

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 014 632**

51 Int. Cl.:

C07D 493/04 (2006.01)

A61K 31/366 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.07.2020 PCT/CA2020/050966**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.01.2021 WO21007660**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.07.2020 E 20841410 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2025 EP 3997095**

54 Título: **Derivados de cannabinoides**

30 Prioridad:

12.07.2019 US 201962873686 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.04.2025

73 Titular/es:

**CANOPY GROWTH CORPORATION (100.00%)
1 Hershey Drive
Smiths Falls, Ontario K7A 0A8, CA**

72 Inventor/es:

**OMEARA, JEFFREY ALAN;
TO, QUANG HUY y
GUNNING, PATRICK THOMAS**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 3 014 632 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de cannabinoides

5 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

10 Esta invención se refiere en general a derivados de cannabinoides, a composiciones farmacéuticas que los comprenden y a usos médicos de los derivados de cannabinoides.

Antecedentes técnicos

15 Cada individuo tiene un sistema endocannabinoide compuesto por receptores químicos en el cerebro, sistema inmunitario y sistema nervioso central, incluyendo, por ejemplo, el receptor de cannabinoides 1 (CB1) y el receptor de cannabinoides 2 (CB2). El sistema endocannabinoide regula muchos procesos fisiológicos importantes y varios componentes del sistema endocannabinoide, tales como receptores, transportadores, endocannabinoides y enzimas implicadas en la síntesis y la degradación de endocannabinoides, y se están investigando activamente como dianas para tratar una amplia gama de indicaciones.

20 Los receptores CB1 y CB2 son una clase de receptores de membrana celular pertenecientes a la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G (GPCR). Los receptores CB1 y CB2 se distinguen entre sí por su secuencia de aminoácidos, distribución tisular, mecanismos de señalización y capacidad para unirse a ligandos específicos de subtipo. El receptor CB1 se expresa principalmente en el sistema nervioso central (SNC), pulmones, hígado, tejido adiposo y riñones, y el receptor CB2 se ubica principalmente en células inmunitarias (por ejemplo, macrófagos y linfocitos T), en células que están implicadas en la formación y la pérdida de hueso, y en el sistema gastrointestinal. Estos receptores se han asociado a muchas enfermedades humanas, incluyendo obesidad, diabetes, fibrosis, enfermedades hepáticas, enfermedad cardiovascular, cáncer, dolor, inflamación, espasticidad por EM y glaucoma, entre otros.

30 Los cannabinoides son compuestos activos sobre los receptores cannabinoides en seres humanos y se han implicado en muchos de los beneficios farmacológicos sobre las enfermedades señaladas anteriormente. Los cannabinoides de origen vegetal, también conocidos como fitocannabinoides, son abundantes en *Cannabis*. El uso médico del cannabis y los fitocannabinoides asociados se está aceptando ampliamente en muchos países, incluyendo los Estados Unidos, como forma alternativa de medicina. Muchos estados han legalizado su uso para trastornos médicos cualificados tales como dolor crónico, epilepsia, trastornos del sueño, ansiedad, cáncer, glaucoma, náuseas, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Crohn, trastorno de estrés postraumático (TEPT), artritis, fibromialgia y otros.

40 Además de los receptores CB1 y CB2, también se ha implicado a otros receptores en la modulación de la actividad de los cannabinoides en el cuerpo humano y/o animal. Por ejemplo, los receptores de serotonina, tales como 5HT1A y 5HT2A, son análogamente GPCR que se han identificado como dianas de los cannabinoides. Los receptores de serotonina modulan la liberación de muchos neurotransmisores, incluyendo glutamato, GABA, dopamina, epinefrina/norepinefrina y acetilcolina, así como muchas hormonas. Como los receptores CB1 y CB2, los receptores de serotonina influyen en diversos procesos biológicos y neurológicos, tales como ansiedad, apetito, cognición y estado de ánimo, entre otros. Otros receptores identificados como influidos por compuestos cannabinoides o similares incluyen GPR18, GPR55, GPR119, TRPV1, TPRV2, PPAR (por ejemplo, PPAR γ) y los receptores μ -opioides. De hecho, la unión de estos receptores puede ser responsable de los efectos inespecíficos de los cannabinoides.

50 Una de las formas más comunes de usar cannabinoides con fines médicos en muchos países es fumando cannabis. Aunque ha demostrado ser beneficioso en determinadas indicaciones, fumar cannabis medicinal tiene desventajas. Por ejemplo, el humo de la materia vegetal contiene carcinógenos y otras toxinas, además de los cannabinoides deseados. El consumo excesivo de cannabis fumado también se ha asociado a un deterioro pulmonar acelerado, daño pulmonar y enfisema. Otra desventaja de fumar cannabis medicinal es la dificultad para mantener el control sobre la dosificación adecuada del cannabis medicinal debido a las fluctuaciones de los principios activos (por ejemplo, las cantidades de principios activos pueden diferir dependiendo de las diferencias presentes en las variedades de plantas, así como de las condiciones de cultivo cambiantes que dan como resultado variaciones intravarietales). Por último, el consumo de tabaco tiene una biodisponibilidad relativamente baja de los compuestos diana en comparación con otros métodos de suministro.

60 Una forma menos común de utilizar el cannabis para su uso médico es extraer cannabinoides beneficiosos del cannabis. Se han desarrollado muchos procesos de extracción para aislar y purificar cannabinoides naturales, pero ha habido dificultades para aislar cannabinoides individuales con altos niveles de pureza, tanto para principios activos para su uso en medicina y fabricación de productos y/o como patrones para su uso en investigación y desarrollo.

65 Por lo tanto, existe la necesidad de nuevos ligandos de los receptores cannabinoides que tengan potencial de beneficio

terapéutico.

El documento WO 2014/039042 A1 se refiere a compuestos cannabinérgicos novedosos y a usos de los mismos.

5 El documento WO 2014/134127 A1 se refiere a ésteres de nitrato cannabinérgicos y análogos relacionados.

El documento US 2005/009903 A1 se refiere a análogos cannabinoides selectivos de CB2.

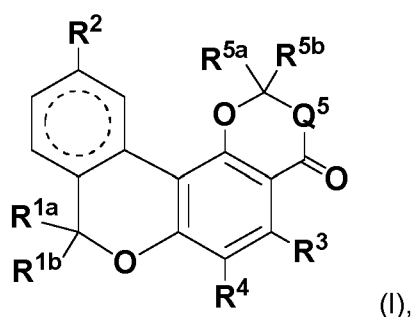
Sumario de la invención

10

La invención se expone en el conjunto de reivindicaciones adjunto. Además, cualquier referencia a métodos de tratamiento en los párrafos posteriores de esta descripción debe interpretarse como una referencia a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

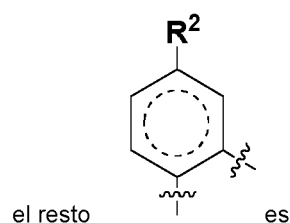
15

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I): o un enantiómero, diastereómero, racemato o tautómero de los mismos, o a una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del compuesto,

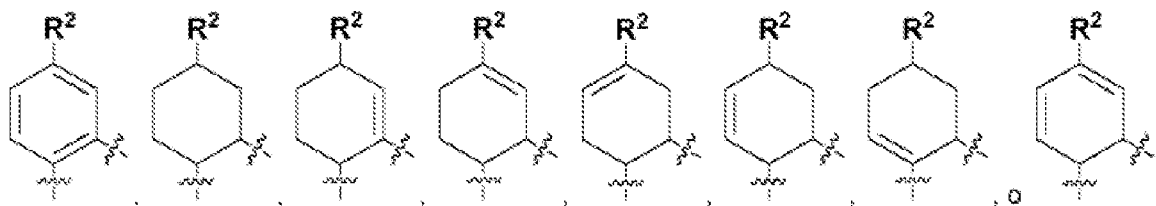


20

enantiómero, diastereómero, racemato o tautómero, en donde



25



30

R^{1a} y R^{1b} son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, hidroxilo, halo, -O(alquilo C₁-C₄), -C(O)(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄), -(alquil C₀-C₄)-arilo, -(alquil C₀-C₄)-heteroarilo, -(alquil C₀-C₄)-cicloalquilo, -(alquil C₀-C₄)-heterocicloalquilo o -NR^{1c}R^{1d}, en donde

R^{1c} y R^{1d} son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o -C(O)(alquilo C₁-C₄),

o R^{1a} y R^{1b} junto con un átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo o heterocicloalquilo;

35

R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, hidroxilo, -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₈) u oxo cuando se une a un anillo de saturación apropiada;

40

R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂, -(OCH₂CH₂)₀₋₆O(alquilo C₁-C₈), -(alquil C₀-C₄)-NR^{3a}R^{3b}, -(alquil C₀-C₄)-arilo, -(alquil C₀-C₄)-heteroarilo, -(alquil C₀-C₄)-cicloalquilo o -(alquil C₀-C₄)-heterocicloalquilo, en donde R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R⁴ es hidrógeno, -CO₂H o -CO₂(alquilo C₁-C₆); y

R^{5a} es:

- 5 hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, hidroxilo, halo, -(alquil C₀-C₄)O(alquil C₁-C₆), -(CH₂CH₂O)₁₋₈(alquil C₁-C₄), -(alquil C₀-C₄)C(O)(alquilo C₁-C₈), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₈), -(alquil C₀-C₄)-arilo, -(alquil C₀-C₄)-heteroarilo, -(alquil C₀-C₄)-cicloalquilo, -(alquil C₀-C₄)-heterocicloalquilo o -NR^{5c}R^{5d}, y

R^{5b} es:

- 10 hidrógeno, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, hidroxilo, halo, -(alquil C₀-C₄)O(alquil C₁-C₆), -(CH₂CH₂O)₁₋₈(alquil C₁-C₄), -(alquil C₀-C₄)C(O)(alquilo C₁-C₈), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₈), -(alquil C₀-C₄)-arilo, -(alquil C₀-C₄)-heteroarilo, -(alquil C₀-C₄)-cicloalquilo, -(alquil C₀-C₄)-heterocicloalquilo o -NR^{5c}R^{5d}, en donde

- 15 R^{5c} y R^{5d} son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆ o -(alquil C₀-C₄)C(O)₁₋₂(alquilo C₁-C₆);

o R^{5a} y R^{5b} junto con un átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo o heterocicloalquilo; y

- 20 Q⁵ es O, S o NR^{5e}, en donde

R^{5e} es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, -(CH₂CH₂O)₁₋₈(alquil C₁-C₄), -C(O)R^{5f}, -CO₂R^{5f}, -(alquil C₁-C₄)-arilo, -(alquil C₁-C₄)-heteroarilo, -(alquil C₁-C₄)-cicloalquilo o -(alquil C₁-C₄)-heterocicloalquilo, en donde cada R^{5f} es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈ o -(CH₂CH₂O)₁₋₆(alquilo C₀-C₄);

- 25 en donde

cada alquilo, alqueno y alquino está sin sustituir, fluorado, sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o alcoxi C₁-C₆, o sustituido con uno o dos grupos oxo;

- 30 cada cicloalquilo tiene 3-10 carbonos de anillo y está insaturado o parcialmente insaturado, y opcionalmente incluye uno o dos anillos de cicloalquilo condensados, teniendo cada anillo condensado 3-8 miembros de anillo, y está sustituido con 0-6 R⁷;

- 35 cada heterocicloalquilo tiene 3-10 miembros de anillo y 1-3 heteroátomos donde cada uno es independientemente nitrógeno, oxígeno o azufre y está insaturado o parcialmente insaturado, y opcionalmente incluye uno o dos anillos de cicloalquilo condensados, teniendo cada uno 3-8 miembros de anillo y está sustituido con 0-6 R⁷;

- 40 cada arilo es un fenilo o un naftilo, y opcionalmente incluye uno o dos anillos de cicloalquilo o heterocicloalquilo condensados, teniendo cada anillo de cicloalquilo o heterocicloalquilo condensado 4-8 miembros de anillo, y está sustituido con 0-5 R⁸;

- 45 cada heteroarilo es un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos, donde cada uno es independientemente nitrógeno, oxígeno o azufre o un heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos donde cada uno es independientemente nitrógeno, oxígeno o azufre, y opcionalmente incluye uno o dos anillos de cicloalquilo o heterocicloalquilo condensados, teniendo cada anillo de cicloalquilo o heterocicloalquilo condensado 4-8 miembros de anillo, y está sustituido con 0-5 R⁸,

en que

- 50 cada R⁷ es independientemente oxo, alquilo C₁-C₄, -Cl, -F, -Br, -CN, -SF₅, -N₃, nitro, -SR^a, -S(O)₁₋₂R^a, -OR^a, -NR^bR^a, -C(O)R^a, -C(O)NR^bR^a, -NR^bC(O)R^a, -C(S)NR^bR^a, -NR^bC(S)R^a, -CO₂R^a, -OC(O)R^a, -C(O)SR^a, -SC(O)R^a, -C(S)OR^a, -OC(S)R^a, -C(S)SR^a, -SC(S)R^a, -S(O)₁₋₂OR^a, -OS(O)₁₋₂R^a, -S(O)₁₋₂NR^bR^a, -NR^bS(O)₁₋₂R^a, -OCO₂R^a, -OC(O)NR^bR^a, -NR^bCO₂R^a, -NR^bC(O)NR^bR^a, -SCO₂R^a, -OC(O)SR^a, -SC(O)SR^a, -SC(O)NR^bR^a, -NR^bC(O)SR^a, -OC(S)OR^a, -OC(S)NR^bR^a, -NR^bC(S)OR^a, -NR^bC(S)NR^bR^a, -SC(S)OR^a, -OC(S)SR^a, -SC(S)SR^a, -SC(S)NR^bR^a, -NR^bC(S)SR^a, -NR^bC(NR^b)NR^bR^a o -NR^bS(O)₁₋₂NR^bR^a; y

- 60 cada R⁸ es independientemente alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, -Cl, -F, -Br, -CN, -SF₅, -N₃, nitro, -SR^a, -S(O)₁₋₂R^a, -OR^a, -NR^bR^a, -C(O)R^a, -C(O)NR^bR^a, -NR^bC(O)R^a, -C(S)NR^bR^a, -NR^bC(S)R^a, -CO₂R^a, -OC(O)R^a, -C(O)SR^a, -SC(O)R^a, -C(S)OR^a, -OC(S)R^a, -C(S)SR^a, -SC(S)R^a, -S(O)₁₋₂OR^a, -OS(O)₁₋₂R^a, -S(O)₁₋₂NR^bR^a, -NR^bS(O)₁₋₂R^a, -OCO₂R^a, -OC(O)NR^bR^a, -NR^bCO₂R^a, -NR^bC(O)NR^bR^a,

- 65 -SCO₂R^a, -OC(O)SR^a, -SC(O)SR^a, -SC(O)NR^bR^a, -NR^bC(O)SR^a, -OC(S)OR^a, -OC(S)NR^bR^a, -NR^bC(S)OR^a, -NR^bC(S)NR^bR^a, -SC(S)OR^a, -OC(S)SR^a, -SC(S)SR^a, -SC(S)NR^bR^a, -NR^bC(S)SR^a, -NR^bC(NR^b)NR^bR^a o -NR^bS(O)₁₋₂NR^bR^a;

en donde cada R^a es independientemente H o alquilo C₁-C₃, y cada R^b es independientemente H, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, -S(O)₁₋₂(alquilo C₁-C₃), -C(O)-(alquilo C₁-C₃) o -CO₂(alquilo C₁-C₃), o R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos se unen para formar un anillo de heterocicloalquilo sin sustituir compuesto por 3-6 miembros de anillo.

5 En otro aspecto, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I)) como se describe en el presente documento, o un enantiómero, diastereómero, racemato o tautómero del mismo, o a una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del compuesto, enantiómero, diastereómero, racemato o tautómero. En una realización, las composiciones farmacéuticas comprenden un excipiente, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

10 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I)) o una composición como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad asociada a un receptor cannabinoide (por ejemplo, CB1, CB2, 5HT1A, 5HT2A, GPR18, GPR55, GPR119, TRPV1, TPRV2, PPARγ o un receptor μ-opioide).

15 En determinadas realizaciones, las enfermedades que pueden tratarse o prevenirse con los compuestos o composiciones descritos en el presente documento incluyen, pero sin limitación, trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH)/trastorno de déficit de atención (TDA), trastorno por consumo de alcohol, asma alérgica, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Alzheimer, anorexia (por ejemplo, caquexia relacionada con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)), trastornos de ansiedad (por ejemplo, trastorno de ansiedad social, fobia específica, ansiedad ante exámenes, trastorno de ansiedad generalizada), artritis, aterosclerosis, autismo, trastorno bipolar, quemaduras, cáncer, dolor oncológico, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, polineuropatías desmielinizantes inflamatorias crónicas, nefropatía crónica por aloinjerto, trastorno por consumo de cocaína, síndrome de dolor regional complejo, nefropatía crónica por aloinjerto, depresión, fibromialgia, síndrome del cromosoma X frágil/síndrome de temblor y ataxia asociado al cromosoma X frágil (STAXF), demencias frontotemporales (variante conductual), gingivitis, pirexia, glaucoma, glioblastoma, glomerulonefropatía, enfermedad de Huntington, cicatrices hipertróficas, enfermedad inflamatoria intestinal (EII)/síndrome del intestino irritable (SII), inflamación, miopatías inflamatorias, isquemia, fibrosis renal, queloides, leucodistrofias, fibrosis hepática, cirrosis hepática, fibrosis pulmonar, migraña, esclerosis múltiple, infarto de miocardio, náuseas (por ejemplo, náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ), cinetosis), dolor neuropático (por ejemplo, neuralgia postherpética, neuropatía diabética dolorosa), trastorno por pesadillas, enfermedad del hígado graso no alcohólico, obesidad, trastorno obsesivo compulsivo, ahorro de opiáceos, trastorno por consumo de opiáceos, osteoartritis, osteoporosis, dolor (por ejemplo, dolor agudo o crónico), enfermedad de Parkinson, síndrome postconmoción cerebral/traumatismo craneoencefálico, psicosis/esquizofrenia, trastorno de estrés posttraumático (TEPT), regulación de la masa ósea, trastorno conductual del sueño por movimientos oculares rápidos (MOR), lesión por reperfusión, síndrome de Rett, artritis reumatoide, afecciones cutáneas (por ejemplo, acné, artritis psoriásica), trastornos del sueño (por ejemplo, insomnio, síndrome de las piernas inquietas (SPI)), ataxias espinocerebelosas, fibrosis sistémica, esclerosis sistémica, lesión térmica, trastorno por consumo de tabaco/dependencia de la nicotina, síndrome de Tourette, tumores y neuralgia del trigémino.

20 En otro aspecto, la presente invención se refiere a usar un compuesto como se describe en el presente documento, o un enantiómero, diastereómero, racemato o tautómero del mismo, o a una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del compuesto, enantiómero, diastereómero, racemato o tautómero, para el tratamiento o la prevención de una enfermedad asociada a un receptor cannabinoide (por ejemplo, CB1, CB2, 5HT1A, 5HT2A, GPR18, GPR55, GPR119, TRPV1, TPRV2, PPARγ o un receptor μ-opioide).

25 En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de una composición farmacéutica como se describe en el presente documento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad asociada al receptor cannabinoide (por ejemplo, CB1, CB2, 5HT1A, 5HT2A, GPR18, GPR55, GPR119, TRPV1, TPRV2, PPARγ o un receptor μ-opioide).

30 En el presente documento también se divulga, pero sin formar parte de la invención reivindicada, el uso de un compuesto como se describe en el presente documento, o un enantiómero, diastereómero, racemato o tautómero, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del compuesto, enantiómero, diastereómero, racemato o tautómero, para modular selectivamente la actividad de un receptor CB1 o CB2.

35 En el presente documento también se divulga, pero sin formar parte de la invención reivindicada, el uso de una composición farmacéutica como se describe en el presente documento, para modular selectivamente la actividad de un receptor CB1 o CB2.

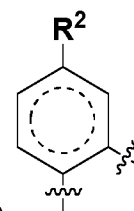
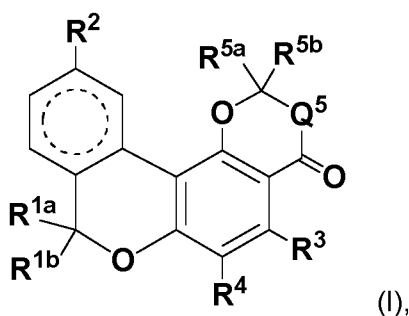
40 Otros aspectos y realizaciones de la invención son evidentes a la vista de la descripción detallada proporcionada en el presente documento.

Descripción detallada

45 La presente invención proporciona compuestos capaces de actuar como ligandos de uno o más receptores cannabinoides y/o profármacos de los mismos. Como se usa en el presente documento, "receptor cannabinoide" se

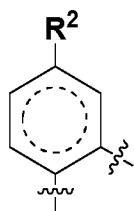
refiere a una amplia clase de receptores que se unen, interactúan con cannabinoides o compuestos similares a cannabinoides y/o están influidos funcionalmente por ellos. Sin limitación, los receptores cannabinoides pueden incluir CB1, CB2, 5HT1A, 5HT2A, GPR18, GPR55, GPR119, TRPV1, TRPV2, PPAR (por ejemplo, PPAR γ) o receptores μ -opioides. En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos y composiciones farmacéuticas, y a compuestos y composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento o la prevención de una o más enfermedades asociadas a un receptor cannabinoide. En el presente documento también se divulgan, pero no son parte de la invención reivindicada, métodos y usos de los compuestos y las composiciones farmacéuticas para tratar o prevenir una o más enfermedades asociadas a un receptor cannabinoide.

10 Los compuestos de la presente invención pueden definirse genéricamente como con respecto a la fórmula (I) según proceda,

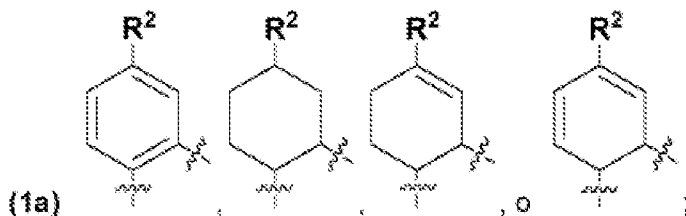


15 o en compuestos de diversos subgéneros en los que dentro de la fórmula estructural (I), el resto , R^{1a} y R^{1b}, R², R³, R⁴, R^{5a} y R^{5b}, y Q⁵ opcionalmente se seleccionan independientemente de los grupos (1a) a (1f), (1a) a (1e), (2a) a (2j), (3a) a (3k), (4a) a (4p), (5a) a (5e), (6a) a (6x) y (7a) a (7e), definidos a continuación en el presente documento (por ejemplo, en donde el compuesto es de una fórmula estructural como se define en cualquier combinación de las realizaciones a continuación).

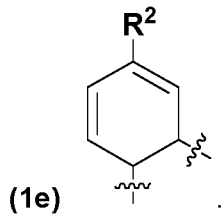
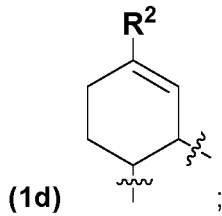
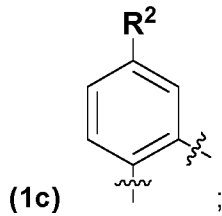
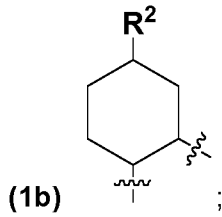
20 En determinadas realizaciones de los compuestos descritos de otra manera en el presente documento, el resto



se seleccionan de los siguientes grupos (1a)-(1e):



25



En determinadas realizaciones de los compuestos descritos de otra manera en el presente documento, R^{1a} y R^{1b} se seleccionan independientemente de uno de los siguientes grupos (2a)-(2j):

- 5
- (2a) hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, hidroxilo, halo, -O(alquilo C₁-C₄), -C(O)(alquilo C₁-C₄), -CO₂(alquilo C₁-C₄), -(alquil C₀-C₄)-arilo, -(alquil C₀-C₄)-heteroarilo, -(alquil C₀-C₄)-cicloalquilo o -(alquil C₀-C₄)-heterocicloalquilo;
 - (2b) hidrógeno, alquilo C₁-C₄, hidroxilo o -CO₂(alquilo C₁-C₄);
 - (2c) hidrógeno, hidroxilo o alquilo C₁-C₄;
 - (2d) alquilo C₁-C₄;
 - (2e) R^{1a} y R^{1b} son ambos metilo
 - (2f) R^{1a} es metilo y R^{1b} es hidrógeno;
 - (2g) R^{1a} y R^{1b} son ambos hidrógeno;
 - (2h) R^{1a} es hidrógeno y R^{1b} es -NR^{1c}R^{1d};
 - (2i) R^{1a} y R^{1b} junto con un átomo de carbono forman un anillo de cicloalquilo (por ejemplo, un anillo de cicloalquilo saturado) que comprende de 3 a 6 miembros de carbono;
 - (2j) R^{1a} y R^{1b} junto con un átomo de carbono forman un ciclopentilo.
- 10
- 15

En determinadas realizaciones de los compuestos descritos de otra manera en el presente documento, R² se selecciona de uno de los siguientes grupos (3a)-(3k):

- 20
- (3a) hidrógeno, alquilo C₁-C₄, hidroxilo, -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) u oxo;
 - (3b) hidrógeno, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, -CO₂H u oxo;
 - (3c) hidrógeno o alquilo C₁-C₆;
 - (3d) hidrógeno;
 - (3e) alquilo C₁-C₄ (por ejemplo, metilo);
 - (3f) metilo, etilo o propilo (por ejemplo, isopropilo o n-propilo);
 - (3g) hidroxilo, oxo o -CO₂H;
 - (3h) hidroxilo;
 - (3i) oxo;
 - (3j) -CH₂OH;
- 25
- 30

(3k) -CO₂H.

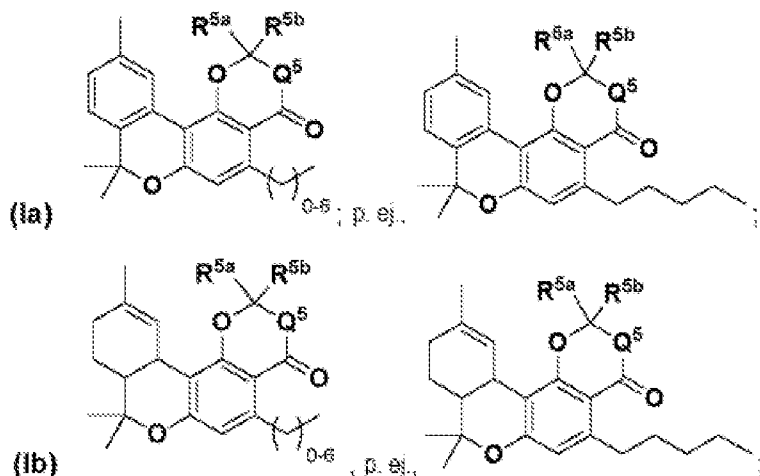
En determinadas realizaciones de los compuestos descritos de otra manera en el presente documento, R³ se selecciona de uno de los siguientes grupos (4a)-(4p):

- 5
 10
 15
 20
 25
 30
- (4a) hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, alquino C₂-C₁₂, -(OCH₂CH₂)₀₋₆OCH₃, -(alquil C₀-C₄)-arilo, -(alquil C₀-C₄)-heteroarilo, -(alquil C₀-C₄)-cicloalquilo o -(alquil C₀-C₄)-heterocicloalquilo;
 - (4b) hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, -(alquil C₀-C₄)-heteroarilo, -(alquil C₀-C₄)-cicloalquilo o -(alquil C₀-C₄)-heterocicloalquilo;
 - (4c) hidrógeno, alquilo C₁-C₈, -(alquil C₁-C₄)-heteroarilo o -(alquil C₁-C₄)-heterocicloalquilo;
 - (4d) hidrógeno, alquilo C₄-C₉, -(alquil C₁-C₂)-heteroarilo o -(alquil C₁-C₂)-heterocicloalquilo;
 - (4e) hidrógeno o alquilo C₁-C₁₀;
 - (4f) hidrógeno;
 - (4g) alquilo C₂-C₉, por ejemplo, alquilo n-C₂-C₉ sin sustituir;
 - (4h) alquilo C₄-C₆, por ejemplo, alquilo n-C₄-C₆ sin sustituir;
 - (4i) n-pentilo;
 - (4j) 1,1-dimetilheptilo;
 - (4k) n-propilo;
 - (4l) -(alquil C₀-C₄)-arilo, -(alquil C₀-C₄)-heteroarilo, -(alquil C₀-C₄)-cicloalquilo o -(alquil C₀-C₄)-heterocicloalquilo;
 - (4m) -(alquil C₀-C₄)-heterocicloalquilo, en donde el heterocicloalquilo tiene 3-8 miembros de anillo y 1-3 heteroátomos que son nitrógeno, oxígeno o azufre y está sustituido con 0-4 R⁷;
 - (4n) -(alquil C₀-C₄)-heterocicloalquilo, en donde el heterocicloalquilo tiene 3-8 miembros de anillo y 1-3 heteroátomos que son nitrógeno, oxígeno o azufre y está sustituido con 0-4 R⁷, en donde el heterocicloalquilo es piperidinilo, pirrolidinilo, azetidino, oraziridinilo;
 - (4o) -(alquil C₀-C₄)-heterocicloalquilo, en donde el heterocicloalquilo tiene 3-8 miembros de anillo y 1-3 heteroátomos que son nitrógeno, oxígeno o azufre y está sustituido con 0-4 R⁷, en donde el heterocicloalquilo es azetidino y está sustituido con 1-2 R⁷ que son independientemente oxo, alquilo C₁-C₄, -Cl, -F, -Br, -C(O)R^a o -CO₂R^a, en donde R^a es H o alquilo C₁-C₃;
 - (4p) -(alquil C₀-C₄)-heterocicloalquilo, en donde el heterocicloalquilo tiene 3-8 miembros de anillo y 1-3 heteroátomos que son nitrógeno, oxígeno o azufre y está sustituido con 0-4 R⁷, en donde R⁷ es -C(O)CH₃.

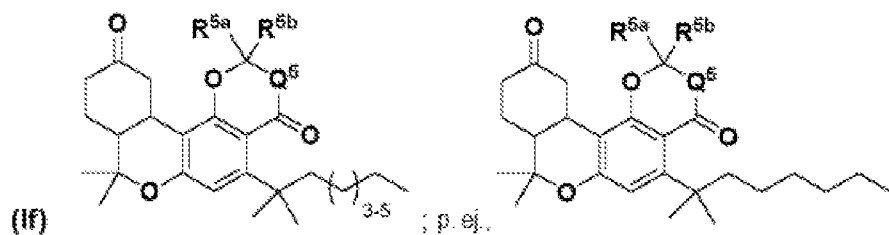
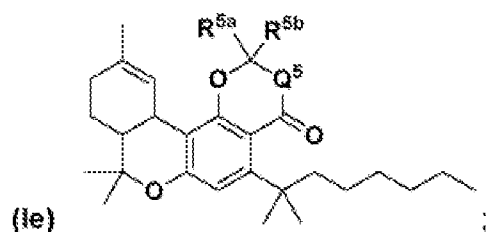
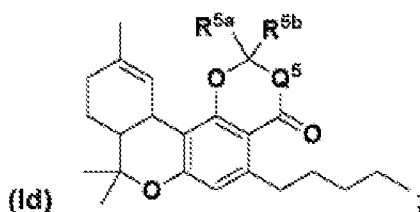
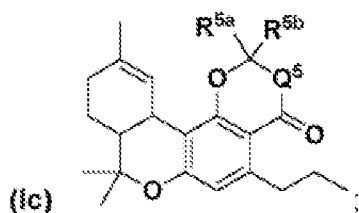
En determinadas realizaciones de los compuestos descritos de otra manera en el presente documento, R⁴ se selecciona de uno de los siguientes grupos (5a)-(5e):

- 35
 40
- (5a) hidrógeno, -CO₂H o -CO₂(alquilo C₁-C₆);
 - (5b) hidrógeno, -CO₂H, -CO₂CH₃ o -CO₂CH₂CH₃;
 - (5c) hidrógeno;
 - (5d) -CO₂H;
 - (5e) -CO₂(alquilo C₁-C₆).

En determinadas realizaciones de los compuestos descritos de otra manera en el presente documento, el compuesto tiene una de las siguientes fórmulas estructurales (1a)-(1f):



45



5

En los compuestos descritos en el presente documento, R^{5a} y R^{5b} se seleccionan de uno de los siguientes grupos (6a)-(6x). En los compuestos de la invención, R^{5b} no es alquilo C_1-C_8 .

- 10 (6a) hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , hidroxilo, halo, $-(alquil\ C_0-C_4)O(alquil\ C_1-C_6)$, $-(CH_2CH_2O)_{1-8}(alquil\ C_1-C_4)$, $-(alquil\ C_0-C_4)C(O)(alquilo\ C_1-C_6)$, $-CO_2H$, $-CO_2(alquilo\ C_1-C_6)$, $-(alquil\ C_0-C_4)-arilo$, $-(alquil\ C_0-C_4)-heteroarilo$, $-(alquil\ C_0-C_4)-cicloalquilo$, $-(alquil\ C_0-C_4)-heterocicloalquilo$ o $-NR^{5c}R^{5d}$, o R^{5a} y R^{5b} junto con un átomo de carbono forman un anillo de cicloalquilo o heterocicloalquilo;
- 15 (6b) hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , $-(alquil\ C_0-C_4)O(alquil\ C_1-C_6)$, $-(alquil\ C_0-C_4)C(O)(alquilo\ C_1-C_6)$, $-CO_2H$, $-CO_2(alquilo\ C_1-C_6)$, $-(alquil\ C_0-C_4)-arilo$, $-(alquil\ C_0-C_4)-heteroarilo$, $-(alquil\ C_0-C_4)-cicloalquilo$, $-(alquil\ C_0-C_4)-heterocicloalquilo$, o R^{5a} y R^{5b} junto con un átomo de carbono forman un anillo de cicloalquilo o heterocicloalquilo;
- 20 (6c) alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , $-(alquil\ C_0-C_4)O(alquil\ C_1-C_6)$, $-(alquil\ C_0-C_4)C(O)(alquilo\ C_1-C_6)$, $-CO_2H$, $-CO_2(alquilo\ C_1-C_6)$, $-(alquil\ C_0-C_4)-arilo$, $-(alquil\ C_0-C_4)-heteroarilo$, $-(alquil\ C_0-C_4)-cicloalquilo$, $-(alquil\ C_0-C_4)-heterocicloalquilo$, o R^{5a} y R^{5b} junto con un átomo de carbono forman un anillo de cicloalquilo o heterocicloalquilo;
- (6d) hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , $-(alquil\ C_0-C_4)O(alquil\ C_1-C_6)$, $-(alquil\ C_0-C_4)C(O)(alquilo\ C_1-C_6)$, $-CO_2H$ o $-CO_2(alquilo\ C_1-C_6)$;
- (6e) alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , $-(alquil\ C_0-C_4)O(alquil\ C_1-C_6)$, $-(alquil\ C_0-C_4)C(O)(alquilo\ C_1-C_6)$, $-CO_2H$ o $-CO_2(alquilo\ C_1-C_6)$;
- 25 (6f) hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o alqueno C_1-C_6 ;
- (6g) hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ;
- (6h) alquilo C_1-C_4 (por ejemplo, metilo);
- (6i) hidrógeno o metilo;
- (6j) hidrógeno, O-alquilo C_4 , $-CH_2O(alquilo\ C_1-C_6)$, $-CH_2C(O)(alquilo\ C_1-C_6)$, $-CO_2H$ o $-CO_2(alquilo\ C_4-C_6)$;
- 30 (6k) R^{5a} es $-NHR^{5c}R^{5d}$, en donde R^{5c} y R^{5d} son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 o $-(alquil\ C_0-C_4)C(O)(alquilo\ C_1-C_6)$ y R^{5b} es hidrógeno;
- (6l) R^{5a} es $-(alquil\ C_0-C_4)-arilo$, $-(alquil\ C_0-C_4)-heteroarilo$, $-(alquil\ C_0-C_4)-cicloalquilo$ o $-(alquil\ C_0-C_4)-heterocicloalquilo$;
- (6m) R^{5a} es un fenilo sin sustituir o sustituido;
- 35 (6n) R^{5a} es un fenilo sin sustituir;

(6o) R^{5a} es un fenilo sustituido, por ejemplo, 4-fluorofenilo o 4-trifluorometilfenilo;

(6p) como se define en (6k)-(6o), en donde R^{5b} es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, -CH₂OCH₃, -CH₂C(O)CH₃, -CO₂H o -CO₂(alquilo C₁-C₂);

(6q) como se define en (6k)-(6o), en donde R^{5b} es hidrógeno o metilo;

(6r) como se define en (6k)-(6o), en donde R^{5b} es hidrógeno o metilo;

(6s) como se define en (6k)-(6o), en donde R^{5b} es hidrógeno;

(6t) R^{5a} es metilo, y R^{5b} es metilo, -CH₂O(alquilo C₁-C₆), -CH₂C(O)(alquilo C₁-C₆), -CO₂H o -CO₂(alquilo C₁-C₂);

(6u) R^{5a} y R^{5b} junto con un átomo de carbono forman un anillo de cicloalquilo C₃-C₆ (por ejemplo, un ciclopentilo) o heterocicloalquilo compuesto por 3-6 miembros de carbono;

(6v) R^{5a} es alquilo C₁-C₄ (por ejemplo, metilo o cloropropilo), -CH₂OCH₃, -CH₂C(O)CH₃, -CO₂H o -CO₂(alquilo C₁-C₂) y R^{5b} es hidrógeno o metilo;

(6w) R^{5a} es -CH₂OCH₃, -CO₂H o -CO₂CH₂CH₃ y R^{5b} es metilo;

(6x) R^{5a} -CH₂C(O)CH₃ y R^{5b} es hidrógeno o metilo.

En determinadas realizaciones de los compuestos descritos de otra manera en el presente documento, Q⁵ se selecciona de uno de los siguientes grupos (7a)-(7e):

(7a) oxígeno o azufre;

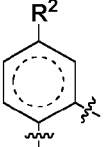
(7b) oxígeno

(7c) azufre

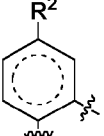
(7d) -NR^{5e};

(7e) -NR^{5e}, en donde R^{5e} es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, -C(O)R^{5f} o -CO₂R^{5f}, en donde cada R^{5f} es hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

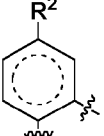
Diversos compuestos de las fórmulas 1-272 divulgados en el presente documento incluyen compuestos de fórmula (I), cada uno como se define en cada una de las siguientes filas (o enantiómeros, diastereómeros, racematos o tautómeros de los mismos, o sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables de los compuestos, enantiómeros, diastereómeros, racematos o tautómeros), en donde cada entrada es un número de grupo como se ha definido anteriormente. Como se han definido anteriormente, los compuestos en los que R^{5b} es alquilo C₁-C₈ no son compuestos de acuerdo con la presente invención.

Fórmula		R ^{1a} y R ^{1b}	R ²	R ³	R ⁴	R ^{5a} y R ^{5b}	Q ⁵
1	(1a)-(1e)	(2a)	(3a)	(4a)	(5c)	(6b)	(7b)
2	(1a)-(1e)	(2a)	(3a)	(4a)	(5c)	(6c)	(7b)
3	(1a)-(1e)	(2a)	(3a)	(4a)	(5c)	(6m)	(7b)
4	(1a)-(1e)	(2a)	(3a)	(4a)	(5c)	(6q)	(7b)
5	(1a)-(1e)	(2a)	(3a)	(4a)	(5c)	(6r)	(7b)
6	(1a)-(1e)	(2a)	(3a)	(4a)	(5c)	(6t)	(7b)
7	(1a)-(1e)	(2a)	(3a)	(4d)	(5c)	(6b)	(7b)
8	(1a)-(1e)	(2a)	(3a)	(4d)	(5c)	(6c)	(7b)
9	(1a)-(1e)	(2a)	(3a)	(4d)	(5c)	(6m)	(7b)
10	(1a)-(1e)	(2a)	(3a)	(4d)	(5c)	(6q)	(7b)
11	(1a)-(1e)	(2a)	(3a)	(4d)	(5c)	(6r)	(7b)
12	(1a)-(1e)	(2a)	(3a)	(4d)	(5c)	(6t)	(7b)
13	(1a)-(1e)	(2a)	(3a)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7b)
14	(1a)-(1e)	(2a)	(3a)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6c)	(7b)
15	(1a)-(1e)	(2a)	(3a)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6m)	(7b)
16	(1a)-(1e)	(2a)	(3a)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6q)	(7b)
17	(1a)-(1e)	(2a)	(3a)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6r)	(7b)
18	(1a)-(1e)	(2a)	(3a)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6t)	(7b)
19	(1a)-(1e)	(2a)	(3e)	(4a)	(5c)	(6b)	(7b)
20	(1a)-(1e)	(2a)	(3e)	(4a)	(5c)	(6c)	(7b)
21	(1a)-(1e)	(2a)	(3e)	(4a)	(5c)	(6m)	(7b)
22	(1a)-(1e)	(2a)	(3e)	(4a)	(5c)	(6q)	(7b)
23	(1a)-(1e)	(2a)	(3e)	(4a)	(5c)	(6r)	(7b)
24	(1a)-(1e)	(2a)	(3e)	(4a)	(5c)	(6t)	(7b)
25	(1a)-(1e)	(2a)	(3e)	(4d)	(5c)	(6b)	(7b)

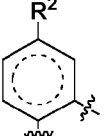
(continuación)

Fórmula		R ^{1a} y R ^{1b}	R ²	R ³	R ⁴	R ^{5a} y R ^{5b}	Q ⁵
26	(1a)-(1e)	(2a)	(3e)	(4d)	(5c)	(6c)	(7b)
27	(1a)-(1e)	(2a)	(3e)	(4d)	(5c)	(6m)	(7b)
28	(1a)-(1e)	(2a)	(3e)	(4d)	(5c)	(6q)	(7b)
29	(1a)-(1e)	(2a)	(3e)	(4d)	(5c)	(6r)	(7b)
30	(1a)-(1e)	(2a)	(3e)	(4d)	(5c)	(6t)	(7b)
31	(1a)-(1e)	(2a)	(3e)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7b)
32	(1a)-(1e)	(2a)	(3e)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6c)	(7b)
33	(1a)-(1e)	(2a)	(3e)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6m)	(7b)
34	(1a)-(1e)	(2a)	(3e)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6q)	(7b)
35	(1a)-(1e)	(2a)	(3e)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6r)	(7b)
36	(1a)-(1e)	(2a)	(3e)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6t)	(7b)
37	(1a)-(1e)	(2e)	(3a)	(4a)	(5c)	(6b)	(7b)
38	(1a)-(1e)	(2e)	(3a)	(4a)	(5c)	(6c)	(7b)
39	(1a)-(1e)	(2e)	(3a)	(4a)	(5c)	(6m)	(7b)
40	(1a)-(1e)	(2e)	(3a)	(4a)	(5c)	(6q)	(7b)
41	(1a)-(1e)	(2e)	(3a)	(4a)	(5c)	(6r)	(7b)
42	(1a)-(1e)	(2e)	(3a)	(4a)	(5c)	(6t)	(7b)
43	(1a)-(1e)	(2e)	(3a)	(4d)	(5c)	(6b)	(7b)
44	(1a)-(1e)	(2e)	(3a)	(4d)	(5c)	(6c)	(7b)
45	(1a)-(1e)	(2e)	(3a)	(4d)	(5c)	(6m)	(7b)
46	(1a)-(1e)	(2e)	(3a)	(4d)	(5c)	(6q)	(7b)
47	(1a)-(1e)	(2e)	(3a)	(4d)	(5c)	(6r)	(7b)
48	(1a)-(1e)	(2e)	(3a)	(4d)	(5c)	(6t)	(7b)
49	(1a)-(1e)	(2e)	(3a)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7b)
50	(1a)-(1e)	(2e)	(3a)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6c)	(7b)
51	(1a)-(1e)	(2e)	(3a)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6m)	(7b)
52	(1a)-(1e)	(2e)	(3a)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6q)	(7b)
53	(1a)-(1e)	(2e)	(3a)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6r)	(7b)
54	(1a)-(1e)	(2e)	(3a)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6t)	(7b)
55	(1a)-(1e)	(2e)	(3e)	(4a)	(5c)	(6b)	(7b)
56	(1a)-(1e)	(2e)	(3e)	(4a)	(5c)	(6c)	(7b)
57	(1a)-(1e)	(2e)	(3e)	(4a)	(5c)	(6m)	(7b)
58	(1a)-(1e)	(2e)	(3e)	(4a)	(5c)	(6q)	(7b)
59	(1a)-(1e)	(2e)	(3e)	(4a)	(5c)	(6r)	(7b)
60	(1a)-(1e)	(2e)	(3e)	(4a)	(5c)	(6t)	(7b)
61	(1a)-(1e)	(2e)	(3e)	(4d)	(5c)	(6b)	(7b)
62	(1a)-(1e)	(2e)	(3e)	(4d)	(5c)	(6c)	(7b)
63	(1a)-(1e)	(2e)	(3e)	(4d)	(5c)	(6m)	(7b)
64	(1a)-(1e)	(2e)	(3e)	(4d)	(5c)	(6q)	(7b)
65	(1a)-(1e)	(2e)	(3e)	(4d)	(5c)	(6r)	(7b)
66	(1a)-(1e)	(2e)	(3e)	(4d)	(5c)	(6t)	(7b)
67	(1a)-(1e)	(2e)	(3e)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7b)
68	(1a)-(1e)	(2e)	(3e)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6c)	(7b)
69	(1a)-(1e)	(2e)	(3e)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6m)	(7b)
70	(1a)-(1e)	(2e)	(3e)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6q)	(7b)
71	(1a)-(1e)	(2e)	(3e)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6r)	(7b)
72	(1a)-(1e)	(2e)	(3e)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6t)	(7b)
73	(1a)-(1e)	(2i)	(3a)	(4a)	(5c)	(6b)	(7b)
74	(1a)-(1e)	(2i)	(3a)	(4a)	(5c)	(6c)	(7b)
75	(1a)-(1e)	(2i)	(3a)	(4a)	(5c)	(6m)	(7b)
76	(1a)-(1e)	(2i)	(3a)	(4a)	(5c)	(6q)	(7b)
77	(1a)-(1e)	(2i)	(3a)	(4a)	(5c)	(6r)	(7b)
78	(1a)-(1e)	(2i)	(3a)	(4a)	(5c)	(6t)	(7b)
79	(1a)-(1e)	(2i)	(3a)	(4d)	(5c)	(6b)	(7b)
80	(1a)-(1e)	(2i)	(3a)	(4d)	(5c)	(6c)	(7b)
81	(1a)-(1e)	(2i)	(3a)	(4d)	(5c)	(6m)	(7b)

(continuación)

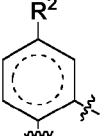
Fórmula		R ^{1a} y R ^{1b}	R ²	R ³	R ⁴	R ^{5a} y R ^{5b}	Q ⁵
82	(1a)-(1e)	(2i)	(3a)	(4d)	(5c)	(6q)	(7b)
83	(1a)-(1e)	(2i)	(3a)	(4d)	(5c)	(6r)	(7b)
84	(1a)-(1e)	(2i)	(3a)	(4d)	(5c)	(6t)	(7b)
85	(1a)-(1e)	(2i)	(3a)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7b)
86	(1a)-(1e)	(2i)	(3a)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6c)	(7b)
87	(1a)-(1e)	(2i)	(3a)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6m)	(7b)
88	(1a)-(1e)	(2i)	(3a)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6q)	(7b)
89	(1a)-(1e)	(2i)	(3a)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6r)	(7b)
90	(1a)-(1e)	(2i)	(3a)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6t)	(7b)
91	(1a)-(1e)	(2i)	(3e)	(4a)	(5c)	(6b)	(7b)
92	(1a)-(1e)	(2i)	(3e)	(4a)	(5c)	(6c)	(7b)
93	(1a)-(1e)	(2i)	(3e)	(4a)	(5c)	(6m)	(7b)
94	(1a)-(1e)	(2i)	(3e)	(4a)	(5c)	(6q)	(7b)
95	(1a)-(1e)	(2i)	(3e)	(4a)	(5c)	(6r)	(7b)
96	(1a)-(1e)	(2i)	(3e)	(4a)	(5c)	(6t)	(7b)
97	(1a)-(1e)	(2i)	(3e)	(4d)	(5c)	(6b)	(7b)
98	(1a)-(1e)	(2i)	(3e)	(4d)	(5c)	(6c)	(7b)
99	(1a)-(1e)	(2i)	(3e)	(4d)	(5c)	(6m)	(7b)
100	(1a)-(1e)	(2i)	(3e)	(4d)	(5c)	(6q)	(7b)
101	(1a)-(1e)	(2i)	(3e)	(4d)	(5c)	(6r)	(7b)
102	(1a)-(1e)	(2i)	(3e)	(4d)	(5c)	(6t)	(7b)
103	(1a)-(1e)	(2i)	(3e)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7b)
104	(1a)-(1e)	(2i)	(3e)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6c)	(7b)
105	(1a)-(1e)	(2i)	(3e)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6m)	(7b)
106	(1a)-(1e)	(2i)	(3e)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6q)	(7b)
107	(1a)-(1e)	(2i)	(3e)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6r)	(7b)
108	(1a)-(1e)	(2i)	(3e)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6t)	(7b)
109	(1d)	(2a)	(3a)	(4a)	(5c)	(6b)	(7b)
110	(1d)	(2a)	(3a)	(4a)	(5c)	(6c)	(7b)
111	(1d)	(2a)	(3a)	(4a)	(5c)	(6m)	(7b)
112	(1d)	(2a)	(3a)	(4a)	(5c)	(6q)	(7b)
113	(1d)	(2a)	(3a)	(4a)	(5c)	(6r)	(7b)
114	(1d)	(2a)	(3a)	(4a)	(5c)	(6t)	(7b)
115	(1d)	(2a)	(3a)	(4d)	(5c)	(6b)	(7b)
116	(1d)	(2a)	(3a)	(4d)	(5c)	(6c)	(7b)
117	(1d)	(2a)	(3a)	(4d)	(5c)	(6m)	(7b)
118	(1d)	(2a)	(3a)	(4d)	(5c)	(6q)	(7b)
119	(1d)	(2a)	(3a)	(4d)	(5c)	(6r)	(7b)
120	(1d)	(2a)	(3a)	(4d)	(5c)	(6t)	(7b)
121	(1d)	(2a)	(3a)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7b)
122	(1d)	(2a)	(3a)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6c)	(7b)
123	(1d)	(2a)	(3a)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6m)	(7b)
124	(1d)	(2a)	(3a)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6q)	(7b)
125	(1d)	(2a)	(3a)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6r)	(7b)
126	(1d)	(2a)	(3a)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6t)	(7b)
127	(1d)	(2a)	(3e)	(4a)	(5c)	(6b)	(7b)
128	(1d)	(2a)	(3e)	(4a)	(5c)	(6c)	(7b)
129	(1d)	(2a)	(3e)	(4a)	(5c)	(6m)	(7b)
130	(1d)	(2a)	(3e)	(4a)	(5c)	(6q)	(7b)
131	(1d)	(2a)	(3e)	(4a)	(5c)	(6r)	(7b)
132	(1d)	(2a)	(3e)	(4a)	(5c)	(6t)	(7b)
133	(1d)	(2a)	(3e)	(4d)	(5c)	(6b)	(7b)
134	(1d)	(2a)	(3e)	(4d)	(5c)	(6c)	(7b)
135	(1d)	(2a)	(3e)	(4d)	(5c)	(6m)	(7b)
136	(1d)	(2a)	(3e)	(4d)	(5c)	(6q)	(7b)
137	(1d)	(2a)	(3e)	(4d)	(5c)	(6r)	(7b)

(continuación)

Fórmula		R ^{1a} y R ^{1b}	R ²	R ³	R ⁴	R ^{5a} y R ^{5b}	Q ⁵
138	(1d)	(2a)	(3e)	(4d)	(5c)	(6t)	(7b)
139	(1d)	(2a)	(3e)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7b)
140	(1d)	(2a)	(3e)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6c)	(7b)
141	(1d)	(2a)	(3e)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6m)	(7b)
142	(1d)	(2a)	(3e)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6q)	(7b)
143	(1d)	(2a)	(3e)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6r)	(7b)
144	(1d)	(2a)	(3e)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6t)	(7b)
145	(1d)	(2e)	(3a)	(4a)	(5c)	(6b)	(7b)
146	(1d)	(2e)	(3a)	(4a)	(5c)	(6c)	(7b)
147	(1d)	(2e)	(3a)	(4a)	(5c)	(6m)	(7b)
148	(1d)	(2e)	(3a)	(4a)	(5c)	(6q)	(7b)
149	(1d)	(2e)	(3a)	(4a)	(5c)	(6r)	(7b)
150	(1d)	(2e)	(3a)	(4a)	(5c)	(6t)	(7b)
151	(1d)	(2e)	(3a)	(4d)	(5c)	(6b)	(7b)
152	(1d)	(2e)	(3a)	(4d)	(5c)	(6c)	(7b)
153	(1d)	(2e)	(3a)	(4d)	(5c)	(6m)	(7b)
154	(1d)	(2e)	(3a)	(4d)	(5c)	(6q)	(7b)
155	(1d)	(2e)	(3a)	(4d)	(5c)	(6r)	(7b)
156	(1d)	(2e)	(3a)	(4d)	(5c)	(6t)	(7b)
157	(1d)	(2e)	(3a)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7b)
158	(1d)	(2e)	(3a)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6c)	(7b)
159	(1d)	(2e)	(3a)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6m)	(7b)
160	(1d)	(2e)	(3a)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6q)	(7b)
161	(1d)	(2e)	(3a)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6r)	(7b)
162	(1d)	(2e)	(3a)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6t)	(7b)
163	(1d)	(2e)	(3e)	(4a)	(5c)	(6b)	(7b)
164	(1d)	(2e)	(3e)	(4a)	(5c)	(6c)	(7b)
165	(1d)	(2e)	(3e)	(4a)	(5c)	(6m)	(7b)
166	(1d)	(2e)	(3e)	(4a)	(5c)	(6q)	(7b)
167	(1d)	(2e)	(3e)	(4a)	(5c)	(6r)	(7b)
168	(1d)	(2e)	(3e)	(4a)	(5c)	(6t)	(7b)
169	(1d)	(2e)	(3e)	(4d)	(5c)	(6b)	(7b)
170	(1d)	(2e)	(3e)	(4d)	(5c)	(6c)	(7b)
171	(1d)	(2e)	(3e)	(4d)	(5c)	(6m)	(7b)
172	(1d)	(2e)	(3e)	(4d)	(5c)	(6q)	(7b)
173	(1d)	(2e)	(3e)	(4d)	(5c)	(6r)	(7b)
174	(1d)	(2e)	(3e)	(4d)	(5c)	(6t)	(7b)
175	(1d)	(2e)	(3e)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7b)
176	(1d)	(2e)	(3e)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6c)	(7b)
177	(1d)	(2e)	(3e)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6m)	(7b)
178	(1d)	(2e)	(3e)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6q)	(7b)
179	(1d)	(2e)	(3e)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6r)	(7b)
180	(1d)	(2e)	(3e)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6t)	(7b)
181	(1d)	(2i)	(3a)	(4a)	(5c)	(6b)	(7b)
182	(1d)	(2i)	(3a)	(4a)	(5c)	(6c)	(7b)
183	(1d)	(2i)	(3a)	(4a)	(5c)	(6m)	(7b)
184	(1d)	(2i)	(3a)	(4a)	(5c)	(6q)	(7b)
185	(1d)	(2i)	(3a)	(4a)	(5c)	(6r)	(7b)
186	(1d)	(2i)	(3a)	(4a)	(5c)	(6t)	(7b)
187	(1d)	(2i)	(3a)	(4d)	(5c)	(6b)	(7b)
188	(1d)	(2i)	(3a)	(4d)	(5c)	(6c)	(7b)
189	(1d)	(2i)	(3a)	(4d)	(5c)	(6m)	(7b)
190	(1d)	(2i)	(3a)	(4d)	(5c)	(6q)	(7b)
191	(1d)	(2i)	(3a)	(4d)	(5c)	(6r)	(7b)
192	(1d)	(2i)	(3a)	(4d)	(5c)	(6t)	(7b)
193	(1d)	(2i)	(3a)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7b)

ES 3 014 632 T3

(continuación)

Fórmula		R ^{1a} y R ^{1b}	R ²	R ³	R ⁴	R ^{5a} y R ^{5b}	Q ⁵
194	(1d)	(2i)	(3a)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6c)	(7b)
195	(1d)	(2i)	(3a)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6m)	(7b)
196	(1d)	(2i)	(3a)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6q)	(7b)
197	(1d)	(2i)	(3a)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6r)	(7b)
198	(1d)	(2i)	(3a)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6t)	(7b)
199	(1d)	(2i)	(3e)	(4a)	(5c)	(6b)	(7b)
200	(1d)	(2i)	(3e)	(4a)	(5c)	(6c)	(7b)
201	(1d)	(2i)	(3e)	(4a)	(5c)	(6m)	(7b)
202	(1d)	(2i)	(3e)	(4a)	(5c)	(6q)	(7b)
203	(1d)	(2i)	(3e)	(4a)	(5c)	(6r)	(7b)
204	(1d)	(2i)	(3e)	(4a)	(5c)	(6t)	(7b)
205	(1d)	(2i)	(3e)	(4d)	(5c)	(6b)	(7b)
206	(1d)	(2i)	(3e)	(4d)	(5c)	(6c)	(7b)
207	(1d)	(2i)	(3e)	(4d)	(5c)	(6m)	(7b)
208	(1d)	(2i)	(3e)	(4d)	(5c)	(6q)	(7b)
209	(1d)	(2i)	(3e)	(4d)	(5c)	(6r)	(7b)
210	(1d)	(2i)	(3e)	(4d)	(5c)	(6t)	(7b)
211	(1d)	(2i)	(3e)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6b)	(7b)
212	(1d)	(2i)	(3e)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6c)	(7b)
213	(1d)	(2i)	(3e)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6m)	(7b)
214	(1d)	(2i)	(3e)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6q)	(7b)
215	(1d)	(2i)	(3e)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6r)	(7b)
216	(1d)	(2i)	(3e)	(4g),(4i),(4j),(4k)	(5c)	(6t)	(7b)

Fórmula	Fórmula estructural	R ^{5a} y R ^{5b}	Q ⁵
217	(la)	(6b)	(7b)
218	(la)	(6c)	(7b)
219	(la)	(6m)	(7b)
220	(la)	(6q)	(7b)
221	(la)	(6r)	(7b)
222	(la)	(6t)	(7b)
223	(lb)	(6b)	(7b)
224	(lb)	(6c)	(7b)
225	(lb)	(6m)	(7b)
226	(lb)	(6q)	(7b)
227	(lb)	(6r)	(7b)
228	(lb)	(6t)	(7b)
229	(lc)	(6b)	(7b)
230	(lc)	(6c)	(7b)
231	(lc)	(6m)	(7b)
232	(lc)	(6q)	(7b)
233	(lc)	(6r)	(7b)
234	(lc)	(6t)	(7b)
235	(ld)	(6b)	(7b)
236	(ld)	(6c)	(7b)
237	(ld)	(6m)	(7b)
238	(ld)	(6q)	(7b)
239	(ld)	(6r)	(7b)
240	(ld)	(6t)	(7b)
241	(le)	(6b)	(7b)
242	(le)	(6c)	(7b)
243	(le)	(6m)	(7b)
244	(le)	(6q)	(7b)

(continuación)

Fórmula	Fórmula estructural	R ^{5a} y R ^{5b}	Q ⁵
245	(le)	(6r)	(7b)
246	(le)	(6t)	(7b)
247	(lf)	(6b)	(7b)
248	(lf)	(6c)	(7b)
249	(lf)	(6m)	(7b)
250	(lf)	(6q)	(7b)
251	(lf)	(6r)	(7b)
252	(lf)	(6t)	(7b)

Fórmula	Fórmula estructural	R ^{5a} y R ^{5b}	Q ⁵
253	(la)	(6g)	(7b)
254	(la)	(6i)	(7b)
255	(la)	(6p)	(7b)
256	(la)	(6x)	(7b)
257	(lb)	(6g)	(7b)
258	(lb)	(6i)	(7b)
259	(lb)	(6p)	(7b)
260	(lb)	(6x)	(7b)
261	(lc)	(6g)	(7b)
262	(lc)	(6i)	(7b)
263	(lc)	(6p)	(7b)
264	(lc)	(6x)	(7b)
265	(ld)	(6g)	(7b)
266	(ld)	(6i)	(7b)
267	(ld)	(6p)	(7b)
268	(ld)	(6x)	(7b)
269	(le)	(6g)	(7b)
270	(le)	(6i)	(7b)
271	(le)	(6p)	(7b)
272	(le)	(6x)	(7b)

5 En determinados compuestos adicionales, incluyendo cualquiera de los compuestos descritos con referencia a las fórmulas (l) y (la)-(lf) y las fórmulas 1-272 anteriores, cada alquilo, alquenilo y alquinilo opcionalmente sustituido citado en uno cualquiera de los compuestos anteriores está sin sustituir. En compuestos adicionales alternativos, incluyendo cualquiera de los compuestos descritos con referencia a las fórmulas (l) y (la)-(lf) y las fórmulas 1-272 anteriores, cada alquilo, alquenilo y alquinilo opcionalmente sustituido citado en uno cualquiera de los compuestos anteriores está independientemente sustituido o sin sustituir. En compuestos adicionales alternativos, incluyendo
10 cualquiera de los compuestos descritos con referencia a las fórmulas (l) y (la)-(lf) y las fórmulas 1-272 anteriores, cada alquilo, alquenilo y alquinilo opcionalmente sustituido citado en uno cualquiera de los compuestos anteriores está sustituido.

15 En determinados compuestos adicionales, incluyendo cualquiera de los compuestos descritos con referencia a las fórmulas (l) y (la)-(lf) y las fórmulas 1-272 anteriores y el compuesto descrito en el párrafo inmediatamente anterior, cada cicloalquilo citado en uno cualquiera de los compuestos anteriores es un cicloalquilo monocíclico de 3-7 miembros. Por ejemplo, en determinados compuestos particulares, incluyendo cualquiera de los compuestos descritos con referencia a las fórmulas (l) y (la)-(lf) y las fórmulas 1-272 anteriores y el compuesto descrito en el párrafo
20 inmediatamente anterior, cada cicloalquilo citado en uno cualquiera de los compuestos anteriores es un ciclopropilo, un ciclobutilo, un ciclopentilo, un ciclohexilo o un ciclohexenilo.

25 En determinados compuestos adicionales, incluyendo cualquiera de los compuestos descritos con referencia a las fórmulas (l) y (la)-(lf) y las fórmulas 1-272 anteriores y cualquier compuesto descrito en los dos párrafos inmediatamente anteriores, cada heterocicloalquilo citado en uno cualquiera de los compuestos anteriores es un heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados de O, S y N. Por ejemplo, en determinados compuestos particulares, incluyendo cualquiera de los compuestos descritos con referencia a las fórmulas (l) y (la)-(lf) y las fórmulas 1-272 anteriores y cualquier compuesto descrito en los dos párrafos
30 inmediatamente anteriores, cada heterocicloalquilo citado en uno cualquiera de los compuestos anteriores es un pirrolidinilo, un tetrahidrofuranilo, un tetrahidrotienilo, un piperidinilo, un piperazinilo, un morfolinilo, un tiomorfolinilo, un tetrahidro-2H-piranilo o un tetrahidro-2H-tiopiranilo. En determinados compuestos particulares, incluyendo cualquiera de los compuestos descritos con referencia a las fórmulas (l) y (la)-(lf) y las fórmulas 1-272 anteriores y cualquier compuesto descrito en los dos párrafos inmediatamente anteriores, cada heterocicloalquilo citado en uno cualquiera de los compuestos anteriores es una pirrolidina, una piperidina, una piperazina, un tetrahidrofurano, un (1H)dihidropirano o una morfolina (por ejemplo, cada uno sin sustituir).

En determinados compuestos adicionales, incluyendo cualquiera de los compuestos descritos con referencia a las fórmulas (I) y (Ia)-(If) y las fórmulas 1-272 anteriores y cualquier compuesto descrito en los tres párrafos inmediatamente anteriores, cada arilo es fenilo.

5 En determinados compuestos adicionales, incluyendo cualquiera de los compuestos descritos con referencia a las fórmulas (I) y (Ia)-(If) y las fórmulas 1-272 anteriores y cualquier compuesto descrito en los cuatro párrafos inmediatamente anteriores, cada heteroarilo es un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de O, S y N. Por ejemplo, en determinados compuestos particulares, incluyendo
10 cualquiera de los compuestos descritos con referencia a las fórmulas (I) y (Ia)-(If) y las fórmulas 1-272 anteriores y cualquier compuesto descrito en los cuatro párrafos inmediatamente anteriores, cada heteroarilo es un heteroarilo monocíclico y está sustituido con 0-3 R⁸, por ejemplo, está sin sustituir, sustituido con un R⁸ o sustituido con dos R⁸. En determinados compuestos particulares, incluyendo cualquiera de los compuestos descritos con referencia a las fórmulas (I) y (Ia)-(If) y las fórmulas 1-272 anteriores y cualquier compuesto descrito en los cuatro párrafos
15 inmediatamente anteriores, cada heteroarilo es un furanilo, un tienilo, un pirrolilo, un pirazolilo, un imidazolilo, un oxazolilo o un tiazolilo.

En determinados compuestos adicionales, incluyendo cualquiera de los compuestos descritos con referencia a las fórmulas (I) y (Ia)-(If) y las fórmulas 1-272 anteriores y cualquier compuesto descrito en los párrafos inmediatamente
20 anteriores, cada R⁷ es independientemente oxo, alquilo C₁-C₄, Cl, F, Br, -CN, SF₅, -N₃, nitro, -SR^a, -S(O)_{1.2}R^a, -OR^a, -NR^bR^a, -C(O)R^a, -C(O)NR^bR^a, -NR^bC(O)R^a, -C(S)NR^bR^a, -NR^bC(S)R^a, -CO₂R^a, -OC(O)R^a, -C(O)SR^a, -SC(O)R^a, -C(S)OR^a, -OC(S)R^a, -C(S)SR^a, -SC(S)R^a, -S(O)_{1.2}OR^a, -OS(O)_{1.2}R^a, -S(O)_{1.2}NR^bR^a o -NR^bS(O)_{1.2}R^a. Por ejemplo, en determinados compuestos adicionales, incluyendo cualquiera de los compuestos descritos con referencia a las fórmulas (I) y (Ia)-(If) y las fórmulas 1-272 anteriores y cualquier compuesto descrito en los párrafos inmediatamente
25 anteriores, cada R⁷ es independientemente oxo, alquilo C₁-C₄, Cl, F, Br, -CN, SF₅, -N₃, nitro, -SR^a, -S(O)_{1.2}R^a, -OR^a, -NR^bR^a o -C(O)R^a.

En determinados compuestos adicionales, incluyendo cualquiera de los compuestos descritos con referencia a las fórmulas (I) y (Ia)-(If) y los compuestos 1-272 anteriores y cualquier compuesto descrito en los párrafos inmediatamente
30 anteriores, cada R⁸ es independientemente alquilo C₁-C₄, Cl, F, Br, -CN, SF₅, -N₃, nitro, -SR^a, -S(O)_{1.2}R^a, -OR^a, -NR^bR^a, -C(O)R^a, -C(O)NR^bR^a, -NR^bC(O)R^a, -C(S)NR^bR^a, -NR^bC(S)R^a, -CO₂R^a, -OC(O)R^a, -C(O)SR^a, -SC(O)R^a, -C(S)OR^a, -OC(S)R^a, -C(S)SR^a, -SC(S)R^a, -S(O)_{1.2}OR^a, -OS(O)_{1.2}R^a, -S(O)_{1.2}NR^bR^a o -NR^bS(O)_{1.2}R^a. En determinados compuestos adicionales, incluyendo cualquiera de los compuestos descritos con referencia a las fórmulas (I) y (Ia)-(If) y las fórmulas 1-272 anteriores y cualquier compuesto descrito en los párrafos inmediatamente
35 anteriores, cada R⁸ es independientemente alquilo C₁-C₄, Cl, F, Br, -CN, SF₅, -N₃, nitro, -SR^a, -S(O)_{1.2}R^a, -OR^a, -NR^bR^a o -C(O)R^a.

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere en particular a un compuesto seleccionado de:

40 8,8,11-trimetil-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona; 8,8,11-trimetil-5-pentil-2-fenil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
2,8,8,11-tetrametil-5-pentil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
2-acetil-2,8,8,11-tetrametil-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
45 2,8,8,11-tetrametil-4-oxo-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromeno-2-carboxilato de etilo;
2,8,8,11-tetrametil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
2,8,8,11-tetrametil-2-(2-metilprop-1-en-1-il)-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
8,8,11-trimetil-5-pentil-4H,8H-espiro[benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromeno-2,1'-ciclopentan]-4-ona; 2-(metoximetil)-
2,8,8,11-tetrametil-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-2-fenil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
50 2-(4-fluorofenil)-8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
2-butil-8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
2,8,8,11-tetrametil-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
2-etil-8,8,11-trimetil-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
55 8,8,11-trimetil-5-pentil-2,2-difenil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-2-(p-tolil)-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
8,8,11-trimetil-2-(4-nitrofenil)-2-(2-oxopropil)-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
2-(4-metoxifenil)-8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
4-(8,8,11-trimetil-4-oxo-2-(2-oxopropil)-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-2-il)benzoato de metilo;
60 2-(4-clorofenil)-8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
8,8,11-trimetil-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona; 8,8,11-trimetil-5-pentil-2-fenil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
2,8,8,11-tetrametil-5-pentil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
65 2-acetil-2,8,8,11-tetrametil-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
2,8,8,11-tetrametil-4-oxo-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromeno-2-carboxilato

de etilo;

- 2,8,8,11-tetrametil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 2,8,8,11-tetrametil-2-(2-metilprop-1-en-1-il)-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 5 8,8,11-trimetil-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-espiro[benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromeno-2,1'-ciclopentan]-4-ona; 2-(metoximetil)-2,8,8,11-tetrametil-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-2-fenil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 10 2-(4-fluorofenil)-8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 2-butil-8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 15 2,8,8,11-tetrametil-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 2-etil-8,8,11-trimetil-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 8,8,11-trimetil-5-pentil-2,2-difenil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-2-(p-tolil)-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 20 8,8,11-trimetil-2-(4-nitrofenil)-2-(2-oxopropil)-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 2-(4-metoxifenil)-8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 25 benzoato de 4-(8,8,11-trimetil-4-oxo-2-(2-oxopropil)-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-2-ilo); y
 2-(4-clorofenil)-8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona.

Los compuestos divulgados en el presente documento, pero que no forman parte de la invención reivindicada, pueden seleccionarse de:

- 2,2,8,8,11-pentametil-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 2-(3-cloropropil)-2,8,8,11-tetrametil-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 2,2,8,8,11-pentametil-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona; y
 35 2-(3-cloropropil)-2,8,8,11-tetrametil-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona.

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere además en particular a un compuesto seleccionado de:

- 8,8,11-trimetil-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 8,8,11-trimetil-5-pentil-2-fenil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-2-fenil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 2-(4-fluorofenil)-8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 45 2,8,8,11-tetrametil-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 2-etil-8,8,11-trimetil-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 2-(4-metoxifenil)-8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 2-(4-clorofenil)-8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 8,8,11-trimetil-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 50 8,8,11-trimetil-5-pentil-2-fenil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-2-fenil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 2-(4-fluorofenil)-8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 55 8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 2,8,8,11-tetrametil-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 2-etil-8,8,11-trimetil-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 2-(4-metoxifenil)-8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona; y
 60 2-(4-clorofenil)-8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona.

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere además en particular a un compuesto seleccionado de:

- 8,8,11-trimetil-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 8,8,11-trimetil-5-pentil-2-fenil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;

- 8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-2-fenil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 2-(4-fluorofenil)-8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 5 8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 2,8,8,11-tetrametil-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 2-etil-8,8,11-trimetil-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 2-(4-metoxifenil)-8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona; y
 10 2-(4-clorofenil)-8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona.

En determinadas realizaciones de los compuestos descritos de otra manera en el presente documento, el compuesto está en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto como se describe en el presente documento o un enantiómero, diastereómero, racemato o tautómero del mismo. El experto habitual en la materia apreciará que puede proporcionarse una diversidad de sales farmacéuticamente aceptables, tales como, por ejemplo, se describen con más detalle a continuación.

En determinadas realizaciones de los compuestos descritos de otra manera en el presente documento, un compuesto está en forma de un solvato (por ejemplo, un hidrato) de un compuesto como se describe en el presente documento o un enantiómero, diastereómero, racemato o tautómero del mismo. El experto habitual en la materia apreciará que puede formarse una diversidad de solvatos y/o hidratos.

El experto habitual en la materia apreciará que la expresión "o un enantiómero, diastereómero, racemato o tautómero del mismo, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del compuesto, enantiómero, diastereómero, racemato o tautómero" incluye compuestos en forma de sales, solvatos, hidratos de los compuestos base (incluyendo sus enantiómeros, diastereómeros, racematos o tautómeros). Pero en determinadas realizaciones como se han descrito anteriormente, el compuesto no está en forma de una sal, solvato o hidrato.

30 **Aplicaciones terapéuticas**

Los compuestos de la presente invención tienen afinidad por al menos un receptor cannabinoide (por ejemplo, CB1, CB2, 5HT1A, 5HT2A, GPR18, GPR55, GPR119, TRPV1, TPRV2, PPAR (tal como PPAR γ) o un receptor μ -opioide). Por lo tanto, los compuestos se unen y/o interactúan con un receptor cannabinoide.

En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden tener afinidad por uno o ambos de entre el receptor CB1 y el receptor CB2. En una realización particular, los compuestos de la presente invención pueden tener afinidad por el receptor CB1, pero no por el receptor CB2. En una realización particular, los compuestos de la presente invención pueden tener afinidad por el receptor CB2, pero no por el receptor CB1.

En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden presentar selectividad por un receptor frente a otro. Como se usa en el presente documento, por "selectividad" se entiende que un compuesto se une, interactúa con o modula preferentemente un receptor frente a otro. En una realización, un compuesto es selectivo para un receptor frente a otro si su afinidad por un receptor es al menos 1,25 veces, al menos 1,5 veces, al menos 2 veces, al menos 5 veces, al menos 10 veces, al menos 25 veces, al menos 50 veces o al menos 100 veces mayor para un receptor que para otro receptor. En una realización, la afinidad de un compuesto como se divulga en el presente documento por un receptor puede determinarse mediante un ensayo de unión competitiva de radioligando, tal como, por ejemplo, se describe en los ejemplos y ejemplos de referencia en el presente documento.

En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden tener afinidad por el receptor CB1, con selectividad por el receptor CB1 sobre el receptor CB2.

En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden tener afinidad por el receptor CB2, con selectividad por el receptor CB2 sobre el receptor CB1.

En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden actuar como un agonista, un agonista parcial, un agonista indirecto, un antagonista, un agonista inverso, un agonista neutro o un modulador alostérico de al menos un receptor cannabinoide (por ejemplo, CB1, CB2, 5HT1 A, 5HT2A, GPR18, GPR55, GPR119, TRPV1, TPRV2, PPAR (tal como PPAR γ) o un receptor μ -opioide). En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden actuar como un agonista, un agonista parcial, un agonista indirecto, antagonista, agonista inverso, agonista neutro o modulador alostérico del receptor CB1 y/o CB2. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden actuar como un agonista del receptor CB1 y/o CB2. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden actuar como un antagonista del receptor CB1 y/o CB2. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden actuar como un agonista indirecto del receptor 5HT1A.

Como se divulga en el presente documento, pero sin formar parte de la invención reivindicada, los compuestos pueden

actuar como profármacos de un compuesto (por ejemplo, un metabolito) que funciona como un agonista, un agonista parcial, un agonista indirecto, un antagonista, un agonista inverso o un agonista neutro de al menos uno de los receptores cannabinoides (por ejemplo, CB1, CB2, 5HT1 A, 5HT2A, GPR18, GPR55, GPR119, TRPV1, TPRV2, PPAR (por ejemplo, PPAR γ) o un receptor μ -opioides).

5 En el presente documento también se divulga, pero sin formar parte de la invención reivindicada, un compuesto como se divulga en el presente documento para su uso como sustancia terapéuticamente activa o como profármaco de una sustancia terapéuticamente activa.

10 En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto como se divulga en el presente documento para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad asociada a un receptor cannabinoide (por ejemplo, CB1, CB2, 5HT1A, 5HT2A, GPR18, GPR55, GPR119, TRPV1, TPRV2, PPAR (por ejemplo, PPAR γ) o un receptor μ -opioides). En la presente invención, "enfermedad asociada a un cannabinoide" se refiere a una enfermedad, trastorno o afección que puede tratarse o prevenirse actuando sobre un receptor cannabinoide (por ejemplo, CB1, CB2, 5HT1A, 5HT2A, GPR18, GPR55, GPR119, TRPV1, TPRV2, PPAR (por ejemplo, PPAR γ) o un receptor μ -opioides). En una realización, los compuestos de la presente invención pueden tratar o prevenir la afección actuando como un agonista, agonista parcial, antagonista, agonista inverso, agonista neutro o un modulador alostérico del receptor cannabinoide. En realizaciones seleccionadas, el receptor cannabinoide es CB1 o CB2.

20 En el presente documento se divulga, pero sin formar parte de la invención reivindicada, el uso de un compuesto como se divulga en el presente documento para modular selectivamente la actividad de un receptor frente a otro receptor. Al menos uno de los receptores puede ser un receptor cannabinoide. Como alternativa, ambos receptores puede ser un receptor cannabinoide. En algunos casos, los receptores son CB1 y CB2. En el presente documento también se divulga el uso de un compuesto como se divulga en el presente documento para modular selectivamente la actividad de un receptor CB1 o CB2.

Como se usa en el presente documento, por "modular selectivamente" se entiende la capacidad de los compuestos de provocar cualquier cambio en la actividad del receptor. En algunos casos, "modular selectivamente" significa estimular o inhibir la actividad del receptor, ya sea directa o indirectamente.

30 En el presente documento se divulgan, pero sin formar parte de la invención reivindicada, métodos de tratamiento o prevención de una enfermedad, tal como una enfermedad asociada a un receptor cannabinoide (por ejemplo, CB1 y/o CB2). Estos métodos incluyen administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos como se describen en el presente documento (por ejemplo, compuestos de fórmula (I)) o una composición farmacéutica como se describe en el presente documento.

40 Las enfermedades que han de tratarse pueden incluir, pero sin limitación, TDAH/TDA, trastorno por consumo de alcohol, asma alérgica, ELA, enfermedad de Alzheimer, anorexia (por ejemplo, caquexia relacionada con el VIH), trastornos de ansiedad (por ejemplo, trastorno de ansiedad social, fobia específica, ansiedad ante exámenes, trastorno de ansiedad generalizada), artritis, aterosclerosis, autismo, trastorno bipolar, quemaduras, cáncer, dolor oncológico, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, polineuropatías desmielinizantes inflamatorias crónicas, nefropatía crónica por aloinjerto, trastorno por consumo de cocaína, síndrome de dolor regional complejo, insuficiencia cardíaca congestiva, depresión, fibromialgia, síndrome del cromosoma X frágil/STAXF, demencias frontotemporales (variante conductual), gingivitis, pirexia, glaucoma, glioblastoma, glomerulonefropatía, enfermedad de Huntington, cicatrices hipertróficas, EII/SII, inflamación, miopatías inflamatorias, isquemia, fibrosis renal, queloides, leucodistrofias, fibrosis hepática, cirrosis hepática, fibrosis pulmonar, migraña, esclerosis múltiple, infarto de miocardio, náuseas (por ejemplo, NVIQ, cinetosis), dolor neuropático (por ejemplo, neuralgia postherpética, neuropatía diabética dolorosa), trastorno por pesadillas, enfermedad del hígado graso no alcohólico, obesidad, trastorno obsesivo compulsivo, ahorro de opiáceos, trastorno por consumo de opiáceos, osteoartritis, osteoporosis, dolor (por ejemplo, dolor agudo o crónico), enfermedad de Parkinson, síndrome postconmoción cerebral/traumatismo craneoencefálico, psicosis/esquizofrenia, TEPT, regulación de la masa ósea, trastorno conductual del sueño por MOR, lesión por reperfusión, síndrome de Rett, artritis reumatoide, afecciones cutáneas (por ejemplo, acné, artritis psoriásica), trastornos del sueño (por ejemplo, insomnio, SPI), ataxias espinocerebelosas, fibrosis sistémica, esclerosis sistémica, lesión térmica, trastorno por consumo de tabaco/dependencia de la nicotina, síndrome de Tourette, tumores y neuralgia del trigémino.

55 Los compuestos y composiciones como se describen en el presente documento también pueden administrarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos secundarios. Por lo tanto, en determinadas realizaciones, el tratamiento también incluye administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de la invención como se describen en el presente documento o una composición farmacéutica de la invención como se describe en el presente documento y uno o más agentes terapéuticos secundarios. Los ejemplos de agentes terapéuticos secundarios adecuados incluyen, pero sin limitación, temozolomida, camptotecina, doxorubicina, daunorubicina, vincristina, paclitaxel, neocarzinostatina, caliqueamicina, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, satraplatino, picoplatino, lurtotecán, anamicina, docetaxel, tamoxifeno, epirubicina, metotrexato, vinblastina, vincristina, topotecán, prednisona, prednisolona, cloroquina, hidroxicloroquina, inhibidores de la autofagia, abt-737, leucovorina, psilocibina, psilocina, psiloacetina, netupitant, palonosetrón, aprepitant, 3,4-metilendioxitetanfetamina, nicotina, ketamina, sales de litio (por ejemplo, citrato de litio), ácido

valproico, bevacizumab, bortezomib, fluorouracilo, gemcitabina, irinotecán, oxaliplatino, adalimumab, azatioprina, infliximab, citalopram, mirtazapina, sertralina, esketamina, fluoxetina, paroxetina, venlafaxina, fenfluramina, vigabatrina, bupropión, atomoxetina, memantina, clobazam, estiripentol, ciclosporina, tacrolimus, metilprednisolona, acetato de megestrol, biguanidas (por ejemplo, metformina), sulfonil ureas (por ejemplo, glipizida, tolbutamida), gabapentina, baclofeno, clonazepam, dantroleno, diazepam, tizanidina, buprenorfina, naltrexona, opiáceos (por ejemplo, codeína, oxicodona, morfina), amisulprida, aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona, clonidina, lomazenil, benzodiazepina, benzamida, dexametasona, gemcitabina y palmitoiletanolamida. Cuando se administran en forma de una combinación, los compuestos y las composiciones como se describen en el presente documento y los agentes terapéuticos secundarios pueden formularse como composiciones separadas que se proporcionan simultánea o secuencialmente, o los agentes terapéuticos pueden proporcionarse como una composición única. El agente terapéutico secundario puede administrarse en una cantidad inferior a su concentración inhibitoria semimáxima (CI₅₀) establecida. Por ejemplo, el agente terapéutico secundario puede administrarse en una cantidad inferior al 1 % de, por ejemplo, inferior al 10 %, o inferior al 25 %, o inferior al 50 %, o inferior al 75 %, o incluso inferior al 90 % de la concentración inhibitoria (CI₅₀).

Profármacos

Un compuesto como se describe en el presente documento puede ser en sí mismo un profármaco o puede modificarse adicionalmente para proporcionar un profármaco. Los profármacos no son parte de la invención reivindicada.

Los profármacos pueden producirse, por ejemplo, reemplazando grupos funcionales apropiadas presentes en los compuestos divulgados en el presente documento, tales como, por ejemplo, cualquiera de los compuestos descritos con referencia a las fórmulas (I) y (Ia)-(If) y las fórmulas 1-272 anteriores, con determinados restos conocidos por los expertos en la materia como "pro-restos", como se describen, por ejemplo, en *Design of Prodrugs* de H. Bundgaard (Elsevier, 1985) y Y. M. Choi-Sledeski y C.G. Wermuth, *Designing Prodrugs and Bioprecursors in Practice of Medicinal Chemistry*, (Cuarta edición), Capítulo 28, 657-696 (Elsevier, 2015).

Un profármaco de acuerdo con la presente divulgación puede ser (a) un derivado de éster o amida de un ácido carboxílico en un compuesto divulgado en el presente documento; (b) un derivado de éster, carbonato, carbamato, acetal, aminal, fosfato o éter de un grupo hidroxilo en un compuesto divulgado en el presente documento; (c) un derivado de amida, imina, carbamato o amina de un grupo amino en un compuesto divulgado en el presente documento; (d) un derivado oxima o imina de un grupo carbonilo en un compuesto divulgado en el presente documento; o (e) un grupo metilo, alcohol primario o aldehído que puede oxidarse metabólicamente a un ácido carboxílico en un compuesto divulgado en el presente documento.

Determinados compuestos divulgados en el presente documento, tales como, por ejemplo, cualquiera de los compuestos descritos con referencia a las fórmulas (I) y (Ia)-(If) y las fórmulas 1-272 anteriores, pueden actuar como profármacos. En algunos casos, un compuesto divulgado en el presente documento, tal como, por ejemplo, cualquiera de los compuestos descritos con referencia a las fórmulas (I) y (Ia)-(If) y las fórmulas 1-272 anteriores, puede actuar como profármaco de un cannabinoide, tales como, por ejemplo, un cannabinoide natural (por ejemplo, CBD o CBDA).

Se toma que la referencia a los compuestos divulgados en el presente documento incluyen los propios compuestos y profármacos de los mismos. La presente divulgación incluye dichos compuestos profármacos, así como cualesquiera sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos profármacos, y/o cualesquier solvatos, hidratos, enantiómeros, diastereómeros, racematos o tautómeros de dichos compuestos profármacos y sus sales. Los profármacos no son parte de la invención reivindicada.

Un compuesto profármaco como se divulga en el presente documento, pero que no forma parte de la invención reivindicada, pueden presentar una farmacocinética (PK) mejorada, una biodistribución mejorada y/o capacidades de formulación mejoradas (por ejemplo, estabilidad en la formulación). Por ejemplo, estas características pueden mejorarse con respecto a los cannabinoides naturales (por ejemplo, CBD o CBDA).

Un compuesto profármaco como se divulga en el presente documento, pero que no forma parte de la invención reivindicada, puede presentar una actividad biológica única o mejorada. Por ejemplo, estas características pueden ser únicas o mejoradas con respecto a los cannabinoides naturales (por ejemplo, CBD o CBDA).

Composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas

Un compuesto como se describe en el presente documento puede proporcionarse útilmente en forma de composición farmacéutica. Dichas composiciones incluyen el compuesto como se describe en el presente documento, junto con un excipiente, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos pueden formularse en la composición farmacéutica por sí solos, o en forma de un hidrato, solvato o sal farmacéuticamente aceptable, como se ha descrito previamente. Normalmente, dichas sales son más solubles en soluciones acuosas que los correspondientes ácidos y bases libres, pero también pueden formarse sales de menor solubilidad que los correspondientes ácidos y bases libres.

La composición farmacéutica puede ser, por ejemplo, en forma de un comprimido, una cápsula o una formulación parenteral, pero el experto habitual en la materia apreciará que el compuesto puede proporcionarse en una amplia diversidad de composiciones farmacéuticas.

5 Los compuestos pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, por vía tópica, por vía parenteral, por inhalación o pulverización o por vía rectal en formulaciones unitarias que contengan uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. El término parenteral, como se usa en el presente documento, incluye técnicas de inyección o infusión percutáneas, subcutáneas, intravasculares (por ejemplo, intravenosas), intramusculares o intratecales y similares. Puede proporcionarse un medicamento que incluya un compuesto, por ejemplo, en cualquiera de las formulaciones y formas farmacéuticas descritas en el presente documento.

10 Las composiciones farmacéuticas pueden fabricarse usando los compuestos divulgados en el presente documento. Una composición farmacéutica incluye un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, y un compuesto como se ha descrito anteriormente con referencia a cualquiera de las fórmulas estructurales.

15 En las composiciones farmacéuticas que se divulgan en el presente documento, uno o más compuestos de la invención están presentes en asociación con uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables, y, si se desea, otros principios activos. Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la invención pueden estar en una forma adecuada para su uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas o jarabes o elixires.

20 Las composiciones destinadas a su uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método adecuado para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y palatables. Los comprimidos contienen el principio activo en una mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregación, por ejemplo, almidón de maíz o ácido alginico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas. En algunos casos, dichos recubrimientos pueden prepararse mediante técnicas adecuadas para retrasar la disgregación y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de este modo una acción sostenida durante un período de tiempo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

25 Las formulaciones para su uso oral también pueden presentarse en forma de cápsulas de gelatina dura, en donde el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o en forma de cápsulas de gelatina blanda, en donde el principio activo se mezcla con agua o con un medio oleaginoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

30 Las formulaciones para su uso oral también pueden presentarse en forma de pastillas para chupar.

35 Las formulaciones para su uso oral también pueden presentarse en forma de bebidas o comestibles. Por ejemplo, los compuestos pueden presentarse en formulaciones solubles en agua tales como las divulgadas en el documento PCT/CA2019/051698, que comprende un emulsionante y un tensioactivo portador a base de glicerina. En otros casos, los compuestos pueden presentarse en composiciones tales como las divulgadas en el documento PCT/CA2019/051704, que comprenden inulina y pectina.

40 Las suspensiones acuosas contienen los principios activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes pueden ser agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidropropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes tales como un fosfátido de origen natural, por ejemplo, lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de sorbitol polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán polietileno. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

45 Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo los principios activos en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina

líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes y agentes aromatizantes para proporcionar preparaciones orales palatables. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico.

5 Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en premezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes, humectantes o de suspensión adecuados se ejemplifican, por ejemplo, por aquellos ya mencionados anteriormente. También puede haber presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

15 Las composiciones farmacéuticas también pueden presentarse en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal o un aceite mineral o mezclas de éstos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo, goma arábiga o goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo, soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, anhídridos, por ejemplo, monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietileno. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

20 El portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable puede no ser agua. Como alternativa, el agua puede comprender menos del 50 % de la composición. Las composiciones con menos del 50% de agua pueden tener al menos el 1 %, 2 %, 3 %, 4 % o 5 % de agua. En otros casos, el contenido de agua puede estar presente en la composición en una cantidad traza.

25 El portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable puede no ser alcohol. Como alternativa, el alcohol puede comprender menos del 50 % de la composición. Las composiciones que comprenden menos del 50 % de alcohol pueden tener al menos el 1 %, 2 %, 3 %, 4 % o 5 % de alcohol. En otros casos, el contenido de alcohol puede estar presente en la composición en una cantidad traza.

30 Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol, glucosa o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, agentes aromatizantes y colorantes. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable por vía parenteral, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, pueden emplearse aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite no volátil suave, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico son útiles en la preparación de inyectables.

45 Los compuestos también pueden administrarse en forma de supositorios, por ejemplo, para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el compuesto con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperaturas ordinarias, pero líquido a la temperatura rectal y que, por lo tanto, se derrita en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles.

50 Los compuestos también pueden administrarse por vía parenteral en un medio estéril. El fármaco, dependiendo del vehículo y de la concentración utilizada, puede suspenderse o disolverse en el vehículo. Ventajosamente, pueden disolverse adyuvantes tales como anestésicos locales, conservantes y agentes tamponantes en el vehículo.

55 Las composiciones pueden formularse en una forma farmacéutica unitaria del principio activo. La expresión "formas farmacéuticas unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

60 El compuesto puede ser eficaz en un amplio intervalo de dosis y generalmente se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto realmente administrada por lo general será determinada por un médico, de acuerdo con las circunstancias pertinentes, incluyendo la afección que ha de tratarse o prevenirse, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

65 Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición sólida de preformulación que contiene una mezcla homogénea de un compuesto descrito en el presente documento. Al referirse a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el principio activo se dispersa normalmente de manera uniforme en toda la composición, de manera que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas farmacéuticas unitarias igualmente eficaces tales como

comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida después se subdivide en formas farmacéuticas unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen, por ejemplo, de 0,1 a aproximadamente 500 mg del principio activo de un compuesto descrito en el presente documento.

5 Los comprimidos o píldoras pueden recubrirse o combinarse de otro modo para proporcionar una forma farmacéutica que proporcione la ventaja de la acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interna y uno de dosificación externa, estando este último en forma de envuelta sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir a la disgregación en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase en su liberación. Puede usarse una diversidad de materiales para dichas capas o recubrimientos entéricos, incluyendo dichos materiales una serie de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

15 La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que se esté administrando, el fin de la administración, tal como profilaxis o terapia, del estado del paciente, de la forma de administración y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones pueden administrarse a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis eficaces dependerán de la enfermedad que se esté tratando o previniendo, así como del criterio del médico especialista, dependiendo de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, el peso y el estado general del paciente, y similares.

25 Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en forma de composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales o pueden esterilizarse por filtración. Las soluciones acuosas pueden envasarse para su uso tal cual, o liofilizarse, combinándose la preparación liofilizada con un portador acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones de compuestos estará normalmente entre 3 y 11, más preferentemente será de 5 a 9 y mucho más preferentemente de 7 a 8. Se entenderá que el uso de algunos de los excipientes, portadores o estabilizantes anteriores dará como resultado la formación de sales farmacéuticas.

30 La dosificación terapéutica de los compuestos puede variar de acuerdo con, por ejemplo, el uso particular para el que se realiza el tratamiento, la forma de administración del compuesto, la salud y el estado del paciente, y el criterio del médico que prescribe. La proporción o concentración de un compuesto descrito en el presente documento en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de una serie de factores que incluyen dosificación, las características químicas (por ejemplo, hidrofobia) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento pueden proporcionarse en una solución tampón acuosa fisiológica que contiene de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10 % p/v del compuesto para su administración parenteral. Algunos intervalos de dosis típicos son de aproximadamente 1 pg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal al día. En algunos casos, el intervalo de dosis puede ser de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día. Es probable que la dosis dependa de variables tales como el tipo y grado de progresión de la enfermedad o trastorno, del estado de salud general del paciente en particular, de la efectividad biológica relativa del compuesto seleccionado, de la formulación del excipiente y de su vía de administración. Las dosis eficaces pueden extrapolarse a partir de las curvas dosis-respuesta obtenidas de sistemas de ensayo *in vitro* o con modelos animales.

45 Los compuestos descritos en el presente documento también pueden formularse en combinación con uno o más principios activos adicionales que pueden incluir cualquier agente farmacéutico tales como agentes antivíricos, vacunas, anticuerpos, potenciadores inmunitarios, supresores inmunitarios, agentes antiinflamatorios y similares.

50 El experto habitual en la materia formulará un compuesto como se describe en formulaciones farmacéuticas en el presente documento. Por ejemplo, basándose en las propiedades fisicoquímicas del compuesto, la cantidad del compuesto necesaria para una cantidad terapéuticamente eficaz y la vía de administración deseada.

Definiciones

55 Los términos utilizados en el presente documento pueden ir precedidos y/o seguidos de un guion sencillo, "-", o un guion doble, "=", para indicar el orden de enlace del enlace entre el sustituyente nombrado y su resto precursor; un guion sencillo indica un enlace sencillo y un guion doble indica un enlace doble o un par de enlaces sencillos en el caso de un sustituyente espiro. En ausencia de un guion sencillo o doble, se entiende que se forma un enlace sencillo entre el sustituyente y su resto precursor; adicionalmente, los sustituyentes deben leerse "de izquierda a derecha" con referencia a la estructura química mencionada, a menos que un guion indique otra cosa. Por ejemplo, arilalquilo, arilalquil- y -alquilaril- indican el mismo grupo funcional.

65 Por razones de simplicidad, los restos químicos se definen y se mencionan principalmente como restos químicos univalentes (por ejemplo, alquilo, arilo, etc.). No obstante, dichos términos se usan también para designar restos multivalentes correspondientes en las circunstancias estructurales apropiadas claras para los expertos en la técnica. Por ejemplo, aunque un resto "alquilo" puede referirse a un radical monovalente (por ejemplo, CH₃-CH₂-), en algunas circunstancias un resto de unión bivalente puede ser "alquilo", en cuyo caso, los expertos en la materia comprenderán

que el alquilo es un radical divalente (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$), que equivale al término "alquilenilo". (Del mismo modo, en circunstancias en las que se requiere un resto divalente y se indica que es "arilo", los expertos en la materia entenderán que el término "arilo" se refiere al resto divalente correspondiente, arileno). Se entiende que todos los átomos tienen su número normal de valencias para la formación de enlaces (es decir, 4 para el carbono, 3 para el N, 2 para el O y 2, 4 o 6 para el S, dependiendo del estado de oxidación del S). Los nitrógenos de los compuestos divulgados en el presente documento pueden ser hipervalentes, por ejemplo, un *N*-óxido o una sal de amonio tetrasustituido. En ocasiones un resto puede definirse, por ejemplo, como $-\text{B}(\text{A})_a$, en donde *a* es 0 o 1. En dichos casos, cuando *a* es 0 el resto es -B y cuando *a* es 1 el resto es -B-A.

10 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" incluye un hidrocarburo saturado que tiene un número determinado de átomos de carbono, tal como de 1 a 10 carbonos (es decir, inclusive 1 y 10), de 1 a 8 carbonos, de 1 a 6 carbonos, de 1 a 3 carbonos, o 1,2, 3, 4, 5 o 6. El grupo alquilo puede ser lineal o ramificado y, dependiendo de su contexto, puede ser un radical monovalente o un radical divalente (es decir, un grupo alquilenilo). Por ejemplo, el resto " $-(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6)\text{-O}-$ " significa conexión de un oxígeno a través de un puente de alquilenilo que tiene de 1 a 6 carbonos y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ representa restos metilo, etilo o propilo. Los ejemplos de "alquilo" incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso, sec y terc-butilo, pentilo y hexilo.

20 El término "alcoxi" representa un grupo alquilo de número indicado de átomos de carbono unido al resto molecular precursor a través de un puente de oxígeno, tal como alquil-O- en el que el término "alquilo" tiene la definición proporcionada anteriormente. Los ejemplos de "alcoxi" incluyen, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi e isopropoxi.

25 El término "alquenilo", como se usa en el presente documento, representa un hidrocarburo insaturado que tiene un número determinado de átomos de carbono, tal como de 2 a 10 carbonos (es decir, inclusive 2 y 10), de 2 a 8 carbonos, de 2 a 6 carbonos, o 2, 3, 4, 5 o 6, a menos que se indique otra cosa, y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. El grupo alquenilo puede ser lineal o ramificado y, dependiendo de su contexto, puede ser un radical monovalente o un radical divalente (es decir, un grupo alquenileno). Por ejemplo, el resto " $-(\text{alquenil } \text{C}_2\text{-C}_6)\text{-O}-$ " significa conexión de un oxígeno a través de un puente de alquenileno que tiene de 2 a 6 carbonos. Los ejemplos representativos de alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo, 3-decenilo y 3,7-dimetilocta-2,6-dienilo.

30 El término "alquinilo", como se usa en el presente documento, representa un hidrocarburo insaturado que tiene un número determinado de átomos de carbono, tal como de 2 a 10 carbonos (es decir, inclusive 2 y 10), de 2 a 8 carbonos, de 2 a 6 carbonos, o 2, 3, 4, 5 o 6, a menos que se indique otra cosa, y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. El grupo alquinilo puede ser lineal o ramificado y, dependiendo de su contexto, puede ser un radical monovalente o un radical divalente (es decir, un grupo alquinileno). Por ejemplo, el resto " $-(\text{alquinil } \text{C}_2\text{-C}_6)\text{-O}-$ " significa conexión de un oxígeno a través de un puente de alquinileno que tiene de 2 a 6 carbonos. Los ejemplos representativos de alquinilo incluyen, pero sin limitación, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo y 1-butinilo.

40 El término "arilo" representa un sistema de anillos aromático que tiene un único anillo (por ejemplo, fenilo) que está opcionalmente condensado con otros anillos hidrocarbonados aromáticos o anillos de heterociclo o hidrocarbonados no aromáticos. "Arilo" incluye sistemas de anillos que tienen múltiples anillos condensados y en los que al menos uno es carbocíclico y aromático, (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, naftilo). Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, indanilo, indenilo, dihidronaftilo, fluorenilo, tetralinilo y 6,7,8,9-tetrahidro-5/7-benzo[a]cicloheptenilo. "Arilo" también incluye los sistemas de anillos que tienen un primer anillo carbocíclico y aromático condensado con un heterociclo no aromático, por ejemplo, 1H-2,3-dihidrobenzofuranilo y tetrahidroisoquinolinilo. Los grupos arilo en el presente documento están sin sustituir o, cuando se especifican como "opcionalmente sustituidos", pueden estar sustituidos, a menos que se indique otra cosa, en una o más posiciones sustituibles con diversos grupos como se indica.

50 Los términos "halógeno" o "halo" indican flúor, cloro, bromo y yodo. En determinadas realizaciones de todas y cada una de las realizaciones como se describen de otro modo en el presente documento, el término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor o cloro. En determinadas realizaciones de todas y cada una de las realizaciones descritas en el presente documento, el término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor. El término "fluoroalquilo" indica un grupo alquilo (es decir, como se describe de otra manera en el presente documento) que está sustituido con al menos un flúor. 55 "Fluoroalquilo" incluye grupos alquilo sustituidos con múltiples flúor, tales como grupos perfluoroalquilo. Los ejemplos de grupos fluoroalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoroprop-2-ilo y 2,2,3,3,3-pentafluoroprop-1-ilo.

60 El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos aromático que contiene al menos un heteroátomo aromático seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre en un anillo aromático. Más habitualmente, los grupos heteroarilo tendrán 1,2, 3 o 4 heteroátomos. El heteroarilo puede estar condensado con uno o más anillos no aromáticos, por ejemplo, anillos de cicloalquilo o heterocicloalquilo, en donde en el presente documento se describen los anillos de cicloalquilo y heterocicloalquilo. En una realización de los presentes compuestos el grupo heteroarilo está unido al resto de la estructura a través de un átomo en un anillo aromático del grupo heteroarilo. En otra realización, el grupo heteroarilo 65 está unido al resto de la estructura a través de un átomo de anillo no aromático. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, benzotienilo, indolilo, indolinilo, piridazinilo, pirazinilo, isoindolilo,

isoquinolilo, quinazolínilo, quinoxalínilo, ftalazinilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, indolizínilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, benzo[1,4]oxazinilo, triazolilo, tetrazolilo, isotiazolilo, naftiridinilo, isocromanilo, cromanilo, isoindolinilo, isobenzotienilo, benzoxazolilo, piridopiridinilo, purinilo, benzodioxolilo, triazinilo, pteridinilo, benzotiazolilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, bencisoxazinilo, benzoxazinilo, benzopirranilo, benzotipirranilo, cromonilo, cromanonilo, *N*-óxido de piridinilo, isoindolinonilo, benzodioxanilo, benzoxazolinonilo, *N*-óxido de pirrolilo, *N*-óxido de pirimidinilo, *N*-óxido de piridazinilo, *N*-óxido de pirazinilo, *N*-óxido de quinolinilo, *N*-óxido de indolilo, *N*-óxido de indolinilo, *N*-óxido de isoquinolilo, *N*-óxido de quinazolínilo, *N*-óxido de quinoxalínilo, *N*-óxido de ftalazinilo, *N*-óxido de imidazolilo, *N*-óxido de isoxazolilo, *N*-óxido de oxazolilo, *N*-óxido de tiazolilo, *N*-óxido de indolizínilo, *N*-óxido de indazolilo, *N*-óxido de benzotiazolilo, *N*-óxido de bencimidazolilo, *N*-óxido de pirrolilo, *N*-óxido de oxadiazolilo, *N*-óxido de tiadiazolilo, *N*-óxido de triazolilo, *N*-óxido de tetrazolilo, *S*-óxido de benzotipirranilo, *S*,*S*-dióxido de benzotipirranilo. Los grupos heteroarilo preferidos incluyen piridilo, pirimidilo, quinolinilo, indolilo, pirrolilo, furanilo, tienilo e imidazolilo, pirazolilo, indazolilo, tiazolilo y benzotiazolilo. En determinadas realizaciones, cada heteroarilo se selecciona de piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isotiazolilo, *N*-óxido de piridinilo, *N*-óxido de pirrolilo, *N*-óxido de pirimidinilo, *N*-óxido de piridazinilo, *N*-óxido de pirazinilo, *N*-óxido de imidazolilo, *N*-óxido de isoxazolilo, *N*-óxido de oxazolilo, *N*-óxido de tiazolilo, *N*-óxido de pirrolilo, *N*-óxido de oxadiazolilo, *N*-óxido de tiadiazolilo, *N*-óxido de triazolilo y *N*-óxido de tetrazolilo. Los grupos heteroarilo preferidos incluyen piridilo, pirimidilo, quinolinilo, indolilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, indazolilo, tiazolilo y benzotiazolilo. Los grupos heteroarilo en el presente documento están sin sustituir o, cuando se especifican como "opcionalmente sustituidos", pueden estar sustituidos, a menos que se indique otra cosa, en una o más posiciones sustituibles con diversos grupos, como se indica.

El término "heterocicloalquilo" se refiere a un anillo o sistema de anillos no aromático que contiene al menos un heteroátomo que preferentemente se selecciona de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho heteroátomo está en un anillo no aromático. El heterocicloalquilo puede tener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos. El heterocicloalquilo puede ser saturado (es decir, un heterocicloalquilo) o parcialmente insaturado (es decir, un heterocicloalqueno). El heterocicloalquilo incluye grupos monocíclicos de tres a ocho átomos de anillo, así como sistemas de anillos bicíclicos y policíclicos, incluyendo sistemas con puente y condensados, en donde cada anillo incluye de tres a ocho átomos anulares. El anillo de heterocicloalquilo está opcionalmente condensado con otros anillos heterocicloalquilo y/o anillos hidrocarbonados no aromáticos. En determinadas realizaciones, los grupos heterocicloalquilo tienen de 3 a 7 miembros en un único anillo. En otras realizaciones, los grupos heterocicloalquilo tienen 5 o 6 miembros en un único anillo. En algunas realizaciones, los grupos heterocicloalquilo tienen 3, 4, 5, 6 o 7 miembros en un único anillo. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen, por ejemplo, azabicyclo[2.2.2]octilo (en cada caso también "quinuclidinilo" o un derivado de quinuclidina), azabicyclo[3.2.1]octilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, *S*-óxido de tiomorfolinilo, *S*,*S*-dióxido de tiomorfolinilo, 2-oxazolidonilo, piperazinilo, homopiperazinilo, piperazinonilo, pirrolidinilo, azepanilo, azetidínilo, pirrolínilo, tetrahidropirranilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, 3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-ilo, isoindolindionilo, homopiperidinilo, homomorfolinilo, homotiomorfolinilo, *S*,*S*-dióxido de homotiomorfolinilo, oxazolidonilo, dihidropirazolilo, dihidropirrolilo, dihidropirazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidrofurilo, dihidropirranilo, imidazolidonilo, *S*-óxido de tetrahidrotienilo, *S*,*S*-dióxido de tetrahidrotienilo y *S*-óxido de homotiomorfolinilo. Los grupos heterocicloalquilo especialmente deseables incluyen morfolinilo, 3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-ilo, tetrahidropirranilo, piperidinilo, azabicyclo[2.2.2]octilo, γ -butirolactonilo (es decir, un tetrahidrofuranilo oxo-sustituido), γ -butirolactamilo (es decir, una pirrolidina oxo-sustituida), pirrolidinilo, piperazinilo, azepanilo, azetidínilo, tiomorfolinilo, *S*,*S*-dióxido de tiomorfolinilo, 2-oxazolidonilo, imidazolidonilo, isoindolindionilo, piperazinonilo. Los grupos heterocicloalquilo en el presente documento están sin sustituir o, cuando se especifican como "opcionalmente sustituidos", pueden estar sustituidos, a menos que se indique otra cosa, en una o más posiciones sustituibles con diversos grupos, como se indica.

El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo o sistema de anillos carbocíclico no aromático, que puede ser saturado (es decir, un cicloalquilo) o parcialmente insaturado (es decir, un cicloalqueno). El anillo de cicloalquilo puede estar opcionalmente condensado o unido de otro modo (por ejemplo, sistemas con puente) a otros anillos de cicloalquilo. Determinados ejemplos de grupos cicloalquilo tienen de 3 a 7 miembros en un único anillo, tales como que tienen 5 o 6 miembros en un único anillo. En algunas realizaciones, los grupos cicloalquilo tienen 3, 4, 5, 6 o 7 miembros en un único anillo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, por ejemplo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, tetrahidronaftilo y bicyclo[2.2.1]heptano. Los grupos cicloalquilo en el presente documento están sin sustituir o, cuando se especifican como "opcionalmente sustituidos", pueden estar sustituidos en una o más posiciones sustituibles con diversos grupos, como se indica.

La expresión "sistema de anillos" abarca monociclos, así como policiclos condensados y/o con puente.

El término "amino" significa el grupo amino primario, el grupo amino secundario o el grupo amino terciario, según dicte el contexto.

El término "carbonilo" se refiere al grupo -C(O)-.

Los términos "hidroxi" e "hidroxilo" hacen referencia al grupo -OH.

El término "oxo" significa un oxígeno doblemente unido, en ocasiones designado como =O o, por ejemplo, al describir un carbonilo "C(O)" puede usarse para mostrar un carbono sustituido con oxo.

El término "oxi" significa el grupo -O-.

El término "sulfonilo" significa el grupo -SO₂-.

El término "sustituido" cuando se usa para modificar un grupo o radical especificado, significa que uno o más átomos de hidrógeno del grupo o radical especificado se reemplazan, cada uno independientemente del otro, por el mismo o diferentes grupos sustituyentes como se definen a continuación, a menos que se especifique otra cosa.

Como se usa en el presente documento, el término "metabolito" significa un compuesto resultante del metabolismo de un compuesto, incluyendo de cualquiera de los compuestos descritos con referencia a las fórmulas (I) y (Ia)-(If) y las fórmulas 1-272 anteriores. El metabolito puede ser un metabolito activo, es decir, un compuesto fisiológicamente activo. Como alternativa, el metabolito puede ser un compuesto activo obtenido a partir del metabolismo de un profármaco como se describe en el presente documento.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a un compuesto, sustancia o composición que es generalmente seguro, no tóxico y biológicamente aceptable.

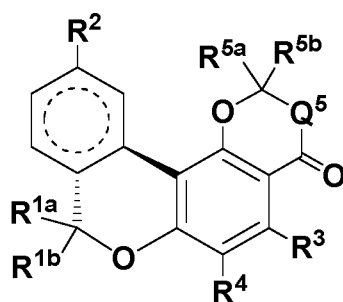
Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de adición tanto de ácido como de base farmacéuticamente aceptables. Sin limitación, dichas sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos tales como clorhídrico, fosfórico, bromhídrico, sulfúrico, sulfínico, fórmico, toluenosulfónico, metanosulfónico, nítrico, benzoico, cítrico, tartárico, maleico, yodhídrico, alcanoico, tal como acético, HOOC-(CH₂)_n-COOH donde n es 0-4 y similares. Las sales de adición de base farmacéuticas no tóxicas incluyen, sin limitación, sales de bases tales como sodio, potasio, calcio, amonio y similares. Los expertos en la materia reconocerán una amplia diversidad de sales de adición farmacéuticamente aceptables no tóxicas.

Un experto habitual en la materia de la química médica también apreciará que las estructuras divulgadas pretenden incluir formas isotópicamente enriquecidas de los presentes compuestos. Como se usa en el presente documento, "isótopos" incluye aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferente número másico. Como saben los expertos en la materia, determinados átomos, tales como el hidrógeno, se presentan en diferentes formas isotópicas. Por ejemplo, el hidrógeno incluye tres formas isotópicas, protio, deuterio y tritio. Como será evidente para los expertos en la materia tras considerar los presentes compuestos, determinados compuestos pueden enriquecerse en una posición dada con un isótopo particular del átomo en esa posición. Por ejemplo, pueden sintetizarse compuestos que tienen un átomo de flúor en una forma enriquecida en el isótopo radiactivo de flúor ¹⁸F. Del mismo modo, los compuestos pueden estar enriquecidos en los isótopos pesados del hidrógeno: deuterio y tritio; y, del mismo modo, puede enriquecerse en un isótopo radiactivo del carbono, tal como ¹³C. Dichos compuestos de variantes isotópicas experimentan diferentes vías metabólicas y pueden ser útiles, por ejemplo, en el estudio de la vía de la ubiquitinación y su papel en las enfermedades. Por supuesto, en determinadas realizaciones, el compuesto tiene sustancialmente el mismo carácter isotópico que los materiales de origen natural.

Los compuestos pueden contener centros quirales, que pueden ser de configuración (R) o (S), o pueden comprender una mezcla de los mismos. En consecuencia, la presente invención también incluye estereoisómeros de los compuestos descritos en el presente documento, cuando corresponda, individualmente o mezclados en cualesquier proporciones. Los estereoisómeros pueden incluir, pero sin limitación, enantiómeros, diastereómeros, mezclas racémicas (racematos) y combinaciones de los mismos. Dichos estereoisómeros pueden prepararse y separarse usando técnicas convencionales, bien haciendo reaccionar materiales de partida enantioméricos, bien separando isómeros de compuestos.

Los isómeros pueden incluir además tautómeros e isómeros geométricos. Los ejemplos de isómeros geométricos incluyen, pero sin limitación, isómeros cis o isómeros trans a través de un doble enlace. Se contemplan otros isómeros entre los compuestos divulgados en el presente documento. Los isómeros pueden usarse en forma pura o mezclados con otros isómeros de los compuestos divulgados en el presente documento.

Un experto habitual en la materia química también apreciará que las estructuras divulgadas, a menos que se indique otra cosa, incluyen todos los posibles estereoisómeros de la molécula reivindicada, incluyendo mezclas de determinados estereoisómeros o de todos ellos. Sin embargo, los compuestos dibujados con determinada estereoquímica en uno o más estereocentros son indicativos de que los compuestos en esa realización particular tienen la estereoquímica indicada. Los compuestos y estereocentros dibujados con estereoquímica ambigua se refieren a cualquier estereoisómero o mezcla de los mismos, por ejemplo, una mezcla racémica de compuestos o un subconjunto purificado de estereoisómeros. En algunas realizaciones, los compuestos pueden tener una estereoquímica natural de tipo THC como se indica a continuación:



Como se usan en el presente documento, los términos "individuo", "paciente" o "sujeto", utilizados indistintamente, se refieren a cualquier animal, incluyendo mamíferos, y preferentemente seres humanos.

5

Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que desencadena la respuesta biológica o medicinal que se busca en una célula, tejido, sistema, animal, individuo o ser humano por un investigador, veterinario, médico u otro facultativo.

10

Una cantidad eficaz puede ser una cantidad adecuada para:

- (i) inhibir la progresión de la enfermedad;
- (ii) uso profiláctico, por ejemplo, prevenir o limitar el desarrollo de una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que pueda estar predispuesto o de otra manera en riesgo de padecer la enfermedad, afección o trastorno, pero que aún no experimenta ni muestra la patología o sintomatología de la enfermedad;
- (iii) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno;
- (iv) mejorar la patología a la que se hace referencia, por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, revertir o mejorar la patología y/o sintomatología) tal como disminuir la gravedad de la enfermedad; o (v) desencadenar el efecto biológico al que se hace referencia.

15

20

Como se usan en el presente documento, los términos "tratamiento" y "tratar" significan (i) aliviar la patología, afección o trastorno al que se hace referencia (o un síntoma del mismo), tal como, por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad, enfermedad o trastorno (es decir, revertir o mejorar la patología y/o sintomatología) tal como disminuir la gravedad de la enfermedad o síntoma de la misma, o inhibir la progresión de la enfermedad; o (ii) desencadenar el efecto biológico al que se hace referencia (por ejemplo, inducir la apoptosis o inhibir la síntesis de glutatión).

25

30

Como se usan en el presente documento, los términos "prevenir" o "evitar" significan impedir o retrasar total o parcialmente el inicio en un sujeto de una patología, afección o trastorno al que se hace referencia (o un síntoma del mismo).

35 Métodos de preparación

Hay disponibles muchas referencias generales que proporcionan esquemas de síntesis química comúnmente conocidos y condiciones útiles para sintetizar los compuestos divulgados (véase, por ejemplo, Smith y March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, Quinta edición, Wiley-Interscience, 2001; o Vogel, *A Textbook of Practical Organic Chemistry, Including Qualitative Organic Analysis*, Cuarta Edición, Nueva York: Longman, 1978).

40

Los compuestos como se describen en el presente documento pueden purificarse mediante cualquiera de los medios conocidos en la técnica, incluyendo medios cromatográficos, tales como HPLC, cromatografía preparativa en capa fina, cromatografía en columna ultrarrápida y cromatografía de intercambio iónico. Puede usarse cualquier fase estacionaria adecuada, incluyendo fases normales e inversas, así como resinas iónicas. Más normalmente, los compuestos divulgados se purifican a través de cromatografía sobre gel de sílice y/o alúmina. Véase, por ejemplo, *Introduction to Modern Liquid Chromatography*, 2.^a edición, ed. L. R. Snyder y J. J. Kirkland,

45

John Wiley and Sons, 1979; y *Thin Layer Chromatography*, ed E. Stahl, Springer-Verlag, Nueva York, 1969. En realizaciones adicionales, los compuestos pueden purificarse mediante HPLC preparativa.

50

Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos en cuestión, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales como se describe en trabajos convencionales, tales como J. F. W.

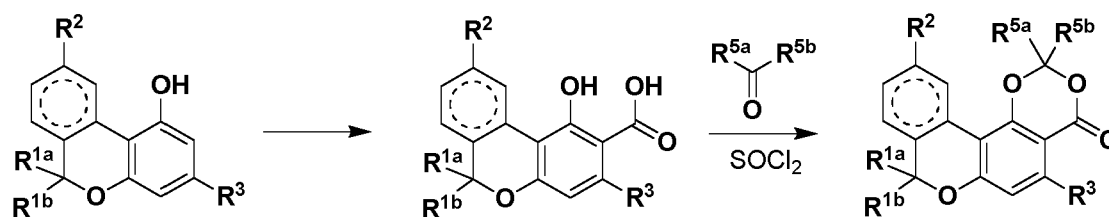
55

McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera edición, Wiley, Nueva York 1999, en "The Peptides"; Volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie", Houben-Weyl, 4.^a edición, Vol. 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine", Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach y Basel 1982, y/o en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide and Derivate", Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Los grupos protectores pueden retirarse en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

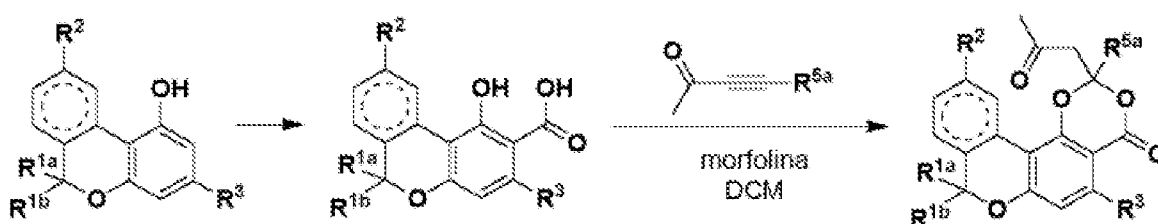
Un "grupo saliente" como se usa en el presente documento (por ejemplo, adecuado como LG) se refiere a un resto de un reactivo (por ejemplo, alquilhalogenuro) que se desplaza del primer reactivo en la reacción química. En J. March se puede encontrar una enumeración exhaustiva y no limitante de grupos salientes adecuados, *Advanced Organic Chemistry*, John Wiley and Sons, N.Y. (2013). Los ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen, pero sin limitación, grupos halógeno (tal como Cl o Br), acetoxi y sulfoniloxi (tales como metilsulfoniloxi, trifluorometilsulfoniloxi ("triflato"), p-toluenosulfoniloxi ("tosilato")).

Los compuestos divulgados en el presente documento pueden fabricarse usando procedimientos familiares para el experto habitual en la materia y como se describe en el presente documento, por ejemplo, en el Esquema 1, los Esquemas 2a-2c y/o el Esquema 3a-3b. Un experto en la materia puede adaptar las secuencias de reacción de los esquemas y ejemplos proporcionados en el presente documento para que se ajusten a la molécula diana deseada. Por supuesto, en determinadas situaciones un experto en la materia usará reactivos diferentes para afectar a una o más de las etapas individuales o para usar versiones protegidas de algunos de los sustituyentes. Adicionalmente, un experto en la materia reconocería que los compuestos divulgados en el presente documento pueden sintetizarse usando vías totalmente diferentes. Por ejemplo, el experto habitual en la materia puede adaptar los procedimientos descritos en el presente documento y/u otros procedimientos conocidos por el experto habitual en la materia para fabricar los compuestos descritos en el presente documento.

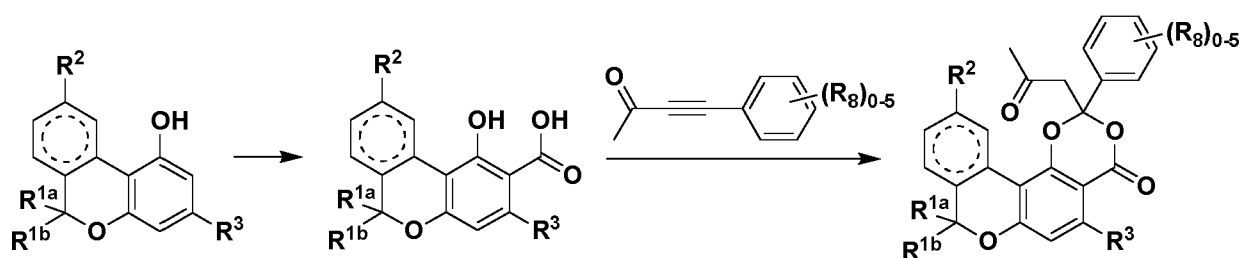
Esquema 1:



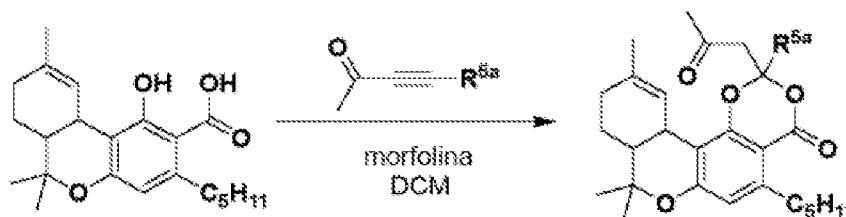
Esquema 2a:



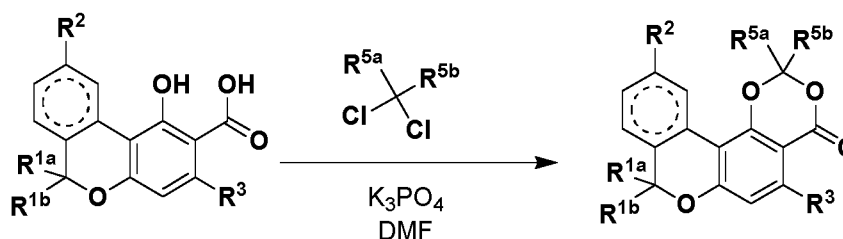
Esquema 2b:



Esquema 2c:

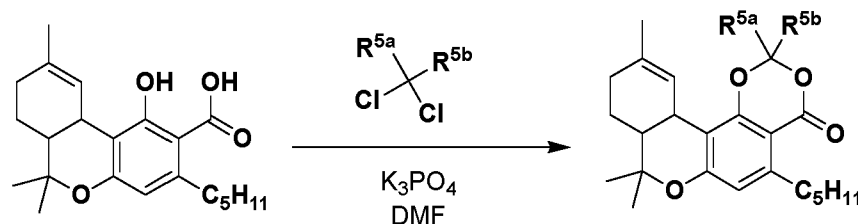


5 Esquema 3a:



10

Esquema 3b:



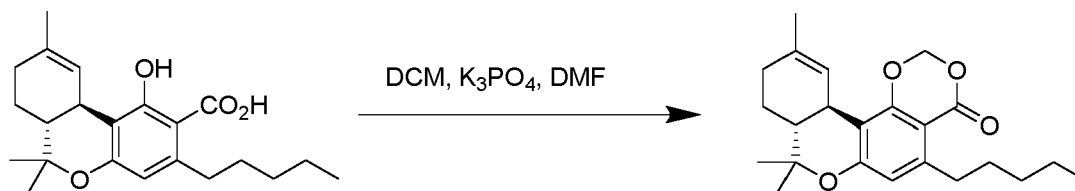
Ejemplos y ejemplos de referencia

15 La preparación de los compuestos de la invención y de los compuestos de referencia también divulgados en el presente documento pero que no forman parte de la invención reivindicada se ilustra además mediante los siguientes ejemplos y ejemplos de referencia, que no han de interpretarse en modo alguno como una limitación del alcance de la invención a los procedimientos y compuestos específicos descritos en ellos. Estos ejemplos y ejemplos de referencia se ofrecen para ilustrar la invención.

20

Síntesis y formulación de compuestos

Ejemplo 1: 8,8,11-trimetil-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona (1b)



25

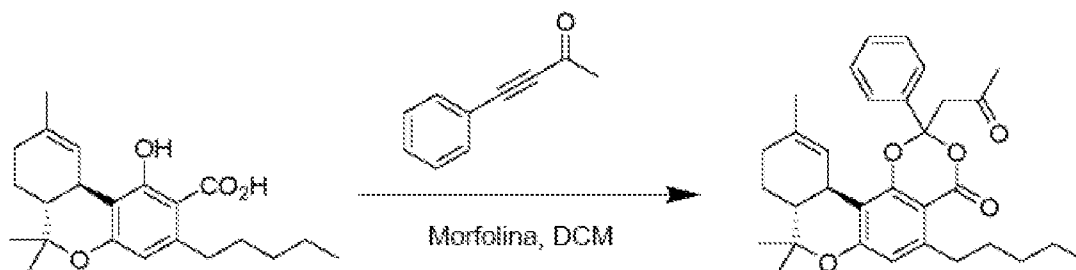
Una mezcla de ácido tetrahidrocannabinólico (THCA; 50 mg, 0,14 mmol), K₃PO₄ (59 mg, 0,28 mmol), diclorometano (DCM; 0,40 ml) en dimetilformamida (DMF; 1 ml) se agitó en un vial sellado a 100 °C durante 1,5 h. La mezcla se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (acetato de etilo-hexano) para proporcionar el producto (rendimiento del 77 %). (8aR,12aR)-8,8,11-trimetil-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidroisocromeno[3,4-h][1,3]benzodioxin-4-ona: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5,6,46 (1H, s), 6,14-6,12 (1H, m), 5,65 (1H, d, J = 5,0 Hz), 5,50 (1H, d, J = 5,0 Hz), 3,23-3,19 (1H, m), 3,04-2,89 (2H, m), 2,18-2,15 (2H, m), 1,95-1,90 (1H, m), 1,71-1,52 (7H), 1,45 (3H, s), 1,37-1,33

30

(4H, m), 1,11 (3H, s), 0,91-0,87 (3H, m). ESI-MS [M+H]⁺: 371,24.

Ejemplo 2: 8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-2-fenil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona (**12b**)

5

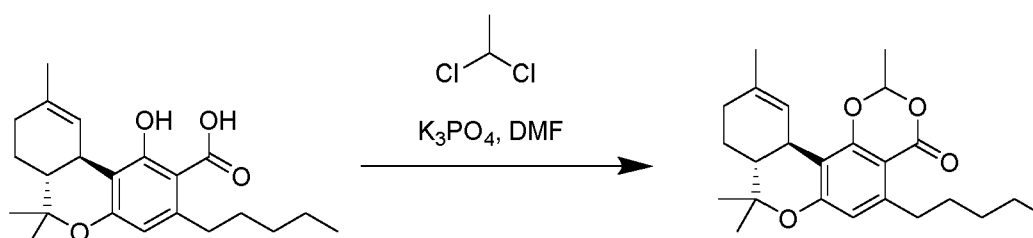


A una solución de THCA (50 mg, 0,14 mmol) y 4-fenilbut-3-in-2-ona (20 μ l, 0,14 mmol) en DCM (1 ml) a temperatura ambiente se le añadió morfolina (3 μ l, 0,28 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y se concentró. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexano) para proporcionar el producto (rendimiento del 29 %). (8aR,12aR)-8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-2-fenil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,63-7,61 (2H, m), 7,40-7,24 (8H, m), 6,61-6,60 (1H, m), 6,36 (1H, s), 6,32-6,31 (1H, m), 6,22 (1H, s), 3,43-3,39 (1H, m), 3,35-3,14 (4H, m), 3,13-3,06 (1H, m), 2,88-2,67 (3H, m), 2,41 (3H, s), 2,20-2,17 (4H, m), 2,04 (3H, s), 1,98-1,76 (2H, m), 1,77 (6H, s), 1,73-1,58 (5H, m), 1,51-1,37 (10H, m), 1,29-1,13 (11H, m), 1,04 (3H, m), 0,84-0,80 (6H, m). ESI-MS [M+Na]⁺: 525,44.

10

15

Ejemplo 3: 2,8,8,11-tetrametil-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona (**16b**)



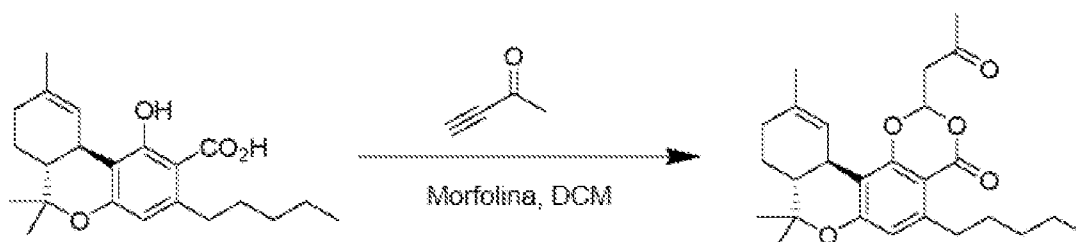
20

Una mezcla de THCA (100 mg, 0,28 mmol), K₃PO₄ (118 mg, 0,56 mmol), 1,1-dicloroetano (0,5 ml) en DMF (1,0 ml) se agitó en un vial sellado a 130 °C durante 18 h. La mezcla se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (acetato de etilo-hexano), seguido de la fase inversa C18 (CH₃CN-H₂O) para proporcionar el producto (rendimiento del 23 %). (8aR,12aR)-2,8,8,11-tetrametil-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6,46 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,20-6,18 (1H, m), 6,06-6,05 (1H, m), 5,73 (1H, c, J = 5,0 Hz), 5,56 (1H, c, J = 5,0 Hz), 3,27-2,72 (6H, m), 2,17-2,14 (4H, m), 1,95-1,89 (2H, m), 1,75 (3H, d, J = 5,0 Hz), 1,74 (3H, d, J = 5,0 Hz), 1,72-1,49 (14H, m), 1,44 (6H, s), 1,40-1,28 (8H, m), 1,11 (3H, s), 1,10 (3H, s), 0,90-0,87 (6H, m). ESI-MS [M+H]⁺: 384,90.

25

30

Ejemplo 4: 8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona (**14b**)

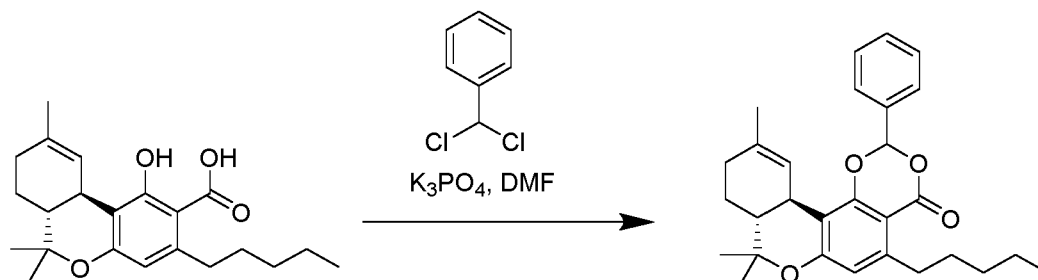


35

A una solución de THCA (100 mg, 0,28 mmol) y but-3-in-2-ona (22 μ l, 0,28 mmol) en DCM (2 ml) a temperatura ambiente se le añadió morfolina (5 μ l, 0,056 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y se concentró. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo-

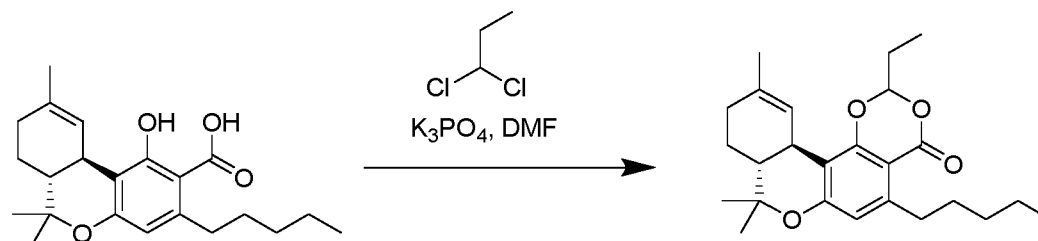
hexano), seguida de DCM-hexano para proporcionar el producto (rendimiento del 9 %). (8aR,12aR)-8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[*c*][1,3]dioxino[4,5-*f*]cromen-4-ona: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 6,47 (s), 6,44 (1H, s), 6,09-6,08 (m), 6,02-6,01 (1H, m), 6,05 (dd, $J = 7,0, 2,0$ Hz), 5,85 (1H, t, $J = 5,0$ Hz), 3,31-2,72 (5H, m), 2,31 (3H, s), 2,15-2,13 (2H, m), 1,93-1,88 (1H, m), 1,70-1,50 (7H, m), 1,44 (3H, s), 1,38-1,31 (4H, m), 1,11 (s), 1,08 (3H, s), 0,90-0,87 (3H, m). ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 426,95.

Ejemplo 5: 8,8,11-trimetil-5-pentil-2-fenil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[*c*][1,3]dioxino[4,5-*f*]cromen-4-ona (**3b**)



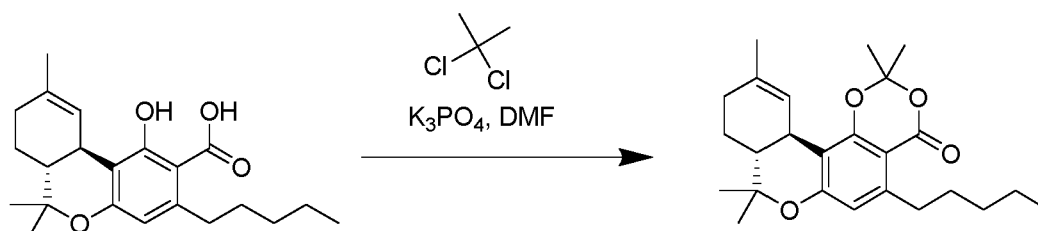
Una mezcla de THCA (100,00 mg, 0,28 mmol), K_3PO_4 (118 mg, 0,56 mmol), α,α -diclorotolueno (0,5 ml) en DMF (1,0 ml) se agitó en un vial sellado a 120°C durante 18 h. La mezcla se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (acetato de etilo-hexano), seguido de la fase inversa C18 ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$) para proporcionar el producto (rendimiento del 26 %). (8aR,12aR)-8,8,11-trimetil-5-pentil-2-fenil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[*c*][1,3]dioxino[4,5-*f*]cromen-4-ona: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,67-7,65 (2H, m), 7,48-7,46 (3H, m), 6,52 (s), 6,50 (1H, s), 6,48 (s), 6,36 (1H, s), 5,42-5,40 (1H, a), 3,25-2,68 (4H, m), 2,17-2,13 (1H, m), 1,91-1,76 (3H, m), 1,69-1,56 (5H, m), 1,42 (s), 1,42 (3H, s), 1,40-1,36 (4H, m), 1,15 (s), 1,12 (3H, s), 0,93-0,89 (3H, m). ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 446,79.

Ejemplo 6: 2-etil-8,8,11-trimetil-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[*c*][1,3]dioxino[4,5-*f*]cromen-4-ona (**17b**)



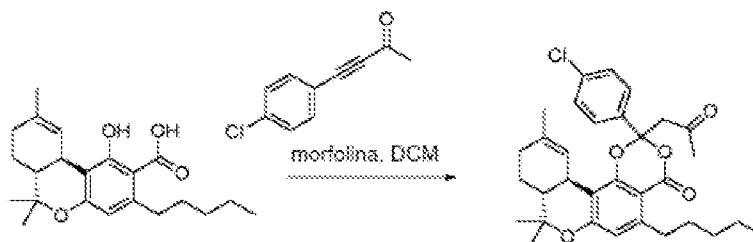
Una mezcla de THCA (50 mg, 0,14 mmol), K_3PO_4 (59 mg, 0,28 mmol), 1,1-dicloropropano (0,3 ml) en DMF (0,6 ml) se agitó en un vial sellado a 130°C durante 4 h. La mezcla se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (acetato de etilo-hexano), seguido de la fase inversa C18 ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$) para proporcionar el producto (rendimiento del 7 %). (8aR,12aR)-2-etil-8,8,11-trimetil-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[*c*][1,3]dioxino[4,5-*f*]cromen-4-ona: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 6,46 (s), 6,42 (1H, s), 6,22-6,21 (m), 6,10-6,09 (1H, m), 5,55 (t, $J = 5,0$ Hz), 5,40 (1H, t, $J = 5,0$ Hz), 3,28-2,72 (3H, m), 2,18-2,16 (2H, m), 2,10-2,03 (2H, m), 1,95-1,89 (3H, m), 1,68-1,50 (5H, m), 1,45 (3H, s), 1,40-1,29 (4H, m), 1,21-1,10 (6H, m), 0,90-0,86 (3H, m). ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 398,91.

Reference Ejemplo 7: 2,2,8,8,11-pentametil-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[*c*][1,3]dioxino[4,5-*f*]cromen-4-ona (Compuesto de referencia **2b**)



Una mezcla de THCA (100 mg, 0,28 mmol), K_3PO_4 (178 mg, 0,84 mmol), 2,2-dicloropropano (0,30 ml) en DMF (0,6 ml) se agitó en un vial sellado a 120 °C durante 18 h. La mezcla se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró y se purificó mediante C18 de fase inversa (CH_3CN-H_2O) para proporcionar el producto. (8aR,12aR)-2,2,8,8,11-pentametil-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona (rendimiento del 1 %): 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,39 (1H, s), 6,14 (1H, s), 3,20-3,17 (1H, m), 3,12-3,05 (1H, m), 2,90-2,83 (1H, m), 2,17-2,15 (2H, m), 1,94-1,90 (1H, m), 1,77 (3H, s), 1,70 (3H, s), 1,68 (3H, s), 1,58-1,55 (4H, m), 1,44 (3H, s), 1,43-1,30 (4H, m), 1,10 (3H, s), 0,88 (3H, t, $J = 7,0$ Hz). ESI-MS $[M+H]^+$: 398,99.

- 10 **Ejemplo 8:** 2-(4-clorofenil)-8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona (**23b**)

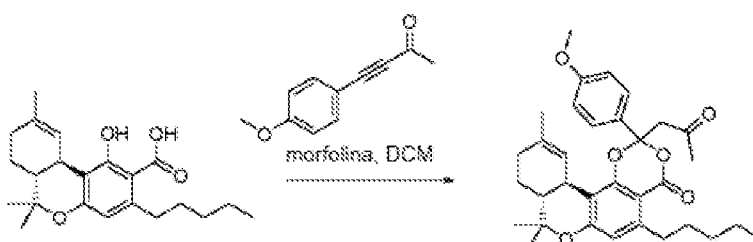


- 15 A una solución de THCA (50 mg, 0,14 mmol) y 4-(4-clorofenil)but-3-in-2-ona (20 μ l, 0,17 mmol) en DCM (1 ml) a temperatura ambiente se le añadió morfolina (2,5 μ l, 0,28 mmol).

La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y se concentró. La mezcla en bruto se purificó mediante C18 de fase inversa (CH_3CN-H_2O) para proporcionar el producto (rendimiento del 2 %). (8aR,12aR)-2-(4-clorofenil)-8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona: 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,55 (2H, d, $J = 8,5$

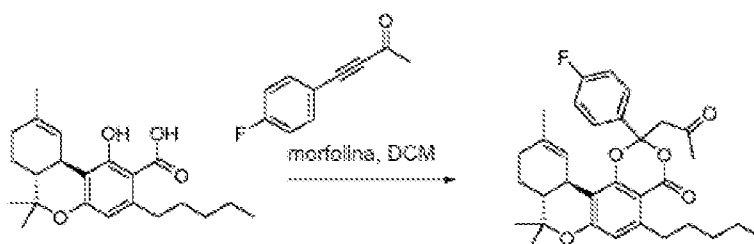
- 20 Hz), 7,33 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,57 (1H, s), 6,37 (1H, s), 3,41-3,23 (3H, m), 3,11-3,04 (1H, m), 2,73-2,66 (1H, m), 2,19-2,18 (2H, m), 2,08 (3H, s), 1,95-1,90 (1H, m), 1,77 (3H, s), 1,77-1,70 (1H, m), 1,47-1,38 (6H, m), 1,25-1,17 (4H, m), 1,14 (3H, s), 0,83 (3H, t, $J = 7,0$ Hz). ESI-MS $[M+Na]^+$: 559,48.

Ejemplo 9: 2-(4-metoxifenil)-8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona (**21b**)



- 30 A una solución de THCA (50 mg, 0,14 mmol) y 4-(4-metoxifenil)but-3-in-2-ona (20 μ l, 0,18 mmol) en DCM (1 ml) a temperatura ambiente se le añadió morfolina (2,5 μ l, 0,28 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y se concentró. La mezcla en bruto se purificó mediante C18 de fase inversa (CH_3CN-H_2O) para proporcionar el producto (rendimiento del 2 %). (8aR,12aR)-2-(4-metoxifenil)-8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona: 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,54-7,50 (2H, m), 6,88-6,84 (2H, m), 6,59 (1H, s), 6,35 (1H, s), 3,78 (3H, s), 3,40-3,25 (3H, m), 3,13-3,06 (1H, m), 2,74-2,67 (1H, m), 2,19-2,17 (2H, m), 2,06 (3H, s), 1,95-1,90 (1H, m), 1,77 (3H, s), 1,75-1,69 (1H, m), 1,47-1,38 (6H, m), 1,27-1,16 (4H, m), 1,15 (3H, s), 0,82 (3H, t, $J = 7,0$ Hz). ESI-MS $[M+Na]^+$: 555,45.

40 **Ejemplo 10:** 2-(4-fluorofenil)-8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona (**13b**)



5 A una solución de THCA (100 mg, 0,28 mmol) y 4-(4-fluorofenil)but-3-in-2-ona (54 mg, 0,33 mmol) en DCM (1 ml) a ta se le añadió morfolina (5 μ l, 0,56 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 24 h y se concentró. La mezcla en bruto se purificó mediante C18 de fase inversa

10 (CH₃CN-H₂O) para proporcionar el producto (rendimiento del 10 %). (8aR,12aR)-2-(4-fluorofenil)-8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,63-7,58 (2H, m), 7,07-6,94 (2H, m), 6,57 (1H, a), 6,37 (1H, s), 3,41-3,24 (3H, m), 3,12-3,05 (1H, m), 2,74-2,67 (1H, m), 2,19-2,18 (2H, m), 2,07 (3H, s), 1,96-1,91 (1H, m), 1,76 (3H, s), 1,76-1,70 (1H, m), 1,52-1,37 (6H, m), 1,29-1,17 (4H, m), 1,15 (3H, s), 0,83 (3H, t, J = 7,0 Hz). ESI-MS [M+Na]⁺: 543,42.

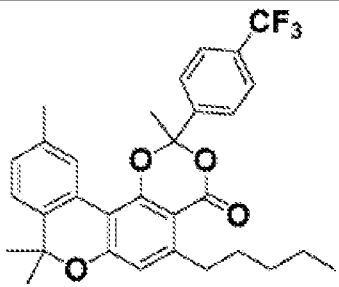
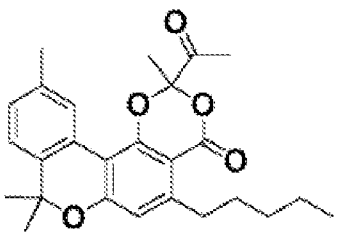
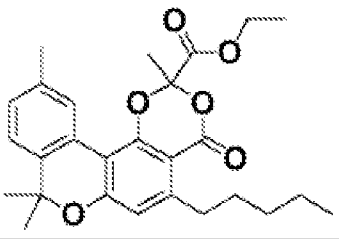
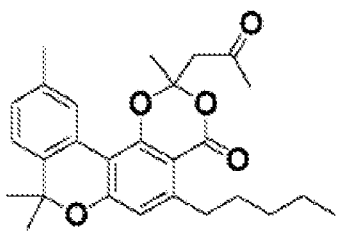
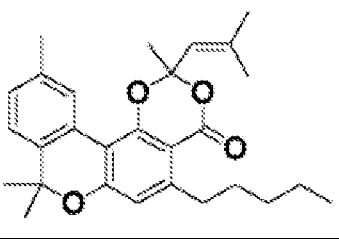
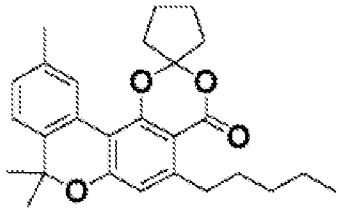
Ejemplo 11

15 Los siguientes compuestos de la invención y compuestos de referencia divulgados en el presente documento pero que no forman parte de la invención reivindicada pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos conocidos por los expertos en la materia a la vista del Esquema 1, los Esquemas 2a-2c y/o el Esquema 3a-3b, los Ejemplos 1-6 y 8-10 y el Ejemplo de referencia 7:

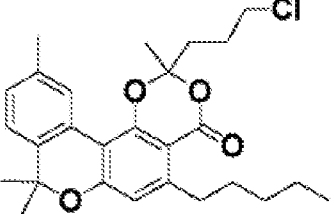
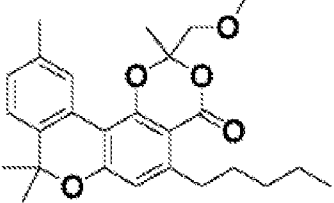
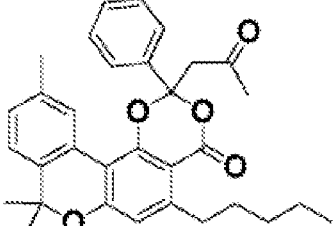
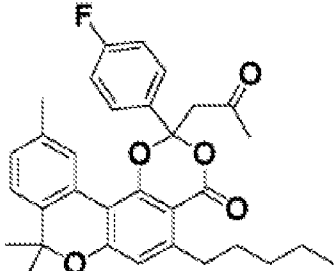
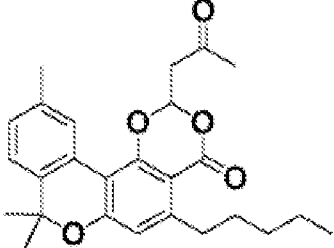
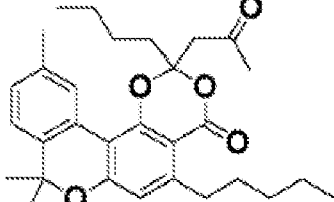
N.º de comp.	Nombre	Estructura
1a	8,8,11-trimetil-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona	
Compuesto de referencia 2a	2,2,8,8,11-pentametil-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona	
3a	8,8,11-trimetil-5-pentil-2-fenil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona	

20

(continuación)

N.º de comp.	Nombre	Estructura
4a	2,8,8,11-tetrametil-5-pentil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona	
5a	2-acetil-2,8,8,11-tetrametil-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona	
6a	2,8,8,11-tetrametil-4-oxo-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromeno-2-carboxilato de etilo	
7a	2,8,8,11-tetrametil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona	
8a	2,8,8,11-tetrametil-2-(2-metilprop-1-en-1-il)-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona	
9a	8,8,11-trimetil-5-pentil-4H,8H-espiro[benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromeno-2,1'-ciclopentan]-4-ona	

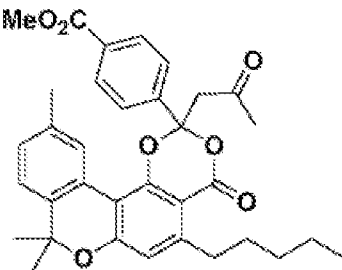
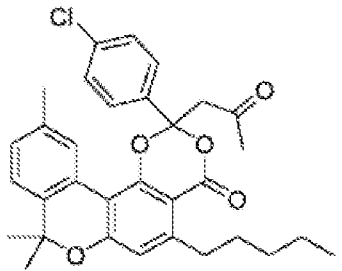
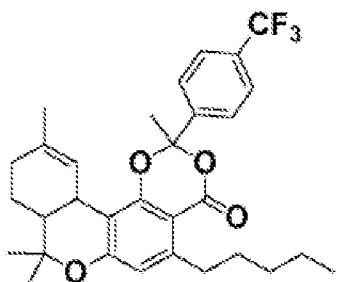
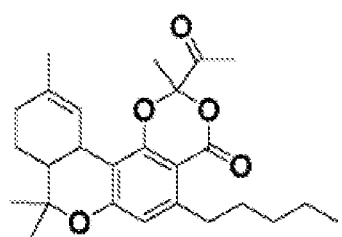
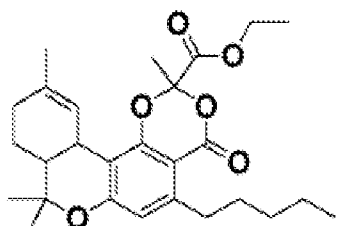
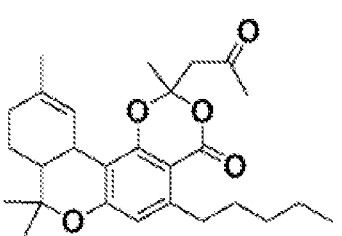
(continuación)

N.º de comp.	Nombre	Estructura
Compuesto de referencia 10a	2-(3-cloropropil)-2,8,8,11-tetrametil-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona	
11a	2-(metoximetil)-2,8,8,11-tetrametil-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona	
12a	8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-2-fenil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona	
13a	2-(4-fluorofenil)-8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona	
14a	8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona	
15a	2-butil-8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona	

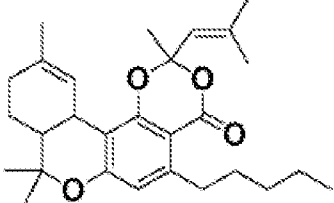
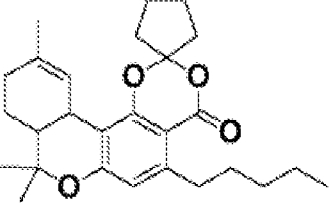
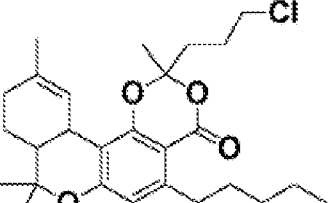
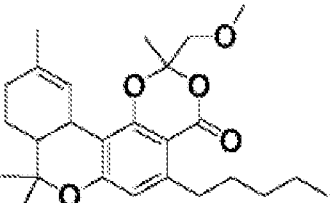
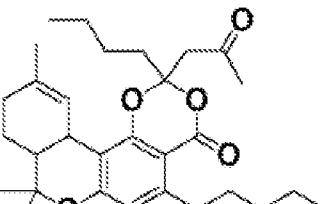
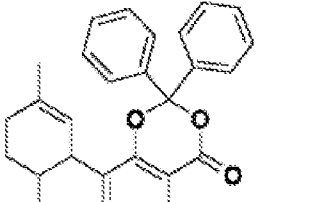
(continuación)

N.º de comp.	Nombre	Estructura
16a	2,8,8,11-tetrametil-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona	
17a	2-etil-8,8,11-trimetil-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona	
18a	8,8,11-trimetil-5-pentil-2,2-difenil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona	
19a	8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-2-(p-tolil)-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona	
20a	8,8,11-trimetil-2-(4-nitrofenil)-2-(2-oxopropil)-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona	
21a	2-(4-metoxifenil)-8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona	

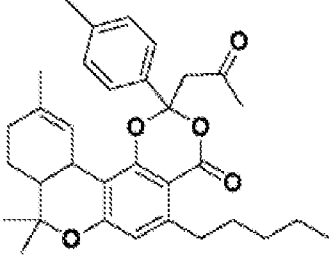
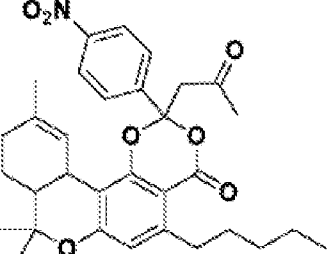
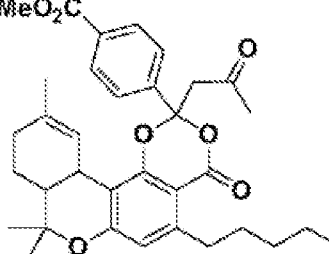
(continuación)

N.º de comp.	Nombre	Estructura
22a	4-(8,8,11-trimetil-4-oxo-2-(2-oxopropil)-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-2-il)benzoato de metilo	
23a	2-(4-clorofenil)-8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona	
4b	2,8,8,11-tetrametil-5-pentil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona	
5b	2-acetil-2,8,8,11-tetrametil-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona	
6b	2,8,8,11-tetrametil-4-oxo-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromeno-2-carboxilato de etilo	
7b	2,8,8,11-tetrametil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona	

(continuación)

N.º de comp.	Nombre	Estructura
8b	2,8,8,11-tetrametil-2-(2-metilprop-1-en-1-il)-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona	
9b	8,8,11-trimetil-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-espiro[benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromeno-2,1'-ciclopentan]-4-ona	
Compuesto de referencia 10b	2-(3-cloropropil)-2,8,8,11-tetrametil-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona	
11b	2-(metoximetil)-2,8,8,11-tetrametil-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona	
15b	2-butil-8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona	
18b	8,8,11-trimetil-5-pentil-2,2-difenil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona	

(continuación)

N.º de comp.	Nombre	Estructura
19b	8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-2-(p-tolil)-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona	
20b	8,8,11-trimetil-2-(4-nitrofenil)-2-(2-oxopropil)-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona	
22b	4-(8,8,11-trimetil-4-oxo-2-(2-oxopropil)-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-2-il)benzoato de metilo	

Ensayos de unión competitiva de radioligandos - CB1 y CB2

Ejemplo 12:

5

Los compuestos de la presente invención y el compuesto de referencia divulgado en el presente documento pero que no forma parte de la invención reivindicada se sometieron a ensayo para determinar la afinidad de unión al receptor CB1 y la afinidad de unión al receptor CB2. Como se usa en el presente documento, la "afinidad de unión" se representa por el valor de Cl_{50} , que se determinó experimentalmente como se describe en el presente documento. Cuanto menor sea el valor Cl_{50} , mayor será la afinidad de unión. Puede decirse que un compuesto tiene "selectividad de unión" si tiene una mayor afinidad de unión por un receptor en comparación con el otro. Por ejemplo, un compuesto que tiene una Cl_{50} de 1 μM para CB1 y 0,1 μM para CB2 es 10 veces más selectivo para el receptor CB2.

10

Preparación de membrana de CB1

15

Las membranas se prepararon a partir de células CHO-K1 (ovario de hámster chino) transfectadas de forma estable con el receptor CB1 humano (N.º de Cat. ES-110-C; Perkin Elmer, Boston, MA). Las células se cultivaron de forma adherente y se mantuvieron en medio F12 de Ham con suero fetal bovino al 10 % (FBS), penicilina, estreptomycin y geneticina (G418) a 37 °C en una atmósfera húmeda de CO_2 al 5 % siguiendo las instrucciones del fabricante.

20

Para la preparación de la membrana, las células se lavaron con PBS y se rasparon de las placas en tampón de homogeneización frío (HEPES 25 mM (pH 7,4), EDTA 2 mM) que contenía un cóctel de inhibidores de proteasas (N.º de Cat. de Sigma P8340). La suspensión celular se homogeneizó con un homogeneizador Pro-PK-01200D Polytron (Pro Scientific) y después se centrifugó durante 30 min a 120.000 x g. El sobrenadante se desechó y el precipitado se volvió a suspender en el tampón de homogeneización y se almacenó a -80 °C hasta el momento de su uso.

25

Ensayo de unión de radioligando a CB1:

30

CP 55.940 es un cannabinoide sintético que imita los efectos del THC de origen natural. Actúa como agonista completo de los receptores cannabinoides CB1 y CB2. Los ligandos radiomarcados representan uno de los métodos más sensibles para sondear la biología de la unión a receptores. En este experimento, se usó CP 55.940 radiomarcado

con 3H, es decir, [3H]CP 55.940 (Perkin Elmer, Boston, MA), como radioligando para el receptor CB1.

Se usaron ensayos de desplazamiento de [3H]CP 55.940 para determinar la afinidad de unión de los compuestos al receptor CB1 (Esquema 4; a continuación).

5

Esquema 4: Representación esquemática del ensayo de unión de radioligandos para CB1 y CB2



10 Los experimentos de unión por competencia (dosis única y dosis-respuesta) se realizaron incubando 0,8 nM de [3H]CP 55.940 (actividad específica 101 Ci/mmol, Perkin Elmer) y diferentes concentraciones de los compuestos divulgados en el presente documento con membranas preparadas como se ha indicado anteriormente a partir de células CHO-K1 que expresan el receptor CB1 humano (6 pg de proteína/pocillo), Tris-HCl 50 mM (pH 7,4), MgCl₂ 5 mM, CaCl₂ 1 mM, y BSA 2 mg/ml.

15

Para los experimentos de dosis única, las soluciones madre de compuestos (por lo general 10 mM en DMSO) se diluyeron hasta soluciones madre de trabajo en el tampón de unión para proporcionar las concentraciones finales de compuestos de 10 μM y 1 μM. Para los experimentos dosis-respuesta, los compuestos del ensayo se diluyeron secuencialmente para proporcionar el intervalo de concentración deseado para la determinación de la CI₅₀. En cada caso, los compuestos se preincubaron con la membrana durante 20 min, antes de añadir el radioligando.

20

Después de la incubación con el radioligando durante 60 min a 37 °C, la incubación se terminó mediante filtración rápida de la mezcla de ensayo a través de placas de filtro MultiScreen®_{HTs}⁺ de 96 pocillos (Millipore, N.º de Cat. MSFCNXB), empapada previamente durante 60 minutos con Tris-HCl 50 mM (pH 7,4) que contenía polietilimina al 0,33 % (PEI). La unión inespecífica (NSB) se determinó en presencia de CP 55.940 sin marcar 10 μM. Después de secar la placa filtrante a 50 °C durante al menos 60 min, la radiactividad ligada al filtro se determinó por espectrometría de centelleo usando el 1450 MicroBeta Plate Counter (Perkin Elmer, Boston, MA). A partir de los experimentos dosis-respuesta, se determinaron los valores de CI₅₀ (véase la **Tabla 1**, CI₅₀ de CB1).

25

30 Algunos compuestos presentaron selectividad por el receptor CB1 frente al receptor CB2 (véase, por ejemplo, **la Tabla 1**). En la **Tabla 1** a continuación, se indica la diferencia de pliegues en la selectividad entre la unión a CB1 y CB2, con la diferencia de número de veces presentada en la columna del receptor que presentó la mayor afinidad de unión (es decir, CB1 o CB2). Cuando el compuesto sometido a ensayo tenía aproximadamente la misma afinidad por ambos receptores, esto se representa con un valor de 1,00 en la columna para ambos receptores.

35

Preparación de membrana de CB2

Las membranas se prepararon a partir de células CHO-K1 (ovario de hámster chino) transfectadas de forma estable con el receptor CB2 humano (N.º de Cat. ES-111-C; Perkin Elmer, Boston, MA). Las células se cultivaron de forma adherente y se mantuvieron en medio F12 de Ham con suero fetal bovino al 10 % (FBS), penicilina, estreptomycin y geneticina (G418) a 37 °C en una atmósfera húmeda de CO₂ al 5 % siguiendo las instrucciones del fabricante.

40

Para la preparación de la membrana, las células se lavaron con PBS y se rasparon de las placas en tampón de homogeneización frío (HEPES 25 mM (pH 7,4), EDTA 2 mM) que contenía un cóctel de inhibidores de proteasas (N.º de Cat. de Sigma P8340). La suspensión celular se homogeneizó con un homogeneizador Pro-PK-01200D Polytron (Pro Scientific) y después se centrifugó durante 30 min a 120.000 x g. El sobrenadante se desechó y el precipitado se

45

volvió a suspender en el tampón de homogeneización y se almacenó a -80 °C hasta el momento de su uso.

Ensayo de unión de radioligando a CB2

5 En este experimento, se usó CP 55.940 radiomarcado con 3H, es decir, [3H]CP 55.940 (Perkin Elmer, Boston, MA), como radioligando del receptor CB2 para determinar la afinidad de unión de los compuestos al receptor CB2 (Esquema 4; anteriormente).

10 Los experimentos de unión por competencia (dosis única y dosis-respuesta) se realizaron incubando 0,6 nM de [3H] CP55.940 (actividad específica 101 Ci/mmol, Perkin Elmer) y diferentes concentraciones de los compuestos divulgados en el presente documento con membranas preparadas como se ha indicado anteriormente a partir de células CHO-K1 que expresan el receptor CB2 humano (1 pg de proteína/pocillo), Tris-HCl 50 mM (pH 7,4), MgCl₂ 5 mM, CaCl₂ 1 mM, y BSA 2 mg/ml.

15 Para los experimentos de dosis única, las soluciones madre de compuestos (por lo general 10 mM en DMSO) se diluyeron hasta soluciones madre de trabajo en el tampón de unión para proporcionar las concentraciones finales de compuestos de 10 µM y 1 µM. Para los experimentos de dosis-respuesta, los compuestos del ensayo se diluyeron secuencialmente para proporcionar el intervalo de concentración deseado para la determinación de la CI₅₀. En cada caso, los compuestos se preincubaron con la membrana durante 20 min, antes de añadir el radioligando.

20 Después de la incubación con el radioligando durante 60 min a 37 °C, la incubación se terminó mediante filtración rápida de la mezcla de ensayo a través de placas de filtro MultiScreen[®] HTs⁺ de 96 pocillos (Millipore, N.º de Cat. MSFCNXXB), empapada previamente durante 60 minutos con Tris-HCl 50 mM (pH 7,4) que contenía polietilenglicol al 0,33 % (PEG). La unión inespecífica (NSB) se determinó en presencia de CP55.940 sin marcar 10 µM. Después de secar la placa filtrante a 50 °C durante al menos 60 min, la radiactividad ligada al filtro se determinó por espectrometría de centelleo usando el 1450 MicroBeta Plate Counter (Perkin Elmer, Boston, MA). A partir de los experimentos dosis-respuesta, se determinaron los valores de CI₅₀ (véase la **Tabla 1**, CI₅₀ de CB2).

30 Algunos compuestos presentaron selectividad por el receptor CB2 frente al receptor CB1 (véase, por ejemplo, la **Tabla 1**). De nuevo, en la **Tabla 1** a continuación, se indica la diferencia de pliegues en la selectividad entre la unión a CB1 y CB2, con la diferencia de número de veces presentada en la columna del receptor que presentó la mayor afinidad de unión (es decir, CB1 o CB2). Cuando el compuesto sometido a ensayo tenía aproximadamente la misma afinidad por ambos receptores, esto se representa con un valor de 1,00 en la columna para ambos receptores.

35 **Tabla 1:** Datos de ensayos de unión competitiva de radioligandos

Compuesto	Selectividad	
	CB1 CI ₅₀	CB2 CI ₅₀
1b	B	A
12b	D	D
16b	A	A
14b	C	C
3b	C	C
17b	C	A
Compuesto de referencia 2b	A	A
23b	C	C
21b	C	C
13b	C	C

A = < 0,50 µM
 B = de 0,50 µM a 0,99 µM
 C = de 1,00 µM a 4,99 µM
 D = > 5,00 µM

40 **Ensayo funcional de β-arrestina PathHunter[®]**

Ejemplo 13:

45 En el sistema de β-Arrestina PathHunter[®] de DiscoverX (Eurofins, Fremont, CA), un pequeño péptido, el ProLink[™] (PK), se fusiona con la secuencia intracelular de una diana de GPCR y un péptido complementario, el fragmento aceptor de enzima (EA), se fusiona con β-arrestina. Después de unirse a su ligando específico, la diana de GPCR recluta β-arrestina, forzando la complementación de los dos fragmentos de enzima β-galactosidasa (EA y PK) para producir una enzima β-galactosidasa funcional. La actividad enzimática y, por lo tanto, la cantidad de ligando unido al GPCR, se detecta con una única adición de un cóctel de reactivos para lisar las células y producir una señal

quimioluminiscente antes de ser analizada usando un lector de placas tradicional.

Respuesta del receptor CB1 al ligando usando células DiscovRx

- 5 Se cultivaron células PathHunter® CHO-K1 CNR1 β -Arrestina (DiscoverRx, Número de cat. 93-0959C2) que expresaban de forma estable el receptor CB1 (CB1R) en medio F12 de Ham que contenía suero bovino fetal al 10 % (FBS), penicilina/estreptomicina al 1 %, Higromicina B 300 pg/ml y geneticina 800 pg/ml (G418) y se mantuvieron en incubadoras a 37 °C y CO₂ al 5 %.
- 10 Para ensayos de dosis-respuesta de CB1R, se sembraron en placas blancas de fondo plano de 96 pocillos a una densidad de 40.000 células/pocillo y se incubaron durante la noche a 37 °C en CO₂ al 5 %. Al día siguiente, las soluciones madre de compuestos (10 mM en DMSO) se diluyeron secuencialmente (diluciones de 11 puntos y 3 veces) en DMSO para proporcionar el intervalo de concentración deseado para la determinación de la CE₅₀ (modo agonista) o la CI₅₀ (modo antagonista). En modo agonista, se usó CP 55.940 (número de CAS 83002-04-4), mientras que en el modo antagonista se usó como compuesto de referencia el cannabinoide de síntesis rimonabant (número de CAS 158681-13-1).

20 El medio se aspiró de los pocillos de la placa y las células se lavaron con PBS, seguido de la adición de 49,5 μ l (modo agonista) o 49 μ l (modo antagonista) de PBS a cada pocillo y 0,5 μ l de compuesto de ensayo o CP55.940. Después, las células se incubaron durante 90 minutos a 37 °C en el modo agonista. Como alternativa, en el modo antagonista, las células se incubaron con el compuesto de ensayo o con rimonabant durante 30 minutos (37 °C), seguido de una incubación adicional con 0,5 μ l de 2-AG (número de CAS 53847-30-6) a una concentración de CE₈₀ (determinada como concentración final 4 μ M) durante 90 min (37 °C).

25 La incubación se terminó añadiendo el reactivo de detección (19 partes de CHAPS al 1 %, 5 partes de Emerald-II y 1 parte de Galacton-Star), equivalente al 50 % del volumen de ensayo en cada pocillo. Las placas se incubaron durante 1 hora en la oscuridad a temperatura ambiente, seguido de detección por quimioluminiscencia usando un lector de microplacas.

30 Los datos se analizaron generando curvas de regresión no lineal. La respuesta de los agonistas se normalizó con respecto al efecto del agonista de referencia CP55.940 y la respuesta de los antagonistas se normalizó con respecto al efecto del rimonabant.

35 Los compuestos se sometieron a ensayo en modo agonista y antagonista. Por ejemplo, en el modo agonista, se observó que el compuesto 16b presentaba una CE₅₀ hacia el receptor CB1 humano de aproximadamente 252 nM con una eficacia relativa en comparación con el CP55.940 de aproximadamente el 7 %, y en el modo antagonista, se observó que el compuesto 16b presentaba una CI₅₀ hacia el receptor CB1 humano de aproximadamente 3,0 μ M con una inhibición relativa en comparación con el rimonabant de aproximadamente el 35 %.

40 **Otros ejemplos biológicos**

Ejemplo 14: Ensayo de fluido gástrico simulado (FGS)

45 En un tubo de microcentrifuga, se diluyen 626,5 μ l de una solución que contiene tampón de ensayo 1,1x (NaCl 37,6 mM, pH 1,2-1,5) con 70 μ l de una solución de pepsina 10x (Sigma-Aldrich Co. N.º de Cat: P7012, 80.000 U/ml en agua miliQ). La solución resultante se incuba a 37 °C y 1.200 rpm en un mezclador orbital durante 5 minutos, antes de la adición de 3,5 μ l del compuesto de ensayo (2 mM, DMSO). La muestra se incuba en las mismas condiciones durante el tiempo necesario.

50 En los puntos temporales especificados, se transfieren alícuotas de 150 μ l de la muestra a tubos de microcentrifuga que contienen 24 μ l de solución de inactivación de ácido (NaHCO₃ 0,5 M). Después de agitar el tubo durante 5 segundos, se añaden 348 μ l de la solución de precipitación de proteínas que contiene un patrón interno (gliburida 25 μ M, ACN). El tubo se vuelve a agitar con formación de vórtice durante 20 segundos y se guarda en hielo.

55 Por último, los tubos se centrifugan a 5.000 x g y 4 °C durante 15 minutos. El porcentaje restante del compuesto de ensayo, en comparación con el tiempo cero, se cuantifica en el sobrenadante mediante HPLC / LC-MS o LC-MS/MS y se determina la semivida.

Ejemplo 15: Activación de los TRP: medición del flujo de cationes mediante la detección de calcio intracelular

60 Los canales iónicos de potencial receptor transitorio (TRP) son canales catiónicos no selectivos activados por ligandos que integran una diversidad de estímulos físicos y químicos. Cuando se activan, estos canales conducen a la entrada de cationes, incluyendo Ca²⁺, generando de este modo cambios en la concentración de calcio intracelular. El indicador fluorescente de longitud de onda única Fluo-4 acetoximetilo (AM) se usa para medir el flujo y la concentración de calcio intracelular en células que expresan TRP y son estimuladas con cannabinoides. El kit de ensayo de calcio Fluo-4 Direct™ (Molecular Probes, Invitrogen, Carlsbad, CA, EE.UU.) permite la adición directa del reactivo en los pocillos de

65

las microplacas que contienen células cultivadas, sin la necesidad de retirar el medio o de una etapa de lavado, facilitando de este modo el proceso de cribado de dianas.

5 Como se adaptó de Moriello *et al.* ("*Assay of TRPV1 Receptor Signaling*" *Methods In Molecular Biology* (2016) 1412:65-76), se usan células de riñón embrionario humano (HEK-293) para expresar diferentes TRP, incluyendo TRPV1 y TRPV2. Las células se cultivan en medio esencial mínimo de Eagle suplementado con suero bovino fetal al 10 % (FBS), penicilina al 1 % y estreptomina (pen/strep), y se mantienen en incubadoras a 37 °C en CO₂ al 5 %. Las células se siembran en placas de 96 pocillos y se usa polietilimina (PEI) para transfectar transitoriamente células HEK-293 con vectores de expresión que contienen el marco de lectura abierto (ORF) de los TRP de interés.

10 La transfección usando el vector de expresión vacío se realiza como control negativo.

15 24-48 horas después de la transfección, las células se tratan con Fluo-4 Direct™ (Molecular Probes) durante 30-60 minutos y posteriormente se exponen a cannabinoides y compuestos de referencia durante diferentes períodos de tiempo. Después de las incubaciones, la fluorescencia se mide usando un lector de microplacas (excitación a 494 nm y emisión a 516 nm).

20 El análisis de los datos se realiza generando curvas de regresión no lineal y todos los puntos de datos se corrigen para tener en cuenta la fluorescencia de fondo y el control negativo. La respuesta de los agonistas se normaliza con respecto al efecto de un agonista de referencia y la respuesta de los antagonistas se normaliza con respecto a la CE₅₀ de un agonista de referencia.

Ejemplo 16: Activación de PPAR γ : ensayo de activación de receptores hormonales nucleares

25 Los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) son factores de transcripción activados por ligandos de receptores hormonales nucleares (RHN). El ensayo de interacción de proteínas PathHunter® PPAR γ (DiscoverX, Fremont, CA, EE.UU.) publica la activación de los RHN basándose en la complementación enzimática de la β -galactosidasa, produciendo una señal quimioluminiscente.

30 Se usan estirpes celulares CHO-K1 PPAR γ (DiscoverX) que expresan de forma estable el receptor diana. Las células se cultivan usando reactivos proporcionados por el fabricante (DiscoverX) y se mantienen en incubadoras a 37 °C en CO₂ al 5 %. Las células se recogen y se colocan en placas de 96 pocillos con fondo transparente y borde de color negro, y se dejan adherir y recuperar durante la noche. Posteriormente, las células se incuban con cannabinoides y/o compuestos de referencia, tales como troglitazona y rosiglitazona, durante 30-90 minutos a 37 °C en CO₂ al 5 %.

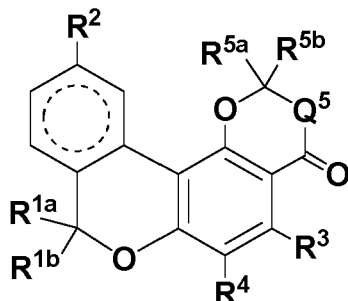
35 Después se añade a los pocillos el reactivo de detección proporcionado por el fabricante (DiscoverX) y se incuban las placas durante 1 hora en la oscuridad, seguido de detección por quimioluminiscencia usando un lector de microplacas. El análisis de los datos se realiza generando curvas de regresión no lineal y todos los puntos de datos se corrigen para tener en cuenta la luminiscencia de fondo y el control negativo. La respuesta de los agonistas se normaliza con respecto al efecto de un agonista de referencia y la respuesta de los antagonistas se normaliza con respecto a la CE₅₀ de un agonista de referencia. La actividad basal de las células se establece al 0 %.

40

REIVINDICACIONES

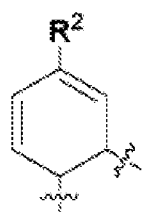
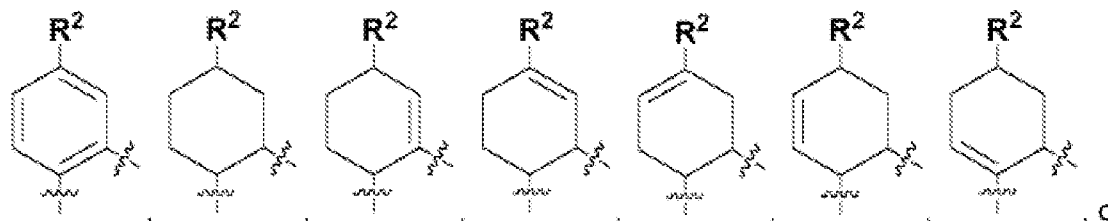
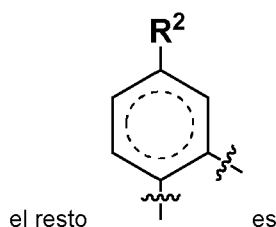
1. Un compuesto que tiene la fórmula estructural:

5



o un enantiómero, un diastereómero, un racemato o un tautómero del mismo, o una sal, un solvato o un hidrato farmacéuticamente aceptables del compuesto, del enantiómero, del diastereómero, del racemato o del tautómero, en donde

10



15

R^{1a} y R^{1b} son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, hidroxilo, halo, -O(alquilo C₁-C₄), -C(O)(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄), -(alquil C₀-C₄)-arilo, -(alquil C₀-C₄)-heteroarilo, -(alquil C₀-C₄)-cicloalquilo, -(alquil C₀-C₄)-heterocicloalquilo o -NR^{1c}R^{1d}, en donde

20

R^{1c} y R^{1d} son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o -C(O)(alquilo C₁-C₄), o R^{1a} y R^{1b} junto con un átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo o heterocicloalquilo; R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, hidroxilo, -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₈) u oxo cuando se une a un anillo de saturación apropiada;

25

R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂, -(OCH₂CH₂)₀₋₆O(alquilo C₁-C₈), -(alquil C₀-C₄)-NR^{3a}R^{3b}, -(alquil C₀-C₄)-arilo, -(alquil C₀-C₄)-heteroarilo, -(alquil C₀-C₄)-cicloalquilo o -(alquil C₀-C₄)-heterocicloalquilo, en donde R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R⁴ es hidrógeno, -CO₂H o -CO₂(alquilo C₁-C₆); y

R^{5a} es:

30

hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, hidroxilo, halo, -(alquil C₀-C₄)O(alquilo C₁-C₆), -(CH₂CH₂O)₁₋₈(alquilo C₁-C₄), -(alquil C₀-C₄)C(O)(alquilo C₁-C₈), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₈), -(alquil C₀-C₄)-arilo, -

(alquil C₀-C₄)-heteroarilo, -(alquil C₀-C₄)-cicloalquilo, -(alquil C₀-C₄)-heterocicloalquilo o -NR^{5c}R^{5d}, y

R^{5b} es:

- 5 hidrógeno, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, hidroxilo, halo, -(alquil C₀-C₄)O(alquilo C₁-C₆), -(CH₂CH₂O)₁₋₈(alquilo C₁-C₄), -(alquil C₀-C₄)C(O)(alquilo C₁-C₈), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₈), -(alquil C₀-C₄)-arilo, -(alquil C₀-C₄)-heteroarilo, -(alquil C₀-C₄)-cicloalquilo, -(alquil C₀-C₄)-heterocicloalquilo o -NR^{5c}R^{5d}, en donde

- 10 R^{5c} y R^{5d} son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆ o -(alquil C₀-C₄)C(O)₁₋₂(alquilo C₁-C₆);

o R^{5a} y R^{5b} junto con un átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo o heterocicloalquilo; y Q⁵ es O, S o NR^{5e}, en donde

- 15 R^{5e} es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, -(CH₂CH₂O)₁₋₈(alquil C₁-C₄), -C(O)R^{5f}, -CO₂R^{5f}, -(alquil C₁-C₄)-arilo, -(alquil C₁-C₄)-heteroarilo, -(alquil C₁-C₄)-cicloalquilo o -(alquil C₁-C₄)-heterocicloalquilo, en donde cada R^{5f} es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈ o -(CH₂CH₂O)₁₋₆(alquilo C₁-C₄);

en donde

- 20 cada alquilo, alqueno y alquino está sin sustituir, fluorado, sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o alcoxi C₁-C₆, o sustituido con uno o dos grupos oxo;

- 25 cada cicloalquilo tiene 3-10 carbonos de anillo y está saturado o parcialmente insaturado, y opcionalmente incluye uno o dos anillos de cicloalquilo condensados, teniendo cada anillo condensado 3-8 miembros de anillo, y está sustituido con 0-6 R⁷;

cada heterocicloalquilo tiene 3-10 miembros de anillo y 1-3 heteroátomos donde cada uno es independientemente nitrógeno, oxígeno o azufre y está saturado o parcialmente insaturado, y opcionalmente incluye uno o dos anillos de cicloalquilo condensados, teniendo cada uno 3-8 miembros de anillo y está sustituido con 0-6 R⁷;

- 30 cada arilo es un fenilo o un naftilo, y opcionalmente incluye uno o dos anillos de cicloalquilo o heterocicloalquilo condensados, teniendo cada anillo de cicloalquilo o heterocicloalquilo condensado 4-8 miembros de anillo, y está sustituido con 0-5 R⁸;

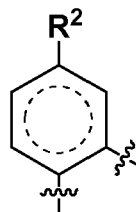
cada heteroarilo es un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos, donde cada uno es independientemente nitrógeno, oxígeno o azufre o un heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos donde cada uno es independientemente nitrógeno, oxígeno o azufre, y opcionalmente incluye uno o dos anillos de cicloalquilo o heterocicloalquilo condensados, teniendo cada anillo de cicloalquilo o heterocicloalquilo condensado 4-8 miembros de anillo, y está sustituido con 0-5 R⁸, en que

- 40 cada R⁷ es independientemente oxo, alquilo C₁-C₄, -Cl, -F, -Br, -CN, -SF₅, -N₃, nitro, -SR^a, -S(O)₁₋₂R^a, -OR^a, -NR^bR^a, -C(O)R^a, -C(O)NR^bR^a, -NR^bC(O)R^a, -C(S)NR^bR^a, -NR^bC(S)R^a, -CO₂R^a, -OC(O)R^a, -C(O)SR^a, -SC(O)R^a, -C(S)OR^a, -OC(S)R^a, -C(S)SR^a, -SC(S)R^a, -S(O)₁₋₂OR^a, -OS(O)₁₋₂R^a, -S(O)₁₋₂NR^bR^a, -NR^bS(O)₁₋₂R^a, -OCO₂R^a, -OC(O)NR^bR^a, -NR^bCO₂R^a, -NR^bC(O)NR^bR^a, -SCO₂R^a, -OC(O)SR^a, -SC(O)SR^a, -SC(O)NR^bR^a, -NR^bC(O)SR^a, -OC(S)OR^a, -OC(S)NR^bR^a, -NR^bC(S)OR^a, -NR^bC(S)NR^bR^a, -SC(S)OR^a, -OC(S)SR^a, -SC(S)SR^a, -SC(S)NR^bR^a, -NR^bC(S)SR^a, -NR^bC(NR^b)NR^bR^a o -NR^bS(O)₁₋₂NR^bR^a; y

- 45 cada R⁸ es independientemente alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, -Cl, -F, -Br, -CN, -SF₅, -N₃, nitro, -SR^a, -S(O)₁₋₂R^a, -OR^a, -NR^bR^a, -C(O)R^a, -C(O)NR^bR^a, -NR^bC(O)R^a, -C(S)NR^bR^a, -NR^bC(S)R^a, -CO₂R^a, -OC(O)R^a, -C(O)SR^a, -SC(O)R^a, -C(S)OR^a, -OC(S)R^a, -C(S)SR^a, -SC(S)R^a, -S(O)₁₋₂OR^a, -OS(O)₁₋₂R^a, -S(O)₁₋₂NR^bR^a, -NR^bS(O)₁₋₂R^a, -OCO₂R^a, -OC(O)NR^bR^a, -NR^bCO₂R^a, -NR^bC(O)NR^bR^a, -SCO₂R^a, -OC(O)SR^a, -SC(O)SR^a, -SC(O)NR^bR^a, -NR^bC(O)SR^a, -OC(S)OR^a, -OC(S)NR^bR^a, -NR^bC(S)OR^a, -NR^bC(S)NR^bR^a, -SC(S)OR^a, -OC(S)SR^a, -SC(S)SR^a, -SC(S)NR^bR^a, -NR^bC(S)SR^a, -NR^bC(NR^b)NR^bR^a o -NR^bS(O)₁₋₂NR^bR^a;

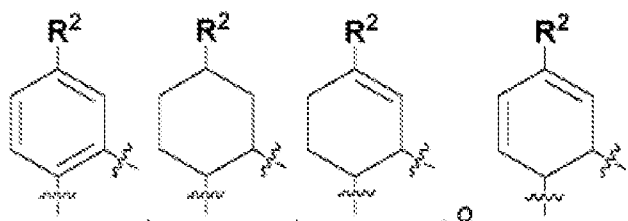
- 50 en donde cada R^a es independientemente H o alquilo C₁-C₃, y cada R^b es independientemente H, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, -S(O)₁₋₂(alquilo C₁-C₃), -C(O)(alquilo C₁-C₃) o -CO₂(alquilo C₁-C₃), o R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos se unen para formar un anillo de heterocicloalquilo sin sustituir compuesto por 3-6 miembros de anillo.

55



2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el resto

es



3. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde R^{1a} y R^{1b} son cada uno
 5 independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alqueniilo C_2-C_4 , hidroxilo, halo, $-O(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-C(O)(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-CO_2(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-(\text{alquil } C_0-C_4)\text{-arilo}$, $-(\text{alquil } C_0-C_4)\text{-heteroarilo}$, $-(\text{alquil } C_0-C_4)\text{-cicloalquilo}$ o $-(\text{alquil } C_0-C_4)\text{-heterocicloalquilo}$.

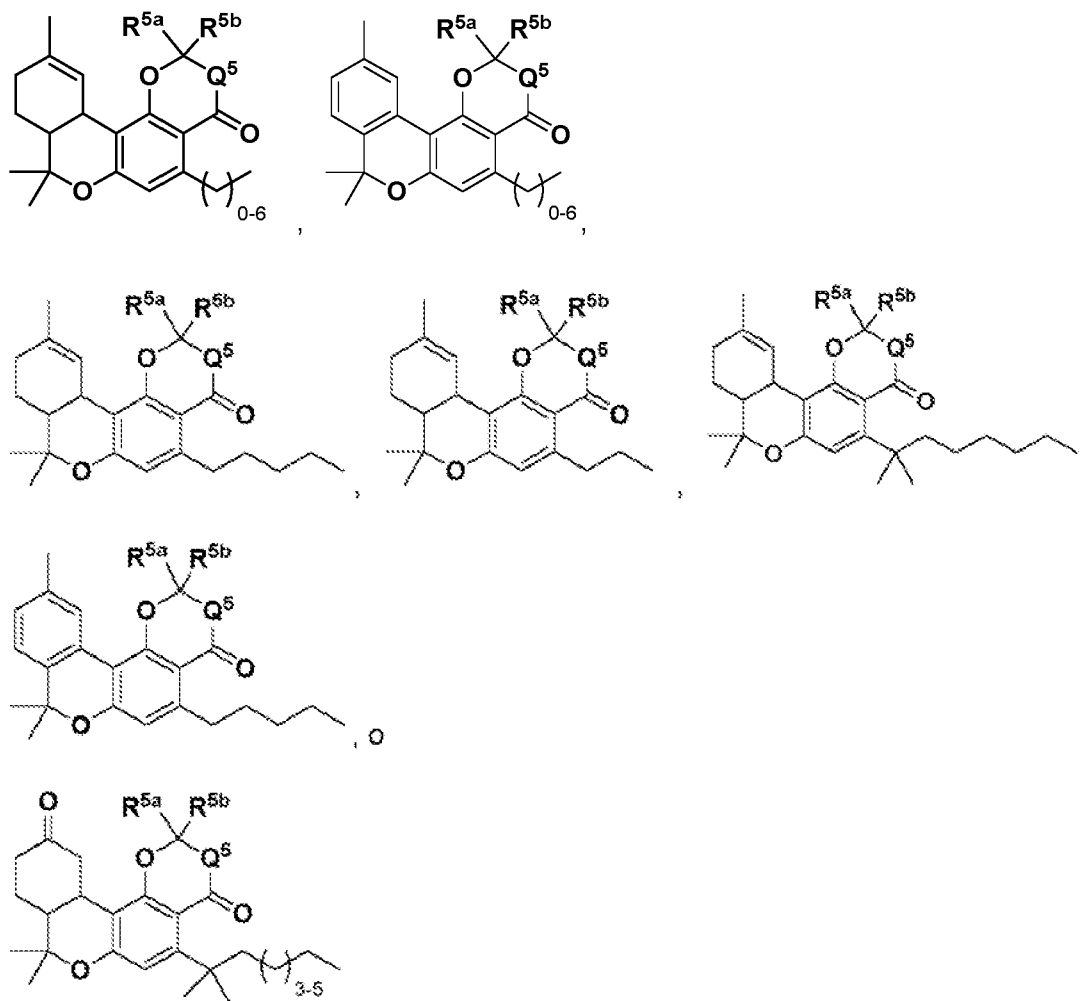
4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 ,
 10 hidroxilo, $-CO_2H$, $-CO_2(\text{alquilo } C_1-C_4)$ u oxo.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} ,
 15 alqueniilo C_2-C_{12} , alquiniilo C_2-C_{12} , $-(OCH_2CH_2)_{0-6}OCH_3$, $-(\text{alquil } C_0-C_4)\text{-arilo}$, $-(\text{alquil } C_0-C_4)\text{-heteroarilo}$, $-(\text{alquil } C_0-C_4)\text{-cicloalquilo}$ o $-(\text{alquil } C_0-C_4)\text{-heterocicloalquilo}$.

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R^4 es hidrógeno, $-CO_2H$ o $-CO_2(\text{alquilo } C_1-C_6)$.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es de fórmula:

20



8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde R^{5a} es:

5 hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenoilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₈, hidroxilo, halo, -(alquil C₀-C₄)O(alquilo C₁-C₆), -(CH₂CH₂O)₁₋₈(alquilo C₁-C₄), -(alquil C₀-C₄)C(O)(alquilo C₁-C₆), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₀-C₄)-arilo, -(alquil C₀-C₄)-heteroarilo, -(alquil C₀-C₄)-cicloalquilo, -(alquil C₀-C₄)-heterocicloalquilo o -NR^{5c}R^{5d}, y

R^{5b} es:

10 hidrógeno, alquenoilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₈, hidroxilo, halo, -(alquil C₀-C₄)O(alquilo C₁-C₆), -(CH₂CH₂O)₁₋₈(alquilo C₁-C₄), -(alquil C₀-C₄)C(O)(alquilo C₁-C₆), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₀-C₄)-arilo, -(alquil C₀-C₄)-heteroarilo, -(alquil C₀-C₄)-cicloalquilo, -(alquil C₀-C₄)-heterocicloalquilo o -NR^{5c}R^{5d}, o

R^{5a} y R^{5b} junto con un átomo de carbono forman un anillo de cicloalquilo o heterocicloalquilo.

15 9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde Q⁵ es oxígeno o azufre, o -NR^{5e}, en donde R^{5e} es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, -C(O)R^{5f} o -CO₂R^{5f}, en donde cada R^{5f} es hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

20 10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde cada R⁷ es independientemente oxo, alquilo C₁-C₄, -Cl, -F, -Br, -CN, -SF₅, -N₃, nitro, -SR^a, -S(O)₁₋₂R^a, -OR^a, -NR^bR^a, -C(O)R^a, -C(O)NR^bR^a, -NR^bC(O)R^a, -C(S)NR^bR^a, -NR^bC(S)R^a, -CO₂R^a, -OC(O)R^a, -C(O)SR^a, -SC(O)R^a, -C(S)OR^a, -OC(S)R^a, -C(S)SR^a, -SC(S)R^a, -S(O)₁₋₂OR^a, -OS(O)₁₋₂R^a, -S(O)₁₋₂NR^bR^a o -NR^bS(O)₁₋₂R^a.

25 11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde cada R⁸ es independientemente alquilo C₁-C₄, -Cl, -F, -Br, -CN, -SF₅, -N₃, nitro, -SR^a, -S(O)₁₋₂R^a, -OR^a, -NR^bR^a, -C(O)R^a, -C(O)NR^bR^a, -NR^bC(O)R^a, -C(S)NR^bR^a, -NR^bC(S)R^a, -CO₂R^a, -OC(O)R^a, -C(O)SR^a, -SC(O)R^a, -C(S)OR^a, -OC(S)R^a, -C(S)SR^a, -SC(S)R^a, -S(O)₁₋₂OR^a, -OS(O)₁₋₂R^a, -S(O)₁₋₂NR^bR^a o -NR^bS(O)₁₋₂R^a.

30 12. El compuesto de la reivindicación 1, que es:

8,8,11-trimetil-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 8,8,11-trimetil-5-pentil-2-fenil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 2,8,8,11-tetrametil-5-pentil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 2-acetil-2,8,8,11-tetrametil-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 35 2,8,8,11-tetrametil-4-oxo-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromeno-2-carboxilato de etilo;
 2,8,8,11-tetrametil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 2,8,8,11-tetrametil-2-(2-metilprop-1-en-1-il)-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 8,8,11-trimetil-5-pentil-4H,8H-espiro[benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromeno-2,1'-ciclopentan]-4-ona;
 2-(metoximetil)-2,8,8,11-tetrametil-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 40 8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-2-fenil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 2-(4-fluorofenil)-8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 2-butiril-8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 2,8,8,11-tetrametil-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 45 2-etil-8,8,11-trimetil-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 8,8,11-trimetil-5-pentil-2,2-difenil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-2-(p-tolil)-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 8,8,11-trimetil-2-(4-nitrofenil)-2-(2-oxopropil)-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 2-(4-metoxifenil)-8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 50 4-(8,8,11-trimetil-4-oxo-2-(2-oxopropil)-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-2-il)benzoato de metilo;
 2-(4-clorofenil)-8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 8,8,11-trimetil-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 8,8,11-trimetil-5-pentil-2-fenil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 2,8,8,11-tetrametil-5-pentil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-
 55 f]cromen-4-ona;
 2-acetil-2,8,8,11-tetrametil-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 2,8,8,11-tetrametil-4-oxo-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromeno-2-carboxilato de etilo;
 2,8,8,11-tetrametil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 60 2,8,8,11-tetrametil-2-(2-metilprop-1-en-1-il)-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 8,8,11-trimetil-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-espiro[benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromeno-2,1'-ciclopentan]-4-ona;
 2-(metoximetil)-2,8,8,11-tetrametil-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 65 8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-2-fenil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;

- 2-(4-fluorofenil)-8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 2-butil-8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 2,8,8,11-tetrametil-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 2-etil-8,8,11-trimetil-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 8,8,11-trimetil-5-pentil-2,2-difenil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-2-(p-tolil)-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 8,8,11-trimetil-2-(4-nitrofenil)-2-(2-oxopropil)-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 2-(4-metoxifenil)-8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona;
 benzoato de 4-(8,8,11-trimetil-4-oxo-2-(2-oxopropil)-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-2-ilo); o
 2-(4-clorofenil)-8,8,11-trimetil-2-(2-oxopropil)-5-pentil-8a,9,10,12a-tetrahidro-4H,8H-benzo[c][1,3]dioxino[4,5-f]cromen-4-ona.
13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o un enantiómero, un diastereómero, un racemato o un tautómero del mismo, o una sal, un solvato o un hidrato farmacéuticamente aceptable del compuesto, del enantiómero, del diastereómero, del racemato o del tautómero junto con un excipiente, un diluyente o un portador farmacéuticamente aceptables.
14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una composición de acuerdo con la reivindicación 13 para su uso para tratar o prevenir una enfermedad asociada al receptor cannabinoide, preferentemente, el receptor cannabinoide es uno o más de CB1, CB2, 5HT1A, 5HT2A, GPR18, GPR55, GPR119, TRPV1, TRPV2, PPARγ o un receptor μ-opioide, más preferentemente CB1 o CB2.
15. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 14 o una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 14 en donde la enfermedad se elige entre dolor agudo, TDAH/TDA, trastorno por consumo de alcohol, asma alérgica, ELA, enfermedad de Alzheimer, anorexia (por ejemplo, caquexia relacionada con el VIH), trastornos de ansiedad (por ejemplo, trastorno de ansiedad social, fobia específica, ansiedad ante exámenes, trastorno de ansiedad generalizada), artritis, aterosclerosis, autismo, trastorno bipolar, quemaduras, cáncer, dolor oncológico, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, polineuropatías desmielinizantes inflamatorias crónicas, dolor crónico, nefropatía crónica por aloinjerto, trastorno por consumo de cocaína, síndrome de dolor regional complejo, insuficiencia cardíaca congestiva, depresión, fibromialgia, síndrome del cromosoma X frágil/STAXF, demencias frontotemporales (variante conductual), gingivitis, pirexia, glaucoma, glioblastoma, glomerulonefropatía, enfermedad de Huntington, cicatrices hipertróficas, EII/SII, inflamación, miopatías inflamatorias, isquemia, fibrosis renal, queloides, leucodistrofias, fibrosis hepática, cirrosis hepática, fibrosis pulmonar, migraña, esclerosis múltiple, infarto de miocardio, náuseas (por ejemplo, NVIQ, cinetosis), dolor neuropático (por ejemplo, neuralgia postherpética, neuropatía diabética dolorosa), trastorno por pesadillas, enfermedad del hígado graso no alcohólico, obesidad, trastorno obsesivo compulsivo, ahorro de opiáceos, trastorno por consumo de opiáceos, osteoartritis, osteoporosis, enfermedad de Parkinson, síndrome postconmoción cerebral/traumatismo craneoencefálico, psicosis/esquizofrenia, TEPT, regulación de la masa ósea, trastorno conductual del sueño por MOR, lesión por reperusión, síndrome de Rett, artritis reumatoide, afecciones cutáneas (por ejemplo, acné, artritis psoriásica), trastornos del sueño (por ejemplo, insomnio, SPI), ataxias espinocerebelosas, fibrosis sistémica, esclerosis sistémica, lesión térmica, trastorno por consumo de tabaco/dependencia de la nicotina, síndrome de Tourette, tumores o neuralgia del trigémino.