

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 433 573**

51 Int. Cl.:

C07C 59/46 (2006.01)

A01N 37/36 (2006.01)

A01P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2009 E 09719834 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2013 EP 2261197**

54 Título: **Análogo de MK8383 novedoso y agente de control de enfermedades para fines en agricultura y horticultura**

30 Prioridad:

11.03.2008 JP 2008061652

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

11.12.2013

73 Titular/es:

**MEIJI SEIKA PHARMA CO., LTD. (100.0%)
4-16, Kyobashi 2-chome Chuo-ku
Tokyo 104-8002, JP**

72 Inventor/es:

**YAMAMOTO, KENTARO;
MINOWA, NOBUTO y
NAKADA, MASAHISA**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 433 573 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

Análogo de MK8383 novedoso y agente de control de enfermedades para fines en agricultura y horticultura

Campo de invención

- 5 La presente invención se refiere a sustancias novedosas análogas a MK8383 y agentes de control de enfermedades para agricultura y horticultura que comprenden las sustancias análogas como componente activo.

Antecedentes de la técnica

- En el campo de la agricultura y la horticultura, se usan diversos fungicidas para el control de enfermedades de plantas. Sin embargo, la aparición de cepas resistentes y similares, ha planteado problemas importantes para el control, por ejemplo, de un problema de restricciones de uso de los agentes existentes.
- 10 El MK8383 producido por microorganismos tiene un amplio rango de espectros antimicrobianos frente a hongos filamentosos patógenos de plantas y se sabe que es eficaz frente a una amplia variedad de enfermedades de plantas provocadas por hongos filamentosos (solicitud de patente japonesa abierta a consulta por el público n.º 126211/1995). Por otro lado, se sabe que MK8383 es inestable frente a la luz. Por consiguiente, se ha deseado el desarrollo de preparaciones para agricultura y horticultura que tengan alta actividad de control de enfermedades y
- 15 alta fotoestabilidad.
- Se conoce la fomopsidina como un compuesto que tiene una estructura similar a la estructura de MK8383 (J. Antibiotics 1997, 50, 890-892) y también se notifica la síntesis total de fomopsidina (Org. Letters 2004, 6, 553-556). Sin embargo, hasta la fecha no se ha notificado ningún compuesto obtenido mediante la conversión del doble enlace en las posiciones 1,2 de fomopsidina en un enlace sencillo.
- 20 El documento WO 9911596 da a conocer la mejora de la fotoestabilidad de MK8383 mezclando MK8383 con ciclodextrinas.

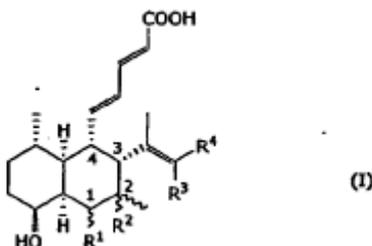
Sumario de la invención

- 25 El presente inventor ha encontrado que compuestos novedosos obtenidos convirtiendo el doble enlace en las posiciones 1,2 de MK8383 en un enlace sencillo, tienen un efecto de control, frente a hongos patógenos de plantas, equivalente a MK8383 (ejemplos de prueba 1 y 3) y tienen además mejor fotoestabilidad que MK8383 (ejemplo de prueba 2). La presente invención se basa en este hallazgo.

Un objeto de la presente invención es proporcionar agentes de control de enfermedades para agricultura y horticultura que tienen un efecto de control potente frente a enfermedades de plantas y, al mismo tiempo, tienen una alta fotoestabilidad.

- 30 Según la presente invención, se proporcionan compuestos representados por la fórmula (I) o sus sales aceptables en agricultura y horticultura (denominados a veces a continuación en el presente documento "compuestos según la presente invención"):

[Fórmula química 1]



- 35 en la que R^1 y R^2 representan un átomo de hidrógeno, o R^1 y R^2 se combinan juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo de ciclopropano,

R^3 y R^4 , que pueden ser iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6} , y

una línea ondulada representa que R^1 , R^2 y el metilo en la posición 2 están independientemente en una configuración alfa o una configuración beta.

- 40 Según otro aspecto de la presente invención, se proporcionan agentes de control de enfermedades para agricultura y horticultura, que comprenden un compuesto según la presente invención como componente activo.

Todavía según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para controlar microorganismos

patógenos de plantas, que comprende aplicar una cantidad eficaz de un compuesto según la presente invención, a una planta, una semilla o el suelo.

Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto según la presente invención, para la fabricación de un agente de control de enfermedades para agricultura y horticultura.

- 5 Los compuestos según la presente invención tienen un efecto de control, frente a microorganismos patógenos de plantas, equivalente a MK8383 y tienen además mejor fotoestabilidad que MK8383. Por tanto, son útiles como agentes de control de enfermedades para agricultura y horticultura.

Descripción detallada de la invención

Compuestos según la presente invención

- 10 En la memoria descriptiva de la presente solicitud, el término "alquilo" se refiere a alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada, y "alquilo C₁₋₆" incluye, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

- 15 En la memoria descriptiva de la presente solicitud, cuando el anillo se sitúa en el papel, si el sustituyente unido al anillo está orientado hacia la parte posterior del papel, este sustituyente se expresa como una "configuración alfa" mientras que, si el sustituyente unido al anillo está orientado hacia el interior, este sustituyente se expresa como una "configuración beta."

En la fórmula (I), preferiblemente, R¹ y R² representan un átomo de hidrógeno.

En la fórmula (I), preferiblemente, cuando uno de R³ y R⁴ representa un átomo de hidrógeno, el otro representa alquilo C₁₋₆.

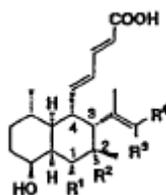
- 20 En el presente documento, alquilo C₁₋₆ representa preferiblemente alquilo C₁₋₄, más preferiblemente alquilo C₁₋₂, todavía más preferiblemente metilo.

En la fórmula (I), preferiblemente, R¹ y R² están en una configuración alfa.

En la fórmula (I), preferiblemente, el metilo en la posición 2 está en una configuración beta.

- 25 En la fórmula (I), más preferiblemente, R¹ y R² están en una configuración alfa y el metilo en la posición 2 está en una configuración beta. Tales compuestos pueden estar representados por la siguiente fórmula estructural química.

[Fórmula química 2]

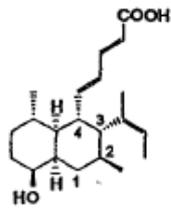


- 30 Los compuestos representados por la fórmula (I) en los que R¹ y R² representan un átomo de hidrógeno; y R³ y R⁴, que pueden ser iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ pueden mencionarse como un primer grupo de compuestos en los compuestos según la presente invención.

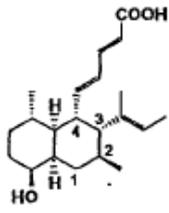
- 35 Los compuestos representados por la fórmula (I) en los que R¹ y R² representan un átomo de hidrógeno; cuando uno de R³ y R⁴ representa un átomo de hidrógeno, el otro representa alquilo C₁₋₄; R¹ y R² están en una configuración alfa; y el metilo en la posición 2 está en una configuración beta pueden mencionarse como un primer grupo preferido de compuestos en los compuestos según la presente invención. En una realización más preferida, los compuestos representados por la fórmula (I) en los que R¹ y R² representan un átomo de hidrógeno; cuando uno de R³ y R⁴ representa un átomo de hidrógeno, el otro representa alquilo C₁₋₂; R¹ y R² están en una configuración alfa; y el metilo en la posición 2 está en una configuración beta pueden mencionarse como el primer grupo de compuestos. En una realización adicional preferida, los compuestos representados por la fórmula (I) en los que R¹ y R² representan un átomo de hidrógeno; cuando uno de R³ y R⁴ representa un átomo de hidrógeno, el otro representa metilo; R¹ y R² están en una configuración alfa; y el metilo en la posición 2 está en una configuración beta, (ácido (2E,4E)-5-
40 {(1S,4S,4aS,5S,6R,7S,8aR)-6-[(Z)-but-2-en-2-il]-decahidro-1-hidroxi-4,7-dimetilnaftalen-5-il}penta-2,4-dienoico y ácido (2E,4E)-5-
{(1S,4S,4aS,5S,6R,7S,8aR)-6-[(E)-but-2-en-2-il]-decahidro-1-hidroxi-4,7-dimetilnaftalen-5-il}penta-2,4-dienoico) puede mencionarse como el primer grupo de compuestos.

- 45 En la presente invención, los siguientes compuestos pueden mencionarse como ejemplos de un primer grupo adecuado de compuestos.

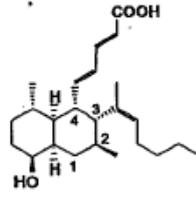
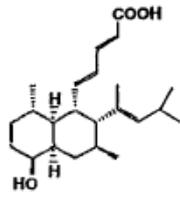
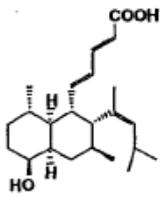
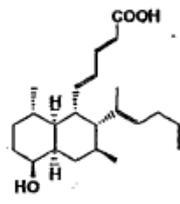
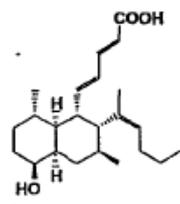
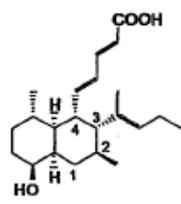
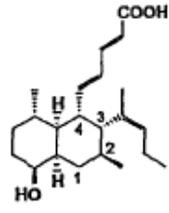
[Tabla 1]

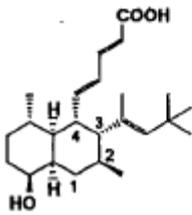
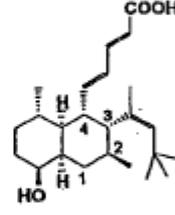
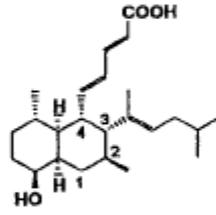
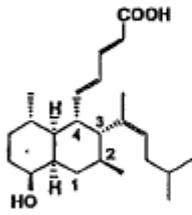
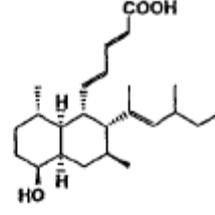
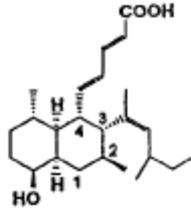
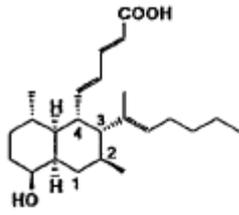


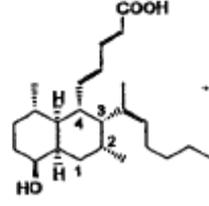
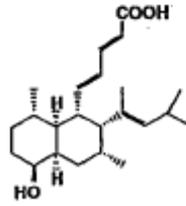
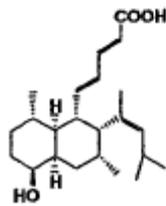
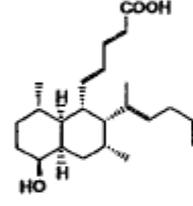
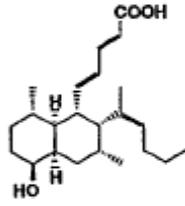
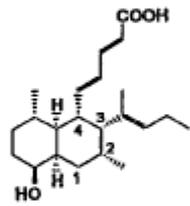
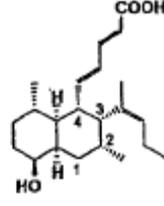
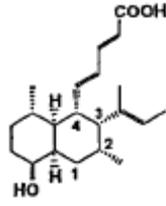
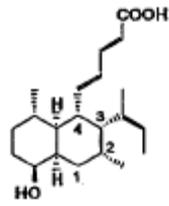
(Ejemplo 3)

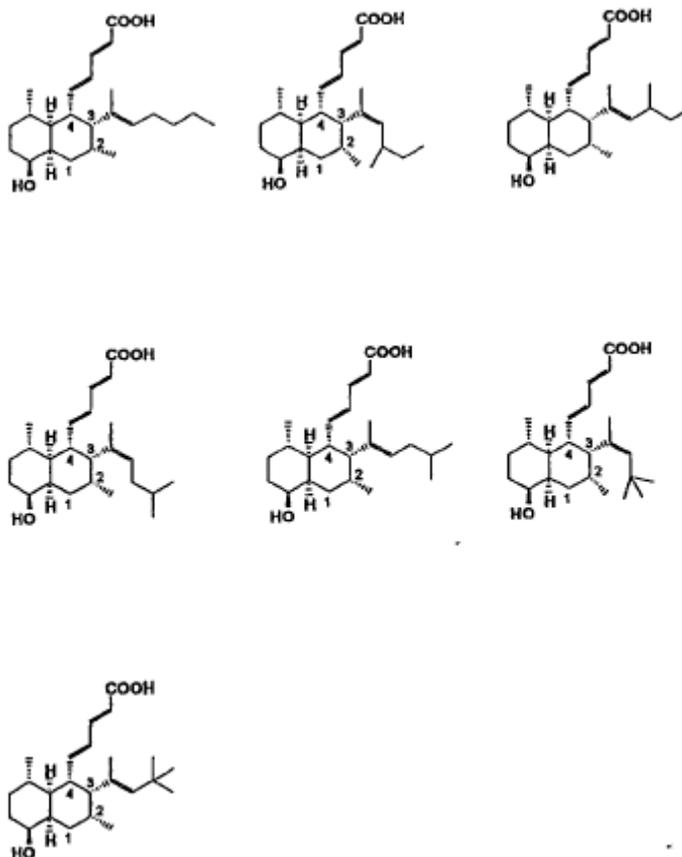


(Ejemplo 2)







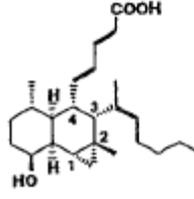
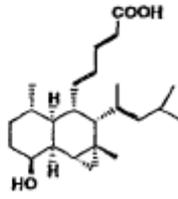
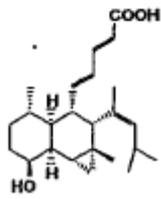
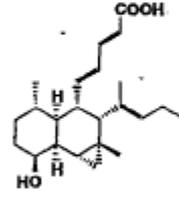
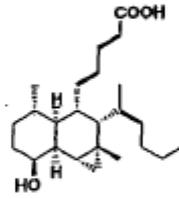
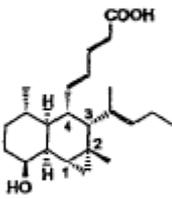
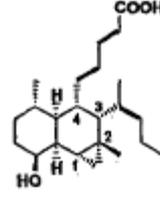
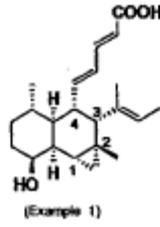
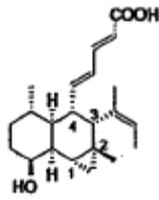


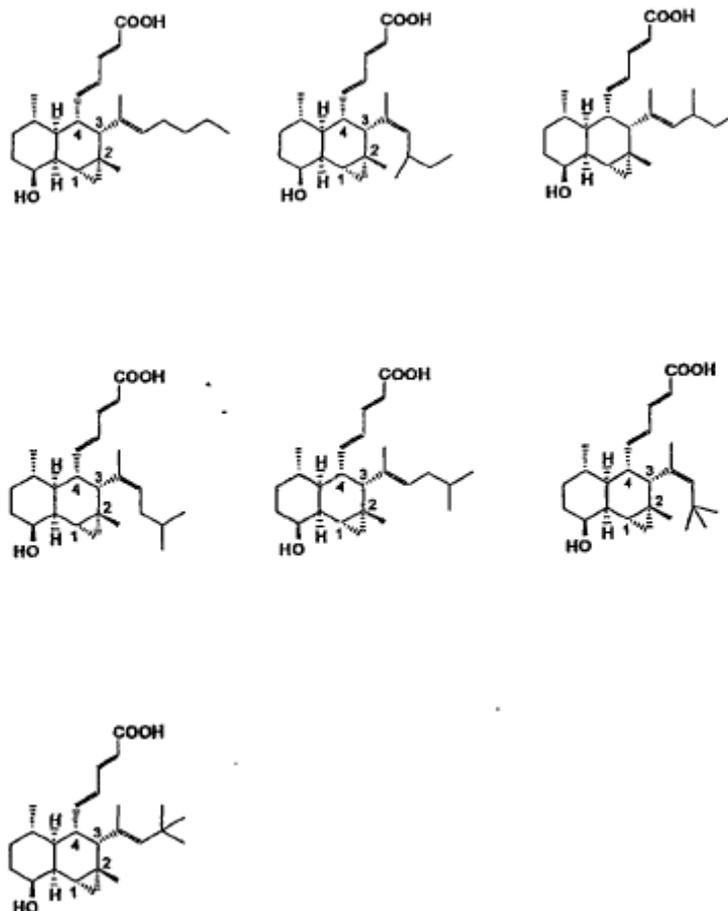
5 Los compuestos representados por la fórmula (I) en los que R^1 y R^2 se combinan juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo de ciclopropano; y R^3 y R^4 , que pueden ser iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6} pueden mencionarse como un segundo grupo de compuestos en los compuestos según la presente invención.

10 Los compuestos representados por la fórmula (I) en los que R^1 y R^2 se combinan juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo de ciclopropano; cuando uno de R^3 y R^4 representa un átomo de hidrógeno, el otro representa alquilo C_{1-4} ; R^1 y R^2 están en una configuración alfa; y el metilo en la posición 2 está en una configuración beta pueden mencionarse como un segundo grupo preferido de compuestos en los compuestos según la presente invención. En una realización más preferida, los compuestos representados por la fórmula (I) en los que R^1 y R^2 se combinan juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo de ciclopropano; cuando uno de R^3 y R^4 representa un átomo de hidrógeno, el otro representa alquilo C_{1-2} ; R^1 y R^2 están en una configuración alfa; y el metilo en la posición 2 está en una configuración beta pueden mencionarse como el segundo grupo de compuestos. En una realización adicional preferida, los compuestos representados por la fórmula (I) en los que R^1 y R^2 se combinan juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo de ciclopropano; cuando uno de R^3 y R^4 representa un átomo de hidrógeno, el otro representa metilo; R^1 y R^2 están en una configuración alfa; y el metilo en la posición 2 está en una configuración beta (ácido (2E,4E)-5-
15 $\{((1aR,2R,3S,3aS,4S,7S,7aS,7bR)-2-[(E)\text{-but-2-en-2-il]}\text{-decahidro-7-hidroxi-1a,4-dimetil-1H-ciclopropa[a]naftalen-3-il}\}$ penta-2,4-dienoico) puede mencionarse como el segundo grupo de compuestos.

20 En la presente invención, los siguientes compuestos pueden mencionarse como ejemplos de un segundo grupo adecuado de compuestos.

[Tabla 2]





Las sales aceptables en agricultura y horticultura de compuestos representados por la fórmula (I) incluyen, por ejemplo, sales de metales alcalinos tales como sales de litio, sales de sodio y sales de potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de magnesio y sales de calcio; sales de amonio tales como sales de amonio, sales de metilamonio, sales de dimetilamonio, sales de trimetilamonio y sales de dicitclohexilamonio; sales de aminas orgánicas tales como trietilamina, trimetilamina, dietilamina, piridina, etanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, procaína, bencilamina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina y dietilanilina; y sales de aminoácidos básicos tales como lisina, arginina e histidina. Se prefieren sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos y sales de amonio.

10 Los compuestos representados por la fórmula (I) pueden producirse según las siguientes etapas A a E.

EtapA A: Etapa de ciclopropanación en las posiciones 1,2

[Fórmula química 3]

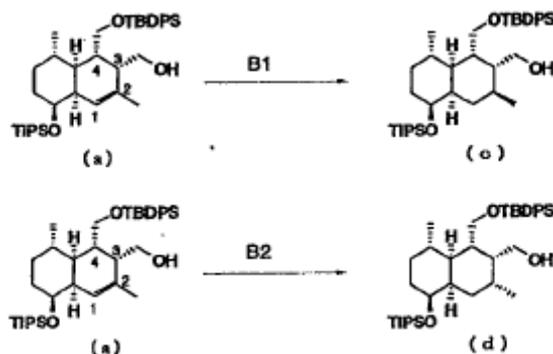


15 En la etapa A, se somete el doble enlace en la posición 1 de un compuesto de fórmula (a) a ciclopropanación para producir un compuesto de fórmula (b). El compuesto de fórmula (a) que es un compuesto de partida puede sintetizarse mediante el método descrito en Org. Letters 2004, 6, 553-556. En la fórmula, TIPS representa triisopropilsililo y TBDPS representa terc-butildifenilsililo.

20 Los disolventes que pueden usarse en la etapa A incluyen cloroformo, diclorometano y 1,2-dicloroetano. Se prefiere 1,2-dicloroetano. Los reactantes que pueden usarse en la ciclopropanación incluyen dietilzinc y diyodometano. La temperatura de reacción puede ser de 0°C a 50°C. El tiempo de reacción puede ser de 1 a 24 h.

Etapa B: Etapa de reducción en las posiciones 1,2

[Fórmula química 4]



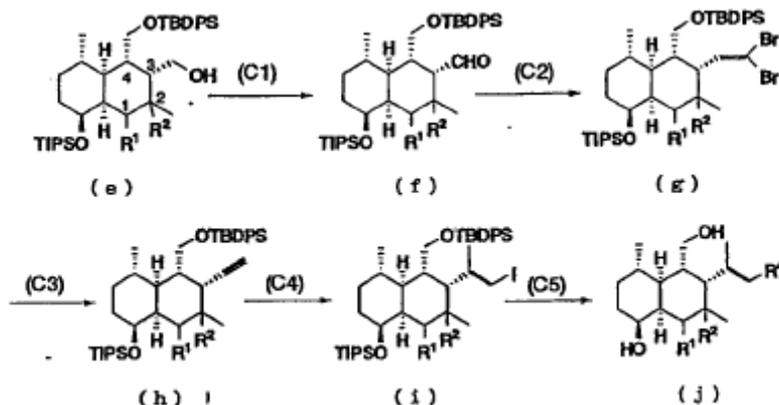
- 5 En la etapa B, se reduce el doble enlace en la posición 1 del compuesto de fórmula (a) en presencia de hidrógeno y un catalizador de reducción de oxígeno catalítica proporcionando un compuesto de fórmula (c) o fórmula (d).

Los disolventes que pueden usarse en la etapa B1 incluyen cloroformo, diclorometano y 1,2-dicloroetano. Se prefiere 1,2-dicloroetano. Puede usarse $[\text{Ir}(\text{cod})\text{pyr}(\text{PCy}_3)]\text{PF}_6$ (catalizador de Crabtree, Journal of Organic Chemistry, 51, 2655 (1986)) como catalizador en la reducción de hidrógeno catalítica. La temperatura de reacción puede ser de 20°C a 80°C. El tiempo de reacción puede ser de 1 a 8 h.

- 10 Los disolventes que pueden usarse en la etapa B2 incluyen metanol, ácido acético y disolventes mixtos de los mismos. Se prefiere un disolvente mixto compuesto por metanol y ácido acético. Puede usarse $\text{Rh-Al}_2\text{O}_3$ como catalizador en la reducción de hidrógeno catalítica. La temperatura de reacción puede ser de 0°C a 40°C. El tiempo de reacción puede ser de 1 a 8 h.

Etapa C: Etapa de construcción de una cadena lateral del isómero E en la posición 3

- 15 [Fórmula química 5]



- 20 En la etapa C, se oxida el hidroxilo en la posición 3 del compuesto (b) obtenido en la etapa A o el compuesto de fórmula (c) o (d) obtenido en la etapa B (estando estos compuestos representados colectivamente por la fórmula (e)) en aldehído, entonces se convierte en un triple enlace y se hace pasar además a través de dos etapas para proporcionar un compuesto de fórmula (j) cuyo doble enlace es un isómero E.

En la etapa C1, se oxida el hidroxilo en la posición 3 en aldehído. Puede usarse diclorometano como disolvente. Puede usarse 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3(1H)-ona como agente oxidante. La temperatura de reacción puede ser de 0°C a 50°C. El tiempo de reacción puede ser de 1 a 8 h.

- 25 En la etapa C2, se somete la posición 3 a dibromoetenilación. Los disolventes que pueden usarse en este caso incluyen diclorometano y cloroformo. Se prefiere diclorometano. Pueden usarse trifenilfosfina y tetrabromuro de carbono como reactante. La temperatura de reacción puede ser de 0°C a 50°C. El tiempo de reacción puede ser de 1 a 8 h.

En la etapa C3, se somete la posición 3 a etinilación. Puede usarse tetrahydrofurano como disolvente. Puede usarse

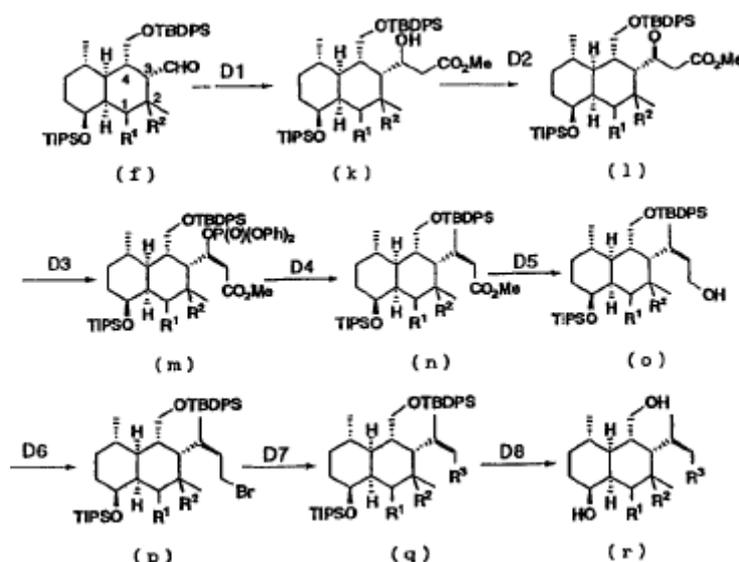
n-butil-litio como base. La temperatura de reacción puede ser de -78°C a -30°C . El tiempo de reacción puede ser de 1 a 8 h.

En la etapa C4, se somete el triple enlace en la cadena lateral en la posición 3 a carbometalación y entonces se yoda. Puede usarse diclorometano como disolvente. Puede usarse una combinación de zirconio Cp_2ZrCl_2 con trimetilaluminio como reactante. La temperatura de reacción puede ser de -30°C a 30°C . El tiempo de reacción puede ser de 1 a 4 h. Puede usarse yodo como reactante en la yodación. Puede usarse tetrahidrofurano como disolvente. La temperatura de reacción puede ser de -50°C a 30°C . El tiempo de reacción puede ser de 1 a 4 h.

En la etapa C5, se llevan a cabo una etapa de alquilación y una etapa de desprotección. Puede usarse tetrahidrofurano como disolvente en la etapa de alquilación. Puede usarse una combinación de un catalizador de paladio $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ con $(\text{R}_4)_2\text{Zn}$ como reactante para la introducción de alquilo. La temperatura de reacción puede ser de -10°C a 50°C . El tiempo de reacción puede ser de 1 a 8 h. Los disolventes que pueden usarse en la etapa de desprotección incluyen tetrahidrofurano. Los reactivos que pueden usarse en la desprotección incluyen fluoruro de tetrabutilamonio. La reacción puede llevarse a cabo a reflujo. El tiempo de reacción puede ser de 1 a 8 h.

15 Etapa D: Etapa de construcción de una cadena lateral de isómero Z en la posición 3

[Fórmula química 6]



En la etapa D, se obtiene un compuesto de fórmula (r) cuyo doble enlace es un isómero Z convirtiendo aldehído en la posición 3 del compuesto de fórmula (f) en cetoeséster para proporcionar un éster fosfato de enol, introduciendo metilo, reduciendo adicionalmente el éster, sometiendo a bromación el compuesto y entonces introduciendo R_3 como alquilo.

En la etapa D1, se añade un anión enolato de un éster de acetato de metilo al aldehído en la posición 3. Puede usarse tetrahidrofurano como disolvente. Los reactantes que pueden usarse en este caso incluyen aniones enolato de un éster de acetato de metilo preparado a partir de un éster de acetato de metilo y diisopropilamido de litio. La temperatura de reacción puede ser de -78°C a -50°C . El tiempo de reacción puede ser de 1 a 8 h.

En la etapa D2, se oxida el hidroxilo. Puede usarse diclorometano como disolvente. Puede usarse 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-bencidoxol-3(1H)-ona como agente oxidante. La temperatura de reacción puede ser de -10°C a 30°C . El tiempo de reacción puede ser de 1 a 8 h.

En la etapa D3, se sintetiza un éster fosfato de enol. Puede usarse triamida hexametilfosforica como disolvente. Pueden usarse trietilamina y dimetilaminopiridina como base. Puede usarse $\text{ClP}(\text{O})(\text{OPh})_2$ como agente de fosforilación. La temperatura de reacción puede ser de -10°C a 40°C . El tiempo de reacción puede ser de 1 a 8 h.

En la etapa D4, se lleva a cabo una metilación. Puede usarse N-metilpirrolidona como disolvente. Puede usarse una combinación de un catalizador de $\text{Fe}(\text{acac})_3$ con MeMgCl puede usarse como reactivo de metilación. La temperatura de reacción puede ser de -20°C a 40°C . El tiempo de reacción puede ser de 1 a 8 h.

En la etapa D5, se reduce el éster. Puede usarse diclorometano como disolvente. Puede usarse hidruro de diisobutilaluminio como agente reductor. La temperatura de reacción puede ser de -78°C a -50°C . El tiempo de reacción puede ser de 1 a 8 h.

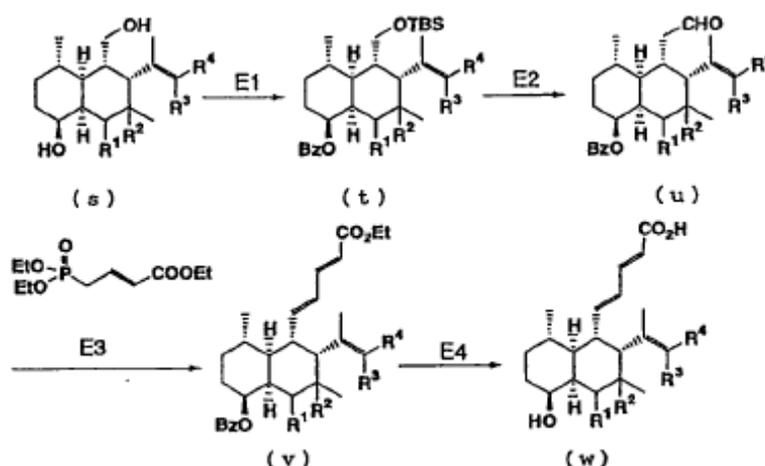
En la etapa D6, se lleva a cabo bromación. Puede usarse dietil éter como disolvente. Puede usarse piridina como base. Puede usarse tribromuro de fósforo como reactivo de bromación. La temperatura de reacción puede ser de -20°C a 40°C. El tiempo de reacción puede ser de 1 a 8 h.

5 En la etapa D7, se lleva a cabo alquilación. Cuando R₃ representa metilo, puede usarse dietil éter como disolvente y puede usarse hidruro de litio y aluminio como agente reductor. En este caso, la temperatura de reacción puede ser de -20°C a 40°C, y el tiempo de reacción puede ser de 1 a 8 h. Cuando R₃ representa alquilo C₂-C₄, pueden usarse tetrahidrofurano y dietil éter como disolvente. Los reactivos de alquilación que pueden usarse en este caso incluyen R₃MgCl, R₃MgBr y R₃MgI. En este caso, la temperatura de reacción puede ser de -78°C a 30°C, y el tiempo de reacción puede ser de 1 a 8 h.

10 En la etapa D8, se lleva a cabo desprotección. Puede usarse tetrahidrofurano como disolvente. Puede usarse fluoruro de tetrabutilamonio como reactivo de desprotección. La reacción puede llevarse a cabo a reflujo. El tiempo de reacción puede ser de 1 a 8 h.

Etapa E: Etapa de conversión de la posición 4

[Fórmula química 7]



15 En la etapa E, se introduce una cadena lateral de dieno en la posición 4 del compuesto de fórmula (j) obtenido en la etapa C o el compuesto de fórmula (r) obtenido en la etapa D (estando estos compuestos representados colectivamente por la fórmula (s)) para proporcionar un compuesto de fórmula (w).

20 En la etapa E1, se protege el hidroxilo. Se protege en primer lugar el hidroxilo en la posición 4 mediante terc-butildimetilsililo (grupo TBS). Puede usarse diclorometano como disolvente. Puede usarse imidazol como base. Puede usarse cloruro de terc-butildimetilsililo como reactivo de sililación. La temperatura de reacción puede ser de -10°C a 40°C. El hidroxilo en la posición 9 entonces se protege mediante benzoílo. Puede usarse diclorometano como disolvente. Puede usarse dimetilaminopiridina como base. Puede usarse anhídrido benzoico como reactivo de benzoilación. La temperatura de reacción puede ser de -10°C a 40°C. El tiempo de reacción puede ser de 1 a 8 h.

30 En la etapa E2, se elimina el grupo protector en la posición 4 y se oxida el hidroxilo resultante. Puede usarse tetrahidrofurano como disolvente en la etapa de desprotección, puede usarse fluoruro de tetrabutilamonio como reactivo de desprotección. La temperatura de reacción puede ser de -10°C a 40°C. El tiempo de reacción puede ser de 1 a 8 h. Puede usarse diclorometano como disolvente en la etapa de oxidación del hidroxilo resultante en la posición 4. Puede usarse 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3(1H)-ona como agente oxidante. La temperatura de reacción puede ser de -10°C a 30°C. El tiempo de reacción puede ser de 1 a 8 h.

En la etapa E3, se sintetiza una cadena lateral de dieno. Puede usarse tetrahidrofurano como disolvente. Puede usarse hexametildisilazida de litio como base. Puede usarse éster de ácido fosfónico como reactante. La temperatura de reacción puede ser de -78°C a 30°C. El tiempo de reacción puede ser de 1 a 8 h.

35 En la etapa E4, se lleva a cabo desprotección. Puede usarse un disolvente mixto compuesto por etanol y agua como disolvente. Preferiblemente, la razón de etanol con respecto a agua es de 4:1. Puede usarse hidróxido de litio como base. La temperatura de reacción puede ser de -10°C a 30°C. El tiempo de reacción puede ser de 1 a 8 h.

Los compuestos de fórmula (1) (específicamente, el primer grupo de compuestos) también pueden producirse según la siguiente etapa F usando la sustancia MK8383 como compuesto de partida.

40 En la etapa F, se reduce selectivamente el doble enlace en la posición 1 de sustancia MK8383 para proporcionar

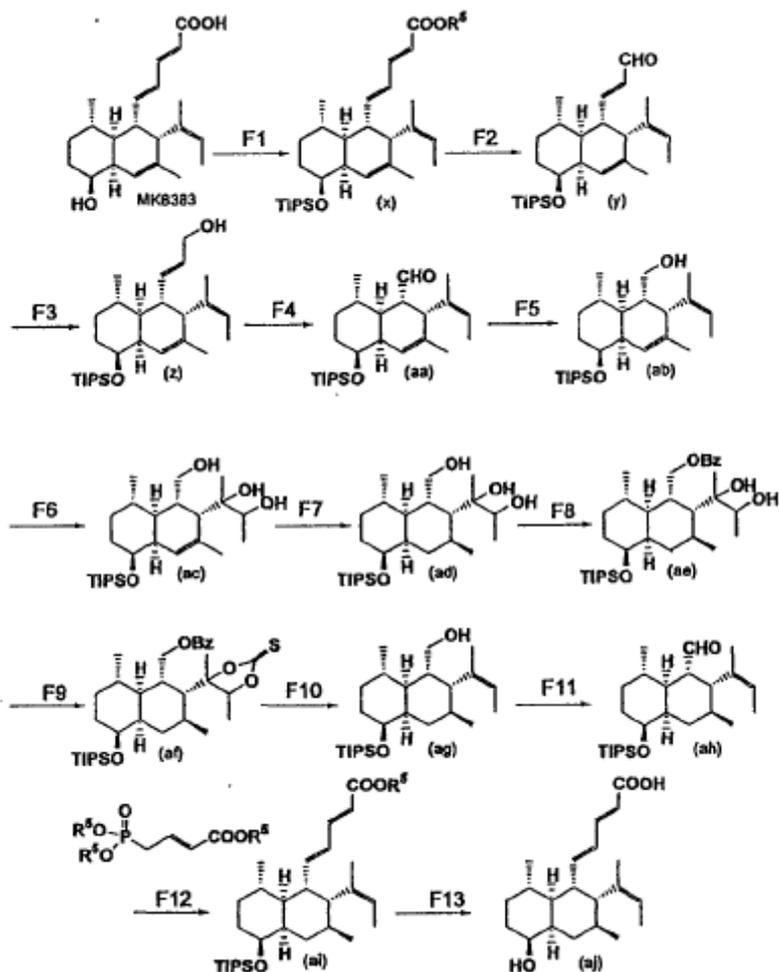
compuestos de fórmula (I).

“La sustancia MK8383” puede obtenerse cultivando microorganismos que pertenecen a *Phoma spp.* (por ejemplo, una cepa depositada con un número de registro de FERM BP-6461) (la solicitud de patente japonesa abierta a consulta por el público n.º 126211/1995 y el documento W099/11596).

- 5 A continuación se describirá la etapa F cuando se usa la sustancia MK8383 como compuesto de partida.

Etapa F

[Fórmula química 8]



- 10 En la etapa F1, se esterifica el ácido carboxílico en la sustancia MK8383 y se protege el hidroxilo mediante triisopropilsililo para proporcionar un compuesto de fórmula (x). En la fórmula (x), R⁵ representa alquilo C₁-C₄.

- 15 La reacción de esterificación puede llevarse a cabo según el método descrito en T.W. Greene *et. al*, Protective groups in organic synthesis, tercera edición, 369, (1999), Wiley-interscience. Por ejemplo, en la síntesis de un éster metílico, puede usarse metanol o disolventes mixtos tales como metanol/benceno y metanol/tolueno como disolvente. Puede usarse trimetilsilildiazometano como reactante. La temperatura de reacción puede ser de -10°C a 40°C. El tiempo de reacción puede ser de 10 min. a 4 h.

Puede usarse diclorometano como disolvente en la protección del hidroxilo mediante triisopropilsililo. Puede usarse 2,6-lutidina como base. Puede usarse trifluorometanosulfonato de triisopropilsililo como reactivo de siliación. La temperatura de reacción puede ser de -10°C a 40°C. El tiempo de reacción puede ser de 10 min. a 8 h.

- 20 En la etapa F2, se reduce el éster del compuesto de fórmula (x) obtenido en la etapa F1 en alcohol, y se escinde oxidativamente el dieno en la posición 4 y se convierte en un aldehído insaturado para proporcionar un compuesto de fórmula (y). Puede usarse diclorometano como disolvente en la reacción de reducción del éster. Puede usarse hidruro de diisobutilaluminio como agente reductor. La temperatura de reacción puede ser de -78°C a 30°C. El tiempo de reacción puede ser de 5 min. a 4 h. Puede usarse un disolvente mixto compuesto por dioxano y agua

como disolvente en la conversión del dieno en el aldehído insaturado. Puede usarse una combinación de una cantidad catalítica de tetraóxido de osmio y peryodato de sodio como agente oxidante. puede usarse 2,6-lutidina como base. La temperatura de reacción puede ser de 0°C a 30°C. El tiempo de reacción puede ser de 30 min. a 4 h.

5 En la etapa F3, se convierte el aldehído del compuesto de fórmula (y) en alcohol para proporcionar un compuesto de fórmula (z). Puede usarse diclorometano como disolvente. Puede usarse hidruro de diisobutilaluminio como agente reductor. La temperatura de reacción puede ser de -78°C a 30°C. El tiempo de reacción puede ser de 5 min. a 4 h.

10 En la etapa F4, se escinde oxidativamente el doble enlace en la posición 4 del compuesto de fórmula (z) en aldehído para convertir el compuesto en un compuesto de fórmula (aa). Puede usarse un disolvente mixto compuesto por dioxano y agua como disolvente. Puede usarse una combinación de una cantidad catalítica de tetraóxido de osmio y peryodato de sodio como agente oxidante. Puede usarse piridina como base. La temperatura de reacción puede ser de 0°C a 30°C. El tiempo de reacción puede ser de 10 a 36 h.

15 En la etapa F5, se convierte el aldehído del compuesto de fórmula (aa) en alcohol para proporcionar un compuesto de fórmula (ab). Puede usarse un disolvente mixto compuesto por metanol y tetrahidrofurano como disolvente. Puede usarse borohidruro de sodio como agente reductor. La temperatura de reacción puede ser de 0°C a 30°C. El tiempo de reacción puede ser de 5 min. a 4 h.

En la etapa F6, se convierte el doble enlace en la posición 3 del compuesto de fórmula (ab) en diol para proporcionar un compuesto de fórmula (ac). Puede usarse piridina como disolvente. Puede usarse tetraóxido de osmio como agente oxidante. La temperatura de reacción puede ser de 0°C a 30°C. El tiempo de reacción puede ser de 10 min. a 4 h.

20 En la etapa F7, se reduce el doble enlace en la posición 1 del compuesto de fórmula (ac) en presencia de hidrógeno y un catalizador de reducción de oxígeno catalítica para proporcionar un compuesto de fórmula (ad). Los disolventes que pueden usarse en este caso incluyen cloroformo, diclorometano y 1,2-dicloroetano. Se prefiere diclorometano. Puede usarse $[\text{Ir}(\text{cod})\text{pyr}(\text{PCy}_3)]\text{PF}_6$ como catalizador en la reducción de hidrógeno catalítica. La temperatura de reacción puede ser de 30°C a 80°C. El tiempo de reacción puede ser generalmente de 30 min. a 6 h.

25 En la etapa F8, se protege el hidroxilo en la posición 4 del compuesto de fórmula (ad) mediante benzoílo para proporcionar un compuesto de fórmula (ae). Puede usarse acetonitrilo como disolvente. Puede usarse cianuro de benzoílo como reactivo de benzoilación. Puede usarse trietilamina como base. La temperatura de reacción puede ser de -60°C a 0°C. El tiempo de reacción puede ser generalmente de 5 min. a 2 h.

30 En la etapa F9, se convierte el diol en la cadena lateral en la posición 3 del compuesto de fórmula (ae) en un tiocarbonato cíclico para proporcionar un compuesto de fórmula (af). Puede usarse tolueno como disolvente. Puede usarse tiocarbonildiimidazol como un reactivo de tiocarbonilación. La reacción puede llevarse a cabo a reflujo. El tiempo de reacción puede ser de 10 a 20 h.

35 En la etapa F10, se reduce el tiocarbonato en la posición 3 del compuesto de fórmula (af), y se elimina el grupo protector de hidroxilo en la posición 4 mediante reducción para proporcionar un compuesto de fórmula (ag). Puede usarse fosfato de trimetilo como agente reductor en la reacción de reducción del tiocarbonato. Cuando se usa el agente reductor en una cantidad excesiva, la reacción puede llevarse a cabo en ausencia de un disolvente. La reacción puede llevarse a cabo a reflujo. El tiempo de reacción puede ser de 30 a 80 h. Puede usarse diclorometano como disolvente en la reacción de desprotección de benzoílo. Puede usarse hidruro de diisobutilaluminio como agente reductor. La temperatura de reacción puede ser de -78°C a 0°C. El tiempo de reacción puede ser de 5 min. a 4 h.

45 En la etapa F11, de la misma manera que en la etapa E2 que es la etapa de oxidación, se oxida el hidroxilo en la posición 4 del compuesto de fórmula (ag) para proporcionar un compuesto de fórmula (ah). Puede usarse diclorometano como disolvente. Puede usarse un peryodinato de Dess-Martin (Journal of Organic Chemistry 48, 4155 (1983)) como agente oxidante. La temperatura de reacción puede ser de 0°C a 30°C. El tiempo de reacción puede ser generalmente de 10 min. a 2 h.

50 En la etapa F12, en la misma reacción que en la etapa E3, se introduce una cadena lateral de dieno en la posición 4 del compuesto de fórmula (ah) para proporcionar un compuesto de fórmula (ai). En la fórmula (ai), R^5 representa alquilo C₁-C₄. Puede usarse tetrahidrofurano como disolvente. Puede usarse hexametildisilazida de litio como base. Puede usarse éster de ácido fosfónico como reactante. La temperatura de reacción puede ser de -78°C a 30°C. El tiempo de reacción puede ser de 30 min. a 8 h.

55 En la etapa F13, en la misma reacción que en la etapa E4, se eliminan los dos grupos protectores en el compuesto de fórmula (ai) para proporcionar un compuesto de fórmula (aj) (es decir, el compuesto del ejemplo 3). Puede usarse un disolvente mixto compuesto por etanol y agua como disolvente en la reacción de desprotección del éster. Preferiblemente, el disolvente mixto tiene una razón de mezcla de etanol con respecto a agua de 4:1. Puede usarse hidróxido de litio como base. La temperatura de reacción puede ser de -10°C a 30°C. El tiempo de reacción puede ser de 10 a 60 h. Puede usarse tetrahidrofurano como disolvente en la reacción de desprotección de sililo. Puede usarse fluoruro de tetrabutamonio como agente de desprotección. La temperatura de reacción puede ser de 0°C a

40°C. El tiempo de reacción puede ser de 30 a 90 h.

Agente de control de enfermedades para agricultura y horticultura

5 Según los ejemplos de trabajo, los compuestos de la presente invención tienen un alto efecto de control, frente a hongos patógenos de plantas, equivalente a MK8383 (ejemplo de prueba 1) y, al mismo tiempo, tienen una alta fotoestabilidad que no presenta MK8383 (ejemplo de prueba 2). Por tanto, según la presente invención, se proporciona un agente de control de enfermedades para agricultura y horticultura que comprende un compuesto de la presente invención como componente activo.

10 En la memoria descriptiva de la presente solicitud, el "agente de control de enfermedades para agricultura y horticultura" se refiere a un agente que presenta un efecto de control frente a enfermedades de plantas e incluye agentes que destruyen microorganismos patógenos de plantas, así como agentes que suprimen el crecimiento de microorganismos patógenos de plantas y agentes que protegen a las plantas frente a la infección con microorganismos patógenos de plantas.

Se prefieren fungicidas para agricultura y horticultura como agente de control de enfermedades para agricultura y horticultura.

15 Los microorganismos patógenos de plantas como un objeto del control en la presente invención (microorganismos frente a los que los compuestos de la presente invención presentan un efecto de control) no están particularmente limitados. Los ejemplos de tales microorganismos patógenos de plantas incluyen hongos patógenos de plantas y bacterias patógenas de plantas. Se prefieren hongos patógenos de plantas.

20 Los hongos patógenos de plantas incluyen, por ejemplo, *Alternaria alternata*, *Alternaria kikutiana*, *Botrytis cinerea*, *Cochliobolus miyabeanus*, *Colletotrichum atramentarium*, *Colletotrichum lagenarium*, *Fusarium oxysporum f. sp. cucumerinum*, *Fusarium oxysporum f. sp. lycopersici*, *Gibberella fujikuroi*, *Glomerella cingulata*, *Pyricularia oryzae*, *Rhizoctonia solani*, *Sclerotinia minor*, *Verticillium albo-atrum*, *Puccinia recondita*, *Erysiphe graminis*, *Phytophthora infestans*, *Pseudoperonospora cubensis*, *Sphaerotheca fuliginea*, *Alternaria solani*, *Sclerotinia sclerotiorum*, *Venturia inaequalis*, *Monilinia fructicola*, *Colletotrichum gloeosporioides*, *Cercospora kikuchii*, *Cercospora beticola* y *Leptosphaeria nodorum*. Se prefieren *Botrytis cinerea*, *Cercospora beticola*, *Rhizoctonia solani*, *Alternaria kikutiana*, *Colletotrichum lagenarium*, *Pyricularia oryzae* y *Leptosphaeria nodorum*. Se prefiere mas *Botrytis cinerea*.

30 Cuando los compuestos de la presente invención se usan como componente activo del agente de control de enfermedades para agricultura y horticultura, pueden usarse los compuestos de la presente invención como tales. Alternativamente, según un método habitual con respecto al agente de control de enfermedades para agricultura y horticultura, el compuesto según la presente invención puede usarse como mezcla con portadores sólidos, portadores líquidos, portadores gaseosos, tensioactivos, dispersantes u otros adyuvantes adecuados para preparaciones y formularse en cualquier forma farmacéutica adecuada, por ejemplo, concentrados emulsionables, formulaciones líquidas, suspensiones, polvos humectables, formulaciones pulverulentas, gránulos, comprimidos, aceites, aerosoles o floables.

35 Los portadores sólidos incluyen, por ejemplo, talco, bentonita, arcilla, caolín, tierra de diatomeas, vermiculita, carbono blanco y carbonato de calcio.

40 Los portadores líquidos incluyen, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, n-hexanol y etilenglicol; cetonas tales como acetona, metil etil cetona y ciclohexanona; hidrocarburos alifáticos tales como n-hexano, queroseno y parafina; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, xileno y metilnaftaleno; éteres tales como dietil éter, dioxano y tetrahidrofurano; ésteres tales como acetato de etilo; nitrilos tales como acetonitrilo e isobutironitrilo; amidas de ácido tales como dimetilformamida y dimetilacetamida; aceites vegetales tales como aceite de soja y aceite de semilla de algodón; dimetilsulfóxido; y agua.

Los portadores gaseosos incluyen, por ejemplo, GLP, aire, nitrógeno, dióxido de carbono y dimetil éter.

45 Los tensioactivos o dispersantes incluyen, por ejemplo, ésteres alquilsulfúricos, sales de ácido alquil(aril)sulfónico, alquil(aril) éteres de polioxialquileno, ésteres de alcoholes polihidroxilados, y sales de ácido lignosulfónico.

Los adyuvantes para preparaciones incluyen, por ejemplo, carboximetilcelulosa, goma arábiga, polietilenglicol y estearato de calcio.

Los portadores, tensioactivos, dispersantes y adyuvantes anteriores pueden usarse o bien solos o bien en combinación según sea necesario.

50 El contenido del componente activo en las preparaciones no está particularmente limitado, pero es generalmente del 1 al 50% en peso para concentrado emulsionable, del 1 al 50% en peso para polvo humectable, del 0,1 al 30% en peso para formulación pulverulenta, del 0,1 al 15% en peso para gránulos, del 0,1 al 10% en peso para aceites y del 0,1 al 10% en peso para aerosoles.

El agente de control de enfermedades para agricultura y horticultura según la presente invención como tal puede

usarse o puede alternativamente, si es necesario, diluirse antes de su uso.

El agente de control de enfermedades para agricultura y horticultura según la presente invención también puede usarse junto con otros agentes de control de organismos perjudiciales. Por ejemplo, el agente de control de enfermedades para agricultura y horticultura puede aplicarse como una mezcla o alternativamente puede aplicarse

- 5 secuencial o simultáneamente con otros agentes. Otros agentes de control de organismos perjudiciales que pueden mezclarse con el agente de control de enfermedades para agricultura y horticultura incluyen, por ejemplo, fungicidas, insecticidas, acaricidas, herbicidas, agentes de regulación del crecimiento de plantas y fertilizantes, específicamente los descritos, por ejemplo, en The Pesticide Manual, la 13ª edición, publicado por The British Crop Protection Council y SHIBUYA INDEX, la 12ª edición, 2007, publicado por SHIBUYA INDEX RESEARCH GROUP.
- 10 Los insecticidas que pueden usarse como mezcla con el agente de control de enfermedades para agricultura y horticultura según la presente invención incluyen, por ejemplo, acefato, diclorvos, EPN, fenitrotión, fenamifós, protiofós, profenofós, piraclofós, clorpirifós-metilo, clorfenvinfos, demetón, etion, malatión, cumafós, isoxatión, fention, diazinón, tiodicarb, aldicarb, oxamil, propoxur, carbaril, fenobucarb, etiofencarb, fenotiocarb, pirimicarb, carbofurano, carbosulfan, furatiocarb, hiqincarb, alanicarb, metomilo, benfuracarb, cartap, tiociclam, bensultap,
- 15 dicofol, tetradifón, acrinatrina, bifentrina, ciclotriona, ciflutrin, dimeflutrin, empentrin, fenflutrina, fenpropatrina, imiprotrina, metoflutrin, permetrina, fenotriona, resmetrina, teflutrin, tetrametrina, tralometriona, transflutrin, cipermetrina, deltametrina, cihalotriona, fenvalerato, flualinato, etofenprox, flufenprox, halfenprox, silafluofen, cirmazina, diflubenzurón, teflubenzurón, fluciclofurón, flufenoxurón, hexaflumurón, lufenurón, novalurón, penflurón, triflumurón, clorfluazurón, diafentiuurón, metopreno, fenoxicarb, piriproxifén, halofenozida, tebufenozida, metoxifenozida, cromafenozida, diciclanil, buprofenacina, hexitiazox, amitraz, clordimeform, piridabén, fenpiroximato, flufenerim, pirimidifén, tebufenpirad, tolfenpirad, fluacipirim, acequinocilo, ciflumetofén, flubendiamida, etiprol, fipronil, etoxazol, imidacloprid, nitenpiram, clotianidina, acetamiprid, dinotefuran, tiacloprid, tiametoxam, pimetrozina, bifenazato, espirodiclofeno, espiromesifeno, flonicamid, clorfenapir, piriproxifeno, indoxacarb, piridalilo, espinosad, avermectina, milbemicina, azadiractina, nicotina, rotenona, formulaciones de BT, agentes virales patológicos para
- 20 insectos, benzoato de emamectina, espinetoram, pirifluquinazona, clorantraniliprol, ciantraniliprol, cienopirafeno, espirotetramat, lepimectina, metaflumizona, pirafuprol, piriprol, dimeflutrin, fenazaflor, hidrametilnona y triazamato.

Los fungicidas que pueden usarse como mezcla con el agente de control de enfermedades para agricultura y horticultura según la presente invención incluyen, por ejemplo, compuestos de estrobilurina tales como azoxistrobina, kresoxim-metilo, trifloxistrobina, orisastrobina, picoxistrobina y fuoxastrobina; compuestos de anilinoimidazolinona tales como mepanipirim, pirimetanil y ciprodinil; compuestos azoles tales como triadimefón, bitertanol, triflumizol, etaconazol, propiconazol, penconazol, flusilazol, miclobutanil, ciproconazol, tebuconazol, hexaconazol, procloraz y simeconazol; compuestos de quinoxalina tales como quinometionato; compuestos de ditiocarbamato tales como maneb, zineb, mancozeb, policarbamato y propineb; compuestos de fenilcarbamato tales como dietofencarb; compuestos de organocloro tales como clortalonil y quintozeno; compuestos de bencimidazol

30 tales como benomilo, tiofanato-metilo y carbendazol; compuestos de fenilamida tales como metalaxilo, oxadixilo, ofurasa, benalaxilo, furalaxilo y ciprofuram; compuestos de ácido sulfénico tales como diclofluanida; compuestos de cobre tales como hidróxido de cobre y oxina-cobre; compuestos de isoxazol tales como hidroxisoxazol; compuestos de organofósforo tales como fosetil-aluminio y tolclofós-metilo; compuestos de N-halogenotioalquilo tales como captan, captafol y folpet; compuestos de dicarboxiimida tales como procimidona, iprodiona y vinclozolina;

35 compuestos de benzanilida tales como flutolanil y mepronil; compuestos de morfolina tales como fenpropimorf y dimetomorf; compuestos de organoestaño tales como hidróxido de fentina y acetato de fentina; y compuestos de cianopirrol tales como fludioxonilo y fenciclonilo. Otros fungicidas incluyen ftalida, probenazol, acibenzolar-S-metilo, tiadinil, isotianil, carpropamid, diclocimet, fenoxanil, triciclazol, piroquilon, ferimzona, fluazinam, cimoxanilo, triforina, pirifenox, fenarimol, fenpropidina, penciclorón, ciazofamida, ciflufenamida, boscalida, pentiopirad, proquinazida,

40 quinoxifeno, famoxadona, fenamidona, iprovalicarb, bentiavalicarb-isopropilo, fluopicolida, piribencarb, flutianil, isopirazam, kasugamicina o validamicina.

Los acaricidas que pueden usarse como mezcla con el agente de control de enfermedades para agricultura y horticultura según la presente invención incluyen, por ejemplo, bromopropilato, tetradifón, propargita, amitraz, fenotiocarb, hexitiazox, óxido de fenbutatina, dienoclor, fenpiroximato, tebufenpirad, piridabén, pirimidifén,

50 clofentezina, etoxazol, halfenprox, milbemectina, acequinocilo, bifenazato, fluacipirim, espirodiclofeno, espiromesifeno, clorfenapir, avermectina, cienopirafeno y ciflumetofén.

Los herbicidas que pueden usarse como mezcla con el agente de control de enfermedades para agricultura y horticultura según la presente invención incluyen, por ejemplo, compuestos de fenoxiacidos tales como cihalofop-butilo y 2,4-D; compuestos de carbamato tales como esprocarb y desmedifam; compuestos de amida de ácido tales como alaclor y metolaclor; compuestos de urea tales como diurón y tebutiurón; compuestos de sulfonilurea tales como halosulfurón y flazasulfurón; compuestos de ácido pirimidiloxibenzoico tales como piriminobac-metilo; y compuestos de aminoácidos tales como glifosato, bilanafós y glufosinato-amonio.

Los agentes de regulación del crecimiento de plantas que pueden usarse como mezcla con el agente de control de enfermedades para agricultura y horticultura según la presente invención incluyen, por ejemplo, agentes de etileno

60 tales como etefon; agentes de auxinas tales como ácido indolbutírico y eticlozato; agentes de citoquinina; agentes de giberelina; antagonistas de auxinas; retardadores del crecimiento; y antidesecantes.

Los fertilizantes que pueden usarse como mezcla con el agente de control de enfermedades para agricultura y horticultura según la presente invención incluyen, por ejemplo, fertilizantes nitrogenados tales como urea, nitrato de amonio, nitrato de magnesio de amonio y cloruro de amonio; fertilizantes de fosfato tales como superfosfato de calcio, fosfato de amonio, superfosfato de magnesio y fosfato de magnesio; fertilizantes potásicos tales como cloruro de potasio, bicarbonato de potasio, nitrato de magnesio de potasio, nitrato de potasio y nitrato sodio y potasio; fertilizantes manganosos tales como sulfato de manganeso y nitrato de magnesio de manganeso; y fertilizantes bóricos tales como ácido bórico y sal de borato.

Los métodos que pueden usarse para aplicar el agente de control de enfermedades para agricultura y horticultura según la presente invención no están particularmente limitados siempre que el método pueda aplicarse generalmente en agricultura y horticultura e incluyen, por ejemplo, aplicación a follaje, aplicación a superficie de agua, tratamiento de suelos, aplicación a cajas de plántulas y desinfección de semillas.

La cantidad del agente de control de enfermedades para agricultura y horticultura según la presente invención aplicado puede determinarse dependiendo del tipo y la gravedad de la patogenia de las enfermedades objeto, el tipo y los sitios objeto de cultivos objeto, los métodos de aplicación adoptados generalmente en agricultura y horticultura, y otras formas de aplicación tales como pulverización aérea y pulverización de volumen ultra bajo. Cuando se aplica el agente de control de enfermedades para agricultura y horticultura según la presente invención a follajes de plantas, para concentrados emulsionables, polvos humectables y floables, puede usarse una disolución obtenida diluyendo de 1 a 1000 g de la preparación con de 50 a 1000 litros de agua por 10 áreas; y, para formulaciones pulverulentas, pueden usarse de aproximadamente 1 a 10 kg de la misma por 10 áreas. Por ejemplo, puede adoptarse un método en el que se diluyen 100 g de una preparación que contiene el 20% en peso del compuesto 1 con 200 litros de agua, y puede aplicarse la cantidad completa de la disolución por 10 áreas a un campo. Cuando el agente de control de enfermedades para agricultura y horticultura según la presente invención se aplica al suelo, pueden usarse aproximadamente de 1 a 10 kg por 10 áreas de gránulos.

Según la presente invención, se proporciona un procedimiento para producir un compuesto según la presente invención.

Además, según la presente invención, se proporciona un producto intermedio de un compuesto según la presente invención.

Ejemplos

La presente invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos que no pretenden ser una limitación de la invención.

En los ejemplos 1 a 3, se midieron los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN con espectrómetros BRUKER AVANCE 600, JEOL Lambda 500 y JEOL AL 400. Se usó tetrametilsilano como patrón interno.

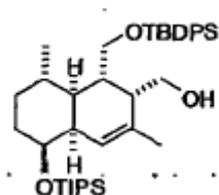
Se usó un aparato JEOL JMS-SX102A para la medición del espectro de masas.

Para cromatografía en capa fina, se usó un aparato TLC 60F-254 (fabricado por Merck Ltd.) y se usaron una lámpara UV y ácido fosfomolibdico para la detección.

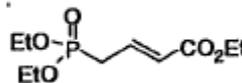
Se usaron gel de sílice 60 N (esférico, neutro) de 63-210 μm (fabricado por KANTO CHEMICAL CO., INC.) y gel de sílice 60 N (esférico, neutro) de 40-50 μm (fabricado por KANTO CHEMICAL CO., INC.) para la cromatografía sobre gel de sílice.

El compuesto de partida 1 era un compuesto sintetizado según la descripción de Org. Letters, 2004, 6, 553-556 y el compuesto de partida 2 se adquirió de Aldrich.

[Fórmula química 9]



Compuesto de partida 1



Compuesto de partida 2

En las fórmulas estructurales en la memoria descriptiva de la presente solicitud, TIPS representa triisopropilsililo, TBDPS representa terc-butildifenilsililo, TBS representa terc-butildimetilsililo, Bz representa benzoilo, Et representa etilo, Ph representa fenilo, acac representa acetilacetato, Hex representa n-hexano y AcOEt representa acetato de etilo. Además, en la memoria descriptiva de la presente solicitud, TIPSOTf representa trifluorometanosulfonato de

triisopropilsililo, DIBAL representa hidruro de diisobutilaluminio, TCDI representa tiocarbonildiimidazol, DMAP representa N,N-dimetil-4-aminopiridina, TBAF representa fluoruro de tetrabutilamonio y LiHMDS representa hexametildisilazida de litio.

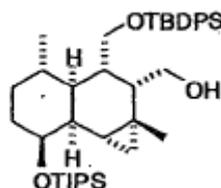
5 Ejemplo 1: Síntesis de ácido (2E,4E)-5-((1aR,2R,3S,3aS,4S,7S,7aS,7bR)-2-[(E)-but-2-en-2-il]-decahidro-7-hidroxi-1a,4-dimetil-1H-ciclopropa[*a*]naftalen-3-il)penta-2,4-dienoico

Etapa de producción 1-(1)

Se añadieron Et₂Zn (0,428 ml, 0,423 mmol) y CH₂I₂ (0,0398 ml, 0,479 mmol) en ese orden a una disolución (1,5 ml) de un compuesto de partida 1 (0,0443 g, 0,0698 mmol) en (CH₂Cl)₂ a 0°C bajo una atmósfera de argón. Entonces se calentó la mezcla hasta 35°C y se agitó. Se repitió adicionalmente el procedimiento anterior cada cinco horas cuatro veces. Tras confirmarse la desaparición del compuesto de partida mediante CCF, se añadieron una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ en ese orden, seguido por separación. Se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ y se secó sobre Na₂SO₄ la fase oleosa recogida. Se filtró la fase oleosa secada y entonces se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:AcOEt = 15:1) proporcionando el siguiente compuesto (0,0426 g, 94%).

15 R_f 0,38 (benceno:AcOEt = 100:1, eluyente 2 veces); ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,70-7,59 (4H, m), 7,49-7,35 (6H, m), 4,00-3,85 (1H, m), 3,81-3,65 (2H, m), 3,65-3,57 (1H, m), 3,54-3,40 (1H, m), 3,23 (1H, dd, J = 10,7, 2,7 Hz), 2,36-2,25 (1H, m), 2,11-2,00 (1H, m), 1,72-1,58 (5H, m), 1,45-1,28 (2H, m), 1,10-0,89 (33H, m), 0,85 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,69-0,61 (1H, m), 0,38-0,31 (1H, m), -0,05- -0,11 (1H, m).

[Fórmula química 10]



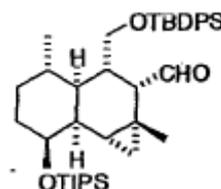
20

Etapa de producción 1-(2)

Se añadió un reactivo de Dess-Martin (0,0859 g, 0,203 mmol) a una disolución (1,5 ml) del compuesto (0,0426 g, 0,0656 mmol) obtenido en la etapa de producción 1-(1) en CH₂Cl₂ bajo una atmósfera de argón y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, se diluyó la disolución de reacción con Et₂O y se añadieron una disolución acuosa saturada de Na₂S₂O₃ y una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ a la disolución diluida, seguido por separación. Se extrajo la fase acuosa con Et₂O y se secó sobre MgSO₄ la fase oleosa recogida. Se filtró la fase oleosa secada y entonces se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:AcOEt = 50:1) proporcionando el siguiente compuesto (0,0391 g, 92%).

30 R_f 0,56 (Hex:AcOEt = 4:1); ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,75 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,66-7,56 (4H, m), 7,57-7,33 (6H, m), 3,78-3,69 (1H, m), 3,68-3,58 (1H, m), 3,44-3,37 (1H, m), 2,57-2,47 (1H, m), 1,84-1,76 (1H, m), 1,74-1,57 (2H, m), 1,34-1,24 (1H, m), 1,11-0,93 (37H, m), 0,85 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,82-0,74 (1H, m), 0,68-0,61 (1H, m), 0,31-0,25 (1H, m).

[Fórmula química 11]



35

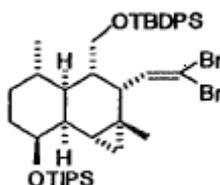
Etapa de producción 1-(3)

Se añadió PPh₃ (0,0540 g, 0,206 mmol) a una disolución (0,5 ml) de CBr₄ (0,0288 g, 0,0868 mmol) en CH₂Cl₂ bajo una atmósfera de argón y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió una disolución (1 ml) del compuesto (0,0316 g, 0,0488 mmol) obtenido en la etapa de producción 1-(2) en CH₂Cl₂ a la misma y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Tras una hora desde el comienzo de la mezcla, se añadió una disolución preparada añadiendo PPh₃ (0,0543 g, 0,207 mmol) a una disolución (0,5 ml) de CBr₄ (0,0291 g, 0,0877 mmol) en CH₂Cl₂ y agitando la mezcla a temperatura ambiente durante 10 min. a la disolución de reacción y se agitó la mezcla

a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 a la disolución de reacción, seguido por separación. Se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 y se secó sobre Na_2SO_4 la fase oleosa recogida. Se filtró la fase oleosa secada y entonces se eliminó el disolvente a presión reducida para precipitar un sólido. Se diluyó el residuo con hexano y se eliminó el sólido mediante filtración. Se eliminó el hexano a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:AcOEt = 100:1) proporcionando el siguiente compuesto (0,0307 g, 78%).

R_f 0,38 (Hex:AcOEt = 30:1); $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,69-7,58 (4H, m), 7,48-7,33 (6H, m), 6,18 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 3,89-3,79 (1H, m), 3,56-3,44 (2H, m), 2,79-2,73 (1H, m), 2,37-2,26 (1H, m), 2,10-2,00 (1H, m), 1,80-1,64 (2H, m), 1,47-1,34 (2H, m), 1,02-0,95 (35H, m), 0,95-0,80 (4H, m), 0,43-0,33 (1H, m), 0,45- -0,04 (1H, m).

10 [Fórmula química 12]

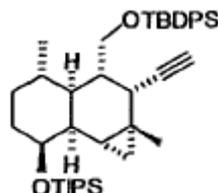


Etapa de producción 1-(4)

Se añadió una disolución en hexano (0,0750 ml, 1,58 M) de $n\text{-BuLi}$ a una disolución (1 ml) del compuesto (0,0307 g, 0,0382 mmol) obtenido en la etapa de producción 1-(3) en THF a -78°C bajo una atmósfera de argón y se agitó la mezcla durante 15 min. Tras completarse la reacción, se añadió una disolución acuosa saturada de NH_4Cl a la disolución de reacción, seguido por separación. Se extrajo la fase acuosa con Et_2O y se secó sobre Na_2SO_4 la fase oleosa recogida. Se filtró la fase oleosa secada y entonces se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:AcOEt = 100:1) proporcionando el siguiente compuesto (0,0246 g, 96%).

R_f 0,49 (Hex:AcOEt = 20:1); $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,72-7,61 (4H, m), 7,45-7,33 (6H, m), 3,94-3,86 (1H, m), 3,83-3,74 (1H, m), 3,65-3,57 (1H, m), 2,98-2,92 (1H, m), 2,12-2,05 (1H, m), 2,05-1,98 (2H, m), 1,73-1,57 (3H, m), 1,16 (3H, s), 1,10-0,98 (33H, m), 0,86-0,79 (1H, m) 0,77 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 0,48-0,42 (1H, m), 0,40-0,32 (1H, m).

[Fórmula química 13]

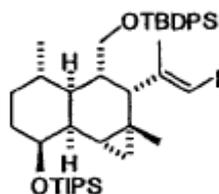


25 Etapa de producción 1-(5)

Se añadió una disolución en hexano (1,06 ml, 1,03 M) de Me_3Al a una disolución (0,4 ml) de Cp_2ZrCl_2 (0,107 g, 0,365 mmol) en CH_2Cl_2 a 0°C bajo una atmósfera de argón y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Entonces se enfrió la mezcla hasta -30°C y se añadió H_2O (0,0066 ml, 0,367 mmol) a la disolución enfriada. Se calentó la mezcla hasta -10°C y se agitó durante 10 min. Se enfrió de nuevo la disolución de reacción hasta -30°C . Se añadió una disolución (1 ml) del compuesto (0,0235 g, 0,0365 mmol) obtenido en la etapa de producción 1-(4) en CH_2Cl_2 a la disolución enfriada y se agitó la mezcla durante una hora. Tras confirmarse la desaparición del compuesto de partida mediante CCF, se añadió una disolución (1 ml) de I_2 (0,139 g, 0,546 mmol) en THF a la misma y se agitó la mezcla durante medio día. Tras completarse la reacción, se añadió una disolución acuosa saturada de NH_4Cl a la disolución de reacción, seguido por separación. Se extrajo la fase acuosa con Et_2O y se secó sobre Na_2SO_4 la fase oleosa recogida. Se filtró la fase oleosa secada y entonces se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:AcOEt = 100:1) proporcionando el siguiente compuesto (0,0266 g, 93%).

R_f 0,42 (Hex:AcOEt = 20:1); $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,65-7,54 (4H, m), 7,46-7,33 (6H, m), 6,12 (1H, s), 3,89-3,78 (1H, m), 3,39 (1H, dd, $J = 10,2, 10,2$ Hz), 3,18 (1H, dd, $J = 10,2, 3,7$ Hz), 2,45 (1H, d, $J = 6,1$ Hz), 2,26-2,13 (1H, m), 2,08-1,95 (1H, m), 1,80-1,45 (9H, m), 1,14-0,99 (30H, m), 0,98 (3H, s), 0,88 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 0,81-0,72 (1H, m), 0,65-0,55 (1H, m), 0,16-0,09 (1H, m).

[Fórmula química 14]

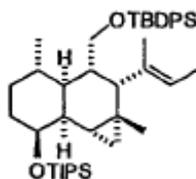


5 Etapa de producción 1-(6)

Se añadió gradualmente gota a gota una disolución en THF (0,0508 ml, 1,0 M) de Me_2Zn a una disolución (1 ml) de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,0266 g, 0,00256 mmol) y el compuesto (0,0266 g, 0,0339 mmol) obtenido en la etapa de producción 1-(5) en THF bajo una atmósfera de argón y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, se añadió una disolución acuosa saturada de NH_4Cl a la disolución de reacción, seguido por separación. Se extrajo la fase acuosa con Et_2O y se secó sobre Na_2SO_4 la fase oleosa recogida. Se filtró la fase oleosa secada y entonces se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:AcOEt = 150:1) proporcionando el siguiente compuesto (0,0220 g, 96%).

10 R_f 0,59 (Hex:AcOEt = 30:1); $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,64-7,56 (4H, m), 7,45-7,31 (6H, m), 5,43 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 3,90-3,80 (1H, m), 3,40 (1H, dd, $J = 10,2, 10,2$ Hz), 3,24 (1H, dd, $J = 10,2, 4,6$ Hz), 2,26-2,20 (1H, m), 2,20-2,12 (1H, m), 2,08-2,01 (1H, m), 1,76-1,64 (3H, m), 1,44 (3H, d, $J = 5,9$ Hz), 1,34 (3H, s), 1,13-0,96 (33H, m), 0,95 (3H, s), 0,89 (3H, d, $J = 6,1$ Hz), 0,72-0,64 (1H, m), 0,59-0,51 (1H, m), 0,12-0,08 (1H, m).

[Fórmula química 15]



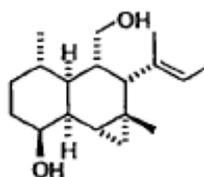
15

Etapa de producción 1-(7)

Se añadió una disolución en THF (0,490 ml, 1,0 M) de TBAF a una disolución (1 ml) del compuesto (0,0220 g, 0,0327 mmol) obtenido en la etapa de producción 1-(6) en THF bajo una atmósfera de argón y se agitó la mezcla con calentamiento a reflujo. Tras completarse la reacción, se añadió una disolución acuosa saturada de NH_4Cl a la disolución de reacción, seguido por separación. Se extrajo la fase acuosa con Et_2O y se secó sobre Na_2SO_4 la fase oleosa recogida. Se filtró la fase oleosa secada y entonces se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:AcOEt = 1:2) proporcionando el siguiente compuesto (0,0085 g, 93%).

25 R_f 0,11 (Hex:AcOEt = 1:1); $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5,72-5,63 (1H, m), 3,84-3,74 (1H, m), 3,53-3,43 (1H, m), 3,36-3,26 (1H, m), 2,35 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,24-2,14 (1H, m), 1,98-1,90 (1H, m), 1,81-1,71 (4H, m), 1,69 (3H, s), 1,66 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,48-1,36 (1H, m), 1,14-1,03 (1H, m), 1,01 (3H, s), 0,91 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 0,72 (1H, dd, $J = 8,8, 5,1$ Hz), 0,60-0,52 (1H, m), 0,38-0,33 (1H, m).

[Fórmula química 16]



30 Etapa de producción 1-(8)

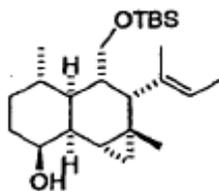
Se añadieron imidazol (0,0077 g, 0,113 mmol) y TBSCl (0,0528 g, 0,350 mmol) en ese orden a una disolución (1 ml) del compuesto (0,0085 g, 0,0319 mmol) obtenido en la etapa de producción 1-(7) en CH_2Cl_2 bajo una atmósfera de argón y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, se añadió una disolución acuosa saturada de NH_4Cl a la disolución de reacción, seguido por separación. Se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 y se secó sobre Na_2SO_4 la fase oleosa recogida. Se filtró la fase oleosa secada y entonces se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:AcOEt = 10:1) proporcionando el siguiente compuesto (0,0079 g, 65%).

35

R_f 0,76 (Hex:AcOEt = 1:1); $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5,61-5,50 (1H, m), 3,82-3,70 (1H, m), 3,31-3,20 (2H, m),

2,36-2,26 (1H, m), 2,19-2,06 (1H, m), 2,02-1,93 (1H, m), 1,80-1,58 (7H, m), 1,45-1,36 (2H, m), 1,00 (3H, s), 0,93-0,79 (15H, m), 0,72-0,62 (1H, m), 0,58-0,49 (1H, m), 0,28-0,21 (1H, m), 0,03- -0,08 (6H, m).

[Fórmula química 17]

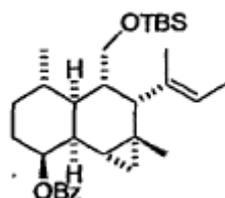


5 Etapa de producción 1-(9)

Se añadieron DMAP (0,0251 g, 0,205 mmol) y Bz₂O (0,0293 g, 0,130 mmol) en ese orden a una disolución (1 ml) del compuesto (0,0079 g, 0,0201 mmol) obtenido en la etapa de producción 1-(8) en CH₂Cl₂ bajo una atmósfera de argón y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, se añadió una disolución acuosa saturada de NH₄Cl a la disolución de reacción, seguido por separación. Se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ y se secó sobre Na₂SO₄ la fase oleosa recogida. Se filtró la fase oleosa secada y entonces se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:AcOEt = 50:1) proporcionando el siguiente compuesto (0,0102 g, cuant.).

15 R_f 0,57 (Hex:AcOEt = 10:1); ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,13-8,01 (2H, m), 7,60-7,50 (1H, m), 7,49-7,39 (2H, m), 5,60-5,51 (1H, m), 5,16-5,06 (1H, m), 3,29-3,21 (2H, m), 2,35 (1H, d, J = 6,3 Hz), 2,23-2,06 (2H, m), 2,01-1,90 (1H, m), 1,87-1,72 (2H, m), 1,69-1,58 (6H, m), 1,56-1,44 (2H, m), 1,30-1,15 (1H, m), 1,04 (3H, s), 0,92 (3H, d, J = 5,1 Hz), 0,88-0,82 (9H, m), 0,79-0,71 (1H, m), 0,69-0,62 (1H, m), 0,27-0,19 (1H, m), 0,02- -0,07 (6H, m).

[Fórmula química 18]

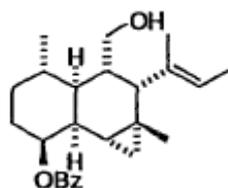


Etapa de producción 1-(10)

20 Se añadió una disolución en THF (0,185 ml, 1,0 M) de TBAF a una disolución (0,5 ml) del compuesto (0,0102 g, 0,0205 mmol) obtenido en la etapa de producción 1-(9) en THF bajo una atmósfera de argón y se agitó la mezcla con calentamiento a reflujo durante medio día. Tras completarse la reacción, se añadió una disolución acuosa saturada de NH₄Cl a la disolución de reacción, seguido por separación. Se extrajo la fase acuosa con Et₂O y se secó sobre Na₂SO₄ la fase oleosa recogida. Se filtró la fase oleosa secada y entonces se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:AcOEt = 4:1) proporcionando el siguiente compuesto (0,0063, 80%).

30 R_f 0,18 (Hex:AcOEt = 4:1); ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,12-8,03 (2H, m), 7,60-7,52 (1H, m), 7,49-7,40 (2H, m), 5,71-5,62 (1H, m), 5,17-5,08 (1H, m), 3,54-3,42 (1H, m), 3,36-3,25 (1H, m), 2,37 (1H, d, J = 6,8 Hz), 2,37-2,12 (2H, m), 1,98-1,91 (1H, m), 1,89-1,76 (2H, m), 1,69 (3H, s), 1,65 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,42-1,35 (1H, m), 1,31-1,18 (2H, m), 1,04 (3H, s), 0,95 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,79-0,72 (1H, m), 0,70-0,64 (1H, m), 0,34-0,28 (1H, m).

[Fórmula química 19]



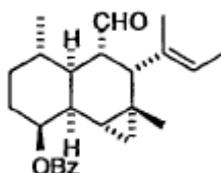
Etapa de producción 1-(11)

35 Se añadió un reactivo de Dess-Martin (0,0211 g, 0,0497 mmol) a una disolución (0,8 ml) del compuesto (0,0063 g, 0,0165 mmol) obtenido en la etapa de producción 1-(10) en CH₂Cl₂ bajo una atmósfera de argón y se agitó la mezcla

a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, se diluyó la disolución de reacción con Et₂O y se añadieron una disolución acuosa saturada de Na₂S₂O₃ y una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ a la disolución diluida, seguido por separación. Se extrajo la fase acuosa con Et₂O y se secó sobre Na₂SO₄ la fase oleosa recogida. Se filtró la fase oleosa secada y entonces se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:AcOEt = 20:1) proporcionando el siguiente compuesto (0,0063 g, 100%).

R_f 0,60 (Hex:AcOEt = 4:1); ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,65 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,10-8,01 (2H, m), 7,59-7,51 (1H, m), 7,50-7,40 (2H, m), 5,74 (1H, q, J = 6,6 Hz), 5,12 (1H, ddd, J = 11,2, 4,9, 4,9 Hz), 2,67-2,57 (2H, m), 2,16-2,08 (1H, m), 2,04-1,94 (1H, m), 1,88-1,72 (3H, m), 1,71 (3H, s), 1,68 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,32-1,15 (2H, m), 1,14 (3H, s), 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,87-0,76 (2H, m), 0,10 (1H, dd, J = 4,4, 4,4 Hz).

[Fórmula química 20]

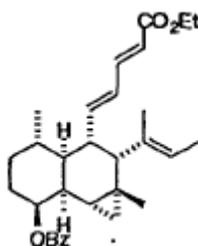


Etapa de producción 1-(12)

Se añadió gradualmente gota a gota una disolución en THF (0,0387 ml, 1,07 M) de LiHMDS a una disolución (0,3 ml) de un compuesto de partida 2 (0,0169 g, 0,0675 mmol) en THF a -78°C bajo una atmósfera de argón y se agitó la mezcla durante 30 min. Se añadió una disolución (1 ml) del compuesto (0,0063 g, 0,0166 mmol) obtenido en la etapa de producción 1-(11) en THF a la misma y se agitó la mezcla durante 2 h. Entonces se calentó la mezcla hasta 0°C. Tras completarse la reacción, se añadió una disolución acuosa saturada de NH₄Cl a la disolución de reacción, seguido por separación. Se extrajo la fase acuosa con Et₂O y se secó sobre Na₂SO₄ la fase oleosa recogida. Se filtró la fase oleosa secada y entonces se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:AcOEt = 20:1). Tras la medición de ¹H-RMN, se confirmó el compuesto, que permanecía sin reaccionar, obtenido en la etapa de producción 1-(11). Por tanto, se repitió el procedimiento anterior proporcionando el siguiente compuesto (0,0080 g, 93%).

R_f 0,60 (Hex:AcOEt = 4:1); ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,12-8,02 (2H, m), 7,60-7,51 (1H, m), 7,49-7,40 (2H, m), 7,15 (1H, J = 15,4, 9,8 Hz), 6,12-5,97 (2H, m), 5,74 (1H, d, J = 15,4 Hz), 5,64 (1H, q, J = 6,3 Hz), 5,14-5,02 (1H, m), 4,17 (2H, q, J = 7,1 Hz), 2,85-2,76 (1H, m), 2,42-2,34 (1H, m), 2,28-2,18 (1H, m), 2,01-1,90 (1H, m), 1,88-1,75 (2H, m), 1,71-1,56 (6H, m), 1,55 (3H, s), 1,27 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,07 (3H, s), 0,97 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,84-0,76 (1H, m), 0,74-0,67 (1H, m), 0,41-0,33 (1H, m).

[Fórmula química 21]



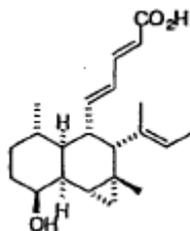
Etapa de producción 1-(13)

Se añadió LiOH·H₂O (0,0104 g, 0,248 mmol) a una disolución (0,5 ml) del compuesto (0,0080 g, 0,0168 mmol) obtenido en la etapa de producción 1-(12) en EtOH/H₂O (4/1) bajo una atmósfera de argón y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante un día. Tras completarse la reacción, se añadió una disolución acuosa saturada de NH₄Cl a la disolución de reacción, seguido por separación. Se extrajo la fase acuosa con AcOEt y se secó sobre Na₂SO₄ la fase oleosa recogida. Se filtró la fase oleosa secada y entonces se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:AcOEt = 1:3) proporcionando el compuesto del título: ácido (2E,4E)-5-((1aR,2R,3S,3aS,4S,7S,7aS,7bR)-2-[(E)-but-2-en-2-il]-decahidro-7-hidroxi-1a,4-dimetil-1H-ciclopropa[a]naftalen-3-il)penta-2,4-dienoico (0,0058 g, 100%).

R_f 0,44 (Hex:AcOEt = 1:10); ¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 7,26 (1H, dd, J = 15,4, 7,7 Hz), 6,12-6,08 (2H, m), 5,74 (1H, d, J = 15,4 Hz), 5,66 (1H, qt, J = 6,7, 1,3 Hz), 3,74 (1H, ddd, J = 12,0, 4,6, 4,6 Hz), 2,81-2,76 (1H, m), 2,35 (1H, d, J = 6,1 Hz), 2,03-1,97 (1H, m), 1,80-1,69 (2H, m), 1,69-1,57 (4H, m), 1,55 (3H, s), 1,52-1,43 (1H, m), 1,19 (1H, ddd, J = 10,8, 3,6, 3,6 Hz), 1,12-1,01 (4H, m), 0,93 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,74 (1H, dd, J = 9,0, 4,6 Hz), 0,63-0,57 (1H, m).

m), 0,35 (1H, dd, J = 4,6, 4,6 Hz); ^{13}C -RMN (150 MHz, CDCl_3) δ 171,6, 147,6, 147,5, 134,2, 128,3, 120,3, 118,0, 73,3, 47,0, 44,9, 39,8, 38,9, 33,4, 30,3, 28,8, 27,4, 20,5, 18,7, 16,2, 15,8, 15,6, 13,4; FAB-EM: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Na}$: 367,2249, hallado: 367,2240.

[Fórmula química 22]



5

Ejemplo 2: Síntesis de ácido (2E,4E)-5-((1S,4S,4aS,5S,6R,7S,8aR)-6-[(E)-but-2-en-2-yl]-decahidro-1-hidroxi-4,7-dimetilnaftalen-5-il)penta-2,4-dienoico

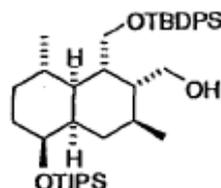
Etapa de producción 2-(1)

Se disolvió $[\text{Ir}(\text{cod})\text{pyr}(\text{PCy}_3)]\text{PF}_6$ (catalizador de Crabtree) (0,0084 g, 0,0104 mmol) en $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ desgasificado (0,4 ml) bajo una atmósfera de argón. Se añadió una disolución del compuesto de partida 1 (0,0330 g, 0,0520 mmol) disuelto en $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ desgasificado (2,5 ml), a la disolución. Se selló con un gas de H_2 (1 atm). Entonces se elevó la temperatura hasta 60°C , seguido por agitación durante 2 h. Tras completarse la reacción, se añadió una disolución acuosa saturada de NH_4Cl a la disolución de reacción, seguido por separación. Se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 y se secó sobre Na_2SO_4 la fase oleosa recogida. Se filtró la fase oleosa secada y entonces se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:AcOEt = 20:1) proporcionando el siguiente compuesto (0,0279 g, 84%).

15

R_f 0,35 (benceno:AcOEt = 100:1, eluyente 2 veces); ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,75-7,66 (4H, m), 7,49-7,33 (6H, m), 4,09 (1H, dd, J = 10,2, 9,0 Hz), 3,84-3,76 (1H, m), 3,74-3,66 (1H, m), 3,58-3,49 (2H, m), 3,41 (1H, dd, J = 10,5, 2,7 Hz), 2,25-2,18 (1H, a), 1,76-1,42 (8H, m), 1,17-0,86 (36H, m), 0,77 (3H, d, J = 6,1 Hz).

20 [Fórmula química 23]



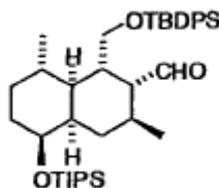
Etapa de producción 2-(2)

Se obtuvo el siguiente compuesto (0,0611 g, 95%) a partir del compuesto (0,0613 g, 0,0962 mmol) obtenido en la etapa de producción 2-(1) llevando a cabo una reacción en las mismas condiciones que en la etapa de producción 1-(2).

25

R_f 0,67 (Hex:AcOEt = 4:1); ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,70 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,68-7,59 (4H, m), 7,46-7,34 (6H, m), 3,86 (1H, dd, J = 10,2, 8,3 Hz), 3,68-3,60 (1H, m), 3,54 (1H, dd, J = 10,2, 6,3 Hz), 2,51-2,41 (1H, m), 2,09 (1H, ddd, J = 11,7, 3,4, 3,4 Hz), 1,99-1,84 (2H, m), 1,78 (1H, ddd, J = 17,3, 3,7, 3,7 Hz), 1,74-1,49 (4H, m), 1,15-0,98 (33H, m), 0,96 (3H, d, J = 6,1 Hz), 0,84 (3H, d, J = 6,1 Hz).

30 [Fórmula química 24]

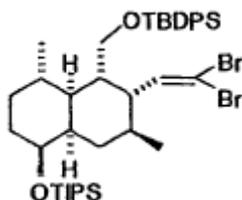


Etapa de producción 2-(3)

Se obtuvo el siguiente compuesto (0,0572 g, 79%) a partir del compuesto (0,0578 g, 0,0910 mmol) obtenido en la etapa de producción 2-(2) llevando a cabo una reacción en las mismas condiciones que en la etapa de producción 1-(3).

- 5 R_f 0,64 (Hex:AcOEt = 10:1); $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,69-7,62 (4H, m), 7,47-7,36 (6H, m), 6,18 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 3,77-3,66 (3H, m), 2,28-2,19 (2H, m), 2,10-2,00 (1H, m), 1,79-1,66 (3H, m), 1,64-1,48 (1H, m), 1,09-0,98 (35H, m), 0,91 (3H, d, $J = 6,1$ Hz), 0,81 (3H, d, $J = 6,3$ Hz).

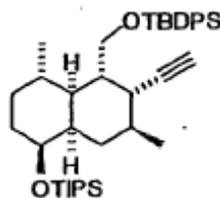
[Fórmula química 25]

10 Etapa de producción 2-(4)

Se obtuvo el siguiente compuesto (0,0439 g, 96%) a partir del compuesto (0,0572 g, 0,0723 mmol) obtenido en la etapa de producción 2-(3) llevando a cabo una reacción en las mismas condiciones que en la etapa de producción 1-(4).

- 15 R_f 0,41 (Hex:AcOEt = 20:1); $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,70-7,63 (4H, m), 7,44-7,32 (6H, m), 4,12 (1H, dd, $J = 9,8, 3,4$ Hz), 3,85-3,70 (2H, m), 2,31-2,18 (2H, m), 2,14-2,05 (1H, m), 1,90 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 1,78-1,68 (3H, m), 1,66-1,47 (1H, m), 1,09-1,00 (35H, m), 0,99 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 0,90 (3H, d, $J = 6,3$ Hz).

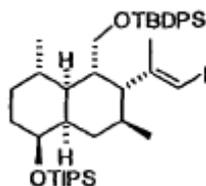
[Fórmula química 26]

Etapa de producción 2-(5)

- 20 Se obtuvo el siguiente compuesto (0,0393 g, 99%) a partir del compuesto (0,0323 g, 0,0512 mmol) obtenido en la etapa de producción 2-(4) llevando a cabo una reacción en las mismas condiciones que en la etapa de producción 1-(5).

- 25 R_f 0,62 (Hex:AcOEt = 20:1); $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,67-7,56 (4H, m), 7,46-7,33 (6H, m), 5,66 (1H, s), 3,76 (1H, ddd, $J = 10,7, 5,4, 5,4$ Hz), 3,63 (1H, dd, $J = 9,8, 9,8$ Hz), 3,53 (1H, dd, $J = 9,8, 3,9$ Hz), 2,13-1,97 (3H, m), 1,83-1,67 (3H, m), 1,60 (3H, s), 1,13-0,95 (36H, m), 0,87 (3H, d, $J = 5,6$ Hz), 0,79 (3H, d, $J = 6,1$ Hz).

[Fórmula química 27]

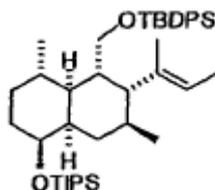
Etapa de producción 2-(6)

- 30 Se obtuvo el siguiente compuesto (0,0307 g, 91%) a partir del compuesto (0,0393 g, 0,0508 mmol) obtenido en la etapa de producción 2-(5) llevando a cabo una reacción en las mismas condiciones que en la etapa de producción 1-(6).

- R_f 0,44 (Hex:AcOEt = 30:1); $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,68-7,57 (4H, m), 7,45-7,30 (6H, m), 4,92 (1H, q, $J =$

6,6 Hz), 3,82-3,73 (1H, m), 3,65 (1H, dd, J = 10,0, 10,0 Hz), 3,57 (1H, dd, J = 10,0, 4,4 Hz), 2,18-2,07 (1H, m), 2,06-1,96 (1H, m), 1,82-1,66 (6H, m), 1,66-1,55 (2H, m), 1,40 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,37 (3H, s), 1,16-0,95 (32H, m), 0,88 (3H, d, J = 4,9 Hz), 0,76 (3H, d, J = 6,1 Hz).

[Fórmula química 28]



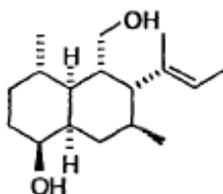
5

Etapa de producción 2-(7)

Se obtuvo el siguiente compuesto (0,0154 g, 99%) a partir del compuesto (0,0387 g, 0,0585 mmol) obtenido en la etapa de producción 2-(6) llevando a cabo una reacción en las mismas condiciones que en la etapa de producción 1-(7).

10 R_f 0,14 (Hex:AcOEt = 1:1)

[Fórmula química 29]

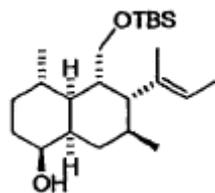


Etapa de producción 2-(8)

15 Se obtuvo el siguiente compuesto (0,0166 g, 75%) a partir del compuesto (0,0154 g, 0,0578 mmol) obtenido en la etapa de producción 2-(7) llevando a cabo una reacción en las mismas condiciones que en la etapa de producción 1-(8).

R_f 0,79 (Hex:AcOEt = 1:1); ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,10 (1H, q, J = 6,8 Hz), 3,75-3,66 (1H, m), 3,62-3,53 (2H, m), 2,20-2,07 (1H, m), 1,97-1,88 (1H, m), 1,86-1,56 (14H, m), 1,18-1,00 (2H, m), 0,99-0,85 (12H, m), 0,83 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,08-0,00 (6H, m).

20 [Fórmula química 30]

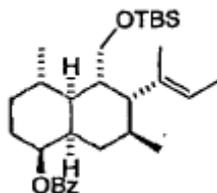


Etapa de producción 2-(9)

25 Se obtuvo el siguiente compuesto (0,0216 g, cuant.) a partir del compuesto (0,0166 g, 0,0436 mmol) obtenido en la etapa de producción 2-(8) llevando a cabo una reacción en las mismas condiciones que en la etapa de producción 1-(9).

R_f 0,77 (Hex:AcOEt = 4:1); ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,11-8,00 (2H, m), 7,60-7,50 (1H, m), 7,49-7,40 (2H, m), 5,13-5,01 (2H, m), 3,60-3,51 (2H, m), 2,41-2,30 (1H, m), 1,98-1,90 (1H, m), 1,89-1,47 (14H, m), 1,34-1,16 (2H, m), 0,93-0,85 (12H, m), 0,83 (3H, d, J = 6,1 Hz), 0,04- -0,04 (6H, m).

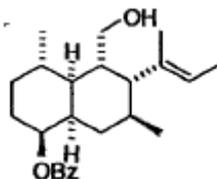
[Fórmula química 31]

Etapa de producción 2-(10)

5 Se obtuvo el siguiente compuesto (0,0167 g, cuant.) a partir del compuesto (0,0216 g, 0,0435 mmol) obtenido en la etapa de producción 2-(9) llevando a cabo una reacción en las mismas condiciones que en la etapa de producción 1-(10).

R_f 0,24 (Hex:AcOEt = 4:1); $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,07-8,00 (2H, m), 7,60-7,51 (1H, m), 7,48-7,40 (2H, m), 5,22 (1H, q, $J = 6,1$ Hz), 5,10-5,02 (1H, m), 3,86-3,78 (1H, m), 3,52-3,42 (1H, m), 2,26-2,16 (1H, m), 2,13-2,06 (1H, m), 1,90-1,68 (8H, m), 1,67-1,61 (6H, m), 1,41-1,16 (2H, m), 0,93 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 0,88 (3H, d, $J = 5,9$ Hz).

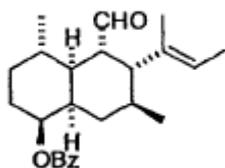
10 [Fórmula química 32]

Etapa de producción 2-(11)

15 Se obtuvo el siguiente compuesto (0,0151 g, 91%) a partir del compuesto (0,0167 g, 0,0451 mmol) obtenido en la etapa de producción 2-(10) llevando a cabo una reacción en las mismas condiciones que en la etapa de producción 1-(11).

R_f 0,56 (Hex:AcOEt = 4:1); $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,94 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,06-8,00 (2H, m), 7,58-7,50 (1H, m), 7,47-7,40 (2H, m), 5,34 (1H, q, $J = 5,1$ Hz), 5,06 (1H, ddd, $J = 12,0, 4,9, 4,9$ Hz), 2,59-2,55 (1H, m), 2,35-2,26 (1H, m), 2,05-1,71 (8H, m), 1,67-1,58 (6H, m), 1,46-1,16 (2H, m), 0,94 (3H, d, $J = 5,9$ Hz), 0,91 (3H, d, $J = 5,6$ Hz).

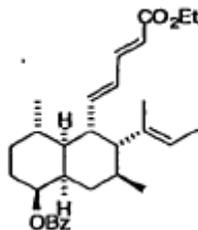
[Fórmula química 33]



20
25 Se obtuvo el siguiente compuesto (0,0186 g, 98%) a partir del compuesto (0,0151 g, 0,0410 mmol) obtenido en la etapa de producción 2-(11) llevando a cabo una reacción en las mismas condiciones que en la etapa de producción 1-(12). Cuando se usó el compuesto obtenido en la etapa de producción 2-(11), a diferencia del caso con el compuesto obtenido en la etapa de producción 1-(11), se consumió por completo el compuesto obtenido en la etapa de producción 2-(11) en una única reacción sin la repetición del procedimiento de reacción.

30 R_f 0,56 (Hex:AcOEt = 4:1); $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,06-8,00 (2H, m), 7,60-7,51 (1H, m), 7,48-7,41 (2H, m), 7,31-7,19 (1H, m), 6,43 (1H, dd, $J = 14,9, 9,1$ Hz), 6,07 (1H, dd, $J = 14,9, 9,1$ Hz), 5,77 (1H, d, $J = 15,1$ Hz), 5,15 (1H, q, $J = 6,3$ Hz), 5,00 (1H, ddd, $J = 10,7, 5,4, 5,4$ Hz), 4,24-4,15 (2H, m), 2,64-2,58 (1H, m), 2,44-2,38 (1H, m), 1,95-1,75 (6H, m), 1,63-1,48 (5H, m), 1,45 (3H, s), 1,29 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,25-1,03 (2H, m), 0,95 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 0,85 (3H, d, $J = 6,1$ Hz).

[Fórmula química 34]

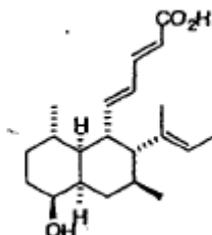


Etapa de producción 2-(13)

5 Se obtuvo el compuesto del título: ácido (2E,4E)-5-((1S,4S,4aS,5S,6R,7S,8aR)-6-[(E)-but-2-en-2-yl]-decahidro-1-hidroxi-4,7-dimetilnaftalen-5-il)penta-2,4-dienoico (0,0125 g, 94%) a partir del compuesto (0,0186 g, 0,0400 mmol) obtenido en la etapa de producción 2-(12) llevando a cabo una reacción en las mismas condiciones que en la etapa de producción 1-(13). En este caso, se llevó a cabo la purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:AcOEt = 1:1).

10 R_f 0,14 (Hex:AcOEt = 1:1); $^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, CD_3OD) δ 7,23 (1H, dd, $J = 15,1, 11,0$ Hz), 6,54 (1H, dd, $J = 14,8, 9,5$ Hz), 6,09 (1H, dd, $J = 14,8, 11,0$ Hz), 5,76 (1H, d, $J = 15,1$ Hz), 5,18 (1H, q, $J = 6,7$ Hz), 3,58 (1H, ddd, $J = 10,2, 5,1, 5,1$ Hz) 2,68-2,58 (1H, m), 2,19-2,12 (1H, m), 1,96-1,69 (6H, m), 1,67-1,53 (5H, m), 1,49 (3H, s), 1,30-1,04 (2H, m), 0,91 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 0,84 (3H, d, $J = 6,1$ Hz); $^{13}\text{C-RMN}$ (150 MHz, CD_3OD) δ 170,9, 148,5, 147,0, 137,8, 129,8, 121,5, 120,5, 73,8, 53,1, 51,5, 46,5, 39,3, 35,1, 30,4, 30,2, 30,0, 28,8, 21,3, 19,7, 15,9, 13,3; FAB-EM: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{O}_3$: 333,2430, hallado: 333,2435.

15 [Fórmula química 35]



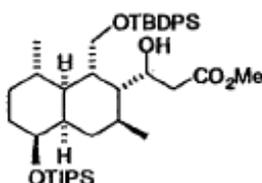
Ejemplo 3: Síntesis de ácido (2E,4E)-5-((1S,4S,4aS,5S,6R,7S,8aR)-6-[(Z)-but-2-en-2-yl]-decahidro-1-hidroxi-4,7-dimetilnaftalen-5-il)penta-2,4-dienoico (primer método de síntesis)

Etapa de producción 3-(1)

20 Se añadió una disolución en hexano (0,1439 ml, 1,63 M) de n-BuLi a una disolución (0,5 ml) de $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (0,0365 ml, 0,260 mmol) en THF a 0°C bajo una atmósfera de argón y se agitó la mezcla durante 10 min. Se enfrió la mezcla hasta -78°C . Entonces se añadió AcOMe (0,0207 ml, 0,261 mmol) a la disolución enfrida y se agitó la mezcla durante 10 min. Se añadió una disolución (1,2 ml) del compuesto (0,0331 g, 0,0521 mmol) obtenido en la etapa de producción 2-(2) en THF a la misma y se agitó la mezcla. Tras completarse la reacción, se añadió una disolución acuosa saturada de NH_4Cl a la disolución de reacción, seguido por separación. Se extrajo la fase acuosa con Et_2O y se secó sobre Na_2SO_4 la fase oleosa recogida, Se filtró la fase oleosa secada y entonces se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:AcOEt = 10:1) proporcionando el siguiente compuesto (0,0365 g, 99%).

30 R_f 0,40 (Hex:AcOEt = 4:1); $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,72-7,60 (4H, m), 7,48-7,31 (6H, m), 4,22-4,10 (1H, m), 4,03-3,94 (1H, m), 3,73-3,66 (3H, m), 3,62-3,54 (1H, m), 3,48-3,40 (1H, m), 2,78-2,62 (1H, m), 2,55-2,39 (1H, m), 2,07-1,94 (1H, m), 1,84-1,34 (9H, m), 1,17-0,85 (35H, m), 0,72 (3H, d, $J = 6,1$ Hz).

[Fórmula química 36]

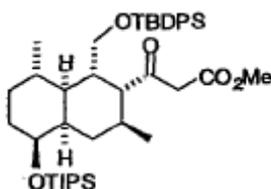


Etapa de producción 3-(2)

Se añadió un reactivo de Dess-Martin (0,0436 g, 0,103 mmol) a una disolución (2 ml) del compuesto (0,0365 g, 0,0515 mmol) obtenido en la etapa de producción 3-(1) en CH_2Cl_2 bajo una atmósfera de argón y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, se diluyó la disolución de reacción con Et_2O y se añadieron una disolución acuosa saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 a la disolución diluida, seguido por separación. Se extrajo la fase acuosa con Et_2O y se secó sobre MgSO_4 la fase oleosa recogida. Se filtró la fase oleosa secada y entonces se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:AcOEt = 30:1) proporcionando el siguiente compuesto (0,0310 g, 85%).

- 5
10 R_f 0,27 (Hex:AcOEt = 10:1); $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,66-7,57 (4H, m), 7,46-7,31 (6H, m), 3,73-3,67 (1H, m), 3,66 (3H, s), 3,60 (1H, dd, $J = 10,5, 8,3$ Hz), 3,48 (1H, dd, $J = 10,5, 5,6$ Hz), 3,36 (1H, d, $J = 14,9$ Hz), 3,17 (1H, d, $J = 14,9$ Hz), 2,51 (1H, dd, $J = 11,5, 4,1$ Hz), 2,35-2,24 (1H, m), 1,96-1,49 (8H, m), 1,12-0,95 (32H, m), 0,92 (3H, d, $J = 5,9$ Hz), 0,83 (3H, d, $J = 6,1$ Hz).

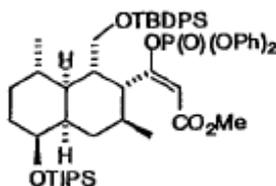
[Fórmula química 37]



- 15
20 Etapa de producción 3-(3)
Se añadió Et_3N (0,0611 ml, 0,438 mmol) a una disolución (1,5 ml) del compuesto (0,0310 g, 0,0438 mmol) obtenido en la etapa de producción 3-(2) en HMPA a 0°C bajo una atmósfera de argón y se agitó la mezcla durante 2 h. Se añadieron CIP(O)(OPh)_2 (0,0907 ml, 0,260 mmol) y DMAP (0,0005 g, 0,00409 mmol) a la disolución de reacción y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, se añadió una disolución acuosa saturada de NH_4Cl a la disolución de reacción, seguido por separación. Se extrajo la fase acuosa con Et_2O y se secó sobre Na_2SO_4 la fase oleosa recogida. Se filtró la fase oleosa secada y entonces se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:AcOEt = 10:1) proporcionando el siguiente compuesto (0,0403 g, 98%).

- 25 R_f 0,51 (Hex:AcOEt = 4:1); $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,65-7,54 (4H, m), 7,44-7,26 (6H, m), 7,23-7,16 (2H, m), 7,16-7,05 (4H, m), 7,01-6,94 (2H, m), 6,91-6,84 (2H, m), 5,90 (1H, s), 3,77-3,55 (6H, m), 2,26-2,17 (1H, m), 1,97-1,88 (1H, m), 1,86-1,69 (3H, m), 1,64-1,51 (3H, m), 1,15-0,97 (34H, m), 0,94 (3H, d, $J = 5,4$ Hz), 0,65 (3H, d, $J = 5,9$ Hz).

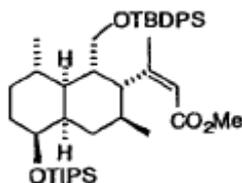
[Fórmula química 38]



- 30 Etapa de producción 3-(4)
Se mezclaron juntos el compuesto (0,111 g, 0,118 mmol) obtenido en la etapa de producción 3-(3) y $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (0,208 g, 0,591 mmol) y se sometió la mezcla a destilación azeotrópica con tolueno bajo una atmósfera de argón. Entonces se añadió NMP (4 ml) para preparar una disolución. Se sometió un matraz de tipo berenjena vacío a destilación azeotrópica con tolueno bajo una atmósfera de argón. Se añadió NMP (1 ml) al mismo y se enfrió la mezcla hasta 0°C . Se añadió una disolución en THF (2,37 ml, 3,0 M) de MeMgCl a la mezcla enfriada. Se añadió gradualmente gota a gota la disolución preparada anteriormente a la mezcla y se agitó la mezcla. Tras completarse la reacción, se añadió una disolución acuosa saturada de NH_4Cl a la disolución de reacción, seguido por separación. Se extrajo la fase acuosa con Et_2O y se secó sobre Na_2SO_4 la fase oleosa recogida. Se filtró la fase oleosa secada y entonces se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:AcOEt = 50:1) proporcionando el siguiente compuesto (0,0763 g, 91%).

40 R_f 0,58 (Hex:AcOEt = 10:1); $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,68-7,57 (4H, m), 7,45-7,30 (6H, m), 5,60 (1H, s), 3,78-3,59 (6H, m), 2,21-2,14 (1H, m), 2,06-1,97 (1H, m), 1,89-1,71 (2H, m), 1,65 (3H, s), 1,63-1,53 (4H, m), 1,19-1,10 (34H, m), 0,96 (3H, d, $J = 6,1$ Hz), 0,76 (3H, d, $J = 6,1$ Hz).

[Fórmula química 39]

Etapa de producción 3-(5)

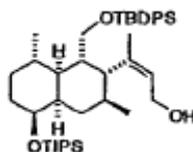
5 Se añadió una disolución en hexano (0,414 ml, 0,98 M) de DIBAL a una disolución (3 ml) del compuesto (0,0763 g, 0,108 mmol) obtenido en la etapa de producción 2-(4) en CH₂Cl₂ a -78°C bajo una atmósfera de argón y se agitó la mezcla. Tras completarse la reacción, se añadió MeOH a la misma hasta que ya no se produjeron espumas. Entonces se elevó la temperatura de la disolución hasta temperatura ambiente antes de añadirse una disolución acuosa saturada de tartrato de sodio y potasio a la misma. Se agitó la mezcla durante 30 min., seguido por

10 separación. Se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ y se secó sobre Na₂SO₄ la fase oleosa recogida. Se filtró la fase oleosa secada y entonces se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:AcOEt = 10:1) proporcionando el siguiente compuesto (0,0720 g, 98%).

R_f 0,17 (Hex:AcOEt = 10:1); ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,67-7,56 (4H, m), 7,46-7,30 (6H, m), 5,36-5,28 (1H, m), 4,22-4,12 (1H, m), 4,04-3,95 (1H, m), 3,80-3,68 (2H, m), 3,64 (1H, dd, J = 9,5, 5,1 Hz), 2,39-2,30 (1H, m), 2,11-2,02 (1H, m), 1,92-1,66 (4H, m), 1,66-1,50 (4H, m), 1,47 (3H, s), 1,16-0,96 (32H, m), 0,87 (3H, d, J = 5,1 Hz), 0,76 (3H, d, J = 6,1 Hz).

15

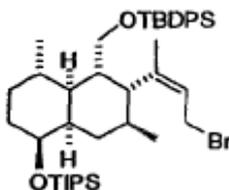
[Fórmula química 40]

Etapa de producción 3-(6)

20 Se añadieron piridina (0,0258 ml, 0,319 mmol) y PBr₃ (0,111 ml, 1,063 mmol) a una disolución (3 ml) del compuesto (0,0720 g, 0,106 mmol) obtenido en la etapa de producción 3-(5) en Et₂O a 0°C bajo una atmósfera de argón y se agitó la mezcla. Tras completarse la reacción, se produjo en bruto la disolución de reacción como tal mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Et₂O) obteniendo el siguiente compuesto en bruto. Se usó el producto en bruto como tal en la siguiente reacción.

R_f 0,64 (Hex:AcOEt = 10:1).

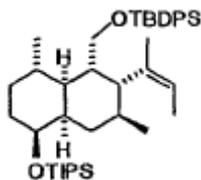
25 [Fórmula química 41]

Etapa de producción 3-(7)

30 Se añadió LiAlH₄ (0,0274 g, 0,578 mmol) a una disolución (3 ml) del compuesto en bruto obtenido en la etapa de producción 3-(6) en Et₂O bajo una atmósfera de argón en un baño de hielo y se agitó la mezcla. Tras completarse la reacción, se añadió una disolución acuosa saturada de Na₂SO₄ a la disolución de reacción hasta que ya no se produjeron espumas y se recolectó el sólido precipitado a través de Celite. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:AcOEt = 100:1) proporcionando el siguiente compuesto (0,0513 g, 73%) (dos etapas).

35 R_f 0,22 (Hex:AcOEt = 30:1); ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68-7,59 (4H, m), 7,44-7,30 (6H, m), 5,19-5,11 (1H, m), 3,82-3,70 (2H, m), 3,66 (1H, dd, J = 9,8, 5,1 Hz), 2,40-2,33 (1H, m), 2,14-1,99 (2H, m), 1,84-1,70 (5H, m), 1,66-1,57 (2H, m), 1,55 (3H, d, J = 6,1 Hz), 1,39 (3H, s), 1,14-0,98 (32H, m), 0,89 (3H, d, J = 5,6 Hz), 0,75 (3H, d, J = 6,1 Hz).

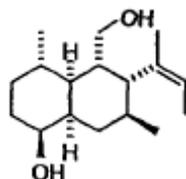
[Fórmula química 42]

Etapa de producción 3-(8)

5 Se obtuvo el siguiente compuesto (0,0190 g, 92%) a partir del compuesto (0,0513 g, 0,0776 mmol) obtenido en la etapa de producción 3-(7) llevando a cabo una reacción en las mismas condiciones que en la etapa de producción 1-(7). En este caso, se llevó a cabo la purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:AcOEt = 1:1).

10 R_f 0,21 (Hex:AcOEt = 1:1); $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 4,84 (1H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,20-3,05 (3H, m), 2,01-1,90 (1H, m), 1,65-1,54 (1H, m), 1,54-1,42 (1H, m), 1,38-1,18 (7H, m), 1,15 (3H, s), 1,11 (3H, dd, $J = 6,8, 1,0$ Hz), 0,70-0,50 (2H, m), 0,41 (3H, d, $J = 6,1$ Hz), 0,31 (3H, d, $J = 5,9$ Hz).

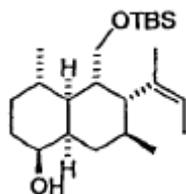
[Fórmula química 43]

Etapa de producción 3-(9)

15 Se obtuvo el siguiente compuesto (0,0262 g, 97%) a partir del compuesto (0,0190 g, 0,0713 mmol) obtenido en la etapa de producción 3-(8) llevando a cabo una reacción en las mismas condiciones que en la etapa de producción 1-(8).

R_f 0,80 (Hex:AcOEt = 1:1); $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5,31 (1H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,73-3,53 (3H, m), 2,45-2,36 (1H, m), 2,15-2,05 (1H, m), 1,98-1,88 (1H, m), 1,84-1,71 (2H, m), 1,71-1,48 (9H, m), 1,15-1,01 (2H, m), 0,90-0,84 (12H, m), 0,80 (3H, d, $J = 6,1$ Hz), 0,03-0,00 (6H, m).

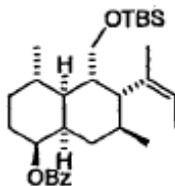
20 [Fórmula química 44]

Etapa de producción 3-(10)

25 Se obtuvo el siguiente compuesto (0,0066 g, cuant.) a partir del compuesto (0,0052 g, 0,0137 mmol) obtenido en la etapa de producción 3-(9) llevando a cabo una reacción en las mismas condiciones que en la etapa de producción 1-(9).

R_f 0,70 (Hex:AcOEt = 4:1); $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,10-8,01 (2H, m), 7,61-7,50 (1H, m), 7,50-7,40 (2H, m), 5,32 (1H, q, $J = 5,9$ Hz), 5,12-5,00 (1H, m), 3,70-3,49 (2H, m), 2,52-2,28 (2H, m), 2,02-1,54 (12H, m), 1,40-1,13 (4H, m), 1,01-0,83 (12H, m), 0,82 (3H, d, $J = 6,1$ Hz), 0,09-0,00 (6H, m).

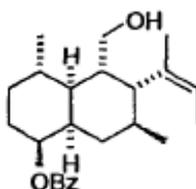
[Fórmula química 45]

Etapa de producción 3-(11)

5 Se obtuvo el siguiente compuesto (0,0055 g, cuant.) a partir del compuesto (0,0066 g, 0,0133 mmol) obtenido en la etapa de producción 3-(10) llevando a cabo una reacción en las mismas condiciones que en la etapa de producción 1-(10). En este caso, se llevó a cabo la purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:AcOEt=8:1).

10 R_f 0,30 (Hex:AcOEt = 4:1); $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,12-8,02 (2H, m), 7,63-7,51 (1H, m), 7,51-7,40 (2H, m), 5,36 (1H, q, $J = 6,9$ Hz), 5,07 (1H, ddd, $J = 10,7, 5,4, 5,4$ Hz), 3,77 (1H, dd, $J = 10,2, 4,9$ Hz), 3,65 (1H, dd, $J = 10,2, 10,2$ Hz), 2,54-2,41 (1H, m), 2,39-2,26 (1H, m), 2,14-1,46 (12H, m), 1,42-1,14 (4H, m), 0,96 (3H, d, $J = 6,1$ Hz), 0,84 (3H, d, $J = 5,9$ Hz).

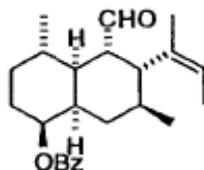
[Fórmula química 46]

Etapa de producción 3-(12)

15 Se obtuvo el siguiente compuesto (0,0045 g, 82%) a partir del compuesto (0,0055 g, 0,0148 mmol) obtenido en la etapa de producción 3-(11) llevando a cabo una reacción en las mismas condiciones que en la etapa de producción 1-(11).

20 R_f 0,52 (Hex:AcOEt = 4:1); $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,0 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,09-8,00 (2H, m), 7,60-7,51 (1H, m), 7,49-7,40 (2H, m), 5,42 (1H, q, $J = 5,9$ Hz), 5,08 (1H, ddd, $J = 11,5, 4,9, 4,9$ Hz), 2,68-2,55 (2H, m), 2,47-2,38 (1H, m), 1,98-1,50 (13H, m), 1,47-1,16 (2H, m), 0,94 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 0,89 (3H, d, $J = 6,1$ Hz).

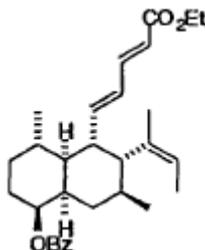
[Fórmula química 47]

Etapa de producción 3-(13)

25 Se obtuvo el siguiente compuesto (0,0051 g, 89%) a partir del compuesto (0,0045 g, 0,0122 mmol) obtenido en la etapa de producción 3-(12) llevando a cabo una reacción en las mismas condiciones que en la etapa de producción 1-(12).

30 R_f 0,52 (Hex:AcOEt = 4:1); $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,11-8,00 (2H, m), 7,63-7,51 (1H, m), 7,50-7,40 (2H, m), 7,34-7,18 (1H, m), 6,54 (1H, dd, $J = 14,6, 10,0$ Hz), 6,10 (1H, dd, $J = 14,6, 11,0$ Hz), 5,78 (1H, d, $J = 15,4$ Hz), 5,27 (1H, q, $J = 6,1$ Hz), 5,07-4,95 (1H, m), 4,27-4,11 (2H, m), 2,66-2,35 (3H, m), 2,02-1,66 (7H, m), 1,60 (3H, d, $J = 6,1$ Hz), 1,50 (3H, s), 1,29 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,23-1,09 (2H, m), 0,98 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 0,83 (3H, d, $J = 5,6$ Hz).

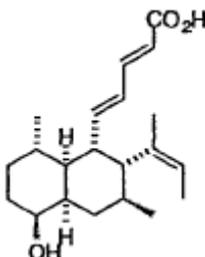
[Fórmula química 48]

Etapa de producción 3-(14)

5 Se obtuvo el compuesto del título: ácido (2E,4E)-5-((1S,4S,4aS,5S,6R,7S,8aR)-6-[(Z)-but-2-en-2-yl]-decahidro-1-hidroxi-4,7-dimetilnaftalen-5-il)penta-2,4-dienoico (0,0032 g, 89%) a partir del compuesto (0,0051 g, 0,0110 mmol) obtenido en la etapa de producción 3-(13) llevando a cabo una reacción en las mismas condiciones que en la etapa de producción 1-(13). En este caso, se llevó a cabo la purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:AcOEt = 2:1).

10 R_f 0,29 (Hex:AcOEt = 1:1); $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35 (1H, dd, $J = 15,4, 11,0$ Hz), 6,63 (1H, dd, $J = 14,9, 9,8$ Hz), 6,13 (1H, dd, $J = 14,9, 11,0$ Hz), 5,79 (1H, d, $J = 15,4$ Hz), 5,27 (1H, qd, $J = 6,8, 1,0$ Hz), 3,67 (1H, ddd, $J = 11,5, 4,9, 4,9$ Hz), 2,58-2,46 (2H, m), 2,24-2,14 (1H, m), 1,93-1,62 (7H, m), 1,59 (3H, dd, $J = 6,8, 0,7$ Hz), 1,51 (3H, s), 1,24-1,00 (2H, m), 0,94 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 0,83 (3H, d, $J = 6,1$ Hz); FAB-EM: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Na}$: 355,2249, hallado: 355,2249.

[Fórmula química 49]



15 En Ejemplo 4, se midió $^1\text{H-RMN}$ con un espectrómetro JEOL AL 400. Se usó tetrametilsilano como patrón interno.

Para cromatografía en capa fina, se usó el aparato TLC 60F-254 (fabricado por Merck Ltd.) y se usaron una lámpara UV y ácido fosfomolibdico para la detección.

20 Se usaron gel de sílice 60 N (esférico, neutro) de 63-210 mm (fabricado por KANTO CHEMICAL CO., INC.) y gel de sílice 60 N (esférico, neutro) de 40-50 mm (fabricado por KANTO CHEMICAL CO., INC.) para la cromatografía sobre gel de sílice.

Se usó MK8383 obtenido cultivando el microorganismo que produce MK8383, *Phoma sp.* según el método descrito en la solicitud de patente japonesa abierta a consulta por el público n.º 126211/1995 y el documento WO 99/11596 y purificando la disolución de cultivo.

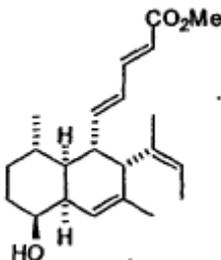
25 Ejemplo 4: Síntesis de ácido (2E,4E)-5-((1S,4S,4aS,5S,6R,7S,8aR)-6-[(Z)-but-2-en-2-yl]-decahidro-1-hidroxi-4,7-dimetilnaftalen-5-il)penta-2,4-dienoico (segundo método de síntesis)

Etapa de producción 4-(1)

30 Se añadió una disolución en Et_2O (0,0832 ml, 2,0 M) de TMSCHN_2 a una disolución (1,8 ml) de MK8383 (0,0423 g, 0,128 mmol) en benceno/MeOH (5/1) bajo una atmósfera de argón y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, se añadió una pequeña cantidad de ácido acético glacial a la disolución de reacción. Cuando desapareció el color amarillo claro de la disolución de reacción, se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:AcOEt = 7:1) proporcionando el siguiente compuesto (0,0440 g, cuant.).

35 R_f 0,65 (Hex:AcOEt = 1:1); $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,26-7,19 (1H, m), 6,21-6,09 (2H, m), 5,78 (1H, d, $J = 15,4$ Hz), 5,62 (1H, s), 5,37 (1H, q, $J = 5,6$ Hz), 3,76-3,69 (4H, m), 3,38-3,22 (1H, m), 2,99-2,78 (1H, m), 2,68-2,51 (1H, m), 1,76-1,57 (15H, m), 0,96 (3H, d, $J = 6,8$ Hz).

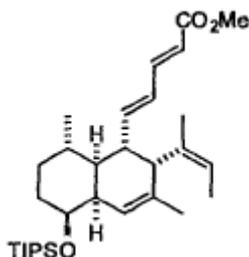
[Fórmula química 50]

Etapa de producción 4-(2)

5 Se añadieron 2,6-lutidina (0,0298 ml, 0,256 mmol) y TIPSOTf (0,0549 ml, 0,204 mmol) en ese orden a una disolución (1,3 ml) del compuesto (0,0440 g, 0,128 mmol) obtenido en la etapa de producción 4-(1) en CH₂Cl₂ bajo una atmósfera de argón y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, se añadió una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (3 ml) a la disolución de reacción, seguido por separación. Se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (5 ml x 3) y se secó sobre Na₂SO₄ la fase oleosa recogida. Se filtró la fase oleosa secada y entonces se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:AcOEt = 100:1) proporcionando el siguiente compuesto (0,0576 g, 90%).

10 R_f 0,69 (Hex:AcOEt = 4:1); ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,29-7,20 (1H, m), 6,31 (1H, dd, J = 15,4, 10,2 Hz), 6,11 (1H, dd, J = 15,4, 11,0 Hz), 5,83-5,69 (2H, m), 5,34 (1H, q, J = 6,3 Hz), 3,82-3,61 (5H, m), 2,78-2,62 (2H, m), 1,69-1,38 (15H, m), 1,39-1,00 (21H, m), 0,93 (3H, d, J = 6,6 Hz).

[Fórmula química 51]



15

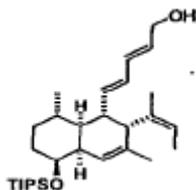
Etapa de producción 4-(3)

Se añadió una disolución en hexano (0,247 ml, 1,02 M) de DIBAL a una disolución (2 ml) del compuesto (0,0504 g, 0,101 mmol) obtenido en la etapa de producción 4-(2) en CH₂Cl₂ a -78°C bajo una atmósfera de argón y se agitó la mezcla. Tras completarse la reacción, se añadió MeOH a la misma hasta que ya no se produjeron espumas. Entonces se elevó la temperatura de la disolución hasta temperatura ambiente antes de añadirse una disolución acuosa saturada de tartrato de sodio y potasio (5 ml) a la misma. Se agitó la mezcla durante 30 min., seguido por separación. Se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (5 ml x 3) y se secó sobre Na₂SO₄ la fase oleosa recogida. Se filtró la fase oleosa secada y entonces se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:ACOEt = 15:1) proporcionando el siguiente compuesto (0,0461 g, 99%).

25

R_f 0,38 (Hex:AcOEt = 4:1); ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,21 (1H, dd, J = 15,1, 10,0 Hz), 5,99 (1H, dd, J = 14,9, 10,0 Hz), 5,89 (1H, dd, J = 14,9, 9,5 Hz), 5,77-5,68 (2H, m), 5,34 (1H, q, J = 6,1 Hz), 4,17 (2H, dd, J = 5,9, 5,9 Hz), 3,69 (1H, dt, J = 11,0, 4,6 Hz), 2,71-2,57 (2H, m), 1,66-1,24 (16H, m), 1,11-1,01 (21H, m), 0,92 (3H, d, J = 6,6 Hz).

[Fórmula química 52]

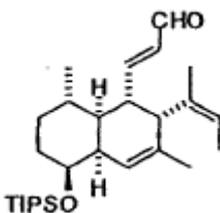


30

Etapa de producción 4-(4)

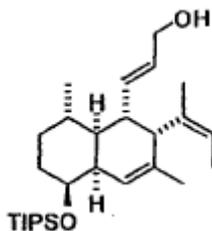
- Se añadieron 2,6-lutidina (0,134 ml, 1,15 mmol), una disolución en t-BuOH/H₂O₂ ac. al 30% (100/1) (0,294 ml, 0,039 M) de tetraóxido de osmio (OsO₄) y NaIO₄ (0,510 g, 2,38 mmol) en ese orden a una disolución (4,8 ml) del compuesto (0,136 g, 0,287 mmol) obtenido en la etapa de producción 4-(3) en dioxano/H₂O (3/1) bajo una atmósfera de argón y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse la reacción, se añadió agua pura (10 ml) a la disolución de reacción, seguido por separación. Se extrajo la fase acuosa con Et₂O (10 ml x 3) y se secó sobre Na₂SO₄ la fase oleosa recogida. Se filtró la fase oleosa secada y entonces se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:AcOEt = 80:1) proporcionando el siguiente compuesto (0,123 g, 96%).
- 10 R_f 0,65 (Hex:AcOEt = 4:1); ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,48 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 15,4, 10,7 Hz), 6,07 (1H, dd, J = 15,4, 7,8 Hz), 5,79 (1H, s), 5,38 (1H, q, J = 6,1 Hz), 3,78-3,69 (1H, m), 3,05-2,89 (1H, m), 2,69-2,60 (1H, m), 1,72-1,40 (16H, m), 1,10-1,01 (21H, m), 0,95 (3H, d, J = 6,6 Hz).

[Fórmula química 53]

15 Etapa de producción 4-(5)

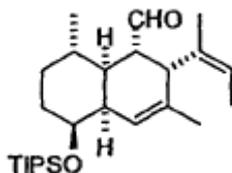
- Se añadió una disolución en hexano (0,123 ml, 1,02 M) de DIBAL a una disolución (2 ml) del compuesto (0,0280 g, 0,0630 mmol) obtenido en la etapa de producción 4-(4) en CH₂Cl₂ a -78°C bajo una atmósfera de argón y se agitó la mezcla. Tras completarse la reacción, se añadió MeOH a la misma hasta que ya no se produjeron espumas. Entonces se elevó la temperatura de la disolución hasta temperatura ambiente antes de añadirse una disolución acuosa saturada de tartrato de sodio y potasio (5 ml) a la misma. Se agitó la mezcla durante 30 min., seguido por separación. Se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (5 ml x 3) y se secó sobre Na₂SO₄ la fase oleosa recogida. Se filtró la fase oleosa secada y entonces se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:AcOEt = 15:1) proporcionando el siguiente compuesto (0,0280 g, cuant.).
- 20
- 25 R_f 0,44 (Hex:AcOEt = 4:1); ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,87 (1H, dd, J = 14,9, 9,8 Hz), 5,73 (1H, s), 5,58 (1H, dt, J = 15,1, 6,1 Hz), 5,35 (1H, q, J = 6,6 Hz), 4,07 (2H, dd, J = 6,1, 6,1 Hz), 3,70 (1H, dt, J = 11,0, 5,1 Hz), 2,72-2,56 (2H, m), 1,68-1,36 (16H, m), 1,13-1,01 (21H, m), 0,92 (3H, d, J = 6,6 Hz).

[Fórmula química 54]

30 Etapa de producción 4-(6)

- Se añadieron piridina (0,0880 ml, 1,09 mmol), una disolución en t-BuOH/H₂O₂ ac. al 30% (100/1) (0,279 ml, 0,039 M) de OsO₄ y NaIO₄ (0,4657 g, 2,18 mmol) en ese orden a una disolución (8,4 ml) del compuesto (0,122 g, 0,272 mmol) obtenido en la etapa de producción 4-(5) en dioxano/H₂O (6/1) bajo una atmósfera de argón y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 36 h. Tras completarse la reacción, se filtró la disolución de reacción como tal mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Et₂O) para retirar un sólido de color blanco. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:AcOEt = 80:1) proporcionando el siguiente compuesto (0,0450 g, 39%).
- 35
- 40 R_f 0,73 (Hex:AcOEt = 4:1); ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,81 (1H, d, J = 3,4 Hz), 5,81 (1H, s), 5,50 (1H, q, J = 6,8 Hz), 3,78 (1H, dt, J = 11,2, 4,4 Hz), 3,39-3,31 (1H, m), 2,76-2,66 (2H, m), 1,73-1,42 (15H, m), 1,10-1,01 (21H, m), 0,89 (3H, d, J = 6,6 Hz).

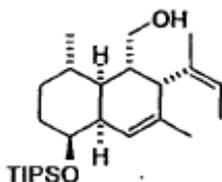
[Fórmula química 55]

Etapa de producción 4-(7)

5 Se añadió NaBH₄ (0,0520 g, 1,37 mmol) a una disolución (1,5 ml) del compuesto (0,0381 g, 0,0910 mmol) obtenido en la etapa de producción 4-(6) en THF/MeOH (1/2) a 0°C bajo una atmósfera de argón y se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó. Tras completarse la reacción, se añadió una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (3 ml) a la disolución de reacción, seguido por separación. Se extrajo la fase acuosa con Et₂O (5 ml x 3) y se secó sobre Na₂SO₄ la fase oleosa recogida. Se filtró la fase oleosa secada y entonces se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:AcOEt = 50:1) proporcionando el siguiente compuesto (0,0364 g, 95%).

10 R_f 0,51 (Hex:AcOEt = 4:1); ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,72 (1H, s), 5,48 (1H, q, J = 5,9 Hz), 3,83-3,66 (2H, m), 3,58-3,42 (1H, m), 3,34-3,24 (1H, m), 2,64-2,46 (1H, m), 2,36-2,16 (1H, m), 1,77-1,34 (16H, m), 1,12-1,00 (21H, m), 0,91 (3H, d, J = 3,9 Hz).

[Fórmula química 56]

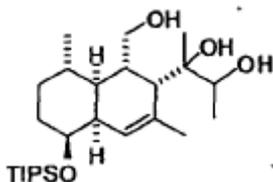


15 Etapa de producción 4-(8)

Se añadió OsO₄ (0,0300 g, 0,118 mmol) a una disolución (0,5 ml) del compuesto (0,0116 g, 0,0276 mmol) obtenido en la etapa de producción 4-(7) en piridina bajo una atmósfera de argón y se agitó la mezcla durante 30 min. Tras completarse la reacción, se añadió una disolución acuosa de NaHSO₃ al 20% (3 ml) a la disolución de reacción y se agitó la mezcla durante aproximadamente una hora, seguido por separación. Se extrajo la fase acuosa con Et₂O (5 ml x 3) y se secó sobre Na₂SO₄ la fase oleosa recogida. Se filtró la fase oleosa secada y entonces se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:AcOEt = 3:1) proporcionando el siguiente compuesto (0,0098 g, 78%).

25 R_f 0,42 (Hex:AcOEt = 1:1); ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,72 (1H, s), 4,03 (2H, dd, J = 10,0, 7,8 Hz), 3,68-3,60 (1H, m), 3,52-3,46 (1H, m), 2,55-2,49 (1H, m), 2,48-2,42 (1H, m), 2,39-2,26 (2H, m), 1,78 (3H, s), 1,45 (3H, s), 1,33-1,17 (10H, m), 1,10-1,02 (21H, m), 0,88 (3H, d, J = 6,1 Hz).

[Fórmula química 57]

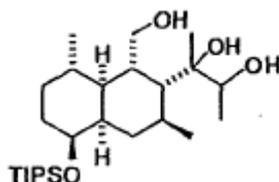
Etapa de producción 4-(9)

30 Se disolvió [Ir(cod)pyr(PCy₃)]PF₆ (catalizador de Crabtree) (0,0018 g, 0,00224 mmol) en (CH₂Cl)₂ desgasificado (0,4 ml) bajo una atmósfera de argón. Se añadió una disolución del compuesto (0,0045 g, 0,00990 mmol) obtenido en la etapa de producción 4-(8) disuelto en (CH₂Cl)₂ desgasificado (0,8 ml) a la disolución. Se selló con un gas de H₂ (1 atm). Entonces se elevó la temperatura hasta 60°C, seguido por agitación durante 2 h. Tras completarse la reacción, se añadió una disolución acuosa saturada de NH₄Cl a la disolución de reacción, seguido por separación.

35 Se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ y se secó sobre Na₂SO₄ la fase oleosa recogida. Se filtró la fase oleosa secada y entonces se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:AcOEt = 3:1) proporcionando el siguiente compuesto (0,0039 g, 87%).

R_f 0,39 (Hex:AcOEt = 1:1); ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,15 (1H, dd, J = 10,2, 8,0 Hz), 3,94-3,83 (1H, m), 3,69 (1H, dt, J = 10,7, 5,4 Hz), 3,51-3,38 (1H, m), 2,51-2,40 (1H, m), 2,14-1,99 (1H, m), 1,78-1,60 (7H, m), 1,40 (3H, s), 1,29-1,15 (8H, m), 1,09-1,01 (21H, m), 0,99 (3H, d, J = 5,1 Hz), 0,85 (3H, d, J = 6,1 Hz).

[Fórmula química 58]



5

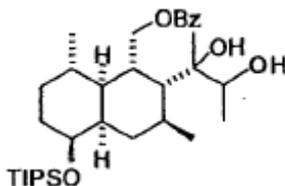
Etapa de producción 4-(10)

Se añadieron Et₃N (0,0204 ml, 0,146 mmol) y BzCN (0,0153 g, 0,117 mmol) en ese orden a una disolución (1 ml) del compuesto (0,0084 g, 0,0184 mmol) obtenido en la etapa de producción 4-(9) en CH₃CN a -30°C bajo una atmósfera de argón y se agitó la mezcla durante 10 min. Tras completarse la reacción, se añadió una pequeña cantidad de MeOH a la disolución de reacción. Se elevó la temperatura de la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante un rato. Se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:AcOEt = 5:1) proporcionando el siguiente compuesto (0,0083 g, 81%).

R_f 0,31 (Hex:AcOEt = 3:1); ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,09-8,00 (2H, m), 7,65-7,52 (1H, m), 7,51-7,41 (2H, m), 4,81 (1H, dd, J = 11,0, 4,6 Hz), 4,38 (1H, dd, J = 11,0, 8,6 Hz), 3,91-3,82 (1H, m), 3,74 (1H, dt, J = 10,8, 5,1 Hz), 2,78-2,69 (1H, m), 2,18-2,09 (1H, m), 2,06-1,98 (1H, m), 1,82-1,58 (9H, m), 1,41 (3H, s), 1,24 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,09-1,02 (21H, m), 1,00 (3H, d, J = 6,0 Hz), 0,83 (3H, d, J = 6,2 Hz).

15

[Fórmula química 59]



Etapa de producción 4-(11)

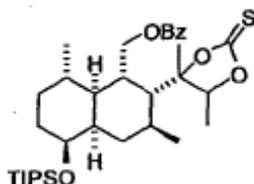
Se añadieron TCDI (0,0198 g, 0,110 mmol) y DMAP (0,0026 g, 0,0213 mmol) en ese orden a una disolución (1 ml) del compuesto (0,0118 g, 0,0210 mmol) obtenido en la etapa de producción 4-(10) en tolueno bajo una atmósfera de argón y se agitó la mezcla con calentamiento a reflujo durante 17 h. Tras completarse la reacción, se añadió una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (3 ml) a la disolución de reacción, seguido por separación. Se extrajo la fase acuosa con Et₂O (5 ml x 3) y se secó sobre Na₂SO₄ la fase oleosa recogida. Se filtró la fase oleosa secada y entonces se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:AcOEt = 15:1) proporcionando el siguiente compuesto (0,0087 g, 69%).

25

R_f 0,60 (Hex:AcOEt = 3:1); ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,13-8,07 (2H, m), 7,61-7,54 (1H, m), 7,50-7,42 (2H, m), 4,67 (1H, q, J = 6,3 Hz), 4,59 (1H, dd, J = 11,2, 7,3 Hz), 4,52 (1H, dd, J = 11,2, 6,1 Hz), 3,71 (1H, dt, J = 11,2, 4,6 Hz), 2,84-2,76 (1H, m), 2,17 (1H, dd, J = 11,7, 3,9 Hz), 2,14-2,05 (1H, m), 1,89 (1H, dt, J = 13,7, 3,9 Hz), 1,85-1,76 (1H, m), 1,76-1,59 (5H, m), 1,57 (3H, s), 1,54-1,50 (2H, m), 1,41 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,04-0,97 (21H, m), 0,92 (3H, d, J = 6,1 Hz), 0,91 (3H, d, J = 5,9 Hz).

30

[Fórmula química 60]



Etapa de producción 4-(12)

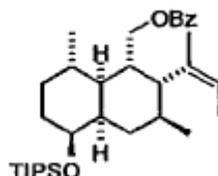
Se agitó una disolución (0,5 ml) del compuesto (0,0043 g, 0,00713 mmol) obtenido en la etapa de producción 4-(11)

35

en P(OMe)₃ con calentamiento a reflujo bajo una atmósfera de argón durante 67 h. Tras completarse la reacción, se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:AcOEt = 80:1) proporcionando el siguiente compuesto (0,0037 g, 97%).

- 5 R_f 0,78 (Hex:AcOEt = 3:1); ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,03-7,97 (2H, m), 7,60-7,50 (1H, m), 7,48-7,39 (2H, m), 5,34 (1H, q, J = 6,8 Hz), 4,46-4,30 (2H, m), 3,76-3,66 (1H, m), 2,58-2,46 (1H, m), 2,35-2,23 (2H, m), 2,15-1,97 (1H, m), 1,92-1,77 (3H, m), 1,71 (3H, s), 1,68-1,58 (8H, m), 1,10-0,96 (21H, m), 0,92 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,86 (3H, d, J = 6,1 Hz).

[Fórmula química 61]

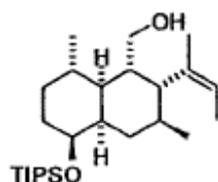


10 Etapa de producción 4-(13)

Se añadió una disolución en hexano (0,0284 ml, 1,02 M) de DIBAL a una disolución (1 ml) del compuesto (0,0061 g, 0,0116 mmol) obtenido en la etapa de producción 4-(12) en CH₂Cl₂ a -78°C bajo una atmósfera de argón y se agitó la mezcla. Tras completarse la reacción, se añadió MeOH a la misma hasta que ya no se produjeron espumas. Entonces se elevó la temperatura de la disolución hasta temperatura ambiente antes de añadirse una disolución acuosa saturada de tartrato de sodio y potasio (5 ml) a la misma. Se agitó la mezcla durante 30 min., seguido por separación. Se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (5 ml x 3) y se secó sobre Na₂SO₄ la fase oleosa recogida. Se filtró la fase oleosa secada y entonces se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:AcOEt = 20:1) proporcionando el siguiente compuesto (0,0041 g, 84%).

- 20 R_f 0,71 (Hex:AcOEt = 3:1).

[Fórmula química 62]

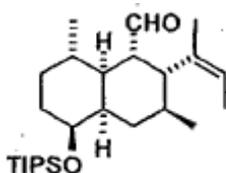


25 Etapa de producción 4-(14)

Se añadió un reactivo de Dess-Martin (0,0160 g, 0,0377 mmol) a una disolución (1 ml) del compuesto (0,0041 g, 0,00970 mmol) obtenido en la etapa de producción 4-(13) en CH₂Cl₂ bajo una atmósfera de argón y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, se diluyó la disolución de reacción con Et₂O (1 ml) y se añadieron una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 ml) y una disolución acuosa saturada de Na₂S₂O₃ (2 ml) en ese orden a la disolución diluida, seguido por separación. Se extrajo la fase acuosa con Et₂O (5 ml x 3) y se secó sobre Na₂SO₄ la fase oleosa recogida. Se filtró la fase oleosa secada y entonces se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:AcOEt = 100:1) proporcionando el siguiente compuesto (0,0034 g, 83%).

30 R_f 0,49 (Hex:AcOEt = 20:1); ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,0 (1H, d, J = 2,7 Hz), 5,40 (1H, q, J = 6,8 Hz), 3,76 (1H, dt, J = 10,7, 4,9 Hz), 2,63-2,52 (2H, m), 2,18-2,08 (1H, m), 1,98-1,59 (15H, m), 1,10-0,99 (21H, m), 0,87 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,87 (3H, d, J = 6,1 Hz).

- 35 [Fórmula química 63]

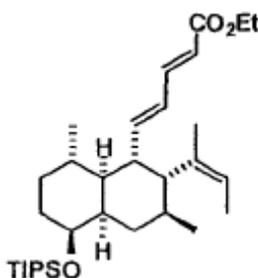


Etapa de producción 4-(15)

Se añadió gradualmente gota a gota una disolución en THF (0,0191 ml, 1,06 M) de LiHMDS a una disolución (0,3 ml) de fosfonato A (0,0127 g, 0,0508 mmol) en THF a -78°C bajo una atmósfera de argón y se agitó la mezcla durante 30 min. Se añadió una disolución (0,9 ml) del compuesto (0,0034 g, 0,00808 mmol) obtenido en la etapa de producción 4-(14) en THF a la misma y se agitó la mezcla durante 2 h. Entonces se calentó la mezcla hasta 0°C y se agitó durante una hora. Tras completarse la reacción, se añadió una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (3 ml) a la disolución de reacción, seguido por separación. Se extrajo la fase acuosa con Et₂O (5 ml x 3) y se secó sobre Na₂SO₄ la fase oleosa recogida. Se filtró la fase oleosa secada y entonces se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:AcOEt = 100:1) y se purificó adicionalmente mediante CCFP (Hex:benceno = 1:1) proporcionando el siguiente compuesto (0,0024 g, 57%).

R_f 0,44 (Hex:AcOEt = 20:1); ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32-7,21 (1H, m), 6,53 (1H, dd, J = 14,6, 9,5 Hz), 6,08 (1H, dd, J = 14,6, 11,0 Hz), 5,78 (1H, d, J = 15,1 Hz), 5,26 (1H, q, J = 6,3 Hz), 4,20 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,72-3,64 (1H, m), 2,53-2,43 (2H, m), 2,17-2,07 (1H, m), 1,94-1,78 (2H, m), 1,76-1,46 (13H, m), 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,08-1,00 (21H, m), 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,81 (3H, d, J = 6,3 Hz).

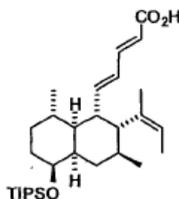
[Fórmula química 64]

Etapa de producción 4-(16)

Se añadió LiOH·H₂O (0,0252 g, 0,600 mmol) a una disolución (0,75 ml) del compuesto (0,0031 g, 0,00600 mmol) obtenido en la etapa de producción 4-(15) en EtOH/H₂O (4/1) bajo una atmósfera de argón y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 43 h. Tras completarse la reacción, se añadió una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (3 ml) a la disolución de reacción, seguido por separación. Se extrajo la fase acuosa con Et₂O (5 ml x 3) y se secó sobre Na₂SO₄ la fase oleosa recogida. Se filtró la fase oleosa secada y entonces se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:AcOEt = 4:1) proporcionando el siguiente compuesto (0,0029 g, cuant.).

R_f 0,73 (Hex:AcOEt = 1:1); ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (1H, dd, J = 15,4, 11,2 Hz), 6,59 (1H, dd, J = 15,4, 10,0 Hz), 6,12 (1H, dd, J = 15,4, 11,2 Hz), 5,79 (1H, d, J = 15,4 Hz), 5,26 (1H, q, J = 7,1 Hz), 3,73-3,65 (1H, m), 2,55-2,43 (2H, m), 2,16-2,07 (1H, m), 1,93-1,78 (2H, m), 1,75-1,46 (13H, m), 1,12-0,97 (21H, m), 0,91 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,82 (3H, d, J = 6,3 Hz).

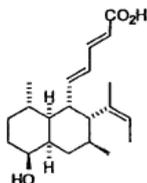
[Fórmula química 65]

Etapa de producción 4-(17)

Se añadió una disolución en THF (0,0634 ml, 1,0 M) de TBAF a una disolución (0,5 ml) del compuesto (0,0031 g, 0,00634 mmol) obtenido en la etapa de producción 4-(16) en THF bajo una atmósfera de argón y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 76 h. Tras completarse la reacción, se añadió una disolución acuosa de HCl 1 N (3 ml) a la disolución de reacción, seguido por separación. Se extrajo la fase acuosa con Et₂O (5 ml x 3) y se secó sobre Na₂SO₄ la fase oleosa recogida. Se filtró la fase oleosa secada y entonces se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:AcOEt = 3:2) proporcionando el compuesto del título (0,0015 g, 71%).

- 5 R_f 0,29 (Hex:AcOEt = 1:1); ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (1H, dd, J = 15,4, 11,0 Hz), 6,63 (1H, dd, J = 14,9, 9,8 Hz), 6,13 (1H, dd, J = 14,9, 11,0 Hz), 5,79 (1H, d, J = 15,4 Hz), 5,27 (1H, qd, J = 6,8, 1,0 Hz), 3,67 (1H, ddd, J = 11,5, 4,9, 4,9 Hz), 2,58-2,46 (2H, m), 2,24-2,14 (1H, m), 1,93-1,62 (7H, m), 1,59 (3H, dd, J = 6,8, 0,7 Hz), 1,51 (3H, s), 1,24-1,00 (2H, m), 0,94 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,83 (3H, d, J = 6,1 Hz); FAB-EM: [M+Na]⁺ calculado para C₂₁H₃₂O₃Na: 355,2249, hallado: 355,2249.

[Fórmula química 66]



Ejemplo de prueba 1: Evaluación del efecto de control

(1) Preparación de disoluciones de prueba

- 10 Se disolvieron los compuestos obtenidos en los ejemplos 1 a 3 en acetona para llevar la concentración de los compuestos a 1 mg/ml. Se añadió Neoesterin (fabricado por KUMIAI CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.) diluido diez veces (1 μl) a 20 μl de las disoluciones. Además, se añadieron 180 μl de agua desionizada a la misma para regular la concentración hasta 100 ppm para preparar las disoluciones de prueba.

(2) Medición del efecto de control

- 15 Se midió el efecto de control midiendo el valor preventivo de cada una de las disoluciones de prueba. Se calculó el valor preventivo mediante el siguiente método.

Al principio, se permitió que estuvieran en reposo hojas cortadas mediante un punzón de hojas de las hojas en las fases tercera y cuarta de col en una placa de múltiples pocillos. Se pulverizó una cantidad apropiada de la disolución de prueba seguido por secado al aire.

- 20 A continuación, se preparó una suspensión de esporas (2,0 x 10⁵ células/ml) de *Botrytis cinerea* como un líquido de microorganismos de inoculación y se inoculó mediante pulverización en una cantidad de 20 ml por placa de 7 a 10 pocillos múltiples. Se llevó a cabo la infección con *Botrytis cinerea* en una cámara con protección frente a la luz (temperatura 21°C, humedad de aproximadamente el 100%) y se calculó el valor preventivo tres días tras la infección.

- 25 Se determinó la intensidad de patogenia en cuatro grados de 0 (cero) a tres según los siguientes criterios y se calculó el valor preventivo usando las siguientes ecuaciones:

0; no se encontró patogenia,

1; se encontró una ligera patogenia,

- 30 2; se encontró un efecto de control en comparación con la parcela no tratada, aunque se desarrollaron enfermedades,

3; se encontró una patogenia equivalente a la de la parcela no tratada.

[Fórmula número 1]

$$\text{Gravedad} = \frac{\text{Intensidad promedio de patogenia (n = 4)} \times 100}{3}$$

[Fórmula número 2]

$$\text{Valor preventivo} = \frac{(\text{Gravedad en la parcela no tratada} - \text{gravedad en la parcela tratada}) \times 100}{\text{Gravedad en la parcela no tratada}}$$

- 35 Como resultado, se confirmó que todos los compuestos de prueba tenían un valor preventivo equivalente al de MK8383, indicando que los compuestos de prueba tenían un efecto de control equivalente al de MK8383.

[Tabla 3]

Nombre del compuesto	Valor preventivo
Compuesto del ejemplo 1	92
Compuesto del ejemplo 2	100
Compuesto del ejemplo 3	100
MK8383	100

Ejemplo de prueba 2: Evaluación de la fotoestabilidad

(1) Preparación de disoluciones de prueba

5 Se disolvieron los compuestos obtenidos en los ejemplos 1 a 3 en acetona y se ajustó la concentración de los compuestos a 200 µg/ml (100 µg/ml para el compuesto del ejemplo 3) para proporcionar las disoluciones de prueba.

(2) Medición de la fotoestabilidad

Se determinó la fotoestabilidad midiendo la razón residual de compuesto tras la exposición a luz. Se calculó la razón residual mediante el siguiente método.

10 Se dispuso la disolución de prueba (500 µl) a una placa de Petri que tenía un diámetro de 5 cm y se eliminó el disolvente mediante evaporación en condiciones de protección ligera para formar una película seca. Se expuso la película seca a una lámpara de luz solar dentro de una cámara (temperatura 25°C, humedad del 60%) y se recuperó 24 h tras el comienzo de la exposición. Se lavó la película expuesta con 500 µl de metanol y se analizó mediante HPLC (fabricado por Nihon Waters K.K.). Se calculó la razón residual (razón de concentración tras el transcurso de cada hora cuando se supuso que la razón residual a 0 h era del 100%) con referencia al área de pico como
15 concentración del compuesto. La luz usada en la exposición tenía una iluminancia de 30.000 lux y una intensidad ultravioleta de 300 a 400 µW/cm².

Como resultado, se confirmó que todos los compuestos de prueba tenían una razón residual mayor que la de MK8383, indicando que los compuestos de prueba tenían alta fotoestabilidad.

[Tabla 4]

Nombre del compuesto	Razón residual tras 24 h
Compuesto del ejemplo 1	100
Compuesto del ejemplo 2	108
Compuesto del ejemplo 3	95
MK8383	14

20 Ejemplo de prueba 3: Prueba de la actividad antimicrobiana

(1) Preparación de la disolución de prueba

Se disolvió el compuesto del ejemplo 3 en DMSO y se ajustó la disolución a una concentración de 1,25 mg/ml para proporcionar una disolución de prueba.

(2) Medición de la actividad antimicrobiana

25 Se midió la actividad antimicrobiana usando la extensión de la hifa como índice.

Se cultivaron hongos patógenos de plantas individuales con agitación usando un caldo de sacarosa de patata (PSB) a de 21 a 25°C en condiciones de completa oscuridad durante 5 días. Se trituró la suspensión cultivada con Hiscotoron y se diluyó 100 veces con PSB nuevo para proporcionar una suspensión de prueba.

30 Se mezclaron juntas la suspensión de prueba (100 µl) y la disolución de prueba (1 µl) en una placa de 96 orificios (concentración final: 12,5 ppm) y se cultivó la mezcla a de 21 a 25°C durante 3 días.

Se determinó la extensión de la hifa según los siguientes criterios:

+++; no se encontró extensión de la hifa,

++; se encontró ligeramente extensión de la hifa,

35 +; se encontró inhibición de la extensión de la hifa en comparación con la extensión de hifa del control, aunque se encontró la extensión de la hifa,

-; no se encontró inhibición de la extensión de la hifa.

Como resultado, se demostró que el compuesto del ejemplo 3 tenía actividad antimicrobiana frente a diversos hongos.

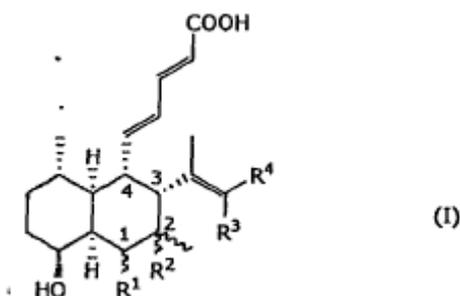
[Tabla 5]

Hongos de prueba	Inhibición de la extensión
<i>Botrytis cinerea</i>	+++
<i>Alternaria kikutiana</i>	++
<i>Cercospora beticola</i>	+++
<i>Colletotrichum lagenarium</i>	++
<i>Pyricularia oryzae</i>	++
<i>Rhizoctonia solani</i>	+++
<i>Leptosphaeria nodorum</i>	++

REIVINDICACIONES

1. Compuesto representado por la fórmula (I) o su sal aceptable en agricultura y horticultura:

[Fórmula química 1]



- 5 en la que

R^1 y R^2 representan un átomo de hidrógeno, o R^1 y R^2 se combinan juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo de ciclopropano,

R^3 y R^4 , que pueden ser iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-6} , y

una línea ondulada representa que R^1 , R^2 y el metilo en la posición 2 están independientemente en una configuración alfa o una configuración beta.

- 10
2. Compuesto según la reivindicación 1 o su sal aceptable en agricultura y horticultura, en el que, cuando uno de R^3 y R^4 representa un átomo de hidrógeno, el otro representa alquilo C_{1-6} .
3. Compuesto según la reivindicación 1 o su sal aceptable en agricultura y horticultura, en el que, cuando uno de R^3 y R^4 representa un átomo de hidrógeno, el otro representa alquilo C_{1-4} .
- 15 4. Compuesto según la reivindicación 1 o su sal aceptable en agricultura y horticultura, en el que, cuando uno de R^3 y R^4 representa un átomo de hidrógeno, el otro representa alquilo C_{1-2} .
5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o su sal aceptable en agricultura y horticultura, en el que R^1 y R^2 están en una configuración alfa y el metilo en la posición 2 está en una configuración beta.
- 20 6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o su sal aceptable en agricultura y horticultura, en el que R^1 y R^2 representan un átomo de hidrógeno; cuando uno de R^3 y R^4 representa un átomo de hidrógeno, el otro representa alquilo C_{1-4} ; R^1 y R^2 están en una configuración alfa; y el metilo en la posición 2 está en una configuración beta.
- 25 7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o su sal aceptable en agricultura y horticultura, en el que R^1 y R^2 representan un átomo de hidrógeno; cuando uno de R^3 y R^4 representa un átomo de hidrógeno, el otro representa alquilo C_{1-2} ; R^1 y R^2 están en una configuración alfa; y el metilo en la posición 2 está en una configuración beta.
- 30 8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o su sal aceptable en agricultura y horticultura, en el que R^1 y R^2 se combinan juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo de ciclopropano; cuando uno de R^3 y R^4 representa un átomo de hidrógeno, el otro representa alquilo C_{1-4} ; R^1 y R^2 están en una configuración alfa; y el metilo en la posición 2 está en una configuración beta.
- 35 9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o su sal aceptable en agricultura y horticultura, en el que R^1 y R^2 se combinan juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo de ciclopropano; cuando uno de R^3 y R^4 representa un átomo de hidrógeno, el otro representa alquilo C_{1-2} ; R^1 y R^2 están en una configuración alfa; y el metilo en la posición 2 está en una configuración beta.
- 40 10. Compuesto según la reivindicación 1 o su sal aceptable en agricultura y horticultura, en el que el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en
- ácido (2E,4E)-5-((1S,4S,4aS,5S,6R,7S,8aR)-6-[(Z)-but-2-en-2-il]-decahidro-1-hidroxi-4,7-dimetilnaftalen-5-il)penta-2,4-dienoico;

ácido (2E,4E)-5-{{(1S,4S,4aS,5S,6R,7S,8aR)-6-[(E)-but-2-en-2-il]-decahidro-1-hidroxi-4,7-dimetilnaftalen-5-il}penta-2,4-dienoico; y

ácido (2E,4E)-5-{{(1aR,2R,3S,3aS,4S,7S,7aS,7bR)-2-[(E)-but-2-en-2-il]-decahidro-7-hidroxi-1a,4-dimetil-1H-ciclopropa[a]naftalen-3-il}penta-2,4-dienoico.

- 5 11. Agente de control de enfermedades para agricultura y horticultura, que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o su sal aceptable en agricultura y horticultura, como componente activo.
12. Agente de control de enfermedades para agricultura y horticultura según la reivindicación 11, que es un fungicida para agricultura y horticultura.
- 10 13. Método para controlar microorganismos patógenos de plantas, que comprende aplicar una cantidad eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o su sal aceptable en agricultura y horticultura, a una planta, una semilla o el suelo.
14. Método según la reivindicación 13, en el que los microorganismos patógenos de plantas son hongos patógenos de plantas.
- 15 15. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o su sal aceptable en agricultura y horticultura, para la fabricación de un agente de control de enfermedades para agricultura y horticultura.
16. Uso según la reivindicación 15, en el que el agente de control de enfermedades para agricultura y horticultura es un fungicida para agricultura y horticultura.