

# Прогнозирование появления новых видов синтетических каннабиноидов на нелегальном рынке наркотических средств

Веселов В.В.

Центральная химико-токсикологическая лаборатория Первого московского  
государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова, г. Москва

# Оцениваемые параметры

- Селективность агониста
- Сродство к  $5\text{HT}_1$  рецепторам
- Токсичность
- Воспроизводимость и сложность синтеза
- Доступность веществ и оборудования необходимых для синтеза

# Группы веществ, представляющие интерес

- Пиримидиновые каннабимиметики
- Изатиновые каннабимиметики
- Бензодиоксановые каннабимиметики
- Бензимидазолоновые каннабимиметики
- Бензимидазольные каннабимиметики

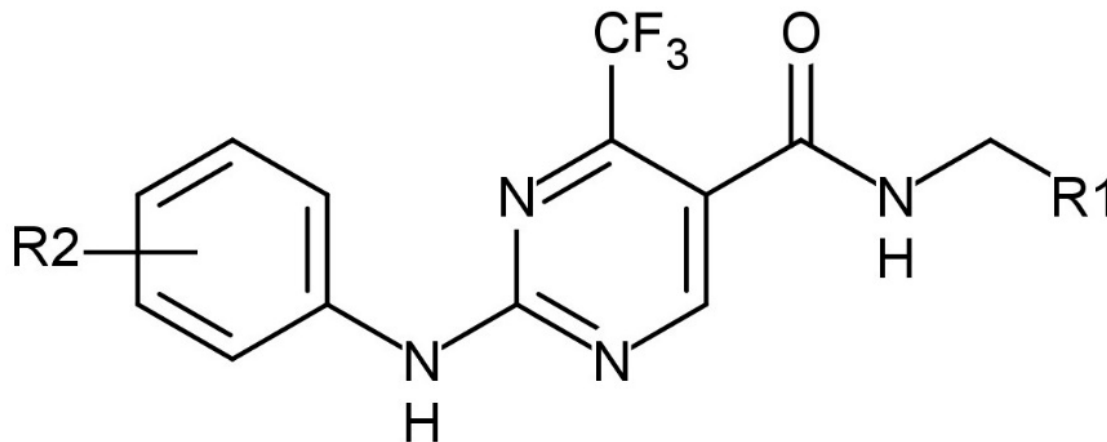
# Пиримидиновые каннабимиметики

R1=Phenyl

R2=3-Cl

CB<sub>1</sub> EC<sub>50</sub> = 30 nM

CB<sub>2</sub> EC<sub>50</sub> = 245 nM



R1=Cyclobutyl

R2=3-Cl

CB<sub>1</sub> EC<sub>50</sub> = 132 nM

CB<sub>2</sub> EC<sub>50</sub> = 41 nM

R1=Oxan-4-yl

R2=2,3-Cl

CB<sub>1</sub> EC<sub>50</sub> = 350 nM (рассчит.)

CB<sub>2</sub> EC<sub>50</sub> = 80 nM

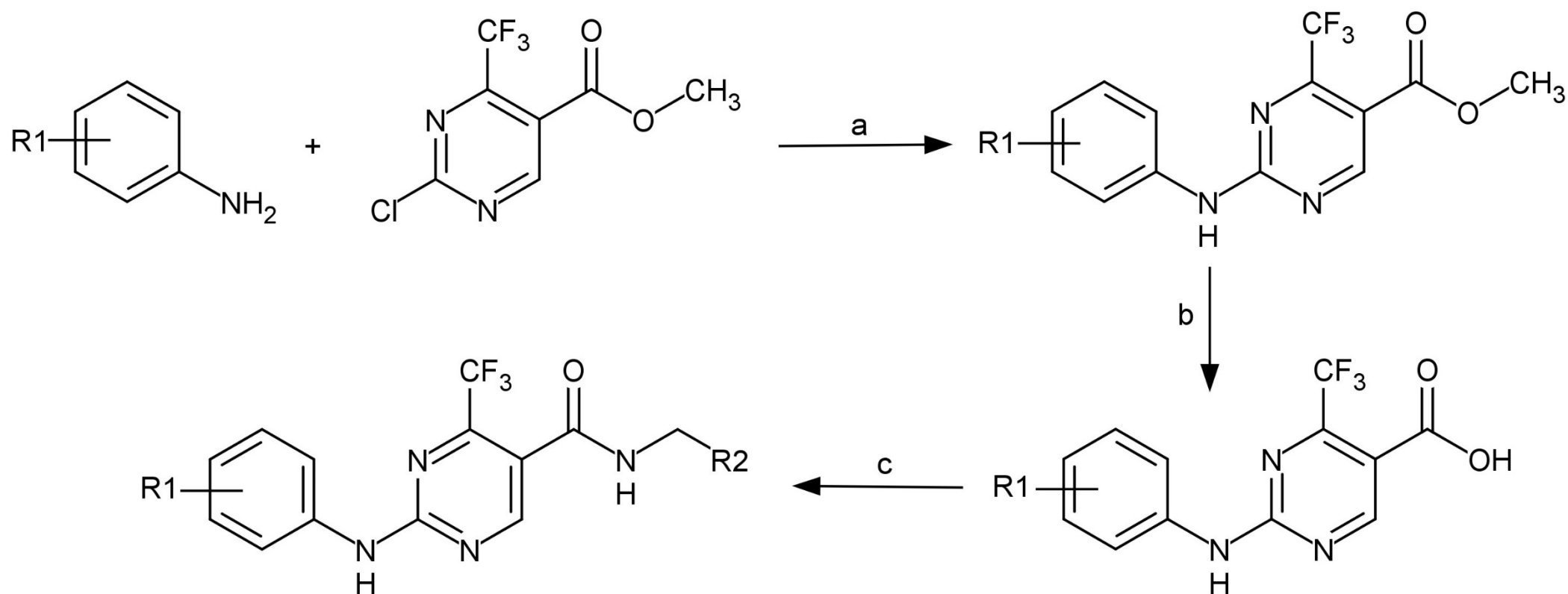
R1=Phenyl

R2=2-OMe

CB<sub>1</sub> EC<sub>50</sub> = 621 nM (рассчит.)

CB<sub>2</sub> EC<sub>50</sub> = 245 nM

# Пиримидиновые каннабимиметики. Синтез



а – 1,4-диоксан; b – KOH, MeOH, reflux; c – R2-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, 1-гидроксибензотриазол, EDC, DMF

# Пиримидиновые каннабимиметики

- Плюсы к появлению:
  - Синтез не требует прекурсоров;
  - Большое разнообразие возможных структур;
  - Низкая селективность;
- Минусы к появлению:
  - Слабое сродство к  $CB_1$  рецепторам;
  - Высокая токсичность;
  - Синтез требует определенных навыков;

# Изатиновые каннабимиметики

R1=H

R2=Hexyl

R3=Phenyl

CB<sub>1</sub> EC<sub>50</sub> = 867,0 ± 1,1 nM

CB<sub>2</sub> EC<sub>50</sub> = 63,4 ± 1,3 nM

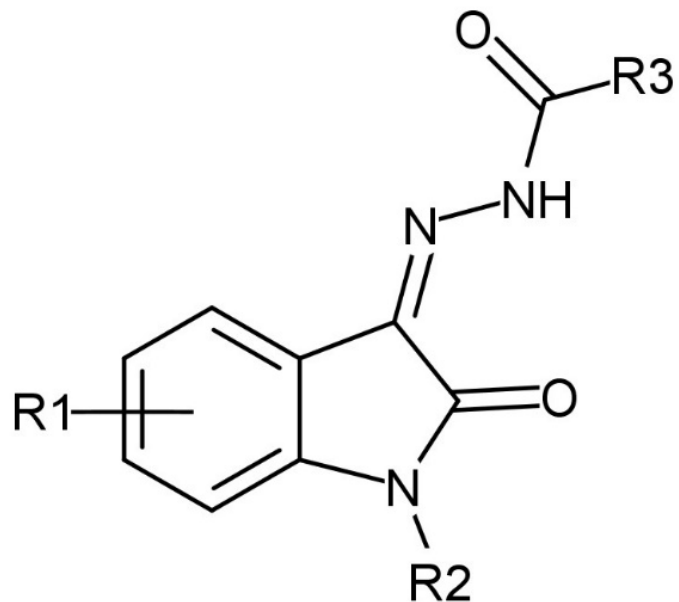
R1=H

R2=Pentyl

R3=Phenyl

CB<sub>1</sub> EC<sub>50</sub> = 314,1 ± 1,6 nM

CB<sub>2</sub> EC<sub>50</sub> = 240,0 ± 3,2 nM



R1=H

R2=Cyclohexyl

R3=Phenyl

CB<sub>1</sub> EC<sub>50</sub> = 62,3 ± 1,3 nM

CB<sub>2</sub> EC<sub>50</sub> = 9,8 ± 1,1 nM

R1=H

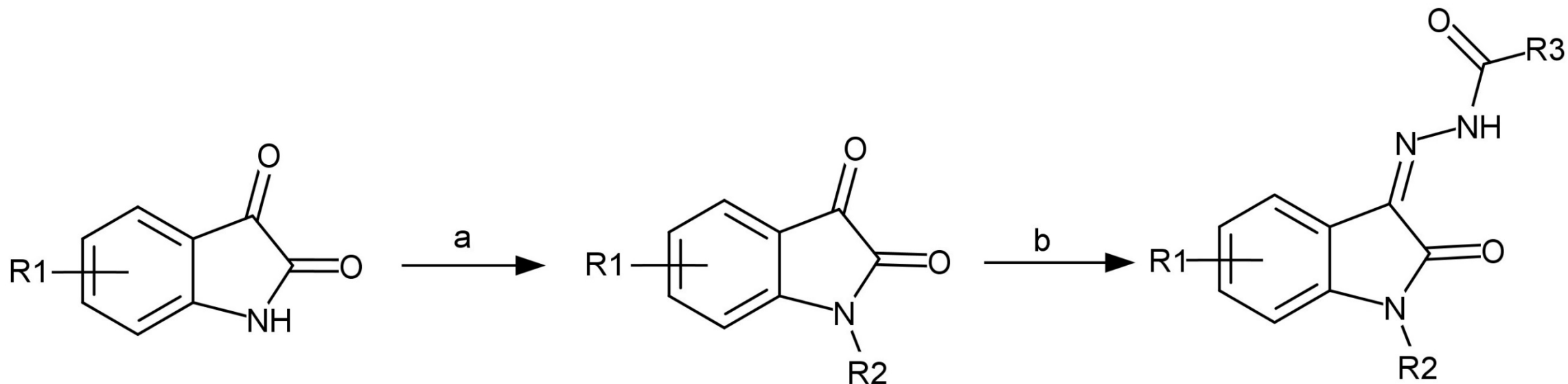
R2=Hexyl

R3=1-Naphtyl

CB<sub>1</sub> EC<sub>50</sub> = Not determined

CB<sub>2</sub> EC<sub>50</sub> = 202,2 ± 2,0 nM

# Изатиновые каннабимиметики. Синтез



a – NaH, DMF, RT, 2 часа, затем R2-Br, RT, 12 часов;

b – H<sub>2</sub>N-HN-(C=O)-R3, AcOH, EtOH, THF, RT, 12 часов;



# Изатиновые каннабимиметики

- Плюсы к появлению:
  - Простой синтез, не требующий прекурсоров и глубоких познаний в химии;
  - Слабая токсичность;
  - Высокое сродство к  $CB_1$  рецепторам у некоторых соединений;
- Минусы к появлению:
  - Высокая селективность к  $CB_2$  рецепторам;
  - Малое разнообразие возможных структур

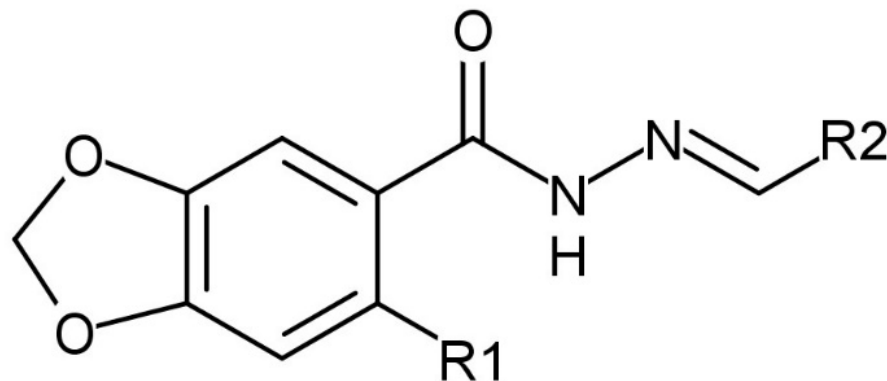
# Бензодиоксановые каннабимиметики

R1=H

R2=Phenyl

CB<sub>1</sub> EC<sub>50</sub> = 146,8 ± 6,3 nM

CB<sub>2</sub> EC<sub>50</sub> = 80,2 ± 6,8 nM



R1=H

R2=Thiophen-2-yl

CB<sub>1</sub> EC<sub>50</sub> = 125,9 ± 19,4 nM

CB<sub>2</sub> EC<sub>50</sub> = 54,6 ± 4,3 nM

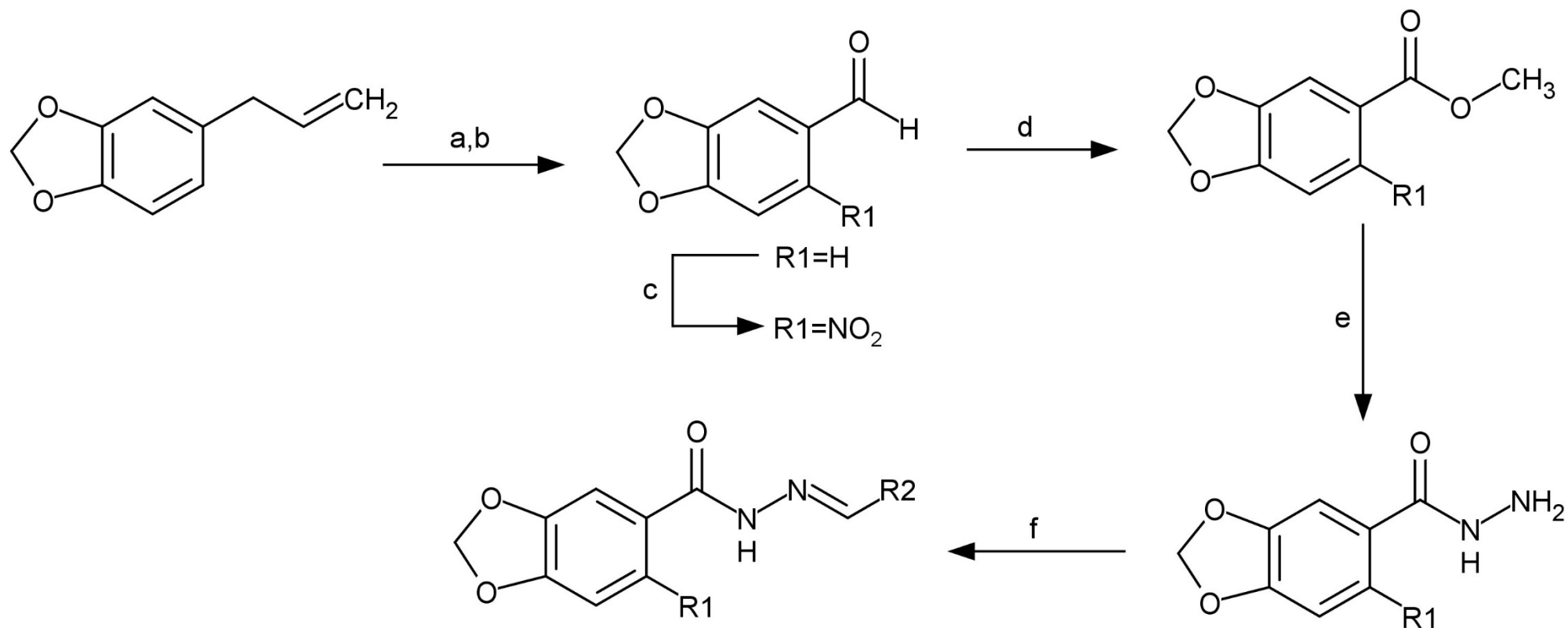
R1=NO<sub>2</sub>

R2=3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl

CB<sub>1</sub> EC<sub>50</sub> = 86,4 ± 8,5 nM

CB<sub>2</sub> EC<sub>50</sub> = 36,8 ± 1,7 nM

# Бензодиоксановые каннабимиметики. Синтез

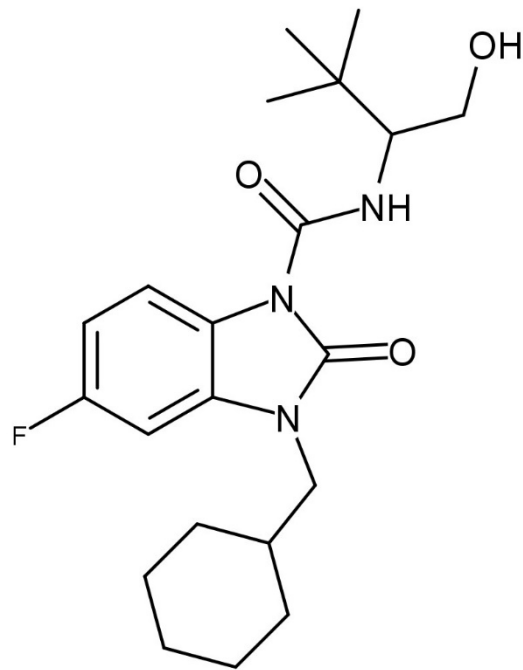


a – 3 N KOH(aq), *n*-BuOH, RT, 3 часа; b – 1: O<sub>3</sub>/O<sub>2</sub>, AcOH, 0 °C, 2: Zn/AcOH; c – HNO<sub>3</sub>, 20-25 °C, 0,5 ч (95%); d – I<sub>2</sub>, KOH, MeOH, 0 °C, 1,5 ч; e – N<sub>2</sub>H<sub>2</sub>\*H<sub>2</sub>O 80%, EtOH, 1ч; f – R<sup>2</sup>-CHO, EtOH, HCl, RT, 0,5ч

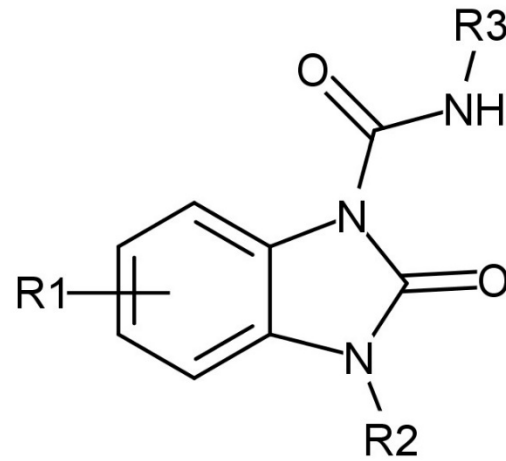
# Бензодиоксановые каннабимиметики

- Плюсы к появлению:
  - Низкая селективность;
  - Слабая токсичность;
  - Синтез возможно осуществлять на базе лабораторий по производству МДМА и его производных;
- Минусы к появлению:
  - Слабое сродство к  $5\text{H}_1$  рецепторам;
  - Малое разнообразие возможных структур;

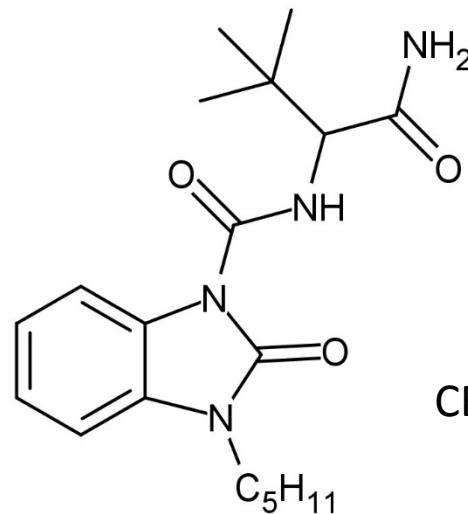
# Бензимидазолоновые каннабимиметики



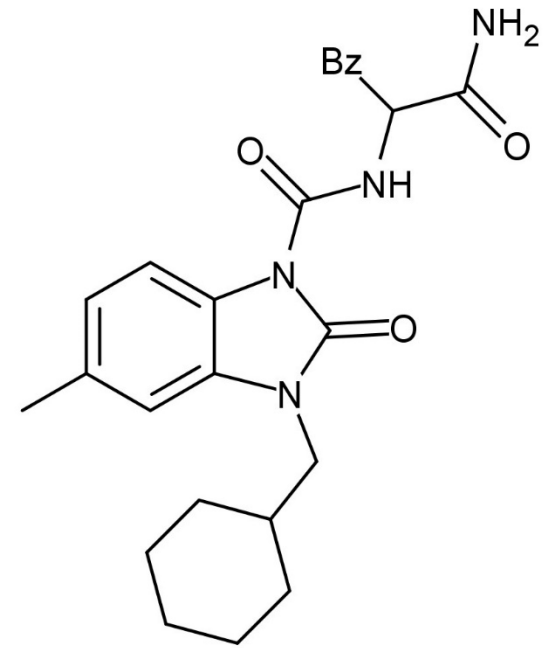
CB<sub>1</sub> Ki=0,28 nM



Общая структура



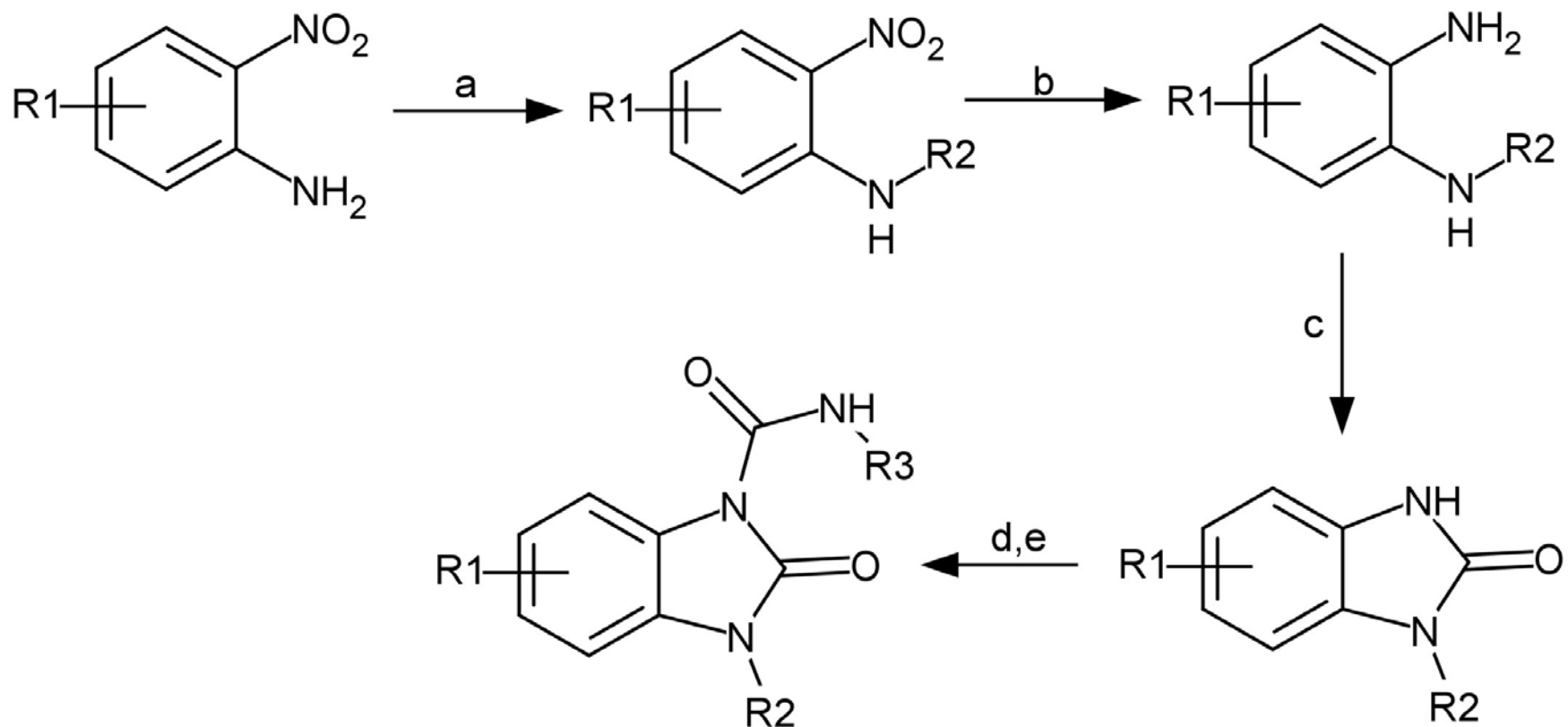
CB<sub>1</sub> Ki=8,45 nM



CB<sub>1</sub> Ki=130 nM

# Бензимидазолоновые каннабимиметики.

## Синтез



а – 1-NaH, THF, RT, 2ч; 2 – R2-Br, 60 °C; б – LiAlH<sub>4</sub>; в – COCl<sub>2</sub>; д – 4-нитрофенил хлорформат, триэтиламин, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; е – R3-NH<sub>2</sub>

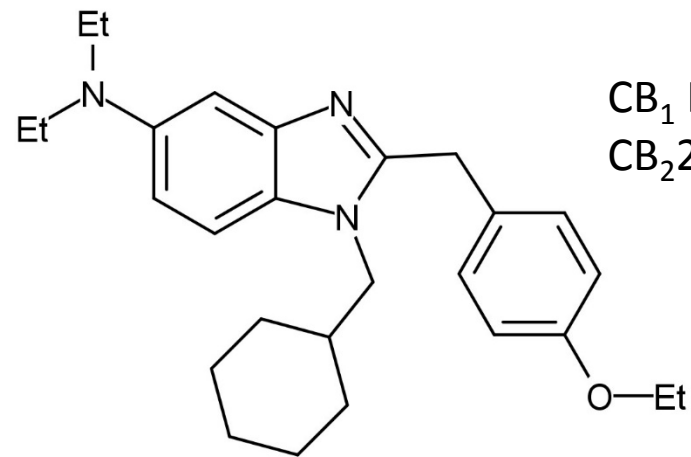
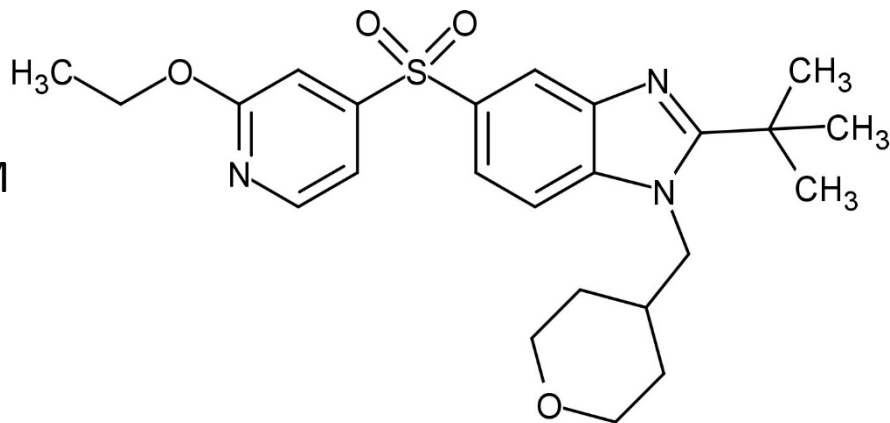
# Бензимидазолоновые каннабимиметики

- Плюсы к появлению:
  - Высокое сродство к  $CB_1$  рецепторам (рассчитанное);
  - Низкая селективность;
  - Огромное разнообразие возможных структур;
  - Синтез не требует прекурсоров;
- Минусы к появлению:
  - Нет экспериментальных данных по сродству к каннабиноидным рецепторам и токсичности;
  - Синтез требует определенных навыков;

# Бензимидазольные каннабимиметики

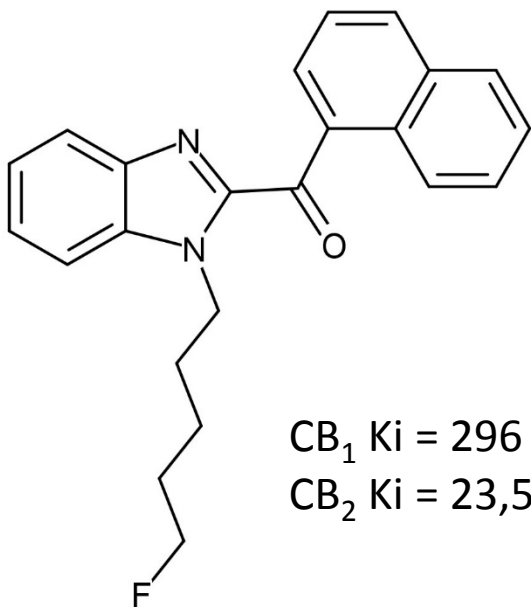
CB<sub>1</sub> EC<sub>50</sub> = 1280 nM

CB<sub>2</sub> EC<sub>50</sub> = 6,3 nM



CB<sub>1</sub> Ki = 110 ± 1,9 nM

CB<sub>2</sub> Ki = 3,7 ± 1,3 nM

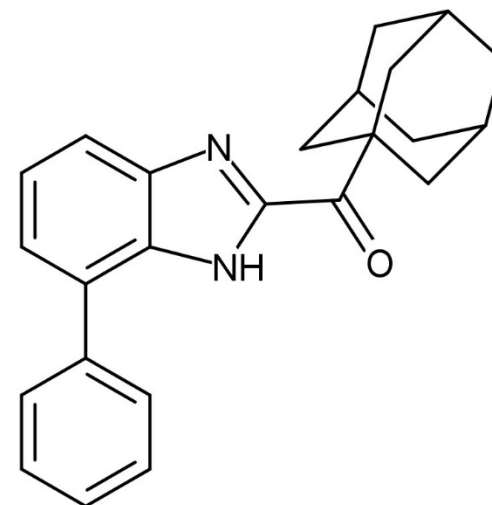


CB<sub>1</sub> Ki = 296 nM

CB<sub>2</sub> Ki = 23,5 nM

CB<sub>1</sub> EC<sub>50</sub> = 123 nM

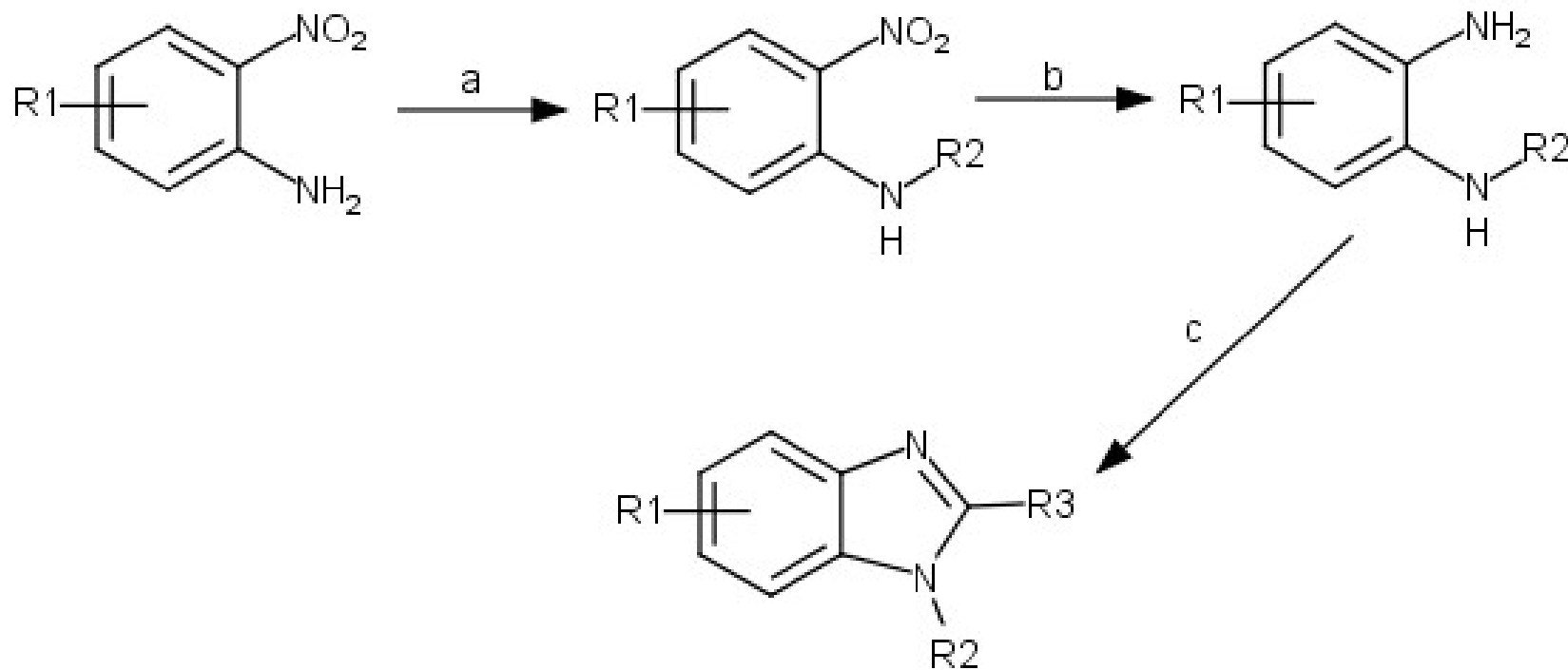
CB<sub>2</sub> EC<sub>50</sub> = 1,9 nM





# Бензимидазольные каннабимиметики.

## Синтез



а – 1:  $\text{NaN}$ , THF, RT, 2ч; 2:  $\text{R}_2\text{-Br}$ ,  $60^\circ\text{C}$ ; б –  $\text{LiAlH}_4$ ; в – 1:  $\text{R}_2\text{COCl}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , пиридин; 2:  $\text{AcOH}$ ,  $\Delta$

# Бензимидазольные каннабимиметики

- Плюсы к появлению:
  - Среднее сродство к  $CB_1$  рецепторам;
  - Низкая селективность;
  - Низкая токсичность;
  - Синтез не требует прекурсоров;
  - Есть упоминания о выявлении данных соединений в курительных смесях
- Минусы к появлению:
  - Синтез требует определенных навыков;

# Выводы

- В ближайшее время стоит ожидать появления на рынке нелегальных наркотических средств структурно новых каннабимиметиков;
- Наиболее перспективными веществами выглядят бензимидазолоновые и бензимидазольные каннабимиметики;
- Остальные группы каннабимиметиков, представленных ранее, если и появятся, либо в незначительном количестве, либо намного позже;

Спасибо за внимание!