

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 422**

51 Int. Cl.:

C07D 209/70 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
A01N 43/38 (2006.01)
A01P 21/00 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2011 E 11794154 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.09.2014 EP 2651890**

54 Título: **Derivados de estrigolactamas y su uso como reguladores del crecimiento vegetal**

30 Prioridad:

14.12.2010 GB 201021224
04.08.2011 GB 201113516

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.12.2014

73 Titular/es:

SYNGENTA PARTICIPATIONS AG (100.0%)
Schwarzwaldallee 215
4058 Basel, CH

72 Inventor/es:

LACHIA, MATHILDE DENISE;
DE MESMAEKER, ALAIN;
WOLF, HANNO CHRISTIAN y
JUNG, PIERRE JOSEPH MARCEL

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 524 422 T3

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

DESCRIPCIÓN

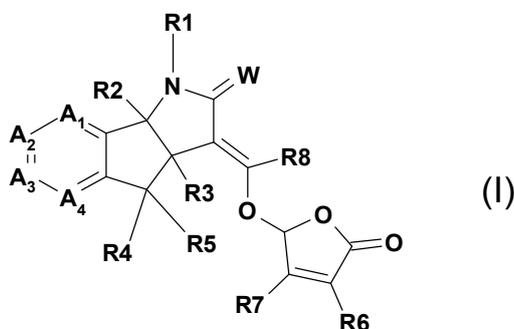
Derivados de estrigolactamas y su uso como reguladores del crecimiento vegetal

5 La presente invención se refiere a derivados novedosos de estrigolactamas, a procesos e intermedios para prepararlos, a composiciones reguladoras del crecimiento vegetal que los comprenden, y a sus métodos de empleo para controlar el crecimiento de plantas y/o potenciar la germinación de semillas.

10 Los derivados de estrigolactonas son fitohormonas con propiedades de regulación del crecimiento vegetal y germinación de semillas; han sido descritos, por ejemplo, en WO2009/138655, WO2010/125065, WO05/077177, WO06/098626 y *Annual Review of Phytopathology* (2010), 48, págs. 93-117. Se sabe que los derivados de estrigolactonas, como el análogo sintético GR24, ejercen un efecto sobre la germinación de malezas parasitarias tales como las especies *Orobanch*

Se acaba de descubrir que, sorprendentemente, ciertos derivados de estrigolactamas presentan propiedades análogas a las estrigolactonas.

15 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I)



donde

W es O o S;

R2 y R3 son independientemente hidrógeno o alquilo C1-C3;

20 R4 y R5 son independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo C1-C3, haloalquilo C1-C3, alcoxi C1-C3, hidroxilo, -OC(O)R9, amina, N-(alquil C1-C3)amina o N,N-di(alquil C1-C3)amina;

R9 es hidrógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6 o haloalquilo C1-C6;

R6 y R7 son independientemente hidrógeno, alquilo C1-C3, hidroxilo o alcoxi C1-C3;

R8 es hidrógeno, nitro, ciano, alquilo C1-C6 o haloalquilo C1-C6;

25 R1 es hidrógeno, alcoxi C1-C6, hidroxilo, amina, N-(alquil C1-C6)amina, N,N-di(alquil C1-C6)amina, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con de uno a cinco R10, (alquil C1-C8)carbonilo, (alcoxi C1-C8)carbonilo, arilo, arilo sustituido con de uno a cinco R10, heteroarilo, heteroarilo sustituido con de uno a cinco R10, heterociclilo, heterociclilo sustituido con de uno a cinco R10, bencilo o bencilo sustituido con de uno a cinco R10;

30 R10 es hidrógeno, ciano, nitro, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, alqueno C2-C6 o alquino C2-C6;

A₁, A₂, A₃ y A₄ son, cada uno independientemente, C-X o nitrógeno, donde cada X puede ser igual o diferente, y siempre que no más de dos de los grupos A₁, A₂, A₃ y A₄ sean nitrógeno;

y X es hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, -OC(O)R9, alcoxi C1-C6, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C3, nitro, amina, N-(alquil C1-C6)amina, N,N-di(alquil C1-C6)amina o NHC(O)R9.

35 Los compuestos de fórmula (I) pueden existir como diferentes isómeros ópticos (diastereoisómeros y enantiómeros) o geométricos, o formas tautoméricas. Esta invención contempla todos estos isómeros y tautómeros, y sus mezclas en todas las proporciones, así como también las formas isotópicas tales como los compuestos deuterados. La invención también contempla todas las sales, N-óxidos y complejos metaloides de los compuestos de fórmula (I).

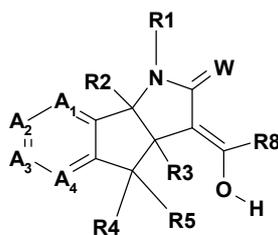
- Cada resto alquilo, ya sea solo o como parte de un grupo más grande (tal como alcoxi, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo), es una cadena lineal o ramificada y es, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, tert-butilo o neo-pentilo. Los grupos alquilo son preferentemente grupos alquilo C1-C6, más preferentemente C1-C4 y aún más preferentemente grupos alquilo C1-C3.
- 5 Halógeno equivale a flúor, cloro, bromo o yodo.
- Los grupos haloalquilo (ya sea solos o como parte de un grupo más grande tal como haloalcoxi o haloalquiltio) son grupos alquilo que están sustituidos con uno o más átomos halógenos iguales o diferentes y son, por ejemplo, -CF₃, -CF₂Cl, -CH₂CF₃ o -CH₂CHF₂.
- 10 Los grupos hidroxialquilo son grupos alquilo que están sustituidos con uno o más grupos hidroxilo y son, por ejemplo, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH o -CH(OH)CH₃.
- En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término "arilo" se refiere a un sistema anular que puede ser mono-, bi- o tricíclico. Los ejemplos de estos anillos incluyen fenilo, naftalenilo, antraceno, indenilo o fenantrenilo. Un grupo arilo preferido es el fenilo.
- 15 A menos que se indique lo contrario, alqueno y alquino, ya sea solos o como parte de otro sustituyente, pueden ser una cadena lineal o ramificada y pueden contener preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 4, más preferentemente de 2 a 3 y, cuando proceda, pueden estar en configuración (E) o (Z). Los ejemplos incluyen vinilo, alilo y propargilo.
- 20 El término "heteroarilo" se refiere a un sistema anular aromático que contiene al menos un heteroátomo y está constituido por un único anillo, o por dos o más anillos condensados. Preferentemente, los anillos únicos contendrán hasta tres heteroátomos y los sistemas bicíclicos hasta cuatro heteroátomos que se seleccionarán preferentemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de tales grupos incluyen piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, furanilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y tetrazolilo. Un grupo heteroarilo preferido es la piridina.
- 25 El término "heterociclilo" se define de modo que incluya heteroarilo y además sus análogos insaturados o parcialmente insaturados tales como 4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofenilo, 9H-fluorenilo, 3,4-dihidro-2H-benzo-1,4-dioxepinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, piperidinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo, 4,5-dihidroisoxazolilo, tetrahidrofuranilo y morfolinilo.
- Los valores preferidos de W, R₂, R₃, R₄, R₅, R₉, R₈, R₁, R₁₀, A₁, A₂, A₃, A₄ y X son, en cualquier combinación, como los que se exponen a continuación.
- W es preferentemente oxígeno.
- 30 R₂ es preferentemente hidrógeno, metilo o etilo; aún más preferentemente, R₂ es hidrógeno.
- R₃ es preferentemente hidrógeno, metilo o etilo; aún más preferentemente, R₃ es hidrógeno.
- R₄ es preferentemente hidrógeno, hidroxilo, metilo o etilo; aún más preferentemente, R₄ es hidrógeno o hidroxilo.
- R₅ es preferentemente hidrógeno, hidroxilo, metilo o etilo; aún más preferentemente, R₅ es hidrógeno o hidroxilo.
- R₆ es preferentemente hidrógeno, metilo o etilo; aún más preferentemente, R₆ es metilo.
- 35 R₇ es preferentemente hidrógeno, metilo o etilo; aún más preferentemente, R₇ es hidrógeno.
- R₈ es preferentemente hidrógeno, metilo o etilo; aún más preferentemente, R₈ es hidrógeno.
- R₁ es preferentemente hidrógeno, alcoxi C1-C6, alquilo C1-C6 sustituido o no con de uno a cinco R₁₀, (alquil C1-C8)carbonilo, (alcoxi C1-C8)carbonilo, arilo, arilo sustituido con de uno a cinco R₁₀, heteroarilo, heteroarilo sustituido con de uno a cinco R₁₀, heterociclilo, heterociclilo sustituido con de uno a cinco R₁₀, bencilo o bencilo sustituido con de uno a cinco R₁₀; más preferentemente, R₁ es hidrógeno, alcoxi C1-C6, alquilo C1-C6 sustituido o no con de uno a cinco R₁₀, (alquil C1-C8)carbonilo, (alcoxi C1-C8)carbonilo, bencilo o bencilo sustituido con de uno a cinco R₁₀; aún más preferentemente, R₁ es hidrógeno, metilo, etilo, fenilo, bencilo, acetato o metoxicarbonilo.
- 40 R₁₀ es independientemente hidrógeno, ciano, nitro, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6; aún más preferentemente, R₁₀ es hidrógeno, ciano, nitro, cloruro, bromo, flúor, metilo, metoxi o trifluorometilo.
- 45 Preferentemente, A₁ es C-X.
- Preferentemente, A₂ es C-X.
- Preferentemente, A₃ es C-X.
- Preferentemente, A₄ es C-X.

ES 2 524 422 T3

Preferentemente, X es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, metilo, etilo, *n*-propilo, hidroximetilo, trifluorometilo o metoxi. Más preferentemente, X es hidrógeno, hidroxilo, metilo, trifluorometilo o metoxi. Incluso más preferentemente, X es hidrógeno, metilo, hidroxilo o metoxi. De la forma más preferida, X es hidrógeno, metilo, hidroxilo o metoxi.

En una realización preferida, se proporciona un compuesto de fórmula (I) donde

- 5 W es O;
- R2 y R3 son independientemente hidrógeno, metilo o etilo;
- R4 y R5 son independientemente hidrógeno, hidroxilo, metilo o etilo;
- R6, R7 y R8 son independientemente hidrógeno, metilo o etilo;
- 10 R1 es hidrógeno, alcoxi C1-C6, alquilo C1-C6 sustituido o no con de uno a cinco R10, (alquil C1-C8)carbonilo, (alcoxi C1-C8)carbonilo, arilo, arilo sustituido con de uno a cinco R10, heteroarilo, heteroarilo sustituido con de uno a cinco R10, heterociclilo, heterociclilo sustituido con de uno a cinco R10, bencilo o bencilo sustituido con de uno a cinco R10;
- R10 es independientemente hidrógeno, ciano, nitro, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6 o haloalquilo C1-C6;
- A₁, A₂, A₃ y A₄ son, cada uno independientemente, C-X; y
- X es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, metilo, etilo, *n*-propilo, hidroximetilo, trifluorometilo o metoxi.
- 15 En una realización preferida, se proporciona un compuesto de fórmula (II)



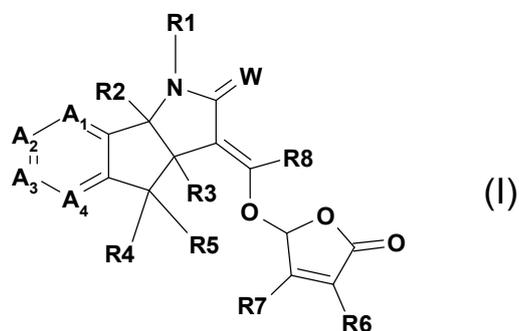
(II)

donde

- W es O o S;
- R2 y R3 son independientemente hidrógeno o alquilo C1-C3;
- 20 R4 y R5 son independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo C1-C3, haloalquilo C1-C3, alcoxi C1-C3, hidroxilo, -OC(O)R9, amina, *N*-(alquil C1-C3)amina o *N,N*-di(alquil C1-C3)amina;
- R8 es hidrógeno, nitro, ciano, alquilo C1-C6 o haloalquilo C1-C6;
- R1 es hidrógeno, alcoxi C1-C6, hidroxilo, amina, *N*-(alquil C1-C6)amina, *N,N*-di(alquil C1-C6)amina, alquilo C1-C6
 25 opcionalmente sustituido con de uno a cinco R10, (alquil C1-C8)carbonilo, (alcoxi C1-C8)carbonilo, arilo, arilo sustituido con de uno a cinco R10, heteroarilo, heteroarilo sustituido con de uno a cinco R10, heterociclilo, heterociclilo sustituido con de uno a cinco R10;
- R10 es hidrógeno, ciano, nitro, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, alqueno C2-C6 o alquino C2-C6;
- A₁, A₂, A₃ y A₄ son, cada uno independientemente, C-X o nitrógeno, donde cada X puede ser igual o diferente, y siempre
 30 que no más de dos de los grupos A₁, A₂, A₃ y A₄ sean nitrógeno;
- y X es hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, -OC(O)R9, alcoxi C1-C6, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C3, nitro, amina, *N*-(alquil C1-C6)amina, *N,N*-di(alquil C1-C6)amina o NHC(O)R9;
- o sus sales o *N*-óxidos.
- 35 Las preferencias para A₁, A₂, A₃, A₄, R1, R2, R3, R4, R5, R8 y W son las mismas que las preferencias expuestas para los sustituyentes correspondientes de los compuestos de fórmula (I). El compuesto de fórmula (II) es un intermedio de la síntesis del compuesto de fórmula (I).

Las Tablas 1-2 siguientes incluyen ejemplos de compuestos de la presente invención.

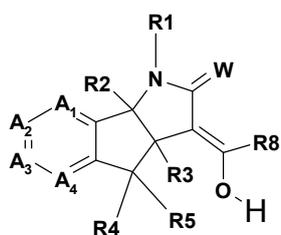
Tabla 1



Compuesto	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	W	A ₁	A ₂	A ₃	A ₄
1.00	H	H	H	H	H	CH ₃	H	H	O	C-H	C-H	C-H	C-H
1.01	H	H	H	OH	H	CH ₃	H	H	O	C-H	C-H	C-H	C-H
1.02	H	H	H	H	H	CH ₃	H	H	O	C-CH ₃	C-H	C-H	C-CH ₃
1.03	H	H	H	H	H	CH ₃	H	H	O	C-H	C-CH ₃	C-CH ₃	C-H
1.04	H	H	H	H	H	CH ₃	H	H	O	C-H	C-H	C-CH ₃	C-CH ₃
1.05	H	H	H	OH	H	CH ₃	H	H	O	C-CH ₃	C-H	C-H	C-CH ₃
1.06	H	H	H	OH	H	CH ₃	H	H	O	C-H	C-H	C-CH ₃	C-CH ₃
1.07	H	H	H	H	H	CH ₃	H	H	O	C-H	C-H	C-NO ₂	C-H
1.08	H	H	H	H	H	CH ₃	H	H	O	C-H	C-H	C-NH ₂	C-H
1.09	H	H	H	H	H	CH ₃	H	H	O	C-H	C-CH ₃	C-H	C-H
1.10	H	H	H	H	H	CH ₃	H	H	O	C-H	C-H	C-H	C-CH ₃
1.11	H	H	H	H	H	CH ₃	H	CH ₃	O	C-H	C-H	C-H	C-H
1.12	H	H	H	H	H	CH ₃	H	H	O	C-H	C-I	C-H	C-H
1.13	H	H	H	H	H	H	H	H	O	C-H	C-H	C-H	C-H
1.14	H	H	H	H	H	H	CH ₃	H	O	C-H	C-H	C-H	C-H
1.15	H	H	H	H	H	CH ₃	H	H	O	C-OH	C-H	C-H	C-CH ₃
1.16	H	H	H	H	H	CH ₃	H	H	O	C-H	C-H	C-H	C-OH
1.17	H	H	H	H	H	CH ₃	H	H	O	C-CH ₂ OH	C-H	C-H	C-H
1.18	H	H	H	OAc	H	CH ₃	H	H	O	C-H	C-H	C-H	C-H
1.19	H	H	H	OAc	H	CH ₃	H	H	O	C-CH ₃	C-H	C-H	C-CH ₃
1.20	H	H	H	OAc	H	CH ₃	H	H	O	C-H	C-H	C-CH ₃	C-CH ₃
1.21	C-CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	H	H	O	C-H	C-H	C-H	C-H
1.22	C-CH ₃	H	H	OH	H	CH ₃	H	H	O	C-H	C-H	C-H	C-H
1.23	C-CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	H	H	O	C-CH ₃	C-H	C-H	C-CH ₃
1.24	C-CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	H	H	O	C-H	C-CH ₃	C-CH ₃	C-H

1.25	C-CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	H	H	O	C-H	C-H	C-CH ₃	C-CH ₃
1.26	C-CH ₃	H	H	OH	H	CH ₃	H	H	O	C-CH ₃	C-H	C-H	C-CH ₃
1.27	C-CH ₃	H	H	OH	H	CH ₃	H	H	O	C-H	C-H	C-CH ₃	C-CH ₃
1.28	C-CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	H	H	O	C-H	C-H	C-NO ₂	C-H
1.29	C-CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	H	H	O	C-H	C-H	C-NH ₂	C-H
1.30	C-CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	H	H	O	C-H	C-CH ₃	C-H	C-H
1.31	C-CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	H	H	O	C-H	C-H	C-H	C-CH ₃
1.32	C-CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	H	CH ₃	O	C-H	C-H	C-H	C-H
1.33	C-CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	H	H	O	C-H	C-I	C-H	C-H
1.34	C-CH ₃	H	H	H	H	H	H	H	O	C-H	C-H	C-H	C-H
1.35	C-CH ₃	H	H	H	H	H	CH ₃	H	O	C-H	C-H	C-H	C-H
1.36	C-CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	H	H	O	C-OH	C-H	C-H	C-CH ₃
1.37	C-CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	H	H	O	C-H	C-H	C-H	C-OH
1.38	C-CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	H	H	O	C-CH ₂ OH	C-H	C-H	C-H
1.39	C-CH ₃	H	H	H	OAc	H	CH ₃	H	H	O	C-H	C-H	C-H
1.40	C-CH ₃	H	H	H	OAc	H	CH ₃	H	H	O	C-CH ₃	C-H	C-H
1.41	C-CH ₃	H	H	H	OAc	H	CH ₃	H	H	O	C-H	C-H	C-CH ₃

Tabla 2



(II)

Compuesto	R1	R2	R3	R4	R5	R8	W	A ₁	A ₂	A ₃	A ₄
2.00	H	H	H	H	H	H	O	C-H	C-H	C-H	C-H
2.01	H	H	H	OH	H	H	O	C-H	C-H	C-H	C-H
2.02	H	H	H	H	H	H	O	C-CH ₃	C-H	C-H	C-CH ₃
2.03	H	H	H	H	H	H	O	C-H	C-CH ₃	C-CH ₃	C-H
2.04	H	H	H	H	H	H	O	C-H	C-H	C-CH ₃	C-CH ₃
2.05	H	H	H	OH	H	H	O	C-CH ₃	C-H	C-H	C-CH ₃
2.06	H	H	H	OH	H	H	O	C-H	C-H	C-CH ₃	C-CH ₃
2.07	H	H	H	H	H	H	O	C-H	C-H	C-NO ₂	C-H

ES 2 524 422 T3

2.08	H	H	H	H	H	H	O	C-H	C-H	C-NH ₂	C-H
2.09	H	H	H	H	H	H	O	C-H	C-CH ₃	C-H	C-H
2.10	H	H	H	H	H	H	O	C-H	C-H	C-H	C-CH ₃
2.11	H	H	H	H	H	CH ₃	O	C-H	C-H	C-H	C-H
2.12	H	H	H	H	H	H	O	C-H	C-I	C-H	C-H
2.13	H	H	H	H	H	H	O	C-H	C-H	C-H	C-H
2.14	H	H	H	H	H	H	O	C-H	C-H	C-H	C-H
2.15	H	H	H	H	H	H	O	C-OH	C-H	C-H	C-CH ₃
2.16	H	H	H	H	H	CH ₃	H	H	O	C-CH ₂ OH	C-H
2.17	H	H	H	H	H	H	O	C-H	C-H	C-H	C-OH
2.18	H	H	H	OAc	H	CH ₃	H	H	O	C-H	C-H
2.19	H	H	H	OAc	H	CH ₃	H	H	O	C-CH ₃	C-H
2.20	H	H	H	OAc	H	CH ₃	H	H	O	C-H	C-H
2.21	C-CH ₃	H	H	H	H	H	O	C-H	C-H	C-H	C-H
2.22	C-CH ₃	H	H	OH	H	H	O	C-H	C-H	C-H	C-H
2.23	C-CH ₃	H	H	H	H	H	O	C-CH ₃	C-H	C-H	C-CH ₃
2.24	C-CH ₃	H	H	H	H	H	O	C-H	C-CH ₃	C-CH ₃	C-H
2.25	C-CH ₃	H	H	H	H	H	O	C-H	C-H	C-CH ₃	C-CH ₃
2.26	C-CH ₃	H	H	OH	H	H	O	C-CH ₃	C-H	C-H	C-CH ₃
2.27	C-CH ₃	H	H	OH	H	H	O	C-H	C-H	C-CH ₃	C-CH ₃
2.28	C-CH ₃	H	H	H	H	H	O	C-H	C-H	C-NO ₂	C-H
2.29	C-CH ₃	H	H	H	H	H	O	C-H	C-H	C-NH ₂	C-H
2.30	C-CH ₃	H	H	H	H	H	O	C-H	C-CH ₃	C-H	C-H
2.31	C-CH ₃	H	H	H	H	H	O	C-H	C-H	C-H	C-CH ₃
2.32	C-CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	O	C-H	C-H	C-H	C-H
2.33	C-CH ₃	H	H	H	H	H	O	C-H	C-I	C-H	C-H
2.34	C-CH ₃	H	H	H	H	H	O	C-H	C-H	C-H	C-H
2.35	C-CH ₃	H	H	H	H	H	O	C-H	C-H	C-H	C-H
2.36	C-CH ₃	H	H	H	H	H	O	C-OH	C-H	C-H	C-CH ₃
2.37	C-CH ₃	H	H	H	H	H	O	C-H	C-H	C-H	C-OH
2.38	C-CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	H	H	O	C-CH ₂ OH	C-H
2.39	C-CH ₃	H	H	H	OAc	H	CH ₃	H	H	O	C-H
2.40	C-CH ₃	H	H	H	OAc	H	CH ₃	H	H	O	C-CH ₃
2.41	C-CH ₃	H	H	H	OAc	H	CH ₃	H	H	O	C-H

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención se pueden emplear como reguladores del crecimiento vegetal o potenciadores de la germinación de semillas por sí solos, pero generalmente se formulan en composiciones reguladoras del crecimiento vegetal o potenciadoras de la germinación de semillas usando adyuvantes de formulación tales como portadores, disolventes y agentes tensioactivos (AT). Así pues, la presente invención proporciona además una composición reguladora del crecimiento vegetal que comprende un compuesto regulador del crecimiento vegetal de fórmula (I) y un adyuvante de formulación agrícola aceptable. La presente invención proporciona además una composición reguladora del crecimiento vegetal que está constituida esencialmente por un compuesto regulador del crecimiento vegetal de fórmula (I) y un adyuvante de formulación agrícola aceptable. La presente invención proporciona además una composición reguladora del crecimiento vegetal que está constituida por un compuesto regulador del crecimiento vegetal de fórmula (I) y un adyuvante de formulación agrícola aceptable. La presente invención proporciona además una composición potenciadora de la germinación de semillas que comprende un compuesto potenciador de la germinación de semillas de fórmula (I) y un adyuvante de formulación agrícola aceptable. La presente invención proporciona además una composición potenciadora de la germinación de semillas que está constituida esencialmente por un compuesto potenciador de la germinación de semillas de fórmula (I) y un adyuvante de formulación agrícola aceptable. La presente invención proporciona además una composición potenciadora de la germinación de semillas que está constituida por un compuesto potenciador de la germinación de semillas de fórmula (I) y un adyuvante de formulación agrícola aceptable. La composición puede estar en forma de concentrados que se diluyen antes de usarlos, aunque también se pueden preparar composiciones listas para usar. La dilución final se suele llevar a cabo con agua, pero se puede hacer, en lugar de o además de con agua, con, por ejemplo, fertilizantes líquidos, micronutrientes, organismos biológicos, aceite o disolventes.

Las composiciones generalmente comprenden entre un 0.1 y un 99% en peso, especialmente entre un 0.1 y un 95% en peso de compuestos de fórmula (I), y entre un 1 y un 99.9% en peso de adyuvante de formulación, que incluye preferentemente entre un 0 y un 25% en peso de una sustancia tensioactiva.

Las composiciones se pueden seleccionar entre varios tipos de formulaciones, muchas de las cuales se describen en el Manual sobre la elaboración y el empleo de las especificaciones de la FAO para los productos destinados a la protección de plantas, 5.^a edición, 1999. Estas incluyen polvos espolvoreables (PE), polvos solubles (PS), gránulos solubles en agua (GS), gránulos dispersables en agua (GD), polvos humectables (PH), gránulos (GR) (de liberación lenta o rápida), concentrados solubles (SL), líquidos miscibles en aceite (LAc), líquidos de volumen ultrabajo (LU), concentrados emulsionables (CE), concentrados dispersables (CD), emulsiones (tanto de aceite en agua (EAg) como de agua en aceite (EAc)), microemulsiones (ME), concentrados en suspensión (CS), aerosoles, suspensiones de cápsulas (SC) y formulaciones para el tratamiento de semillas. El tipo de formulación seleccionado en cada caso dependerá del fin particular deseado, y de las propiedades físicas, químicas y biológicas del compuesto de fórmula (I).

Los polvos espolvoreables (PE) se pueden preparar mezclando un compuesto de fórmula (I) con uno o más diluyentes sólidos (por ejemplo, arcillas naturales, caolín, pirofilita, bentonita, alúmina, montmorillonita, kieselguhr, creta, diatomita, fosfatos de calcio, carbonatos de calcio y magnesio, azufre, cal, harinas, talco y otros portadores sólidos orgánicos e inorgánicos) y moliendo la mezcla mecánicamente hasta obtener un polvo fino.

Los polvos solubles (PS) se pueden preparar mezclando un compuesto de fórmula (I) con una o más sales inorgánicas hidrosolubles (tales como bicarbonato de sodio, carbonato de sodio o sulfato de magnesio) o uno o más sólidos orgánicos hidrosolubles (tales como un polisacárido) y, opcionalmente, uno o más agentes humectantes, uno o más agentes dispersantes o una mezcla de dichos agentes, para mejorar su dispersabilidad/solubilidad en agua. A continuación, la mezcla se muele para obtener un polvo fino. También se pueden granular composiciones similares para formar gránulos solubles en agua (GS).

Los polvos humectables (PH) se pueden preparar mezclando un compuesto de fórmula (I) con uno o más portadores o diluyentes sólidos, uno o más agentes humectantes y, preferentemente, uno o más agentes dispersantes y, opcionalmente, uno o más agentes de suspensión, para facilitar la dispersión en líquidos. A continuación, la mezcla se muele para obtener un polvo fino. También se pueden granular composiciones similares para formar gránulos dispersables en agua (GD).

Los gránulos (GR) se pueden formar tanto granulando una mezcla de un compuesto de fórmula (I) y uno o más portadores o diluyentes sólidos en polvo, como a partir de gránulos preformados que no contengan el compuesto de fórmula (I) absorbiendo dicho compuesto de fórmula (I) (o una solución de este en un agente adecuado) en un material granular poroso (tal como pumita, arcillas de atapulgita, tierra de fuller, kieselguhr, diatomita o marlos de maíz molidos) o adsorbiendo un compuesto de fórmula (I) (o una solución de este en un agente adecuado) en un material de núcleo duro (tal como arenas, silicatos, carbonatos minerales, sulfatos o fosfatos) y secando cuando sea necesario. Los agentes que se emplean habitualmente para facilitar la absorción o adsorción incluyen disolventes (tales como alcoholes, éteres, cetonas, ésteres y disolventes de petróleo aromáticos y alifáticos) y agentes aglutinantes (tales como acetatos de polivinilo, alcoholes polivinílicos, dextrinas, azúcares y aceites vegetales). También se pueden incluir uno o más aditivos diferentes en los gránulos (por ejemplo, un agente emulsionante, agente humectante o agente dispersante).

Los concentrados dispersables (CD) se pueden preparar disolviendo un compuesto de fórmula (I) en agua o un disolvente orgánico tal como una cetona, alcohol o éter glicólico. Estas soluciones pueden contener un agente tensioactivo (por ejemplo, para mejorar la dilución en agua o prevenir la cristalización en un tanque de pulverización).

Los concentrados emulsionables (CE) o las emulsiones de aceite en agua (EAg) se pueden preparar disolviendo un compuesto de fórmula (I) en un disolvente orgánico (que contenga opcionalmente uno o más agentes humectantes, uno o más agentes emulsionantes, o una mezcla de dichos agentes). Los disolventes orgánicos adecuados para emplear en CE incluyen hidrocarburos aromáticos (tales como alquilbencenos o alquilnaftalenos, por ejemplo, SOLVESSO 100, SOLVESSO 150 y SOLVESSO 200; SOLVESSO es una marca comercial registrada), cetonas (tales como ciclohexanona o metilciclohexanona) y alcoholes (tales como alcohol bencílico, alcohol furfurílico o butanol), *N*-alquilpirrolidonas (tales como *N*-metilpirrolidona o *N*-octilpirrolidona), dimetilamidas de ácidos grasos (tales como dimetilamida de un ácido graso C₈-C₁₀) e hidrocarburos clorados. Un producto CE se puede emulsionar espontáneamente al añadir agua, para producir una emulsión con suficiente estabilidad que permita la aplicación por pulverización con un equipo adecuado.

La preparación de una EAg implica obtener un compuesto de fórmula (I), ya sea como un líquido (si no es un líquido a temperatura ambiente, se puede fundir a una temperatura razonable, normalmente inferior a 70 °C) o en solución (disolviéndolo en un disolvente adecuado), y a continuación emulsionar el líquido o la solución resultante en agua que contenga uno o más AT, con un cizallamiento elevado, para producir una emulsión. Los disolventes adecuados para emplear en EAg incluyen aceites vegetales, hidrocarburos clorados (tales como clorobencenos), disolventes aromáticos (tales como alquilbencenos o alquilnaftalenos) y otros disolventes orgánicos adecuados que presentan una solubilidad baja en agua.

Las microemulsiones (ME) se pueden preparar mezclando agua con una mezcla de uno o más disolventes con uno o más AT, para producir espontáneamente una formulación líquida isotrópica termodinámicamente estable. Hay un compuesto de fórmula (I) presente inicialmente en el agua o en la mezcla de disolventes/AT. Los disolventes adecuados para emplear en ME incluyen los descritos previamente en la presente para emplear en CE o en EAg. Una ME puede ser un sistema de aceite en agua o de agua en aceite (se puede determinar qué sistema está presente mediante medidas de conductividad) y puede ser adecuada para mezclar pesticidas solubles en agua y solubles en aceites en la misma formulación. Una ME se puede diluir en agua, en cuyo caso se puede mantener como una microemulsión o puede formar una emulsión de aceite en agua convencional.

Los concentrados en suspensión (CS) pueden comprender suspensiones acuosas o no acuosas de partículas sólidas insolubles finamente divididas de un compuesto de fórmula (I). Los CS se pueden preparar moliendo el compuesto de fórmula (I) sólido con un molino de bolas o de microesferas en un medio adecuado, opcionalmente con uno o más agentes dispersantes, para producir una suspensión de partículas finas del compuesto. Se pueden incluir uno o más agentes humectantes en la composición y se puede incluir un agente de suspensión para reducir la velocidad a la cual sedimentan las partículas. Como alternativa, se puede moler un compuesto de fórmula (I) en seco y añadirlo a agua, que contenga los agentes descritos previamente en la presente, para producir el producto final deseado.

Las formulaciones de aerosoles comprenden un compuesto de fórmula (I) y un propelente adecuado (por ejemplo, *n*-butano). También se puede disolver o dispersar un compuesto de fórmula (I) en un medio adecuado (por ejemplo, agua o un líquido miscible en agua tal como *n*-propanol) con el fin de proporcionar composiciones para emplear en bombas de pulverización no presurizadas y activadas manualmente.

Las suspensiones de cápsulas (SC) se pueden preparar de manera similar a la preparación de las formulaciones de tipo EAg, pero con una etapa adicional de polimerización, de manera que se obtiene una dispersión acuosa de microgotas de aceite, en la cual cada microgota de aceite está encapsulada en una cubierta polimérica y contiene un compuesto de fórmula (I) y, opcionalmente, un portador o diluyente para este. La cubierta polimérica se puede producir tanto mediante una reacción de policondensación interfacial como mediante un procedimiento de coacervación. Las composiciones pueden proporcionar una liberación controlada del compuesto de fórmula (I) y se pueden emplear para el tratamiento de semillas. También se puede formular un compuesto de fórmula (I) en una matriz polimérica biodegradable para proporcionar una liberación lenta y controlada del compuesto.

La composición puede incluir uno o más aditivos para mejorar el rendimiento biológico de la composición, por ejemplo, mejorando la humectación, retención o distribución en superficies; la resistencia a la lluvia en superficies tratadas; o la recaptación o movilidad de un compuesto de fórmula (I). Estos aditivos incluyen agentes tensioactivos (AT), aditivos de pulverización basados en aceites, por ejemplo, ciertos aceites minerales o aceites vegetales naturales (tales como el aceite de soya o de colza) y mezclas de estos con otros adyuvantes biopotenciadores (ingredientes que pueden promover o modificar la acción de un compuesto de fórmula (I)).

Los agentes humectantes, agentes dispersantes y agentes emulsionantes pueden ser AT de tipo catiónico, aniónico, anfótero o no iónico.

Los AT de tipo catiónico adecuados incluyen compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo, bromuro de cetiltrimetilamonio), imidazolinas y sales de aminas.

Los AT aniónicos adecuados incluyen sales de metales alcalinos y ácidos grasos, sales de monoésteres alifáticos y ácido sulfúrico (por ejemplo, laurilsulfato de sodio), sales de compuestos aromáticos sulfonados (por ejemplo, dodecilsulfonato de sodio, dodecilsulfonato de calcio, sulfonato de butilnaftaleno y mezclas de diisopropil- y triisopropilnaftalenosulfonato de sodio), sulfatos de éteres, sulfatos de éteres de alcoholes (por ejemplo,

lauret-3-sulfato de sodio), carboxilatos de éteres (por ejemplo, lauret-3-carboxilato de sodio), ésteres de tipo fosfato (productos de la reacción entre uno o más alcoholes grasos y ácido fosfórico (principalmente monoésteres) o pentóxido de fósforo (principalmente diésteres), por ejemplo, la reacción entre alcohol laurílico y ácido tetrafosfórico; además, estos productos se pueden etoxilar), sulfosuccinamatos, parafina o sulfonatos, tauratos y lignosulfonatos de olefinas.

5 Los AT de tipo anfótero adecuados incluyen betaínas, propionatos y glicinatos.

Los AT de tipo no iónico adecuados incluyen productos de condensación de óxidos de alquileo, tales como óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno o mezclas de estos, con alcoholes grasos (tales como alcohol oleílico o alcohol cetílico) o con alquilfenoles (tales como octilfenol, nonilfenol u octilcresol); ésteres parciales obtenidos a partir de ácidos grasos de cadena larga o anhídridos de hexitol; productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno; polímeros en bloque (que comprenden óxido de etileno y óxido de propileno); alcanolamidas; ésteres simples (por ejemplo, ésteres polietilenglicólicos de ácidos grasos); óxidos de aminas (por ejemplo, óxido de laurildimetilamina); y lecitinas.

10

Los agentes de suspensión adecuados incluyen coloides hidrófilos (tales como polisacáridos, polivinilpirrolidona o carboximetilcelulosa sódica) y arcillas esponjosas (tales como bentonita o atapulgita).

15 La presente invención proporciona además un método para regular el crecimiento de las plantas en un emplazamiento, donde el método comprende aplicar al emplazamiento una cantidad reguladora del crecimiento vegetal de una composición de acuerdo con la presente invención.

La presente invención también proporciona un método para potenciar la germinación de semillas, que comprende aplicar a las semillas o a un emplazamiento que contiene las semillas, una cantidad potenciadora de la germinación de semillas de una composición de acuerdo con la presente invención.

20

La aplicación se realiza generalmente pulverizando la composición, normalmente mediante un pulverizador montado en un tractor para áreas grandes, pero también se pueden usar otros métodos tales como espolvoreo (para polvos), riego o empapado. Como alternativa, la composición se puede aplicar en un surco o directamente a una semilla antes o en el momento de plantarla.

25 El compuesto de fórmula (I) o la composición de la presente invención se puede aplicar a una planta, parte de la planta, órgano de la planta, material de propagación vegetal o una zona que los rodee.

En una realización, la invención se refiere a un método para tratar un material de propagación vegetal que comprende aplicar al material de propagación vegetal una composición de la presente invención en una cantidad eficaz para potenciar la germinación y/o regular el crecimiento vegetal. La invención también se refiere a un material de propagación vegetal tratado con un compuesto de fórmula (I) o una composición de la presente invención. Preferentemente, el material de propagación vegetal es una semilla.

30

La expresión "material de propagación vegetal" se refiere a todas las partes generativas de la planta, tales como las semillas, las cuales se pueden emplear para la multiplicación de esta última, y a materiales vegetativos de la planta tales como esquejes y tubérculos. En particular, se pueden mencionar las semillas, raíces, frutos, tubérculos, bulbos y rizomas.

35

Los métodos para aplicar los principios activos al material de propagación vegetal, especialmente las semillas, son de uso común en la técnica e incluyen métodos de aplicación de revestimiento, recubrimiento, granulación y remojo del material de propagación. El tratamiento puede aplicarse a la semilla en cualquier momento entre la cosecha de la semilla y la siembra de la semilla, o durante el proceso de siembra. La semilla también se puede acondicionar antes o después del tratamiento. El compuesto de fórmula (I) se puede aplicar opcionalmente combinado con una tecnología o recubrimiento de liberación controlada de modo que el compuesto se libere con el tiempo.

40

La composición de la presente invención se puede aplicar pre- o posemergencia. Convenientemente, cuando la composición se emplee para regular el crecimiento de plantas de cultivo, se puede aplicar pre- o posemergencia, pero preferentemente posemergencia del cultivo. Cuando la composición se emplee para potenciar la germinación de semillas, se puede aplicar premergencia.

45

Las tasas de aplicación de los compuestos de fórmula (I) pueden variar dentro de límites amplios y dependen de la naturaleza del suelo, el método de aplicación (pre- o posemergencia; revestimiento de semillas; aplicación al surco de las semillas; aplicación que no sea de labranza; etc.), la planta de cultivo, las condiciones climáticas dominantes y otros factores determinados por el método de aplicación, el tiempo de aplicación y el cultivo diana. Para la aplicación foliar o por empapado, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención se aplican generalmente con una tasa comprendida entre 1 y 2000 g/ha, especialmente entre 5 y 1000 g/ha. Para el tratamiento de semillas, la tasa de aplicación está comprendida generalmente entre 0.0005 y 150 g por 100 kg de semilla.

50

Las plantas en las que se puede emplear la composición de acuerdo con la invención incluyen cultivos tales como cereales (por ejemplo, trigo, cebada, centeno o avena); remolacha (por ejemplo, remolacha azucarera o remolacha forrajera); frutas (por ejemplo, pomos, drupas o frutas del bosque tales como manzanas, peras, ciruelas, duraznos,

55

5 almendras, cerezas, frutillas, frambuesas o moras); plantas leguminosas (por ejemplo, porotos, lentejas, arvejas o soya); plantas oleaginosas (por ejemplo, colza, mostaza, amapola, aceitunas, girasoles, coco, plantas de aceite de ricino, granos de cacao o maníes); plantas cucurbitáceas (por ejemplo, calabazas, pepinos o melones); plantas que producen fibras (por ejemplo, algodón, lino, cáñamo o yute); frutas cítricas (por ejemplo, naranjas, limones, pomelos o mandarinas); hortalizas (por ejemplo, espinacas, lechuga, espárragos, coles, zanahorias, cebollas, tomates, papas, cucurbitáceas o pimienta); lauráceas (por ejemplo, paltas, canela o alcanfor); maíz; arroz; tabaco; frutos secos; café; caña de azúcar; té; vides; lúpulos; durían; bananas; plantas de caucho natural; pasto o plantas ornamentales (por ejemplo, flores, arbustos, árboles latifolios o perennifolios tales como las coníferas). Esta lista no representa ninguna limitación.

10 La invención también se puede emplear para regular el crecimiento o potenciar la germinación de las semillas de plantas que no sean de cultivo, por ejemplo, para facilitar el control de malezas mediante germinación sincronizada.

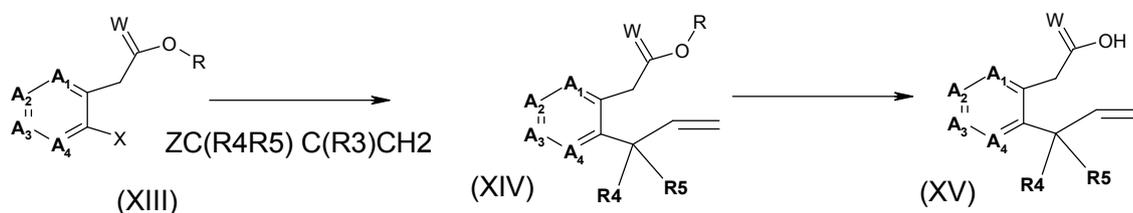
Se debe sobreentender que los cultivos también incluyen aquellos cultivos que han sido modificados mediante métodos convencionales de cultivo selectivo o mediante ingeniería genética. Por ejemplo, la invención se puede emplear junto con cultivos que han sido modificados para que sean tolerantes a herbicidas o clases de herbicidas (p. ej., inhibidores de ALS, GS, EPSPS, PPO, ACCasa y HPPD). Un ejemplo de un cultivo que ha sido modificado para que sea tolerante a imidazolinonas, p. ej., imazamox, mediante métodos convencionales de cultivo selectivo es la colza de verano Clearfield® (canola). Los ejemplos de cultivos que han sido modificados para que sean tolerantes a herbicidas mediante métodos de ingeniería genética incluyen, p. ej., las variedades de maíz resistentes a glifosato y glufosinato, comercializadas con los nombres comerciales RoundupReady® y LibertyLink®. Hay constancia de métodos de modificación de plantas de cultivo para que sean tolerantes a inhibidores de HPPD, por ejemplo, en WO0246387; por ejemplo, la planta de cultivo es transgénica con respecto a un polinucleótido que comprende una secuencia de ADN que codifica una enzima HPPD resistente a inhibidores de HPPD derivada de una bacteria, más particularmente de *Pseudomonas fluorescens* o *Shewanella colwelliana*, o de una planta, más particularmente, derivada de una planta monocotiledónea o, aún más particularmente, de una especie de cebada, maíz, trigo, arroz, *Brachiaria*, *Chenchrus*, *Lolium*, *Festuca*, *Setaria*, *Eleusine*, *Sorghum* o *Avena*.

Se debe sobreentender que los cultivos también incluyen aquellos cultivos que han sido modificados para que sean resistentes a insectos perjudiciales mediante métodos de ingeniería genética, por ejemplo, maíz Bt (resistente al gusano barrenador del maíz europeo), algodón Bt (resistente al gorgojo del algodón) y también papas Bt (resistentes al escarabajo de Colorado). Algunos ejemplos de maíz Bt son los híbridos de maíz Bt 176 de NK® (Syngenta Seeds). La toxina Bt es una proteína que es producida de forma natural por la bacteria del suelo *Bacillus thuringiensis*. En los documentos EP-A-451 878, EP-A-374 753, WO 93/07278, WO 95/34656, WO 03/052073 y EP-A-427 529 se describen ejemplos de toxinas o plantas transgénicas capaces de sintetizar tales toxinas. Algunos ejemplos de plantas transgénicas que comprenden uno o más genes que codifican una resistencia insecticida y expresan una o más toxinas son KnockOut® (maíz), Yield Gard® (maíz), NuCOTIN33B® (algodón), Bollgard® (algodón), NewLeaf® (papas), NatureGard® y Protexcta®. Tanto los cultivos de plantas como el material seminal de estas pueden ser resistentes a herbicidas y, al mismo tiempo, a insectos que se alimentan de ellos (eventos transgénicos "combinados"). Por ejemplo, la semilla puede ser capaz de expresar una proteína Cry3 insecticida y a la vez ser tolerante al glifosato.

Se debe sobreentender que los cultivos también incluyen aquellos que se obtienen mediante métodos convencionales de cultivo selectivo o ingeniería genética y que contienen los denominados rasgos externos (p. ej., una estabilidad de almacenamiento mejorada, mayor valor nutritivo y mejor sabor).

Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante los siguientes métodos.

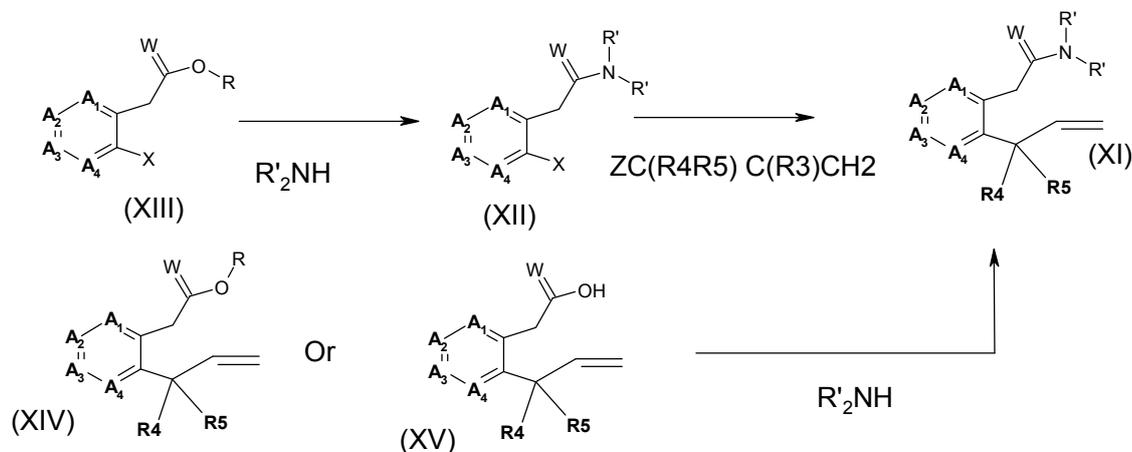
ESQUEMA 1 – opción A



i) Los compuestos de fórmula (XIV), donde R es alquilo C1-C6, se pueden preparar por tratamiento de los compuestos de fórmula (XIII), donde X es Br o I y R es alquilo C1-C6, con un derivado alílico de fórmula ZC(R4R5)C(R3)CH2, donde Z es un derivado de boro o estaño, en presencia de un sistema adecuado de catalizador/ligando, a menudo un complejo de paladio (0). Los compuestos de fórmula (XIII), donde X es Br o I y R es alquilo C1-C6, son compuestos conocidos o se pueden preparar mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica.

ii) Los compuestos de fórmula (XV) se pueden preparar por tratamiento de los compuestos de fórmula (XIV), donde R es alquilo C1-C6, mediante la hidrólisis del grupo éster con una base tal como hidróxido de sodio o hidróxido de litio.

ESQUEMA 1 – opción B

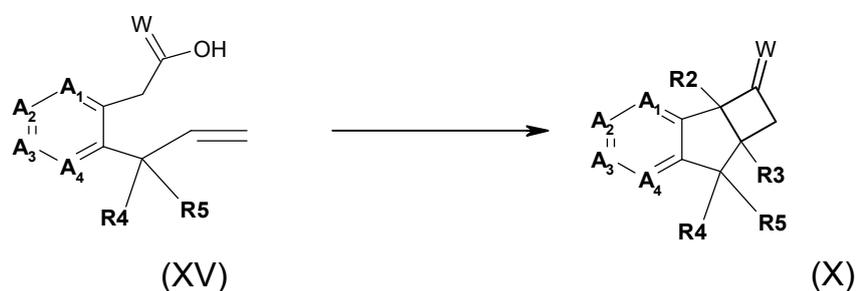


i) Los compuestos de fórmula (XII), donde X es Br o I, se pueden preparar por tratamiento de los compuestos de fórmula (XIII), donde R es H, alcoxi C1-C6, Cl, F o Br, con una amina de fórmula HNR'₂, donde R' no es quiral, por ejemplo, isopropilo, o R'₂ es quiral, por ejemplo, (R,R)-2,5-dimetilpirrolidina. Cuando R es H, este tipo de reacciones se pueden llevar a cabo en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como DCC (N,N'-diciclohexilcarbodiimida), EDC (clorhidrato de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida) o BOP-Cl (cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico), en presencia de una base, tal como piridina, trietilamina, 4-(dimetilamino)piridina o diisopropiletilamina, y opcionalmente en presencia de un catalizador nucleófilo tal como hidroxibenzotriazol o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol. Cuando R es Cl, este tipo de reacciones se pueden llevar a cabo en condiciones básicas, por ejemplo, en presencia de piridina, trietilamina, 4-(dimetilamino)piridina o diisopropiletilamina, y opcionalmente en presencia de un catalizador nucleófilo. Como alternativa, la reacción se puede llevar a cabo en un sistema bifásico que comprenda un disolvente orgánico, preferentemente acetato de etilo, y un disolvente acuoso, preferentemente una solución de bicarbonato sódico. Cuando R es alcoxi C1-C6, el éster se puede convertir directamente en la amida calentando el éster y la amina juntos en un proceso térmico. Los compuestos de fórmula (XIII) y las aminas de fórmula R₂NH son compuestos conocidos o se pueden preparar mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica.

ii) Los compuestos de fórmula (XI), donde R' no es quiral, por ejemplo, isopropilo, o R'₂ es quiral, por ejemplo, (R,R)-2,5-dimetilpirrolidina, se pueden preparar por tratamiento de los compuestos de fórmula (XII), donde X es Br o I, con un derivado alílico de fórmula ZC(R₄R₅)C(R₃)CH₂, donde Z es un derivado de boro o estaño, en presencia de un sistema adecuado de catalizador/ligando, a menudo un complejo de paladio (0).

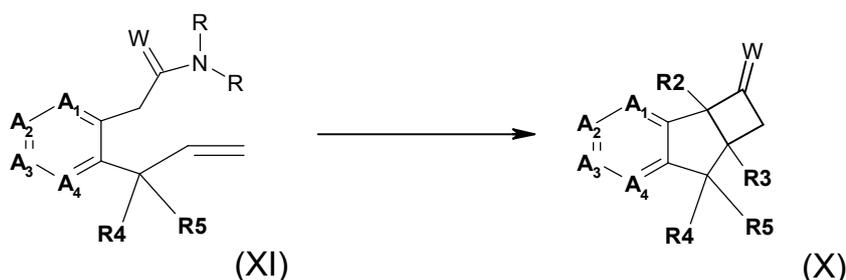
iii) Como alternativa, los compuestos de fórmula (XI) se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (XIV), donde R es H (compuesto de fórmula (XV)), alcoxi C1-C6, Cl, F o Br según se describe en i).

ESQUEMA 2 – opción A



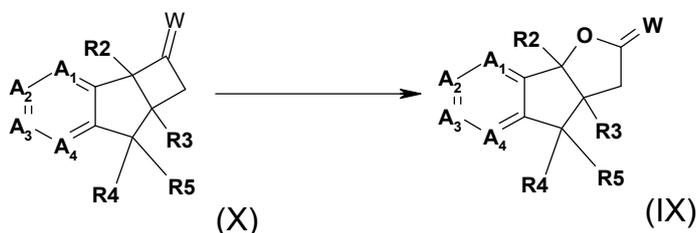
Los compuestos de fórmula (X) se pueden preparar por tratamiento de los compuestos de Fórmula (XV) con un reactivo empleado para la síntesis del cloruro de acilo tal como (1-cloro-2-metilpropenil)dimetilamina, y a continuación por reacción con una base tal como trietilamina. Los expertos en la técnica estarán familiarizados con la formación de cloruros de acilo y esta se podría llevar a cabo con muchos otros reactivos tales como cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo o tricloruro de fósforo. Los expertos en la técnica tienen constancia de que la segunda reacción tiene lugar mediante una cicloadición intramolecular de una cetena.

ESQUEMA 2 – opción B



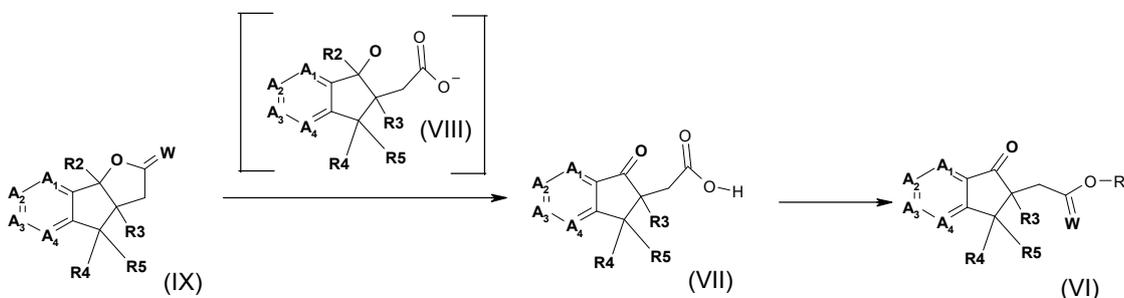
Los compuestos de fórmula (X) se pueden preparar por tratamiento de los compuestos de fórmula (XI) con un agente deshidratante, tal como anhídrido trifílico, en presencia de una base, tal como colidina, para obtener un intermedio de tipo iminio ceténico, mediante la cicloadición intramolecular seguida de la hidrólisis con agua. El uso de los compuestos de fórmula (XI), donde R₂ es quiral, proporciona los compuestos quirales de fórmula (X), (IX), (VIII), (VII), (VI), (IV), (III), (II), (I).

ESQUEMA 3



Los compuestos de fórmula (IX) se pueden preparar por tratamiento de los compuestos de fórmula (X) con un derivado de tipo peróxido tal como peróxido de hidrógeno. Los expertos en la técnica conocen esta reacción con el nombre de oxidación de Baeyer–Villiger, la cual se utiliza para transformar compuestos carbonílicos en lactonas o ésteres.

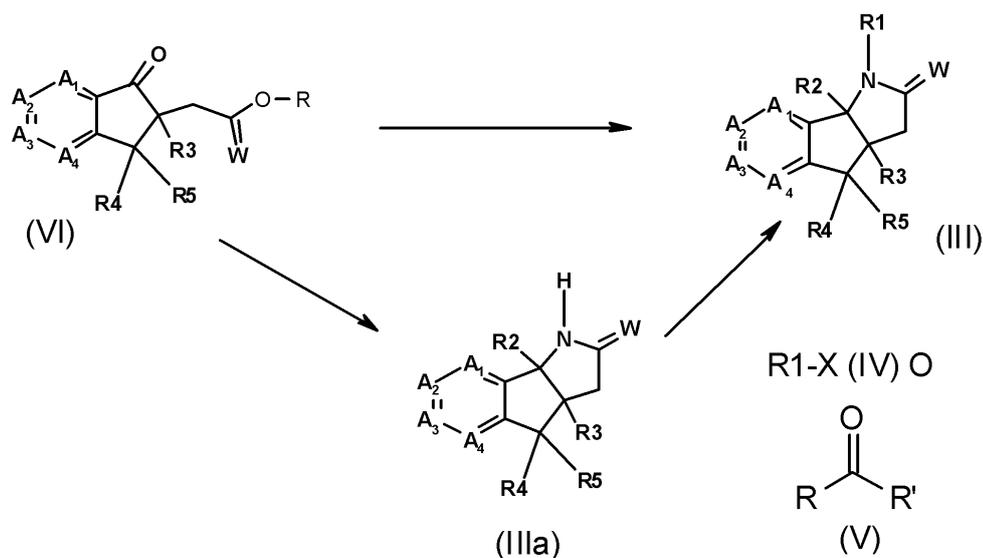
ESQUEMA 4



i) Los compuestos de fórmula (VII), donde W es oxígeno, se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (IX) mediante un compuesto de fórmula (VIII), donde R₂ es hidrógeno y W es oxígeno, mediante hidrólisis para obtener los ácidos por tratamiento con un hidróxido alcalino, tal como hidróxido de sodio, en un disolvente, tal como agua, y a continuación oxidación *in situ* por tratamiento con un oxidante, tal como cloruro de rutenio, en presencia de metaperiodato de sodio. Los compuestos de fórmula (IX), tales como ácido 2-indanacético, 1-hidroxi- \square -lactona, se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden preparar según se ha descrito previamente en 4).

ii) Los compuestos de fórmula (VI), donde R es alquilo C1-C6 y W es oxígeno, se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (VII) mediante esterificación por tratamiento con un alcohol en presencia de un ácido tal como ácido sulfúrico en metanol o etanol. Como alternativa, los compuestos de fórmula (VI) se pueden preparar a partir de materiales de partida comerciales tales como derivados de indanona, según se describe en la bibliografía (remítase, por ejemplo, a: *Bioorganic & Medicinal Chemistry* (2008), 16(8), 4438; *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry* (1999), (18), 2617; WO2005097093; *Monatshefte fuer Chemie* (1986), 117(5), 621).

ESQUEMA 5



- 5 i) Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (VI), donde R no es un hidrógeno tal como, por ejemplo, R es un metilo o etilo, mediante aminación reductiva por reacción de una amina sustituida, tal como metilamina, y un agente reductor, tal como cianoborohidruro sódico, seguida de ciclación intramolecular *in situ*.
- ii) Como alternativa, los compuestos de fórmula (IIIa) se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (VI), donde R es H, mediante aminación reductiva por reacción de una amina, tal como acetato de amonio, y un agente reductor, tal como cianoborohidruro sódico, seguida de ciclación intramolecular *in situ*.
- 10 iii) Como alternativa, los compuestos de fórmula (IIIa) se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (VI) mediante la formación de la oxima utilizando una sal hidroxilamínica y una base, tal como acetato de sodio o piridina, seguida de la reducción de la oxima intermedia utilizando hidrogenación con H₂ y un catalizador, tal como Pd/C o níquel Raney, u otros métodos conocidos tales como zinc en ácido acético.
- Los compuestos de fórmula (III), donde R1 no es hidrógeno, se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (IIIa) (donde R1 es H) mediante alquilación por reacción de la amida con un agente alquilante, tal como un haluro de alquilo, en presencia de una base tal como hidruro sódico.
- 15 Los compuestos de fórmula (III), donde R1 es un grupo aromático o heteroaromático, se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (IIIa) (donde R1 es H) por reacción de la amida con un compuesto aromático o heteroaromático de fórmula ArX, siendo X un halógeno, en presencia de una base, tal como fosfato de potasio, y un catalizador adecuado, habitualmente una sal de cobre (I) y un ligando tal como dimetiletano-1,2-diamina.
- 20 Los compuestos de fórmula (III), donde R1 es un derivado carbonílico, se pueden preparar mediante acilación de un compuesto de fórmula (IIIa) con un compuesto de fórmula (V), donde R es OH, en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como DCC (*N,N*-diciclohexilcarbodiimida), EDC (clorhidrato de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida) o BOP-Cl (cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico), en presencia de una base, tal como piridina, trietilamina, 4-(dimetilamino)piridina o diisopropiletilamina, y opcionalmente en presencia de un catalizador nucleófilo tal como hidroxibenzotriazol. Opcionalmente, cuando R es Cl u OC(O)(alcoxi C₁-C₆), la reacción de acilación se puede llevar a cabo en condiciones básicas (por ejemplo, en presencia de piridina, trietilamina, 4-(dimetilamino)piridina o diisopropiletilamina), opcionalmente en presencia de un catalizador nucleófilo. Como alternativa, la reacción se puede llevar a cabo en un sistema bifásico que comprenda un disolvente orgánico, preferentemente acetato de etilo, y un disolvente acuoso, preferentemente una solución de bicarbonato sódico. Opcionalmente, cuando R es alcoxi C₁-C₆, la amida se puede preparar calentando el éster (V) y la amida (IIIa) juntos. R' puede ser un grupo alquilo o alcoxi. Además, los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar en forma racémica como se describe en *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1973** Vol. 62, N.º 8, pág. 1363, *Journal of Organic Chemistry* (1994), 59(2), 284, *Russian Journal of Organic Chemistry*, Vol. 41, N.º 3, 2005, pág. 361 o WO84/00962.
- 25 Los compuestos de fórmula (III), donde A₁, A₂, A₃ y A₄ son independientemente C-CN, se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (III), donde A₁, A₂, A₃ y A₄ son independientemente C-X (siendo X un halógeno), utilizando un catalizador de paladio, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio, y una sal de cianuro tal como cianuro de zinc.
- 30 Los compuestos de fórmula (III), donde A₁, A₂, A₃ y A₄ son independientemente C-NO₂, se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (III), donde A₁, A₂, A₃ y A₄ son independientemente C-H, por nitración utilizando, por ejemplo, ácido nítrico en presencia de ácido sulfúrico.
- 35

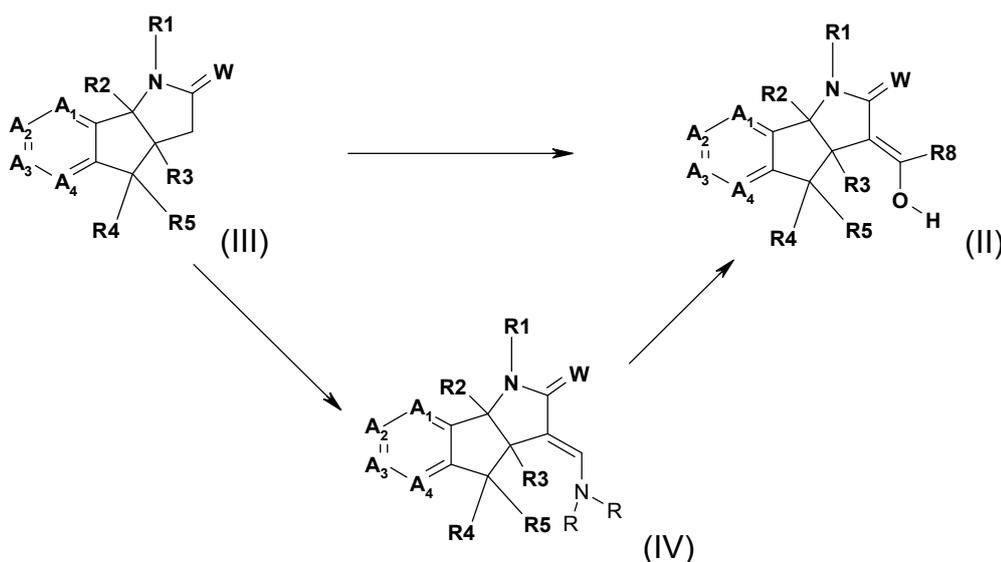
Los compuestos de fórmula (III), donde A_1 , A_2 , A_3 y A_4 son independientemente C-alilo o C-alilo sustituido, se pueden preparar mediante la reacción de los compuestos de fórmula (III), donde A_1 , A_2 , A_3 y A_4 son independientemente C-X (siendo X un grupo saliente tal como halógeno), con un derivado alílico de boro o un derivado alílico de estaño, en presencia de un sistema adecuado de catalizador/ligando, a menudo un complejo de paladio (0). Los expertos en la técnica conocen estas reacciones con los nombres de acoplamiento de Stille y acoplamiento de Suzuki, respectivamente; remítase, por ejemplo, a: *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*; Editores: Kurti, Laszlo; Czako, Barbara. EE. UU. (2005), Editorial: Elsevier Academic Press, Burlington, Mass. Pág. 448 (acoplamiento de Suzuki) y pág. 438 (acoplamiento de Stille) y las referencias citadas.

Los compuestos de fórmula (III), donde A_1 , A_2 , A_3 y A_4 son como se han descrito para el compuesto de fórmula (I), se pueden preparar por hidrogenación del compuesto de fórmula (III), donde A_1 , A_2 , A_3 y A_4 son independientemente un derivado de tipo C-alilo, utilizando un catalizador de hidrogenación estándar tal como paladio sobre carbón.

Los compuestos de fórmula (III), donde R_4 o R_5 no son hidrógeno, se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (IIIa) (donde R_4 y R_5 son hidrógeno) mediante una oxidación bencílica, utilizando un oxidante tal como permanganato de potasio u óxido de cromo, para obtener la cetona ($R_4 = R_5 = O$). El compuesto (III), donde $R_4 = OH$ y $R_5 = H$, se puede preparar a partir de la cetona correspondiente por reducción de la cetona con un agente reductor tal como borohidruro de sodio. Como alternativa, el compuesto de fórmula (III), donde $R_4 = OAc$ y $R_5 = H$, se puede preparar directamente por oxidación con (diacetoxiyodo)benceno en presencia de *p*-toluenosulfonamida y yodo.

El compuesto (III), donde $R_4 = F$ y $R_5 = H$, se puede preparar a partir del compuesto (III), donde $R_4 = OH$ y $R_5 = H$, por reacción con un agente fluorante tal como trifluoruro de dietilaminoazufre o Deoxo-FluorTM.

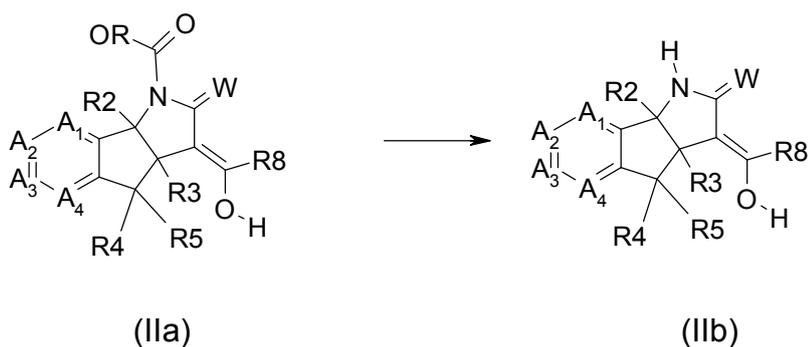
20 ESQUEMA 6



Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (III) por reacción con un derivado de tipo éster fórmico, tal como formiato de metilo, en presencia de una base tal como diisopropilamido de litio o *tert*-butilato de potasio. Como alternativa, los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (IV) por hidrólisis con un ácido tal como cloruro de hidrógeno. Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (III) por reacción con un reactivo de Bredereck (*t*-butoxibis(dimetilamino)metano) donde R es metilo o un análogo.

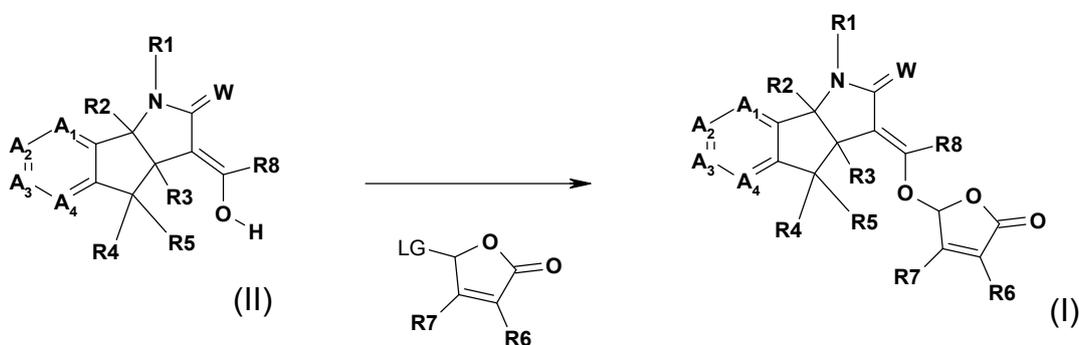
Los compuestos de fórmula (II), donde A_1 , A_2 , A_3 y A_4 son como se han descrito para el compuesto de fórmula (I), se pueden preparar por hidrogenación del compuesto de fórmula (II), donde A_1 , A_2 , A_3 y A_4 son independientemente un derivado de tipo C-alilo, utilizando un catalizador de hidrogenación estándar tal como paladio sobre carbón.

Los compuestos de fórmula (II), donde R_1 es un carbonilo, se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (II), donde R_1 es H, por acilación seguida de hidrólisis selectiva del producto diacilado. La acilación se puede llevar a cabo por reacción del compuesto (II) con un compuesto de fórmula R_1X , donde X es halógeno, OH o $(R_1)_2O$, en condiciones básicas (por ejemplo, en presencia de piridina, trietilamina, 4-(dimetilamino)piridina o diisopropiletilamina), opcionalmente en presencia de un catalizador nucleófilo tal como 4-(dimetilamino)piridina. La hidrólisis se puede llevar a cabo en un disolvente que sea un alcohol, en presencia de una base tal como carbonato de potasio.



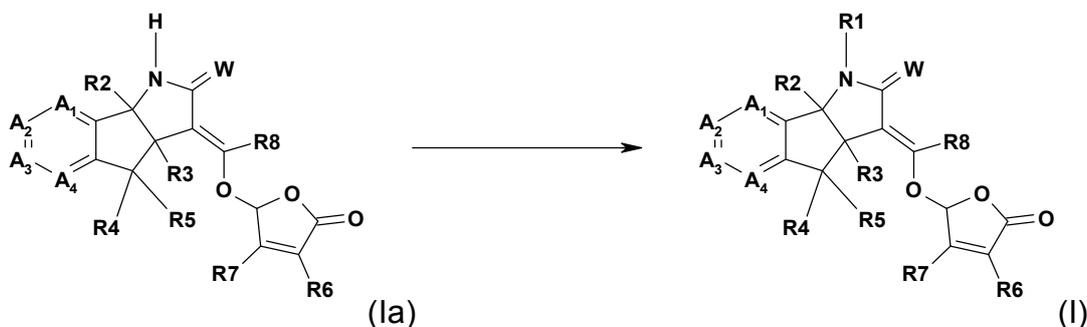
Los compuestos de fórmula (IIb) se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (IIa), donde R es un grupo alquilo tal como *tert*-butilo, por tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético o HCl.

ESQUEMA 7



5

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (II) por sustitución nucleófila de un derivado de la 5H-furanona con un grupo saliente (LG) y LG es un grupo saliente, tal como bromo, en la posición 5 en presencia de una base tal como, por ejemplo, *tert*-butilato de potasio o base de Hunig.



10 Como alternativa, los compuestos de fórmula (I), donde R1 es un derivado alquílico o un derivado bencílico, se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (Ia), donde R1 es H, mediante alquilación por reacción de la amina con un agente alquilante, tal como un haluro de alquilo, haluro de bencilo, opcionalmente en presencia de una base tal como hidruro sódico.

15 Como alternativa, los compuestos de fórmula (I), donde un derivado carbonílico, se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (Ia), donde R1 es H, mediante acilación con un compuesto de fórmula (V), donde R es OH, en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como DCC (*N,N'*-diciclohexilcarbodiimida), EDC (clorhidrato de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida) o BOP-Cl (cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico), en presencia de una base, tal como piridina, trietilamina, 4-(dimetilamino)piridina o diisopropiletilamina, y opcionalmente en presencia de un catalizador nucleófilo tal como hidroxibenzotriazol. Opcionalmente, cuando R es Cl u OC(O)(alcoxi C1-C6), la reacción de acilación se puede llevar a cabo en condiciones básicas (por ejemplo, en presencia de piridina, trietilamina, 4-(dimetilamino)piridina o diisopropiletilamina), opcionalmente en presencia de un catalizador nucleófilo. Como alternativa, la reacción se puede llevar a cabo en un sistema bifásico que comprenda un disolvente orgánico, preferentemente acetato de etilo, y un disolvente acuoso, preferentemente una solución de bicarbonato sódico. Opcionalmente, cuando R es alcoxi C₁-C₆, la amida se puede preparar calentando el éster (V) y la amida (Ia) juntos. R' puede ser un grupo alquilo o alcoxi.

20

25

Los compuestos de fórmula (I), donde W es azufre, se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (I), donde W es oxígeno, por tratamiento con un reactivo de transferencia de grupos tio tal como el reactivo de Lawesson o pentasulfuro de fósforo.

EJEMPLOS

5 Se emplearon los siguientes métodos de HPLC-MS para el análisis de los compuestos:

Método A: los espectros se registraron en un espectrómetro de masas ZQ (Waters Corp. Milford, MA, EE. UU.) dotado de una fuente de electronebulización (ESI; temperatura de la fuente 100 °C; temperatura de desolvatación 250 °C; voltaje del cono 30 V; flujo de gas del cono 50 L/h, flujo de gas de desolvatación 400 L/h, rango de masas: 100-900 Da) y un LC 1100 de Agilent (columna: Gemini C18, 3 µm de tamaño de partícula, 110 Angström, 30 x 3 mm (Phenomenex, Torrance, CA, EE. UU.); temperatura de la columna: 60 °C; tasa de flujo 1.7 mL/min; eluyente A: H₂O/HCOOH 100:0.05; eluyente B: MeCN/MeOH/HCO₂H 80:20:0.04; gradiente: 0 min, 5% de B; 2-2.8 min, 100% de B; 2.9-3 min, 5% de B; detección UV: 200-500 nm, resolución: 2 nm. El flujo se dividió después de la columna antes del análisis de MS.

Método B: los espectros se registraron en un espectrómetro de masas ZMD (Micromass, Manchester, Reino Unido) dotado de una fuente de electronebulización (ESI; temperatura de la fuente 80 °C; temperatura de desolvatación 200 °C; voltaje del cono 30 V; flujo de gas de desolvatación 600 L/h, rango de masas: 100-900 Da) y un LC 1100 de Agilent (columna: Gemini C18, 3 µm de tamaño de partícula, 110 Angström, 30 x 3 mm (Phenomenex, Torrance, CA, EE. UU.); temperatura de la columna: 60 °C; tasa de flujo 1.7 mL/min; eluyente A: H₂O/HCO₂H 100:0.05; eluyente B: MeCN/MeOH/HCO₂H 80:20:0.04; gradiente: 0 min, 5% de B; 2-2.8 min, 100% de B; 2.9-3 min, 5% de B; detección UV: 200-500 nm, resolución: 2 nm. El flujo se dividió después de la columna antes del análisis de MS.

Método C: los espectros se registraron en un espectrómetro de masas API2000/Q-TRAP (Applied Biosystems) dotado de una fuente de electronebulización (ESI; temperatura de la fuente 200 °C; capilaridad 5.5 Kv (potencial de desagregación 50 V), (potencial de enfoque 400 V, potencial de entrada 10 V), (cortina de gas 30 PSI, GS1 40 PSI, GS2 50 PSI), rango de masas: 100-800 Da) y un HTC/UFLC SIL de Shimadzu (columna: remítase a la Tabla H); temperatura de la columna: 25 °C; tasa de flujo 1.2 mL/min; eluyente A: NH₄OAc .10 mM en H₂O; eluyente B: MeCN; gradiente: 0.01 min, 10% de B; 1.5 min, 30% de B; 3-4 min, 90% de B; 5 min, 10% de B; detección UV: 220 y 260 nm. El flujo se dividió después de la columna antes del análisis de MS.

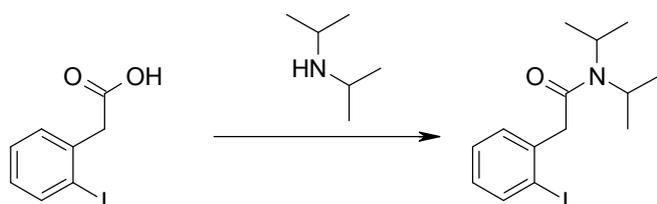
Método D: los espectros se registraron en un espectrómetro de masas G1956A de Agilent dotado de una fuente de electronebulización (ESI; temperatura de la fuente 100 °C; temperatura de desolvatación 350 °C; capilaridad 4 kV; flujo de gas de desolvatación 10 L/h, rango de masas: 100-1000 Da) y un LC 1100 de Agilent (columna: HS-C18 de Discovery, 3 µm de tamaño de partícula, 110 Angström, 50 x 4.6 mm, Supelco 569250-U); temperatura de la columna: n.a.; tasa de flujo 2.20 mL/min; eluyente A: MeCN/TFA 100:0.05; eluyente B: H₂O/TFA 100:0.05; gradiente: 0 min, 10% de A; 5 min, 90% de A; 6 min, 99% de A; detección UV: 190-400 nm, resolución: 2 nm.

Método E : los espectros se registraron en un espectrómetro de masas SQD (Waters Corp. Milford, MA, EE. UU.) dotado de una fuente de electronebulización (ESI; temperatura de la fuente 150 °C; temperatura de desolvatación 250 °C; voltaje del cono 45 V; flujo de gas de desolvatación 650 L/h, rango de masas: 100-900 Da) y un LC UP de Agilent (columna: Gemini C18, 3 µm, 30 x 2 mm (Phenomenex, Torrance, CA, EE. UU.); LC (columna: Gemini C18, 3 µm de tamaño de partícula, 110 Angström, 30 x 3 mm (Phenomenex, Torrance, CA, EE. UU.); temperatura de la columna: 60 °C; tasa de flujo 0.85 mL/min; eluyente A: H₂O/MeOH/HCO₂H 100:5:0.05; eluyente B: MeCN/ HCOOH 100:0.05; gradiente: 0 min, 0% de B; 0-1.2 min, 100% de B; 1.2-1.50 min, 100% de B; detección UV: 210-500 nm, resolución: 2 nm. El flujo se dividió después de la columna antes del análisis de MS.

En esta sección se utilizan las siguientes abreviaturas: s = singlete; s a = singlete ancho; d = doblete; dd = doble doblete; dt = doble triplete; t = triplete, tt = triple triplete, c = cuatriplete; m = multiplete; Me = metilo; Et = etilo; Pr = propilo; Bu = butilo; p.f. = punto de fusión; t_R = tiempo de retención, MH⁺ = catión molecular (es decir, peso molecular evaluado).

Ejemplo 11: 2-Aliifenilacetamida (N,N)-diisopropílica

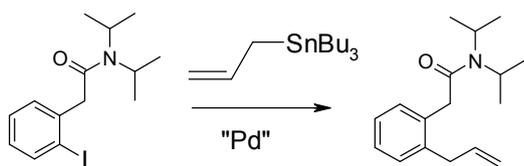
45 Paso 1: 2-Yodofenilacetamida (N,N)-diisopropílica



A una solución de ácido 2-yodofenilacético (11.0 g, 42.0 mmol, se puede adquirir de proveedores comerciales) en diclorometano (85 mL), se añadió cloruro de oxalilo (7.11 mL, 84 mmol) y a continuación 2 gotas de dimetilformamida. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se eliminaron los disolventes al vacío. Se añadió

5 diclorometano (100 mL) al residuo y se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió diisopropilamina (17.6 mL, 126 mmol) y la solución se calentó hasta temperatura ambiente. Se eliminaron los disolventes al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua, y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de hidrógeno (1 N) y salmuera, se secaron y se concentraron para obtener 14.3 g de 2-yodofenilacetamida (*N,N*-diisopropílica (sólido blanco, 99%). $C_{14}H_{20}INO$, PM: 345.23; LCMS (método A) t_R 1.90 min; masa 346 (100%, MH^+), 268 (10%, MNa^+); IR: 2965, 1634, 1438, 1369, 1337 cm^{-1} ; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (d, 1 H), 7.22 - 7.35 (m, 3 H), 6.84 - 6.97 (m, 1 H), 3.91 (m, 1 H), 3.76 (s, 2 H), 3.43 (m, 1 H), 1.46 (d, 3 H), 1.15 (d, 6 H) ppm.

Paso 2: 2-Alilfenilacetamida (*N,N*-diisopropílica



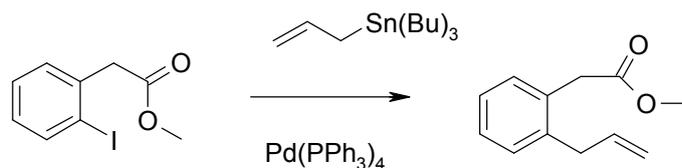
10 A una solución desgasificada de 2-yodofenilacetamida (*N,N*-diisopropílica (Paso 1, 0.235 g, 0.681 mmol) en tolueno (17 mL), se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (84 mg, 0.072 mmol). La solución resultante se calentó hasta 110 °C durante 20 h y a continuación se enfrió. Se eliminaron los disolventes al vacío y el aceite amarillo se repartió entre acetonitrilo (30 mL) y hexano (30 mL) y la fase de acetonitrilo se lavó con hexano (2*30 mL). Se eliminó el acetonitrilo al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash eluyendo con ciclohexano y acetato de etilo (de 9/1 a 4/1) para obtener 2-alilfenilacetamida (*N,N*-diisopropílica (aceite incoloro, 250 mg, 67%). $C_{17}H_{25}NO$; PM: 259.39; LCMS (método A) t_R 1.97 min; ES: 260 (100%, MH^+); IR: 2965, 1634, 1466, 1439, 1369, 1335 cm^{-1} ; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.09 - 7.23 (4 H, m), 5.95 (1 H, m), 5.07 (1 H, dd), 4.99 (1 H, dd), 3.85 (1 H, m), 3.66 (2 H, s), 3.38 - 3.50 (1 H, m), 3.36 (2 H, d), 1.45 (7 H, d), 1.08 (6 H, d) ppm.

Alternativa al paso 2:

20 A una solución desgasificada de 2-yodofenilacetamida (*N,N*-diisopropílica (Paso 1, 0.50 g, 1.44 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL), se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (39 mg, 0.034 mmol), fluoruro de cesio (0.207 mg, 1.40 mmol) y alilboronato de pinacol (0.229 mg, 1.361 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo durante 4 h y se añadió agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo con éter dietílico y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash eluyendo con ciclohexano y acetato de etilo (de 9/1 a 4/1) para obtener 2-alilfenilacetamida (*N,N*-diisopropílica (aceite incoloro, 135 mg, 76%). Los datos analíticos fueron idénticos a los del procedimiento de acoplamiento previo.

Ejemplo I2: 2-(2-Alilfenil)-1-((2*R*,5*R*)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)etanona

Paso 1: 2-Alilfenilacetato de metilo



30 A una solución de 2-yodofenilacetato de metilo (1.00 g, 3.62 mmol, preparada a partir del ácido correspondiente de acuerdo con la bibliografía: *Tetrahedron* 63, 2007, 9979) en tolueno (45 mL), se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (209 mg, 0.0.181 mmol) y tributilestannano de alilo (1.35 mL, 4.34 mmol). La solución resultante se calentó hasta 110 °C durante 20 h y a continuación se enfrió. Se eliminaron los disolventes al vacío. El aceite amarillo se repartió entre acetonitrilo (30 mL) y hexano (30 mL) y la fase de acetonitrilo se lavó con hexano (2*30 mL). Se eliminó el acetonitrilo al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash eluyendo con ciclohexano y acetato de etilo (15/1) para obtener 2-alilfenilacetato de metilo (aceite incoloro, 446 mg, 65%). $C_{12}H_{14}O_2$; PM: 190.24; LCMS (método A) t_R 1.74 min; ES: 191 (100%, MH^+); IR: 2951, 1734 cm^{-1} ; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.14 - 7.41 (4 H, m), 5.99 (1 H, m), 5.12 (1 H, m), 5.03 (1 H, m), 3.73 (3 H, s), 3.72 (2 H, s), 3.47 (2 H, dt) ppm.

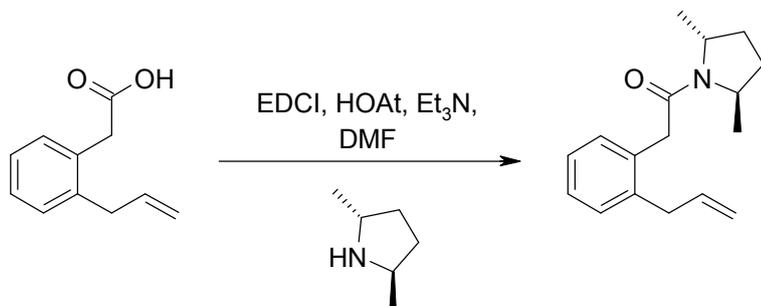
Paso 2: Ácido 2-alilfenilacético



40

A una solución de 2-alilfenilacetato de metilo (Paso 1, 0.400 mg, 2.10 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL), se añadió hidróxido de litio (0.097g, 2.31 mmol) en agua (10 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró al vacío. Se añadió agua (40 mL) y se ajustó el pH hasta 1. La solución se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron y concentraron para obtener el ácido 2-alilfenilacético (aceite amarillo, 363 mg, 98%); $C_{11}H_{12}O_2$; PM: 176.22; ES- 175; IR: 1702 cm^{-1} ; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.16 - 7.38 (4 H, m), 5.99 (1 H, m), 5.11 (1 H, m), 5.04 (1 H, m), 3.73 (2 H, s), 3.47 (2 H, dt) ppm.

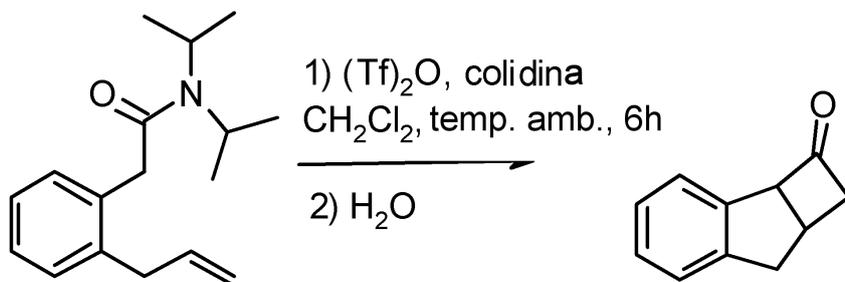
Ejemplo I3: 2-(2-Alilfenil)-1-((2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)etanona



A una solución de ácido 2-alilfenilacético (0.050 mg, 0.284 mmol) en dimetilformamida (5 mL), se añadieron clorhidrato de 3-[3-(dimetilamino)propil]-1-etilcarbodiimida (EDCI, 0.075 mmol, 0.397 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt, 0.054 mg, 0.397 mmol), (2R, 5R)-dimetilpirrolidina (0.034 mL, 0.298 mmol) y a continuación trietilamina (0.118 mL, 0.851 mmol). La solución se agitó durante 18 h y se añadió agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo con éter dietílico y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash eluyendo con ciclohexano y acetato de etilo (de 9/1 a 4/1) para obtener 2-(2-alilfenil)-1-((2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)etanona (aceite incoloro, 73 mg, 99%). $C_{17}H_{23}NO$; PM: 257.38; LCMS (método A) t_R 1.84 min; ES 258 (100%, MH^+), 280 (10%, MNa^+); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.08 - 7.24 (4 H, m), 5.97 (1 H, m), 5.07 (1 H, m), 4.99 (1 H, m), 4.29 (1 H, c), 4.01 (1 H, c), 3.76 (1 H, d), 3.58 (1 H, d), 3.39 (2 H, m), 2.08 - 2.26 (2 H, m), 1.52 - 1.63 (2 H, m), 1.23 (3 H, d), 1.21 (3 H, d) ppm.

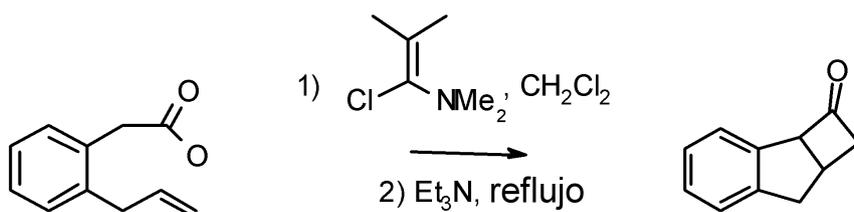
Ejemplo I4: 1,2a,7,7a-Tetrahidro-2H-ciclobut[a]inden-2-ona

Método A (mediante la formación de iminio ceténico)



A una solución de 2-alilfenilacetamida (*N,N*-diisopropilica (Ejemplo I1, 0.100 g, 0.386 mmol) en diclorometano (10 mL), se añadió colidina (0.061 mL, 0.463 mmol) y a continuación anhídrido triflico (0.072 mL, 0.424 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se eliminaron los disolventes al vacío, se añadieron tetracloruro de carbono (4 mL) y agua (4 mL) al residuo y la mezcla bifásica se agitó a 70 °C durante 6 h. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash eluyendo con ciclohexano y acetato de etilo (20/1) para obtener 1,2a,7,7a-tetrahidro-2H-ciclobut[a]inden-2-ona (aceite incoloro, 48 mg, 74%); PM: 158.22; LCMS (método A) t_R 1.51 min; ES: 159 (20%, MH^+), 143 (100%); IR: $2921\text{ } 1777\text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29 - 7.36 (2 H, m), 7.23 - 7.29 (2 H, m), 4.65 - 4.80 (1 H, m), 3.46 (1 H, dd), 3.36 (1 H), 3.11 - 3.19 (1 H, m) 3.08 (1 H, d), 2.88 (1 H, m) ppm.

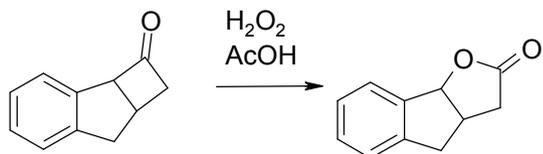
*Método B (mediante la formación de una cetena):



A una solución de ácido 2-aliifenilacético (Ejemplo I2, Paso 2, 0.095 g, 0.539 mmol) en diclorometano (25 mL), se añadió a 0 °C 1-cloro-*N,N*,2-trimetil-1-propenilamina (0.078 mL, 0.593 mmol). La solución se agitó durante 1 h y a continuación se calentó a reflujo. A continuación, se añadió lentamente una solución de trietilamina (0.082 mL, 0.593 mmol) en diclorometano (4 mL) durante dos horas a la solución de cloruro de ácido a reflujo. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h más y a continuación se enfrió. Se eliminaron los disolventes al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash eluyendo con ciclohexano y acetato de etilo (20/1) para obtener 1,2a,7,7a-tetrahidro-2H-ciclobut[a]inden-2-ona (aceite incoloro, 56 mg, 66%). Los datos analíticos fueron idénticos a los del producto obtenido con el método A.

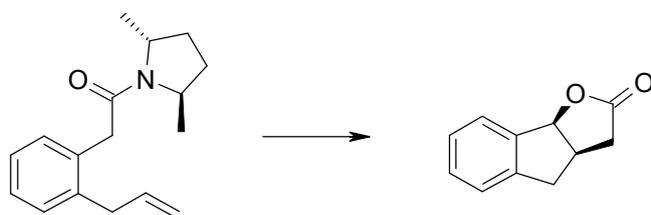
10 Ejemplo I5: Derivado de tipo tetrahidroindeno[1,2-*b*]furan-2-ona:

Ejemplo 1: rac-Tetrahidroindeno[1,2-*b*]furan-2-ona



Una solución de 1,2a,7,7a-tetrahidro-2H-ciclobut[a]inden-2-ona (Ejemplo I4, 0.377 mg, 2.383 mmol) en ácido acético (5 mL) y agua (0.5 mL) se enfrió a 0 °C y se añadió peróxido de hidrógeno (al 30% en agua, 0.810 mL, 7.14 mmol). La solución se agitó durante 3 h a 0 °C y la mezcla de reacción se vertió sobre una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La solución se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash eluyendo con ciclohexano y acetato de etilo (4/1) para obtener rac-tetrahidroindeno[1,2-*b*]furan-2-ona (aceite incoloro, 383 mg, 92%), que solidificó cuando se enfrió (los datos coinciden con los datos de la bibliografía, CAS 4471-33-4). C₁₁H₁₀O₂; PM: 174.20; LCMS (método A) t_R 1.32 min; ES: 175 (60%, MH⁺), 129 (100%); IR: 1769 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (1 H, d), 7.25 - 7.39 (4 H, m), 5.91 (1 H, d), 3.28 - 3.45 (2 H, m), 2.86 - 2.97 (2 H, m), 2.41 (1 H, dd) ppm.

Ejemplo 2: 3a(*R*),8b(*S*)-tetrahidroindeno[1,2-*b*]furan-2-ona:

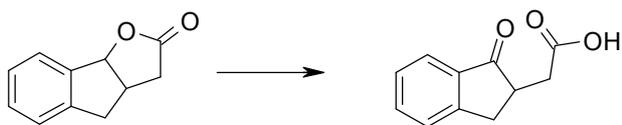


La lactona quiral se obtuvo a partir de 2-(2-aliifenil)-1-((2*R*,5*R*)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)etanona (Ejemplo I3) utilizando el método A (Ejemplo IA) para la formación de la ciclobutanona y la oxidación de Baeyer Villiger según se ha descrito anteriormente. El exceso enantiomérico se determinó mediante análisis de HPLC quiral utilizando una columna CHIRALPAK[®] IC (tris(3,5-diclorofenilcarbamato) de celulosa inmovilizado sobre gel de sílice de 5 μm, 0.46 cm x 25 cm, longitud de onda para DAD (nm): 270); gradiente de disolventes: heptano / 2-propanol / 0.1% de DEA 97/03/ 0.1; tasa de flujo 1 mL/min; tiempo de retención del enantiómero 1: 32 min (96%), enantiómero 2: 38 min (4 %); ee = 92%; [α]_D = -107 ° (bibliografía: *J. Agric. Food Chem.* **1997**, 2278-2283).

Ejemplo I6: Derivados de tipo éster metílico del ácido (1-oxoindan-2-il)acético

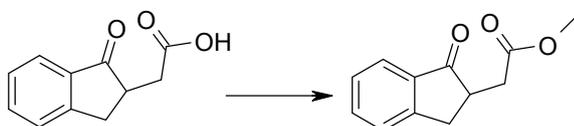
- Ejemplo I6(a): Ester metílico del ácido (1-oxoindan-2-il)acético (H1)

Paso 1: Ácido (1-oxoindan-2-il)acético



A una suspensión de tetrahydroindeno[1,2-*b*]furan-2-ona (Ejemplo 15 o se puede adquirir de proveedores comerciales, 0.200 g, 1.15 mmol) en agua (20 mL), se añadió hidróxido de sodio (0.051 g, 1.26 mmol) y la solución se calentó hasta 100 °C durante una hora. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió cloruro de rutenio (III) hidratado (0.048 g, 0.230 mmol) y a continuación peryodato de sodio (0.368 mg, 1.72 mmol) en agua (5 mL) gota a gota. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se añadió isopropanol (0.2 mL). Se acidificó el pH hasta 1 utilizando HCl 2 M y se filtró la reacción. El filtrado se extrajo con diclorometano (3*30 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 mL), se secaron y se concentraron para obtener el ácido (1-oxoindan-2-il)acético (sólido amarillo pálido, 170 mg, 78%). C₁₁H₁₀O₃; PM: 190.2. LCMS (método A) t_R 1.16 min; ES- 189 (35%, MH⁺), 175 (70%), 145 (100%), 127 (90%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.71 (1 H, d), 7.65 (1 H, t), 7.54 (1 H, d), 7.41 (1 H, t), 3.39 - 3.51 (1 H, m), 2.83 - 3.02 (3 H, m), 2.70 (1 H, m) ppm.

Paso 2: Ester metílico del ácido (1-oxoindan-2-il)acético (H1)

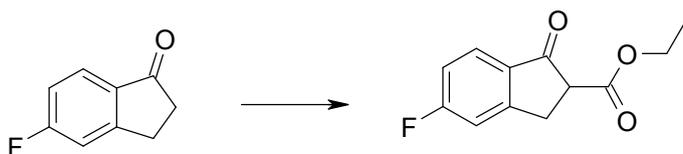


A una solución de ácido (1-oxoindan-2-il)acético (Paso 1, 2.00 g) en metanol (10 mL) a 0 °C, se añadió ácido sulfúrico (2 mL). La solución se agitó durante 2 h y a continuación se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con hidrogenocarbonato de sodio sat., se secaron y se concentraron para obtener el éster metílico del ácido (1-oxoindan-2-il)acético (aceite amarillo pálido, 2.15 g, cuantitativo). C₁₂H₁₂O₃; PM: 204.23; LCMS (método A) t_R 1.40 min; ES: 227 (25%, MNa⁺), 205 (25%, MH⁺), 173 (100%); IR: 2952, 1734, 1710, 1608, 1436 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7.78 (1 H, d), 7.61 (1 H, t), 7.47 (1 H, d), 7.39 (1 H, t), 3.70 (3 H, s), 3.47 (1 H, dd), 2.95 - 3.08 (2 H, m), 2.89 (1 H, dd), 2.63 (1 H, dt) ppm. El compuesto se empleó sin purificación adicional en el siguiente paso.

• **Ejemplo 16(b): 2-(5-Fluoro-1-oxoindan-2-il)acetato de metilo (H2)**

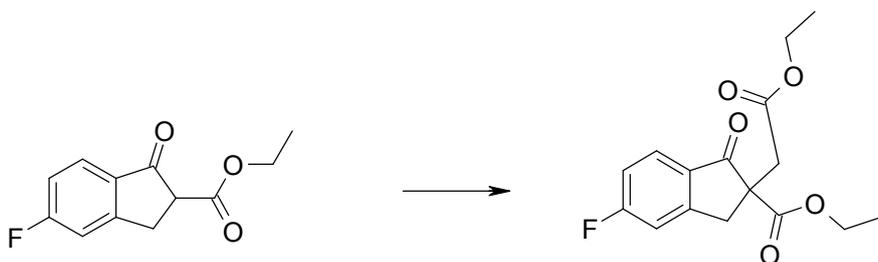
Los compuestos de este ejemplo se sintetizaron mediante un método conocido que se describe en *Journal of Agricultural and Food Chemistry* (1997), 45(6), 2278-2283 y *Journal of Agricultural and Food Chemistry* (1992), 40(7), 1230-5.

Paso 1: 5-Fluoro-1-oxoindan-2-carboxilato



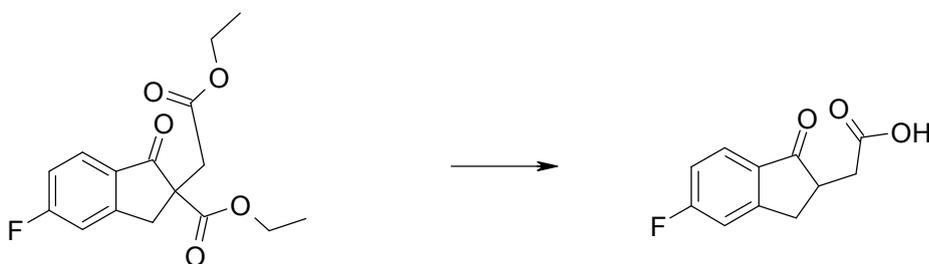
El hidruro de sodio (800 mg, 19.9 mmol, al 60% en aceite mineral) se lavó con hexano de grado HPLC (dos veces). Se añadieron benceno anhidro (4.2 mL) y carbonato de dietilo (1.57 g, 1.6 mL, 13.3 mmol) y la solución resultante se calentó a reflujo durante una hora (la mezcla de reacción se volvió verde). Se añadió 5-fluoroindan-1-ona (1.0 g, 6.66 mmol) en benceno (2.7 mL) lentamente a la solución en reflujo durante 45 min. La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante una hora más. Después de que se completara la reacción, se añadieron ácido acético / agua (50 / 50, aprox. 20 mL) hasta que se disolvió todo el sólido (pH de 5). La fase acuosa se extrajo tres veces con benceno. La parte orgánica combinada se lavó con agua y salmuera sat., se secó con sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando acetato de etilo / hexano (5%) para obtener el producto deseado (1.3 g, 94%).

Paso 2: 2-(2-Etoxi-2-oxoetil)-5-fluoro-1-oxoindan-2-carboxilato de etilo



5 Una mezcla de 5-fluoro-1-oxoindan-2-carboxilato de etilo (1.4 g, 6.3 mmol), hidruro de sodio (278 mg, 6.9 mmol, al 60% en aceite mineral) y DMF (anhidro, 2.5 mL) se calentó hasta 65 °C durante una hora. Se añadió una solución de bromoéster etílico (1.15 g, 0.8 mL, 6.9 mmol) en DMF anhidra (4.0 mL) a la misma temperatura y se continuó calentando durante 3 h más. Después de que se completara la reacción, se evaporó la masa de la reacción a sequedad, se añadieron 5 mL de agua y la suspensión se extrajo con acetato de etilo (25 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se evaporó y se sometió a una cromatografía en columna utilizando acetato de etilo/hexano (15%) para obtener el producto deseado (1.3 g, 72%).

Paso 3: Ácido (5-fluoro-1-oxoindan-2-il)acético

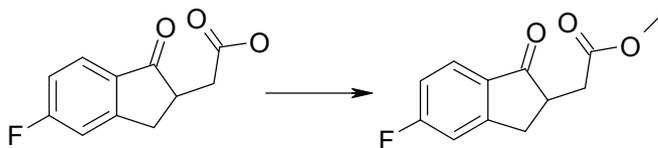


10

Se suspendió 2-(2-etoxi-2-oxoetil)-5-fluoro-1-oxoindan-2-carboxilato de etilo (500 mg, 1.6 mmol) en 1.4 mL de una mezcla de HCl 6 N: ácido acético (1:1) y se calentó a reflujo durante 3 h. La reacción se monitorizó por TLC. La masa de la reacción se evaporó a sequedad, se añadieron 10 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (40 mL x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera sat. y se secó con sulfato de sodio. El producto crudo se lavó con hexano para obtener el producto deseado (280 mg, 82%).

15

Paso 4: 2-(5-Fluoro-1-oxoindan-2-il)acetato de metilo **H2**



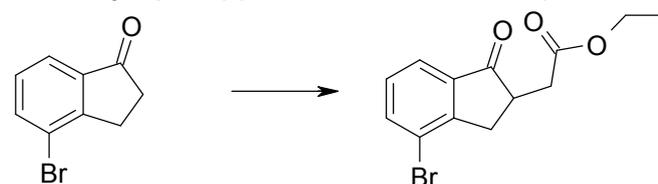
20

Se disolvió el ácido (5-fluoro-1-oxoindan-2-il)acético (280 mg, 1.3 mmol) en 10 mL de metanol (grado HPLC), se enfrió hasta 0 °C, se añadieron 0.5 mL de ácido sulfúrico conc. gota a gota a la solución y se calentó a reflujo durante 5 h. La reacción se monitorizó por TLC. Después de que se completara la reacción, se evaporó la masa de la reacción, se añadieron 10 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (25 mL x 3). La parte de acetato de etilo se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando acetona / hexano (8%) para obtener el producto deseado **H2** (230 mg, 77%).

25

Este método se empleó para preparar los compuestos **H2-H8** (Tabla H).

• **Ejemplo I6(c): Éster metílico del ácido (1-oxo-4-bromoindan-2-il)acético**

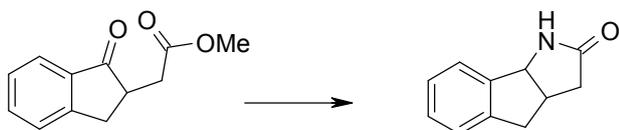


A una solución de 4-bromoindanona (15.8 g, 75 mmol) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añadió LiHMDS (1 M en THF, 90 mL). La solución ligeramente marrón se dejó calentar hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, se enfrió de nuevo hasta $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió 2-bromoacetato de etilo (9.1 mL, 82 mmol) gota a gota. La mezcla se dejó calentar durante toda la noche (de $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 12 h). La mezcla se desactivó con cloruro de amonio sat. y se extrajo con acetato de etilo. Mediante cromatografía flash se obtuvieron 19.5 g del compuesto del título en una mezcla con la indanona de partida y 2-[4-bromo-2-(2-etoxi-2-oxoetil)-1-oxoindan-2-il]acetato de etilo **H9**, la cual se utilizó sin purificación posterior en el siguiente paso (pureza: 60% del producto deseado).

Este método se empleó para preparar los compuestos **H9** y **H10** (Tabla H).

Ejemplo 17: 3,3a,4,8b-Tetrahidro-1H-indeno[1,2-b]pirrol-2-ona

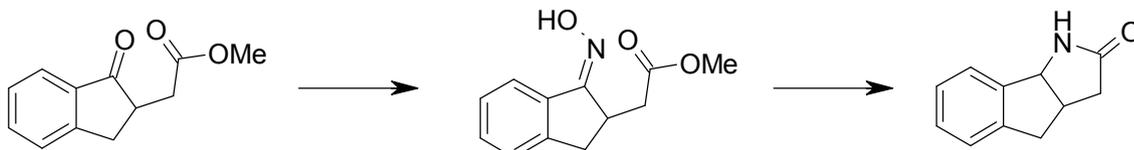
10 • Ejemplo 17(a): 3,3a,4,8b-Tetrahidro-1H-indeno[1,2-b]pirrol-2-ona **G1**



Método A

Una solución de acetato de amonio (3.77 g, 48.9 mmol) se evaporó conjuntamente en metanol anhidro. A continuación, se añadió el éster metílico del ácido (1-oxoindan-2-il)acético **H1** (1.00 g, 4.89 mmol) en metanol (40 mL) y después se añadieron tamices moleculares (4.9 g). La solución se agitó durante 30 min y se añadió cianoborohidruro de sodio (0.92 g, 14.9 mmol). La solución se calentó a reflujo durante 40 h. La solución se filtró a través de celite. Se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la solución se extrajo con acetato de etilo (3*50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de hidrógeno (1 N) y salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash eluyendo con acetato de etilo y a continuación acetato de etilo/metanol (95/5) para obtener 3,3a,4,8b-tetrahidro-1H-indeno[1,2-b]pirrol-2-ona **G1** (sólido blanco, 300 mg, 35%). LCMS (método A) t_R 1.17; ES: 196, 174; IR: 3233, 1689 cm^{-1} ; p.f.: 150-153 $^{\circ}\text{C}$; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.34 (1 H, d), 7.12 - 7.27 (3 H, m), 5.04 (1 H, d), 3.22 - 3.37 (2 H, m), 2.83 (1 H, d), 2.70 (1 H, dd), 2.15 (1 H, dd) ppm.

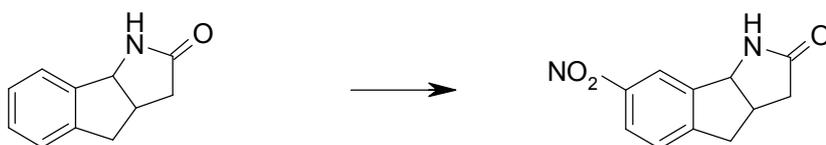
Método B



A una solución del éster metílico del ácido 1-oxoindan-2-ilacético **H1** (8.55 g, 41.89 mmol) en metanol (100 mL), se añadió acetato de sodio (5.15 g, 62.8 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (4.36 g, 62.8 mmol). La solución se calentó hasta $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 12 h, se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó y se concentró para obtener la oxima correspondiente (8.00 g, 87%). Se añadió ácido acético (70 mL) al residuo y se calentó hasta $60\text{ }^{\circ}\text{C}$. A continuación, se añadió zinc en polvo (23.8 g, 364 mmol) en porciones, manteniendo la temperatura por debajo de $80\text{ }^{\circ}\text{C}$. La solución se agitó durante 30 min a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ y a continuación se filtró. Se añadió agua al filtrado y la solución se neutralizó con carbonato de potasio sólido hasta obtener un pH de 7. La solución se extrajo con diclorometano, se lavó con HCl acuoso (1 N), se secó y se concentró para obtener la lactama **G1** (3.9 g, 61%) como un sólido blanco. Los datos fueron idénticos a los del método A.

Este método se empleó para preparar los compuestos **G1-G10** (Tabla G).

• Ejemplo 17(b): 7-Nitro-3,3a,4,8b-tetrahidro-1H-indeno[1,2-b]pirrol-2-ona

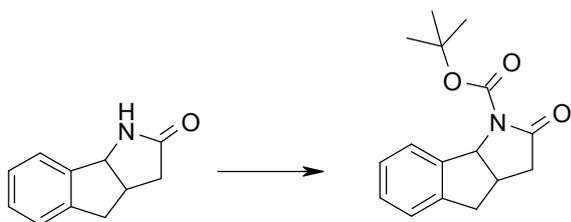


Se añadió ácido sulfúrico (72 mL) a una mezcla enfriada de ácido nítrico (63.5 mmol, 4.4 mL) y agua (11.3 mL), y la mezcla se añadió gota a gota a una suspensión fría ($2-8\text{ }^{\circ}\text{C}$) de 3,3a,4,8b-tetrahidro-1H-indeno[1,2-b]pirrol-2-ona (10 g,

57.7 mmol) en nitrometano (100 mL). La mezcla se agitó durante 1.5 h a 2-8 °C después de finalizar la adición, y se vertió sobre una mezcla de hielo y agua (1 L). La suspensión blanca se agitó durante una hora, se filtró y se lavó con agua. El sólido blanco se suspendió en 1 L de acetato de etilo, se secó y se concentró al vacío. Se obtuvo la 7-nitro-3,3a,4,8b-tetrahidro-1H-indeno[1,2-b]pirrol-2-ona (9.2 g, 73%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.16-8.08 (2 H, m), 7.39 (1 H, d), 6.89 (1 H, s a), 5.09 (1 H, d), 3.49- 3.37 (2 H, m), 2.93 (1 H, d), 2.78 (1 H, dd), 2.26 (1 H, dd) ppm.

Ejemplo I8: Derivados de tipo 2-oxo-3,3a,4,8b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-b]pirrol:

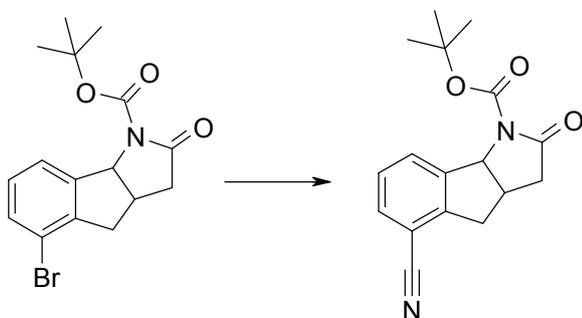
• **Ejemplo I8(a): Éster *tert*-butilico del ácido 2-oxo-3,3a,4,8b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-b]pirrol-1-carboxílico F1**



10 A una suspensión de 3,3a,4,8b-tetrahidro-1H-indeno[1,2-b]pirrol-2-ona **G1** (0.100 g, 0.578 mmol) en acetonitrilo anhidro (10 mL), se añadieron dimetilaminopiridina (0.007 mg, 0.057 mmol), trietilamina (0.161 mL, 1.15 mmol) y dicarbonato de di-*t*-butilo (245 mmol, 1.15 mmol en 1 mL de diclorometano). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La solución se diluyó con acetato de etilo y se lavó con cloruro de hidrógeno (1 M) y salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash eluyendo con acetato de etilo y ciclohexano (7/3) para obtener **F1** como un aceite pegajoso (160 mg, cuant.). C₁₆H₁₉NO₃; PM: 273.33; LCMS (método B) t_R 1.74 min; ES: 296 (MNa⁺), 174 (MH⁺-Boc), 129; IR: 2978, 1782, 1747, 1709 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (1 H, d), 7.19 - 7.34 (3 H, m), 5.62 (1 H, d), 3.08 - 3.26 (2 H, m), 2.84 (1 H, d), 2.78 (1 H, dd), 2.29 (1 H, dd), 1.63 (9 H, s) ppm.

Este procedimiento se empleó para preparar los compuestos **F1-F10** (Tabla F).

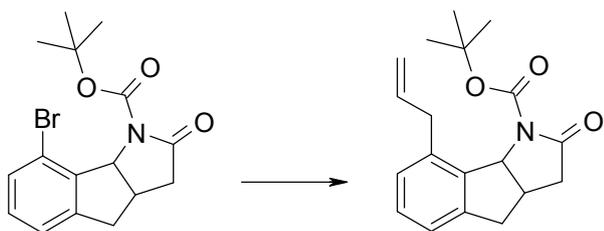
20 • **Ejemplo I8(b): 5-Ciano-2-oxo-3,3a,4,8b-tetrahidroindeno[1,2-b]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo F11**



25 A una solución de 5-bromo-2-oxo-3,3a,4,8b-tetrahidroindeno[1,2-b]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo **F9** (1.5 g, 4.25 mmol) en DMF (30 mL), se añadieron Pd(PPh₃)₄ (751 mg, 0.63 mmol) y Zn(CN)₂ (1.00 g, 8.51 mmol). La solución se agitó a 100 °C durante 16 h. Después de enfriar, se añadió agua y la solución se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera tres veces, se secó y se concentró. El material crudo se disolvió en 50 mL de acetonitrilo, al cual se añadieron Boc₂O (5.5 g, 25.2 mmol), NEt₃ (6 mL) y DMAP (520 mg, 4.26 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h. La solución de color marrón oscuro se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces con HCl (1 N) y salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash eluyendo con acetato de etilo y ciclohexano (de 10/9 a 30/70 durante 30 min) para obtener 880 mg del compuesto deseado **F11** como una goma beis (69%). LCMS (método E): 0.87 min; ES+: 619 [2M+Na].

Este método se empleó para preparar el compuesto **F12** a partir de **F10** y **F11** a partir de **F9** (Tabla F).

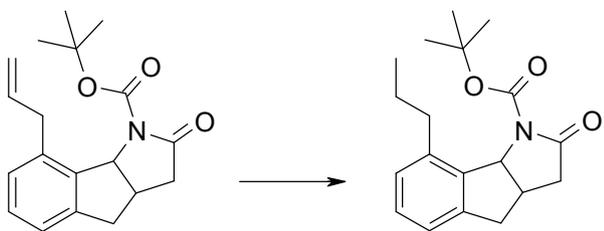
• **Ejemplo I8(c): 8-Alil-2-oxo-3,3a,4,8b-tetrahidroindeno[1,2-b]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo F14**



5 Una solución de 8-bromo-2-oxo-3,3a,4,8b-tetrahydroindeno[1,2-b]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (Ejemplo **F10**, 700 mg), Pd(PPh₃)₄ (280 mg, 0.12 eq.), alitributilestannato (1.65 g, 2.5 eq.) en tolueno (17 mL) se desgasificó y se agitó a reflujo durante toda la noche. El disolvente se eliminó al vacío. Se añadió acetonitrilo (40 mL) al residuo y se lavó dos veces con *n*-hexano. El acetonitrilo se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash eluyendo con acetato de etilo y ciclohexano (de un 1 a un 25%) para obtener 350 mg de los productos deseados **F14** (mezcla de alilo e isómero): LCMS (método E), t_R: 1.06 min; ES+: 377, [M+CH₃CN+Na].

Este método se empleó para preparar el compuesto **F13** a partir de **F9** y **F14** a partir de **F10** (Tabla F).

- **Ejemplo I8(d): 8-Propil-2-oxo-3,3a,4,8b-tetrahydroindeno[1,2-b]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo **F15****

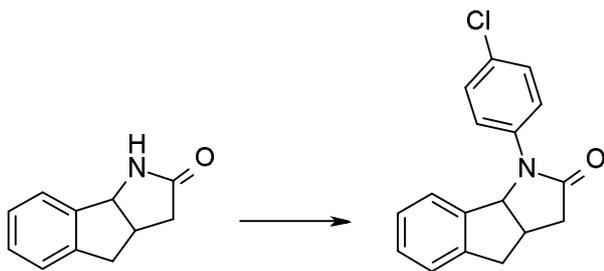


10

En un matraz con atmósfera de argón, se introdujo el éster *tert*-butilico del ácido 2-oxo-3,3a,4,8b-tetrahydro-2H-4-alilindeno[1,2-b]pirrol-1-carboxílico **F14** y su isómero (200 mg, 0.63 mmol), acetato de etilo (4 mL) y Pd/C (10%, 30 mg). La suspensión negra se agitó en una atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante 72 h. A continuación, la suspensión se filtró sobre un lecho de Celite y el filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía flash con un gradiente de acetato de etilo en ciclohexano de un 1 a un 10%, para obtener el compuesto deseado **F15** como un aceite incoloro (120 mg, 60%). LCMS (método E): 1.14 min; ES+: 338 (M+Na⁺).

15

- **Ejemplo I8(e): 1-(4-Clorofenil)-3,3a,4,8b-tetrahydroindeno[1,2-b]pirrol-2-ona **F16****



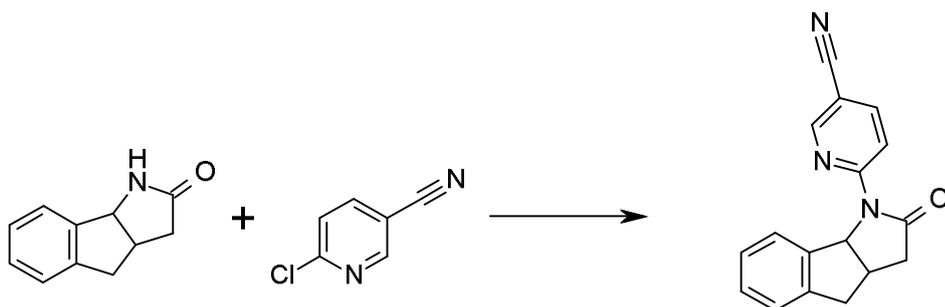
20

A una solución de tetrahydro-1H-indeno[1,2-b]pirrol-2-ona (1.00 g, 5.77 mmol) en agua (3 mL), se añadió óxido de cobre (I) (167 mg), *p*-cloroyodobenceno (1.38 g, 5.77 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0.372 g, 1.15 mmol) y fosfato de potasio (2.45 g, 11.5 mmol). La solución se agitó enérgicamente a 130 °C durante toda la noche. La mezcla se enfrió y se diluyó con diclorometano. El sólido se separó por filtración y la fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash con un gradiente de acetato de etilo en ciclohexano de un 1 a un 60%, para obtener el producto deseado **F16** (600 mg, 39%). LCMS (método A) 1.72 min; ES+: 284 (M+H⁺).

25

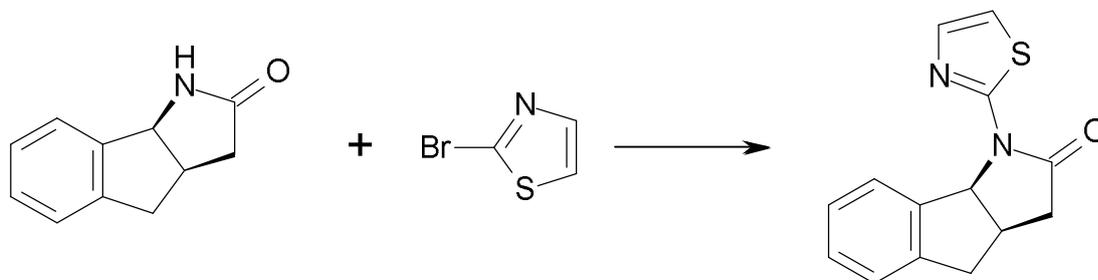
Este procedimiento se empleó para preparar los compuestos **F16-F19**.

- **Ejemplo I8(f): 6-(2-Oxo-3,3a,4,8b-tetrahydroindeno[1,2-b]pirrol-1-il)piridin-3-carbonitrilo **F20****



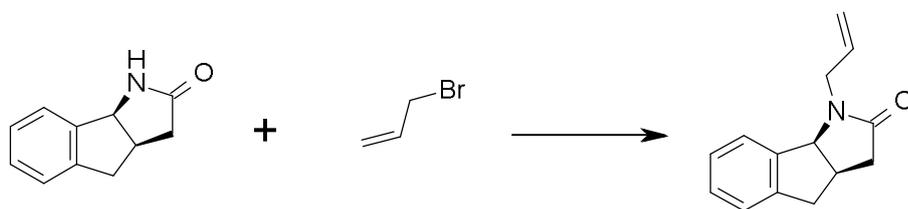
5 A una suspensión de 3,3a,4,8b-tetrahydro-1H-indeno[1,2-b]pirrol-2-ona (1 g, 5.77 mmol) en tolueno (15 mL), se añadió hidruro de sodio (0.254 g, 6.35 mmol) a 0 °C. El lote se calentó hasta temperatura ambiente y se añadió 2-cloro-5-cianopiridina (0.824 g, 5.77 mmol). El lote se agitó a 95 °C durante 2 h. Después de enfriar, se añadió hielo y agua al lote y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano / acetato de etilo 7/3) para obtener 6-(2-oxo-3,3a,4,8b-tetrahydroindeno[1,2-b]pirrol-1-yl)piridin-3-carbonitrilo **F20** (1.00 g, 63%). LCMS (método A) 1.68 min; ES+: 276 (M+H⁺).

• **Ejemplo 18(g): ((3aR,8bS)-1-Tiazol-2-il-3,3a,4,8b-tetrahydroindeno[1,2-b]pirrol-2-ona F21**



10 A una solución de (3aR,8bS)-3,3a,4,8b-tetrahydro-1H-indeno[1,2-b]pirrol-2-ona (0.500 g, 2.89 mmol) en dioxano (6 mL), se añadieron fosfato de potasio (1.26 g, 5.77 mmol), yoduro de cobre (0.055 g, 0.289 mmol), 2-bromotiazol (0.473 g, 2.89 mmol) y N,N'-dimetiletan-1,2-diamina (0.0254 g, 0.288 mmol). La solución amarilla se calentó a reflujo durante toda la noche. A continuación, la suspensión se diluyó con acetato de etilo y se filtró. Los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash eluyendo con ciclohexano y acetato de etilo (0-50%), para obtener el
15 compuesto del título como un aceite incoloro ((3aR,8bS)-1-tiazol-2-il-3,3a,4,8b-tetrahydroindeno[1,2-b]pirrol-2-ona **F21** (0.390 g, 1.52 mmol, 52.7% de rendimiento) . LCMS (método A) 1.66 min; ES+: 257 (M+H⁺).

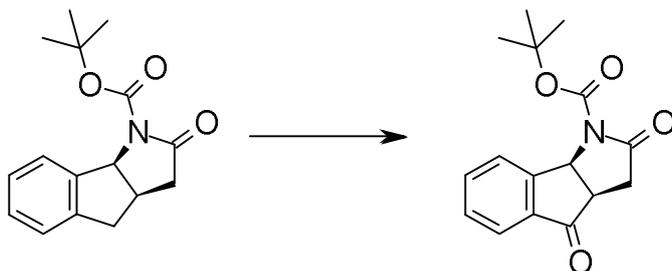
• **Ejemplo 18(h): (3aR,8bS)-1-Alil-3,3a,4,8b-tetrahydroindeno[1,2-b]pirrol-2-ona F22**



20 A una solución de (3aR,8bS)-3,3a,4,8b-tetrahydro-1H-indeno[1,2-b]pirrol-2-ona (1.00 g, 5.77 mmol) en DMF (10 mL), se añadió a 0 °C hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral, 0.254 g, 6.35 mmol). La solución se agitó durante 1 h a 0 °C y se añadió bromuro de alilo (1.41 g, 2 eq., 1.01 mL, 11.5 mmol). La solución se agitó durante 18 h a temperatura ambiente y se añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. Los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash eluyendo con ciclohexano y acetato de etilo (50:50) para obtener (3aR,8bS)-1-ail-3,3a,4,8b-tetrahydroindeno[1,2-b]pirrol-2-ona **F22** (0.910 g, 4.27 mmol, 73.9% de
25 rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS (método A) 1.51 min; ES+: 214 (M+H⁺).

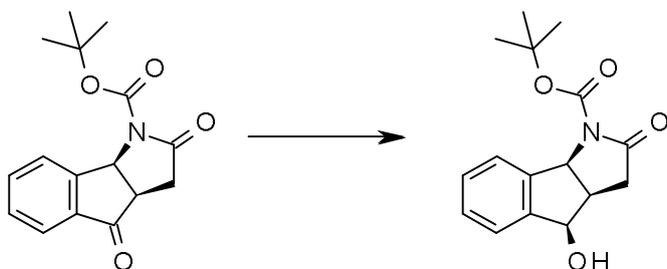
Los compuestos **F23-F25** se prepararon de acuerdo con este procedimiento utilizando cloruro de 4-fluorobencilo, 2-bromoacetnitrilo y cloroformiato de etilo como reactivo alquilante.

• **Ejemplo 18(i): (3aR,8bS)-2,4-Dioxo-3a,8b-dihidro-3H-indeno[1,2-b]pirrol-1-carboxilato de tert-butilo F26**



5 A una solución del éster *tert*-butilico del ácido 2-oxo-3,3a,4,8b-tetrahydro-2H-indeno[1,2-*b*]pirrol-1-carboxílico **F1** (5.00 g, 18.2 mmol) en acetona (90 mL) y agua (20 mL), se añadió KMnO_4 (14.7 g, 93 mmol). La solución se agitó durante 48 h a temperatura ambiente y se filtró. La solución se concentró hasta la mitad de su volumen y se añadió una solución de tiosulfato sódico (2%, 50 mL). La solución se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash eluyendo con ciclohexano y acetato de etilo (7/3) para obtener el producto deseado **F26** (1.6 g, 30%). LCMS (método E): 0.81 min; ES+: 597 (2M+Na⁺).

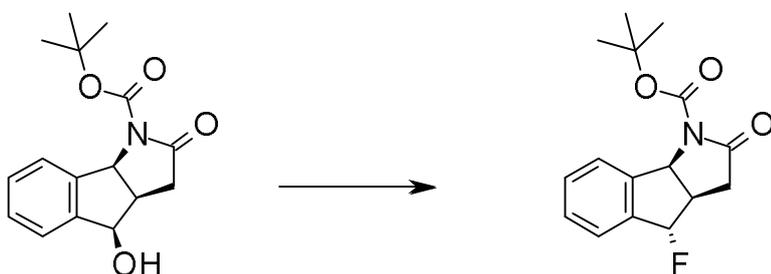
• **Ejemplo 18(j): (3aR,4R,8bS)-4-Hidroxi-2-oxo-3,3a,4,8b-tetrahidroindeno[1,2-*b*]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo **F27****



10

15 A una solución de (3aR,8bS)-2,4-dioxo-3a,8b-dihidro-3H-indeno[1,2-*b*]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo **F26** (1.60 g, 5.56 mmol) en etanol (20 mL) y THF (20 mL), se añadió a 0 °C NaBH_4 (0.316 g, 8.15 mmol). La solución se agitó durante 2 h a 0 °C. Se añadió HCl 1 M cuidadosamente y la solución se concentró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua, y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (ciclohexano/acetato de etilo 2/1) para obtener (3aR,4R,8bS)-4-hidroxi-2-oxo-3,3a,4,8b-tetrahidroindeno[1,2-*b*]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo **F27** (800 mg, 50%). LCMS (método E): 0.78 min; ES+: 601 (2M+Na⁺).

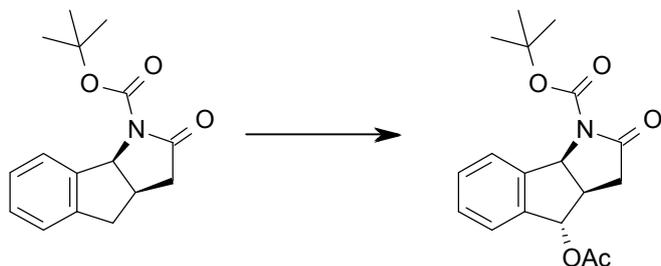
• **Ejemplo 18(k): (3aR,4S,8bS)-4-Fluoro-2-oxo-3,3a,4,8b-tetrahidroindeno[1,2-*b*]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo **F28****



20

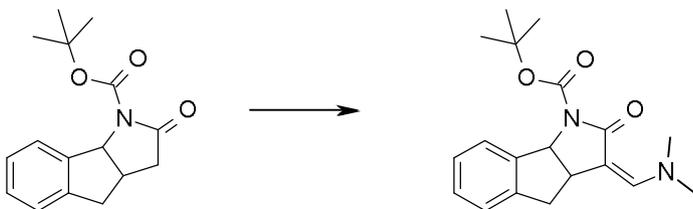
25 A una solución de (3aR,4R,8bS)-4-hidroxi-2-oxo-3,3a,4,8b-tetrahidroindeno[1,2-*b*]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.200 g, 0.691 mmol) en diclorometano (1 eq., 3 mL, 0.69 mmol), se añadió a 0 °C trifluoruro de dietilaminoazufre (0.913 mL, 6.91 mmol). La solución se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se desactivó cuidadosamente con NaHCO_3 sat. y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (0-80% de acetato de etilo en ciclohexano) para obtener el producto deseado **F28** (0.150 g, 74%). LCMS (método A): 1.65 min; ES+: 605 (2M+Na⁺).

• **Ejemplo 18(l): 4-Acetoxi-2-oxo-3,3a,4,8b-tetrahidroindeno[1,2-*b*]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo **F29****



5 A una solución de 2-oxo-3,3a,4,8b-tetrahydroindeno[1,2-*b*]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (1.28 g, 4.68 mmol) en diclorometano (9 mL), se añadió *p*-toluenosulfonamida (0.164 g, 0.937 mmol), (diacetoxiyodo)benceno (3.85 g, 11.7 mmol) y yodo (0.238 g, 0.937 mmol). La solución se calentó hasta 60 °C en atmósfera de argón durante 2 h. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió sulfito sódico sat. (2 mL). Se añadió agua y la solución se extrajo con diclorometano (3*50 mL), se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (de un 10 a un 90% de acetato de etilo en ciclohexano) para obtener 4-acetoxi-2-oxo-3,3a,4,8b-tetrahydroindeno[1,2-*b*]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo **F29** (0.900 g, 58%) como una mezcla de diastereoisómeros (2:1 a favor del *trans*). No se pudieron separar los isómeros. LCMS (método E): 0.90 min; ES+: 685 (2M+Na⁺).

10 **Ejemplo I9: Síntesis del éster *tert*-butílico del ácido 3-[1-dimetilaminomet-(*Z*)-iliden]-2-oxo-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno[1,2-*b*]pirrol-1-carboxílico **E1****

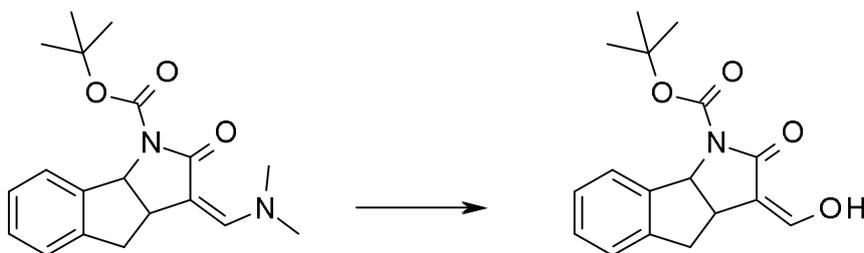


15 Una solución del éster *tert*-butílico del ácido 2-oxo-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno[1,2-*b*]pirrol-1-carboxílico **F1** (160 mg, 0.586 mmol) en *tert*-butoxibis(dimetilamino)metano se calentó a 75 °C durante 4 h. La solución se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró para obtener el éster *tert*-butílico del ácido 3-[1-dimetilaminomet-(*Z*)-iliden]-2-oxo-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno[1,2-*b*]pirrol-1-carboxílico **E1** (sólido incoloro, 190 mg, 98%). C₁₉H₂₄N₂O₃; PM: 328.41; LCMS (método A) t_R 1.78 min; ES: 329 (MH⁺), 273; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (1 H, d), 7.15 - 7.26 (4 H, m), 5.61 (1 H, d), 3.99 (1 H, td), 3.37 (1 H, dd), 3.10 (6 H, s), 3.06 (1 H, dd), 1.60 (9 H, s) ppm.

Este método se empleó para preparar los compuestos **E1-E15** (Tabla E).

20 **Ejemplo I10: Síntesis de derivados de tipo 3-[1-hidroximet-(*Z*)-iliden]-2-oxo-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno[1,2-*b*]pirrol:**

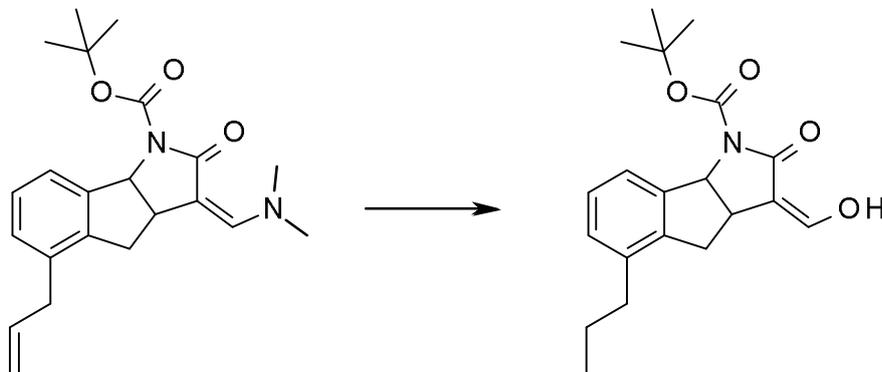
• Ejemplo I10(a): Éster *tert*-butílico del ácido 3-[1-hidroximet-(*Z*)-iliden]-2-oxo-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno[1,2-*b*]pirrol-1-carboxílico **D1**



25 A una solución del éster *tert*-butílico del ácido 3-[1-dimetilaminomet-(*Z*)-iliden]-2-oxo-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno[1,2-*b*]pirrol-1-carboxílico **E1** (190 mg, 0.579 mmol) en tetrahydrofurano (2 mL), se añadió cloruro de hidrógeno (1 M, 0.87 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se lavó con acetato de etilo para obtener el éster *tert*-butílico del ácido 3-[1-hidroximet-(*Z*)-iliden]-2-oxo-3,3a,4,8b-tetrahydro-2*H*-indeno[1,2-*b*]pirrol-1-carboxílico **D1** (polvo blanco, 140 mg, 80%). C₁₇H₁₉NO₄; PM: 301.35; LCMS (método A) t_R 1.72 min; ES: 302 (MH⁺), 246; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.04 (1 H, s), 7.54 (1 H, d), 7.42 (1 H, d), 7.13 - 7.31 (3 H, m), 5.59 (1 H, d), 3.70 (1 H, m), 3.22 (1 H, dd), 3.15 (1 H, dd), 1.53 (10 H, s) ppm.

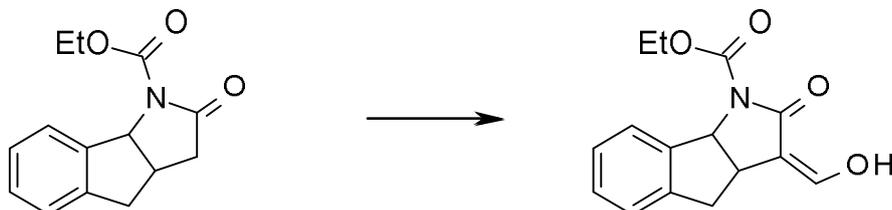
Este método se empleó para preparar los compuestos **D1-D10** y **D25** (Tabla D).

- **Ejemplo I10(b): Síntesis de (3Z)-5-propil-3-(dimetilaminometileno)-2-oxo-4,8b-dihidro-3aH-indeno[1,2-b]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo **D11****



- 5 En un matraz con atmósfera de argón, se introdujeron (3Z)-5-alil-3-(dimetilaminometileno)-2-oxo-4,8b-dihidro-3aH-indeno[1,2-b]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo **D10** (98 mg, 0.29 mmol), Pd/C (10%, 40 mg) y acetato de etilo (6 mL). La suspensión negra se agitó en atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante 24 h. La suspensión se filtró sobre un lecho de Celite y el filtrado amarillo se concentró al vacío para obtener el compuesto del título **D11** como una goma marrón (47 mg, 47%). LCMS (método E): t_R: 1.06 min; ES- 342 [M-H]

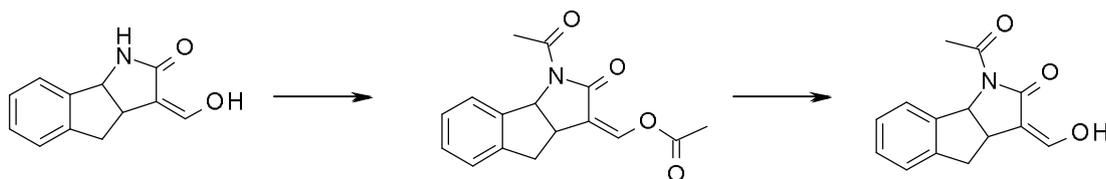
- 10 • **Ejemplo I10(c): Síntesis de (3E)-3-(hidroximetileno)-2-oxo-4,8b-dihidro-3aH-indeno[1,2-b]pirrol-1-carboxilato de etilo **D12****



- 15 Se disolvió 2-oxo-3,3a,4,8b-tetrahidroindeno[1,2-b]pirrol-1-carboxilato de etilo (200 mg, 0.81 mmol) en tetrahidrofurano (8 mL) y se enfrió hasta -78 °C. A continuación, se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (1 mol/L en THF, 1.22 mL, 1.22 mmol). Después de 1 h a -78 °C, se añadió formiato de etilo (0.198 mL, 2.446 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min más y a continuación se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 30 min más, se añadió agua. La mezcla se extrajo con éter dietílico, se ajustó el pH de la fase acuosa hasta 1 y la solución se extrajo con EtOAc (2*20 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para obtener (3E)-3-(hidroximetileno)-2-oxo-4,8b-dihidro-3aH-indeno[1,2-b]pirrol-1-carboxilato de etilo **D12** como un aceite incoloro (120 mg, 54%), el cual se utilizó sin purificación adicional en el siguiente paso. LCMS (método A): t_R: 1.53 min; ES- 272 [M-H]
- 20

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con este procedimiento: **D12-D21**, **D23** y **D24**.

- **Ejemplo D22: Síntesis de (3E)-1-acetil-3-(hidroximetileno)-4,8b-dihidro-3aH-indeno[1,2-b]pirrol-2-ona **D22****

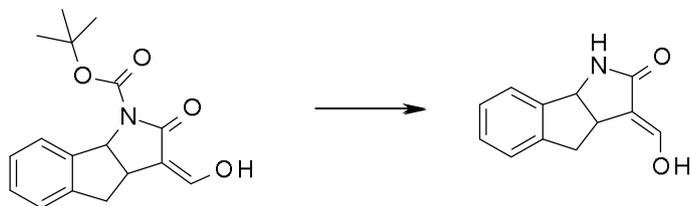


- 25 A una solución de (3E)-3-(hidroximetileno)-1,3a,4,8b-tetrahidroindeno[1,2-b]pirrol-2-ona (100 mg, 0.497 mmol) en diclorometano (5 mL, 0.497 mmol), se añadió *N,N*-dimetilpiridin-2-amina (6 mg, 0.05 mmol), *N,N*-dietiletanamina (0.20 mL, 1.49 mmol) y anhídrido acético (0.152 g, 1.49 mmol). La solución se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con HCl 1 N. La fase orgánica se secó y se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (0-100% de EtOAc en CiH) para obtener [(*E*)-(1-acetil-2-oxo-4,8b-dihidro-3aH-indeno[1,2-b]pirrol-3-ilideno)acetato de metilo (45 mg, 31%) (LCMS (método A): t_R: 1.69 min; ES+ 286 (M+H⁺)). A una solución del material previo (40 mg, 0.14 mmol) en metanol (1 mL), se añadió carbonato de potasio (0.019 g, 0.14 mmol).
- 30

La solución se agitó durante 30 min y se añadió HCl 1 N (2 gotas). Se añadió agua (20 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (2*20 mL), se secó y se concentró para obtener un sólido blanco (35 mg, cuant.), el cual se utilizó sin purificación adicional en el siguiente paso. LCMS (método A): t_R : 1.53 min; ES- 272 [M-H].

Ejemplo I11: Síntesis de 3-[1-hidroximet-(Z)-iliden]-3,3a,4,8b-tetrahidro-1H-indeno[1,2-b]pirrol-2-ona (C1)

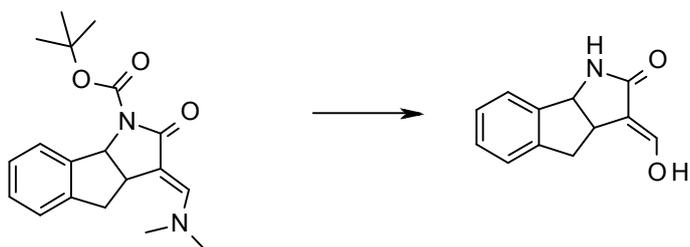
5 Método A:



10 A una solución del éster *tert*-butílico del ácido 3-[1-hidroximet-(Z)-iliden]-2-oxo-3,3a,4,8b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-b]pirrol-1-carboxílico **D1** (0.400 g, 1.32 mmol) en diclorometano (20 mL), se añadió ácido trifluoroacético (2 mL) a 0 °C. La solución se agitó durante 1 h. Se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se secaron y se concentraron al vacío para obtener 3-[1-hidroximet-(Z)-iliden]-3,3a,4,8b-tetrahidro-1H-indeno[1,2-b]pirrol-2-ona **C1** (sólido blanco, 271 mg, cuant.). $C_{12}H_{11}NO_2$; PM: 201.23; LCMS (método A) t_R 1.18 min; ES: 256 (MH⁺+MeCN), 224 (MNa⁺), 202 (MH⁺); IR: 3264, 1678 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.00 (1 H, s), 7.16 - 7.38 (4 H, m), 7.13 (1 H, d), 4.94 (1 H, d), 3.68 - 3.82 (1 H, m), 3.31 (2 H, dd), 3.01 (1 H, dd) ppm.

15 Este método se empleó para preparar los compuestos **C1-C10** (Tabla C).

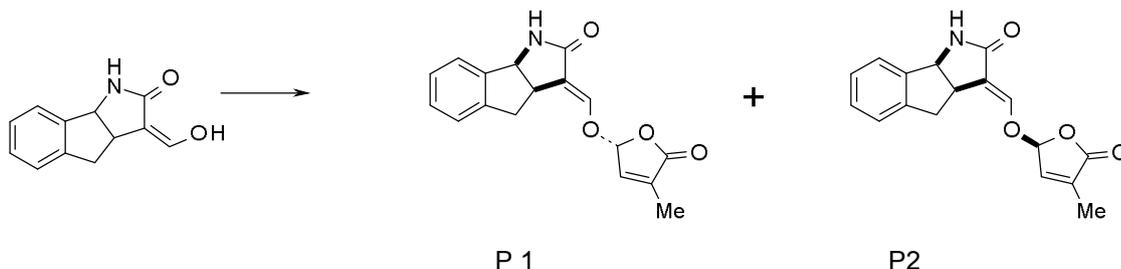
Método B:



20 A una solución del éster *tert*-butílico del ácido 3-[1-dimetilaminomet-(Z)-iliden]-2-oxo-3,3a,4,8b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-b]pirrol-1-carboxílico **D1** (1.68 g, 4.63 mmol) en dioxano (50 mL), se añadió HCl (37%, 8.37 mL). La solución se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente y a continuación se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó y se concentró para obtener 3-[1-hidroximet-(Z)-iliden]-3,3a,4,8b-tetrahidro-1H-indeno[1,2-b]pirrol-2-ona **C1**, idéntica a la del método A (0.85 g, 78%).

Este método se empleó para preparar: **C1, C11-C14** (Tabla C).

25 **Ejemplo P1 y P2: Síntesis del diastereoisómero (3aR*,8bS*,5'R*)-3-[1-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-iloxi)met-(E)-iliden]-3,3a,4,8b-tetrahidro-1H-indeno[1,2-b]pirrol-2-ona (P1) y el diastereoisómero (3aR*,8bS*,5'S*)-3-[1-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-iloxi)met-(E)-iliden]-3,3a,4,8b-tetrahidro-1H-indeno[1,2-b]pirrol-2-ona (P2).**



30 A una solución de 3-[1-hidroximet-(Z)-iliden]-3,3a,4,8b-tetrahidro-1H-indeno[1,2-b]pirrol-2-ona **C1** (0.130 g, 0.646 mmol) en dimetilformamida (5 mL) enfriada a 0 °C, se añadió *tert*-butóxido de potasio (0.086 g, 0.711 mmol). La solución se agitó durante 10 min y se añadió una solución de bromobutenolida (0.137 mg, 0.775 mmol, preparada de acuerdo con Johnson & all, *J.C.S. Perkin I*, 1981, 1734-1743) en tetrahidrofurano (1 mL). La solución se agitó a 0 °C durante 3 h. La

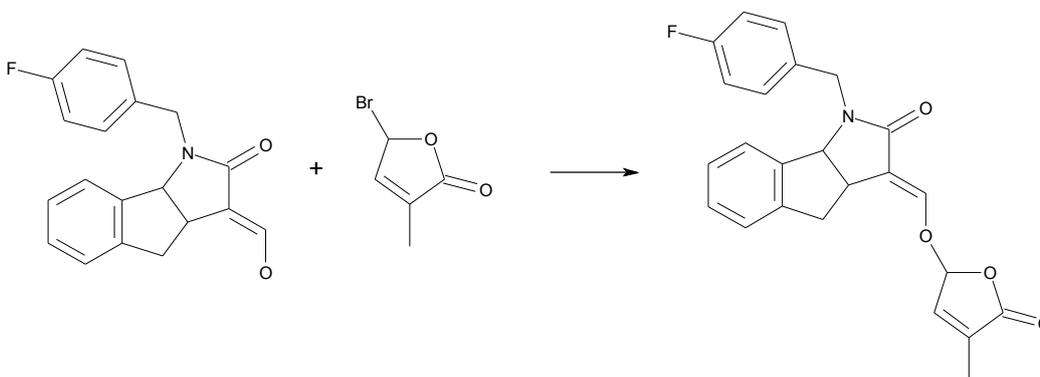
solución se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash eluyendo con ciclohexano y acetato de etilo (1/4). Se obtuvieron dos diastereoisómeros:

5 - el diastereoisómero ($3aR^*,8bS^*, 5'R^*$)-3-[1-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-iloxi)met-(*E*)-iliden]-3,3a,4,8b-tetrahidro-1*H*-indeno[1,2-*b*]pirrol-2-ona **P1** (menos polar, 50 mg, 26%); $C_{17}H_{15}NO_4$; PM: 297.31; p.f. 200 °C; LCMS (método A) t_R 1.52 min; ES: 339 (MH^+ +MeCN), 298 (MH^+); 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18 - 7.34 (5 H, m), 6.96 (1 H, s), 6.94 (1 H, s a), 6.16 (1 H, s), 5.12 (1 H, d), 3.91 (1 H, tt), 3.46 (1 H, dd), 3.09 (1 H, dd), 2.02 (3 H, s) ppm;

10 - el diastereoisómero ($3aR^*,8bS^*, 5'S^*$)-3-[1-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-iloxi)met-(*E*)-iliden]-3,3a,4,8b-tetrahidro-1*H*-indeno[1,2-*b*]pirrol-2-ona **P2** (más polar, 50 mg, 26%); $C_{17}H_{15}NO_4$; PM: 297.31; p.f. 213 °C; LCMS (método A) t_R 1.51 min; ES: 339 (MH^+ +MeCN), 298 (MH^+); 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.11 - 7.38 (5 H, m), 6.96 (1 H, s), 6.73 (1 H, s a), 6.15 (1 H, s), 5.12 (1 H, d), 3.91 (1 H, tt), 3.44 (1 H, dd), 3.08 (1 H, dd), 2.02 (3 H, s) ppm.

15 Los compuestos **A2-A27** y **B2-B27** se prepararon de acuerdo con el mismo procedimiento. **A2-A27** son los diastereoisómeros menos polares (remítase a la Tabla A); **B2-27** son los diastereoisómeros más polares (remítase a la Tabla B).

Ejemplo A27: Síntesis de (3*E*)-1-[(4-fluorofenil)metil]-3-[(4-metil-5-oxo-2*H*-furan-2-il)oximetilen]-4,8*b*-dihidro-3*aH*-indeno[1,2-*b*]pirrol-2-ona **A27 y de (3*E*)-1-[(4-fluorofenil)metil]-3-[(4-metil-5-oxo-2*H*-furan-2-il)oximetilen]-4,8*b*-dihidro-3*aH*-indeno[1,2-*b*]pirrol-2-ona **B27****

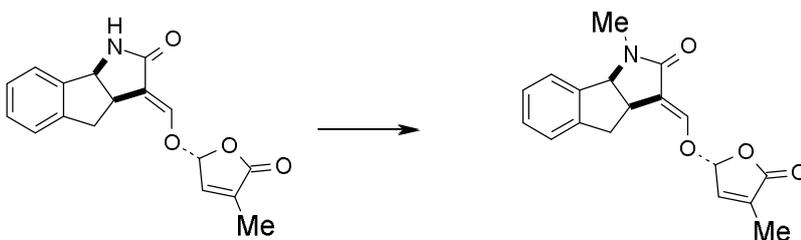


20 A una solución de (3*E*)-1-[(4-fluorofenil)metil]-3-(hidroximetilen)-4,8*b*-dihidro-3*aH*-indeno[1,2-*b*]pirrol-2-ona (60 mg, 0.1940 mmol) en diclorometano (10 mL), se añadieron 2-bromo-4-metil-2*H*-furan-5-ona (51 mg, 0.291 mmol) y base de Hunig (0.064 mL, 0.39 mmol). La solución se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente y se eliminó el disolvente al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash eluyendo con ciclohexano y acetato de etilo (1:4) para obtener el producto deseado como una mezcla de diastereoisómeros de la (3*E*)-1-[(4-fluorofenil)metil]-3-[(4-metil-5-oxo-2*H*-furan-2-il)oximetilen]-4,8*b*-dihidro-3*aH*-indeno[1,2-*b*]pirrol-2-ona: **A27** y **B27** (30 mg, 38%). LCMS (método A) t_R 1.85 min; ES: 406 ($M+H^+$).

25

Los compuestos **A28**, **B28**, **A29** y **B29** se prepararon de acuerdo con este procedimiento (Tabla A y B).

Ejemplo P3: Síntesis de 1-metil-(3*aR^*,8bS^*, 5'R^*)-3-[1-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-iloxi)met-(*E*)-iliden]-3,3a,4,8b-tetrahidro-1*H*-indeno[1,2-*b*]pirrol-2-ona*

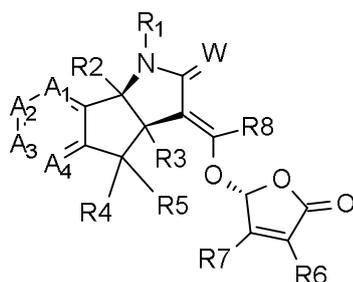


P3

30

5 A una solución del diastereoisómero (3*aR**,8*bS**, 5'*R*')-3-[1-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-iloxi)met-(*E*)-iliden]-3,3*a*,4,8*b*-tetrahidro-1*H*-indeno[1,2-*b*]pirrol-2-ona **P1** (23 mg, 0.077 mmol) en dimetilformamida (1 mL), se añadió hidruro de sodio (3.5 mg, 0.077 mmol) y a continuación yoduro de metilo (1 gota). La solución se agitó a 0 °C durante 2 h y a continuación a temperatura ambiente durante 24 h. La solución se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash eluyendo con ciclohexano-acetato de etilo (1/4). El residuo se lavó con pentano para obtener el diastereoisómero 1-metil-(3*aR**,8*bS**, 5'*R*')-3-[1-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-iloxi)met-(*E*)-iliden]-3,3*a*,4,8*b*-tetrahidro-1*H*-indeno[1,2-*b*]pirrol-2-ona **P3** (sólido blanco, 12 mg, 49%). C₁₈H₁₇NO₄; PM: 311.34; p.f. 130-135 °C; LCMS (método A) t_R 1.61 min; ES 312 (MH⁺), 353 (MH⁺+MeCN); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (1 H, d), 7.19 - 7.35 (5 H, m), 6.95 (1 H, t), 6.15 (1 H, s), 4.90 (1 H, d), 3.83 (1 H, m), 3.48 (1 H, dd), 3.01 (3 H, s), 2.98 (1 H, dd), 2.02 (3 H, s) ppm.

Tabla A: Compuestos de fórmula (I), diastereoisómero menos polar (R₂=R₃=R₅=R₇=R₈=H, R₆=Me, W=O)



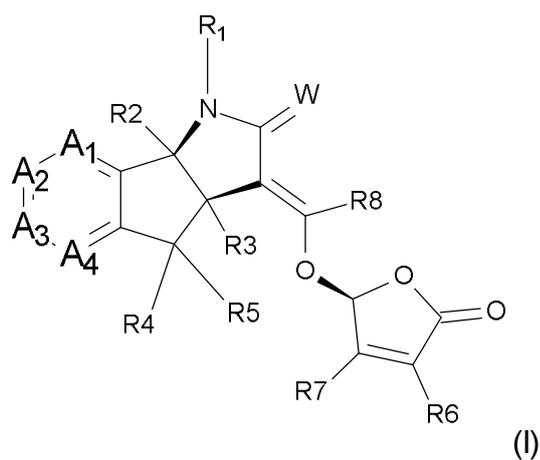
(I)

Ej.	R1	R4	A ₁	A ₂	A ₃	A ₄	LCMS	t _R	Masa
P1	H	H	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.52	298, M+H ⁺
P3	Me	H	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.61	312, M+H ⁺
A2	H	H	C-H	C-H	C-H	C-Br	E	0.85	417, M+MeCN+H ⁺
A3	H	H	C-H	C-Me	C-H	C-H	E	0.83	312, M+H ⁺
A4	H	H	C-H	C-H	C-OMe	C-H	E	0.78	328, M+H ⁺
A5	H	H	C-H	C-H	C-H	C-Me	E	0.82	312, M+H ⁺
A6	H	H	C-Br	C-H	C-H	C-H	E	0.83	376, M+H ⁺
A7	H	H	C-H	C-H	C-H	C-CF ₃	E	0.86	407, M+MeCN+H ⁺
A8	H	H	C-Me	C-H	C-H	C-H	E	0.83	312, M+H ⁺
A9	H	H	C-H	C-H	C-F	C-H	E	0.80	316, M+H ⁺
A10	H	H	C-H	C-H	C-Cl	C-H	E	0.85	332, M+H ⁺
A11	H	H	C-H	C-H	C-H	CN	E	0.72	364, M+MeCN+H ⁺
A12*	H	H	C-CN	C-H	C-H	C-H	E	0.72	323, M+H ⁺
A13	H	H	C- ⁿ Pr	C-H	C-H	C-H	E	0.94	340, M+H ⁺
A14	H	H	C-H	C-H	C-H	C- ⁿ Pr	E	0.92	340, M+H ⁺
A15*	Boc	H	C-H	C-H	C-H	C-H	B	1.91	420, M+Na ⁺
A16*	2-(5-cianopiridilo)	H	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.82	400, M+H ⁺
A17	fenilo	H	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.78	374, M+H ⁺

A18	4-Cl-fenilo	H	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.86	408, M+H ⁺
A19*	4-CF ₃ -fenilo	H	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.90	442, M+H ⁺
A20	4-OMe-fenilo	H	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.75	404, M+H ⁺
A21	CO ₂ Et	H	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.69	370, M+H ⁺
A22	Ac	H	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.69	340, M+H ⁺
A23	Boc	H	C-H	NO ₂	C-H	C-H	E	0.98	477, M+Cl ⁻
A24*	Boc	OAc	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.82	478, M+Na ⁺
A25*	Boc	F	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.78	438, M+Na ⁺
A26	2-tiazolilo	H	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.80	381, M+H ⁺
A27*	4-F-bencilo	H	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.85	406, M+H ⁺
A28*	CH ₂ CN	H	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.51	337, M+H ⁺
A29*	alilo	H	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.70	338, M+H ⁺

*mezcla de diastereoisómeros 1/1 con el compuesto B correspondiente.

Tabla B: Compuestos de fórmula (I), diastereoisómero más polar (R₂=R₃=R₅=R₇=R₈=H, R₆=Me, W=O)

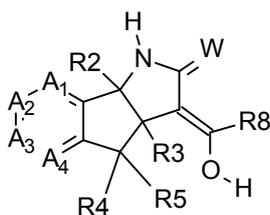


Ej.	R1	R4	A ₁	A ₂	A ₃	A ₄	LCMS	t _R	Masa
P2	H	H	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.52	298, M+H ⁺
B2	H	H	C-H	C-H	C-H	C-Br	E	0.84	374, M-H ⁺
B3	H	H	C-H	C-Me	C-H	C-H	E	0.83	312, M+H ⁺
B4	H	H	C-H	C-H	C-OMe	C-H	E	0.77	328, M+H ⁺
B5	H	H	C-H	C-H	C-H	C-Me	E	0.81	312, M+H ⁺
B6	H	H	C-Br	C-H	C-H	C-H	E	0.83	376, M+H ⁺
B7	H	H	C-H	C-H	C-H	C-CF ₃	E	0.85	407, M+MeCN+H ⁺
B8	H	H	C-Me	C-H	C-H	C-H	E	0.82	312, M+H ⁺
B9	H	H	C-H	C-H	C-F	C-H	E	0.79	316, M+H ⁺

B10	H	H	C-H	C-H	C-Cl	C-H	E	0.85	332, M+H ⁺
B11	H	H	C-H	C-H	C-H	C-CN	E	0.70	364, M+MeCN+H ⁺
B12*	H	H	C-CN	C-H	C-H	C-H	E	0.72	364, M+MeCN+H ⁺
B13	H	H	C- ⁿ Pr	C-H	C-H	C-H	E	0.94	340, M+H ⁺
B14	H	H	C-H	C-H	C-H	C- ⁿ Pr	E	0.90	340, M+H ⁺
B15*	Boc	H	C-H	C-H	C-H	C-H	B	1.91	420, M+Na ⁺
B16*	2-(5-cianopiridilo)	H	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.82	400, M+H ⁺
B17	fenilo	H	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.77	374, M+H ⁺
B18	4-Cl-fenilo	H	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.85	408, M+H ⁺
B19*	4-CF ₃ -fenilo	H	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.90	442, M+H ⁺
B20	4-OMe-fenilo	H	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.75	404, M+H ⁺
B21	CO ₂ Et	H	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.69	370, M+H ⁺
B22	Ac	H	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.69	340, M+H ⁺
B23	Boc	H	C-H	NO ₂	C-H	C-H	E	0.98	477, M+Cl-
B24*	Boc	OAc	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.82	478, M+Na ⁺
B25*	Boc	F	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.78	438, M+Na ⁺
B26	2-tiazolilo	H	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.80	381, M+H ⁺
B27*	4-F-bencilo	H	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.85	406, M+H ⁺
B28*	CH ₂ CN	H	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.51	337, M+H ⁺
B29*	alilo	H	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.70	338, M+H ⁺

*mezcla de diastereoisómeros 1/1 con el compuesto A correspondiente.

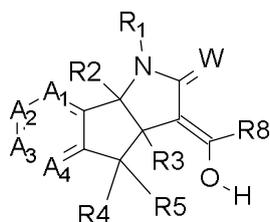
Tabla C: Compuestos de fórmula (IIb) (R₂=R₃=R₄=R₅=R₈=H, W=O)



(IIb)

Ej.	A ₁	A ₂	A ₃	A ₄	método de LCMS	t _R	Masa
C1	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.18	202, M+H ⁺
C2	C-H	C-H	C-H	C-Br	E	0.72	ES-; 280, M-H ⁺
C3	C-H	C-Me	C-H	C-H	E	0.70	216, M+H ⁺
C4	C-H	C-H	OMe	C-H	E	0.63	ES-; 230, M-H ⁺

C5	C-H	C-H	C-H	C-Me	E	0.68	216, M+H ⁺
C6	C-Br	C-H	C-H	C-H	E	0.70	278, M-H ⁺
C7	C-H	C-H	C-H	CN	E	0.57	ES-; 225, M-H ⁺
C8	C-CN	C-H	C-H	C-H	E	0.59	227, M+H ⁺
C9	C- ⁿ Pr	C-H	C-H	C-H	E	0.81	ES-; 242, M-H ⁺
C10	C-H	C-H	C-H	C- ⁿ Pr	E	0.80	244, M+H ⁺
C11	C-H	C-H	C-H	C-CF ₃	E	0.74	ES-; 268, M-H ⁺
C12	C-Me	C-H	C-H	C-H	E	0.68	216, M+H ⁺
C13	C-H	C-H	C-F	C-H	E	0.64	261, M+CH ₃ CN+H ⁺
C14	C-H	C-H	C-Cl	C-H	E	0.71	ES-; 234, M-H ⁺

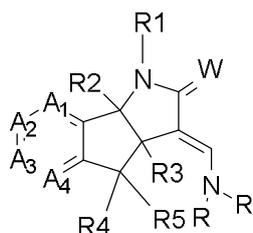
Tabla D: Compuestos de fórmula (IIa) (W=O, R₂=R₃=R₅=R₈=H)

(IIa)

Ej.	R1	R4	A ₁	A ₂	A ₃	A ₄	LCMS (método)	t _R	Masa
D1	Boc	H	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.72	302, M+H ⁺
D2	Boc	H	C-H	C-H	C-H	C-Br	E	0.98	ES-; 380, M-H ⁺
D3	Boc	H	C-H	C-Me	C-H	C-H	E	0.98	ES-; 314, M-H ⁺
D4	Boc	H	C-H	C-H	OMe	C-H	E	0.91	ES-; 330, M-H ⁺
D5	Boc	H	C-H	C-H	C-H	C-Me	E	0.97	ES-; 314, M-H ⁺
D6	Boc	H	C-Br	C-H	C-H	C-H	E	0.95	ES-; 378, M-H ⁺
D7	Boc	H	C-H	C-H	C-H	C-CN	E	0.86	ES-; 325, M-H ⁺
D8	Boc	H	C-CN	C-H	C-H	C-H	E	0.84	ES-; 325, M-H ⁺
D9	Boc	H	C- ⁿ Pr	C-H	C-H	C-H	E	1.08	ES-; 342, M-H ⁺
D10	Boc	H	C-H	C-H	C-H	C-alilo	E	1.02	ES-; 340, M-H ⁺
D11	Boc	H	C-H	C-H	C-H	C- ⁿ Pr	E	1.06	ES-; 342, M-H ⁺
D12	CO ₂ Et	H	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.53	ES-; 272, M-H ⁺
D13	CH ₂ CN	H	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.37	ES-; 239, M-H ⁺
D14	alilo	H	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.50	ES-; 240, M-H ⁺

D15	2-tiazolilo	H	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.59	ES-; 283, M-H ⁺
D16	2-(5-cianopiridilo)	H	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.65	ES-; 302, M-H ⁺
D17	fenilo	H	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.59	ES+; 278, M+H ⁺
D18	4-Cl-fenilo	H	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.70	ES+; 312, M+H ⁺
D19	4-CF ₃ -fenilo	H	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.77	ES+; 346, M+H ⁺
D20	4-OMe-fenilo	H	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.59	ES-; 306, M-H ⁺
D21	4-F-Bn	H	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.69	ES-; 308, M-H ⁺
D22	Ac	H	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.49	ES-; 242, M-H ⁺
D23	Boc	H	C-H	C-NO ₂	C-H	C-H	E	1.69	ES-; 345, M-H ⁺
D24	Boc	F	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.65	ES-; 318, M-H ⁺
D25	Boc	OAc	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.68	ES-; 358, M-H ⁺

Tabla E: Compuestos de fórmula (IV) (W=O, R1= Boc, R2=R3=R4=R5=H, R=Me)

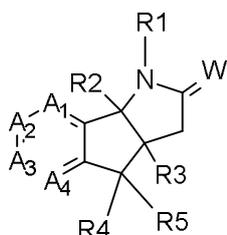


IV

Ej.	R ₄	A ₁	A ₂	A ₃	A ₄	LCMS (método)	Retención (min)	Masa
E1	H	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.78	329, M+H ⁺
E2	H	C-H	C-Me	C-H	C-H	E	1.02	343, M+H ⁺
E3	H	C-H	C-H	C-OMe	C-H	E	0.95	359, M+H ⁺
E4	H	C-H	C-H	C-H	C-Me	E	1.00	365, M+Na ⁺
E5	H	C-H	C-H	C-H	C-CF ₃	E	1.05	397, M+H ⁺
E6	H	Me	C-H	C-H	C-H	E	1.00	343, M+H ⁺
E7	H	C-H	C-H	C-F	C-H	E	0.96	369, M+Na ⁺
E8	H	C-H	C-H	C-Cl	C-H	E	1.03	363, M+H ⁺
E9	H	C-H	C-H	C-H	C-Br	E	1.02	308/310, M-Boc+H ⁺
E10	H	C-Br	C-H	C-H	C-H	E	0.97	837, 2M+Na ⁺
E11	H	C-H	C-H	C-H	C-CN	E	0.90	354, M+H ⁺
E12	H	C-CN	C-H	C-H	C-H	E	0.86	376, M+Na ⁺

E13	H	C- ⁿ Pr	C-H	C-H	C-H	E	1.11	371, M+H ⁺
E14	H	C-H	C-H	C-H	C-alilo	E	1.05	369, M+H ⁺
E15	OAc	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.68	773, 2M+Na ⁺

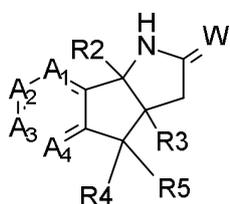
Tabla F: Compuestos de fórmula (III) (R2=R3=R5=H, W=O)



(III)

Ej.	R1	R4	A ₁	A ₂	A ₃	A ₄	LCMS (método)	t _R	Masa
F1	Boc	H	C-H	C-H	C-H	C-H	B	1.74	296, M+Na ⁺
F2	Boc	H	C-H	C-Me	C-H	C-H	E	1.01	597, 2M+H ⁺
F3	Boc	H	C-H	C-H	C-OMe	C-H	E	0.94	629, 2M+Na ⁺
F4	Boc	H	C-H	C-H	C-H	C-Me	E	0.99	351, M+MeCN+Na ⁺
F5	Boc	H	C-H	C-H	C-H	C-CF ₃	E	1.04	405, M+MeCN+Na ⁺
F6	Boc	H	C-Me	C-H	C-H	C-H	E	1.01	351, M+MeCN+Na ⁺
F7	Boc	H	C-H	C-H	C-F	C-H	E	0.95	605, 2M + Na ⁺
F8	Boc	H	C-H	C-H	C-Cl	C-H	E	1.01	371, M+MeCN+Na ⁺
F9	Boc	H	C-H	C-H	C-H	C-Br	E	1.02	725/727, 2M+Na ⁺
F10	Boc	H	C-Br	C-H	C-H	C-H	E	0.97	727, 2M+Na ⁺
F11	Boc	H	C-H	C-H	C-H	CN	E	0.87	619, 2M+Na ⁺
F12	Boc	H	C-CN	C-H	C-H	C-H	E	0.85	619, 2M+Na ⁺
F13	Boc	H	C-H	C-H	C-H	C-alilo	E	1.06	377, M+MeCN+Na ⁺
F14	Boc	H	C-alilo	C-H	C-H	C-H	E	1.06	377, M+MeCN+Na ⁺
F15	Boc	H	C- ⁿ Pr	C-H	C-H	C-H	E	1.14	338, M+Na ⁺
F16	4-Cl-Ph	H	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.73	284, M+H ⁺
F17	4-OMe-Ph	H	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.60	280, M+H ⁺
F18	4-CF ₃ -Ph	H	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.80	318, M+H ⁺
F19	Ph	H	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.60	250, M+H ⁺
F20	2-(5-CN-piridilo)	H	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.68	276, M+H ⁺

F21	2-tiazolilo	H	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.66	257, M+H ⁺
F22	alilo	H	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.51	214, M+H ⁺
F23	4-F-bencilo	H	C-H	C-H	C-H	C-H	A	0.92	282, M+H ⁺
F24	CNCH ₂	H	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.33	213, M+H ⁺
F25	CO ₂ Et	H	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.52	246, M+H ⁺
F27	Boc	OH	C-H	C-H	C-H	C-H	E	0.78	601, 2M+Na ⁺
F28	Boc	F	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.65	605, 2M+Na ⁺
F29	Boc	OAc	C-H	C-H	C-H	C-H	E	0.90	685, 2M+Na ⁺
F30	Boc	H	C-H	C-NO ₂	C-H	C-H	E	1.65	319, M+H ⁺

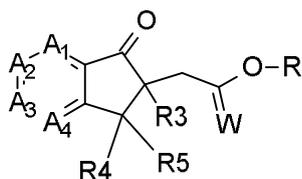
Tabla G: Compuestos de fórmula (IIIa) (R₂=R₃=R₄=R₅=H, W=O)

(IIIa)

Ej.	A ₁	A ₂	A ₃	A ₄	LCMS (método)	Retención (min)	Masa
G1	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.17	174, M+H ⁺
G2	C-H	C-H	C-F	C-H	E	0.64	192, M+H ⁺
G3	C-H	C-Me	C-H	C-H	E	0.69	188, M+H ⁺
G4	C-H	C-H	C-OMe	C-H	E	0.71	204, M+H ⁺
G5	C-H	C-H	C-H	C-Me	E	0.70	188, M+H ⁺
G6	C-H	C-H	C-H	C-CF ₃	E	0.76	242, M+H ⁺
G7	C-Me	C-H	C-H	C-H	E	0.69	188, M+H ⁺
G8	C-H	C-H	C-Cl	C-H	E	0.71	208, M+H ⁺
G9	C-H	C-H	C-H	C-Br	A	1.43	252/254 M+H ⁺
G10	C-Br	C-H	C-H	C-H	E	0.69	252/254 M+H ⁺

5

Tabla H: Compuestos de fórmula (VI) (R₃=R₄=R₅=H, W=O)



(VI)

Ej.	R	A ₁	A ₂	A ₃	A ₄	LCMS (método y columna)	t _R	Masa
H1	Me	C-H	C-H	C-H	C-H	A	1.40	205 M+H ⁺
H2	Me	C-H	C-H	C-F	C-H	C (Gemini NX C18, 50 x 4.6 mm, 5 um, 110 Angström)	5.51	223 M+H ⁺
H3	Et	C-H	C-Me	C-H	C-H	D	3.28	241 M+Na ⁺
H4	Et	C-H	C-H	C-OMe	C-H	D	2.95	257 M+Na ⁺
H5	Et	C-H	C-H	C-H	C-Me	D	3.20	241 M+Na ⁺
H6	Me	C-H	C-H	C-H	C-CF ₃	C (Reprosil C18, 50 x 4.6 mm, 5um, 100 Angström)	3.71	273 M+H ⁺
H7	Me	C-Me	C-H	C-H	C-H	C (Zorbax Ext C18, 5 um, 110 Angström, 50 x 4.6 mm)	4.02	219 M+H ⁺
H8	Me	C-H	C-H	C-Cl	C-H	C (Xbridge C18, 50 x 4.6 mm, 5 um, 110 Angström)	4.84	239 M+H ⁺
H9	Et	C-H	C-H	C-H	C-Br	A	1.11	297/299 M+H ⁺
H10	Et	C-Br	C-H	C-H	C-H	E	0.90	297/299 M+H ⁺

Ejemplos biológicos

- 5 El efecto de los compuestos de fórmula (I) sobre la germinación de semillas de *Orobancha cumana* Wallr. se evaluó en papel de filtro de fibra de vidrio (GFFP) en placas de Petri. Las semillas se acondicionaron previamente con la humedad y la temperatura adecuada para que fueran sensibles a los estimulantes de la germinación químicos específicos.
- Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO (10 000 mg L⁻¹) y se conservaron a temperatura ambiente en desecadores con desecantes. Las soluciones patrón se disolvieron con agua desionizada hasta la concentración de ensayo final adecuada.
- 10 Se recogieron semillas de *O. cumana* de raza 'F' en campos de girasoles en Manzanilla (Sevilla, España) en 2006 (lote de semillas IN146) y 2008 (lote de semillas IN153), y se almacenaron a temperatura ambiente. Para separar las semillas de los residuos orgánicos pesados, se aplicó una técnica de flotación en sacarosa modificada como la descrita por Hartman & Tanimonure (*Plant Disease* (1991), 75, pág. 494). Las semillas se introdujeron en un embudo de separación y se agitaron con agua. Cuando las semillas flotaron a la superficie, se retiró la fracción acuosa que contenía los
- 15 residuos pesados. Las semillas se volvieron a suspender en solución de sacarosa 2.5 M (gravedad específica de 1.20) y se dejó que los residuos pesados sedimentaran durante 60 min. Tras eliminar los residuos, las semillas se desinfectaron en solución de hipoclorito sódico al 1% y un 0.025% (v/v) de Tween 20 durante 2 min. Las semillas se decantaron sobre dos capas de muselina, se lavaron con agua desionizada esterilizada y se volvieron a suspender en agua desionizada esterilizada. Se esparcieron 2 mL de la suspensión seminal, que contenía aproximadamente 150-400 semillas,
- 20 uniformemente sobre dos capas de disco de papel de filtro de fibra de vidrio esterilizado (Ø 9 mm) en placas de Petri (Ø 9 cm). Tras humedecer los discos con 3 mL de agua desionizada esterilizada, se sellaron las placas de Petri con parafilm. Las semillas se incubaron durante 10 días a 20 °C en la oscuridad para acondicionar las semillas. El disco superior con semillas acondicionadas se secó brevemente, se transfirió a una placa de Petri revestida con un disco de

- 5 GFFP seco y se humedeció con 6 mL de la solución de ensayo adecuada. Los compuestos de fórmula (I) se evaluaron en concentraciones de 0.001, 0.01 y 0.1 mg L⁻¹. El análogo de estrigolactonas GR24 (comercializado como una mezcla de isómeros) se incluyó como control positivo y un 0.001% de DMSO como control negativo. Todos los tratamientos se evaluaron por quintuplicado. Las semillas se volvieron a incubar a 20 °C en la oscuridad y se inspeccionaron para determinar su germinación 10 días después. Las radículas de las semillas germinadas se tiñeron durante 5 min con colorante azul (MIGROS, Suiza) en ácido acético al 5% de acuerdo con Long *et al.* (*Seed Science Research* (2008), 18, pág. 125). Tras la tinción, las semillas se escanearon utilizando un escáner plano con una resolución óptica de 1200 dpi (PULSTEK, OpticPro ST28) o se fotografiaron con una cámara digital SLR (Canon EOS 5D) soportada en un trípode. Se evaluó la germinación de 100 semillas para cada tratamiento replicado en imágenes digitales. Se consideró que las semillas habían germinado cuando la radícula sobresalía de la cubierta seminal. Se utilizó el paquete de software estadístico SAS versión 9.1 para el análisis de la varianza (procedimiento GLM) y para comparaciones múltiples de las medias de los tratamientos (prueba t de Sidak) basándose en el porcentaje de arcoseno transformado de los datos de germinación. Los resultados de los ensayos de germinación de las semillas de *Orobanche* se muestran en las Tablas 3-8.
- 10
- 15 Los resultados muestran que todos los compuestos evaluados presentaron un efecto inductor de la germinación en comparación con el control no tratado.

Tabla 3: Efecto de los compuestos de fórmula (I) sobre la germinación de semillas de *Orobanche cumana* acondicionadas previamente de la raza F del lote de semillas IN146.

Compuesto	Concentración (mg L ⁻¹)	Germinación (%)*	
Ninguno (Control, 0.001% de DMSO)	0	0	e
P1	0.001	70.5	a b
	0.01	83.7	a
	0.1	83.1	a
P3	0.001	68	a b c
	0.01	82.4	a
	0.1	84	a
GR24	0.001	25.9	d
	0.01	44.9	d c
	0.1	59.8	b c

* Media; N = 5 x 100 semillas; se muestran los datos retransformados.

- 20 Las medias con la misma letra no son significativamente diferentes, $P \leq 0.05$.

Tabla 4: Germinación (%) de semillas de *Orobanche cumana* acondicionadas previamente del lote IN146, raza F, tratadas con compuestos de fórmula (I) en diferentes concentraciones.

Compuesto	%# de germinación para una concentración de					
	0.1 mg L ⁻¹		0.01 mg L ⁻¹		0.001 mg L ⁻¹	
A5	85.5	ab	90	a	74.5	abc
A6	27.8	bcde	59.2	abcd	22.3	cde
A10	85.1	ab	84.0	ab	81.3	abc
A12*	32	bcde	4.2	e	0	e
A13	21.5	cde	64.5	abcd	14.3	de

*mezcla de diastereoisómeros 1/1 con el compuesto B correspondiente.

Media; N = 5 x 100 semillas; se muestran los datos retransformados.

- 25 Las medias con la misma letra no son significativamente diferentes, $P \leq 0.05$.

Las medias con la letra 'e' no son significativamente diferentes del control acuoso (0.001% de DMSO), que muestra un 0% de germinación.

Tabla 5: Germinación (%) de semillas de *Orobancha cumana* acondicionadas previamente del lote IN146, raza F, tratadas con compuestos de fórmula (I) en diferentes concentraciones.

Compuesto	% [#] de germinación para una concentración de					
	0.1 mg L ⁻¹		0.01 mg L ⁻¹		0.001 mg L ⁻¹	
A2	83.2	ab	82	ab	76.9	abc
A11	85.5	ab	88.4	ab	86.3	ab
A14	86.2	ab	91.5	a	85.3	ab
A15*	25	d	12.4	de	0	e
GR-24	45.9	bcd	33.3	cd	21.2	de

5 *mezcla de diastereoisómeros 1/1 con el compuesto B correspondiente.

[#] Media; N = 5 x 100 semillas; se muestran los datos retransformados.

Las medias con la misma letra no son significativamente diferentes, $P \leq 0.05$.

Las medias con la letra 'e' no son significativamente diferentes del control acuoso (0.001% de DMSO), que muestra un 0% de germinación.

10 **Tabla 6:** Germinación (%) de semillas de *Orobancha cumana* acondicionadas previamente del lote IN146, raza F, tratadas con compuestos de fórmula (I) en diferentes concentraciones.

Compuesto	% [#] de germinación para una concentración de					
	0.1 mg L ⁻¹		0.01 mg L ⁻¹		0.001 mg L ⁻¹	
A7	91.1	ab	93.5	a	87.5	ab
A8	69.9	bc	84.4	abc	72.9	bc
A9	71.5	bc	85.2	abc	90.2	ab
GR-24	86.6	ab	61.4	c	17.5	d

[#] Media; N = 5 x 100 semillas; se muestran los datos retransformados.

Las medias con la misma letra no son significativamente diferentes, $P \leq 0.05$.

Las medias con la letra 'e' no son significativamente diferentes del control acuoso (0.001% de DMSO), que muestra un 0% de germinación.

15

Tabla 7: Germinación (%) de semillas de *Orobancha cumana* acondicionadas previamente del lote IN153, raza F, tratadas con compuestos de fórmula (I) en diferentes concentraciones.

Compuesto	% [#] de germinación para una concentración de					
	0.1 mg L ⁻¹		0.01 mg L ⁻¹		0.001 mg L ⁻¹	
A1	97.5	a	95.2	ab	98.1	a
A3	98.0	a	98.5	a	96.4	ab
A4	99.0	a	95.8	ab	98.9	a
A17	99.4	a	98.9	a	99.2	a
A18	99.1	a	99.1	a	89.8	ab
A20	89.3	ab	14.4	c	2.0	c

ES 2 524 422 T3

A23	98.0	a	98.9	a	63.2	b
A25*	86.3	ab	14.3	c	1.2	c
GR-24	96.2	ab	97.2	a	89.5	ab

*mezcla de diastereoisómeros 1/1 con el compuesto B correspondiente.

Media; N = 5 x 100 semillas; se muestran los datos retransformados.

Las medias con la misma letra no son significativamente diferentes, $P \leq 0.05$.

5 Las medias con la letra 'd' no son significativamente diferentes del control acuoso (0.001% de DMSO), que muestra un 0% de germinación.

Tabla 8: Germinación (%) de semillas de *Orobancha cumana* acondicionadas previamente del lote IN153, raza F, tratadas con compuestos de fórmula (I) en diferentes concentraciones.

Compuesto	%# de germinación para una concentración de					
	0.1 mg L ⁻¹		0.01 mg L ⁻¹		0.001 mg L ⁻¹	
A1	95.5	ab	94.6	abc	95.7	ab
A16*	88.2	abc	60.6	cde	7.8	fg
A19*	96.4	a	92.2	abc	71.5	abcde
A21	96.7	a	93.4	abc	83.7	abcde
A22	95.7	ab	95.3	ab	87.6	abc
A24*	96.8	a	86.4	abcd	44.8	def
A26	93.9	abc	95.4	ab	93.9	abc
A27*	80.1	abcde	63.3	abcde	7.7	fg
A28*	96.3	ab	89.2	abc	42.4	ef
A29*	94.0	abc	94.5	abc	90.3	abc
GR-24	97.0	a	94.1	abc	84.1	abcde

*mezcla de diastereoisómeros 1/1 con el compuesto B correspondiente.

Media; N = 5 x 100 semillas; se muestran los datos retransformados.

10 Las medias con la misma letra no son significativamente diferentes, $P \leq 0.05$.

Las medias con la letra 'g' no son significativamente diferentes del control acuoso (0.001% de DMSO), que muestra un 0.3% de germinación.

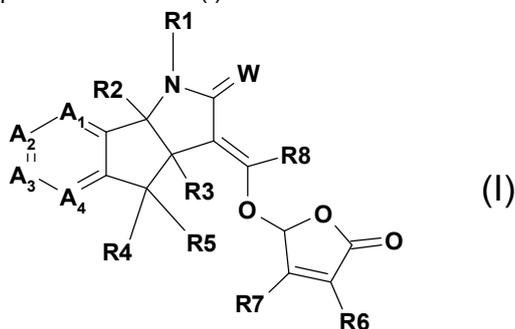
4. Una composición reguladora del crecimiento vegetal o potenciadora de la germinación de semillas, que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un adyuvante de formulación agrícolamente aceptable.

5 5. Un método para regular el crecimiento de las plantas en un emplazamiento, donde el método comprende aplicar al emplazamiento una cantidad reguladora del crecimiento vegetal de una composición de acuerdo con la reivindicación 4.

6. Un método para potenciar la germinación de semillas que comprende aplicar a las semillas, o a un emplazamiento que contiene las semillas, una cantidad potenciadora de la germinación de semillas de una composición de acuerdo con la reivindicación 4.

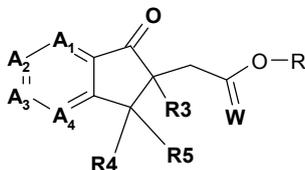
7. Un método para controlar las malezas que comprende aplicar al emplazamiento que contiene las semillas de las malezas una cantidad potenciadora de la germinación de semillas de una composición de acuerdo con la reivindicación 4, permitir que las semillas germinen y a continuación aplicar al emplazamiento un herbicida posemgerencia.

8. Un método para preparar un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1,



que comprende los pasos de:

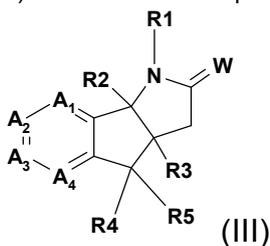
a) tratar un compuesto de fórmula (VI)



(VI)

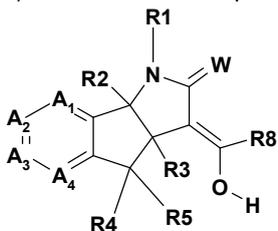
con un derivado de tipo amina y a continuación llevar a cabo una reducción para obtener un compuesto de fórmula (III);

b) tratar el compuesto de fórmula (III)

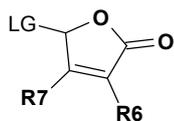


con un derivado de tipo éster fórmico en condiciones básicas para formar un compuesto de fórmula (II); y

c) tratar el compuesto de fórmula (II)

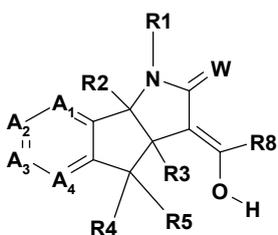


con un derivado de tipo 5H-furanona



donde LG es un grupo saliente, en condiciones básicas.

9. Un compuesto de fórmula (II)



(II)

5 donde

W es O o S;

R2 y R3 son independientemente hidrógeno o alquilo C1-C3;

R4 y R5 son independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo C1-C3, haloalquilo C1-C3, alcoxi C1-C3, hidroxilo, -OC(O)R9, amina, *N*-(alquil C1-C3)amina o *N,N*-di(alquil C1-C3)amina;

10 R9 es hidrógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6 o haloalquilo C1-C6;

R8 es hidrógeno, nitro, ciano, alquilo C1-C6 o haloalquilo C1-C6;

15 R1 es hidrógeno, alcoxi C1-C6, hidroxilo, amina, *N*-(alquil C1-C6)amina, *N,N*-di(alquil C1-C6)amina, alquilo C1-C6 sustituido o no con de uno a cinco R10, (alquil C1-C8)carbonilo, (alcoxi C1-C8)carbonilo, arilo, arilo sustituido con de uno a cinco R10, heteroarilo, heteroarilo sustituido con de uno a cinco R10, heterociclilo, heterociclilo sustituido con de uno a cinco R10, bencilo o bencilo sustituido con de uno a cinco R10;

R10 es hidrógeno, ciano, nitro, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalquilo C1-C6, alquenilo C2-C6 o alquinilo C2-C6;

A₁, A₂, A₃ y A₄ son, cada uno independientemente, C-X o nitrógeno, donde cada X puede ser igual o diferente, y siempre que no más de dos de los grupos A₁, A₂, A₃ y A₄ sean nitrógeno; y

20 X es hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxialquilo C1-C3, -OC(O)R9, alcoxi C1-C6, alquilo C1-C6 o haloalquilo C1-C6, nitro, amina, *N*-(alquil C1-C6)amina, *N,N*-di(alquil C1-C6)amina o NHC(O)R9;

o sus sales o *N*-óxidos.

10. El uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 como regulador del crecimiento vegetal o potenciador de la germinación de semillas.