

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 650 393**

51 Int. Cl.:

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 407/12 (2006.01)

A01N 43/38 (2006.01)

A01N 43/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.05.2013 PCT/EP2013/059458**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.11.2013 WO13171092**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.05.2013 E 13720425 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.08.2017 EP 2850080**

54 Título: **Compuestos reguladores del crecimiento vegetal**

30 Prioridad:

14.05.2012 GB 201208561
11.06.2012 GB 201210394

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.01.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

VILLEDIEU-PERCHERON, EMMANUELLE;
ZURWERRA, DIDIER;
LACHIA, MATHILDE DENISE;
DE MESMAEKER, ALAIN;
WOLF, HANNO CHRISTIAN;
JUNG, PIERRE JOSEPH MARCEL;
LANFERMEIJER, FRANCISCUS;
VAN DEN WIJNGAARD, PAUL y
SCREPANTI, CLAUDIO

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 650 393 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

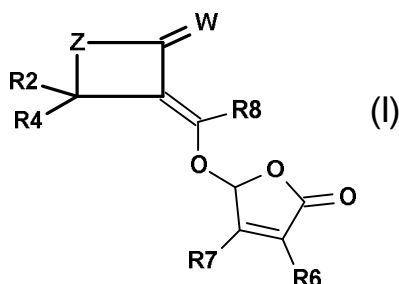
Compuestos reguladores del crecimiento vegetal

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.

Los derivados de estrigolactonas son fitohormonas con propiedades de regulación del crecimiento vegetal y germinación de semillas; y han sido descritos, por ejemplo, en WO2009/138655, WO2010/125065, WO05/077177, WO06/098626, WO11/125714 *Annual Review of Phytopathology* (2010), 48, págs. 93-117 y Johnsson *et al.* (*Journal of the Chemical Society* 1981, págs. 1734-1743). 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 *Orobanche*. En la técnica hay constancia de que el análisis para determinar la germinación de semillas de *Orobanche* es una prueba útil para identificar análogos de estrigolactonas (por ejemplo, remítase a *Plant and Cell Physiology* (2010), 51(7) pág. 1095; y *Organic & Biomolecular Chemistry* (2009), 7(17), pág. 3413).

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

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



donde

W es O o S;

Z es NR₁, C(R₃R₅)NR₁, C(R₁₁R₁₂)C(R₃R₅)NR₁, C(R₁₃R₁₄)C(R₁₁R₁₂)C(R₃R₅)NR₁, siempre que NR₁ esté siempre en alfa respecto al grupo C=W;

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

R₂, R₃, R₄, R₅, R₁₁, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ se seleccionan independientemente del grupo constituido por:

(i) Un enlace, hidrógeno, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de uno a cinco R₁₀, (alcoxi C₁-C₆)carbonilo, arilo opcionalmente sustituido con de uno a cinco R₁₀, heteroarilo opcionalmente sustituido con de uno a cinco R₁₀, un heterociclilo o cicloalquilo de 3 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con R₁₀;

y

(ii) R₂ y R₄, R₃ y R₅, R₁₁ y R₁₂, y/o R₁₃ y R₁₄ forman un grupo oxo;

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

R₈ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de uno a cinco R₁₀, halógeno, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, N-(alquil C₁-C₆)amina, N,N-di-(alquil C₁-C₆)amina, haloalquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆ o haloalquilsulfonilo C₁-C₆;

R₁₀ es hidroxilo, acetiloxo, ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, N-(alquil C₁-C₆)amina, N,N-di-(alquil C₁-C₆)amina, haloalquilsulfinilo C₁-C₈, alquilsulfonilo C₁-C₈ o haloalquilsulfonilo C₁-C₈;

o sus sales o N-óxidos.

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

ES 2 650 393 T3

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, alcoxycarbonilo, 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.

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.

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.

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.

A menos que se indique lo contrario, cicloalquilo puede ser mono- o bicíclico, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁-C₆ y contiene preferentemente de 3 a 7 átomos de carbono, más preferentemente de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, 1-metilciclopropilo, 2-metilciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

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.

El término "heterociclilo" se define de modo que incluya heteroarilo, análogos saturados y además sus análogos insaturados o parcialmente insaturados tales como 4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofenilo, 9*H*-fluorenilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo-1,4-dioxepinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, piperidinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo, 4,5-dihidroisoxazolilo, tetrahydrofuranilo y morfolinilo. Además, el término "heterociclilo" se define de modo que incluya "heterocicloalquilo" definido como un anillo mono- o policíclico no aromático que comprende átomos de carbono e hidrógeno y al menos un heteroátomo, preferentemente, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, tal como oxirano o tietano.

Los valores preferidos de W, Z, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R10, R11, R12, R13 y R14 son, en cualquier combinación, los que se exponen a continuación:

W es preferentemente oxígeno.

Z es preferentemente NR1, C(R3R5)NR1 o C(R11R12)C(R3R5)NR1, siempre que NR1 esté siempre en alfa respecto al grupo C=W; más preferentemente, Z es C(R3R5)NR1.

R1 se selecciona preferentemente del grupo constituido por hidrógeno, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de uno a cinco R10, (alquil C₁-C₈)carbonilo, (alcoxi C₁-C₈)carbonilo, arilo opcionalmente sustituido con de uno a cinco R10, heteroarilo opcionalmente sustituido con de uno a cinco R10, y bencilo opcionalmente sustituido con de uno a cinco R10. Más preferentemente, R1 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de uno a cinco R10, (alquil C₁-C₈)carbonilo, (alcoxi C₁-C₈)carbonilo, arilo opcionalmente sustituido con de uno a cinco R10 y bencilo opcionalmente sustituido con de uno a cinco R10. Más preferentemente, R1 es hidrógeno, metilo, etilo, fenilo, bencilo, acetato, *tert*-butoxicarbonilo o metoxicarbonilo. En una realización, R1 es hidrógeno o *tert*-butoxicarbonilo.

Preferentemente, R2, R3, R4, R5, R11, R12, R13 o R14 se seleccionan independientemente del grupo constituido por:

(i) Un enlace, hidrógeno, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de uno a cinco R10, (alcoxi C₁-C₈)carbonilo, arilo opcionalmente sustituido con de uno a cinco R10, heteroarilo opcionalmente sustituido con de uno a cinco R10, o heterociclilo o cicloalquilo de 3 a 7 miembros saturado o parcialmente

insaturado opcionalmente sustituido con R10. Más preferentemente, R2, R3, R4, R5, R11, R12, R13 o R14 son independientemente hidrógeno, metilo, etilo, fenilo;

y

(ii) R2 y R4, R3 y R5, R11 y R12, y/o R13 y R14 forman un grupo oxo.

5 Más preferentemente, R2, R3, R4, R5, R11, R12, R13 o R14 se seleccionan independientemente del grupo constituido por:

(i) hidrógeno, metilo, etilo, fenilo;

y

(ii) R2 y R4, y/o R3 y R5 forman un grupo oxo.

10 R6 es preferentemente hidrógeno, metilo o etilo; más preferentemente, R6 es metilo.

R7 es preferentemente hidrógeno, metilo, metoxi, cloro o etilo; más preferentemente, R7 es hidrógeno.

R8 es preferentemente hidrógeno, metilo o etilo; más preferentemente, R8 es hidrógeno.

15 R10 se selecciona preferentemente del grupo constituido por hidroxilo, ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆; más preferentemente, R10 es ciano, nitro, cloro, bromo, flúor, metilo, metoxi o trifluorometilo.

En una realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) donde:

Z es NR1, C(R3R5)NR1, C(R11R12)C(R3R5)NR1 o C(R13R14)C(R11R12)C(R3R5)NR1, siempre que NR1 esté siempre en alfa respecto al grupo C=W;

W es oxígeno;

20 R1 es hidrógeno, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de uno a cinco R10, (alquil C₁-C₈)carbonilo, (alcoxi C₁-C₈)carbonilo, arilo opcionalmente sustituido con de uno a cinco R10, heteroarilo opcionalmente sustituido con de uno a cinco R10, o bencilo opcionalmente sustituido con de uno a cinco R10;

R2, R3, R4, R5, R11, R12, R13 o R14 se seleccionan independientemente del grupo constituido por:

25 (i) hidrógeno, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de uno a cinco R10, (alcoxi C₁-C₆)carbonilo, arilo opcionalmente sustituido con de uno a cinco R10, heteroarilo opcionalmente sustituido con de uno a cinco R10, o heterociclo o cicloalquilo de 3 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con R10;

y

(ii) R2 y R4, R3 y R5 forman un grupo oxo;

30 R6 es hidrógeno, metilo o etilo;

R7 es hidrógeno, metilo, metoxi, cloro o etilo;

R8 es hidrógeno, metilo o etilo; y

R10 es hidroxilo, ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆.

En otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) donde:

35 Z es NR1, C(R3R5)NR1, C(R11R12)C(R3R5)NR1 o C(R13R14)C(R11R12)C(R3R5)NR1, siempre que NR1 esté siempre en alfa respecto al grupo C=W;

W es oxígeno;

R1 es hidrógeno, metilo, etilo, fenilo, bencilo, acetato, *tert*-butoxicarbonilo o metoxicarbonilo;

R2, R3, R4, R5, R11, R12, R13 o R14 se seleccionan independientemente del grupo constituido por:

40 (i) hidrógeno, metilo, etilo, fenilo;

y

(ii) R2 y R4, y/o R3 y R5 forman un grupo oxo;

R6 es metilo;

R7 es hidrógeno;

45 R8 es hidrógeno; y

R10 es ciano, nitro, cloro, bromo, flúor, metilo, metoxi o trifluorometilo.

En otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) donde:

Z es C(R3R5)NR1 o C(R11R12)C(R3R5)NR1, siempre que NR1 esté siempre en alfa respecto al grupo C=W;

W es oxígeno;

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

R2, R3, R4, R5, R11 o R12 se seleccionan independientemente del grupo constituido por:

- 10 (i) hidrógeno, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de uno a cinco R10, (alcoxi C₁-C₆)carbonilo, arilo opcionalmente sustituido con de uno a cinco R10, heteroarilo opcionalmente sustituido con de uno a cinco R10, o heterociclilo o cicloalquilo de 3 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con R10;

- 15 y
(ii) R2 y R4, R3 y R5, R11 y R12 forman un grupo oxo;

R6 es hidrógeno, metilo o etilo;

R7 es hidrógeno, metilo, metoxi, cloro o etilo;

R8 es hidrógeno, metilo o etilo; y

R10 es hidroxilo, ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆.

- 20 En otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) donde:

Z es C(R3R5)NR1 o C(R11R12)C(R3R5)NR1, siempre que NR1 esté siempre en alfa respecto al grupo C=W;

W es oxígeno;

R1 es hidrógeno, metilo, etilo, fenilo, bencilo, acetato, *tert*-butoxicarbonilo o metoxicarbonilo;

R2, R3, R4, R5, R11 o R12 se seleccionan independientemente del grupo constituido por:

- 25 (i) hidrógeno, metilo, etilo, fenilo;
y
(ii) R2 y R4, y/o R3 y R5 forman un grupo oxo;

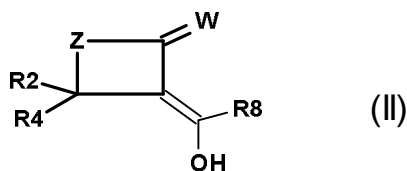
R6 es metilo;

R7 es hidrógeno;

- 30 R8 es hidrógeno; y

R10 es ciano, nitro, cloro, bromo, flúor, metilo, metoxi o trifluorometilo.

Se puede mencionar un compuesto de Fórmula (II)



donde

- 35 W es O o S;

Z es NR1, C(R3R5)NR1, C(R11R12)C(R3R5)NR1, C(R13R14)C(R11R12)C(R3R5)NR1, siempre que NR1 esté siempre en alfa respecto al grupo C=W;

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, haloalcoxi C₁-C₆, (alquil C₁-C₈)carbonilo, (alcoxi C₁-C₈)carbonilo,

alquilsulfonilo C₁-C₈, alquilsulfinilo C₁-C₆, arilo opcionalmente sustituido con de uno a cinco R10, heteroarilo opcionalmente sustituido con de uno a cinco R10, heterocicilo opcionalmente sustituido con de uno a cinco R10, o bencilo opcionalmente sustituido con de uno a cinco R10;

R2, R3, R4, R5, R11, R12, R13 y R14 se seleccionan independientemente del grupo constituido por:

- 5 (i) Un enlace, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, formilo, formiloxo, formilamino, acetiloxo, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de uno a cinco R10, (alquil C₁-C₆)carbonilo, (alcoxi C₁-C₆)carbonilo, hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, *N*-(alquil C₁-C₆)amina, *N,N*-di-(alquil C₁-C₆)amina, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, haloalquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, haloalquilsulfonilo C₁-C₆, arilo opcionalmente sustituido con de uno a cinco R10, heteroarilo opcionalmente sustituido con de uno a cinco R10, vinilo opcionalmente sustituido con de uno a tres R9, etinilo opcionalmente sustituido con un R9, un heterocicilo o cicloalquilo de 3 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con R10; Dos grupos cualesquiera de entre R2, R3, R4, R5, R11, R12, R13 y R14 pueden formar un heterocicilo o cicloalquilo de 3 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con R9; y
- 10 (ii) R2 y R4, R3 y R5, R11 y R12, y/o R13 y R14 forman un grupo oxo;
- 15 R9 es halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, acetiloxo, 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-C₆)carbonilo, (alcoxi C₁-C₆)carbonilo, arilo opcionalmente sustituido con de uno a cinco R10, alqueno C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, haloalquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆ o haloalquilsulfonilo C₁-C₆;
- 20 R10 es hidroxilo, acetiloxo, ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, *N*-(alquil C₁-C₆)amina, *N,N*-di-(alquil C₁-C₆)amina, haloalquilsulfinilo C₁-C₈, alquilsulfonilo C₁-C₈ o haloalquilsulfonilo C₁-C₈;

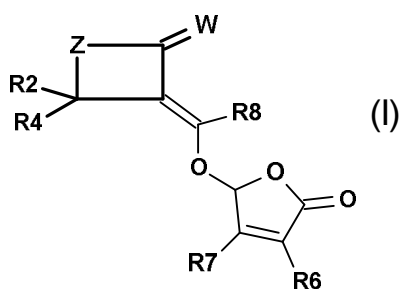
o sus sales o *N*-óxidos.

- 25 Los compuestos de Fórmula (II) pueden existir como diferentes isómeros ópticos (diastereoisómeros y enantiómeros) o geométricos, o formas tautoméricas. Se pueden mencionar todos estos isómeros y tautómeros, y sus mezclas en todas las proporciones, así como también las formas isotópicas tales como los compuestos deuterados. Se pueden mencionar todas las sales, *N*-óxidos y complejos metaloides de los compuestos de Fórmula (II).

Los valores preferidos de W, Z, R1, R2, R3, R4, R5, R10, R11, R12, R13 son los mismos que los de las preferencias expuestas para los correspondientes sustituyentes de los compuestos de Fórmula (I).

- 30 Las siguientes Tablas 1 y 2 incluyen ejemplos de compuestos de Fórmula (I), donde W es O, R6 es metilo, R8 es H, Z, R1, R2, R3, R4 y R5 son como se definen. Los compuestos donde R2 y R5 forman un ciclo son ejemplos de referencia.

Tabla 1: Z=C(R3R5)NR1



Compuesto	R1	R4	R2	R5	R3	R7
1.00	H	H	-CH ₂ -		H	H
1.01	H	H	-CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ -		H	H

ES 2 650 393 T3

1.02	H	H	-CH=CH- CH ₂ -		H	H
1.03	H	H	- CH ₂ - CH=CH-		H	H
1.04	H	H	-CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ -		H	H
1.05	H	H	-CH=CH- CH ₂ - CH ₂ -		H	H
1.06	H	H	- CH ₂ -CH=CH - CH ₂ -		H	H
1.07	H	H	- CH ₂ - CH ₂ - CH=CH-		H	H
1.08	H	H	H	Ph	H	H
1.09	H	H	H	ciclopropilo	H	H
1.10	H	H	ciclopropilo	H	H	H
1.11	H	H	H	CH ₃	H	H
1.12	H	H	CH ₃	H	H	H
1.13	H	H	H	H	H	H
1.14	H	O		H	H	H
1.15	H	O		CH ₃	H	H
1.16	H	O		Ciclopropilo	H	H
1.17	H	O		Ph	H	H
1.18	H	H	H	O		H

ES 2 650 393 T3

1.19	H	H	Ciclopropilo	O	H
1.20	H	H	CH ₃	O	H
1.21	tBuOC(O)	H	-CH ₂ -	H	H
1.22	tBuOC(O)	H	-CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ -	H	H
1.23	tBuOC(O)	H	-CH=CH- CH ₂ -	H	H
1.24	tBuOC(O)	H	- CH ₂ - CH=CH-	H	H
1.25	tBuOC(O)	H	-CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ -	H	H
1.26	tBuOC(O)	H	-CH=CH- CH ₂ - CH ₂ -	H	H
1.27	tBuOC(O)	H	- CH ₂ -CH=CH - CH ₂ -	H	H
1.28	tBuOC(O)	H	- CH ₂ - CH ₂ - CH=CH-	H	H
1.29	tBuOC(O)	H	H	Ph	H
1.30	tBuOC(O)	H	H	ciclopropilo	H
1.31	tBuOC(O)	H	ciclopropilo	H	H
1.32	tBuOC(O)	H	H	CH ₃	H
1.33	tBuOC(O)	H	CH ₃	H	H
1.34	tBuOC(O)	H	H	H	H
1.35	tBuOC(O)	O		H	H

ES 2 650 393 T3

1.36	tBuOC(O)	O		CH ₃	H	H
1.37	tBuOC(O)	O		Ciclopropilo	H	H
1.38	tBuOC(O)	O		Ph	H	H
1.39	tBuOC(O)	H	H	O		H
1.40	tBuOC(O)	H	Ciclopropilo	O		H
1.41	tBuOC(O)	H	CH ₃	O		H
1.42	CH ₃	H	-CH ₂ -		H	H
1.43	CH ₃	H	-CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ -		H	H
1.44	CH ₃	H	-CH=CH- CH ₂ -		H	H
1.45	CH ₃	H	- CH ₂ - CH=CH-		H	H
1.46	CH ₃	H	-CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ -		H	H
1.47	CH ₃	H	-CH=CH- CH ₂ - CH ₂ -		H	H
1.48	CH ₃	H	- CH ₂ -CH=CH - CH ₂ -		H	H
1.49	CH ₃	H	- CH ₂ - CH ₂ - CH=CH-		H	H
1.50	CH ₃	H	H	H	H	H
1.51	CH ₃	H	H	ciclopropilo	H	H
1.52	CH ₃	H	ciclopropilo	H	H	H

ES 2 650 393 T3

1.53	CH ₃	H	H	CH ₃	H	H	
1.54	CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	
1.55	CH ₃	H	H	H	H	H	
1.56	CH ₃	O		H	H	H	
1.57	CH ₃	O		CH ₃	H	H	
1.58	CH ₃	O		Ciclopropilo	H	H	
1.59	CH ₃	O		Ph	H	H	
1.60	CH ₃	H	H	O		H	
1.61	CH ₃	H	Ciclopropilo	O		H	
1.62	CH ₃	H	CH ₃	O		H	
1.63	tBuOC(O)	H	-CH ₂ -			H	H
1.64	tBuOC(O)	H	-CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ -			H	H
1.65	tBuOC(O)	H	-CH=CH- CH ₂ -			H	H
1.66	tBuOC(O)	H	- CH ₂ - CH=CH-			H	H
1.67	tBuOC(O)	H	-CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ -			H	H
1.68	tBuOC(O)	H	-CH=CH- CH ₂ - CH ₂ -			H	H
1.69	tBuOC(O)	H	- CH ₂ -CH=CH - CH ₂ -			H	H

ES 2 650 393 T3

1.70	tBuOC(O)	H	- CH ₂ - CH ₂ - CH=CH-		H	H	
1.71	tBuOC(O)	H	H	H	H	H	
1.72	tBuOC(O)	H	H	H	H	H	
1.73	tBuOC(O)	H	ciclopropilo	H		H	
1.74	tBuOC(O)	H	H	CH ₃		H	
1.75	tBuOC(O)	H	CH ₃	H		H	
1.76	tBuOC(O)	H	H	H		H	
1.77	tBuOC(O)	O		H		H	
1.78	tBuOC(O)	O		CH ₃		H	
1.79	tBuOC(O)	O		Ciclopropilo		H	
1.80	tBuOC(O)	O		Ph	H	H	
1.81	tBuOC(O)	H	H	H	O		
1.82	tBuOC(O)	H	Ciclopropilo	H	O		
1.83	tBuOC(O)	H	CH ₃	H	O		
1.84	Ph	H	-CH ₂ -			H	H
1.85	Ph	H	-CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ -			H	H
1.86	Ph	H	-CH=CH- CH ₂ -			H	H

ES 2 650 393 T3

1.87	Ph	H	- CH ₂ -CH=CH-		H	H
1.88	Ph	H	-CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ -		H	H
1.89	Ph	H	-CH=CH- CH ₂ - CH ₂ -		H	H
1.90	Ph	H	- CH ₂ -CH=CH - CH ₂ -		H	H
1.91	Ph	H	- CH ₂ - CH ₂ - CH=CH-		H	H
1.92	Ph	H	H	H	H	H
1.93	Ph	H	H	H	H	H
1.94	Ph	H	ciclopropilo	H	H	H
1.95	Ph	H	H	H	H	H
1.96	Ph	H	CH ₃	H	H	H
1.97	Ph	H	H	H	H	H
1.98	Ph	O		H	H	H
1.99	Ph	O		CH ₃	H	H
2.00	Ph	O		Ciclopropilo	H	H
2.01	Ph	O		Ph	H	H
2.03	Ph	H	H	O		H
2.04	Ph	H	Ciclopropilo	O		H

2.05	Ph	H	CH ₃	O	H
2.06	H	H	-CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ -		Me
2.07	H	H	-CH=CH- CH ₂ -		Me
2.08	H	H	-CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ -		OMe
2.09	H	H	-CH=CH- CH ₂ -		OMe

Tabla 2: Z= C(R11R12)C(R3R5)NR1

Compuesto	R1	R3	R5	R11	R12	C(R2R4)
2.15	H	H	-CH ₂ -		H	CH ₂
2.16	H	H	-CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ -		H	CH ₂
2.17	H	H	-CH=CH- CH ₂ -		H	CH ₂
2.18	H	H	- CH ₂ - CH=CH-		H	CH ₂
2.19	H	H	-CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ -		H	CH ₂
2.20	H	H	-CH=CH- CH ₂ - CH ₂ -		H	CH ₂
2.21	H	H	- CH ₂ -CH=CH - CH ₂ -		H	CH ₂
2.22	H	H	- CH ₂ - CH ₂ - CH=CH-		H	CH ₂
2.23	H	H	H	Ph	H	CH ₂
2.24	H	H	Ph	H	H	CH ₂

ES 2 650 393 T3

2.25	H	H	H	ciclopropilo	H	CH ₂	
2.26	H	H	ciclopropilo	H	H	CH ₂	
2.27	H	H	H	CH ₃	H	CH ₂	
2.28	H	H	CH ₃	H	H	CH ₂	
2.29	H	H	H	H	H	CH ₂	
2.30	H	O		H	H	CH ₂	
2.31	H	O		CH ₃	H	CH ₂	
2.32	H	O		Ciclopropilo	H	CH ₂	
2.33	H	O		Ph	H	CH ₂	
2.34	H	H	H	O		CH ₂	
2.35	H	H	Ciclopropilo	O		CH ₂	
2.36	H	H	Ph	O		CH ₂	
2.37	H	H	CH ₃	O		CH ₂	
2.38	H	H	-CH ₂ -			H	CH(CH ₃)
2.39	H	H	-CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ -			H	CH(CH ₃)
2.40	H	H	-CH=CH- CH ₂ -			H	CH(CH ₃)
2.41	H	H	-CH ₂ - CH=CH-			H	CH(CH ₃)

ES 2 650 393 T3

2.42	H	H	-CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ -		H	CH(CH ₃)
2.43	H	H	-CH=CH- CH ₂ - CH ₂ -		H	CH(CH ₃)
2.44	H	H	- CH ₂ -CH=CH - CH ₂ -		H	CH(CH ₃)
2.45	H	H	- CH ₂ - CH ₂ - CH=CH-		H	CH(CH ₃)
2.46	H	H	H	Ph	H	CH(CH ₃)
2.47	H	H	Ph	H	H	CH(CH ₃)
2.48	H	H	H	ciclopropilo	H	CH(CH ₃)
2.49	H	H	ciclopropilo	H	H	CH(CH ₃)
2.50	H	H	H	CH ₃	H	CH(CH ₃)
2.51	H	H	CH ₃	H	H	CH(CH ₃)
2.52	H	H	H	H	H	CH(CH ₃)
2.53	H	O		H	H	CH(CH ₃)
2.54	H	O		CH ₃	H	CH(CH ₃)
2.55	H	O		Ciclopropilo	H	CH(CH ₃)
2.56	H	O		Ph	H	CH(CH ₃)
2.57	H	H	H	O		CH(CH ₃)
2.58	H	H	Ciclopropilo	O		CH(CH ₃)

ES 2 650 393 T3

2.59	H	H	Ph	O		CH(CH ₃)
2.60	H	H	CH ₃	O		CH(CH ₃)
2.61	H	H	H	H	H	C(O)
2.62	tBuOC(O)	H	-CH ₂ -		H	CH ₂
2.63	tBuOC(O)	H	-CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ -		H	CH ₂
2.64	tBuOC(O)	H	-CH=CH- CH ₂ -		H	CH ₂
2.65	tBuOC(O)	H	- CH ₂ - CH=CH-		H	CH ₂
2.66	tBuOC(O)	H	-CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ -		H	CH ₂
2.67	tBuOC(O)	H	-CH=CH- CH ₂ - CH ₂ -		H	CH ₂
2.68	tBuOC(O)	H	- CH ₂ -CH=CH - CH ₂ -		H	CH ₂
2.69	tBuOC(O)	H	- CH ₂ - CH ₂ - CH=CH-		H	CH ₂
2.70	tBuOC(O)	H	H	Ph	H	CH ₂
2.71	tBuOC(O)	H	Ph	H	H	CH ₂
2.72	tBuOC(O)	H	H	ciclopropilo	H	CH ₂
2.73	tBuOC(O)	H	ciclopropilo	H	H	CH ₂
2.74	tBuOC(O)	H	H	CH ₃	H	CH ₂
2.75	tBuOC(O)	H	CH ₃	H	H	CH ₂

ES 2 650 393 T3

2.76	tBuOC(O)	H	H	H	H	CH ₂
2.77	tBuOC(O)	O		H	H	CH ₂
2.78	tBuOC(O)	O		CH ₃	H	CH ₂
2.79	tBuOC(O)	O		Ciclopropilo	H	CH ₂
2.80	tBuOC(O)	O		Ph	H	CH ₂
2.81	tBuOC(O)	H	H	O		CH ₂
2.82	tBuOC(O)	H	Ciclopropilo	O		CH ₂
2.83	tBuOC(O)	H	Ph	O		CH ₂
2.84	tBuOC(O)	H	CH ₃	O		CH ₂
2.85	tBuOC(O)	H	-CH ₂ -		H	CH(CH ₃)
2.86	tBuOC(O)	H	-CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ -		H	CH(CH ₃)
2.87	tBuOC(O)	H	-CH=CH- CH ₂ -		H	CH(CH ₃)
2.88	tBuOC(O)	H	- CH ₂ - CH=CH-		H	CH(CH ₃)
2.89	tBuOC(O)	H	-CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ -		H	CH(CH ₃)
2.90	tBuOC(O)	H	-CH=CH- CH ₂ - CH ₂ -		H	CH(CH ₃)
2.91	tBuOC(O)	H	- CH ₂ -CH=CH - CH ₂ -		H	CH(CH ₃)
2.93	tBuOC(O)	H	- CH ₂ - CH ₂ - CH=CH-		H	CH(CH ₃)

ES 2 650 393 T3

2.94	tBuOC(O)	H	H	Ph	H	CH(CH ₃)	
2.95	tBuOC(O)	H	Ph	H	H	CH(CH ₃)	
2.96	tBuOC(O)	H	H	ciclopropilo	H	CH(CH ₃)	
2.97	tBuOC(O)	H	ciclopropilo	H	H	CH(CH ₃)	
2.98	tBuOC(O)	H	H	CH ₃	H	CH(CH ₃)	
2.99	tBuOC(O)	H	CH ₃	H	H	CH(CH ₃)	
3.00	tBuOC(O)	H	H	H	H	CH(CH ₃)	
3.01	tBuOC(O)	O		H	H	CH(CH ₃)	
3.02	tBuOC(O)	O		CH ₃	H	CH(CH ₃)	
3.03	tBuOC(O)	O		ciclopropilo	H	CH(CH ₃)	
3.04	tBuOC(O)	O		Ph	H	CH(CH ₃)	
3.05	tBuOC(O)	H	H	O		CH(CH ₃)	
3.06	tBuOC(O)	H	ciclopropilo	O		CH(CH ₃)	
3.07	tBuOC(O)	H	Ph	O		CH(CH ₃)	
3.08	tBuOC(O)	H	CH ₃	O		CH(CH ₃)	
3.09	tBuOC(O)	H	H	H	H	C(O)	
3.1	CH ₃	H	-CH ₂ -			H	CH ₂

3.11	CH ₃	H	-CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ -		H	CH ₂
3.12	CH ₃	H	-CH=CH- CH ₂ -		H	CH ₂
3.13	CH ₃	H	- CH ₂ - CH=CH-		H	CH ₂
3.14	CH ₃	H	-CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ -		H	CH ₂
3.15	CH ₃	H	-CH=CH- CH ₂ - CH ₂ -		H	CH ₂
3.16	CH ₃	H	- CH ₂ -CH=CH - CH ₂ -		H	CH ₂
3.17	CH ₃	H	- CH ₂ - CH ₂ - CH=CH-		H	CH ₂
3.18	CH ₃	H	H	Ph	H	CH ₂
3.19	CH ₃	H	Ph	H	H	CH ₂
3.2	CH ₃	H	H	ciclopropilo	H	CH ₂
3.21	CH ₃	H	ciclopropilo	H	H	CH ₂
3.22	CH ₃	H	H	CH ₃	H	CH ₂
3.23	CH ₃	H	CH ₃	H	H	CH ₂
3.24	CH ₃	H	H	H	H	CH ₂
3.25	CH ₃	O		H	H	H
3.26	CH ₃	O		CH ₃	H	CH ₂
3.27	CH ₃	O		ciclopropilo	H	CH ₂

ES 2 650 393 T3

3.28	CH ₃	O		Ph	H	CH ₂
3.29	CH ₃	H	H	O		CH ₂
3.3	CH ₃	H	ciclopropilo	O		CH ₂
3.31	CH ₃	H	Ph	O		CH ₂
3.32	CH ₃	H	CH ₃	O		CH ₂
3.33	CH ₃	H	-CH ₂ -		H	CH(CH ₃)
3.34	CH ₃	H	-CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ -		H	CH(CH ₃)
3.35	CH ₃	H	-CH=CH- CH ₂ -		H	CH(CH ₃)
3.36	CH ₃	H	- CH ₂ - CH=CH-		H	CH(CH ₃)
3.37	CH ₃	H	-CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ -		H	CH(CH ₃)
3.38	CH ₃	H	-CH=CH- CH ₂ - CH ₂ -		H	CH(CH ₃)
3.39	CH ₃	H	- CH ₂ -CH=CH - CH ₂ -		H	CH(CH ₃)
3.4	CH ₃	H	- CH ₂ - CH ₂ - CH=CH-		H	CH(CH ₃)
3.41	CH ₃	H	H	Ph	H	CH(CH ₃)
3.42	CH ₃	H	Ph	H	H	CH(CH ₃)
3.43	CH ₃	H	H	ciclopropilo	H	CH(CH ₃)
3.44	CH ₃	H	ciclopropilo	H	H	CH(CH ₃)

ES 2 650 393 T3

3.45	CH ₃	H	H	CH ₃	H	CH(CH ₃)
3.46	CH ₃	H	CH ₃	H	H	CH(CH ₃)
3.47	CH ₃	H	H	H	H	CH(CH ₃)
3.48	CH ₃	O		H	H	CH(CH ₃)
3.49	CH ₃	O		CH ₃	H	CH(CH ₃)
3.5	CH ₃	O		ciclopropilo	H	CH(CH ₃)
3.51	CH ₃	O		Ph	H	CH(CH ₃)
3.52	CH ₃	H	H	O		CH(CH ₃)
3.53	CH ₃	H	ciclopropilo	O		CH(CH ₃)
3.54	CH ₃	H	Ph	O		CH(CH ₃)
3.55	CH ₃	H	CH ₃	O		CH(CH ₃)
3.56	CH ₃	H	H	H	H	C(O)
3.57	Ph	H	-CH ₂ -		H	CH ₂
3.58	Ph	H	-CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ -		H	CH ₂
3.59	Ph	H	-CH=CH- CH ₂ -		H	CH ₂
3.6	Ph	H	- CH ₂ - CH=CH-		H	CH ₂
3.61	Ph	H	-CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ -		H	CH ₂

ES 2 650 393 T3

3.62	Ph	H	-CH=CH- CH ₂ - CH ₂ -		H	CH ₂
3.63	Ph	H	- CH ₂ -CH=CH - CH ₂ -		H	CH ₂
3.64	Ph	H	- CH ₂ - CH ₂ - CH=CH-		H	CH ₂
3.65	Ph	H	H	H	H	CH ₂
3.66	Ph	H	Ph	H	H	CH ₂
3.67	Ph	H	H	ciclopropilo	H	CH ₂
3.68	Ph	H	ciclopropilo	H	H	CH ₂
3.69	Ph	H	H	CH ₃	H	CH ₂
3.7	Ph	H	CH ₃	H	H	CH ₂
3.71	Ph	H	H	H	H	CH ₂
3.72	Ph	O		H	H	CH ₂
3.73	Ph	O		CH ₃	H	CH ₂
3.74	Ph	O		ciclopropilo	H	CH ₂
3.75	Ph	O		Ph	H	CH ₂
3.76	Ph	H	H	O		CH ₂
3.77	Ph	H	ciclopropilo	O		CH ₂
3.78	Ph	H	Ph	O		CH ₂

ES 2 650 393 T3

3.79	Ph	H	CH ₃	O		CH ₂
3.8	Ph	H	-CH ₂ -		H	CH(CH ₃)
3.81	Ph	H	-CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ -		H	CH(CH ₃)
3.82	Ph	H	-CH=CH- CH ₂ -		H	CH(CH ₃)
3.83	Ph	H	- CH ₂ - CH=CH-		H	CH(CH ₃)
3.84	Ph	H	-CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ -		H	CH(CH ₃)
3.85	Ph	H	-CH=CH- CH ₂ - CH ₂ -		H	CH(CH ₃)
3.86	Ph	H	- CH ₂ -CH=CH - CH ₂ -		H	CH(CH ₃)
3.87	Ph	H	- CH ₂ - CH ₂ - CH=CH-		H	CH(CH ₃)
3.88	Ph	H	H	Ph	H	CH(CH ₃)
3.89	Ph	H	Ph	H	H	CH(CH ₃)
3.9	Ph	H	H	ciclopropilo	H	CH(CH ₃)
3.91	Ph	H	ciclopropilo	H	H	CH(CH ₃)
3.92	Ph	H	H	CH ₃	H	CH(CH ₃)
3.93	Ph	H	CH ₃	H	H	CH(CH ₃)
3.94	Ph	H	H	H	H	CH(CH ₃)
3.95	Ph	O		H	H	CH(CH ₃)

3.96	Ph	O		CH ₃	H	CH(CH ₃)
3.97	Ph	O		ciclopropilo	H	CH(CH ₃)
3.98	Ph	O		Ph	H	CH(CH ₃)
3.99	Ph	H	H	O		CH(CH ₃)
4.00	Ph	H	ciclopropilo	O		CH(CH ₃)
4.01	Ph	H	Ph	O		CH(CH ₃)
4.02	Ph	H	CH ₃	O		CH(CH ₃)
4.03	Ph	H	H	H	H	C(O)

Tabla 3: Z= C(R13R14)(R11R12)C(R3R5)NR1

comp-uesto	R1	R3	R5	C(R11R12)	C(R13R14)	C(R2R4)
5.00	H	H	H	CH ₂	CH ₂	CH ₂
5.01	Me	H	H	CH ₂	CH ₂	CH ₂
5.02	Ac	H	H	CH ₂	CH ₂	CH ₂
5.03	Boc	H	H	CH ₂	CH ₂	CH ₂
5.04	Ph	H	H	CH ₂	CH ₂	CH ₂
5.05	H	H	Me	CH ₂	CH ₂	CH ₂
5.06	Me	H	Me	CH ₂	CH ₂	CH ₂

5.07	Ac	H	Me	CH ₂	CH ₂	CH ₂
5.08	Boc	H	Me	CH ₂	CH ₂	CH ₂
5.09	Ph	H	Me	CH ₂	CH ₂	CH ₂
5.10	H	H	Ph	CH ₂	CH ₂	CH ₂
5.11	Me	H	Ph	CH ₂	CH ₂	CH ₂
5.12	Ac	H	Ph	CH ₂	CH ₂	CH ₂
5.13	Boc	H	Ph	CH ₂	CH ₂	CH ₂
5.14	Ph	H	Ph	CH ₂	CH ₂	CH ₂

5 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.

25 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.

30 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, 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 aceite en la misma formulación. Una ME se puede diluir en agua, ya sea manteniéndose como una microemulsión o formando 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 se 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.

- 5 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.

- 10 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.

- 15 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 soja 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.

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

- 30 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, dodecylbencenosulfonato de sodio, dodecylbencenosulfonato de calcio, sulfonato de butilnaftaleno y mezclas de diisopropil- y trisopropilnaftalenosulfonato 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.

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

- 40 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.

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

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.

- 50 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.

- 55 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.

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 divulgación 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.

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.

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.

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 preemergencia.

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 g de semilla.

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, almendras, cerezas, frutillas, frambuesas o moras); plantas leguminosas (por ejemplo, porotos, lentejas, arvejas o soja); 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 pimiento); lauráceas (por ejemplo, paltas, canela o alcanfor); maíz; arroz; tabaco; frutos secos; café; caña de azúcar; té; vides; lúpulos; durián; 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.

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 hayan sido modificados mediante métodos convencionales de cultivo selectivo o mediante ingeniería genética. Por ejemplo, la invención se puede emplear junto con cultivos que hayan 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®. Se conocen métodos para modificar las plantas de cultivo con el fin de que sean tolerantes a inhibidores de HPPD y estos se describen, por ejemplo, en WO0246387; por ejemplo, la planta de cultivo es transgénica respecto a un polinucleótido que comprende una secuencia de ADN que codifica una enzima de tipo 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

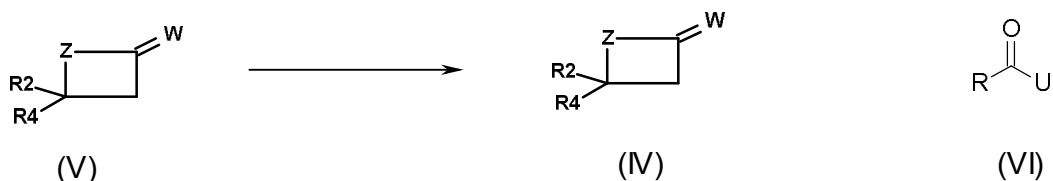
al escarabajo de Colorado). Algunos ejemplos de maíz Bt son los híbridos de maíz Bt 176 de NK® (Syngenta Seeds). La toxina Bt es una proteína que es producida de forma natural por la bacteria del suelo *Bacillus thuringiensis*. En los documentos EP-A-451 878, EP-A-374 753, WO 93/07278, WO 95/34656, WO 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 y las composiciones de la presente invención se pueden aplicar combinados con otros principios activos o productos que se emplean en la agricultura, incluidos insecticidas, fungicidas, herbicidas, reguladores del crecimiento vegetal, compuestos que mejoran cultivos, nutrientes y agentes biológicos. Algunos ejemplos de componentes adecuados que pueden acompañarlos en las mezclas se pueden encontrar en el Manual de pesticidas, 15.ª edición (publicado por el Consejo Británico para la Protección de Cultivos). Tales mezclas se pueden aplicar a una planta, al material de propagación vegetal o al emplazamiento en el que se cultiva la planta ya sea de forma simultánea (por ejemplo, como una mezcla preformulada o una mezcla de tanque) o secuencial en un periodo de tiempo adecuado. La aplicación conjunta de pesticidas con la presente invención tiene el beneficio añadido de minimizar el tiempo que el agricultor dedica a aplicar productos a los cultivos.

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

ESQUEMA 1



Z = NH, C(R3R5)NH, C
(R11R12) C(R3R5)NH, C
(R13R14)C(R11R12)C(R3R5)
NH

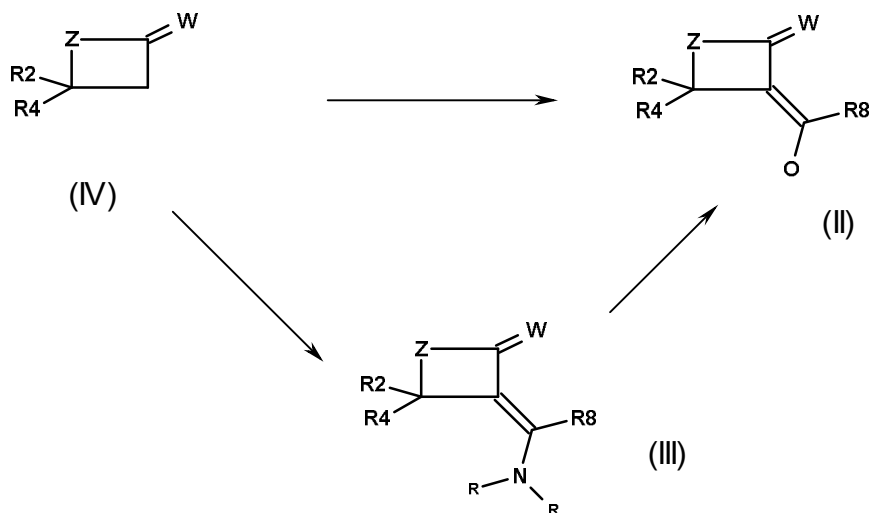
Z = NR1, C(R3R5)NR1, C
(R11R12) C(R3R5)NR1, C
(R13R14)C(R11R12)C(R3R5)
NR1

Los compuestos de Fórmula (I), donde R1 es un derivado alquílico, se pueden preparar a partir de un compuesto de Fórmula (V) 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.

Los compuestos de Fórmula (IV), donde R1 es un grupo heteroaromático o aromático, se pueden preparar a partir de un compuesto de Fórmula (V) 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.

Los compuestos de Fórmula (IV), donde R1 es un derivado carbonílico, se pueden preparar a partir de un compuesto de Fórmula (V) mediante acilación con un compuesto de Fórmula (IV), donde U 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 U 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 U es alcoxi C₁-C₆, la amida se puede preparar calentado el análogo de tipo éster del compuesto de Fórmula (VI) y la amida (V) juntos. R puede ser un grupo alquilo o alcoxi.

ESQUEMA 2

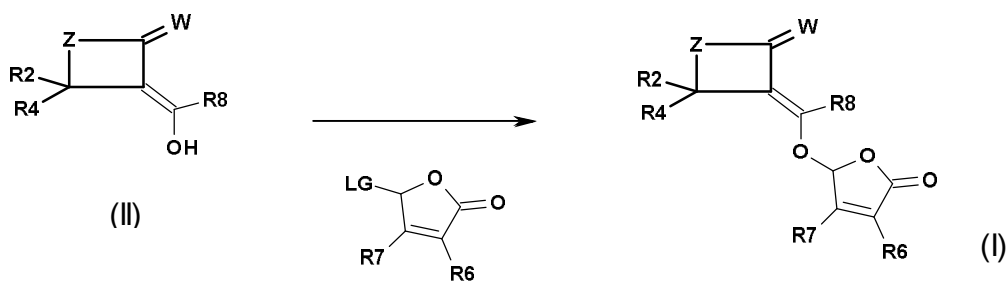


Los compuestos de Fórmula (II) se pueden preparar a partir de un compuesto de Fórmula (IV) por reacción con un derivado de tipo éster fórmico, tal como el formiato de etilo, cuando R8 es hidrógeno, en presencia de una base tal como diisopropilamiduro de litio o bis(trimetilsilil)amiduro de litio. Como alternativa, los compuestos de Fórmula (II) se pueden preparar a partir de un compuesto de Fórmula (III) por hidrólisis con un ácido tal como cloruro de hidrógeno. Los compuestos de Fórmula (III), donde R8 es hidrógeno, se pueden preparar a partir de compuestos de Fórmula (IV) por reacción con un reactivo de Bredereck (*t*-butoxibis(dimetilamino)metano) donde R es metilo o un análogo.

Como alternativa, los compuestos de Fórmula (II) se pueden preparar a partir de un compuesto de Fórmula (IV) por reacción con un derivado de ácido activado como un éster o un haluro de acilo, tal como el cloruro del ácido benzoico o el acetato de metilo, en presencia de una base tal como diisopropilamiduro de litio o bis(trimetilsilil)amiduro de litio.

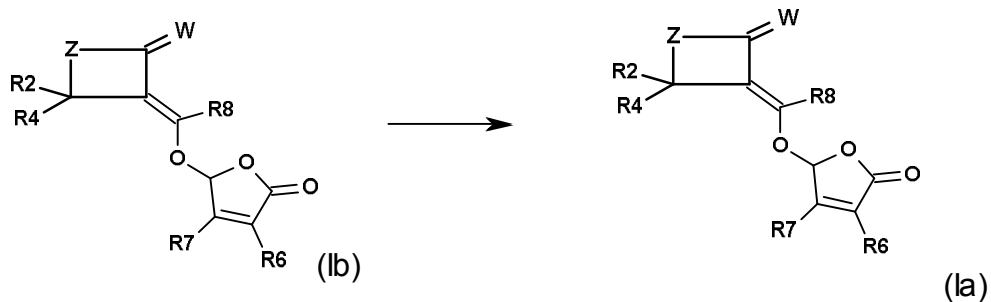
Como alternativa, los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar a partir de un compuesto de Fórmula (IV) por reacción con un derivado de tipo aldehído, tal como formaldehído, en presencia de una base, tal como diisopropilamiduro de litio o bis(trimetilsilil)amiduro de litio, y a continuación por oxidación del alcohol obtenido mediante métodos con los que estará familiarizado un experto en la técnica.

ESQUEMA 3



Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar a partir de compuestos de Fórmula (II) por sustitución nucleófila de un derivado de la 5H-furanona que contenga un grupo saliente (LG) y LG es un grupo saliente, tal como bromo o cloro, en presencia de una base tal como, por ejemplo, *tert*-butilato de potasio o trietilamina, con o sin un éter corona tal como 18-corona-6.

ESQUEMA 4

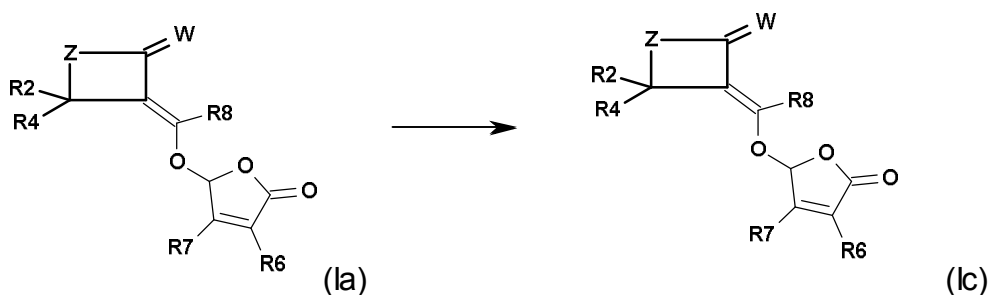


Z = NR1, C(R3R5)NR1, C
(R11R12) C(R3R5)NR1,C
(R13R14)C(R11R12)C(R3R5)
NR1

Z = NH, C(R3R5)NH, C
(R11R12) C(R3R5)NH,C
(R13R14)C(R11R12)C(R3R5)
NH

Como alternativa, los compuestos de Fórmula (la) se pueden preparar a partir de la Fórmula (lb), donde R1 es un grupo protector tal como *tert*-butoxicarbonilo, por desprotección utilizando un ácido tal como el ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno, o un ácido de Lewis tal como cloruro de magnesio.

5 ESQUEMA 5



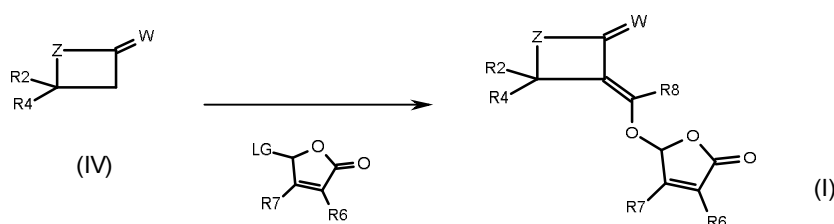
Z = NH, C(R3R5)NH, C
(R11R12) C(R3R5)NH,C
(R13R14)C(R11R12)C(R3R5)
NH

Z = NR1, C(R3R5)NR1, C
(R11R12) C(R3R5)NR1,C
(R13R14)C(R11R12)C(R3R5)
NR1

Los compuestos de Fórmula (lc), donde R1 es un grupo alquilo, se pueden preparar a partir de la Fórmula (la) por reacción con un agente alquilante de fórmula R1X, donde X es un grupo saliente tal como halógeno, tosilo o mesilo, en presencia de una base tal como hidruro de sodio u óxido de plata.

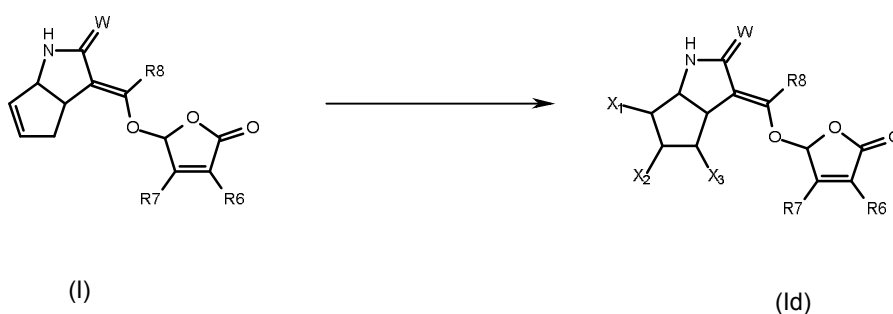
10 Los compuestos de Fórmula (lc), donde R1 es un grupo alquilcarbonilo o alcoxicarbonilo, se pueden preparar a partir de compuestos de Fórmula (la) por reacción con el cloruro de acilo correspondiente de fórmula R1Cl o el anhídrido correspondiente de fórmula R1₂O, en presencia de una base tal como la base de Hunig, trietilamina o carbonato de sodio, opcionalmente en presencia de un catalizador nucleófilo tal como dimetilaminopiridina.

ESQUEMA 6



Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar a partir de compuestos de Fórmula (IV), por reacción con un derivado de tipo éster fórmico, tal como formiato de etilo, cuando R8 es hidrógeno, en presencia de una base tal como diisopropilamido de litio o bis(trimetilsilil)amido de litio, y a continuación por sustitución nucleófila *in situ* de un derivado de 5H-furanona que contiene un grupo saliente (LG) y LG es un grupo saliente tal como bromuro o cloruro. Esta reacción habitualmente se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre -78 °C y 0 °C.

ESQUEMA 7



Los compuestos de Fórmula (Id), donde X1, X2 y X3 son cada uno independientemente OH, OAc o forman un doble enlace, se pueden preparar a partir de compuestos de Fórmula (I) por reacción con un oxidante, tal como dióxido de selenio o tetraóxido de osmio, en presencia o no de un cooxidante tal como el *N*-óxido de *N*-metilmorfolina. Los compuestos de Fórmula (Id), donde X1, X2 y X3 son cada uno independientemente OAc, se pueden preparar a partir de compuestos de Fórmula (I), donde X1, X2 y X3 son cada uno independientemente OH, por acilación con cloruro de acetilo o anhídrido acético, en presencia de una base orgánica, tal como piridina o trietilamina, y en presencia o no de un catalizador nucleófilo tal como dimetilaminopiridina.

EJEMPLOS

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 SQD de Waters (espectrómetro de masas de cuadrupolo único) dotado de una fuente de electronebulización (polaridad: iones positivos y negativos, capilaridad: 3.00 kV; cono: 30.00 V, extractor: 2.00 V, temperatura de la fuente: 150 °C, temperatura de desolvatación: 250 °C, flujo de gas del cono: 0 L/h, flujo del gas de desolvatación: 650 L/h, rango de masas: 100-900 Da) y un UPLC Acquity de Waters (bomba binaria, compartimento térmico para la columna y detector de haz de diodos, desgasificador de disolventes, bomba binaria, compartimento térmico para la columna y detector de haz de diodos, columna: Gemini C18 de Phenomenex, 3 μ m, 30 x 2 mm, temp: 60 °C, tasa de flujo: 0.85 mL/min; rango de longitudes de onda del DAD (nm): 210-500), gradiente de disolventes: A = H₂O + 5% de MeOH + 0.05 % de HCOOH, B= acetonitrilo + 0.05% de HCOOH; gradiente: 0 min, 0% de B; 0-1.2 min, 100% de B; 1.2-1.50 min, 100% de B.

Método B: Los espectros se registraron en un espectrómetro de masas SQD de Waters (espectrómetro de masas de cuadrupolo único) dotado de una fuente de electronebulización (polaridad: iones positivos y negativos, capilaridad: 3.00 kV; cono: 45.00 V, extractor: 2.00 V, temperatura de la fuente: 150 °C, temperatura de desolvatación: 250 °C, flujo de gas del cono: 0 L/h, flujo del gas de desolvatación: 650 L/h, rango de masas: 100-900 Da) y un UPLC Acquity de Waters (bomba binaria, compartimento térmico para la columna y detector de haz de diodos, desgasificador de disolventes, bomba binaria, compartimento térmico para la columna y detector de haz de diodos, columna: UPLC HSS T3 de Waters, 1.8 μ m, 30 x 2.1 mm, Temp: 60 °C, tasa de flujo: 0.85 mL/min; rango de longitudes de onda del DAD (nm): 210-500); gradiente de disolventes: A = H₂O + 5% de MeOH + 0.05 % de HCOOH, B= acetonitrilo + 0.05% de HCOOH; gradiente: 0 min, 10% de B; 0-1.2 min, 100% de B; 1.2-1.50 min, 100% de B.

Método C: Los espectros se registraron en un espectrómetro de masas SQD de Waters (espectrómetro de masas de cuadrupolo único) dotado de una fuente de electronebulización (polaridad: iones positivos y negativos, capilaridad: 3.00 kV; cono: 30.00 V, extractor: 2.00 V, temperatura de la fuente: 150 °C, temperatura de desolvatación: 250 °C, flujo de gas del cono: 0 L/h, flujo del gas de desolvatación: 650 L/h, rango de masas: 100-900 Da) y un UPLC

Acquity de Waters (bomba binaria, compartimento térmico para la columna y detector de haz de diodos, desgasificador de disolventes, bomba binaria, compartimento térmico para la columna y detector de haz de diodos, columna: UPLC HSS T3 de Waters, 1.8 μ m, 30 x 2.1 mm, Temp: 60 °C, tasa de flujo: 0.85 mL/min; rango de longitudes de onda del DAD (nm): 210-500), gradiente de disolventes: A = H₂O + 5% de MeOH + 0.05 % de HCOOH, B= acetonitrilo + 0.05% de HCOOH; gradiente: 0 min, 10% de B; 0-1.2 min, 100% de B; 1.2-1.50 min, 100% de B.

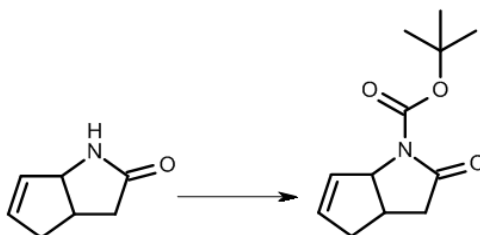
Método D: Los espectros se registraron en un espectrómetro de masas ZQ de Waters (espectrómetro de masas de cuadrupolo único) dotado de una fuente de electronebulización (polaridad: iones positivos o negativos, capilaridad: 3.00 kV, cono: 30.00 V, extractor: 2.00 V, temperatura de la fuente: 100 °C, temperatura de desolvatación: 250 °C, flujo de gas del cono: 50 L/h, flujo del gas de desolvatación: 400 L/h, rango de masas: 100-900 Da) y un UPLC Acquity de Waters (desgasificador de disolventes, bomba binaria, compartimento térmico para la columna y detector de haz de diodos). Columna: UPLC HSS T3 de Waters, 1.8 μ m, 30 x 2.1 mm, Temp: 60 °C, tasa de flujo: 0.85 mL/min; rango de longitudes de onda del DAD (nm): 210-500), gradiente de disolventes: A = H₂O + 5% de MeOH + 0.05 % de HCOOH, B= acetonitrilo + 0.05% de HCOOH; gradiente: 0 min, 10% de B; 0-1.2 min, 100% de B; 1.2-1.50 min, 100% de B.

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, M+H⁺ = catión molecular (es decir, peso molecular evaluado).

A continuación, solo los ejemplos que entran en el ámbito de la reivindicación 1 forman parte de la invención. Los ejemplos donde el anillo lactámico se condensa con otro Sistema anular son ejemplos de referencia.

Ejemplo 1

2-Oxo-3,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[b]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo IV-1



A una solución de 3,3a,4,6a-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]pirrol-2-ona (340 mg, 2.76 mmol, como se preparó en *J.Org. Chem.* **1988**, 53, 4006-4014) en CH₂Cl₂ (27 mL) se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (1.9 mL, 8.28 mmol), Et₃N (1.16 mL, 8.28 mmol) y *N,N*-dimetilaminopiridina (34 mg, 0.27 mmol). La solución se agitó durante 5 h. A continuación, se vertió sobre agua y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se concentraron y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash (2% de MeOH en CH₂Cl₂) para obtener el compuesto deseado como un aceite amarillo (502 mg, 89%); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 5.51 (2 H, m), 5.00 (1 H, d), 3.89 (1 H, m), 3.78 (1 H, dd), 3.70 (1 H, m), 2.29 (1 H, dd), 2.22 (1H, m), 1.51 (9 H, s).

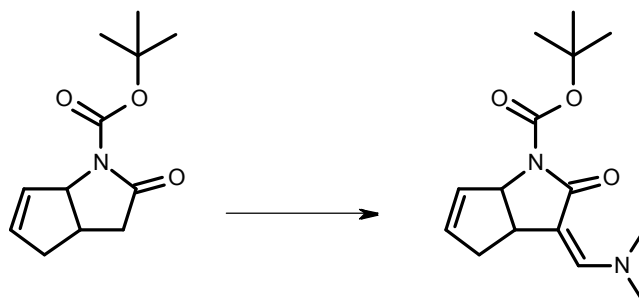
Se empleó un procedimiento similar para preparar los siguientes compuestos:

- Se preparó 2-oxo-5-fenilpirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo **IV-2** a partir de 5-fenilpirrolidin-2-ona; LCMS (Método D): 0.94 min; ES+ 325 (M+MeCN+Na⁺).
- Se preparó 2-oxo-6-fenilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo **IV-3** a partir de 6-fenilpiperidin-2-ona; LCMS (Método D): 0.98 min; ES+ 339 (M+MeCN+Na⁺).
- Se preparó 2-oxo-6-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo **IV-4** a partir de 6-metilpiperidin-2-ona; LCMS (Método D): 0.86 min; ES+ 236 (M+Na⁺).

3-(Dimetilaminometileno)-2-oxo-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[b]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo III-1

5

10



A una solución de 2-oxo-3,3a,4,6a-tetrahydrocyclopenta[b]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo **IV-1**

15

20

(500 mg, 2.23 mmol) en tolueno (11 mL) se añadió *tert*-butoxibis(dimetilamino)metano (1.39 mL, 6.71 mmol). La solución se calentó durante 2 h a 110 °C. A continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió sobre agua (20 mL), se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se extrajo 3 veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía flash (5% de MeOH en CH₂Cl₂) para obtener el compuesto deseado como un sólido marrón (367 mg, 58%); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7.12 (1 H, s), 5.99 (1H, m), 5.85 (1 H, m), 4.91 (1 H, d), 3.70 (1 H, m), 3.03 (6 H, s), 2.79 (1 H, m), 2.40 (1 H, dd), 1.54 (9 H, s); LCMS (Método A): 0.83 min; ES+ 279 (M+H⁺).

Se empleó un procedimiento similar para preparar los siguientes compuestos:

25

30

35

40

45

50

- Se preparó (3*Z*)-3-(dimetilaminometileno)-2-oxo-4,5,6,6a-tetrahydro-3a*H*-cyclopenta[b]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo **III-2** a partir de 2-oxo-3,3a,4,5,6,6a-hexahidrocyclopenta[b]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (Ref Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1, (7), 706-710; 2001); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7.10 (1 H, s), 4.31 (1 H, m), 3.42 (1 H, m), 3.04 (6 H, s), 1.89 (3 H, m), 1.58 (3 H, m), 1.53 (9 H, s). LCMS (Método A): 0.86 min; ES+ 583 (2M+Na⁺).

- 3-(Dimetilaminometileno)-1-fenilpirrolidin-2-ona **III-3** a partir de 1-fenilpirrolidin-2-ona (comercializada); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7.69 (2 H, d), 7.33 (2 H, t), 7.08 (2 H, m), 3.75 (2 H, dd), 3.05 (2 H, m), 3.01 (6 H, s); LCMS (Método C): 0.67 min, ES+ 465 (2M+Na⁺).

- 3-(Dimetilaminometileno)-5-metil-1-fenilpirrolidin-2-ona **III-4** a partir de 5-metil-1-fenilpirrolidin-2-ona (como se describe en *Org. Lett.* **2007**, 9, 5477-5480; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7.52 (2 H, m), 7.40 (2 H, m), 7.10 (1 H, s), 7.05 (1H, m), 4.31 (1 H, m), 3.01 (6 H, s), 2.65 (1 H, m), 1.24 (3 H, d); LCMS (Método C): 0.70 min, ES+ 493 (2M+Na⁺).

- 3-(Dimetilaminometileno)-1-fenilpiperidin-2-ona **III-5** a partir de 1-fenilpiperidin-2-ona (preparada como en *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1169-1172); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7.49 (1 H, s), 7.38-7.25 (4 H, m), 7.17 (1 H, t), 3.64 (2 H, m), 3.01 (6 H, s), 2.79 (2 H, m), 1.95 (2 H, m). LCMS (Método B): 0.70 min; ES+ 204 (M-NMe₂+OH+H⁺).

- Se preparó (3*E*)-3-(dimetilaminometileno)-2-oxopirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo **III-6** a partir de 1-Boc-pirrolidin-2-ona (comercializada); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7.10 (1 H, s), 3.82 (2 H, t), 3.01 (6 H, s), 2.88 (2 H, t), 1.52 (9 H, s); LCMS (Método C): 0.77 min; ES- 212 (M-NMe₂+OH, hidrólisis sobre sílice durante la LC).

- Se preparó (3*E*)-3-(dimetilaminometileno)-2-oxo-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo **III-7** a partir de 1-Boc-piperidin-2-ona (comercializada); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7.51 (1 H, s), 3.62 (2 H, t), 3.01 (6 H, s), 2.63 (2 H, m), 1.79 (2 H, m), 1.52 (9 H, s); LCMS (Método C): 0.85 min; ES- 226 (M-NMe₂+OH, hidrólisis sobre sílice durante la LC).

- Se preparó (3*E*)-3-(dimetilaminometileno)-2-oxo-5-fenilpirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo **III-8** a partir del compuesto **IV-2**; LCMS (Método D): 0.91 min; ES+ 312 (M+Na⁺).

- Se preparó (3*E*)-3-(dimetilaminometileno)-2-oxo-6-fenilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo **III-9** a partir del compuesto **IV-3**; LCMS (Método D): 1.02 min; ES+ 326 (M+Na⁺).

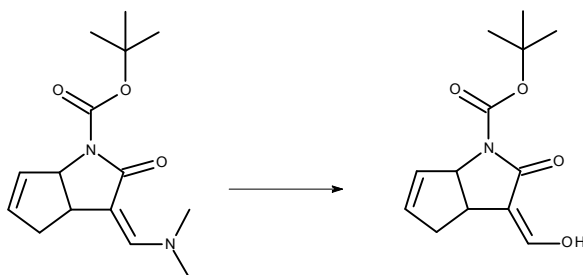
- Se preparó (3*E*)-3-(dimetilaminometileno)-2-oxoazepan-1-carboxilato de *tert*-butilo **III-10** a partir de 2-oxoazepan-1-carboxilato de *tert*-butilo (comercializado); LCMS (Método D): 0.81 min; ES- 240 (M-NMe₂+OH, hidrólisis durante la LC).

- Se preparó (3*E*)-3-(dimetilaminometileno)-2-oxo-6-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo **III-11** a partir del compuesto **IV-4**; LCMS (Método D): 0.90 min; ES- 240 (M-NMe₂+OH, hidrólisis durante la LC).

3-(Hidroximetileno)-2-oxo-4,6a-dihidro-3a*H*-cyclopenta[b]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo **II-1**

55

5



10

Una solución de 3-(dimetilaminometileno)-2-oxo-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[b]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo **III-1** (120 mg, 0.43 mmol) en dioxano (9 mL) se agitó con ácido clorhídrico (2 M, 0.86 mL, 1.72 mmol) durante 15 h a temperatura ambiente. La solución se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró para obtener el compuesto deseado como un aceite incoloro (101 mg, 93%); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 9.92 (1 H, d), 7.05 (1 H, d), 6.91 (1 H, m), 5.71 (1 H, m), 5.07 (1 H, d), 3.46 (1 H, dt), 2.87 (1 H, dd), 2.31 (1 H, m), 1.55 (9 H, s). LCMS (Método A): 0.79 min; ES- 250 (M-H^+).

15

Se empleó un procedimiento similar para los siguientes compuestos:

20

- Se preparó 3-(hidroximetileno)-2-oxo-4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-ciclopenta[b]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo **II-2** a partir de 3-(dimetilaminometileno)-2-oxo-4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-ciclopenta[b]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo **III-2**; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 9.85 (1 H, d), 6.99 (1 H, s), 4.46 (1 H, dt), 3.21 (1 H, t), 2.98 (1 H, d), 1.86 (4 H, m), 1.60 (1 H, m), 1.55 (9 H, s). LCMS (Método A): 0.80 min; ES- 252 (M-H^+).

25

- Se obtuvo (3*E*)-3-(hidroximetileno)-1-fenilpirrolidin-2-ona **II-3** a partir de (3*E*)-3-(dimetilaminometileno)-1-fenilpirrolidin-2-ona **III-3**; LCMS (Método A): 0.80 min; ES- 188 (M-H^+).

- Se obtuvo (3*E*)-3-(hidroximetileno)-5-metil-1-fenilpirrolidin-2-ona **II-4** a partir de (3*E*)-3-(dimetilaminometileno)-5-metil-1-fenilpirrolidin-2-ona **III-4**; LCMS (Método A): 0.73 min; ES- 202 (M-H^+).

30

- Se obtuvo (3*E*)-3-(hidroximetileno)-1-fenilpiperidin-2-ona **II-5** a partir de (3*E*)-3-(dimetilaminometileno)-1-fenilpiperidin-2-ona **III-5**; LCMS (Método B): 0.90 min; ES- 202 (M-H^+).

- Se preparó (3*E*)-3-(hidroximetileno)-2-oxopirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo **II-8** a partir de 3-(dimetilaminometileno)-2-oxo-pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo **III-6**; LCMS (Método C): 0.71 min; ES- 212 (M-H^+).

- Se obtuvo (3*E*)-3-(hidroximetileno)-2-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo **II-9** a partir de 3-(dimetilaminometileno)-2-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo **III-7** durante la purificación en gel de sílice; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 13.18 (1 H, sa), 7.10 (1 H, s), 3.62 (2 H, t), 2.31 (2 H, m), 1.75 (2 H, m), 1.52 (9 H, s); LCMS (Método C): 0.85 min; ES- 226 (M-H^+).

35

- Se preparó (3*Z*)-3-(hidroximetileno)-2-oxo-5-fenilpirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo **II-10** a partir del compuesto **III-8**; LCMS (Método D): 0.91 min; ES+ 312 (M+Na^+).

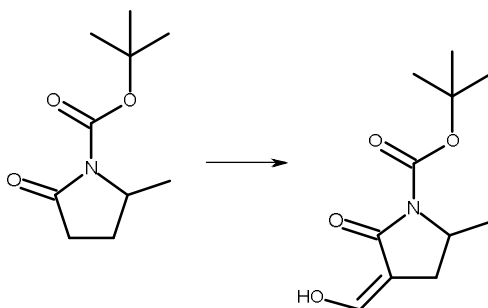
- Se preparó 3-(hidroximetileno)-2-oxo-6-fenilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo **II-12** a partir del compuesto **III-9**; LCMS (Método D): 1.02 min; ES+ 326 (M+Na^+).

- Se preparó (3*E*)-3-(hidroximetileno)-2-oxoazepan-1-carboxilato de *tert*-butilo **II-13** a partir del compuesto **III-10**; LCMS (Método D): 0.87 min; ES- 240 (M+H^+).

40

- Se preparó 3-(hidroximetileno)-2-oxo-6-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo **II-14** a partir del compuesto **III-11**; LCMS (Método D): 0.90 min; ES- 240 (M-H^+).

(3*Z*)-3-(Hidroximetileno)-5-metil-2-oxopirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo II-6

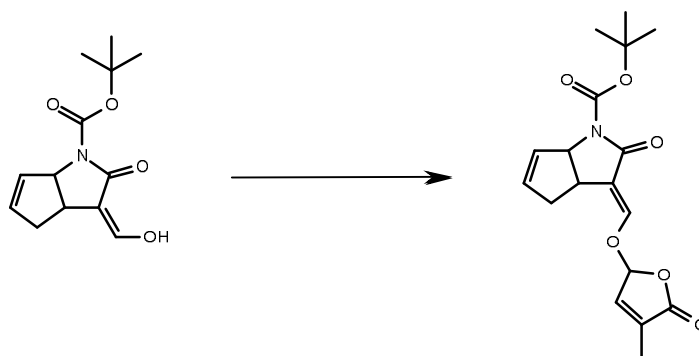


Se enfrió (3Z)-3-(hidroximetileno)-5-metil-2-oxopirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (como se preparó en WO 2007098826) (100 mg, 0.50 mmol) en THF (1 mL) hasta -78 °C y se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de potasio (0.5 M en tolueno, 1.51 mL). Después de 1 h, se añadió formiato de etilo (0.081 mL, 1.0 mmol). La solución se dejó calentar hasta 0 °C y se añadió HCl 1 N. La solución se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó y se concentró para obtener el compuesto deseado como un aceite incoloro que se utilizó en el siguiente paso sin purificación. LCMS (Método A) 0.73 min; ES- 226 (M-H⁺).

Se empleó un procedimiento similar para preparar los siguientes compuestos:

- Se preparó (3E)-3-(hidroximetileno)-1-metilpirrolidin-2,5-diona **II-7** a partir de 1-metilpirrolidin-2,5-diona (comercializada) utilizando bis(trimetilsilil)amiduro de litio como base; LCMS (Método D) 0.17 min; ES- 140 (M-H⁺);

(3E)-3-[(4-Metil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]-2-oxo-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[b]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo Ib-1



Método A:

A una solución de 3-(hidroximetileno)-2-oxo-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[b]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo **II-1** (100 mg, 0.39 mmol) en THF (4 mL) se añadieron *tert*-butilato de potasio (69 mg, 0.59 mmol) a 0 °C y 2-bromo-4-metil-2H-furan-5-ona (preparada de acuerdo con Johnson *et al.*, J.C.S. Perkin I, 1981, 1734-1743, 109 mg, 0.5969 mmol) a temperatura ambiente durante 5 h. La solución se vertió en agua, se diluyó con CH₂Cl₂ y se extrajo 3 veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía flash (2/1 seguido por 1/1 de ciclohexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto deseado como un aceite incoloro (28 mg, 20 %); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7.40 (1 H, d), 6.91 (1 H, d), 6.14 (1 H, d), 5.90 (2H, m), 5.01 (1 H, d), 3.50 (1 H, m), 2.71 (1 H, m), 2.46 (1 H, m), 2.02 (3 H, s), 1.55 (9 H, s). LCMS (Método A): 0.90 min; ES+ 370 (M+Na⁺).

Se empleó un procedimiento similar para los siguientes compuestos:

- Se preparó (3E)-5-metil-3-[(4-metil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]-2-oxopirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo **Ib-6** a partir de 3-(hidroximetileno)-5-metil-2-oxopirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo **II-6**; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7.43 (1 H, m), 6.92 (1 H, m), 6.13 (1 H, m), 4.25 (1 H, m), 2.79 (2 H, m), 2.31 (1 H, m), 2.27 (1 H, m), 2.01 (3 H, s), 1.54 (9 H, s), 1.30 (3 H, m); LCMS (Método A) 0.86 min; ES+ 669 (2M+Na⁺).

- Se preparó (3E)-1-metil-3-[(4-metil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]pirrolidin-2,5-diona **I-7** a partir de 3-(hidroximetileno)-1-metilpirrolidin-2,5-diona **II-7** (100 mg, 0.71 mmol); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7.51 (1 H, s), 6.94 (1 H, s), 6.18 (1 H, s), 3.24 (2 H, s), 3.04 (3 H, s), 2.03 (3 H, s); LCMS (Método B) 0.56 min; ES+ 260 (M+Na⁺).

- Se preparó (3E)-3-[(4-metil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]-1-fenilpirrolidin-2-ona **I-3** a partir de 3-(hidroximetileno)-1-fenilpirrolidin-2-ona **II-3**; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7.701 (2 H, d), 7.38 (3 H, m), 7.15 (1 H, t), 6.94 (1 H, s), 6.15

(1 H, s), 3.90 (2 H, m), 2.82 (2 H, m), 2.03 (3 H, s); LCMS (Método B) 0.88 min; ES+ 286, (M+H⁺).

- Se preparó (3E)-5-metil-3-[(4-metil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]-1-fenilpirrolidin-2-ona **I-4** a partir de 3-(hidroximetileno)-5-metil-1-fenilpirrolidin-2-ona **II-4**; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7.47 (5 H, m), 7.21 (1 H, t), 6.94 (1 H, s), 6.15 (1 H, s), 4.40 (1 H, m), 3.08 (1 H, m), 2.45 (1 H, m), 2.03 (3 H, s), 1.24 (3 H, d); LCMS (Método C) 0.94 min; ES+ 300 (M+H⁺).

- Se preparó (3E)-3-[(4-metil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]-1-fenilpiperidin-2-ona **I-5** a partir de 3-(hidroximetileno)-1-fenilpiperidin-2-ona **II-5**; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7.51 (1 H, s), 7.37 (2 H, m), 7.25 (3 H, m), 6.89 (1 H, s), 6.15 (1 H, s), 3.71 (2 H, m), 2.57 (2 H, m), 2.03 (5 H, m); LCMS (Método C) 0.89 min; ES+ 300 (M+H⁺).

- Se preparó (3E)-3-[(4-metil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]-2-oxoazepan-1-carboxilato de *tert*-butilo **I-13b** a partir de (3E)-3-(hidroximetileno)-2-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo **II-13**. LCMS (Método D) 0.98 min; ES+ 401 (M+MeCN+Na⁺).

- Se preparó (3E)-3-[(4-metil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]-2-oxo-6-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo **I-11b** a partir de (3E)-3-(hidroximetileno)-2-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo **II-14**; LCMS (Método D) 0.97 min; ES+ 360 (M+Na⁺).

- Se preparó (3E)-3-[(3,4-dimetil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]-2-oxo-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[b]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo **II-19** a partir de **II-1** y 5-cloro-3,4-dimetil-2(5H)-furanona (preparada como en *Tetrahedron* **1978**, *34*(13), 1935-42) utilizando 1,2-dimetoxietano como disolvente; LCMS (Método D) 1.00 min; ES+ 262 (M-Boc+H⁺).

- Se preparó (3E)-3-[(3,4-dimetil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]-2-oxo-4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-ciclopenta[b]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo **II-21** a partir de **II-2** y 5-cloro-3,4-dimetil-2(5H)-furanona (preparada como en *Tetrahedron* **1978**, *34*(13), 1935-42) utilizando 1,2-dimetoxietano como disolvente; LCMS (Método D) 1.03 min; ES+ (masa no detectada).

- Se preparó (3E)-3-[(4-metoxi-3-metil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]-2-oxo-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[b]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo **II-18** a partir de **II-1** y 5-cloro-4-metoxi-3-metil-2(5H)-furanona (como se preparó en *Tetrahedron* **1978**, *34*(13), 1935-42 a partir de 5-hidroxi-4-metoxi-3-metil-2(5H)-furanona, *Canadian Journal of Chemistry* **1986**, *64*(1), 104-9) utilizando 1,2-dimetoxietano como disolvente; LCMS (Método D) 0.98 min; ES+ 278 (M-Boc+H⁺).

- Se preparó (3E)-3-[(4-metoxi-3-metil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]-2-oxo-4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-ciclopenta[b]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo **II-20** a partir de **II-2** y 5-cloro-4-metoxi-3-metil-2(5H)-furanona (como se preparó en *Tetrahedron* **1978**, *34*(13), 1935-42 a partir de 5-hidroxi-4-metoxi-3-metil-2(5H)-furanona, *Canadian Journal of Chemistry* **1986**, *64*(1), 104-9) utilizando 1,2-dimetoxietano como disolvente; LCMS (Método D) 1.00 min; ES+ 280 (M-Boc+H⁺).

Método B:

A una solución de 3-(hidroximetileno)-2-oxo-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[b]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo **II-1** (1.96 g, 7.80 mmol) en THF (78 mL) se añadieron *tert*-butilato de potasio (1.35 g, 11.7 mmol) a 0 °C y 18-corona-6 (3.09 g, 11.7 mmol). La solución se agitó durante 5 min a 0 °C y 2-cloro-4-metil-2H-furan-5-ona (preparada de acuerdo con Johnson *et al.*, J.C.S. Perkin I, 1981, 1734-1743, 109 mg, 0.5969 mmol) a 0 °C durante 1 h. La solución se vertió en agua, se diluyó con acetato de etilo y se extrajo 3 veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía flash (2/1 seguido de 1/1 de ciclohexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto deseado como un aceite incoloro (2.34 g, 86%); los datos analíticos fueron idénticos a los del Método A.

Se empleó un procedimiento similar para los siguientes compuestos:

- Se preparó (3E)-3-[(4-metil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]-2-oxo-4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-ciclopenta[b]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo **II-2** a partir de 3-(hidroximetileno)-2-oxo-4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-ciclopenta[b]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo **II-2**; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7.89 (1 H, t), 6.92 (1 H, m), 6.12 (1 H, d), 4.40 (1 H, t), 3.24 (1 H, m), 2.02 (3 H, s), 1.94-1.67 (6 H, m), 1.52 (9 H, s). LCMS (Método A): 0.92 min; ES+ 372 (M+Na⁺). Se preparó (3E)-3-[(4-metil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]-2-oxopirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo **I-8b** a partir de (3E)-3-(hidroximetileno)-2-oxopirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo **II-8**; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7.55 (1 H, s), 6.89 (1 H, s), 6.10 (1 H, s), 3.68 (2 H, m), 2.42 (2 H, m), 2.01 (3 H, s), 1.85 (2 H, m), 1.52 (9 H, s); LCMS (Método C) 0.88 min; ES+ 641 (2M+Na⁺).

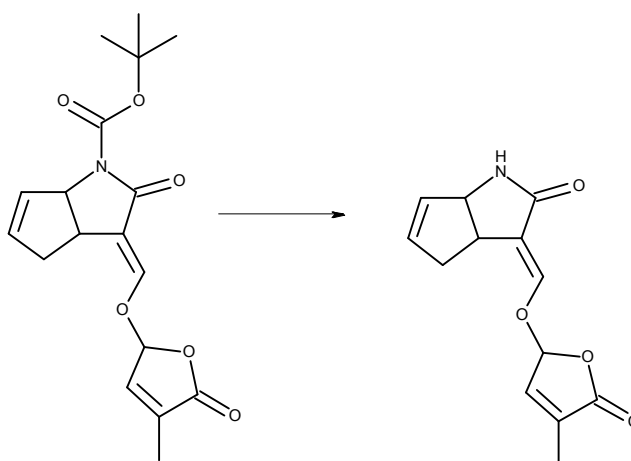
- Se preparó (3E)-3-[(4-metil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]-2-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo **I-9b** a partir de (3E)-3-(hidroximetileno)-2-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo **II-9**; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7.55 (1 H, s), 6.89 (1 H, s), 6.10 (1 H, s), 3.68 (2 H, m), 2.42 (2 H, m), 2.01 (3 H, s), 1.85 (2 H, m), 1.52 (9 H, s); LCMS (Método C) 0.93 min; ES+ 346 (M+Na⁺).

- Se preparó (3E)-3-[(4-metil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]-2-oxo-5-fenilpirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo **I-10b**

a partir de (3E)-3-(hidroximetileno)-2-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo **II-10**. LCMS (Método D) 1.02 min; ES+ 793 (2M+Na⁺).

- Se preparó (3E)-3-[(4-metil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]-2-oxo-6-fenilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo **I-12b** a partir de (3E)-3-(hidroximetileno)-2-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo **II-12**. LCMS (Método D) 1.06 min; ES+ 821 (2M+Na⁺).

(3E)-3-[(4-Metil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[b]pirrol-2-ona **la-1**



Una solución de (3E)-3-[(4-metil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]-2-oxo-4,6a-dihidro-3A*h*-ciclopenta[b]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo **lb-1** (28 mg, 0.080 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se agitó con cloruro de magnesio (23 mg, 0.24 mmol) a 40 °C durante 7 h. A continuación la solución se diluyó con CH₂Cl₂, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc, seguido de un 5% de MeOH en CH₂Cl₂) para obtener el compuesto deseado como un aceite incoloro (8 mg, 40%); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7.27 (1 H, s), 6.93 (1 H, s), 6.54 (1 H, s a), 6.14 (1 H, s), 5.87 (1 H, d), 5.71 (1 H, s a), 4.65 (1 H, d), 3.66 (1 H, m), 2.83 (1 H, m), 2.46 (1 H, d), 2.02 (3 H, s); LCMS (Método A): 0.63 min; ES+ 270 (M+Na⁺).

Se empleó un procedimiento similar para los siguientes compuestos:

- Se preparó (3E)-3-[(4-metil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]-1,3a,4,5,6,6a-hexahidrociclopenta[b]pirrol-2-ona **la-2** a partir de (3E)-3-[(4-metil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]-2-oxo-4,5,6,6a-tetrahidro-3A*h*-ciclopenta[b]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo **lb-2**; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7.20 (1 H, s), 6.89 (1 H, s), 6.10 (1 H, s), 5.54 (1 H, s a), 4.07 (1 H, m), 3.42 (1 H, m), 2.01 (3 H, s), 1.77 (2 H, m), 1.65 (2 H, m), 1.61 (2 H, m); LCMS (Método A): 0.65 min; ES+ 250 (M+H⁺).

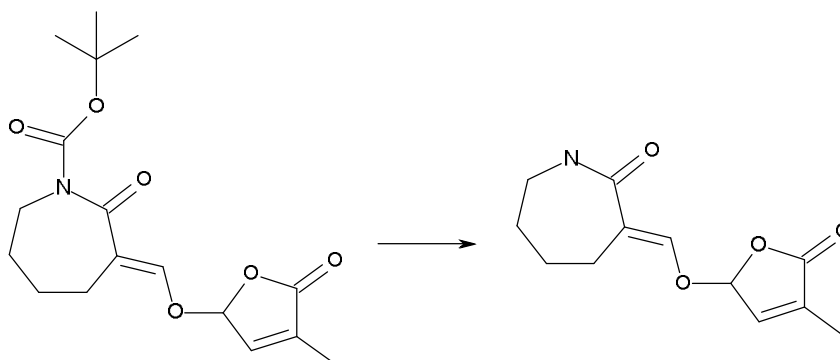
- Se preparó (3E)-3-[(4-metil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]piperolidin-2-ona **la-8** a partir de **lb-8**; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7.27 (1 H, s), 6.95 (1 H, s), 6.10 (1 H, s), 3.48 (2 H, t), 2.46 (2 H, m), 2.01 (3 H, s); LCMS (Método D): 0.51 min; ES+ 210 (M+H⁺).

- Se preparó (3E)-3-[(4-metil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]piperidin-2-ona **la-9** a partir de **lb-9**; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7.49 (1 H, s), 7.05 (1 H, s a), 6.95 (1 H, s), 6.10 (1 H, s), 3.28 (2 H, t), 2.46 (2 H, m), 2.01 (3 H, s), 1.78 (2 s, m); LCMS (Método D): 0.61 min; ES+ 224 (M+H⁺).

- Se preparó (3E)-3-[(4-metil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]-5-fenilpiperolidin-2-ona **la-10** a partir de **lb-10**. LCMS (Método D): 0.79 min; ES+ 286 (M+H⁺).

- Se preparó (3E)-3-[(4-metil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]-6-fenilpiperidin-2-ona **la-12** a partir de **lb-12**. LCMS (Método D): 0.85 min; ES+ 300 (M+H⁺).

(3E)-3-[(4-Metil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]azepan-2-ona **la-13**



Se disolvió (3E)-3-[(4-metil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]-2-oxoazepan-1-carboxilato de *tert*-butilo **I-13b** (0.55 g) en diclorometano (20 mL) y ácido clorhídrico (2.0378 mL, 4 M en dioxano) gota a gota. Después de 30 min, se añadió diclorometano y la mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃ sat. La capa acuosa se extrajo una vez con diclorometano, las capas orgánicas se combinaron y se secaron con Na₂SO₄, y el disolvente se evaporó para obtener el crudo como un sólido amarillo. El residuo se lavó con éter *tert*-butil metílico, y el sólido se filtró y se secó para obtener (3E)-3-[(4-metil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]azepan-2-ona **Ia-13** (0.245 g, 63%) como un sólido blanco. LCMS (Método D): 0.67 min; ES+ 238 (M+H⁺).

Se empleó un procedimiento similar para los siguientes compuestos:

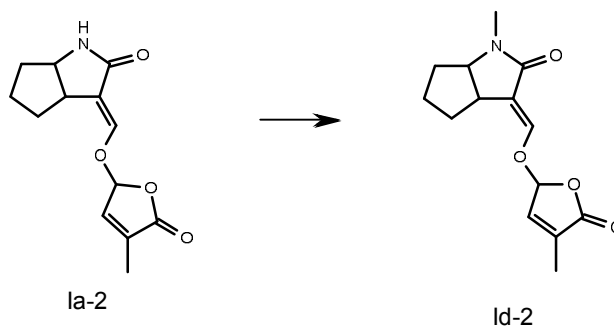
10 - Se preparó (3E,3aR,6aR)-3-[(3-metoxi-4-metil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[b]pirrol-2-ona **Ia-18** a partir de (3E,3aR,6aR)-3-[(3-metoxi-4-metil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]-2-oxo-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[b]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo **Ib-18** tras purificar utilizando cromatografía flash (gradiente de CH₂Cl₂/MeOH); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7.20 (1 H, dd), 6.83 (1 H, s a), 5.91 (1 H, d), 5.86 (1 H, m), 5.71 (1 H, m), 4.65 (1 H, d), 4.09 (3 H, d), 3.69 (1 H, m), 2.85 (1 H, m), 2.47 (1 H, m), 1.95 (3 H, d); LCMS (Método D): 0.71 min; ES+ 278 (M+H⁺).

15 - Se preparó (3E,3aR,6aR)-3-[(3,4-dimetil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[b]pirrol-2-ona **Ia-19** a partir de (3E,3aR,6aR)-3-[(3,4-dimetil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]-2-oxo-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[b]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo **Ib-19** tras purificar utilizando cromatografía flash (gradiente de CH₂Cl₂/MeOH); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7.22 (1 H, dd), 6.74 (1 H, s a), 5.91 (1 H, s a), 5.86 (1 H, m), 5.71 (1 H, m), 4.64 (1 H, d), 3.68 (1 H, m), 2.83 (1 H, m), 2.47 (1 H, m), 2.01 (3 H, s a), 1.89 (3 H, m); LCMS (Método D): 0.73 min; ES+ 262 (M+H⁺).

20 - Se preparó (3E,3aR,6aR)-3-[(3-metoxi-4-metil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]-1,3a,4,5,6,6a-hexahidrociclopenta[b]pirrol-2-ona **Ia-20** a partir de (3E,3aR,6aR)-3-[(3-metoxi-4-metil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]-2-oxo-4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-ciclopenta[b]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo **Ib-20** tras purificar utilizando cromatografía flash (gradiente de CH₂Cl₂/MeOH); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7.10 (1 H, dd), 6.20 (1 H, s a), 5.91 (1 H, d), 4.09 (3 H, d), 3.45 (1 H, m), 1.95 (3 H, d), 1.85-1.55 (7 H, m); LCMS (Método D): 0.74 min; ES+ 280 (M+H⁺).

25 - Se preparó (3E,3aR,6aR)-3-[(3,4-dimetil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]-1,3a,4,5,6,6a-hexahidrociclopenta[b]pirrol-2-ona **Ia-21** a partir de (3E,3aR,6aR)-3-[(3,4-dimetil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]-2-oxo-4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-ciclopenta[b]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo **Ib-21** tras purificar utilizando cromatografía flash (gradiente de CH₂Cl₂/MeOH); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7.17 (1 H, dd), 6.46 (1 H, s a), 5.90 (1 H, s a), 4.09 (1 H, m), 3.43 (1 H, m), 2.00 (3 H, m), 1.88 (3 H, m), 1.88-1.55 (6 H, m); LCMS (Método D): 0.76 min; ES+ 264 (M+H⁺).

(3E)-1-Metil-3-[(4-metil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]-4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-ciclopenta[b]pirrol-2-ona **Ic-2**



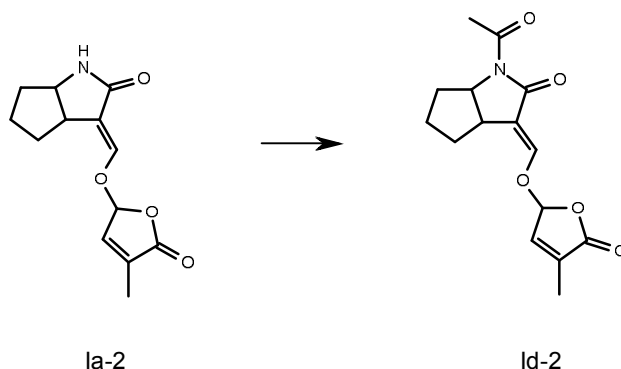
35 Se disolvió (3E)-3-[(4-metil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]-1,3a,4,5,6,6a-hexahidrociclopenta[b]pirrol-2-ona **Ia-2** (104 mg) en DMF (4 mL) y se añadió óxido de plata (0.195 g) seguido de yodometano (0.262 mL, 0.598 g). La solución se agitó durante la noche a 40 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo 3 veces con

acetato etílico. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron dos veces con agua y una vez con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó para obtener el crudo (154 mg) como un aceite marrón. Tras purificar mediante cromatografía flash, se obtuvo (3*E*)-1-metil-3-[(4-metil-5-oxo-2*H*-furan-2-il)oximetileno]-4,5,6,6a-tetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*b*]pirrol-2-ona **1c-2** como un aceite (23 mg, 21%); LCMS (Método D): 0.78 min; ES+ 264 (M+H⁺).

Se empleó un procedimiento similar para los siguientes compuestos:

- (3*E*)-1-Metil-3-[(4-metil-5-oxo-2*H*-furan-2-il)oximetileno]-4,6a-dihidro-3*aH*-ciclopenta[*b*]pirrol-2-ona **1c-1**; LCMS (Método D): 0.75 min; ES+ 262 (M+H⁺).

10 **(3E)-1-Acetil-3-[(4-metil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]-4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-ciclopenta[b]pirrol-2-ona 1d-2**

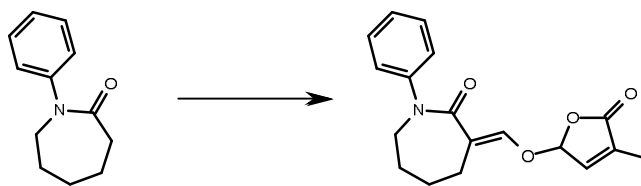


Se disolvió (3*E*)-3-[(4-metil-5-oxo-2*H*-furan-2-il)oximetileno]-1,3a,4,5,6,6a-hexahidrociclopenta[*b*]pirrol-2-ona **1a-2** (0.050 g) en diclorometano (2 mL), se mezcló con dimetilaminopiridina (5.0 mg), trietilamina (0.113 mL, 0.082 g) y anhídrido acético (0.058 mL, 0.063 g) y se agitó durante la noche. Se volvieron a añadir trietilamina (0.113 mL, 0.082 g) y anhídrido acético (0.058 mL, 0.063 g), y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se adsorbió en una columna Isolute y se purificó mediante cromatografía flash para obtener (3*E*)-1-acetil-3-[(4-metil-5-oxo-2*H*-furan-2-il)oximetileno]-4,5,6,6a-tetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*b*]pirrol-2-ona **1d-2** (0.054 g, 92%); LCMS (Método D): 0.84 min; ES+ 292 (M+H⁺).

Se empleó un procedimiento similar para los siguientes compuestos:

20 - Se preparó (3*E*)-1-acetil-3-[(4-metil-5-oxo-2*H*-furan-2-il)oximetileno]azepan-2-ona **1d-13** a partir de **1a-13**; LCMS (Método D): 0.81 min; ES+ 280 (M+H⁺).

(3E)-3-[(4-Metil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]-1-fenilazepan-2-ona 1c-13



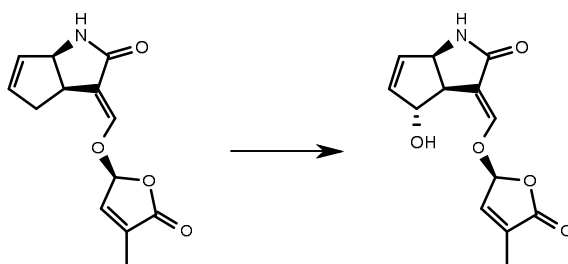
1c-13

Se disolvió 1-fenilazepan-2-ona (0.500 g, preparada como en *Organic Letters* **2000**, páginas 1101-1104) en tetrahidrofurano (30 mL) y se enfrió hasta -78 °C. Se añadió LDA (2.0 mol/L en THF/heptano/etilbenceno, 2.6 mL) a la solución gota a gota. Tras agitar durante 10 min a una temperatura comprendida entre -55 y -50 °C, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta -40 °C, se agitó durante 5 min y se añadió formiato de etilo (0.657 mL, 0.605 g) lentamente. La mezcla se dejó calentar hasta 0 °C y se agitó durante 30 min más. Se añadió 2-cloro-4-metil-2*H*-furan-5-ona (0.420 g en 2 mL de THF) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se añadieron agua y acetato de etilo, y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó para obtener un residuo marrón que se purificó mediante cromatografía flash (0-100% de acetato de etilo en ciclohexano). Se obtuvo (3*E*)-3-[(4-metil-5-oxo-2*H*-furan-2-il)oximetileno]-1-fenilazepan-2-ona **1c-13** (0.103 g, 11%) como un sólido blanco; p.f.: 150-160 °C; LCMS (Método D): 0.91 min; ES+ 314 (M+H⁺).

(3E,3aR,4R,6aR)-4-Hidroxi-3-[[*(2S)*-4-metil-5-oxo-2H-furan-2-il]oximetileno]-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[*b*]pirrol-2-ona **1a-14''**

5

10



15

1a-1''**1a-14''**

20

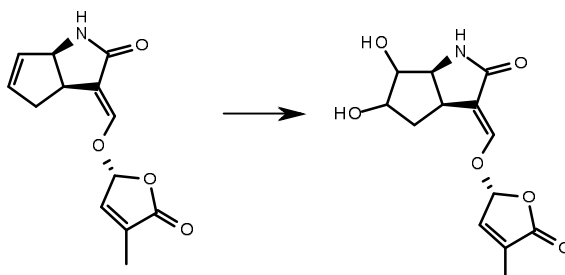
A una solución de (3E,3aR,6aR)-3-[[*(2S)*-4-metil-5-oxo-2H-furan-2-il]oximetileno]-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[*b*]pirrol-2-ona **1a-1''** (125 mg, 0.50 mmol) en 1,4-dioxano (2.5 mL) se añadió SeO₂ (67.1 mg, 0.60 mmol). La suspensión se agitó a 100 °C durante 4 h, a continuación la suspensión oscura se dejó enfriar posteriormente hasta temperatura ambiente, y después se filtró y se concentró a presión reducida. Tras purificar utilizando cromatografía flash (gradiente de CH₂Cl₂/MeOH) se obtuvo el compuesto deseado como un aceite oscuro (58 mg, 44%); ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) 7.35 (1 H, d), 7.16 (1 H, m), 6.38 (1 H, m), 5.95 (1 H, dd), 5.91 (1 H, m), 4.76 (1 H, m), 4.72 (1 H, m), 3.39 (1 H, m), 1.97 (3 H, m); LCMS (Método D): 0.24 min; ES+ 264 (M+H⁺).

Se empleó un procedimiento similar para los siguientes compuestos:

25

- Se preparó (3E,3aR,4R,6aR)-4-hidroxi-3-[[*(2R)*-4-metil-5-oxo-2H-furan-2-il]oximetileno]-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[*b*]pirrol-2-ona **1a-14'** a partir de (3E,3aR,6aR)-3-[[*(2R)*-4-metil-5-oxo-2H-furan-2-il]oximetileno]-1,3a,4,6a tetrahidrociclopenta[*b*]pirrol-2-ona **1a-1'** (103 mg, 0.42 mmol) en presencia de 2,6-lutidina (1 equiv.) en condiciones por lo demás idénticas en 16 mg (16%); ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) 7.35 (1 H, m), 7.17 (1 H, m), 6.38 (1 H, m), 5.95 (1 H, m), 5.92 (1 H, m), 4.77 (1 H, m), 4.72 (1 H, m), 3.39 (1 H, m), 3.31 (1 H, m), 1.96 (3 H, m); LCMS (Método D): 0.24 min; ES+ 264 (M+H⁺).

30

(3E,3aR,6aS)-5,6-Dihidroxi-3-[[*(2R)*-4-metil-5-oxo-2H-furan-2-il]oximetileno]-1,3a,4,5,6,6a-hexahidrociclopenta[*b*]pirrol-2-ona **1a-15'****1a-1'****1a-15'**

35

A una solución de (3E,3aR,6aR)-3-[[*(2R)*-4-metil-5-oxo-2H-furan-2-il]oximetileno]-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[*b*]pirrol-2-ona **1a-1'** (137 mg, 0.55 mmol) en tBuOH (3 mL) se añadieron NMO (77.9 mg, 0.67 mmol) y acetona (0.5 mL) seguidos de OsO₄ (2.5% en peso en tBuOH, 560 mg, 0.055 mmol) y agua (15 mg, 0.84 mmol). Después de 1 h a temperatura ambiente, se añadió CH₂Cl₂, a continuación la mezcla cruda se secó con

Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Tras purificar utilizando cromatografía flash (gradiente de CH₂Cl₂/MeOH) se obtuvo el compuesto deseado como una espuma amarilla (59 mg, 38%); ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) 7.25 (1 H, d), 7.14 (1 H, m), 6.34 (1 H, m), 4.02 (1 H, m), 3.84 (1 H, dd), 3.76 (1 H, dd), 3.55 (1 H, m), 2.15 (1 H, dt), 1.96 (3 H, dd), 1.86 (1 H, ddd); LCMS (Método D): 0.24 min; ES+ 282 (M+H⁺).

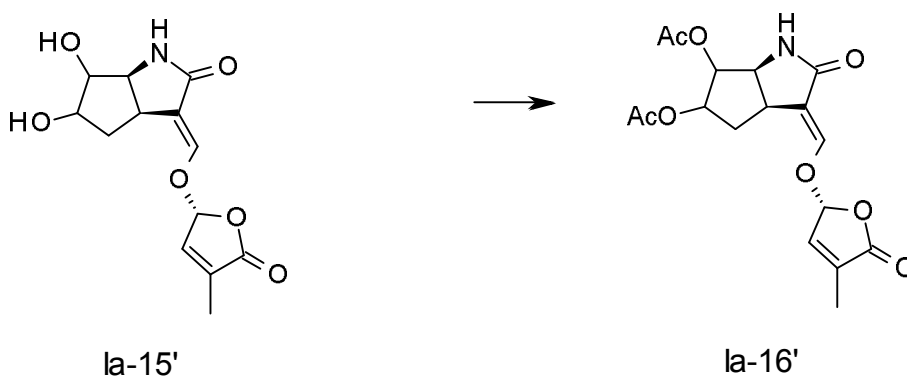
5 Se empleó un procedimiento similar para los siguientes compuestos:

- Se preparó (3*E*,3*aR*,6*aS*)-5,6-dihidroxi-3-[[*(2S)*-4-metil-5-oxo-2*H*-furan-2-il]oximetileno]-1,3*a*,4,5,6,6*a*-hexahidrociclopenta[*b*]pirrol-2-ona **la-15'** a partir de (3*E*,3*aR*,6*aR*)-3-[[*(2S)*-4-metil-5-oxo-2*H*-furan-2-il]oximetileno]-1,3*a*,4,6*a*-tetrahidrociclopenta[*b*]pirrol-2-ona **la-1**; ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) 7.25 (1 H, d), 7.14 (1 H, m), 6.32 (1 H, m), 4.01 (1 H, m), 3.84 (1 H, dd), 3.76 (1 H, m), 3.55 (1 H, m), 2.12 (1 H, dt), 1.96 (3 H, dd), 1.80 (1 H, ddd); LCMS (Método D): 0.24 min; ES+ 282 (M+H⁺).

10 - Se preparó (3*E*,3*aR*,6*aS*)-5,6-dihidroxi-3-[[4-metil-5-oxo-2*H*-furan-2-il]oximetileno]-1,3*a*,4,5,6,6*a*-hexahidrociclopenta[*b*]pirrol-2-ona **la-15** a partir de (3*E*,3*aR*,6*aR*)-3-[[4-metil-5-oxo-2*H*-furan-2-il]oximetileno]-1,3*a*,4,6*a*-tetrahidrociclopenta[*b*]pirrol-2-ona **la-1**; ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) 7.25 (1 H, m), 7.14 (1 H, m), 6.34 (0.5 H, m), 6.32 (0.5 H, m), 4.02 (1 H, m), 3.84 (1 H, m), 3.76 (1 H, m), 3.55 (1 H, m), 2.13 (1 H, dt), 1.96 (3 H, m), 1.84 (1 H, m); LCMS (Método D): 0.24 min; ES+ 282 (M+H⁺).

15

Acetato de [(3*E*,3*aR*,6*aS*)-6-acetoxi-3-[[*(2R)*-4-metil-5-oxo-2*H*-furan-2-il]oximetileno]-2-oxo-1,3*a*,4,5,6,6*a*-hexahidrociclopenta[*b*]pirrol-5-ilo] la-16'



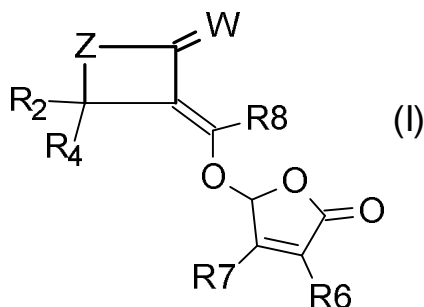
20 A una solución de (3*E*,3*aR*,6*aS*)-5,6-dihidroxi-3-[[*(2R)*-4-metil-5-oxo-2*H*-furan-2-il]oximetileno]-1,3*a*,4,5,6,6*a*-hexahidrociclopenta[*b*]pirrol-2-ona **la-15'** (25 mg, 0.09 mmol) en CH₂Cl₂ (3 mL) se añadieron secuencialmente piridina (0.015 mL, 0.178 mmol), DMAP (5.5 mg, 0.045 mmol) y Ac₂O (0.017 mL, 0.178 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de argón. Después de 12 h, se añadió CH₂Cl₂ y las fases se separaron, tras lo cual se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Tras purificar utilizando cromatografía flash (gradiente de CH₂Cl₂/MeOH) se obtuvo el compuesto deseado como un sólido incoloro (13.1 mg, 40%); ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₃) 7.28 (1 H, d), 6.91 (1 H, m), 6.53 (1 H, s a), 6.12 (1 H, m), 5.32 (1 H, dd), 4.84 (1 H, t), 3.95 (1 H, dd), 3.70 (1 H, m), 2.34 (1 H, m), 2.10 (3 H, s), 2.07 (3 H, s), 2.01 (3 H, m), 1.92 (1 H, m); LCMS (Método D): 0.71 min; ES+ 366 (M+H⁺).

25

Se empleó un procedimiento similar para el siguiente compuesto:

30 - Se preparó el acetato de [(3*E*,3*aR*,4*R*,6*aR*)-3-[[*(2S)*-4-metil-5-oxo-2*H*-furan-2-il]oximetileno]-2-oxo-1,3*a*,4,6*a*-tetrahidrociclopenta[*b*]pirrol-4-ilo] **la-17'** a partir de (3*E*,3*aR*,4*R*,6*aR*)-4-hidroxi-3-[[*(2S)*-4-metil-5-oxo-2*H*-furan-2-il]oximetileno]-1,3*a*,4,6*a*-tetrahidrociclopenta[*b*]pirrol-2-ona **la-14**; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7.30 (1 H, d), 6.93 (1 H, m), 6.15 (1 H, m), 6.08 (1 H, bs), 6.05 (1 H, m), 5.95 (1 H, m), 5.80 (1 H, s a), 4.80 (1 H, d), 3.58 (1 H, m), 2.10 (3 H, s), 2.05 (3 H, m); LCMS (Método D): 0.63 min; ES+ 306 (M+H⁺).

Tabla 3: Compuestos de Fórmula (I) (R₇=R₈=H, R₆=Me, W=O)

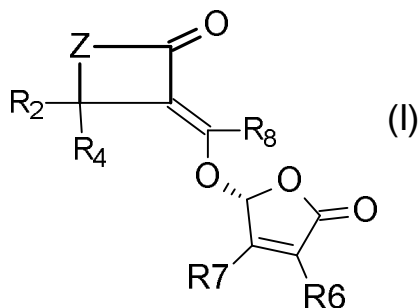


Ejemplo	Z	R1	R3	R5	R2	R4	método LCMS	Retención (min)	Masa
lb-1	C(R3-R5)N-R1	Boc	H	CH=CH-CH ₂		H	A	0.90	370, M+Na ⁺
la-1	C(R3-R5)N-R1	H	H	CH=CH-CH ₂		H	A	0.63	270, M+Na ⁺
lc-1	C(R3-R5)N-R1	Me	H	CH=CH-CH ₂		H	D	0.75	262, M+H ⁺
lb-2	C(R3-R5)N-R1	Boc	H	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂		H	A	0.92	372, M+Na ⁺
la-2	C(R3-R5)N-R1	H	H	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂		H	A	0.65	250, M+H ⁺
l-3	C(R3-R5)N-R1	Ph	H	H	H	H	B	0.88	286, M+H ⁺
l-4	C(R3-R5)N-R1	Ph	H	Me	H	H	C	0.94	300, M+H ⁺
l-5	CH ₂ C(R3R5)N-R1	Ph	H	H	H	H	C	0.89	300, M+H ⁺
lb-6	C(R3-R5)N-R1	Boc	H	Me	H	H	A	0.86	669, 2M+Na ⁺
l-7	C(R3-R5)N-R1	Me	O		H	H	D	0.56	260, M+Na ⁺
la-8	C(R3-R5)N-R1	H	H	H	H	H	D	0.51	210, M+H ⁺
lb-8	C(R3-R5)N-R1	Boc	H	H	H	H	C	0.88	641, 2M+Na ⁺
la-9	CH ₂ C(R3R5)N-R1	H	H	H	H	H	D	0.61	224, M+H ⁺
lb-9	CH ₂ C(R3R5)N-R1	Boc	H	H	H	H	C	0.93	346, M+Na ⁺
lb-11	CH ₂ C(R3-R5)N-R1	Boc	Me	H	H	H	D	0.97	360, M+ Na ⁺
la-11	CH ₂ C(R3-R5)N-R1	H	Me	H	H	H	D	0.70	238, M+H ⁺
la-12	CH ₂ C(R3-R5)N-R1	H	Ph	H	H	H	D	0.85	300, M+H ⁺
lb-13	CH ₂ CH ₂ C(R3-R5)N-R1	Boc	H	H	H	H	D	0.98	401, M+MeC N+Na ⁺
ld-13	CH ₂ CH ₂ C(R3-R5)N-R1	Ac	H	H	H	H	D	0.81	280, M+H ⁺
lc-13	CH ₂ CH ₂ C(R3-R5)N-R1	Ph	H	H	H	H	D	0.91	314, M+H ⁺

la-13	CH ₂ CH ₂ C(R3-R5)N-R1	H	H	H	H	H	D	0.67	238, M+H ⁺
lc-2	C(R3-R5)N-R1	Me	H	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	H	H	D	0.78	264, M+H ⁺
ld-2	C(R3-R5)N-R1	Ac	H	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	H	H	D	0.84	292, M+H ⁺
la-14	C(R3-R5)N-R1	H	H	CH=CH-CHOH	H	H	D	0.24	264, M+H ⁺
la-15	C(R3-R5)N-R1	H	H	(CH(OH)) ₂ -CH ₂	H	H	D	0.24	282, M+H ⁺
lb-16	CH((CH ₂) ₄)C(R3-R5)N-R1*	Boc	(CH ₂) ₄	H	H	H	D	1.09	400, M+Na ⁺
la-16	CH((CH ₂) ₄)C(R3-R5)N-R1*	H	(CH ₂) ₄	H	H	H	D	0.82	278, M+H ⁺
lb-17	CH ₂ CH ₂ C(R3-R5)N-R1	Boc	Ph	H	H	H	D	1.10	436, M+Na ⁺
la-16	CH ₂ CH ₂ C(R3-R5)N-R1	H	Ph	H	H	H	D	0.90	314, M+H ⁺

*unión anular *cis*

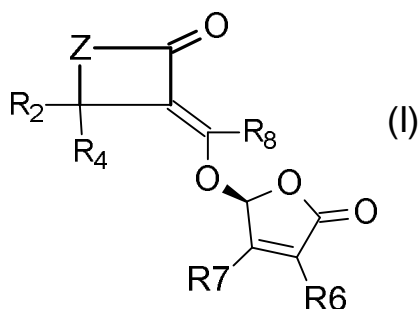
Tabla 3': Compuestos de Fórmula I (R3, R4, R8 = H)



Ejemplo	Z	R1	R3	R5	R2	R4	método LCMS	Retención (min)	Masa
la-2'	C(R3-R5)N-R1	H	H	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	H	H	A	0.63	270, M+Na ⁺
la-1'	C(R3-R5)N-R1	H	H	CH=CH-CH ₂	H	H	A	0.63	270, M+Na ⁺
lb-10'	C(R3-R5)N-R1	Boc	Ph	H	H	H	D	1.02	793, 2M + Na ⁺
la-10'	C(R3-R5)N-R1	H	Ph	H	H	H	D	0.79	286, M+H ⁺
lb-12'	CH ₂ C(R3-R5)N-R1	Boc	Ph	H	H	H	D	1.06	821, 2M + Na ⁺
la-14'	C(R3-R5)N-R1	H	H	CH=CH-CHOH	H	H	D	0.24	264, M+H ⁺

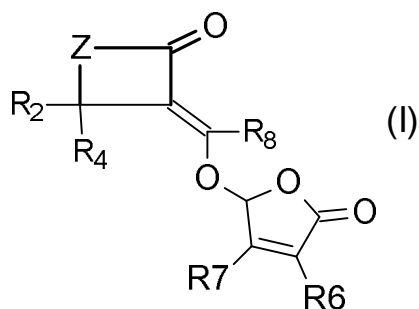
la-15'	C(R3-R5)N-R1	H	H	CH(OH)CH(OH)-CH ₂	H	D	0.24	282, M+H ⁺
la-16'	C(R3-R5)N-R1	H	H	CH(OAc)CH(OAc)-CH ₂	H	D	0.71	366, M+H ⁺

Tabla 3'': Compuestos de Fórmula I (R3, R4, R8 = H)



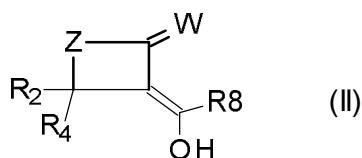
Ejemplo	Z	R1	R3	R5	R2	R4	método LCMS	Retención (min)	Masa
la-2''	C(R3-R5)N-R1	H	H	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂		H	A	0.63	270, M+Na ⁺
la-1''	C(R3-R5)N-R1	H	H	CH=CH-CH ₂		H	A	0.63	270, M+Na ⁺
la-10''	C(R3-R5)N-R1	H	Ph	H	H	H	D	0.79	286, M+H ⁺
la-14''	C(R3-R5)N-R1	H	H	CH=CH-CHOH		H	D	0.24	264, M+H ⁺
la-15''	C(R3-R5)N-R1	H	H	CH(OH)CH(OH)-CH ₂		H	D	0.24	282, M+H ⁺
la-17''	C(R3-R5)N-R1	H	H	CH=CH-CHOAc		H	D	0.63	306, M+H ⁺

5 Tabla 3''': Compuestos de Fórmula I (R3, R4, R8 = H)



Ejemplo	Z	R1	R5	R2	R6	R7	método LCMS	Retención (min)	Masa
lb-18	C(R3-R5)N-R1	Boc	CH=CH-CH ₂	Me	OMe		D	0.98	278, M-Boc+H ⁺
la-18	C(R3-R5)N-R1	H	CH=CH-CH ₂	Me	OMe		D	0.71	278, M+H ⁺
lb-19	C(R3-R5)N-R1	Boc	CH=CH-CH ₂	Me	Me		D	1.00	262, M-Boc+H ⁺
la-19	C(R3-R5)N-R1	H	CH=CH-CH ₂	Me	Me		D	0.73	262, M+H ⁺
lb-20	C(R3-R5)N-R1	Boc	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	Me	OMe		D	1.00	280, M-Boc+H ⁺
la-20	C(R3-R5)N-R1	H	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	Me	OMe		D	0.74	280, M+H ⁺
lb-21	C(R3-R5)N-R1	Boc	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	Me	Me		D	1.03	Masa no detectada
la-21	C(R3-R5)N-R1	H	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	Me	Me		D	0.76	264, M+H ⁺

Tabla 4: Compuestos de Fórmula (II) (R8=H, W=O)

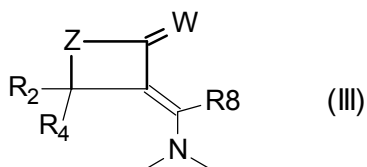


Ejemplo	Z	R1	R3	R5	R2	R4	método LCMS	Retención (min)	Masa
II-1	C(R3R5)N-R1	Boc	H	CH=CH-CH ₂	H		A	0.79	250, M-H ⁺
II-2	C(R3R5)N-R1	Boc	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	H		A	0.80	252, M-H ⁺
II-3	C(R3R5)N-R1	Ph	H	H	H	H	A	0.80	188, M-H ⁺
II-4	C(R3R5)N-R1	Ph	H	Me	H	H	A	0.73	202, M-H ⁺
II-5	CH ₂ C(R3R5)N-R1	Ph	H	H	H	H	B	0.90	202, M-H ⁺
II-6	C(R3R5)N-R1	Boc	H	Me	H	H	A	0.73	226, M-H ⁺

II-7	C(R3R5)N-R1	Me	O		H	H	D	0.17	140, M-H ⁺
II-8	C(R3R5)N-R1	Boc	H	H	H	H	C	0.71	212, M-H ⁺
II-9	CH ₂ C(R3R5)N-R1	Boc	H	H	H	H	C	0.85	226, M-H ⁺
II-10	C(R3-R5)N-R1	Boc	Ph	H	H	H	D	0.91	312, M+Na ⁺
II-12	CH ₂ C(R3-R5)N-R1	Boc	Ph	H	H	H	D	1.02	326, M+Na ⁺
II-13	CH ₂ CH ₂ C(R3-R5)N-R1	Boc	H	H	H	H	D	0.87	240, M-H ⁺
II-14	CH ₂ C(R3-R5)N-R1	Boc	Me	H	H	H	D	0.90	240, M-H ⁺
II-15*	CH((CH ₂) ₄)C(R3-R5)N-R1	Boc	(CH ₂) ₄	H	H	H	D	1.03	280, M-H ⁺
II-16	CH ₂ CH ₂ C(R3-R5)N-R1	Boc	Ph	H	H	H	D	1.08	340, M+Na ⁺

*unión anular *cis*

Tabla 5: Compuestos de Fórmula (III) (R8=H, W=O)



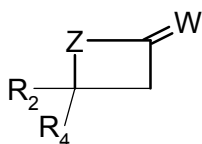
Ejemplo	Z	R1	R3	R5	R2	R4	método LCMS	Retención (min)	Masa
III-1	C(R3R5)N-R1	Boc	H	CH=CH-CH ₂	H	H	A	0.83	279, M+H ⁺
III-2	C(R3R5)N-R1	Boc	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	H	H	A	0.86	583, 2M+N a ⁺
III-3	C(R3R5)N-R1	Ph	H	H	H	H	C	0.67	465, 2M+N a ⁺
III-4	C(R3R5)N-R1	Ph	H	Me	H	H	C	0.70	493 (2M+Na ⁺)
III-5	CH ₂ C(R3R5)N-R1	Ph	H	H	H	H	B	0.70	204, M+H ⁺
III-6*	C(R3R5)N-R1	Boc	H	H	H	H	C	0.71	212, M-NMe ₂ +OH

III-7*	CH ₂ C(R3-R5) N-R1	Boc	H	H	H	H	C	0.85	226, M-NMe ₂ +OH
III-8*	C(R3-R5)N-R1	Boc	Ph	H	H	H	C	0.71	212, M-NMe ₂ +OH ⁻
III-9*	CH ₂ C(R3-R5)N-R1	Boc	Ph	H	H	H	D	1.02	326, M-NMe ₂ +OH+Na ⁺
III-10*	CH ₂ CH ₂ C(R3-R5)N-R1	Boc	H	H	H	H	D	0.81	240, M-NMe ₂ +OH
III-11*	CH ₂ C(R3-R5)N-R1	Boc	Me	H	H	H	D	0.91	240, M-NMe ₂ +OH
III-12*	CH((CH ₂) ₄)C(R3-R5)N-R1**	Boc	(CH ₂) ₄	H	H	H	D	1.04	280, M-NMe ₂ +OH
III-13*	CH ₂ CH ₂ C(R3-R5)N-R1	Boc	Ph	H	H	H	D	1.08	340, M-NMe ₂ +OH+Na ⁺

*producto hidrolizado durante la LCMS.

**unión anular *cis*

Tabla 6: Compuestos de Fórmula (IV) (W=O, Z = C(R3R5)NR1)



(IV)

Ejemplo	Z	R1	R3	R5	R2	R4	RMN
IV-1	C(R3R5)N-R1	Boc	H	CH=CH-CH ₂		H	5.51 (2 H, m), 5.00 (1 H, d), 3.89 (1 H, m), 3.78 (1 H, dd), 3.70 (1 H, m), 2.29 (1 H, dd), 2.22 (1H, m), 1.51 (9 H, s).
IV-2	C(R3-R5)N-R1	Boc	Ph	H	H	H	LCMS (Método D): t _R = 0.94 min, (325, M+MeCN+Na ⁺)
IV-3	CH ₂ C(R3-R5)N-R1	Boc	Ph	H	H	H	LCMS (Método D): t _R = 0.98 min, (339, M+MeCN+Na ⁺)
IV-4	CH ₂ C(R3-R5)N-R1	Boc	Me	H	H	H	LCMS (Método D): t _R = 0.86 min, (236, M+Na ⁺)

IV-5*	CH((CH ₂) ₄)C(R3-R5)N-R1	Boc	(CH ₂) ₄	H	H	H	LCMS (Método D): t _R = 1.01 min, (276, M+Na ⁺)
IV-6	CH ₂ CH ₂ C(R3-R5)N-R1	Boc	Ph	H	H	H	LCMS (Método D): t _R = 1.07 min, (312, M+Na ⁺)

*unión anular *cis*

Ejemplos biológicos

5 El efecto de los compuestos de Fórmula (I) sobre la germinación de semillas de *Orobanche 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' (IN153) en un campo de girasoles en Manzanilla (Sevilla, España) en 2006 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 residuos pesados. Las semillas se resuspendieron 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 resuspendieron en agua desionizada esterilizada. Se esparcieron 2 mL de la suspensión seminal, que contenía aproximadamente 150-400 semillas, 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 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, 0.1 o 1 mg L⁻¹. El análogo de estrigolactonas GR24 se incluyó como control positivo y un 0.01% 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 fotografiaron con una cámara digital SLR (Canon EOS 5D) colocada 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. Los resultados de los ensayos de germinación de las semillas de *Orobanche* se muestran en las Tablas B1-B6.

35 **TABLA B1:** Efecto de los análogos de estrigolactonas sobre la germinación de semillas de *Orobanche cumana* acondicionadas previamente.

Compuesto	Concentración (mg L ⁻¹)		
	1	0.1	0.001
	— Germinación (%)* —		
Ib-1	92.6	25.8	0
Ia-1	23.2	24.6	1.4
Ib-2	54.8	18.2	0
Ib-6	5.6	1.8	0.4
GR-24	80.2	47.2	24.8

* Media; N = 5 x 100 semillas; lote de semillas IN153

Control, 0.01% (p/p) de DMSO: 0.4% de germinación

TABLA B2: Efecto de los análogos de estrigolactonas sobre la germinación de semillas de *Orobanche cumana* acondicionadas previamente.

Compuesto	Concentración (mg L ⁻¹)		
	1	0.1	0.01
	— Germinación (%)* —		
I-7	17.2	1.4	1
I-5	42.2	0	1
Ib-8	1.4	2.8	0.2
I-4	18.2	1	0.6
Ia-2	83.4	65.4	75.4
I-3	19.2	1.6	0
GR-24	85.2	46.4	12.2

* Media; N = 5 x 100 semillas; lote de semillas IN153

Control, 0.01% (p/p) de DMSO: 2.4% de germinación

5 **TABLA B3:** Efecto de los análogos de estrigolactonas sobre la germinación de semillas de *Orobanche cumana* acondicionadas previamente.

Compuesto	Concentración (mg L ⁻¹)		
	0.1	0.01	0.001
	— Germinación (%)* —		
Ib-10	71.8	72.4	72.8
Ib-12	90.2	89	91
Ia-12	92.4	86.8	93.3
GR-24	84.2	51	26

* Media; N = 5 x 100 semillas; lote de semillas IN153

Control, 0.01% (p/p) de DMSO: 0% de germinación

10 **TABLA B4:** Efecto de los análogos de estrigolactonas sobre la germinación de semillas de *Orobanche cumana* acondicionadas previamente.

Compuesto	Concentración (mg L ⁻¹)		
	1	0.01	0.01
	— Germinación (%)* —		
Ib-13	90.8	83	48
GR-24	95.2	86.6	88

* Media; N = 5 x 100 semillas; lote de semillas IN153

Control, 0.01% (p/p) de DMSO: 0.75% de germinación

TABLA B5: Efecto de los análogos de estrigolactonas sobre la germinación de semillas de *Orobancha cumana* acondicionadas previamente.

Compuesto	Concentración (mg L ⁻¹)		
	1	0.01	0.01
	— Germinación (%)* —		
la-13	70	34.2	25.6
GR-24	86.6	78.4	65

* Media; N = 5 x 100 semillas; lote de semillas IN153

Control, 0.01% (p/p) de DMSO: 1.4% de germinación

5 **TABLA B6:** Efecto de los análogos de estrigolactonas sobre la germinación de semillas de *Orobancha cumana* acondicionadas previamente.

Compuesto	Concentración (mg L ⁻¹)		
	1	0.1	0.001
	— Germinación (%)* —		
la-1'	54.8	55.3	68.0
la-2''	1.8	0	0
GR-24	58.1	43.2	23.0

* Media; N = 5 x 100 semillas; lote de semillas IN153

Control, 0.01% (p/p) de DMSO: 2.4% de germinación

Ejemplos biológicos 2:

- 10 El efecto de los compuestos de Fórmula (I) sobre la germinación de *Brassica oleracea* cv *Botrytis* o coliflor común se evaluó en dos tipos de coliflores: tipos templados y tipos tropicales. Se seleccionaron estos dos tipos porque presentan sensibilidades diferentes a las condiciones de luz y temperatura durante la germinación. La germinación de un tipo templado sensible se inhibe con luz a 10 °C, mientras que para los tipos tropicales la germinación a 20 °C se ve estimulada por la presencia de luz. Por lo tanto, 10 °C con luz y 20 °C en la oscuridad se consideran como las
- 15 condiciones subóptimas o de estrés para la germinación de los dos tipos, respectivamente. Los lotes de semillas templadas evaluados forman parte de lotes de semillas producidos comercialmente de diferentes variedades, que se sabe que son sensibles a la luz a 10 °C. Estas semillas se cosecharon y se limpiaron de acuerdo con los procedimientos comerciales estándares. Se emplearon lotes de semillas Ready (Ready indica el nivel de procesamiento de las semillas: se han limpiado y clasificado por tamaños pero no han recibido otros
- 20 tratamientos). Los lotes de semillas tropicales evaluados forman parte de lotes de semillas producidos como semillas básicas (para la conservación de la línea progenitora) y se procesaron de la forma pertinente. La germinación se evaluó utilizando el ensayo de germinación en papel estándar para brásicas: Se colocaron cincuenta semillas sobre papel de germinación azul, el cual estaba humedecido con las soluciones adecuadas, en cajas de germinación rectangulares cerradas. Cada condición se evaluó por duplicado. Las cajas de germinación se
- 25 colocaron en cámaras de germinación controladas con las condiciones de temperatura y luz adecuadas. La germinación de las semillas se contó en intervalos regulares. Se consideró que las semillas habían germinado cuando la radícula sobresalía de la testa y el endospermo (tamaño de la radícula de aproximadamente 1 mm). Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO con una concentración de 50 mM y se conservaron a -20 °C. El análogo de estrigolactonas GR24 (comercializado como una mezcla racémica de 2 diastereoisómeros, denominada "estrigolactona GR-24 sintética", y preparado por primera vez por Johnson A. W. *et al.*, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 1981, págs. 1734-1743) se incluyó como control positivo. Las soluciones de germinación se prepararon diluyendo las soluciones patrón con agua desmineralizada hasta 25 µM. Se emplearon agua desmineralizada y una solución de DMSO al 0.05% v/v como soluciones de control.
- 30 El efecto de los derivados de estrigolactonas sobre la germinación se muestra en las Tablas 7 y 8. Estos resultados muestran que las estrigolactonas estimulan la germinación en condiciones subóptimas.
- 35 **Tabla:** Germinación de semillas de la coliflor templada Spacestar (lote de smillas 11B313; producido en Sudáfrica en 2010 (sensible al frío) y el lote de semillas 11B314; producido en Chile en 2010 (no sensible al frío)) en presencia de 25 µM de diferentes derivados de estrigolactonas a 10°C y en presencia de luz. **A:** Primer grupo de estrigolactonas; **B:** Segundo grupo de estrigolactonas. Los grupos se evaluaron en experimentos separados y con dos experimentos
- 40 independientes para cada grupo.

A

compuesto	Spacestar 11B313		Spacestar 11B314	
	G _{máx} ^a (%)	estimulación ^b (%)	G _{máx} ^a (%)	estimulación ^b (%)
DMSO	60.0	0.0	90.5	0.0
GR24	71.5	19.2	93.5	3.3
la-1	72.0	20.0	96.5	6.6

^{a.}: germinación total como porcentaje de semillas sembradas.

^{b.}: germinación adicional en comparación con el tratamiento con DMSO (control), expresada como porcentaje de germinación en el tratamiento con DMSO.

5

B

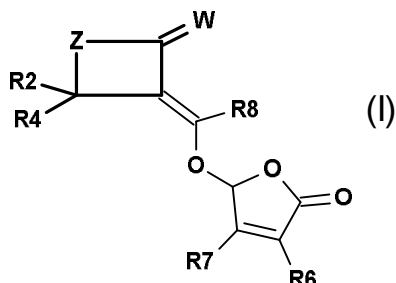
compuesto	Spacestar 11B313		Spacestar 11B314	
	G _{máx} ^a (%)	estimulación ^b (%)	G _{máx} ^a (%)	estimulación ^b (%)
DMSO	54.0	0.0	86.0	0.0
GR24	80.0	48.1	93.0	8.1
la-8	77.0	42.6	93.0	8.1
la-13	42.3	-21.8	92.5	7.6

^{a.}: germinación total como porcentaje de semillas sembradas

^{b.}: germinación adicional en comparación con el tratamiento con DMSO (control), expresada como porcentaje de germinación en el tratamiento con DMSO

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



donde

5 W es O o S;

Z es NR1, C(R3R5)NR1, C(R11R12)C(R3R5)NR1, C(R13R14)C(R11R12)C(R3R5)NR1, siempre que NR1 esté siempre en alfa respecto al grupo C=W;

10 R1 es hidrógeno, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de uno a cinco R10, (alquil C₁-C₈)carbonilo, (alcoxi C₁-C₈)carbonilo, arilo opcionalmente sustituido con de uno a cinco R10, heteroarilo opcionalmente sustituido con de uno a cinco R10, o bencilo opcionalmente sustituido con de uno a cinco R10;

R2, R3, R4, R5, R11, R12, R13 y R14 se seleccionan independientemente del grupo constituido por:

15 (i) Un enlace, hidrógeno, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de uno a cinco R10, (alcoxi C₁-C₆)carbonilo, arilo opcionalmente sustituido con de uno a cinco R10, heteroarilo opcionalmente sustituido con de uno a cinco R10, un heterociclilo o cicloalquilo de 3 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con R10;

y

(ii) R2 y R4, R3 y R5, R11 y R12, y/o R13 y R14 forman un grupo oxo;

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

20 R8 es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de uno a cinco R10, halógeno, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, N-(alquil C₁-C₆)amina, N,N-di-(alquil C₁-C₆)amina, haloalquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonylo C₁-C₆ o haloalquilsulfonylo C₁-C₆;

R10 es hidroxilo, acetiloxo, ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, N-(alquil C₁-C₆)amina, N,N-di-(alquil C₁-C₆)amina, haloalquilsulfinilo C₁-C₈, alquilsulfonylo C₁-C₈ o haloalquilsulfonylo C₁-C₈;

25 o sus sales o N-óxidos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde W es O.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, donde

Z es NR1, C(R3R5)NR1 o C(R11R12)C(R3R5)NR1;

30 R1 es hidrógeno, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de uno a cinco R10, (alquil C₁-C₈)carbonilo, (alcoxi C₁-C₈)carbonilo, arilo opcionalmente sustituido con de uno a cinco R10, heteroarilo opcionalmente sustituido con de uno a cinco R10, o bencilo opcionalmente sustituido con de uno a cinco R10;

R2, R3, R4, R5, R11, R12, R13 o R14 se seleccionan independientemente del grupo constituido por:

35 (i) Un enlace, hidrógeno, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de uno a cinco R10, (alcoxi C₁-C₆)carbonilo, arilo opcionalmente sustituido con de uno a cinco R10, heteroarilo opcionalmente sustituido con de uno a cinco R10, o heterociclilo o cicloalquilo de 3 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con R10;

y

(ii) R2 y R4, R3 y R5, R11 y R12, y/o R13 y R14 forman un grupo oxo;

R6 es hidrógeno, metilo o etilo;

R7 es hidrógeno, metilo, metoxi, cloro o etilo;

R8 es hidrógeno, metilo o etilo; y

R10 es hidroxilo, ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆.

5 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, donde

Z es C(R3R5)NR1;

R1 es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de uno a cinco R10, (alquil C₁-C₈)carbonilo, (alcoxi C₁-C₈)carbonilo, arilo opcionalmente sustituido con de uno a cinco R10 o bencilo opcionalmente sustituido con de uno a cinco R10;

10 R2, R3, R4, R5, R11 o R12 se seleccionan independientemente del grupo constituido por:

i) hidrógeno, metilo, etilo o fenilo;

y

ii) R2 y R4, y/o R3 y R5 forman un grupo oxo;

R6 es metilo;

15 R7 y R8 son hidrógeno; y

R10 es ciano, nitro, cloro, bromo, flúor, metilo, metoxi o trifluorometilo.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R1 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, metilo, etilo, fenilo, bencilo, acetato, *tert*-butoxicarbonilo y metoxicarbonilo.

20 6. 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 agrícola aceptable.

7. 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 un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5 o una composición de acuerdo con la reivindicación 6.

25 8. Un método para potenciar la germinación de las semillas que comprende aplicar a las semillas o a un emplazamiento que contiene las semillas una cantidad potenciadora de la germinación de las semillas de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5 o una composición de acuerdo con la reivindicación 6.

9. Un material de propagación vegetal que comprende un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5 o una composición de acuerdo con la reivindicación 6.

30 10. 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 las semillas de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5 o una composición de acuerdo con la reivindicación 6, permitir que las semillas germinen y a continuación aplicar al emplazamiento un herbicida posemergencia.

35 11. El uso de un compuesto de Fórmula (I) como regulador del crecimiento vegetal o potenciador de la germinación de semillas.