cyano, hydroxyl, trifluoromethyl and imidazol-1-yl; R_{10} and R_{11} together are a group selected from $-CH_2-O-CH_2-CR_{12}R_{13}-$ and $-(CH_2)_p-CR_{12}R_{13}-$, wherein the carbon atom substituted by R_{12} and R_{13} is attached to the nitrogen atom; R'_{11} is C_{1-4} alkyl; or R'_{11} and R'_6, taken together with the nitrogen atom to which they are attached, form a group selected from morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, piperidin-1-yl and pyrrolidin-1-yl; each of R_{12} and R_{13} is independently hydrogen or C_{1-4} alkyl; n is 2, 3, 4 or 5; p is 2 or 3; Z is a methyl group or a halogen atom; and Y is a methylene group or an oxygen atom.

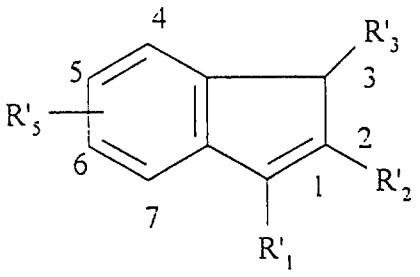
Application: immunomodulating drugs

REVENDICATIONS

1. Utilisation des agonistes spécifiques du récepteur CB_2 humain de formules (I) ou (I') ci-après :



(I)



(I')

dans lesquelles :

- R_1 représente un groupe choisi parmi les groupes $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$; $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$; $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$; $-(CH_2)_nZ$ et $-COR_8$;
- R'_1 représente le groupe $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ ou le groupe $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$;
- R_2 et R'_2 représentent l'hydrogène, un halogène ou un (C_1-C_4)alkyle ;
- R_3 représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle ou un groupe choisi parmi les groupes $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$; $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ et $-COR_8$;
- R'_3 représente le groupe $= CR_6R_8$;
- R_4 a l'une des significations données pour R_5 ou représente un groupe $-COR_8$;
- R_5 représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe CF_3, un groupe OCF_3, un (C_1-C_4)alkylthio ;
- R'_5 a l'une des significations données pour R_5 et est en position 5 ou 6 du cycle indène ;
- R_6 représente l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle ;
- R'_6 représente un (C_1-C_4)alkyle ;
- R_7 a l'une des significations données pour R_5 ou bien R_7 et R_9 constituent ensemble un groupe $-Y-CH_2-$ lié au cycle indole en position 7 par le groupe Y ;
- R_8 représente un phényle susbtitué une à quatre fois par un substituant choisi parmi : un halogène, un (C_1-C_4)alkyle et un (C_1-C_4)alcoxy ; un polycycle choisi parmi un napht-1-yle, un napht-2-yle, un 1,2,3,4-tétrahydronapht-1-yle, un

FEUILLE MODIFIEE

1,2,3,4-tétrahydronapht-5-yle, un anthryle, un benzofuryle, un benzothièn-2-yle, un benzothièn-3-yle, un 2-,3-,4-, ou 8-quinolyle, lesdits polycycles étant non substitués ou substitués une ou deux fois par un substituant choisi parmi : un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un (C_1-C_4)alkylthio, un halogène, un cyano, un hydroxyle, un trifluorométhyle, et un imidazol-1-yle ;

- R_{10} et R_{11} ensemble représentent un groupe choisi parmi les groupes $-CH_2-O-CH_2-CR_{12}R_{13}-$ et $-(CH_2)_p-CR_{12}R_{13}-$, dans lesquels l'atome de carbone substitué par R_{12} et R_{13} est lié à l'atome d'azote ;

- R'_{11} représente un (C_1-C_4)alkyle

ou bien R'_{11} et R'_6 constituent avec l'atome d'azote auxquel ils sont liés un groupe choisi parmi les groupes morpholin-4-yle, thiomorpholin-4-yle ; pipéridin-1-yle et pyrolidin-1-yle ;

- R_{12} et R_{13} représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle ;

- n est 2, 3, 4 ou 5 ;

- p est 2 ou 3 ;

- Z représente le groupe méthyle ou un atome d'halogène ;

- Y représente le groupe méthylène ou l'atome d'oxygène ;

à la condition que dans la formule (I) un et un seul des substituants R_1, R_3 ou R_4 représente le groupe $-COR_8$ et que :

* lorsque R_1 représente $-COR_8$, alors R_3 représente le groupe $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ ou le groupe $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ et R_4 a l'une des significations données pour R_5 ;

* lorsque R_3 représente $-COR_8$, alors R_1 représente un groupe choisi parmi les groupes $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$; $CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$; $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ et $-(CH_2)_nZ$; R_4 a l'une des significations données pour R_5 et au moins l'un des groupes R_4, R_5 et R_7 représente l'hydrogène ;

* lorsque R_4 représente $-COR_8$, alors R_1 représente un groupe choisi parmi les groupes $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$; $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$; $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ et $-(CH_2)_nZ$ et R_3 représente l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle,

et leurs sels pharmaceutiques acceptables, pour la préparation de médicaments immunomodulateurs.

FEUILLE MODIFIEE

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les agonistes spécifiques du récepteur CB_2 humain sont les composés de formules (I) ou (I'), dans lesquelles R_2 ou R'_2 représente l'hydrogène ou le groupe méthyle.

3. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les agonistes spécifiques du récepteur CB_2 humain sont les composés de formule(s) (I) ou (I'), dans lesquelles R_8 représente un groupe napht-1-yle non substitué ou substitué en position 4 par un fluor, un chlore, un brome, un méthyle, un cyano, un méthoxy, un groupe imidazol-1-yle ; un groupe napht-2-yle ; un groupe benzofur-4-yle ou un groupe benzofur-7-yle.

4. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les agonistes spécifiques du récepteur CB_2 humain sont les composés de formule(s) (I) ou (I'), dans lesquelles R_5 ou R'_5 représente l'hydrogène.

5. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les agonistes spécifiques du récepteur CB_2 humain sont les composés de formule(s) (I) ou (I'), dans lesquelles $-NR'_6R'_{11}$ représente un groupe morpholin-4-yle.

6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que les agonistes spécifiques du récepteur CB_2 humain sont les composés de formule (I), dans laquelle :

- R_2 représente l'hydrogène ou le groupe méthyle ;
- R_8 représente un groupe napht-1-yle non substitué ou substitué en position 4 par un fluor, un chlore, un brome, un méthyle, un cyano, un méthoxy, un groupe imidazol-1-yle ; un groupe napht-2-yle ; un groupe benzofur-4-yle ou un groupe benzofur-7-yle.
- R_5 représente l'hydrogène ;
- $-NR'_6R'_{11}$ représente un groupe morpholin-4-yle ;
- R_1, R_3, R_4 et R_7 étant tels que définis dans la revendication 1.

7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que les agonistes spécifiques du récepteur CB_2 humain sont les composés de formule (I'), dans laquelle :

- R'_2 représente l'hydrogène ou le groupe méthyle ;
- R_8 représente un groupe napht-1-yle non substitué ou substitué en position 4 par un fluor, un chlore, un brome, un méthyle, un cyano, un méthoxy, un groupe

imidazol-1-yle ; un groupe napht-2-yle ; un groupe benzofur-4-yle ou un groupe benzofur-7-yle ;

- R'_5 représente l'hydrogène ;

- $-NR'_6R'_{11}$ représente un groupe morpholin-4-yle ;

- R'_1 et R'_3 étant tels que définis tels que définis dans la revendication 1.

8. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les agonistes spécifiques du récepteur CB_2 humain sont les composés ci-après :

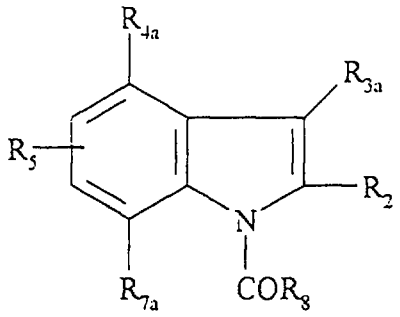
* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxy indole ;

* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;

* le 1-n-pentyl-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole,

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

9. Composés de formule Ia :



(Ia)

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables,

dans laquelle :

- R_{3a} représente le groupe $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ ou le groupe $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$;

- R_{4a} représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$ ou un (C_1-C_4)alkylthio ;

- R_{7a} représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$ ou un (C_1-C_4)alkylthio ;

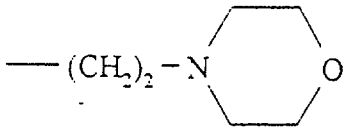
- R_2, R_5, R_8 sont tels que définis pour les composés de formule (I) dans la revendication 1, à la condition que lorsque R_8 est le groupe p-chlorophényle, R_5 en position 5 est l'hydrogène ou le groupe méthoxy, R_2 est le groupe méthyle, R_{4a} et R_{7a}

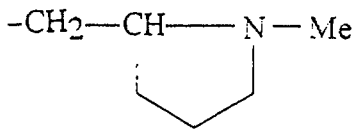
FEUILLE MODIFIEE

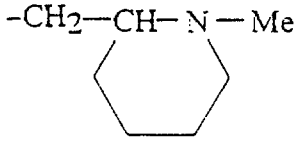
sont l'hydrogène, R_{3a} est le groupe $(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ alors R'_6 et R'_{11} lorsqu'ils sont identiques sont différents d'éthyle, n-propyle, n-butyle ;

10. Composés selon la revendication 9, de formule Ia dans laquelle :

- R_2 est l'hydrogène ou un groupe méthyle ;
- R_{3a} est l'un des groupes ci-après :



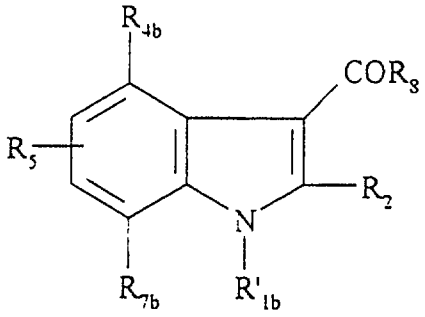




- R_{4a}, R_5, R_{7a} sont chacun l'hydrogène

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

11. Composés de formule (Ib_1) :



(Ib_1)

dans laquelle :

- R'_{1b} représente un groupe de formule $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ ou $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$;
- R_{4b} représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$ ou un (C_1-C_4)alkylthio ;
- R_{7b} représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$ ou un (C_1-C_4)alkylthio ;

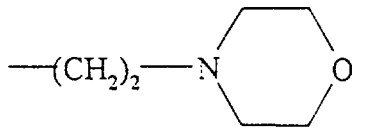
– R_2, R_5, R_6, R'_6, R_8, R_{10}, R_{11} et R'_{11} étant tels que définis pour les composés de formule (I) dans la revendication 1 ;

– au moins l'un des groupes R_{4b}, R_5 et R_{7b} représente l'hydrogène ;

à la condition que :

1/ R_{4b} et R_{7b} ne représentent pas simultanément l'hydrogène ;

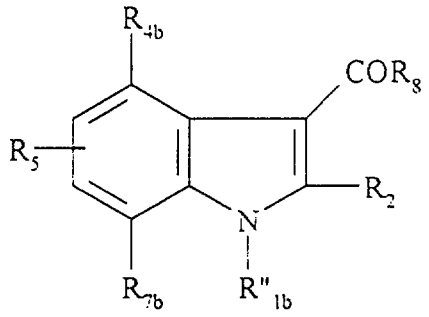
2/ lorsque $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ représente le groupe



, R_{7b} est le groupe méthoxy et R_2 est le méthyle

alors R_8 est différent du groupe 1–naphtyle ;

12. Composés de formule (Ib_2) :



(Ib_2)

dans laquelle :

– R''_{1b} représente le groupe $-(CH_2)_nZ$;

– R_{4b} représente l'hydrogène, un $(C_1–C_4)$alkyle, un $(C_1–C_4)$alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$ ou un $(C_1–C_4)$alkylthio ;

– R_{7b} représente l'hydrogène, un $(C_1–C_4)$alkyle, un $(C_1–C_4)$alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$ ou un $(C_1–C_4)$alkylthio ;

– R_2, R_5 et R_8 étant tels que définis pour les composés de formule (I) dans la revendication 1,

– au moins l'un des groupes R_{4b}, R_5 et R_{7b} représente l'hydrogène ;

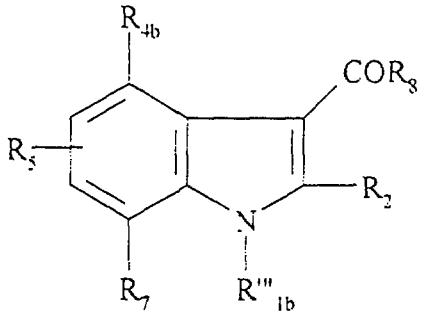
à condition que :

– lorsque Z est le brome, n est 3 ou 4, R_{4b}, R_5 et R_{7b} sont l'hydrogène et R_2 est un groupe méthyle alors R_8 est différent des groupes 1–napthyle et 4–méthoxy–phényle ;

– lorsque Z est le groupe méthyle, R_{4b}, R_5 et R_{7b} sont l'hydrogène, R_2 est le groupe méthyle alors R_8 est différent du groupe 1–naphtyle.

FEUILLE MODIFIEE

13. Composés de formule (Ib_3) :



(Ib_3)

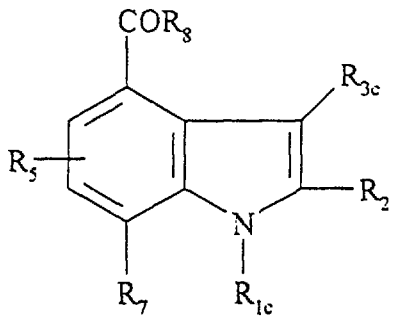
dans laquelle :

- R'''_{1b} représente un groupe de formule $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$;
- R_{4b} représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$ ou un (C_1-C_4)alkylthio;
- R_2, R_5, R'_6, R_7, R_8, R_9 et R'_{11} étant tels que définis pour les composés de formule (I) dans la revendication 1,
- au moins l'un des groupes R_{4b}, R_5 et R_{7b} représente l'hydrogène ;

à la condition que :

lorsque R'_{11} et R'_6 constituent avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe choisi parmi les groupes morpholin-4-yle, thiomorpholin-4-yle, pipéridin-1-yle et pyrrolidin-1-yle, Y représente l'oxygène, R_8 représente un phényle, un napht-1-yle, un napht-2-yle ou un 2-, 3-, 4- ou 8-quinolyle, alors R_{4b} et R_5 ne sont pas choisis parmi l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4) alcoxy ou un atome d'halogène.

14. Composés de formule (Ic) :



(Ic)

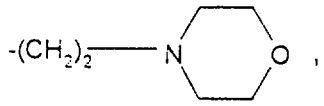
dans laquelle :

- R_{1c} représente un groupe de formule $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$, $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$, $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$ ou $-(CH_2)_nZ$.
- R_{3c} représente l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle ;

FEUILLE MODIFIEE

- R_2, R_5, R_6, R'_6, R_7, R_8, R_9, R_{11}, R'_{11}, n et z sont tels que définis pour les composés de formule (I) dans la revendication 1,

à la condition que lorsque R_2, R_{3c}, R_5 et R_7 sont l'hydrogène, R_{1c} est le groupe



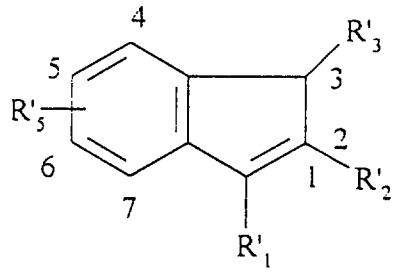
R_8 est différent du groupe 4-méthoxyphényle, napht-1-yle ou napht-2-yle.

15. Composés selon la revendication 14 de formule (Ic) dans laquelle :

- R_{3c} et R_5 représentent chacun l'hydrogène ;

- R_{1c}, R_2, R_7, R_8 étant tels que définis pour les composés de formule (Ic) dans la revendication 14.

16. Composés de formule (I'a)



dans laquelle :

- R'_1 représente le groupe $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ ou le groupe $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$;

- R'_2 représente l'hydrogène, un halogène ou un (C_1-C_4)alkyle ;

- R'_3 représente le groupe $= CR_6R_8$;

- R'_5 est en position 5 ou 6 du cycle indène et représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-CF_3$, un groupe $-OCF_3$, un (C_1-C_4)alkylthio ;

- R_6 représente l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle ;

- R'_6 représente un (C_1-C_4)alkyle ;

- R_8 représente un phényle substitué une à quatre fois par un substituant choisi parmi : un halogène, un (C_1-C_4)alkyle ou un (C_1-C_4)alcoxy ; un polycycle choisi parmi un napht-1-yle, un napht-2-yle, un 1,2,3,4-tétrahydronapht-1-yle, un 1,2,3,4-tétrahydronapht-5-yle, un anthryle, un benzofuryle, un benzothièn-2-yle, un benzothièn-3-yle, un 2-,3-,4-, ou 8-quinolyle, lesdits polycycles étant non

FEUILLE MODIFIEE

substitués ou substitués une ou deux fois par un substituant choisi parmi : un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un (C_1-C_4)alkylthio, un halogène, un cyano, un hydroxyle, un trifluorométhyle, ou un imidazol-1-yle ;

- R_{10} et R_{11} ensemble représentent un groupe choisi parmi les groupes $-CH_2-O-CH_2-CR_{12}R_{13}-$ et $-(CH_2)_p-CR_{12}R_{13}-$, dans lesquels l'atome de carbone substitué par R_{12} et R_{13} est lié à l'atome d'azote ;

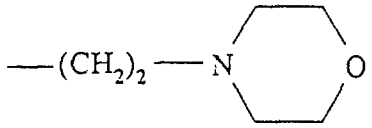
- R'_{11} représente un (C_1-C_4)alkyle

ou bien R'_{11} et R'_6 constituent avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe choisi parmi les groupes morpholin-4-yle, thiomorpholin-4-yle, pipéridin-1-yle ou pyrolidin-1-yle ;

- R_{12} et R_{13} représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle ;

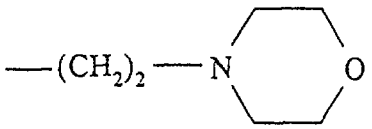
à la condition que :

1/ lorsque R'_1 représente le groupe :

 et R'_2 R'_5 et R_6 sont l'hydrogène,

alors R_8 est différent des groupes phényle, 4-méthoxyphényle, napht-1-yle, 1-(4-méthoxy)naphtyle, 1-(4-hydroxy)naphtyle, 4-quinolyle et 9-anthryle.

2/ lorsque R'1 représente le groupe

 et R'_2 est le méthyle, R'_5 et R_6 sont l'hydrogène,

alors R_8 est différent des groupes 1-naphtyle et 1-(4-méthoxy)naphtyle

17.- Composés de formules (Ia), (Ib_1), (Ib_2), (Ib_3) et (Ic) selon l'une quelconque des revendications 9 et 11-14, caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi les composés ci-après :

* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-fluoro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;

* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-chloro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;

* le 1-n-pentyl-2-méthyl-3-(4-chloro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;

FEUILLE MODIFIEE

* le méthanesulfonate de (-)-3-(4-morpholinylméthyl)-5-méthyl-7-(5,7-dibromo naphtylcarbonyl)-2,3-dihydropyrrolo[1,2,3,-de]-1,4-benzoxazine ;

* le méthanesulfonate de (+) (2-méthyl-4-(4-morpholinylméthyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1, ij]quinolin-1-yl)naphtalen-1-yl-méthanone ;

* le méthanesulfonate de 1-(1-naphtylcarbonyl)-3-(2-(4-morpholinyl)éthyl)indole.

* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;

* le 1-n-pentyl-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;

* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(1-naphtylcarbonyl)-7-(trifluoro méthyl)indole ;

* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-(trifluorométhyl)indole :

* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-fluoroindole ;

* le 1-n-pentyl-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-fluoroindole :

* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2,7-diméthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl) indole.

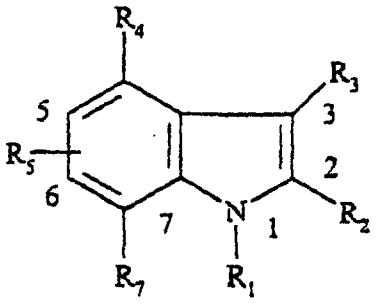
18. Composition pharmaceutique contenant à titre de principe actif, un composé selon l'une quelconque des revendications 9 à 16, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

FEUILLE MODIFIEE

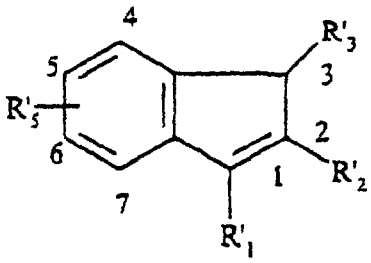
This Sheet Has Been Replaced

THIS SHEET HAS BEEN REPLACED

1. Use of specific human CB_2 receptor agonists of formula (I) or (I') below:



(I)



(I')

in which:

- R_1 is a group selected from the groups $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$; $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$; $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$; $-(CH_2)_nZ$ and $-COR_8$;
- R'_1 is the group $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ or the group $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$;
- R_2 and R'_2 are hydrogen, a halogen or a (C_1-C_4)alkyl;
- R_3 is hydrogen, a (C_1-C_4)alkyl or a group selected from the groups $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$; $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ and $-COR_8$;
- R'_3 is the group $=CR_6R_8$;
- R_4 has one of the meanings given for R_5 or is a group $-COR_8$;
- R_5 is hydrogen, a (C_1-C_4)alkyl, a (C_1-C_4)alkoxy, a halogen atom, a group CF_3, a group OCF_3 or a (C_1-C_4)alkylthio;
- R'_5 has one of the meanings given for R_5 and is in the 5- or 6-position of the indene ring;
- R_6 is hydrogen or a (C_1-C_4)alkyl;
- R'_6 is a (C_1-C_4)alkyl;
- R_7 has one of the meanings given for R_5, or R_7 and R_9 together form a group $-Y-CH_2-$ bonded to the indole ring in the 7-position by the group Y;
- R_8 is a phenyl monosubstituted to tetrasubstituted by a substituent selected from a halogen, a (C_1-C_4)alkyl and a (C_1-C_4)alkoxy; or a polycyclic radical selected from a naphth-1-yl, a naphth-2-yl, a 1,2,3,4-tetrahydronaphth-1-yl, a 1,2,3,4-tetrahydronaphth-5-yl, an anthryl, a benzofuryl, a benzothien-2-yl, a benzothien-3-yl and a 2-, 3-, 4- or 8-quinolyl, said polycyclic radicals being unsubstituted or

* C L M S *

This Sheet Has Been Replaced

THIS SHEET HAS BEEN REPLACED

monosubstituted or disubstituted by a substituent selected from a (C_1-C_4)alkyl, a (C_1-C_4)alkoxy, a (C_1-C_4)alkylthio, a halogen, a cyano, a hydroxyl, a trifluoromethyl and an imidazol-1-yl;

- R_{10} and R_{11} together are a group selected from the groups $-CH_2-O-CH_2-CR_{12}R_{13}-$ and $-(CH_2)_p-CR_{12}R_{13}-$, in which the carbon atom substituted by R_{12} and R_{13} is bonded to the nitrogen atom;
- R'_{11} is a (C_1-C_4)alkyl,

or R'_{11} and R'_6, together with the nitrogen atom to which they are bonded, form a group selected from morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, piperidin-1-yl and pyrrolidin-1-yl groups;

- R_{12} and R_{13} independently of one another are each hydrogen or a (C_1-C_4)alkyl;
- n is 2, 3, 4 or 5;
- p is 2 or 3;
- Z is the methyl group or a halogen atom; and
- Y is the methylene group or the oxygen atom,

with the proviso that, in formula (I), one and only one of the substituents R_1, R_3 or R_4 is the group $-COR_8$, and that:

* if R_1 is $-COR_8$, R_3 is the group $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ or the group $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ and R_4 has one of the meanings given for R_5;

* if R_3 is $-COR_8$, R_1 is a group selected from the groups $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$; $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$; $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ and $-(CH_2)_nZ$, R_4 has one of the meanings given for R_5 and at least one of the groups R_4, R_5 and R_7 is hydrogen;

* if R_4 is $-COR_8$, R_1 is a group selected from the groups $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$; $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$; $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ and $-(CH_2)_nZ$ and R_3 is hydrogen or a (C_1-C_4)alkyl,

and their pharmaceutically acceptable salts, for the preparation of immunomodulating drugs.

2. Use according to claim 1, characterized in that the specific human CB_2 receptor agonists are the compounds of formula (I) or (I') in which R_2 or R'_2 is hydrogen or the methyl group.

3. Use according to claim 1, characterized in that the specific human CB_2 receptor agonists are the compounds of formula (I) or (I') in which R_8 is a naphth-1-yl group which is unsubstituted or substituted in the 4-position by a fluorine, a chlorine, a bromine, a methyl, a cyano, a methoxy or an imidazol-1-yl group; a

This Sheet Has Been Replaced

THIS SHEET HAS BEEN REPLACED

naphth-2-yl group; a benzofur-4-yl group or a benzofur-7-yl group.

4. Use according to claim 1, characterized in that the specific human CB_2 receptor agonists are the compounds of formula (I) or (I') in which R_5 or R'_5 is hydrogen.

5. Use according to claim 1, characterized in that the specific human CB_2 receptor agonists are the compounds of formula (I) or (I') in which $-NR'_6R'_{11}$ is a morpholin-4-yl group.

6. Use according to any one of claims 1 to 5, characterized in that the specific human CB_2 receptor agonists are the compounds of formula (I) in which:

- R_2 is hydrogen or the methyl group;
- R_8 is a naphth-1-yl group which is unsubstituted or substituted in the 4-position by a fluorine, a chlorine, a bromine, a methyl, a cyano, a methoxy or an imidazol-1-yl group; a naphth-2-yl group; a benzofur-4-yl group or a benzofur-7-yl group;
- R_5 is hydrogen;
- $-NR'_6R'_{11}$ is a morpholin-4-yl group;
- R_1, R_3, R_4 and R_7 are as defined in claim 1.

7. Use according to any one of claims 1 to 5, characterized in that the specific human CB_2 receptor agonists are the compounds of formula (I') in which:

- R'_2 is hydrogen or the methyl group;
- R_8 is a naphth-1-yl group which is unsubstituted or substituted in the 4-position by a fluorine, a chlorine, a bromine, a methyl, a cyano, a methoxy or an imidazol-1-yl group; a naphth-2-yl group; a benzofur-4-yl group or a benzofur-7-yl group;
- R'_5 is hydrogen;
- $-NR'_6R'_{11}$ is a morpholin-4-yl group;
- R'_1 and R'_3 are as defined in claim 1.

8. Use according to claim 1, characterized in that the specific human CB_2 receptor agonists are the following compounds:

* 1-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)-2-methyl-3-(naphth-1-ylcarbonyl)-7-methoxyindole;
* 1-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)-2-methyl-3-(4-bromonaphth-1-ylcarbonyl)-7-methoxyindole;
* 1-n-pentyl-2-methyl-3-(4-bromonaphth-1-ylcarbonyl)-7-methoxyindole,

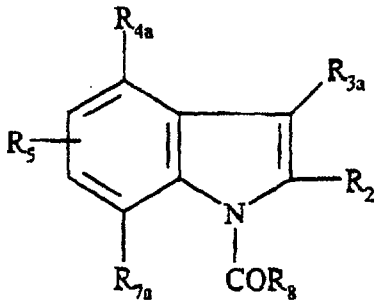
and their pharmaceutically acceptable salts.

* C L M S *

This Sheet Has Been Replaced

THIS SHEET HAS BEEN REPLACED

9. Compounds of formula Ia:



(Ia)

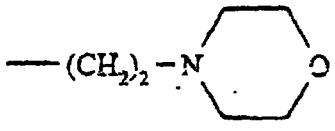
and their pharmaceutically acceptable salts,

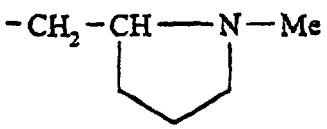
in which:

- R_{3a} is the group $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ or the group $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$;
- R_{4a} is hydrogen, a (C_1-C_4)alkyl, a (C_1-C_4)alkoxy, a halogen atom, a group $-CF_3$, a group $-OCF_3$ or a (C_1-C_4)alkylthio;
- R_{7a} is hydrogen, a (C_1-C_4)alkyl, a (C_1-C_4)alkoxy, a halogen atom, a group $-CF_3$, a group $-OCF_3$ or a (C_1-C_4)alkylthio;
- R_2, R_5, R_8, R_{10}, R_6, R_{11}, R'_6, and R'_{11} are as defined for the compounds of formula (I) in claim 1, with the proviso that if R_8 is the p-chlorophenyl group, R_5 in the 5-position is hydrogen or the methoxy group, R_2 is the methyl group, R_{4a} and R_{7a} are hydrogen and R_{3a} is the group $(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$, R'_6 and R'_{11}, when they are identical, are other than ethyl, n-propyl and n-butyl.

10. Compounds according to claim 9 of formula Ia in which:

- R_2 is hydrogen or a methyl group;
- R_{3a} is one of the following groups:

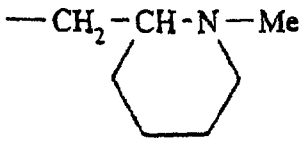




* C L M S *

This Sheet Has Been Replaced

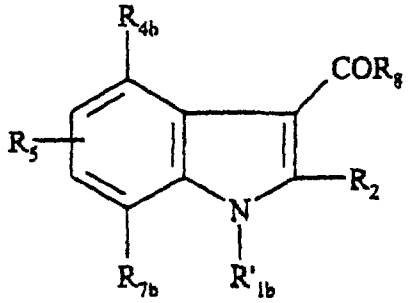
THIS SHEET HAS BEEN REPLACED



- R_{4a}, R_5 and R_{7a} are each hydrogen,

and their pharmaceutically acceptable salts.

11. Compounds of formula (Ib_1):



(Ib_1)

in which:

- R'_{1b} is a group of the formula $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ or $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$;
- R_{4b} is hydrogen, a (C_1-C_4)alkyl, a (C_1-C_4)alkoxy, a halogen atom, a group $-CF_3$, a group $-OCF_3$ or a (C_1-C_4)alkylthio;
- R_{7b} is hydrogen, a (C_1-C_4)alkyl, a (C_1-C_4)alkoxy, a halogen atom, a group $-CF_3$, a group $-OCF_3$ or a (C_1-C_4)alkylthio;
- R_2, R_5, R_6, R'_6, R_8, R_{10}, R_{11} and R'_{11} are as defined for the compounds of formula (I) in claim 1;
- at least one of the groups R_{4b}, R_5 and R_{7b} is hydrogen,

and their pharmaceutically acceptable salts,

with the proviso that:

1) if . R'_{1b} is the group $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$;
. R_2 is hydrogen or a (C_1-C_4)alkyl group ;
. R_{4b}, R_5 et R_{7b} are selected from a hydrogen, a (C_1-C_4)alkyl, a (C_1-C_4)alkoxy or a halogen atom,

then R_8 is different from a phenyl group monosubstituted or disubstituted by a halogen, a (C_1-C_4) alkyl, a (C_1-C_4)alkoxy ; from a 1- or 2-naphthyl group unsubstituted or monosubstituted or disubstituted by a (C_1-C_4)alkyl, a (C_1-C_4)alkoxy, a halogen or a (C_1-C_4)alkylthio ;

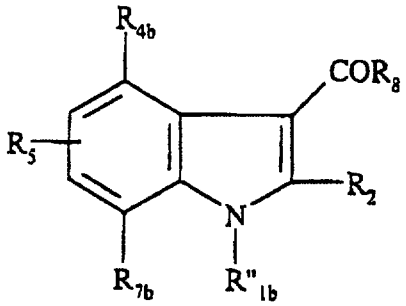
2) if R'_{1b} is the group $(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$, then one of the groups R_{4b}, R_5, R_{7b} is selected from $-CF_3$, OCF_3, or (C_1-C_4)alkylthio.

* C L M S *

THIS SHEET HAS BEEN REPLACED

This Sheet Has Been Replaced

12. Compounds of formula (Ib_2):



(Ib_2)

in which:

- R''_{1b} is the group $-(CH_2)_nZ$;
- R_{4b} is hydrogen, a (C_1-C_4)alkyl, a (C_1-C_4)alkoxy, a halogen atom, a group $-CF_3$, a group $-OCF_3$ or a (C_1-C_4)alkylthio;
- R_{7b} is hydrogen, a (C_1-C_4)alkyl, a (C_1-C_4)alkoxy, a halogen atom, a group $-CF_3$, a group $-OCF_3$ or a (C_1-C_4)alkylthio;
- R_2, R_5, R_8, n and Z are as defined for the compounds of formula (I) in claim 1;
- at least one of the groups R_{4b}, R_5 and R_{7b} is hydrogen ;

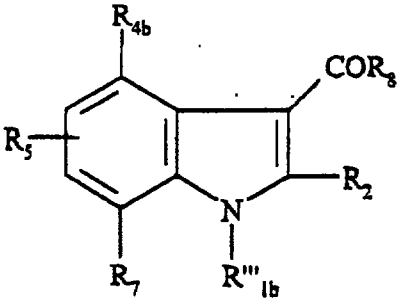
and their pharmaceutically acceptable salts,

with the proviso that:

- if Z is bromine, n is 3 or 4, R_{4b}, R_5 and R_{7b} are hydrogen and R_2 is a methyl group, R_8 is other than the naphth-1-yl and 4-methoxyphenyl groups;

- if Z is the methyl group, R_{4b}, R_5 and R_{7b} are hydrogen and R_2 is the methyl group, R_8 is other than the naphth-1-yl group.

13. Compounds of formula (Ib_3):



(Ib_3)

in which:

- R'''_{1b} is a group of the formula $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$;

* C L M S *

This Sheet Has Been Replaced

THIS SHEET HAS BEEN REPLACED

- R_{4b} is hydrogen, a (C_1-C_4)alkyl, a (C_1-C_4)alkoxy, a halogen atom, a group -CF_3, a group -OCF_3 or a (C_1-C_4)alkylthio;
- R_2, R_5, R'_6, R_7, R_8, R_9 and R'_{11} are as defined for the compounds of formula (I) in claim 1;
- at least one of the groups R_{4b} and R_5 is hydrogen,

and their pharmaceutically acceptable salts,

with the proviso that:

if . R_2 is hydrogen or a (C_1-C_4)alkyl group ;

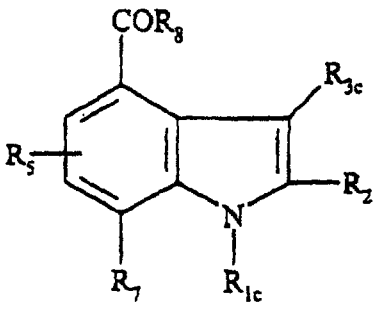
. Y is oxygen ;

. R_{4b} is hydrogen, a (C_1-C_4)alkyl ; a (C_1-C_4)alkoxy or a halogen ;

. R_5 is hydrogen, a (C_1-C_4)alkyl ; a (C_1-C_4)alkoxy or a halogen ;

then R_8 is different from a phenyl monosubstituted or disubstituted by a halogen, a (C_1-C_4)alkyl, a (C_1-C_4)alkoxy ; from a 1- or 2-naphthyl group unsubstituted or monosubstituted or disubstituted by a substituent selected from a (C_1-C_4)alkyl, a (C_1-C_4)alkoxy, a (C_1-C_4)alkylthio, a hydroxy ; from a 2-, 3-, 4- or 8-quinolyl.

14. Compounds of formula (Ic):



(Ic)

in which:

- R_{1c} is a group of the formula -$CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$; -$(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$; -$CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$ or -$(CH_2)_nZ$;
- R_{3c} is hydrogen or a (C_1-C_4)alkyl;
- R_2, R_5, R_6, R'_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R'_{11}, n and Z are as defined for the compounds of formula (I) in claim 1,

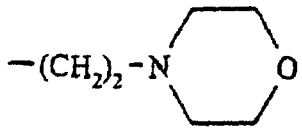
and their pharmaceutically acceptable salts

with the proviso that

* C L M S *

THIS SHEET HAS BEEN REPLACED

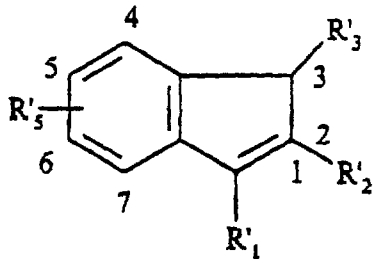
This Sheet Has Been Replaced

if . R_{1c} is the group 

. R_2, R_5, R_7 are hydrogen ;
. R_{3c} is hydrogen or a a (C_1-C_4)alkyl
then R_8 is different from the group (C_1-C_4)alkoxyphenyl, naphth-1-yl or naphth-2-yl.

15. Compounds according to claim 14 of formula (Ic) in which:
- R_{3c} and R_5 are each hydrogen;
- R_{1c}, R_2, R_7 and R_8 are as defined for the compounds of formula (Ic) in claim 14.

16. Compounds of formula (I'a):



in which:
- R'_1 is the group $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ or the group $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$;
- R'_2 is hydrogen, a halogen or a (C_1-C_4)alkyl;
- R'_3 is the group $=CR_6R_8$;
- R'_5 is in the 5- or 6-position of the indene ring and is hydrogen, a (C_1-C_4)alkyl, a (C_1-C_4)alkoxy, a halogen atom, a group $-CF_3$, a group $-OCF_3$ or a (C_1-C_4)alkylthio;
- R_6 is hydrogen or a (C_1-C_4)alkyl;
- R'_6 is a (C_1-C_4)alkyl;
- R_8 is a phenyl monosubstituted to tetrasubstituted by a substituent selected from a halogen, a (C_1-C_4)alkyl and a (C_1-C_4)alkoxy; a polycyclic radical selected from a naphth-1-yl, a naphth-2-yl, a 1,2,3,4-tetrahydronaphth-1-yl, a 1,2,3,4-tetrahydronaphth-5-yl, an anthryl, a benzofuryl, a benzothien-2-yl, a benzothien-3-yl and a 2-, 3-, 4- or 8-quinolyl, said polycyclic radicals being unsubstituted or monosubstituted or disubstituted by a substituent selected from a (C_1-C_4)alkyl, a (C_1-C_4)alkoxy, a (C_1-C_4)alkylthio, a halogen, a cyano, a hydroxyl, a trifluoro-

* C L M S *

This Sheet Has Been Replaced

THIS SHEET HAS BEEN REPLACED

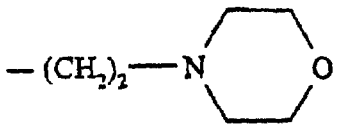
methyl and an imidazol-1-yl;

- R_{10} and R_{11} together are a group selected from the groups $-CH_2-O-CH_2-$, $-CR_{12}R_{13}-$ and $-(CH_2)_p-CR_{12}R_{13}-$, in which the carbon atom substituted by R_{12} and R_{13} is bonded to the nitrogen atom;
- R'_{11} is a (C_1-C_4)alkyl,
  or R'_{11} and R'_6, together with the nitrogen atom to which they are bonded, form a group selected from morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, piperidin-1-yl and pyrrolidin-1-yl groups;
- R_{12} and R_{13} independently of one another are each hydrogen or a (C_1-C_4)alkyl,

and their pharmaceutically acceptable salts,

with the proviso that:

if . R'_1 is the group



. R'_2 is hydrogen or a (C_1-C_4)alkyl ;

. R_6 is hydrogen or a (C_1-C_4)alkyl,

then R_8 is different from a phenyl group monosubstituted or disubstituted by a halogen, a (C_1-C_4) alkyl or a (C_1-C_4)alkoxy ; from a polycycle selected from a 1- or 2-naphtyl, an anthryl or a quinolyl, said polycycles being unsubstituted or monosubstituted or disubstituted by a halogen, a (C_1-C_4)alkyl, a (C_1-C_4)alkoxy, a (C_1-C_4) alkylthio, a hydroxy or a cyano.

17. Compounds of formulae (Ia), (Ib_1), (Ib_2), (Ib_3) and (Ic) according to any one of claims 9 to 16, characterized in that they are selected from the following compounds:

* 1-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)-2-methyl-3-(4-fluoronaphth-1-ylcarbonyl)-7-methoxyindole;
* 1-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)-2-methyl-3-(4-chloronaphth-1-ylcarbonyl)-7-methoxyindole;
* 1-n-pentyl-2-methyl-3-(4-chloronaphth-1-ylcarbonyl)-7-methoxyindole;
* (-)-3-(morpholin-4-ylmethyl)-5-methyl-7-(5,7-dibromonaphthylcarbonyl)-2,3-dihydropyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine methanesulfonate;

* C L M S *

This Sheet Has Been Replaced



THIS SHEET HAS BEEN REPLACED

* (+) (2-methyl-4-(morpholin-4-ylmethyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]-quinolin-1-yl)naphthalen-1-ylmethanone methanesulfonate;

* 1-(naphth-1-ylcarbonyl)-3-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)indole methanesulfonate;

* 1-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)-2-methyl-3-(4-bromonaphth-1-ylcarbonyl)-7-methoxyindole;

* 1-n-pentyl-2-methyl-3-(4-bromonaphth-1-ylcarbonyl)-7-methoxyindole;

* 1-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)-2-methyl-3-(naphth-1-ylcarbonyl)-7-(trifluoromethyl)indole;

* 1-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)-2-methyl-3-(4-bromonaphth-1-ylcarbonyl)-7-(trifluoromethyl)indole;

* 1-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)-2-methyl-3-(4-bromonaphth-1-ylcarbonyl)-7-fluoroindole;

* 1-n-pentyl-2-methyl-3-(4-bromonaphth-1-ylcarbonyl)-7-fluoroindole;

* 1-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)-2,7-dimethyl-3-(4-bromonaphth-1-ylcarbonyl)-indole.

18. Pharmaceutical composition in which a compound according to any one of claims 9 to 17, or one of its pharmaceutically acceptable salts, is present as the active principle.



REPLACEMENT SHEET
11 DEC 1998

REPLACEMENT SHEET
9705937-2
11 DEC 1998
IPOS's copy

the cells of immune origin. The presence of CB_2 cannabinoid receptors on the lymphoid cells may explain the immunomodulation, referred to above, which is exerted by cannabinoid receptor agonists.

The cannabinoid receptor agonists known hitherto are mixed agonists, i.e. they act on both the central receptors (CB_1) and the peripheral receptors (CB_2). Consequently, if it is desired to treat the immune system with the known cannabinoid receptor agonists, there is always an appreciable side effect, namely the psychotropic effect.

The following patents describe non-selective agonists: EP 0 570 920, WO 94-12466, which describes anandamide, and US 4 371 720, which describes CP 55940.

Furthermore, as the CB_2 receptor has only been known since 1993, the numerous patents relating to cannabinoid compounds give no indication of their selectivity. The following may be mentioned in particular among these patents: US 5 081 122, US 5 292 736, US 5 013 837 and EP 0 444 451, which describe compounds with an indole or indene structure.

Other indole derivatives with cannabinoid activity are described in J.W. Hufman et al., Biorg. Med. Chem. Lett. (1994) 4, 563.

It has now been found that specific human CB_2 receptor agonists which have a high affinity for said receptor are potent immunomodulators which can be used without the risk of the side effect indicated above.

In the present description, "high affinity for the human CB_2 receptor" denotes an affinity characterized by an affinity constant which is less than or equal to 10 nM, and "specific" denotes the compounds whose affinity constant for the CB_2 receptor is at least 30 times less than the affinity constant for the CB_1 receptor and for which the affinity constant for the CB_1 receptor is greater than or equal to 100 nM. Moreover, the compounds of the invention also exhibit specificity towards other receptors; the compounds of the invention actually have an inhibition constant greater than 1 μM for human receptors other than the cannabinoid receptors.

Thus the present invention relates to the use of the specific human CB_2 receptor agonists for the preparation of immunomodulating drugs.

The compounds of formulae (I) and (I') below may be mentioned as examples of specific CB_2 receptor agonists which are suitable for the purposes of the invention.

REPLACEMENT SHEET
11 DEC 1998

REPLACEMENT SHEET

* 1-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)-2-methyl-3-(4-chloronaphth-1-ylcarbonyl)-7-methoxyindole; and

* 1-n-pentyl-2-methyl-3-(4-chloronaphth-1-ylcarbonyl)-7-methoxyindole.

The compounds of formulae (I) and (I') according to the invention can be obtained by different methods of synthesis which particularly involve alkylamino group addition, acylation and cyclization steps well known to those skilled in the art.

Particularly appropriate methods of obtaining the compounds of the invention are described for example in patents NL 73 08094, US 5 109 135, US 4 939 138, US 5 081 122, US 4 840 950, EP 0 278 265, US 5 292 736 and US 4 581 354.

These methods are mentioned briefly below.

Thus the compounds of formula (Ia) can be obtained by method A shown in Scheme I below.

This method A, which is described in patent NL 73 08 094, consists in:

1/ reacting a hydrazine of formula (1) with a ketone of the formula $R_2COCH_2R_{3a}$, in which R_2 and R_{3a} are as defined above, to form a compound of formula (2);

2/ acylating the resulting compound of formula (2) to form a compound of formula (Ia); and

3/ optionally converting the resulting compound of formula (Ia) to one of its pharmaceutically acceptable salts.

Step 1/ of method A is a Fischer reaction, which is advantageously carried out in an inert solvent such as methanol, ethanol, isopropanol or acetic acid, in the presence of an acid catalyst such as sulfuric acid, hydrochloric acid, glacial acetic acid or zinc chloride, at a temperature between 20°C and 150°C.

Step 2/ of method A is an acylation reaction, which is advantageously carried out with an acid halide of the formula R_8COX, in the presence of a base such as an alkali metal hydroxide, hydride, amide or alcoholate, in an inert organic solvent. Examples of appropriate organic solvents for this type of reaction are toluene, xylene and DMF. The reaction can be carried out at between 0°C and the boiling point of the solvent used.

The compounds of formula (Ia) can also be obtained by method A_1 shown in Scheme II.

This method A_1 consists in:

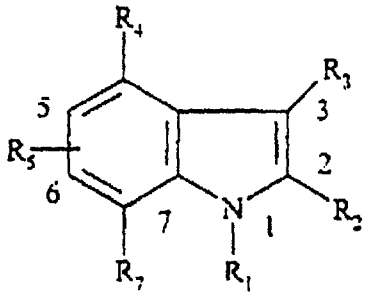
1/ reacting a compound of formula (3) successively with an alkali metal hydride such as sodium hydride, and then with NH_2Cl to form the substituted hydrazine of formula (4);

REPLACEMENT SHEET
11 DEC 1998

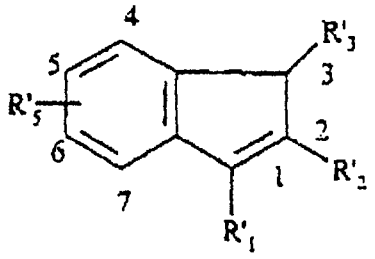
REPLACEMENT SHEET

AMENDED CLAIMS FOR ENTRY INTO NATIONAL PHASE

1. Use of specific human CB_2 receptor agonists of formula (I) or (I') below:



(I)



(I')

in which:

- R_1 is a group selected from the groups $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$; $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$; $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$; $-(CH_2)_nZ$ and $-COR_8$,
- R'_1 is the group $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ or the group $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$;
- R_2 and R'_2 are hydrogen, a halogen or a (C_1-C_4)alkyl;
- R_3 is hydrogen, a (C_1-C_4)alkyl or a group selected from the groups $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$; $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ and $-COR_8$;
- R'_3 is the group $=CR_6R_8$;
- R_4 has one of the meanings given for R_5 or is a group $-COR_8$;
- R_5 is hydrogen, a (C_1-C_4)alkyl, a (C_1-C_4)alkoxy, a halogen atom, a group CF_3, a group OCF_3 or a (C_1-C_4)alkylthio;
- R'_5 has one of the meanings given for R_5 and is in the 5- or 6-position of the indene ring;
- R_6 is hydrogen or a (C_1-C_4)alkyl;
- R'_6 is a (C_1-C_4)alkyl;
- R_7 has one of the meanings given for R_5, or R_7 and R_9 together form a group $-Y-CH_2-$ bonded to the indole ring in the 7-position by the group Y;
- R_8 is a phenyl monosubstituted to tetrasubstituted by a substituent selected from a halogen, a (C_1-C_4)alkyl and a (C_1-C_4)alkoxy; or a polycyclic radical selected from a naphth-1-yl, a naphth-2-yl, a 1,2,3,4-tetrahydronaphth-1-yl, a 1,2,3,4-tetrahydronaphth-5-yl, an anthryl, a benzofuryl, a benzothien-2-yl, a benzothien-3-yl and a 2-, 3-, 4- or 8-quinolyl, said polycyclic radicals being unsubstituted or

* C L M S *

REPLACEMENT SHEET
11 DEC 1998

REPLACEMENT SHEET

monosubstituted or disubstituted by a substituent selected from a (C_1-C_4)alkyl, a (C_1-C_4)alkoxy, a (C_1-C_4)alkylthio, a halogen, a cyano, a hydroxyl, a trifluoromethyl and an imidazol-1-yl;

- R_{10} and R_{11} together are a group selected from the groups $-CH_2-O-CH_2-$ $CR_{12}R_{13}-$ and $-(CH_2)_p-CR_{12}R_{13}-$, in which the carbon atom substituted by R_{12} and R_{13} is bonded to the nitrogen atom;
- R'_{11} is a (C_1-C_4)alkyl,

  or R'_{11} and R'_6, together with the nitrogen atom to which they are bonded, form a group selected from morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, piperidin-1-yl and pyrrolidin-1-yl groups;
- R_{12} and R_{13} independently of one another are each hydrogen or a (C_1-C_4)alkyl;
- n is 2, 3, 4 or 5;
- p is 2 or 3;
- Z is the methyl group or a halogen atom; and
- Y is the methylene group or the oxygen atom.

with the proviso that, in formula (I), one and only one of the substituents R_1, R_3 or R_4 is the group $-COR_8$, and that:

* if R_1 is $-COR_8$, R_3 is the group $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ or the group $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ and R_4 has one of the meanings given for R_5;

* if R_3 is $-COR_8$, R_1 is a group selected from the groups $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$; $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$; $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ and $-(CH_2)_nZ$, R_4 has one of the meanings given for R_5 and at least one of the groups R_4, R_5 and R_7 is hydrogen;

* if R_4 is $-COR_8$, R_1 is a group selected from the groups $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$; $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$; $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ and $-(CH_2)_nZ$ and R_3 is hydrogen or a (C_1-C_4)alkyl,

and their pharmaceutically acceptable salts, for the preparation of immunomodulating drugs.

2. Use according to claim 1, characterized in that the specific human CB_2 receptor agonists are the compounds of formula (I) or (I') in which R_2 or R'_2 is hydrogen or the methyl group.

3. Use according to claim 1, characterized in that the specific human CB_2 receptor agonists are the compounds of formula (I) or (I') in which R_8 is a naphth-1-yl group which is unsubstituted or substituted in the 4-position by a fluorine, a chlorine, a bromine, a methyl, a cyano, a methoxy or an imidazol-1-yl group; a

* C L M S *

REPLACEMENT SHEET
11 DEC 1998

REPLACEMENT SHEET

naphth-2-yl group; a benzofur-4-yl group or a benzofur-7-yl group.

4. Use according to claim 1, characterized in that the specific human CB_2 receptor agonists are the compounds of formula (I) or (I') in which R_5 or R'_5 is hydrogen.

5. Use according to claim 1, characterized in that the specific human CB_2 receptor agonists are the compounds of formula (I) or (I') in which $-NR'_6R'_{11}$ is a morpholin-4-yl group.

6. Use according to any one of claims 1 to 5, characterized in that the specific human CB_2 receptor agonists are the compounds of formula (I) in which:

- R_2 is hydrogen or the methyl group;
- R_8 is a naphth-1-yl group which is unsubstituted or substituted in the 4-position by a fluorine, a chlorine, a bromine, a methyl, a cyano, a methoxy or an imidazol-1-yl group; a naphth-2-yl group; a benzofur-4-yl group or a benzofur-7-yl group;
- R_5 is hydrogen;
- $-NR'_6R'_{11}$ is a morpholin-4-yl group;
- R_1, R_3, R_4 and R_7 are as defined in claim 1.

7. Use according to any one of claims 1 to 5, characterized in that the specific human CB_2 receptor agonists are the compounds of formula (I') in which:

- R'_2 is hydrogen or the methyl group;
- R_8 is a naphth-1-yl group which is unsubstituted or substituted in the 4-position by a fluorine, a chlorine, a bromine, a methyl, a cyano, a methoxy or an imidazol-1-yl group; a naphth-2-yl group; a benzofur-4-yl group or a benzofur-7-yl group;
- R'_5 is hydrogen;
- $-NR'_6R'_{11}$ is a morpholin-4-yl group;
- R'_1 and R'_3 are as defined in claim 1.

8. Use according to claim 1, characterized in that the specific human CB_2 receptor agonists are the following compounds:

* 1-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)-2-methyl-3-(naphth-1-ylcarbonyl)-7-methoxyindole;
* 1-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)-2-methyl-3-(4-bromonaphth-1-ylcarbonyl)-7-methoxyindole;
* 1-n-pentyl-2-methyl-3-(4-bromonaphth-1-ylcarbonyl)-7-methoxyindole,

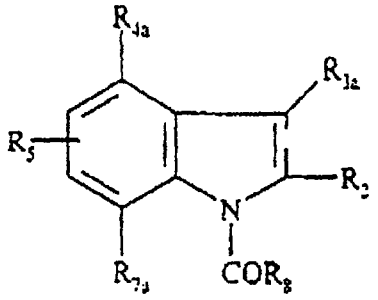
and their pharmaceutically acceptable salts.

* C L M S *

REPLACEMENT SHEET
11 DEC 1998

REPLACEMENT SHEET

9. Compounds of formula Ia:



(Ia)

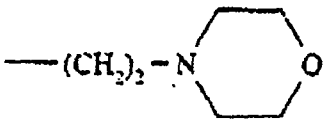
and their pharmaceutically acceptable salts,

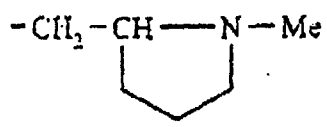
in which:

- R_{3a} is the group $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ or the group $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$;
- R_{4a} is hydrogen, a (C_1-C_4)alkyl, a (C_1-C_4)alkoxy, a halogen atom, a group $-CF_3$, a group $-OCF_3$ or a (C_1-C_4)alkylthio;
- R_{7a} is hydrogen, a (C_1-C_4)alkyl, a (C_1-C_4)alkoxy, a halogen atom, a group $-CF_3$, a group $-OCF_3$ or a (C_1-C_4)alkylthio;
- R_2, R_5, R_8, R_{10}, R_6, R_{11}, R'_6, and R'_{11} are as defined for the compounds of formula (I) in claim 1, with the proviso that if R_8 is the p-chlorophenyl group, R_5 in the 5-position is hydrogen or the methoxy group, R_2 is the methyl group, R_{4a} and R_{7a} are hydrogen and R_{3a} is the group $(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$, R'_6 and R'_{11}, when they are identical, are other than ethyl, n-propyl and n-butyl.

10. Compounds according to claim 9 of formula Ia in which:

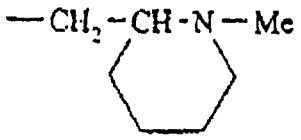
- R_2 is hydrogen or a methyl group;
- R_{3a} is one of the following groups:





* C L M S *

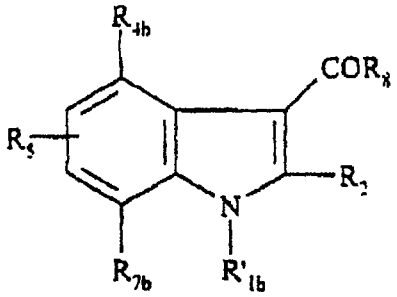
REPLACEMENT SHEET
11 DEC 1998



- R_{4a}, R_5 and R_{7a} are each hydrogen.

and their pharmaceutically acceptable salts.

11. Compounds of formula (Ib_1):



(Ib_1)

in which:

- R'_{1b} is a group of the formula $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ or $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$;
- R_{4b} is hydrogen, a (C_1-C_4)alkyl, a (C_1-C_4)alkoxy, a halogen atom, a group $-CF_3$, a group $-OCF_3$ or a (C_1-C_4)alkylthio;
- R_{7b} is hydrogen, a (C_1-C_4)alkyl, a (C_1-C_4)alkoxy, a halogen atom, a group $-CF_3$, a group $-OCF_3$ or a (C_1-C_4)alkylthio;
- R_2, R_5, R_6, R'_6, R_8, R_{10}, R_{11} and R'_{11} are as defined for the compounds of formula (I) in claim 1;
- at least one of the groups R_{4b}, R_5 and R_{7b} is hydrogen,

and their pharmaceutically acceptable salts,

with the proviso that:

1) if . R'_{1b} is the group $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$;

. R_2 is hydrogen or a (C_1-C_4)alkyl group ;

. R_{4b}, R_5 et R_{7b} are selected from a hydrogen, a (C_1-C_4)alkyl, a (C_1-C_4)alkoxy or a halogen atom,

then R_8 is different from a phenyl group monosubstituted or disubstituted by a halogen, a (C_1-C_4) alkyl, a (C_1-C_4)alkoxy ; from a 1- or 2-naphthyl group unsubstituted or monosubstituted or disubstituted by a (C_1-C_4)alkyl, a (C_1-C_4)alkoxy, a halogen or a (C_1-C_4)alkylthio ;

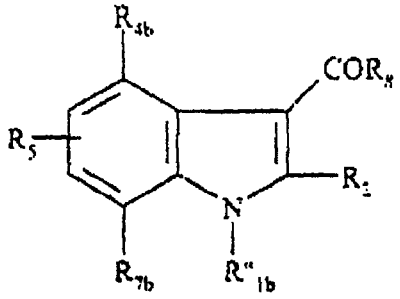
2) if R'_{1b} is the group $(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$, then one of the groups R_{4b}, R_5, R_{7b} is selected from $-CF_3$, OCF_3, or (C_1-C_4)alkylthio.

* C L M S *

REPLACEMENT SHEET
19 DEC 1998

REPLACEMENT SHEET

12. Compounds of formula (Ib_2):



(Ib_2)

in which:

- R''_{1b} is the group $-(CH_2)_nZ$;
- R_{4b} is hydrogen, a (C_1-C_4)alkyl, a (C_1-C_4)alkoxy, a halogen atom, a group $-CF_3$, a group $-OCF_3$ or a (C_1-C_4)alkylthio;
- R_{7b} is hydrogen, a (C_1-C_4)alkyl, a (C_1-C_4)alkoxy, a halogen atom, a group $-CF_3$, a group $-OCF_3$ or a (C_1-C_4)alkylthio;
- R_2, R_5, R_8, n and Z are as defined for the compounds of formula (I) in claim 1;
- at least one of the groups R_{4b}, R_5 and R_{7b} is hydrogen ;

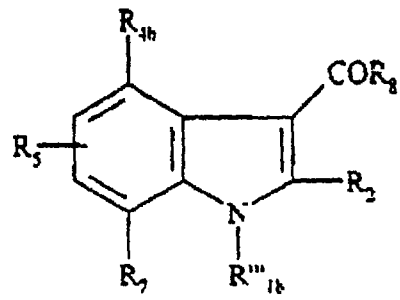
and their pharmaceutically acceptable salts.

with the proviso that:

- if Z is bromine, n is 3 or 4, R_{4b}, R_5 and R_{7b} are hydrogen and R_2 is a methyl group, R_8 is other than the naphth-1-yl and 4-methoxyphenyl groups;

- if Z is the methyl group, R_{4b}, R_5 and R_{7b} are hydrogen and R_2 is the methyl group, R_8 is other than the naphth-1-yl group.

13. Compounds of formula (Ib_3):



(Ib_3)

in which:

- R'''_{1b} is a group of the formula $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$;

* C L M S *

REPLACEMENT SHEET
11 DEC 1998

REPLACEMENT SHEET

- R_{4b} is hydrogen, a $(C_1$-$C_4)$alkyl, a $(C_1$-$C_4)$alkoxy, a halogen atom, a group $-CF_3$, a group $-OCF_3$ or a $(C_1$-$C_4)$alkylthio;
- R_2, R_5, R'_6, R_7, R_8, R_9 and R'_{11} are as defined for the compounds of formula (I) in claim 1;
- at least one of the groups R_{4b} and R_5 is hydrogen,

and their pharmaceutically acceptable salts,

with the proviso that:

if . R_2 is hydrogen or a $(C_1$-$C_4)$alkyl group ;

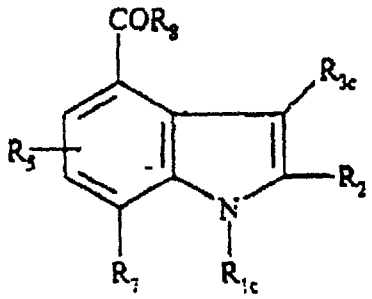
. Y is oxygen ;

. R_{4b} is hydrogen, a $(C_1$-$C_4)$alkyl ; a $(C_1$-$C_4)$alkoxy or a halogen ;

. R_5 is hydrogen, a $(C_1$-$C_4)$alkyl ; a $(C_1$-$C_4)$alkoxy or a halogen ;

then R_8 is different from a phenyl monosubstituted or disubstituted by a halogen, a $(C_1$-$C_4)$alkyl, a $(C_1$-$C_4)$alkoxy ; from a 1- or 2-naphthyl group unsubstituted or monosubstituted or disubstituted by a substituent selected from a $(C_1$-$C_4)$alkyl, a $(C_1$-$C_4)$alkoxy, a $(C_1$-$C_4)$alkylthio, a hydroxy ; from a 2-, 3-, 4- or 8-quinolyl.

14. Compounds of formula (Ic):



(Ic)

in which:

- R_{1c} is a group of the formula $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$; $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$; $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$ or $-(CH_2)_nZ$;
- R_{3c} is hydrogen or a $(C_1$-$C_4)$alkyl;
- R_2, R_5, R_6, R'_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R'_{11}, n and Z are as defined for the compounds of formula (I) in claim 1,

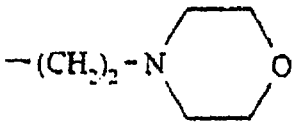
and their pharmaceutically acceptable salts

with the proviso that

* C L M S *

REPLACEMENT SHEET
11 DEC 1998

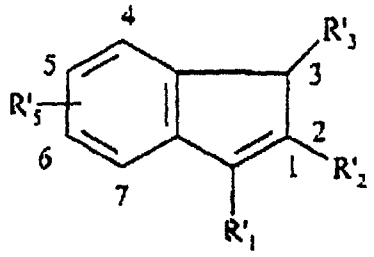
REPLACEMENT SHEET

if . R_{1c} is the group 

. R_2, R_3, R_7 are hydrogen ;
. R_{3c} is hydrogen or a a (C_1-C_4)alkyl
then R_8 is different from the group (C_1-C_4)alkoxyphenyl, naphth-1-yl or naphth-2-yl.

15. Compounds according to claim 14 of formula (Ic) in which:
- R_{3c} and R_5 are each hydrogen;
- R_{1c}, R_2, R_7 and R_8 are as defined for the compounds of formula (Ic) in claim 14.

16. Compounds of formula (I'a):



in which:
- R'_1 is the group $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ or the group $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$;
- R'_2 is hydrogen, a halogen or a (C_1-C_4)alkyl;
- R'_3 is the group $=CR_6R_8$;
- R'_5 is in the 5- or 6-position of the indene ring and is hydrogen, a (C_1-C_4)alkyl, a (C_1-C_4)alkoxy, a halogen atom, a group $-CF_3$, a group $-OCF_3$ or a (C_1-C_4)alkylthio;
- R_6 is hydrogen or a (C_1-C_4)alkyl;
- R'_6 is a (C_1-C_4)alkyl;
- R_8 is a phenyl monosubstituted to tetrasubstituted by a substituent selected from a halogen, a (C_1-C_4)alkyl and a (C_1-C_4)alkoxy; a polycyclic radical selected from a naphth-1-yl, a naphth-2-yl, a 1,2,3,4-tetrahydronaphth-1-yl, a 1,2,3,4-tetrahydronaphth-5-yl, an anthryl, a benzofuryl, a benzothien-2-yl, a benzothien-3-yl and a 2-, 3-, 4- or 8-quinolyl, said polycyclic radicals being unsubstituted or monosubstituted or disubstituted by a substituent selected from a (C_1-C_4)alkyl, a (C_1-C_4)alkoxy, a (C_1-C_4)alkylthio, a halogen, a cyano, a hydroxyl, a trifluoro-

* C L M S *

REPLACEMENT SHEET
11 DEC 1998

REPLACEMENT SHEET

methyl and an imidazol-1-yl;

- R_{10} and R_{11} together are a group selected from the groups $-CH_2-O-CH_2-$, $-CR_{12}R_{13}-$ and $-(CH_2)_p-CR_{12}R_{13}-$, in which the carbon atom substituted by R_{12} and R_{13} is bonded to the nitrogen atom;
- R'_{11} is a (C_1-C_4)alkyl,

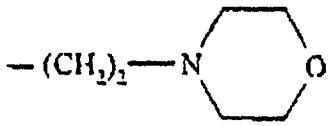
or R'_{11} and R'_6, together with the nitrogen atom to which they are bonded, form a group selected from morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, piperidin-1-yl and pyrrolidin-1-yl groups;

- R_{12} and R_{13} independently of one another are each hydrogen or a (C_1-C_4)alkyl,

and their pharmaceutically acceptable salts,

with the proviso that:

if . R'_1 is the group



. R'_2 is hydrogen or a (C_1-C_4)alkyl ;

. R_6 is hydrogen or a (C_1-C_4)alkyl,

then R_8 is different from a phenyl group monosubstituted or disubstituted by a halogen, u (C_1-C_4) alkyl or a (C_1-C_4)alkoxy ; from a polycycle selected from a 1- or 2-naphtyl, an anthryl or a quinolyl, said polycycles being unsubstituted or monosubstituted or disubstituted by a halogen, a (C_1-C_4)alkyl, a (C_1-C_4)alkoxy, a (C_1-C_4) alkylthio, a hydroxy or a cyano.

17. Compounds of formulae (Ia), (Ib_1), (Ib_2), (Ib_3) and (Ic) according to any one of claims 9 to 16, characterized in that they are selected from the following compounds:

* 1-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)-2-methyl-3-(4-fluoronaphth-1-ylcarbonyl)-7-methoxyindole;
* 1-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)-2-methyl-3-(4-chloronaphth-1-ylcarbonyl)-7-methoxyindole;
* 1-n-pentyl-2-methyl-3-(4-chloronaphth-1-ylcarbonyl)-7-methoxyindole;
* (-)-3-(morpholin-4-ylmethyl)-5-methyl-7-(5,7-dibromonaphthylcarbonyl)-2,3-dihydropyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine methanesulfonate;

* C L M S *

REPLACEMENT SHEET
19 DEC 1998

REPLACEMENT SHEET

* (+) (2-methyl-4-(morpholin-4-ylmethyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]-quinolin-1-yl)naphthalen-1-ylmethanone methanesulfonate;
* 1-(naphth-1-ylcarbonyl)-3-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)indole methanesulfonate;
* 1-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)-2-methyl-3-(4-bromonaphth-1-ylcarbonyl)-7-methoxyindole;
* 1-n-pentyl-2-methyl-3-(4-bromonaphth-1-ylcarbonyl)-7-methoxyindole;
* 1-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)-2-methyl-3-(naphth-1-ylcarbonyl)-7-(trifluoromethyl)indole;
* 1-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)-2-methyl-3-(4-bromonaphth-1-ylcarbonyl)-7-(trifluoromethyl)indole;
* 1-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)-2-methyl-3-(4-bromonaphth-1-ylcarbonyl)-7-fluoroindole;
* 1-n-pentyl-2-methyl-3-(4-bromonaphth-1-ylcarbonyl)-7-fluoroindole;
* 1-(2-(morpholin-4-yl)ethyl)-2,7-dimethyl-3-(4-bromonaphth-1-ylcarbonyl)-indole.

18. Pharmaceutical composition in which a compound according to any one of claims 9 to 17, or one of its pharmaceutically acceptable salts, is present as the active principle.

* C L M S *

9705937-2 IPOS/S copy

PCT ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets 6 : C07D 209/12, A61K 31/40, C07D 209/16, 498/06, 471/06, 209/08 — A1

(11) Numéro de publication internationale: **WO 97/00860**

(43) Date de publication internationale: 9 janvier 1997 (09.01.97)

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/00959

(22) Date de dépôt international: 20 juin 1996 (20.06.96)

(30) Données relatives à la priorité:
(1) 95/07438 — 21 juin 1995 (21.06.95) — FR

(71) Déposant *(pour tous les Etats désignés sauf US)*: SANOFI [FR/FR]; 32-34, rue Marbeuf, F-75008 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants *(US seulement)*: (1) RINALDI, Murielle [FR/FR]; 2, rue des Fontardiès, F-34680 Saint-Georges-d'Orques (FR). (2) BARTH, Francis [FR/FR]; 65, rue Jacques-Brel, F-34070 Montpellier (FR). (3) CASELLAS, Pierre [FR/FR]; 10, rue Carl-von-Linné, F-34000 Montpellier (FR). (4) CONGY, Christian [FR/FR]; 58, allée de la Marquise, F-34980 Saint-Gely-du-Fesc (FR). (5) OUSTRIC, Didier [FR/FR]; Cité Saint-Michel, Bâtiment J, 8, avenue Pompignane, F-34000 Montpellier (FR). (6) BELL, Malcolm, R. [US/US]; R.D. 1, Box 156A, East Greenbusch, NY 12061 (US). (7) D'AMBRA, Thomas, E. [US/US]; 14 Woodside Court, Wynantskill, NY 12198 (US). (8) PHILION, Richard, E. [US/US]; 151 Ridge View Drive, Pottstown, PA 19464 (US).

(74) Mandataires: GILLARD, Marie-Louise etc.; Cabinet Beau de Loménie, 158, rue de l'Université, F-75007 Paris (FR).

(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée
Avec rapport de recherche internationale. ISR
Avec revendications modifiées.

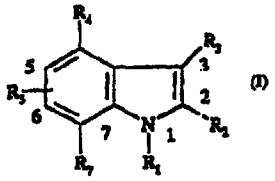
1 PD
(8) 1 appln. (chk W PF 24 of 22 Dec 99)

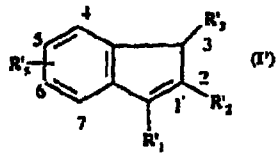
(54) Title: CB_2 RECEPTOR AGONIST COMPOUNDS

8 Invs.

(54) Titre: COMPOSES AGONISTES DU RECEPTEUR CB_2

(57) Abstract


(I)


(I')

The use of human CB_2 receptor-specific agonists of formula (I) or (I') for preparing immunomodulating drugs is disclosed. In formulae (I) and (I'), R_1 is a group selected from $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$, $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$, $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$, $-(CH_2)_nZ$ and $-COR_8$; R'_1 is a $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ or $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ group; R_2 and R'_2 are hydrogen, halogen or C_{1-4} alkyl; R_3 is hydrogen, C_{1-4} alkyl or a group selected from $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$, $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ and $-COR_8$; R'_3 is a $=CR_6R_8$ group; R_4 has one of the meanings given for R_5 or is a $-COR_8$ group; R_5 is hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, a halogen atom, a CF_3 group, an OCF_3 group or C_{1-4} alkylthio; R'_5 has one of the meanings given for R_5 and is in the 5 or 6 position of the indene ring; R_6 is hydrogen or C_{1-4} alkyl; R'_6 is C_{1-4} alkyl; R_7 has one of the meanings given for R_5 or R_7 and R_9 together form a $-Y-CH_2-$ group attached to the indole ring in the 7 position by a group Y; R_8 is phenyl substituted one to four times by a substituent selected from halogen, C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkoxy; a polycyclic ring selected from naphth-1-yl, naphth-2-yl, 1,2,3,4-tetrahydronaphth-1-yl, 1,2,3,4-tetrahydronaphth-5-yl, anthryl, benzofuryl, benzothien-2-yl, benzothien-3-yl, 2-, 3-, 4- or 8-quinolyl, said polycyclic rings optionally being substituted once or twice by a substituent selected from C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, halogen, cyano, hydroxyl, trifluoromethyl and imidazol-1-yl; R_{10} and R_{11} together are a group selected from $-CH_2-O-CH_2-CR_{12}R_{13}-$ and $-(CH_2)_p-CR_{12}R_{13}-$, wherein the carbon atom substituted by R_{12} and R_{13} is attached to the nitrogen atom; R'_{11} is C_{1-4} alkyl; or R'_{11} and R'_6, taken together with the nitrogen atom to which they are attached, form a group selected from morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, piperidin-1-yl and pyrolidin-1-yl; each of R_{12} and R_{13} is independently hydrogen or C_{1-4} alkyl; n is 2, 3, 4 or 5; p is 2 or 3; Z is a methyl group or a halogen atom; and Y is a methylene group or an oxygen atom.

(57) Abrégé

L'invention a pour objet l'utilisation des agonistes spécifiques du récepteur CB_2 humain pour la préparation de médicaments immunomodulateurs de formules (I) ou (I'), dans lesquelles: R_1 représente un groupe choisi parmi les groupes $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$; $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$; $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$; $-(CH_2)_nZ$ et $-COR_8$; R'_1 représente le groupe $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ ou le groupe $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$; R_2 et R'_2 représentent l'hydrogène, un halogène ou un (C_1-C_4)alkyle; R_3 représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle ou un groupe choisi parmi les groupes $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$; $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ et $-COR_8$; R'_3 représente le groupe $=CR_6R_8$; R_4 a l'une des significations données pour R_5 ou représente un groupe $-COR_8$; R_5 représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe CF_3, un groupe OCF_3, un (C_1-C_4)alkylthio; R'_5 a l'une des significations données pour R_5 et est en position 5 ou 6 du cycle indène; R_6 représente l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle; R'_6 représente un (C_1-C_4)alkyle; R_7 a l'une des significations données pour R_5 ou bien R_7 et R_9 constituent ensemble un groupe $-Y-CH_2-$ lié au cycle indole en position 7 par le groupe Y; R_8 représente un phényle substitué une à quatre fois par un substituant choisi parmi: un halogène, un (C_1-C_4)alkyle et un (C_1-C_4)alcoxy; un polycycle choisi parmi un napht-1-yle, un napht-2-yle, un 1,2,3,4-tétrahydronapht-1-yle, un 1,2,3,4-tétrahydronapht-5-yle, un anthryle, un benzofuryle, un benzothièn-2-yle, un benzothièn-3-yle, un 2-,3-,4-, ou 8-quinolyle, lesdits polycycles étant non substitués ou substitués une ou deux fois par un substituant choisi parmi: un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un (C_1-C_4)alkylthio, un halogène, un cyano, un hydroxyle, un trifluorométhyle, et un imidazol-1-yle; R_{10} et R_{11} ensemble représentent un groupe choisi parmi les groupes $-CH_2-O-CH_2-CR_{12}R_{13}-$ et $-(CH_2)_p-CR_{12}R_{13}-$, dans lesquels l'atome de carbone substitué par R_{12} et R_{13} est lié à l'atome d'azote; R'_{11} représente un (C_1-C_4)alkyle ou bien R'_{11} et R'_6 constituent avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe choisi parmi les groupes morpholia-4-yle, thiomorpholin-4-yle; pipéridin-1-yle et pyrolidin-1-yle; R_{12} et R_{13} représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle; n est 2,3,4 ou 5; p est 2 ou 3; Z représente le groupe méthyle ou un atome d'halogène; Y représente le groupe méthylène ou l'atome d'oxygène.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	**GB**	Royaume-Uni	**MW**	Malawi
AT	Autriche	**GE**	Géorgie	**MX**	Mexique
AU	Australie	**GN**	Guinée	**NE**	Niger
BB	Barbade	**GR**	Grèce	**NL**	Pays-Bas
BE	Belgique	**HU**	Hongrie	**NO**	Norvège
BF	Burkina Faso	**IE**	Irlande	**NZ**	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	**IT**	Italie	**PL**	Pologne
BJ	Bénin	**JP**	Japon	**PT**	Portugal
BR	Brésil	**KE**	Kenya	**RO**	Roumanie
BY	Bélarus	**KG**	Kirghizistan	**RU**	Fédération de Russie
CA	Canada	**KP**	République populaire démocratique de Corée	**SD**	Soudan
CF	République centrafricaine			**SE**	Suède
CG	Congo	**KR**	République de Corée	**SG**	Singapour
CH	Suisse	**KZ**	Kazakhstan	**SI**	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	**LI**	Liechtenstein	**SK**	Slovaquie
CM	Cameroun	**LK**	Sri Lanka	**SN**	Sénégal
CN	Chine	**LR**	Libéria	**SZ**	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	**LT**	Lituanie	**TD**	Tchad
CZ	République tchèque	**LU**	Luxembourg	**TG**	Togo
DE	Allemagne	**LV**	Lettonie	**TJ**	Tadjikistan
DK	Danemark	**MC**	Monaco	**TT**	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	**MD**	République de Moldova	**UA**	Ukraine
ES	Espagne	**MG**	Madagascar	**UG**	Ouganda
FI	Finlande	**ML**	Mali	**US**	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	**MN**	Mongolie	**UZ**	Ouzbékistan
GA	Gabon	**MR**	Mauritanie	**VN**	Viet Nam