

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 695 243**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 403/12</b>	(2006.01) <b>A01N 43/38</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/12</b>	(2006.01) <b>A01N 43/40</b>	(2006.01)
<b>C07D 403/04</b>	(2006.01)	
<b>C07D 403/14</b>	(2006.01)	
<b>C07D 405/12</b>	(2006.01)	
<b>C07D 409/04</b>	(2006.01)	
<b>C07D 409/14</b>	(2006.01)	
<b>C07D 417/14</b>	(2006.01)	
<b>C07D 207/36</b>	(2006.01)	
<b>C07D 207/38</b>	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.02.2015 PCT/EP2015/053826**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.09.2015 WO15128321**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.02.2015 E 15705838 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018 EP 3110808**

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

30 Prioridad:

**26.02.2014 GB 201403334**

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

**02.01.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LACHIA, MATHILDE DENISE;  
SCREPANTI, CLAUDIO;  
DE MESMAEKER, ALAIN;  
LUMBROSO, ALEXANDRE FRANCO JEAN  
CAMILLE y  
RENDINE, STEFANO**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 695 243 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 heterocíclicos novedosos, a procesos e intermedios para prepararlos, a composiciones reguladoras del crecimiento vegetal o promotoras de la germinación de las semillas que los comprenden y a sus métodos de empleo para controlar el crecimiento de las plantas y/o promover la germinación de las semillas.

Los derivados de estrigolactonas son fitohormonas con propiedades de regulación del crecimiento vegetal y la germinación de las semillas. Se han descrito, por ejemplo, en los documentos WO 2009/138655, WO 2010/125065, WO 2005/077177, WO 2006/098626 y *Molecular Plant* (2013), 6, 18-28.

Existe constancia de que los derivados de estrigolactonas, como el análogo sintético GR24, ejercen un efecto sobre la germinación de malezas parasitarias tales como las especies *Orobanchae*. En la técnica hay sobrada constancia de que el análisis para determinar la germinación de semillas de *Orobanchae* es una prueba útil para identificar análogos de estrigolactonas (por ejemplo, remítase a *Plant and Cell Physiology* (2010), 51(7), 1095; y *Organic & Biomolecular Chemistry* (2009), 7(17), 3413).

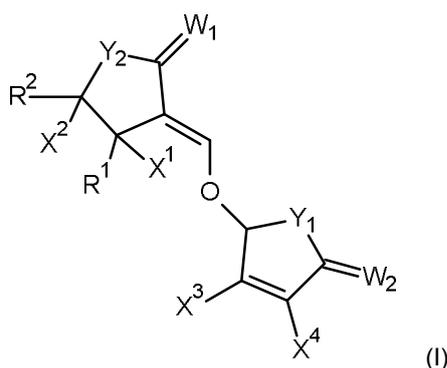
Recientemente, se han descrito derivados de estrigolactamas con actividad similar a las estrigolactonas tal como se describe, por ejemplo, en los documentos WO 2012/080115 o WO 2013/139949. Estos derivados mantienen una actividad similar a GR-24 y las estrigolactonas naturales en ensayos biológicos realizados en plantas, controlan la ramificación vegetal o la germinación de semillas de malezas parasitarias y la micorrización.

Se considera que el anillo de butenolida de la estrigolactona es una parte importante del compuesto de tipo estrigolactona. Recientemente, se ha propuesto además que una  $\alpha/\beta$ -hidrolasa (D14 en el arroz o DAD2 en las petunias) actúa como receptor de estrigolactonas y que esta proteína hidroliza el anillo de butenolida de las estrigolactonas (*Current Biology* (2012), 22, 2032-2036 y *Genes to Cell* (2013), 18, 147-160). Aún más recientemente, se ha publicado que la hidrólisis de la estrigolactona por D14 libera el grupo de butenolida que se ha propuesto y a continuación media en la interacción con la proteína cooperadora SLR1 (*Nature Communication* (2013), 4, 2613).

En el pasado, se ha publicado que la modificación de este grupo ha provocado una pérdida de actividad en la germinación (*Journal Agriculture and Food Chemistry* (1997), 2284-2290) o una pérdida de control en la estructura de la planta (*Plant Physiol* (2012), 159, 1524-1544).

La presente invención se basa en el descubrimiento de que ciertas modificaciones del anillo de butenolida, sorprendentemente, mantienen parte de la actividad biológica mostrada por las estrigolactonas.

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



donde

$W^1$  y  $W^2$  son cada uno independientemente O o S;

$R^1$  y  $R^2$  son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, hidroxilo, ciano, alquilo  $C_1$ - $C_6$  sustituido o no sustituido, alcoxi  $C_1$ - $C_6$  sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; o

$R^1$  y  $R^2$ , junto con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos, forman un carbociclo de 3-7 miembros, saturado o insaturado, aromático o no aromático, sustituido o no sustituido; o

$R^1$  y  $R^2$ , junto con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos, forman un carbociclo de 4-7 miembros, saturado o insaturado, aromático o no aromático, sustituido o no sustituido, condensado con otro heterociclo o carbociclo de 3-7 miembros, saturado o insaturado, aromático o no aromático, sustituido o no sustituido;

5  $X_1$  y  $X_2$  son independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , halógeno, alcoxi  $C_1-C_6$ , ciano, nitro, alquilsulfonilo  $C_1-C_6$ , alquilsulfonilo  $C_1-C_6$  o alquiltio  $C_1-C_6$ ;

$Y_2$  es oxígeno o  $-(CR^4R^7)_p(CR^3R^8)_n-N(R^6)-$ , donde  $n$  es 0 o 1, y  $p$  es 0 o 1;

$R^3$  y  $R^4$  son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, hidroxilo, ciano, alquilo  $C_1-C_6$  sustituido o no sustituido, alcoxi  $C_1-C_6$  sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; o

10  $R^3$  y  $R^4$ , junto con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos, forman un carbociclo de 3-7 miembros, saturado o insaturado, no aromático, sustituido o no sustituido; o

$R^3$  y  $R^4$ , junto con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos, forman un carbociclo de 4-7 miembros, saturado o insaturado, aromático o no aromático, sustituido o no sustituido, condensado con otro carbociclo de 3-7 miembros, saturado o insaturado, aromático o no aromático, sustituido o no sustituido; o

15  $R^2$  y  $R^3$ , junto con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos, forman (i) un carbociclo de 3-7 miembros, saturado o insaturado, no aromático, sustituido o no sustituido, o (ii) un carbociclo de 4-7 miembros, saturado o insaturado, aromático o no aromático, sustituido o no sustituido, condensado con otro carbociclo de 3-7 miembros, saturado o insaturado, aromático o no aromático, sustituido o no sustituido;

20  $R^7$  y  $R^8$  se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , halógeno, alcoxi  $C_1-C_6$ , ariloxi, alquilsulfonilo  $C_1-C_6$ , alquilsulfonilo  $C_1-C_6$ , alquiltio  $C_1-C_6$ ;

$Y_1$  es  $NR^5$ ;

25  $R^5$  y  $R^6$  son cada uno independientemente hidrógeno, alcoxi  $C_1-C_6$ , hidroxilo, amina,  $N$ -(alquilamina  $C_1-C_6$ ),  $N,N$ -di-(alquilamina  $C_1-C_6$ ), alquilo  $C_1-C_6$  sustituido o no sustituido, cicloalquilo  $C_3-C_6$  sustituido o no sustituido, alquenilo  $C_2-C_6$  sustituido o no sustituido, alquinilo  $C_2-C_6$  sustituido o no sustituido, (alquil  $C_1-C_8$ )carbonilo sustituido o no sustituido, (alcoxi  $C_1-C_8$ )carbonilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, bencilo sustituido o no sustituido; y

$X^3$  y  $X^4$  se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alquinilo  $C_2-C_3$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , halógeno, hidroxilo, alcoxi  $C_1-C_6$ , alquilsulfonilo  $C_1-C_6$ , alquilsulfonilo  $C_1-C_6$ , alquiltio  $C_1-C_6$ ; o

$X^3$  y  $X^4$  junto con los átomos de carbono a los cuales se encuentran unidos forman un cicloalquilo  $C_5$  o  $C_6$ ;

30 o una de sus sales o  $N$ -óxidos agroquímicamente aceptables.

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

35 El término "alquilo" se refiere a un radical que es una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada constituida únicamente por átomos de carbono y de hidrógeno, que no contiene insaturaciones y que está unida al resto de la molécula por un enlace sencillo. Cada resto alquilo, ya sea solo o como parte de un grupo más grande (tal como alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo) puede ser, 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 pueden incluir alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , alquilo  $C_1-C_4$  y alquilo  $C_1-C_3$ .

40 El término "alquenilo" se refiere a un radical que es una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada constituida únicamente por átomos de carbono y de hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace que puede tener la configuración ( $E$ )- o ( $Z$ ), que está unida al resto de la molécula por un enlace sencillo. Cada resto alquenilo, ya sea solo o como parte de un grupo más grande (tal como alquenoxi, alquenoxycarbonilo, alquencilcarbonilo, alquencilaminocarbonilo, dialquencilaminocarbonilo) puede ser, por ejemplo, vinilo, alilo, prop-1-enilo, but-1-enilo. Los grupos alquenilo pueden incluir alquenilo  $C_2-C_6$  y alquenilo  $C_2-C_4$ .

50 El término "alquinilo" se refiere a un radical que es una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada constituida únicamente por átomos de carbono y de hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace y que está unida al resto de la molécula por un enlace sencillo. Cada resto alquinilo, ya sea solo o como parte de un grupo más grande (tal como alquinoxil, alquinoxycarbonilo, alquencilcarbonilo, alquencilaminocarbonilo, dialquencilaminocarbonilo) puede ser, por ejemplo, etinilo, propargilo. Los grupos alquinilo pueden incluir alquinilo  $C_2-C_6$  y alquinilo  $C_2-C_4$ .

- El término "alcoxi" se refiere a un radical de fórmula  $-OR_a$  donde  $R_a$  es un radical alquilo como se ha definido anteriormente de forma general. Los ejemplos de alcoxi incluyen, sin carácter limitante, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi.
- 5 El término "alquiltio" se refiere a un radical de fórmula  $-SR_a$  donde cada  $R_a$  es un radical alquilo como se ha definido anteriormente.
- El término "alquilsulfinilo" se refiere a un radical de fórmula  $-S(O)R_a$  donde cada  $R_a$  es un radical alquilo como se ha definido anteriormente.
- El término "alquilsulfonilo" se refiere a un radical de fórmula  $-S(O)_2R_a$  donde cada  $R_a$  es un radical alquilo como se ha definido anteriormente.
- 10 El término "cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado cíclico constituido únicamente por átomos de carbono y de hidrógeno, que no contiene insaturaciones y que está unida al resto de la molécula por un enlace sencillo. El grupo cicloalquilo puede ser mono-, bi- o tricíclico e incluye cicloalquilo  $C_3-C_6$ . Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, sin carácter limitante, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.
- 15 El término "arilo" se refiere a un sistema anular aromático constituido únicamente por átomos de hidrógeno y de carbono que puede ser mono-, bi- o tricíclico. Los ejemplos de tales sistemas anulares incluyen, sin carácter limitante, fenilo, naftalenilo, antraceno, indenilo o fenantrenilo.
- El término "ariloxi" se refiere a un radical de fórmula  $-OR_a$  donde  $R_a$  es un radical arilo como se ha definido anteriormente de forma general. Los ejemplos de ariloxi incluyen, sin carácter limitante, fenoxi.
- 20 El término "carbociclo" se define de manera que incluya sistemas anulares constituidos únicamente por átomos de carbono y de hidrógeno, que pueden ser aromáticos, no aromáticos e incluyen cicloalquilo y arilo.
- El término "heteroarilo" se refiere a un radical anular monocíclico aromático de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados individualmente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El radical heteroarilo puede estar unido al resto de la molécula mediante un átomo de carbono o un heteroátomo. Los ejemplos de heteroarilo incluyen, sin carácter limitante, furanilo, pirrolilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, piridazínilo, pirimidilo o piridilo.
- 25 El término "heterociclo" o "heterociclilo", así como también la referencia a heteroarilo, se define para que haga referencia a análogos saturados de heteroarilo, además de sus análogos insaturados o parcialmente saturados. En particular, a un radical cicloalquilo, que es un anillo no aromático monocíclico o policíclico que comprende átomos de carbono y de hidrógeno y al menos un heteroátomo, por ejemplo, de 1 a 4 heteroátomos, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El radical heterociclilo o de tipo heterociclo puede estar unido al resto de la molécula mediante un átomo de carbono o un heteroátomo. Los ejemplos de heterociclo incluyen, sin carácter limitante, azetidínilo, oxetanilo, pirrolínilo, pirrolidilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tietanilo, piperidilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo o perhidroazepínilo. El término "heterociclilo" también incluye grupos de tipo 4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofenilo, 9H-fluorenilo, 3,4-dihidro-2H-benzo-1,4-dioxepínilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, piperidinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo y 4,5-dihidroisoxazolilo.
- 30 Cuando se refiere, por ejemplo, a un heterociclo o carbociclo de 3-7 miembros, este se refiere al número de átomos en el esqueleto cíclico, es decir, los átomos de carbono o átomos de carbono y heteroátomos.
- El término "halógeno" se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).
- El término "nitro" se refiere a un radical de fórmula  $-NO_2$ .
- 40 El término "hidroxilo" se refiere a un radical de fórmula  $-OH$ .
- El término "ciano" se refiere a un radical de fórmula  $-C\equiv N$ .
- El término "haloalquilo" (ya sea solo o como parte de un grupo más grande tal como haloalcoxi o haloalquiltio) se refiere a grupos alquilo que están sustituidos con uno o más átomos halógenos iguales o diferentes e incluye, sin carácter limitante,  $-CF_3$ ,  $-CF_2Cl$ ,  $-CH_2CF_3$  y  $-CH_2CHF_2$ .
- 45 El término "alquilcarbonilo" se refiere a un radical de fórmula  $-C(=O)-R_a$  donde  $R_a$  es un radical alquilo como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de alquilcarbonilo incluyen, sin carácter limitante, acetilo.
- El término "alcoxycarbonilo" se refiere a un radical de fórmula  $-C(=O)-O-R_a$  donde  $R_a$  es un radical alquilo como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de (alcoxi  $C_1-C_6$ )carbonilo incluyen, sin carácter limitante, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo e isopropoxycarbonilo.
- 50 El término "N-alquilamina" se refiere a un radical de fórmula  $-NH-R_a$  donde  $R_a$  es un radical alquilo como se ha definido anteriormente.

El término "*N,N*-dialquilamino" se refiere a un radical de fórmula  $-N(R_a)-R_a$  donde cada  $R_a$  es un radical alquilo, que puede ser idéntico o diferente a los demás, como se ha definido anteriormente.

El término "bencilo" se refiere a un radical  $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ .

5 Cuando se afirma que un grupo está sustituido, normalmente tales sustituyentes se seleccionarán entre uno o más de: halógeno, amino, ciano, nitro, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_3$ , haloalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_3$ , alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_3$ , hidroxilo. En particular, cuando un carbociclo o un heterociclo está sustituido, este comprenderá de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, amino, ciano, nitro, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_3$ , haloalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_3$ , alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_3$ . Cuando una cadena carbonada está sustituida, los sustituyentes preferidos incluyen halógeno, amino, ciano y nitro. El experto apreciará que un grupo alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  sustituido incluye, entre otros, haloalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , y un grupo alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_6$  sustituido incluye, entre otros, haloalcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_6$ . En ciertas realizaciones, tales cadenas carbonadas pueden estar sustituidas con de 1 a 5 (más preferentemente de 1 a 3) sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, amino, ciano y nitro.

Los valores preferidos  $W_1$ ,  $W_2$ ,  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  son, en cualquier combinación, los que se indican a continuación.

15 Preferentemente,  $W_1$  es oxígeno. Preferentemente,  $W_2$  es oxígeno. Más preferentemente,  $W_1$  y  $W_2$  son oxígeno.

Preferentemente,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  sustituido o no sustituido, haloalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido; o

$R^1$  y  $R^2$ , o  $R^2$  y  $R^3$ , junto con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos, forman un carbociclo de 5-6 miembros, sustituido o no sustituido, saturado o insaturado, aromático o no aromático; o

20  $R^1$  y  $R^2$ , o  $R^2$  y  $R^3$ , junto con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos, forman un carbociclo de 5-6 miembros, sustituido o no sustituido, saturado o insaturado, condensado con un heterociclo o carbociclo de 5-6 miembros, saturado o insaturado, aromático o no aromático, sustituido o no sustituido adicional.

Más preferentemente,  $R^1$  y  $R^2$ , junto con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos, forman un carbociclo de 5-6 miembros, sustituido o no sustituido, saturado o insaturado; o  $R^1$  y  $R^2$ , junto con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos, forman un carbociclo de 5-6 miembros sustituido o no sustituido, saturado o insaturado condensado con un heterociclo o carbociclo de 5-6 miembros, saturado o insaturado, aromático o no aromático, sustituido o no sustituido adicional.

30  $R^1$  y  $R^2$ , junto con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos pueden formar un carbociclo de 5 miembros, sustituido o no sustituido, saturado o insaturado, condensado con un heterociclo o carbociclo de 5-6 miembros, sustituido o no sustituido, saturado o insaturado, aromático o no aromático adicional. Como alternativa,  $R^1$  y  $R^2$ , junto con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos, pueden formar un carbociclo de 5 miembros, no sustituido, saturado o insaturado, no aromático condensado con otro carbociclo de 6 miembros no sustituido, insaturado, aromático. Además,  $R^1$  y  $R^2$ , junto con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos, pueden formar un carbociclo de 5 miembros, no sustituido, saturado o insaturado, no aromático condensado con otro carbociclo de 6 miembros no sustituido, saturado o insaturado, no aromático. Es más,  $R^1$  y  $R^2$ , junto con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos, pueden formar un carbociclo de 5 miembros, no sustituido, insaturado, no aromático.

40 En un conjunto de realizaciones preferidas,  $R^1$  y  $R^2$ , junto con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos, forman un carbociclo de 5 miembros sustituido o no sustituido, insaturado, no aromático condensado con otro carbociclo de 6 miembros sustituido o no sustituido, aromático, como se ejemplifica en el sistema anular A en la Tabla 1 posterior.

45 En un conjunto adicional de realizaciones preferidas,  $R^1$  y  $R^2$ , junto con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos, forman un carbociclo de 5 miembros no sustituido, saturado o insaturado, no aromático condensado con otro carbociclo de 6 miembros no sustituido, saturado o insaturado, no aromático, como se ejemplifica en el sistema anular B en la Tabla 1 posterior.

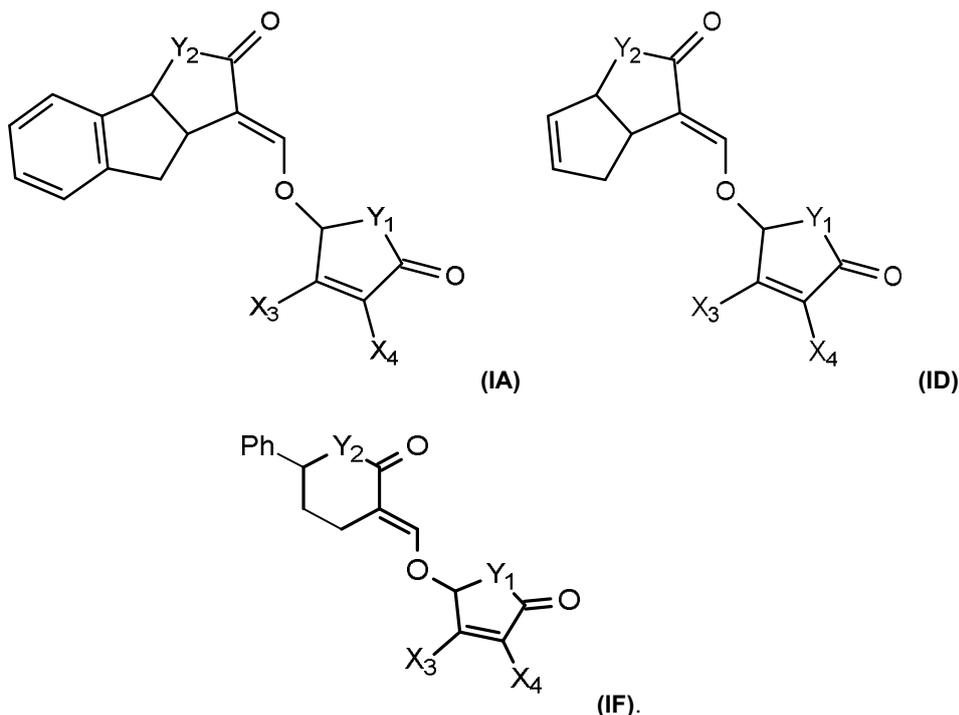
En un conjunto adicional de realizaciones preferidas,  $R^1$  y  $R^2$ , junto con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos, forman un carbociclo de 5 miembros sustituido o no sustituido, insaturado, no aromático condensado con un carbociclo de 6 miembros sustituido, insaturado, no aromático, como se ejemplifica en el sistema anular C en la Tabla 1 posterior.

50 En un conjunto adicional de realizaciones preferidas,  $R^1$  y  $R^2$ , junto con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos, forman un carbociclo de 5 miembros no sustituido, insaturado, no aromático, como se ejemplifica en el sistema anular D en la Tabla 1 posterior.

En un conjunto adicional de realizaciones preferidas,  $R^1$  y  $R^2$ , junto con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos, forman un carbociclo de 5 miembros no sustituido, saturado, como se ejemplifica en el sistema anular E en la Tabla 1 posterior.

5 En un conjunto adicional de realizaciones preferidas,  $R^1$  y  $R^2$ , junto con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos, no forman una estructura cíclica condensada, como se ejemplifica en el sistema anular F en la Tabla 1 posterior.

Preferentemente, el compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) se selecciona entre uno de los siguientes compuestos de Fórmula (IA), (ID) o (IF):



10

Más preferentemente, el compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) es el compuesto de Fórmula (IA).

Tal como se describe en la presente,  $Y_2$  es oxígeno o  $-(CR^4R^7)_p(CR^3R^8)_nN(R^6)-$ . Preferentemente,  $Y_2$  es  $N(R^6)-$ .

15  $R^6$  es preferentemente hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  sustituido o no sustituido, (alquil  $C_1-C_8$ )carbonilo, (alcoxi  $C_1-C_8$ )carbonilo, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido. Más preferentemente,  $R^6$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_3$ , acetilo, *t*-butiloxicarbonilo (Boc) o fenilo. Aún más preferentemente,  $R^6$  es hidrógeno, metilo, etilo, *t*-butoxicarbonilo, fenilo o acetilo. Aún más preferentemente todavía,  $R^6$  es hidrógeno o *t*-butiloxicarbonilo. De la manera más preferida,  $R^6$  es hidrógeno.

20 Preferentemente,  $X_3$  y  $X_4$  se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alquilo  $C_2-C_3$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , halógeno y alcoxi  $C_1-C_6$ . Más preferentemente,  $X_3$  y  $X_4$  se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_1-C_3$ , alcoxi  $C_1-C_3$  y halógeno. Aún más preferentemente,  $X_3$  y  $X_4$  se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, metilo, metoxi y cloro. Más preferentemente,  $X_3$  es hidrógeno o metilo y  $X_4$  es metilo.

25 Cuando  $R^3$  y  $R^4$ , o  $R^3$  y  $R^2$  no se unen para formar un sistema anular con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos,  $R^3$  y  $R^4$  se seleccionan preferente e independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_1-C_3$ , haloalquilo  $C_1-C_3$ , alcoxi  $C_1-C_3$ , arilo, heteroarilo, más preferentemente H, Cl, F, metilo, etilo, propilo, metoxi o haloalquilo  $C_1-C_3$ , fenilo. Aún más preferentemente,  $R^3$  y  $R^4$  son cada uno independientemente hidrógeno, metilo, etilo, Cl, F y, de la manera más preferida,  $R^3$  y  $R^4$  son independientemente hidrógeno.

30  $R^7$  y  $R^8$  se seleccionan preferente e independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_1-C_3$ , haloalquilo  $C_1-C_3$ , alcoxi  $C_1-C_3$ , haloalcoxi  $C_1-C_3$ , más preferentemente H, Cl, F, metilo, etilo, propilo, metoxi o haloalquilo  $C_1-C_3$ . Aún más preferentemente,  $R^7$  y  $R^8$  son cada uno independientemente hidrógeno, metilo, etilo, Cl, F y, de la manera más preferida,  $R^7$  y  $R^8$  son independientemente hidrógeno.

Tal y como se afirma en la presente,  $Y_1$  es  $NR^5$ .

5  $R^5$  es hidrógeno, alcoxi  $C_1-C_6$ , hidroxilo, amina, *N*-(alquilamina  $C_1-C_6$ ), *N,N*-di-(alquilamina  $C_1-C_6$ ), alquilo  $C_1-C_6$  sustituido o no sustituido, cicloalquilo  $C_3-C_6$  sustituido o no sustituido, alqueno  $C_2-C_6$  sustituido o no sustituido, alquino  $C_2-C_6$  sustituido o no sustituido, (alquil  $C_1-C_8$ )carbonilo sustituido o no sustituido, (alcoxi  $C_1-C_8$ )carbonilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, bencilo sustituido o no sustituido.

10 Preferentemente,  $R^5$  es hidrógeno, alcoxi  $C_1-C_6$ , hidroxilo, alquilo  $C_1-C_6$  sustituido o no sustituido, cicloalquilo  $C_3-C_6$  sustituido o no sustituido, alqueno  $C_2-C_6$  sustituido o no sustituido, alquino  $C_2-C_6$  sustituido o no sustituido, (alquil  $C_1-C_8$ )carbonilo sustituido o no sustituido, (alcoxi  $C_1-C_8$ )carbonilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido o bencilo sustituido o no sustituido.

Más preferentemente,  $R^5$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_3$  (incluido haloalquilo  $C_1-C_3$ ) sustituido o no sustituido, cicloalquilo  $C_3-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_3$ , alilo, propargilo, acetilo, fenilo sustituido o no sustituido, piridilo, tiazolilo o bencilo sustituido o no sustituido.

15 Aún más preferentemente,  $R^5$  es hidrógeno, metilo, metoxi, metoximetilo, ciclopropilo, alilo, propargilo, acetilo, fenilo, bencilo, piridilo, tiazolilo, trifluoroetilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo o (3,5-trifluorometil)fenilo.

De la manera más preferida,  $R^5$  es fenilo, metoxi, 2-trifluoroetilo, ciclopropilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo o 3,5-(trifluorometil)fenilo.

Preferentemente, el compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) es el compuesto de Fórmula (IA); donde

$Y_1$  es  $NR^5$ ;

20  $R_5$  es alcoxi  $C_1-C_3$ , alquilo  $C_1-C_3$  sustituido o no sustituido, cicloalquilo  $C_3-C_6$  sustituido o no sustituido o fenilo sustituido o no sustituido,

$Y_2$  es  $-N(R^6)-$ ;

$R_6$  es hidrógeno, metilo o *t*-butiloxicarbonilo;

$X_3$  es hidrógeno o metilo; y

25  $X_4$  es hidrógeno o metilo.

Más preferentemente, el compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) es el compuesto de Fórmula (IA); donde

$Y_1$  es  $NR^5$ ;

$R_5$  es alcoxi  $C_1-C_3$ , haloalquilo  $C_1-C_3$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , fenilo o fenilo halosustituido;

30  $Y_2$  es  $-N(R^6)-$ ;

$R_6$  es hidrógeno o *t*-butiloxicarbonilo;

$X_3$  es hidrógeno o metilo; y

$X_4$  es hidrógeno o metilo.

Aún más preferentemente, el compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) es el compuesto de Fórmula (IA); donde

35  $Y_1$  es  $NR^5$ ;

$R_5$  es alcoxi  $C_1-C_3$ , fluoroalquilo  $C_1-C_3$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , fenilo o fenilo fluorosustituido;

$Y_2$  es  $-N(R^6)-$ ;

$R_6$  es hidrógeno;

$X_3$  es hidrógeno o metilo; y

40  $X_4$  es metilo.

Todavía más preferentemente, el compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) es el compuesto de Fórmula (IA); donde

$Y_1$  es  $NR^5$ ;

R<sub>5</sub> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo o fenilo fluorosustituido;

Y<sub>2</sub> es -N(R<sup>6</sup>)-;

R<sub>6</sub> es hidrógeno;

X<sub>3</sub> es hidrógeno o metilo; y

5 X<sub>4</sub> es metilo.

De la manera más preferida, el compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) es el compuesto de Fórmula (IA); donde

Y<sub>1</sub> es NR<sup>5</sup>;

R<sub>5</sub> es fenilo, metoxi, 2-trifluoroetilo, ciclopropilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo o (3,5-trifluorometil)fenilo;

Y<sub>2</sub> es -N(R<sup>6</sup>)-;

10 R<sub>6</sub> es hidrógeno;

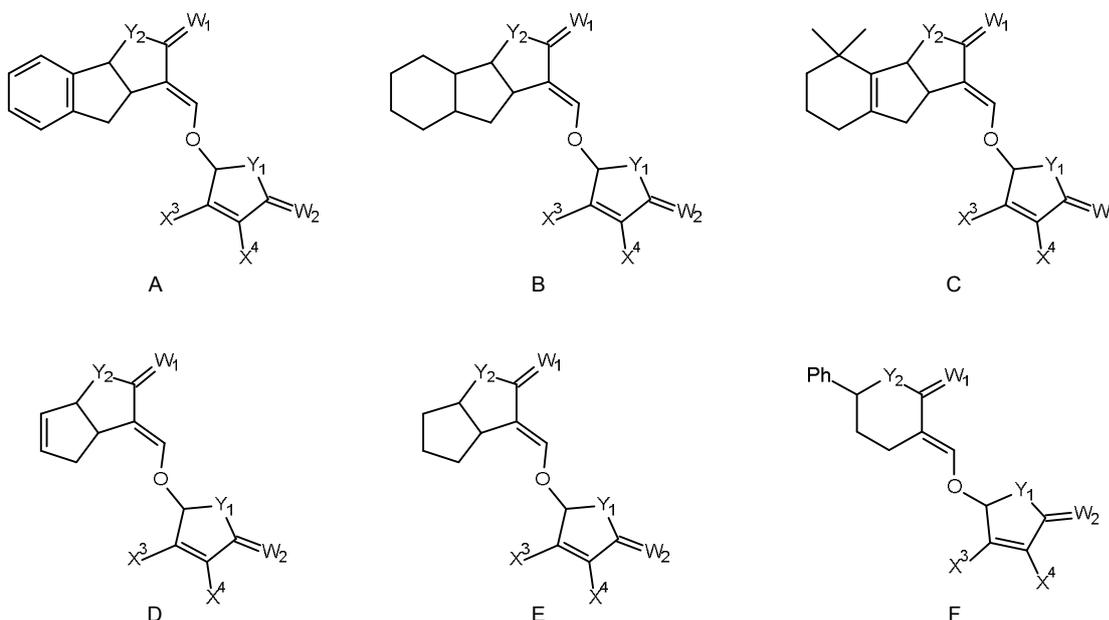
X<sub>3</sub> es hidrógeno o metilo; y

X<sub>4</sub> es metilo.

**Tabla 1: Compuestos de Fórmula (I) donde W<sub>1</sub> es O, W<sub>2</sub> es O, Y<sub>1</sub> es NR<sup>5</sup> y el sistema anular es tal como se muestra en las fórmulas A-F a continuación. R<sup>5</sup>, Y<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> son como se definen en la siguiente tabla.**

15

**Sistema anular:**



Compuesto N.º	Sistema anular	R <sup>5</sup>	Y <sub>2</sub>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>
1.00	A	-Me	O	H	Me
1.01	A	-OMe	O	H	Me
1.02	A	-CH <sub>2</sub> OMe	O	H	Me
1.03	A	-CH <sub>2</sub> CCH	O	H	Me
1.04	A	-Ph	O	H	Me

## ES 2 695 243 T3

1.05	A	-2-Py	O	H	Me
1.06	A	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	O	H	Me
1.07	A	-ciclopropilo	O	H	Me
1.08	A	-Ac	O	H	Me
1.09	A	-(2-tiazóilo)	O	H	Me
1.10	A	-(3-tienilo)	O	H	Me
1.11	A	-(4-F)Ph	O	H	Me
1.12	A	-(3-F)Ph	O	H	Me
1.13	A	-(2-F)Ph	O	H	Me
1.14	A	-(3,5-F)Ph	O	H	Me
1.15	A	-(2,6-F)Ph	O	H	Me
1.16	A	-(3,5-CF <sub>3</sub> )Ph	O	H	Me
1.17	A	-Me	NH	H	Me
1.18	A	-OMe	NH	H	Me
1.19	A	-CH <sub>2</sub> OMe	NH	H	Me
1.20	A	-CH <sub>2</sub> CCH	NH	H	Me
1.21	A	-Ph	NH	H	Me
1.22	A	-2-Py	NH	H	Me
1.23	A	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	NH	H	Me
1.24	A	-ciclopropilo	NH	H	Me
1.25	A	-Ac	NH	H	Me
1.26	A	-(2-tiazóilo)	NH	H	Me
1.27	A	-(3-tienilo)	NH	H	Me
1.28	A	-(4-F)Ph	NH	H	Me
1.29	A	-(3-F)Ph	NH	H	Me
1.30	A	-(2-F)Ph	NH	H	Me
1.31	A	-(3,5-F)Ph	NH	H	Me
1.32	A	-(2,6-F)Ph	NH	H	Me
1.33	A	-(3,5-CF <sub>3</sub> )Ph	NH	H	Me
1.34	A	-Me	NMe	H	Me
1.35	A	-OMe	NMe	H	Me
1.36	A	-CH <sub>2</sub> OMe	NMe	H	Me
1.37	A	-CH <sub>2</sub> CCH	NMe	H	Me
1.38	A	-Ph	NMe	H	Me

## ES 2 695 243 T3

1.39	A	-2-Py	NMe	H	Me
1.40	A	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	NMe	H	Me
1.41	A	-ciclopropilo	NMe	H	Me
1.42	A	-Ac	NMe	H	Me
1.43	A	-(2-tiazóilo)	NMe	H	Me
1.44	A	-(3-tienilo)	NMe	H	Me
1.45	A	-(4-F)Ph	NMe	H	Me
1.46	A	-(3-F)Ph	NMe	H	Me
1.47	A	-(2-F)Ph	NMe	H	Me
1.48	A	-(3,5-F)Ph	NMe	H	Me
1.49	A	-(2,6-F)Ph	NMe	H	Me
1.50	A	-(3,5-CF <sub>3</sub> )Ph	NMe	H	Me
1.51	D	-Me	O	H	Me
1.52	D	-OMe	O	H	Me
1.53	D	-CH <sub>2</sub> OMe	O	H	Me
1.54	D	-CH <sub>2</sub> CCH	O	H	Me
1.55	D	-Ph	O	H	Me
1.56	D	-2-Py	O	H	Me
1.57	D	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	O	H	Me
1.58	D	-ciclopropilo	O	H	Me
1.59	D	-Ac	O	H	Me
1.60	D	-(2-tiazóilo)	O	H	Me
1.61	D	-iPr	O	H	Me
1.62	D	-(3-tienilo)	O	H	Me
1.63	D	-(4-F)Ph	O	H	Me
1.64	D	-(3-F)Ph	O	H	Me
1.65	D	-(2-F)Ph	O	H	Me
1.66	D	-(3,5-F)Ph	O	H	Me
1.67	D	-(2,6-F)Ph	O	H	Me
1.68	D	-(3,5-CF <sub>3</sub> )Ph	O	H	Me
1.69	D	-Me	NH	H	Me
1.70	D	-OMe	NH	H	Me
1.71	D	-CH <sub>2</sub> OMe	NH	H	Me
1.72	D	-CH <sub>2</sub> CCH	NH	H	Me

## ES 2 695 243 T3

1.73	D	-Ph	NH	H	Me
1.74	D	-2-Py	NH	H	Me
1.75	D	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	NH	H	Me
1.76	D	-ciclopropilo	NH	H	Me
1.77	D	-Ac	NH	H	Me
1.78	D	-(2-tiazóilo)	NH	H	Me
1.79	D	-(3-tienilo)	NH	H	Me
1.80	D	-(4-F)Ph	NH	H	Me
1.81	D	-(3-F)Ph	NH	H	Me
1.82	D	-(2-F)Ph	NH	H	Me
1.83	D	-(3,5-F)Ph	NH	H	Me
1.84	D	-(2,6-F)Ph	NH	H	Me
1.85	D	-(3,5-CF <sub>3</sub> )Ph	NH	H	Me
1.86	D	-Me	NMe	H	Me
1.87	D	-OMe	NMe	H	Me
1.88	D	-CH <sub>2</sub> OMe	NMe	H	Me
1.89	D	-CH <sub>2</sub> CCH	NMe	H	Me
1.90	D	-Ph	NMe	H	Me
1.91	D	-2-Py	NMe	H	Me
1.92	D	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	NMe	H	Me
1.93	D	-ciclopropilo	NMe	H	Me
1.94	D	-Ac	NMe	H	Me
1.95	D	-(2-tiazóilo)	NMe	H	Me
1.96	D	-(3-tienilo)	NMe	H	Me
1.97	D	-(4-F)Ph	NMe	H	Me
1.98	D	-(3-F)Ph	NMe	H	Me
1.99	D	-(2-F)Ph	NMe	H	Me
2.00	D	-(3,5-F)Ph	NMe	H	Me
2.01	D	-(2,6-F)Ph	NMe	H	Me
2.02	D	-(3,5-CF <sub>3</sub> )Ph	NMe	H	Me
2.03	E	-Me	O	H	Me
2.04	E	-OMe	O	H	Me
2.05	E	-CH <sub>2</sub> OMe	O	H	Me
2.06	E	-CH <sub>2</sub> CCH	O	H	Me

## ES 2 695 243 T3

2.07	E	-Ph	O	H	Me
2.08	E	-2-Py	O	H	Me
2.09	E	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	O	H	Me
2.10	E	-ciclopropilo	O	H	Me
2.11	E	-Ac	O	H	Me
2.12	E	-(2-tiazoilo)	O	H	Me
2.13	E	-iPr	O	H	Me
2.14	E	-(3-tienilo)	O	H	Me
2.15	E	-(4-F)Ph	O	H	Me
2.16	E	-(3-F)Ph	O	H	Me
2.17	E	-(2-F)Ph	O	H	Me
2.18	E	-(3,5-F)Ph	O	H	Me
2.19	E	-(2,6-F)Ph	O	H	Me
2.20	E	-(3,5-CF <sub>3</sub> )Ph	O	H	Me
2.21	E	-Me	NH	H	Me
2.22	E	-OMe	NH	H	Me
2.23	E	-CH <sub>2</sub> OMe	NH	H	Me
2.24	E	-CH <sub>2</sub> CCH	NH	H	Me
2.25	E	-Ph	NH	H	Me
2.26	E	-2-Py	NH	H	Me
2.27	E	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	NH	H	Me
2.28	E	-ciclopropilo	NH	H	Me
2.29	E	-Ac	NH	H	Me
2.30	E	-(2-tiazoilo)	NH	H	Me
2.31	E	-(3-tienilo)	NH	H	Me
2.32	E	-(4-F)Ph	NH	H	Me
2.33	E	-(3-F)Ph	NH	H	Me
2.34	E	-(2-F)Ph	NH	H	Me
2.35	E	-(3,5-F)Ph	NH	H	Me
2.36	E	-(2,6-F)Ph	NH	H	Me
2.37	E	-(3,5-CF <sub>3</sub> )Ph	NH	H	Me
2.38	E	-Me	NMe	H	Me
2.39	E	-OMe	NMe	H	Me
2.40	E	-CH <sub>2</sub> OMe	NMe	H	Me

## ES 2 695 243 T3

2.41	E	-CH <sub>2</sub> CCH	NMe	H	Me
2.42	E	-Ph	NMe	H	Me
2.43	E	2-Py	NMe	H	Me
2.44	E	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	NMe	H	Me
2.45	E	-ciclopropilo	NMe	H	Me
2.46	E	-Ac	NMe	H	Me
2.47	E	-(2-tiazoilo)	NMe	H	Me
2.48	E	-(3-tienilo)	NMe	H	Me
2.49	E	-(4-F)Ph	NMe	H	Me
2.50	E	-(3-F)Ph	NMe	H	Me
2.51	E	-(2-F)Ph	NMe	H	Me
2.52	E	-(3,5-F)Ph	NMe	H	Me
2.53	E	-(2,6-F)Ph	NMe	H	Me
2.54	E	-(3,5-CF <sub>3</sub> )Ph	NMe	H	Me
2.55	B	-Me	O	H	Me
2.56	B	-OMe	O	H	Me
2.57	B	-CH <sub>2</sub> OMe	O	H	Me
2.58	B	-CH <sub>2</sub> CCH	O	H	Me
2.59	B	-Ph	O	H	Me
2.60	B	2-Py	O	H	Me
2.61	B	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	O	H	Me
2.62	B	-ciclopropilo	O	H	Me
2.63	B	-Ac	O	H	Me
2.64	B	-(2-tiazoilo)	O	H	Me
2.65	B	-iPr	O	H	Me
2.66	B	-(3-tienilo)	O	H	Me
2.67	B	-(4-F)Ph	O	H	Me
2.68	B	-(3-F)Ph	O	H	Me
2.69	B	-(2-F)Ph	O	H	Me
2.70	B	-(3,5-F)Ph	O	H	Me
2.71	B	-(2,6-F)Ph	O	H	Me
2.72	B	-(3,5-CF <sub>3</sub> )Ph	O	H	Me
2.73	B	-Me	NH	H	Me
2.74	B	-OMe	NH	H	Me

## ES 2 695 243 T3

2.75	B	-CH <sub>2</sub> OMe	NH	H	Me
2.76	B	-CH <sub>2</sub> CCH	NH	H	Me
2.77	B	-Ph	NH	H	Me
2.78	B	-2-Py	NH	H	Me
2.79	B	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	NH	H	Me
2.80	B	-ciclopropilo	NH	H	Me
2.81	B	-Ac	NH	H	Me
2.82	B	-(2-tiazoilo)	NH	H	Me
2.83	B	-(3-tienilo)	NH	H	Me
2.84	B	-(4-F)Ph	NH	H	Me
2.85	B	-(3-F)Ph	NH	H	Me
2.86	B	-(2-F)Ph	NH	H	Me
2.87	B	-(3,5-F)Ph	NH	H	Me
2.88	B	-(2,6-F)Ph	NH	H	Me
2.89	B	-(3,5-CF <sub>3</sub> )Ph	NH	H	Me
2.90	B	-Me	NMe	H	Me
2.91	B	-OMe	NMe	H	Me
2.92	B	-CH <sub>2</sub> OMe	NMe	H	Me
2.93	B	-CH <sub>2</sub> CCH	NMe	H	Me
2.94	B	-Ph	NMe	H	Me
2.95	B	-2-Py	NMe	H	Me
2.96	B	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	NMe	H	Me
2.97	B	-ciclopropilo	NMe	H	Me
2.98	B	-Ac	NMe	H	Me
2.99	B	-(2-tiazoilo)	NMe	H	Me
3.00	B	-(3-tienilo)	NMe	H	Me
3.01	B	-(4-F)Ph	NMe	H	Me
3.02	B	-(3-F)Ph	NMe	H	Me
3.03	B	-(2-F)Ph	NMe	H	Me
3.04	B	-(3,5-F)Ph	NMe	H	Me
3.05	B	-(2,6-F)Ph	NMe	H	Me
3.06	B	-(3,5-CF <sub>3</sub> )Ph	NMe	H	Me
3.07	C	-Me	O	H	Me
3.08	C	-OMe	O	H	Me

ES 2 695 243 T3

3.09	C	-CH <sub>2</sub> OMe	O	H	Me
3.10	C	-CH <sub>2</sub> CCH	O	H	Me
3.11	C	-Ph	O	H	Me
3.12	C	-2-Py	O	H	Me
3.13	C	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	O	H	Me
3.14	C	-ciclopropilo	O	H	Me
3.15	C	-Ac	O	H	Me
3.16	C	-(2-tiazoílo)	O	H	Me
3.17	C	-iPr	O	H	Me
3.18	C	-(3-tienilo)	O	H	Me
3.19	C	-(4-F)Ph	O	H	Me
3.20	C	-(3-F)Ph	O	H	Me
3.21	C	-(2-F)Ph	O	H	Me
3.22	C	-(3,5-F)Ph	O	H	Me
3.23	C	-(2,6-F)Ph	O	H	Me
3.24	C	-(3,5-CF <sub>3</sub> )Ph	O	H	Me
3.25	C	-Me	NH	H	Me
3.26	C	-OMe	NH	H	Me
3.27	C	-CH <sub>2</sub> OMe	NH	H	Me
3.28	C	-CH <sub>2</sub> CCH	NH	H	Me
3.29	C	-Ph	NH	H	Me
3.30	C	-2-Py	NH	H	Me
3.31	C	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	NH	H	Me
3.32	C	-ciclopropilo	NH	H	Me
3.33	C	-Ac	NH	H	Me
3.34	C	-(2-tiazoílo)	NH	H	Me
3.35	C	-(3-tienilo)	NH	H	Me
3.36	C	-(4-F)Ph	NH	H	Me
3.37	C	-(3-F)Ph	NH	H	Me
3.38	C	-(2-F)Ph	NH	H	Me
3.39	C	-(3,5-F)Ph	NH	H	Me
3.40	C	-(2,6-F)Ph	NH	H	Me
3.41	C	-(3,5-CF <sub>3</sub> )Ph	NH	H	Me
3.42	C	-Me	NMe	H	Me

## ES 2 695 243 T3

3.43	C	-OMe	NMe	H	Me
3.44	C	-CH <sub>2</sub> OMe	NMe	H	Me
3.45	C	-CH <sub>2</sub> CCH	NMe	H	Me
3.46	C	-Ph	NMe	H	Me
3.47	C	-2-Py	NMe	H	Me
3.48	C	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	NMe	H	Me
3.49	C	-ciclopropilo	NMe	H	Me
3.50	C	-Ac	NMe	H	Me
3.51	C	-(2-tiazoílo)	NMe	H	Me
3.52	C	-(3-tienilo)	NMe	H	Me
3.53	C	-(4-F)Ph	NMe	H	Me
3.54	C	-(3-F)Ph	NMe	H	Me
3.55	C	-(2-F)Ph	NMe	H	Me
3.56	C	-(3,5-F)Ph	NMe	H	Me
3.57	C	-(2,6-F)Ph	NMe	H	Me
3.58	C	-(3,5-CF <sub>3</sub> )Ph	NMe	H	Me
3.59	A	-Me	O	Me	H
3.60	A	-OMe	O	Me	H
3.61	A	-CH <sub>2</sub> OMe	O	Me	H
3.62	A	-CH <sub>2</sub> CCH	O	Me	H
3.63	A	-Ph	O	Me	H
3.64	A	-2-Py	O	Me	H
3.65	A	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	O	Me	H
3.66	A	-ciclopropilo	O	Me	H
3.67	A	-Ac	O	Me	H
3.68	A	-(2-tiazoílo)	O	Me	H
3.69	A	-iPr	O	Me	H
3.70	A	-(3-tienilo)	O	Me	H
3.71	A	-(4-F)Ph	O	Me	H
3.72	A	-(3-F)Ph	O	Me	H
3.73	A	-(2-F)Ph	O	Me	H
3.74	A	-(3,5-F)Ph	O	Me	H
3.75	A	-(2,6-F)Ph	O	Me	H
3.76	A	-(3,5-CF <sub>3</sub> )Ph	O	Me	H

## ES 2 695 243 T3

3.77	A	-Me	NH	Me	H
3.78	A	-OMe	NH	Me	H
3.79	A	-CH <sub>2</sub> OMe	NH	Me	H
3.80	A	-CH <sub>2</sub> CCH	NH	Me	H
3.81	A	-Ph	NH	Me	H
3.82	A	-2-Py	NH	Me	H
3.83	A	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	NH	Me	H
3.84	A	-ciclopropilo	NH	Me	H
3.85	A	-Ac	NH	Me	H
3.86	A	-(2-tiazoílo)	NH	Me	H
3.87	A	-(3-tienilo)	NH	Me	H
3.88	A	-(4-F)Ph	NH	Me	H
3.89	A	-(3-F)Ph	NH	Me	H
3.90	A	-(2-F)Ph	NH	Me	H
3.91	A	-(3,5-F)Ph	NH	Me	H
3.92	A	-(2,6-F)Ph	NH	Me	H
3.93	A	-(3,5-CF <sub>3</sub> )Ph	NH	Me	H
3.94	A	-Me	NMe	Me	H
3.95	A	-OMe	NMe	Me	H
3.96	A	-CH <sub>2</sub> OMe	NMe	Me	H
3.97	A	-CH <sub>2</sub> CCH	NMe	Me	H
3.98	A	-Ph	NMe	Me	H
3.99	A	-2-Py	NMe	Me	H
4.00	A	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	NMe	Me	H
4.01	A	-ciclopropilo	NMe	Me	H
4.02	A	-Ac	NMe	Me	H
4.03	A	-(2-tiazoílo)	NMe	Me	H
4.04	A	-(3-tienilo)	NMe	Me	H
4.05	A	-(4-F)Ph	NMe	Me	H
4.06	A	-(3-F)Ph	NMe	Me	H
4.07	A	-(2-F)Ph	NMe	Me	H
4.08	A	-(3,5-F)Ph	NMe	Me	H
4.09	A	-(2,6-F)Ph	NMe	Me	H
4.10	A	-(3,5-CF <sub>3</sub> )Ph	NMe	Me	H

## ES 2 695 243 T3

4.11	D	-Me	O	Me	H
4.12	D	-OMe	O	Me	H
4.13	D	-CH <sub>2</sub> OMe	O	Me	H
4.14	D	-CH <sub>2</sub> CCH	O	Me	H
4.15	D	-Ph	O	Me	H
4.16	D	-2-Py	O	Me	H
4.17	D	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	O	Me	H
4.18	D	-ciclopropilo	O	Me	H
4.19	D	-Ac	O	Me	H
4.20	D	-(2-tiazoilo)	O	Me	H
4.21	D	-iPr	O	Me	H
4.22	D	-(3-tienilo)	O	Me	H
4.23	D	-(4-F)Ph	O	Me	H
4.24	D	-(3-F)Ph	O	Me	H
4.25	D	-(2-F)Ph	O	Me	H
4.26	D	-(3,5-F)Ph	O	Me	H
4.27	D	-(2,6-F)Ph	O	Me	H
4.28	D	-(3,5-CF <sub>3</sub> )Ph	O	Me	H
4.29	D	-Me	NH	Me	H
4.30	D	-OMe	NH	Me	H
4.31	D	-CH <sub>2</sub> OMe	NH	Me	H
4.32	D	-CH <sub>2</sub> CCH	NH	Me	H
4.33	D	-Ph	NH	Me	H
4.34	D	-2-Py	NH	Me	H
4.35	D	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	NH	Me	H
4.36	D	-ciclopropilo	NH	Me	H
4.37	D	-Ac	NH	Me	H
4.38	D	-(2-tiazoilo)	NH	Me	H
4.39	D	-(3-tienilo)	NH	Me	H
4.40	D	-(4-F)Ph	NH	Me	H
4.41	D	-(3-F)Ph	NH	Me	H
4.42	D	-(2-F)Ph	NH	Me	H
4.43	D	-(3,5-F)Ph	NH	Me	H
4.44	D	-(2,6-F)Ph	NH	Me	H

## ES 2 695 243 T3

4.45	D	-(3,5-CF <sub>3</sub> )Ph	NH	Me	H
4.46	D	-Me	NMe	Me	H
4.47	D	-OMe	NMe	Me	H
4.48	D	-NCH <sub>2</sub> OMe	NMe	Me	H
4.49	D	-CH <sub>2</sub> CCH	NMe	Me	H
4.50	D	-Ph	NMe	Me	H
4.51	D	-2-Py	NMe	Me	H
4.52	D	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	NMe	Me	H
4.53	D	-ciclopropilo	NMe	Me	H
4.54	D	-Ac	NMe	Me	H
4.55	D	-(2-tiazoílo)	NMe	Me	H
4.56	D	-(3-tienilo)	NMe	Me	H
4.57	D	-(4-F)Ph	NMe	Me	H
4.58	D	-(3-F)Ph	NMe	Me	H
4.59	D	-(2-F)Ph	NMe	Me	H
4.60	D	-(3,5-F)Ph	NMe	Me	H
4.61	D	-(2,6-F)Ph	NMe	Me	H
4.62	D	-(3,5-CF <sub>3</sub> )Ph	NMe	Me	H
4.63	E	-Me	O	Me	H
4.64	E	-OMe	O	Me	H
4.65	E	-CH <sub>2</sub> OMe	O	Me	H
4.66	E	-CH <sub>2</sub> CCH	O	Me	H
4.67	E	-Ph	O	Me	H
4.68	E	-2-Py	O	Me	H
4.69	E	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	O	Me	H
4.70	E	-ciclopropilo	O	Me	H
4.71	E	-Ac	O	Me	H
4.72	E	-(2-tiazoílo)	O	Me	H
4.73	E	-iPr	O	Me	H
4.74	E	-(3-tienilo)	O	Me	H
4.75	E	-(4-F)Ph	O	Me	H
4.76	E	-(3-F)Ph	O	Me	H
4.77	E	-(2-F)Ph	O	Me	H
4.78	E	-(3,5-F)Ph	O	Me	H

## ES 2 695 243 T3

4.79	E	-(2,6-F)Ph	O	Me	H
4.80	E	-(3,5-CF <sub>3</sub> )Ph	O	Me	H
4.81	E	-Me	NH	Me	H
4.82	E	-OMe	NH	Me	H
4.83	E	-CH <sub>2</sub> OMe	NH	Me	H
4.84	E	-CH <sub>2</sub> CCH	NH	Me	H
4.85	E	-Ph	NH	Me	H
4.86	E	-2-Py	NH	Me	H
4.87	E	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	NH	Me	H
4.88	E	-ciclopropilo	NH	Me	H
4.89	E	-Ac	NH	Me	H
4.90	E	-(2-tiazóilo)	NH	Me	H
4.91	E	-(3-tienilo)	NH	Me	H
4.92	E	-(4-F)Ph	NH	Me	H
4.93	E	-(3-F)Ph	NH	Me	H
4.94	E	-(2-F)Ph	NH	Me	H
4.95	E	-(3,5-F)Ph	NH	Me	H
4.96	E	-(2,6-F)Ph	NH	Me	H
4.97	E	-(3,5-CF <sub>3</sub> )Ph	NH	Me	H
4.98	E	-Me	NMe	Me	H
4.99	E	-OMe	NMe	Me	H
5.00	E	-CH <sub>2</sub> OMe	NMe	Me	H
5.01	E	-CH <sub>2</sub> CCH	NMe	Me	H
5.02	E	-Ph	NMe	Me	H
5.03	E	-2-Py	NMe	Me	H
5.04	E	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	NMe	Me	H
5.05	E	-CH(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> )	NMe	Me	H
5.06	E	-Ac	NMe	Me	H
5.07	E	-(2-tiazóilo)	NMe	Me	H
5.08	E	-(3-tienilo)	NMe	Me	H
5.09	E	-(4-F)Ph	NMe	Me	H
5.10	E	-(3-F)Ph	NMe	Me	H
5.11	E	-(2-F)Ph	NMe	Me	H
5.12	E	-(3,5-F)Ph	NMe	Me	H

## ES 2 695 243 T3

5.13	E	-(2,6-F)Ph	NMe	Me	H
5.14	E	-(3,5-CF <sub>3</sub> )Ph	NMe	Me	H
5.15	F	-Me	O	Me	H
5.16	F	-OMe	O	Me	H
5.17	F	-CH <sub>2</sub> OMe	O	Me	H
5.18	F	-CH <sub>2</sub> CCH	O	Me	H
5.19	F	-Ph	O	Me	H
5.20	F	-2-Py	O	Me	H
5.21	F	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	O	Me	H
5.22	F	-ciclopropilo	O	Me	H
5.23	F	-Ac	O	Me	H
5.24	F	-(2-tiazóilo)	O	Me	H
5.25	F	-iPr	O	Me	H
5.26	F	-(3-tienilo)	O	Me	H
5.27	F	-(4-F)Ph	O	Me	H
5.28	F	-(3-F)Ph	O	Me	H
5.29	F	-(2-F)Ph	O	Me	H
5.30	F	-(3,5-F)Ph	O	Me	H
5.31	F	-(2,6-F)Ph	O	Me	H
5.32	F	-(3,5-CF <sub>3</sub> )Ph	O	Me	H
5.33	F	-Me	NH	Me	H
5.34	F	-OMe	NH	Me	H
5.35	F	-CH <sub>2</sub> OMe	NH	Me	H
5.36	F	-CH <sub>2</sub> CCH	NH	Me	H
5.37	F	-Ph	NH	Me	H
5.38	F	-2-Py	NH	Me	H
5.39	F	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	NH	Me	H
5.40	F	-ciclopropilo	NH	Me	H
5.41	F	-Ac	NH	Me	H
5.42	F	-(2-tiazóilo)	NH	Me	H
5.43	F	-(3-tienilo)	NH	Me	H
5.44	F	-(4-F)Ph	NH	Me	H
5.45	F	-(3-F)Ph	NH	Me	H
5.46	F	-(2-F)Ph	NH	Me	H

## ES 2 695 243 T3

5.47	F	-(3,5-F)Ph	NH	Me	H
5.48	F	-(2,6-F)Ph	NH	Me	H
5.49	F	-(3,5-CF <sub>3</sub> )Ph	NH	Me	H
5.50	F	-Me	NMe	Me	H
5.51	F	-OMe	NMe	Me	H
5.52	F	-CH <sub>2</sub> OMe	NMe	Me	H
5.53	F	-CH <sub>2</sub> CCH	NMe	Me	H
5.54	F	-Ph	NMe	Me	H
5.55	F	-2-Py	NMe	Me	H
5.56	F	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	NMe	Me	H
5.57	F	-CH(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> )	NMe	Me	H
5.58	F	-Ac	NMe	Me	H
5.59	F	-(2-tiazoilo)	NMe	Me	H
5.60	F	-(3-tienilo)	NMe	Me	H
5.61	F	-(4-F)Ph	NMe	Me	H
5.62	F	-(3-F)Ph	NMe	Me	H
5.63	F	-(2-F)Ph	NMe	Me	H
5.64	F	-(3,5-F)Ph	NMe	Me	H
5.65	F	-(2,6-F)Ph	NMe	Me	H
5.66	F	-(3,5-CF <sub>3</sub> )Ph	NMe	Me	H
5.67	A	-Me	O	Me	Me
5.68	A	-OMe	O	Me	Me
5.69	A	-CH <sub>2</sub> OMe	O	Me	Me
5.70	A	-CH <sub>2</sub> CCH	O	Me	Me
5.71	A	-Ph	O	Me	Me
5.72	A	-2-Py	O	Me	Me
5.73	A	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	O	Me	Me
5.74	A	-ciclopropilo	O	Me	Me
5.75	A	-Ac	O	Me	Me
5.76	A	-(2-tiazoilo)	O	Me	Me
5.77	A	-iPr	O	Me	Me
5.78	A	-(3-tienilo)	O	Me	Me
5.79	A	-(4-F)Ph	O	Me	Me
5.80	A	-(3-F)Ph	O	Me	Me

## ES 2 695 243 T3

5.81	A	-(2-F)Ph	O	Me	Me
5.82	A	-(3,5-F)Ph	O	Me	Me
5.83	A	-(2,6-F)Ph	O	Me	Me
5.84	A	-(3,5-CF <sub>3</sub> )Ph	O	Me	Me
5.85	A	-Me	NH	Me	Me
5.86	A	-OMe	NH	Me	Me
5.87	A	-CH <sub>2</sub> OMe	NH	Me	Me
5.88	A	-CH <sub>2</sub> CCH	NH	Me	Me
5.89	A	-Ph	NH	Me	Me
5.90	A	-2-Py	NH	Me	Me
5.91	A	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	NH	Me	Me
5.92	A	-ciclopropilo	NH	Me	Me
5.93	A	-Ac	NH	Me	Me
5.94	A	-(2-tiazoilo)	NH	Me	Me
5.95	A	-(3-tienilo)	NH	Me	Me
5.96	A	-(4-F)Ph	NH	Me	Me
5.97	A	-(3-F)Ph	NH	Me	Me
5.98	A	-(2-F)Ph	NH	Me	Me
5.99	A	-(3,5-F)Ph	NH	Me	Me
6.00	A	-(2,6-F)Ph	NH	Me	Me
6.01	A	-(3,5-CF <sub>3</sub> )Ph	NH	Me	Me
6.02	A	-Me	NMe	Me	Me
6.03	A	-OMe	NMe	Me	Me
6.04	A	-CH <sub>2</sub> OMe	NMe	Me	Me
6.05	A	-CH <sub>2</sub> CCH	NMe	Me	Me
6.06	A	-Ph	NMe	Me	Me
6.07	A	-2-Py	NMe	Me	Me
6.08	A	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	NMe	Me	Me
6.09	A	-ciclopropilo	NMe	Me	Me
6.10	A	-Ac	NMe	Me	Me
6.11	A	-(2-tiazoilo)	NMe	Me	Me
6.12	A	-(3-tienilo)	NMe	Me	Me
6.13	A	-(4-F)Ph	NMe	Me	Me
6.14	A	-(3-F)Ph	NMe	Me	Me

## ES 2 695 243 T3

6.15	A	-(2-F)Ph	NMe	Me	Me
6.16	A	-(3,5-F)Ph	NMe	Me	Me
6.17	A	-(2,6-F)Ph	NMe	Me	Me
6.18	A	-(3,5-CF <sub>3</sub> )Ph	NMe	Me	Me
6.19	D	-Me	O	Me	Me
6.20	D	-OMe	O	Me	Me
6.21	D	-CH <sub>2</sub> OMe	O	Me	Me
6.22	D	-CH <sub>2</sub> CCH	O	Me	Me
6.23	D	-Ph	O	Me	Me
6.24	D	-2-Py	O	Me	Me
6.25	D	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	O	Me	Me
6.26	D	-ciclopropilo	O	Me	Me
6.27	D	-Ac	O	Me	Me
6.28	D	-(2-tiazoilo)	O	Me	Me
6.29	D	-iPr	O	Me	Me
6.30	D	-(3-tienilo)	O	Me	Me
6.31	D	-(4-F)Ph	O	Me	Me
6.32	D	-(3-F)Ph	O	Me	Me
6.33	D	-(2-F)Ph	O	Me	Me
6.34	D	-(3,5-F)Ph	O	Me	Me
6.35	D	-(2,6-F)Ph	O	Me	Me
6.36	D	-(3,5-CF <sub>3</sub> )Ph	O	Me	Me
6.37	D	-Me	NH	Me	Me
6.38	D	-OMe	NH	Me	Me
6.39	D	-CH <sub>2</sub> OMe	NH	Me	Me
6.40	D	-CH <sub>2</sub> CCH	NH	Me	Me
6.41	D	-Ph	NH	Me	Me
6.42	D	-2-Py	NH	Me	Me
6.43	D	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	NH	Me	Me
6.44	D	-ciclopropilo	NH	Me	Me
6.45	D	-Ac	NH	Me	Me
6.46	D	-(2-tiazoilo)	NH	Me	Me
6.47	D	-(3-tienilo)	NH	Me	Me
6.48	D	-(4-F)Ph	NH	Me	Me

ES 2 695 243 T3

6.49	D	-(3-F)Ph	NH	Me	Me
6.50	D	-(2-F)Ph	NH	Me	Me
6.51	D	-(3,5-F)Ph	NH	Me	Me
6.52	D	-(2,6-F)Ph	NH	Me	Me
6.53	D	-(3,5-CF <sub>3</sub> )Ph	NH	Me	Me
6.54	D	-Me	NMe	Me	Me
6.55	D	-OMe	NMe	Me	Me
6.56	D	-NCH <sub>2</sub> OMe	NMe	Me	Me
6.57	D	-CH <sub>2</sub> CCH	NMe	Me	Me
6.58	D	-Ph	NMe	Me	Me
6.59	D	-2-Py	NMe	Me	Me
6.60	D	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	NMe	Me	Me
6.61	D	-ciclopropilo	NMe	Me	Me
6.62	D	-Ac	NMe	Me	Me
6.63	D	-(2-tiazoilo)	NMe	Me	Me
6.64	D	-(3-tienilo)	NMe	Me	Me
6.65	D	-(4-F)Ph	NMe	Me	Me
6.66	D	-(3-F)Ph	NMe	Me	Me
6.67	D	-(2-F)Ph	NMe	Me	Me
6.68	D	-(3,5-F)Ph	NMe	Me	Me
6.69	D	-(2,6-F)Ph	NMe	Me	Me
6.70	D	-(3,5-CF <sub>3</sub> )Ph	NMe	Me	Me
6.71	E	-Me	O	Me	Me
6.72	E	-OMe	O	Me	Me
6.73	E	-CH <sub>2</sub> OMe	O	Me	Me
6.74	E	-CH <sub>2</sub> CCH	O	Me	Me
6.75	E	-Ph	O	Me	Me
6.76	E	-2-Py	O	Me	Me
6.77	E	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	O	Me	Me
6.78	E	-ciclopropilo	O	Me	Me
6.79	E	-Ac	O	Me	Me
6.80	E	-(2-tiazoilo)	O	Me	Me
6.81	E	-iPr	O	Me	Me
6.82	E	-(3-tienilo)	O	Me	Me

## ES 2 695 243 T3

6.83	E	-(4-F)Ph	O	Me	Me
6.84	E	-(3-F)Ph	O	Me	Me
6.85	E	-(2-F)Ph	O	Me	Me
6.86	E	-(3,5-F)Ph	O	Me	Me
6.87	E	-(2,6-F)Ph	O	Me	Me
6.88	E	-(3,5-CF <sub>3</sub> )Ph	O	Me	Me
6.89	E	-Me	NH	Me	Me
6.90	E	-OMe	NH	Me	Me
6.91	E	-CH <sub>2</sub> OMe	NH	Me	Me
6.92	E	-CH <sub>2</sub> CCH	NH	Me	Me
6.93	E	-Ph	NH	Me	Me
6.94	E	-2-Py	NH	Me	Me
6.95	E	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	NH	Me	Me
6.96	E	-ciclopropilo	NH	Me	Me
6.97	E	-Ac	NH	Me	Me
6.98	E	-(2-tiazóilo)	NH	Me	Me
6.99	E	-(3-tienilo)	NH	Me	Me
7.00	E	-(4-F)Ph	NH	Me	Me
7.01	E	-(3-F)Ph	NH	Me	Me
7.02	E	-(2-F)Ph	NH	Me	Me
7.03	E	-(3,5-F)Ph	NH	Me	Me
7.04	E	-(2,6-F)Ph	NH	Me	Me
7.05	E	-(3,5-CF <sub>3</sub> )Ph	NH	Me	Me
7.06	E	-Me	NMe	Me	Me
7.07	E	-OMe	NMe	Me	Me
7.08	E	-CH <sub>2</sub> OMe	NMe	Me	Me
7.09	E	-CH <sub>2</sub> CCH	NMe	Me	Me
7.10	E	-Ph	NMe	Me	Me
7.11	E	-2-Py	NMe	Me	Me
7.12	E	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	NMe	Me	Me
7.13	E	-CH(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> )	NMe	Me	Me
7.14	E	-Ac	NMe	Me	Me
7.15	E	-(2-tiazóilo)	NMe	Me	Me
7.16	E	-(3-tienilo)	NMe	Me	Me

## ES 2 695 243 T3

7.17	E	-(4-F)Ph	NMe	Me	Me
7.18	E	-(3-F)Ph	NMe	Me	Me
7.19	E	-(2-F)Ph	NMe	Me	Me
7.20	E	-(3,5-F)Ph	NMe	Me	Me
7.21	E	-(2,6-F)Ph	NMe	Me	Me
7.22	E	-(3,5-CF <sub>3</sub> )Ph	NMe	Me	Me
7.23	F	-Me	O	Me	Me
7.24	F	-OMe	O	Me	Me
7.25	F	-CH <sub>2</sub> OMe	O	Me	Me
7.26	F	-CH <sub>2</sub> CCH	O	Me	Me
7.27	F	-Ph	O	Me	Me
7.28	F	-2-Py	O	Me	Me
7.29	F	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	O	Me	Me
7.30	F	-ciclopropilo	O	Me	Me
7.31	F	-Ac	O	Me	Me
7.32	F	-(2-tiazóilo)	O	Me	Me
7.33	F	-iPr	O	Me	Me
7.34	F	-(3-tienilo)	O	Me	Me
7.35	F	-(4-F)Ph	O	Me	Me
7.36	F	-(3-F)Ph	O	Me	Me
7.37	F	-(2-F)Ph	O	Me	Me
7.38	F	-(3,5-F)Ph	O	Me	Me
7.39	F	-(2,6-F)Ph	O	Me	Me
7.40	F	-(3,5-CF <sub>3</sub> )Ph	O	Me	Me
7.41	F	-Me	NH	Me	Me
7.42	F	-OMe	NH	Me	Me
7.43	F	-CH <sub>2</sub> OMe	NH	Me	Me
7.44	F	-CH <sub>2</sub> CCH	NH	Me	Me
7.45	F	-Ph	NH	Me	Me
7.46	F	-2-Py	NH	Me	Me
7.47	F	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	NH	Me	Me
7.48	F	-ciclopropilo	NH	Me	Me
7.49	F	-Ac	NH	Me	Me
7.50	F	-(2-tiazóilo)	NH	Me	Me

## ES 2 695 243 T3

7.51	F	-(3-tienilo)	NH	Me	Me
7.52	F	-(4-F)Ph	NH	Me	Me
7.53	F	-(3-F)Ph	NH	Me	Me
7.54	F	-(2-F)Ph	NH	Me	Me
7.55	F	-(3,5-F)Ph	NH	Me	Me
7.56	F	-(2,6-F)Ph	NH	Me	Me
7.57	F	-(3,5-CF <sub>3</sub> )Ph	NH	Me	Me
7.58	F	-Me	NMe	Me	Me
7.59	F	-OMe	NMe	Me	Me
7.60	F	-CH <sub>2</sub> OMe	NMe	Me	Me
7.61	F	-CH <sub>2</sub> CCH	NMe	Me	Me
7.62	F	-Ph	NMe	Me	Me
7.63	F	-2-Py	NMe	Me	Me
7.64	F	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	NMe	Me	Me
7.65	F	-CH(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> )	NMe	Me	Me
7.66	F	-Ac	NMe	Me	Me
7.67	F	-(2-tiazoílo)	NMe	Me	Me
7.68	F	-(3-tienilo)	NMe	Me	Me
7.69	F	-(4-F)Ph	NMe	Me	Me
7.70	F	-(3-F)Ph	NMe	Me	Me
7.71	F	-(2-F)Ph	NMe	Me	Me
7.72	F	-(3,5-F)Ph	NMe	Me	Me
7.73	F	-(2,6-F)Ph	NMe	Me	Me
7.74	F	-(3,5-CF <sub>3</sub> )Ph	NMe	Me	Me
7.75	F	-Me	O	H	Me
7.76	F	-OMe	O	H	Me
7.77	F	-CH <sub>2</sub> OMe	O	H	Me
7.78	F	-CH <sub>2</sub> CCH	O	H	Me
7.79	F	-Ph	O	H	Me
7.80	F	-2-Py	O	H	Me
7.81	F	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	O	H	Me
7.82	F	-ciclopropilo	O	H	Me
7.83	F	-Ac	O	H	Me
7.84	F	-(2-tiazoílo)	O	H	Me

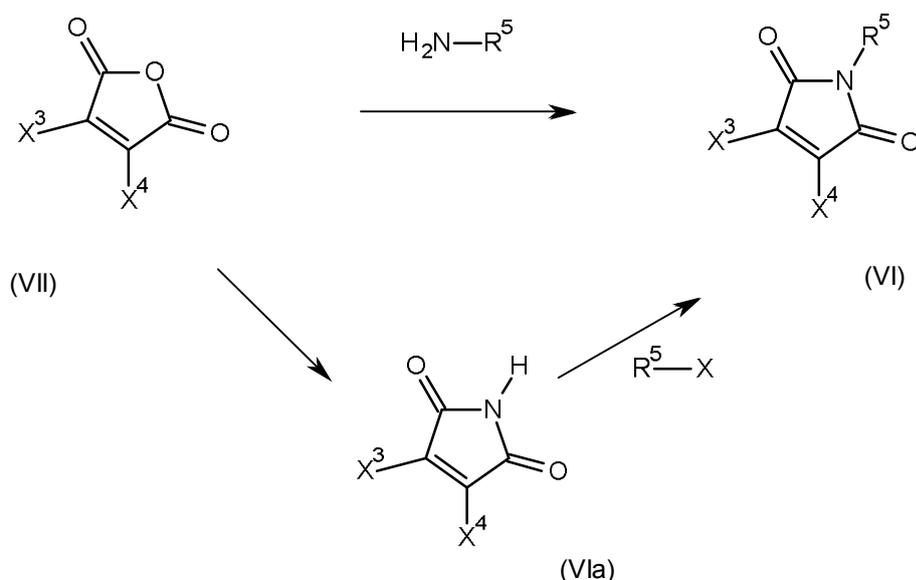
ES 2 695 243 T3

7.85	F	-iPr	O	H	Me
7.86	F	-(3-tienilo)	O	H	Me
7.87	F	-(4-F)Ph	O	H	Me
7.88	F	-(3-F)Ph	O	H	Me
7.89	F	-(2-F)Ph	O	H	Me
7.90	F	-(3,5-F)Ph	O	H	Me
7.91	F	-(2,6-F)Ph	O	H	Me
7.92	F	-(3,5-CF <sub>3</sub> )Ph	O	H	Me
7.93	F	-Me	NH	H	Me
7.94	F	-OMe	NH	H	Me
7.95	F	-CH <sub>2</sub> OMe	NH	H	Me
7.96	F	-CH <sub>2</sub> CCH	NH	H	Me
7.97	F	-Ph	NH	H	Me
7.98	F	-2-Py	NH	H	Me
7.99	F	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	NH	H	Me
8.00	F	-ciclopropilo	NH	H	Me
8.01	F	-Ac	NH	H	Me
8.02	F	-(2-tiazóilo)	NH	H	Me
8.03	F	-(3-tienilo)	NH	H	Me
8.04	F	-(4-F)Ph	NH	H	Me
8.05	F	-(3-F)Ph	NH	H	Me
8.06	F	-(2-F)Ph	NH	H	Me
8.07	F	-(3,5-F)Ph	NH	H	Me
8.08	F	-(2,6-F)Ph	NH	H	Me
8.09	F	-(3,5-CF <sub>3</sub> )Ph	NH	H	Me
8.10	F	-Me	NMe	H	Me
8.11	F	-OMe	NMe	H	Me
8.12	F	-CH <sub>2</sub> OMe	NMe	H	Me
8.13	F	-CH <sub>2</sub> CCH	NMe	H	Me
8.14	F	-Ph	NMe	H	Me
8.15	F	-2-Py	NMe	H	Me
8.16	F	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	NMe	H	Me
8.17	F	-CH(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> )	NMe	H	Me
8.18	F	-Ac	NMe	H	Me

8.19	F	-(2-tiazoilo)	NMe	H	Me
8.20	F	-(3-tienilo)	NMe	H	Me
8.21	F	-(4-F)Ph	NMe	H	Me
8.22	F	-(3-F)Ph	NMe	H	Me
8.23	F	-(2-F)Ph	NMe	H	Me
8.24	F	-(3,5-F)Ph	NMe	H	Me
8.25	F	-(2,6-F)Ph	NMe	H	Me
8.26	F	-(3,5-CF <sub>3</sub> )Ph	NMe	H	Me

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción generales, en los cuales los sustituyentes  $W_1$ ,  $W_2$ ,  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^5$  tienen (a menos que se afirme explícitamente lo contrario) las definiciones descritas en la presente anteriormente.

#### 5 Esquema de reacción 1



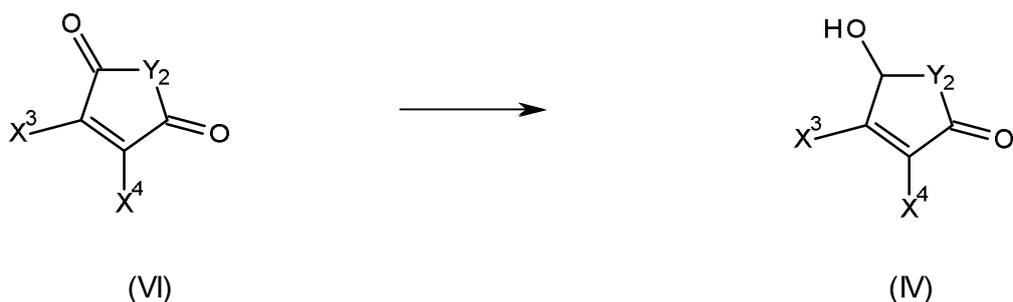
Un compuesto de fórmula (VI) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (VII) mediante la reacción con una amina de fórmula  $\text{R}^5\text{NH}_2$  o su sal correspondiente calentando en un disolvente alcohólico.

10 Como alternativa, un compuesto de fórmula (VI) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (VIa) mediante la reacción con un agente alquilante de fórmula  $\text{R}^5\text{X}$ , donde X es un grupo saliente tal como un halógeno o tosilo, en presencia de una base tal como carbonato de potasio y finalmente en presencia de un catalizador tal como yoduro de potasio.

15 Como alternativa, un compuesto de fórmula (VI) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (VIa) mediante la reacción con un compuesto de fórmula  $\text{R}^5\text{X}$ , donde X es un grupo alcoxi, en presencia de un ácido de Lewis tal como tetracloruro de estaño o trifluoruro de boro.

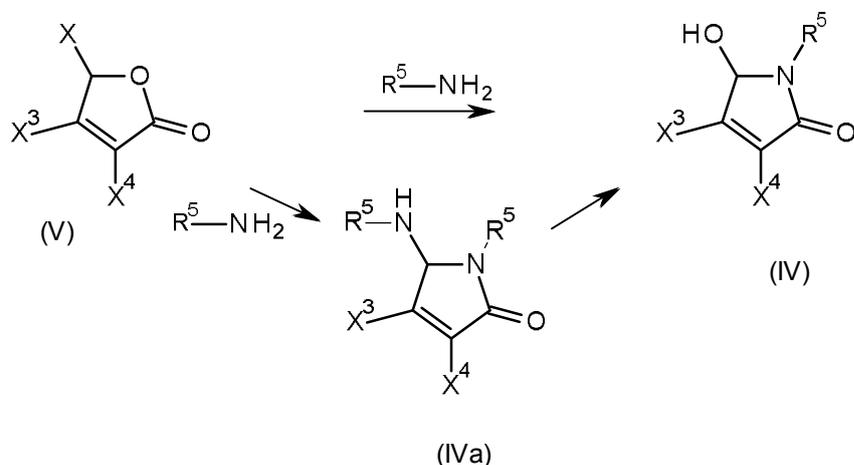
Un compuesto de fórmula (VIa) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (VII) mediante la reacción con amoníaco o su correspondiente sal de amonio. Los compuestos de fórmula (VII) se pueden adquirir fácilmente a partir de varios proveedores comerciales.

#### Esquema de reacción 2



5 Un compuesto de fórmula (IV) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (VI) mediante la reacción con un agente reductor tal como hidruro de diisopropilaluminio, cianoborohidruro de sodio o borohidruro de sodio, opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis tal como tricloruro de cerio. Se han publicado reacciones similares, por ejemplo, en *J Chem Soc, Perkin Trans 1*, (2002), 707-709.

### Esquema de reacción 3

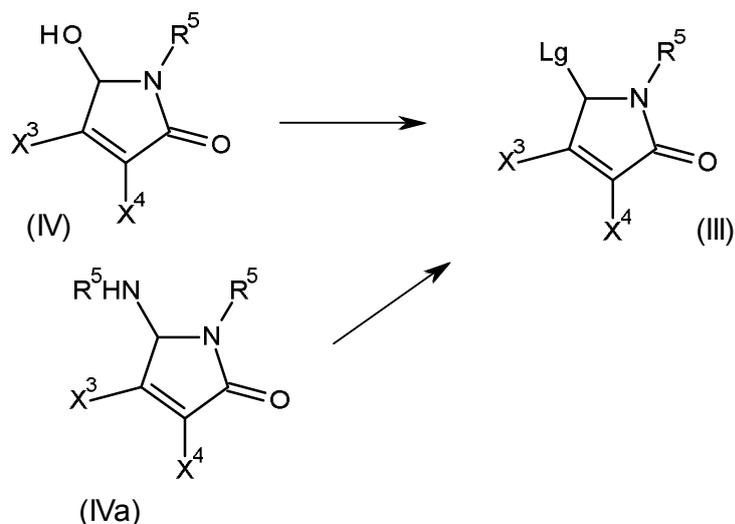


10 Un compuesto de fórmula (IV) también se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (V) (donde X es un grupo saliente tal como un grupo mesilo o tosilo o halógeno) mediante la reacción con una amina de fórmula  $R^5NH_2$  o su sal clorhídrica correspondiente, en presencia o no de una base y en un disolvente alcohólico, tal como metanol o etanol. Se han descrito reacciones similares en *Synthesis* (1973), 167-168 y *Heterocycles* (1983), 1761-1767.

15 Como alternativa, un compuesto de fórmula (IV) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (IVa) por hidrólisis en presencia o no de un ácido tal como ácido clorhídrico. Un compuesto de fórmula (IVa) también se puede obtener a partir de un compuesto de fórmula (V) mediante la reacción con una amina en exceso de fórmula  $R^5NH_2$  o su sal clorhídrica correspondiente, en presencia o no de una base y en un disolvente alcohólico tal como metanol o etanol.

El experto en la técnica puede preparar compuestos de fórmula (V) mediante métodos publicados en la bibliografía, tal como en *J Chem Soc Perkin I* (1981), 1734-1743.

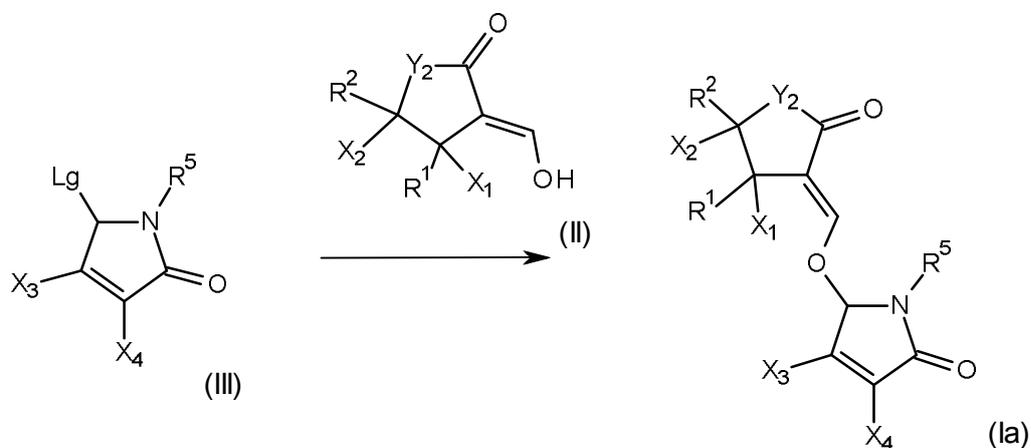
### Esquema de reacción 4



5 Los compuestos de fórmula (III), donde Lg es un grupo saliente tal como un halógeno, se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (IV) o (IVa) mediante la reacción con un agente clorante, tal como cloruro de tionilo, fosgeno o 1-cloro-*N,N*,2-trimetil-1-propenilamina, o un agente bromante tal como PBr<sub>3</sub> o bromuro de tionilo, en presencia o no de una base tal como piridina.

Los compuestos de fórmula (III), donde Lg es un grupo saliente tal como alquilsulfonilo o arilsulfonilo, se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (IV) mediante la reacción con el cloruro de alquilsulfonilo o cloruro de arilsulfonilo correspondiente en presencia de una base tal como trietilamina o piridina.

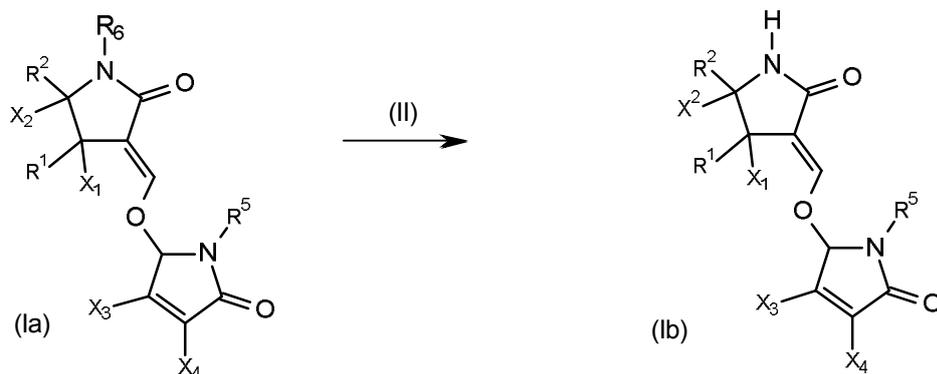
#### Esquema de reacción 5



10 Los compuestos de fórmula (Ia) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (III) mediante la reacción con un compuesto de fórmula (II) en presencia de una base tal como *tert*-butilato de potasio o *tert*-butilato de sodio, en presencia o no de un éter corona para activar la base. La reacción también se puede llevar a cabo en presencia de una cantidad catalítica o estequiométrica de una sal de yodo, tal como yoduro de potasio o yoduro de tetrabutilamonio.

15 Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar mediante un método similar al descrito en los documentos WO 12/080115 ( $Y_2 = -(CR^4R^7)_p(CR^3R^8)_nNR^6-$ ) y GB 1 591 374 ( $Y_2 = O$ ).

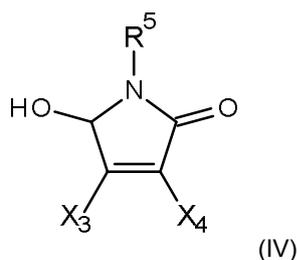
#### Esquema de reacción 6



Los compuestos de fórmula (Ib) se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (Ia) donde R<sup>6</sup> es un grupo alcóxicarbonilo tal como *tert*-butoxicarbonilo, mediante la reacción con un ácido orgánico o inorgánico tal como ácido trifluoroacético o HCl, o en presencia de un ácido de Lewis tal como una sal de magnesio.

- 5 Los compuestos de fórmula (IV), tal como se han descrito anteriormente, son intermedios particularmente útiles para utilizar en la invención y algunos de tales compuestos son novedosos.

Por consiguiente, se divulga además el uso de un compuesto de fórmula (IV)

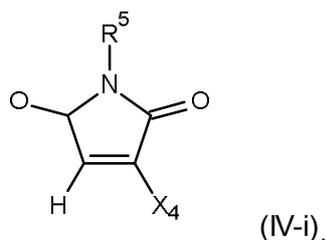


donde

- 10 R<sup>5</sup> es hidrógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, amina, *N*-(alquilamina C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), *N,N*-di-(alquilamina C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)carbonilo sustituido o no sustituido, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)carbonilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido o bencilo sustituido o no sustituido; y
- 15 X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup>, junto con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos, forman un cicloalquilo C<sub>5</sub> o C<sub>6</sub>,

como un intermedio en la producción de un compuesto de fórmula (I), tal como se ha definido en la presente.

- 20 La divulgación proporciona un compuesto de fórmula (IV-i) (es decir, un compuesto de fórmula (IV) donde X<sub>3</sub> es H),



donde

- 25 R<sup>5</sup> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, amina, *N*-(alquilamina C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), *N,N*-di-(alquilamina C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)carbonilo sustituido o no sustituido, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)carbonilo sustituido o no

sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido o bencilo sustituido o no sustituido; y

X<sup>4</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

5 siempre que el compuesto de fórmula (IV-i) no sea uno de los siguientes compuestos:

2,5-dihidro-5-hidroxi-3-metil-2-oxo-1*H*-pirrol-1-carboxaldehído;

1,5-dihidro-5-hidroxi-3-metil-1-(2-propen-1-il)-2*H*-pirrol-2-ona;

1,5-dihidro-5-hidroxi-3-metil-1-(fenilmetil)-2*H*-pirrol-2-ona;

1,5-dihidro-5-hidroxi-3-metil-1-fenil-2*H*-pirrol-2-ona;

10 1,5-dihidro-5-hidroxi-3-metil-1-(4-metoxifenil)-2*H*-pirrol-2-ona;

1,5-dihidro-5-hidroxi-3-metil-1-(4-metoxibencil)-2*H*-pirrol-2-ona;

éster 1,1-dimetiletilico del ácido 2,5-dihidro-5-hidroxi-3-metil-2-oxo-1*H*-pirrol-1-carboxílico;

3-bromo-1,5-dihidro-5-hidroxi-1-metil-2*H*-pirrol-2-ona;

3-cloro-1,5-dihidro-5-hidroxi-1-(fenilmetil)-2*H*-pirrol-2-ona, o

15 1,5-dihidro-5-hidroxi-3-metil-1-((4-metoxifenil)etil)-2*H*-pirrol-2-ona.

El experto apreciará que las opciones preferidas para los sustituyentes R<sup>5</sup>, X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> en un compuesto de fórmula (IV) son tal como se han descrito anteriormente en lo que respecta a un compuesto de fórmula (I). En un conjunto particular de realizaciones de los compuestos de fórmula (IV), R<sup>5</sup> se selecciona entre fenilo, metoxi, ciclopropilo, 2-trifluoroetilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo o 3,5-(trifluorometil)fenilo y X<sub>4</sub> es metilo.

20 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 agrícolamente 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 agrícolamente aceptable.

30 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 agrícolamente 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 agrícolamente aceptable.

35 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 agrícolamente 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 agrícolamente 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 con agua, o además de con esta, con, por ejemplo, fertilizantes líquidos, micronutrientes, organismos biológicos, aceite o disolventes.

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

45 Las composiciones se pueden elegir de varios tipos de formulación, muchos de los cuales se conocen del Manual Sobre el Desarrollo y el Uso de las Especificaciones para Productos para la Protección de Cultivos de la FAO, 5.<sup>a</sup> 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

50

aceite (EAc)), microemulsiones (ME), concentrados en suspensión (CS), aerosoles, suspensiones de cápsulas (SC) y formulaciones para el tratamiento de semillas. El tipo de formulación que se selecciona en cada caso dependerá del fin particular deseado, y de las propiedades físicas, químicas y biológicas del compuesto de Fórmula (I).

5 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.

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

15 Los polvos humectables (PH) pueden prepararse mezclando un compuesto de Fórmula (I) con uno o más diluyentes o portadores 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 hasta obtener un polvo fino. También se pueden granular composiciones similares para formar gránulos dispersables en agua (GD).

20 Los gránulos (GR) pueden formarse granulando una mezcla de un compuesto de Fórmula (I) y uno o más diluyentes o portadores sólidos en polvo o a partir de gránulos preformados que no contengan el principio activo mediante la absorción de un compuesto de Fórmula (I) (o una solución de este, en un agente adecuado) por parte de un material granular poroso (tal como pumita, arcillas de atapulgita, tierra de fuller, kieselguhr, diatomita o marlos molidos) o mediante la adsorción de 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, sulfatos o fosfatos minerales) y mediante el secado si es necesario. Los agentes que se emplean habitualmente para facilitar la absorción o adsorción incluyen disolventes (tales como alcoholes, éteres, cetonas, ésteres y disolventes del 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).

30 Los concentrados dispersables (CD) pueden prepararse 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).

35 Los concentrados emulsionables (CE) o emulsiones de aceite en agua (EAg) pueden prepararse 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, ejemplificados por SOLVESSO 100, SOLVESSO 150 y SOLVESSO 200), cetonas (tales como ciclohexanona o metilciclohexanona) y alcoholes (tales como alcohol bencílico, alcohol furfúrico o butanol), *N*-alquilpirrolidonas (tales como *N*-metilpirrolidona o *N*-octilpirrolidona), dimetilamidas de ácidos grasos (tales como dimetilamida de ácidos grasos C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>) e hidrocarburos clorados. Un producto de tipo CE puede emulsionar espontáneamente al añadir agua, para producir una emulsión con una estabilidad suficiente para permitir la aplicación por pulverización con un equipo adecuado.

45 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 resultantes 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 presenten una solubilidad baja en agua.

50 Las microemulsiones (ME) pueden prepararse mezclando agua con una combinación de uno o más disolventes con uno o más AT para producir espontáneamente una formulación líquida isotrópica termodinámicamente estable. Un compuesto de Fórmula (I) está presente inicialmente en agua o la mezcla de disolvente/AT. Los disolventes adecuados para emplear en ME incluyen los descritos previamente en la presente para emplear en CE o en EAg. Una ME podrá 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, en cuyo caso se puede mantener como una microemulsión o puede formar una emulsión de aceite en agua convencional.

- Los concentrados en suspensión (CS) pueden comprender suspensiones acuosas o no acuosas de partículas sólidas insolubles finamente divididas de un compuesto de Fórmula (I). Los CS se pueden preparar moliendo el compuesto de Fórmula (I) sólido con un molino de bolas o de microsferas en un medio adecuado, opcionalmente con uno o más agentes dispersantes, para producir una suspensión de partículas finas del compuesto. Se pueden incluir uno o más agentes humectantes en la composición y se puede incluir un agente de suspensión para reducir la velocidad a la cual sedimentan las partículas. De forma alternativa, un compuesto de Fórmula (I) puede molerse en seco y añadirse a agua que contenga los agentes descritos anteriormente en la presente, para producir el producto final deseado.
- Las formulaciones en aerosol comprenden un compuesto de Fórmula (I) y un propulsor adecuado (por ejemplo, *n*-butano). Un compuesto de Fórmula (I) también puede disolverse o dispersarse en un medio adecuado (por ejemplo, agua o un líquido miscible en agua, tal como *n*-propanol) para proporcionar composiciones para uso en bombas de pulverización accionadas manualmente no presurizadas.
- Las suspensiones en cápsulas (SC) pueden prepararse de forma similar a la preparación de las formulaciones de EA<sub>g</sub>, pero con una etapa de polimerización adicional de forma que se obtenga una dispersión acuosa de microgotas de aceite, en la cual cada microgota de aceite esté encapsulada por una carcasa polimérica y contenga un compuesto de la Fórmula (I) y, opcionalmente, un portador o diluyente para este. La carcasa polimérica se puede producir tanto mediante una reacción de policondensación interfacial como mediante un procedimiento de coacervación. Las composiciones pueden permitir la liberación controlada del compuesto de Fórmula (I) y pueden emplearse para el tratamiento de semillas. Un compuesto de Fórmula (I) también puede formularse en una matriz polimérica biodegradable para proporcionar una liberación controlada y lenta del compuesto.
- La composición puede incluir uno o más aditivos para mejorar el rendimiento biológico de la composición, por ejemplo, mejorando la humectación, retención o distribución en superficies; la resistencia a la lluvia en superficies tratadas; o la captación o movilidad de un compuesto de Fórmula (I). Los aditivos de este tipo incluyen agentes tensioactivos (TA), aditivos de pulverización de base oleosa, por ejemplo, determinados aceites minerales o aceites vegetales naturales (tales como aceite de soya y de semilla de colza) y mezclas de estos con otros adyuvantes biopotenciadores (ingredientes que pueden ayudar o modificar la acción de un compuesto de Fórmula (I)).
- Los agentes humectantes, agentes dispersantes y agentes emulsionantes pueden ser AT de tipo catiónico, aniónico, anfótero o no iónico.
- Los AT de tipo catiónico adecuados incluyen compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo, bromuro de cetiltrimetilamonio), imidazolinas y sales de aminas.
- Los AT aniónicos adecuados incluyen sales de metales alcalinos y ácidos grasos, sales de monoésteres alifáticos y ácido sulfúrico (por ejemplo, laurilsulfato de sodio), sales de compuestos aromáticos sulfonados (por ejemplo, dodecibencenosulfonato de sodio, butilnaftalenosulfonato, dodecibencenosulfonato de calcio y mezclas de diisopropil- y trisopropilnaftalenosulfonatos 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 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 adecuados de tipo anfótero incluyen betaínas, propionatos y glicinatos.
- Los AT adecuados de tipo no iónico incluyen productos de la 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 alquifenoles (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.
- Los agentes de suspensión adecuados incluyen coloides hidrófilos (tales como polisacáridos, polivinilpirrolidona o carboximetilcelulosa de sodio) 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.
- La presente invención también proporciona 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 una composición de acuerdo con la presente invención.

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

- 5 El compuesto de Fórmula (I) o la composición de la presente invención se pueden aplicar a una planta, parte de la planta, órgano de la planta, material de propagación vegetal o una zona que los rodee.

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

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 vegetales vegetativos 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.

Con la composición de la presente invención se puede llevar a cabo una aplicación pre- o posemergencia. Convenientemente, cuando la composición se emplee para regular el crecimiento de plantas de cultivo, se puede llevar a cabo una aplicación pre- o posemergencia, pero preferentemente posemergencia en el cultivo. Cuando la composición se emplee para potenciar la germinación de las semillas, se puede llevar a cabo una aplicación 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 kg de semillas.

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, fresas, frambuesas o moras); plantas leguminosas (por ejemplo, frijoles, lentejas, chícharos o soya); plantas oleaginosas (por ejemplo, colza, mostaza, amapola, aceitunas, girasoles, coco, plantas de aceite de ricino, granos de cacao o cacahuates); plantas cucurbitáceas (por ejemplo, calabacitas, pepinos o melones); plantas que producen fibras (por ejemplo, algodón, lino, cáñamo o yute); frutas cítricas (por ejemplo, naranjas, limones, toronjas o mandarinas); hortalizas (por ejemplo, espinacas, lechuga, espárragos, coles, zanahorias, cebollas, tomates, papas, cucurbitáceas o pimiento); lauráceas (por ejemplo, aguacates, canela o alcanfor); maíz; arroz; tabaco; frutos secos; café; caña de azúcar; té; vides; lúpulos; durián; plátanos; 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. De este modo, la invención también contempla un método para controlar las malezas que comprende aplicar al emplazamiento que contiene las semillas de las malezas una cantidad potenciadora de la germinación de semillas de una composición o un compuesto de acuerdo con la invención, permitir que las semillas germinen y a continuación aplicar al emplazamiento un herbicida posemergencia.

Se debe sobreentender que los cultivos también incluyen aquellos cultivos que han sido modificados mediante métodos convencionales de cultivo selectivo o mediante ingeniería genética. Por ejemplo, la invención se puede emplear junto con cultivos que han sido modificados para que sean tolerantes a herbicidas o clases de herbicidas (p. ej., inhibidores de ALS, GS, EPSPS, PPO, ACCasa y HPPD). Un ejemplo de un cultivo que se ha modificado para que sea tolerante a imidazolinonas, p. ej., imazamox, mediante métodos convencionales de cultivo selectivo es la colza de verano (canola) Clearfield®. Ejemplos de cultivos que se han modificado para que sean tolerantes a herbicidas mediante métodos de ingeniería genética incluyen, p. ej., variedades de maíz resistentes a glifosato y

glufosinato, comercializadas con los nombres comerciales RoundupReady® y LibertyLink®. Existe constancia de métodos de modificación de plantas de cultivo para que sean tolerantes a inhibidores de HPPD, por ejemplo, en el documento WO0246387; por ejemplo, la planta de cultivo es transgénica con respecto a un polinucleótido que comprende una secuencia de ADN que codifica una enzima HPPD resistente a inhibidores de HPPD derivada de una bacteria, más particularmente de *Pseudomonas fluorescens* o *Shewanella colwelliana*, o de una planta, más particularmente, derivada de una planta monocotiledónea o, aún más particularmente, de una especie de cebada, maíz, trigo, arroz, *Brachiaria*, *Chenchrus*, *Lolium*, *Festuca*, *Setaria*, *Eleusine*, *Sorghum* o *Avena*.

También se ha de entender que los cultivos se han modificado para que sean resistentes a insectos nocivos mediante métodos de ingeniería genética, por ejemplo, el maíz Bt (resistente al barrenador de 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 formada de modo natural por bacterias del suelo *Bacillus thuringiensis*. Ejemplos de toxinas, o plantas transgénicas capaces de sintetizar dichas toxinas, se describen 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. Algunos ejemplos de plantas transgénicas que comprenden uno o más genes que codifican una resistencia a insecticidas y expresan una o más toxinas son KnockOut® (maíz), Yield Gard® (maíz), NuCOTIN33B® (algodón), Bollgard® (algodón), NewLeaf® (papas), NatureGard® y Protexcta®. Los cultivos de plantas o su material seminal pueden ser resistentes a herbicidas y, al mismo tiempo, resistentes a la alimentación de los insectos (eventos transgénicos "apilados"). Por ejemplo, las semillas pueden tener la capacidad de expresar una proteína Cry3 insecticida y a la vez ser tolerantes a glifosato.

También debe sobreentenderse que los cultivos incluyen aquellos que se obtienen mediante métodos convencionales de cultivo selectivo o ingeniería genética y que contienen los denominados rasgos externos (p. ej. mejor estabilidad en el almacenamiento, mayor valor nutricional y mejor sabor).

Además, de acuerdo con la invención, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal o N-óxido de este, o de una composición de este, para potenciar la germinación de las semillas y/o para regular el crecimiento vegetal. Preferentemente, cuando se utiliza para la germinación de las semillas, es para las semillas de maíz. Preferentemente, este uso es para la germinación de las semillas (p. ej., semillas de maíz) a temperaturas entre 10 y 20 °C y, más preferentemente, a temperaturas entre 13 y 17 °C y, de la manera más preferida, a una temperatura de aproximadamente 15 °C.

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, 16.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 (p. ej., 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.

A continuación, se ilustrarán diversos aspectos y realizaciones de la presente invención más detalladamente a modo de ejemplo. Se apreciará que pueden realizarse modificaciones de detalles sin alejarse del alcance de la invención.

#### EJEMPLOS DE PREPARACIÓN

En esta sección se utilizan las siguientes abreviaturas: s = singulete; sa = singulete 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; DMF = *N,N*-dimetilformamida, THF = tetrahidrofurano.

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

**Método A:** Los espectros se registraron en un espectrómetro de masas ZQ 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, intervalo 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: Waters UPLC HSS T3, 1.8 µm, 30 x 2.1 mm, temp: 60 °C, tasa de flujo: 0.85 mL/min; intervalo de longitudes de onda del DAD (nm): 210-500) gradiente de disolventes: A = H<sub>2</sub>O + 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.

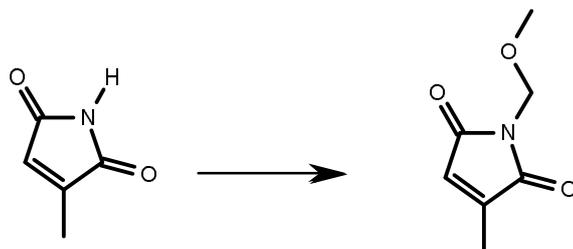
**Método B:** Los espectros se registraron en un espectrómetro de masas ZQ de Waters (espectrómetro de masas de cuadrupolo único) dotado de una fuente de electronebulización (polaridad: iones positivos o negativos, capilaridad: 3.00 kV, cono: 30.00 V, extractor: 2.00 V, temperatura de la fuente: 100 °C, temperatura de desolvatación: 250 °C, flujo de gas del cono: 50 L/h, flujo del gas de desolvatación: 400 L/h, intervalo 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: Waters UPLC HSS T3, 1.8  $\mu$ m, 30 x 2.1 mm, temp: 60 °C, tasa de flujo: 0.85 mL/min; intervalo de longitudes de onda del DAD (nm): 210-500) gradiente de disolventes: A = H<sub>2</sub>O + 5% de MeOH + 0.05% de HCOOH, B = acetonitrilo + 0.05% de HCOOH), gradiente: 0 min, 10% de B; 0-2.7 min, 100% de B; 2.7-3.0 min, 100% de B.

## 5 PARTE I: PREPARACIÓN DE HIDROXIPIRROL-5-ONA (FÓRMULA IV)

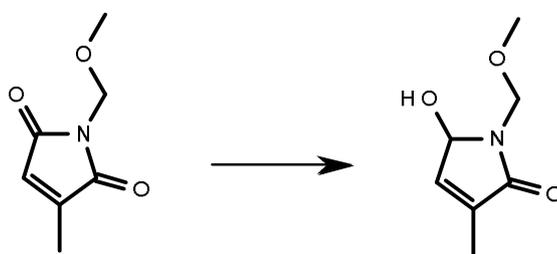
### Ejemplo P1-1: Preparación de 2-hidroxi-1-(metoximetil)-4-metil-2H-pirrol-5-ona (compuesto IV-1)

Paso 1: Preparación de 1-(metoximetil)-3-metilpirrol-2,5-diona (compuesto VI-1)



- 10 A una solución de 3-metilpirrol-2,5-diona (4.50 mmol, 0.500 g, preparada según se describe en *European Journal of Organic Chemistry* (2008), 9, 1511-1516) en dimetoximetano (20 mL) en nitrógeno, se añadió lentamente cloruro de estaño (IV) (5.40 mmol, 0.632 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta 40 °C durante 5 horas (h) y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla de reacción se neutralizó cuidadosamente con una solución saturada de carbonato de potasio y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó y se evaporó para obtener 1-(metoximetil)-3-metilpirrol-2,5-diona (compuesto VI-1) como un sólido blanco (657 mg, 94%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 6.44 (1 H, s), 4.89 (2 H, s), 3.35 (3 H, s), 2.13 (3 H, s).

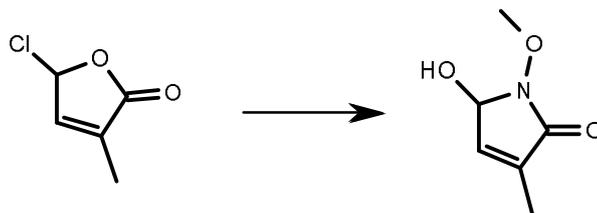
Paso 2: Preparación de 2-hidroxi-1-(metoximetil)-4-metil-2H-pirrol-5-ona (compuesto IV-1)



- 20 A una solución de 1-(metoximetil)-3-metilpirrol-2,5-diona (compuesto VI-1; 200 mg, 1.28 mmol) en THF (10 mL), se añadió a -78 °C y en nitrógeno hidruro de diisopropilaluminio (1 M en diclorometano, 1.54 mmol, 1.54 mL). La solución se agitó a -78 °C durante 2 h y a continuación la reacción se desactivó con una solución saturada de la sal de Rochelle. Posteriormente, la solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL) y se lavó con una solución saturada de la sal de Rochelle y salmuera. La fase orgánica se secó y se evaporó para obtener un aceite marrón, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía flash (de un 20% a un 100% de acetato de etilo en ciclohexano). El producto deseado se obtuvo como un aceite incoloro, 2-hidroxi-1-(metoximetil)-4-metil-2H-pirrol-5-ona (compuesto IV-1, 28%, 57 mg). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 6.65 (1 H, s), 5.50 (1 H, d), 4.90 (1 H, d), 4.73 (1 H, d), 3.97 (1 H, d), 3.33 (3 H, s), 1.90 (3 H, s).

### 30 Ejemplo P1-2: Preparación de 2-hidroxi-1-metoxi-4-metil-2H-pirrol-5-ona (compuesto IV-3)

Paso 1:



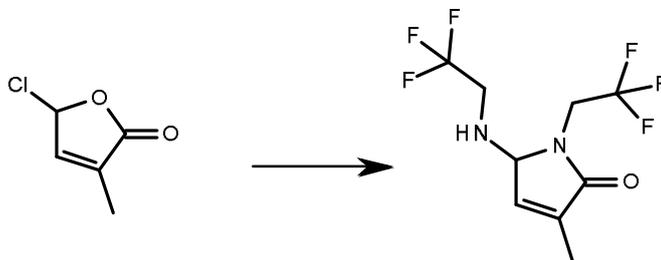
5 A una solución de 2-cloro-4-metil-2H-furan-5-ona (preparada según se describe en Johnson *et al.*, *J Chem Soc Perkin I* (1981), 1734-1743, 200 mg, 1.50 mmol) en metanol (8 mL) se añadió clorhidrato de metoxiamina (25% en masa en agua, 1.88 mmol, 0.57 mL) y acetato de sodio (125 mg, 1.50 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h y se añadió otro equivalente de clorhidrato de metoxiamina y de acetato de sodio; y, a continuación, esta adición se repitió después de 7 h. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h más. Se añadió salmuera y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó, se evaporó y se purificó mediante cromatografía flash (de un 20% a un 100% de acetato de etilo en ciclohexano) para obtener 2-hidroxi-1-metoxi-4-metil-2H-pirrol-5-ona (compuesto IV-3, 103 mg, 47%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 6.47 (1 H, s), 5.47 (1 H, s), 3.93 (3 H, s), 1.91 (3 H, s).

Se empleó un procedimiento similar para preparar los siguientes compuestos:

- **1-ciclopropil-2-(ciclopropilamino)-4-metil-2H-pirrol-5-ona** (compuesto IV-5; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 6.49 (1 H, s), 5.22 (1 H, s a), 3.61 (1H, s a), 2.61 (1 H, m), 1.83 (3 H, s), 1.01-0.66 (4 H, m).
- **2-hidroxi-4-metil-1-prop-2-inil-2H-pirrol-5-ona** (compuesto IV-6; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 6.65 (1 H, s), 5.52 (1 H, d), 4.53 (1 H, d), 4.02 (1 H, d), 2.27 (1 H, s), 2.20 (1 H, d), 1.94 (3 H, s).

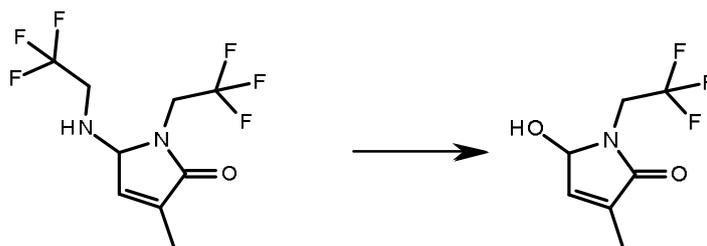
**Ejemplo P1-3: Preparación de 2-hidroxi-4-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-pirrol-5-ona (compuesto IV-7)**

Paso 1: Preparación de 4-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)-2H-pirrol-5-ona (compuesto IVa-7)



20 A una solución de 2-cloro-4-metil-2H-furan-5-ona (1.0 g, 7.54 mmol, preparada según se describe en Johnson *et al.*, *J Chem Soc Perkin I* (1981), 1734-1743) en metanol (8 mL) se añadieron acetato de sodio (4.38 g, 52.8 mmol) y la sal clorhídrica de 2,2,2-trifluoroetilamina (7.30 g). La mezcla de reacción se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se filtró y se concentró hasta que se observó precipitación de nuevo. La mezcla se diluyó con salmuera y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para obtener el intermedio, el compuesto del título (2.25 g, cuant.) que se utilizó sin purificación en el siguiente paso. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.92 - 1.98 (m, 3 H) 2.93 - 3.13 (m, 2 H) 3.69 - 3.82 (m, 1 H) 4.21 - 4.35 (m, 1 H) 5.01 (s, 1 H) 6.63 (t, 1 H).

Paso 2: 2-hidroxi-4-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-pirrol-5-ona (compuesto IV-7)

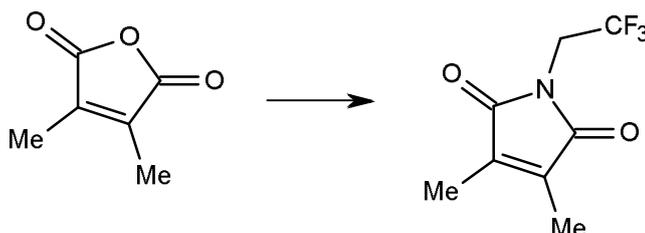


30 Se disolvió 4-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)-2H-pirrol-5-ona (1.00 g, 3.43 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL, 3.43 mmol) y se añadió cloruro de hidrógeno (0.688 mL, 6.88 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta

60 °C durante toda la noche y se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó para obtener el producto crudo (665 mg) como un aceite amarillo que se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2-hidroxi-4-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-pirrol-5-ona (compuesto IV-7, 0.128 g, 19%) como un sólido blanco. P.f.: 98-101 °C; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.83 - 2.00 (m, 3 H), 3.05 - 3.21 (d, 1 H), 3.79 (dq, 1 H) 4.22 (dq, 1 H), 5.39 - 5.56 (d, 1 H), 6.68 (t, 1 H).

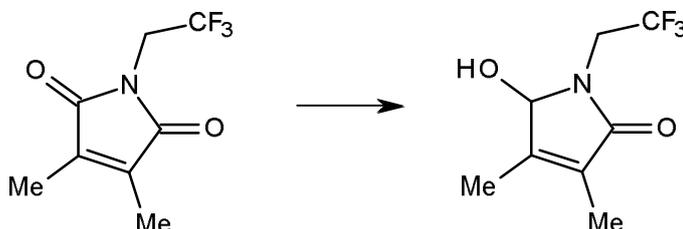
**Ejemplo P1-4: 2-hidroxi-3,4-dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-pirrol-5-ona (compuesto IV-8)**

Paso 1: Preparación de 3,4-dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrol-2,5-diona (compuesto VI-8)



Se disolvió anhídrido 2,3-dimetilmaleico (2 g, 15,5 mmol) en tolueno (30 mL). Se añadió 2,2,2-trifluoroetilamina (2.524 mL, 31.0 mmol) y, a continuación, ácido *p*-toluenosulfónico (0.267 g, 1.55 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante toda la noche. Se añadió una punta de espátula de ácido *p*-toluenosulfónico y 0.5 mL de 2,2,2-trifluoroetilamina y la mezcla de reacción se duran 6 h más. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó dos veces con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y a continuación con salmuera. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó para obtener un aceite transparente (2.90 g, cuant.) que se utilizó sin una purificación adicional; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ ppm 4.10 (q, 2 H), 2.02 (s, 6H);

Paso 2: Preparación de 2-hidroxi-3,4-dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-pirrol-5-ona (compuesto IV-8)



Se disolvió 3,4-dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrol-2,5-diona (2.609 g, 12.6 mmol) en metanol (13 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió borohidruro sódico (0.486 g, 12.6 mmol) en porciones y la mezcla se agitó durante 20 minutos. A continuación se añadió agua lentamente y después acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, las fases orgánicas se combinaron, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó para obtener el producto crudo (2.42 g, 92 %) como un sólido blanco. El producto se utilizó tal cual sin una purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ ppm 5.25 (d, 1H), 4.18 (dd, 1H), 3.71-3.83 (m, 1H), 3.47 (d, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.78 (t, 3H).

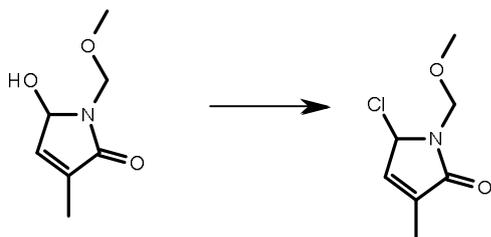
Se empleó un procedimiento similar para preparar los siguientes compuestos:

- **2-hidroxi-3,4-dimetil-3-tienil-5-il-2H-pirrol-5-ona** (compuesto IV-15); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 7.52 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.27 (dd, 1H), 5.46 (d, 1H), 3.11 (d, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.60 (s, 3H).
- **2-hidroxi-3,4-dimetil-1-pirimidin-5-il-2H-pirrol-5-ona** (compuesto IV-16); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.92 (m, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 5.70 (s, 1 H), 8.97 (s, 1 H), 9.24 (s, 2 H).

**PARTE II: PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE ESTRIGOLACTONAS A PARTIR DE HIDROXIPIRROL-5-ONA (COMPUESTO IV):**

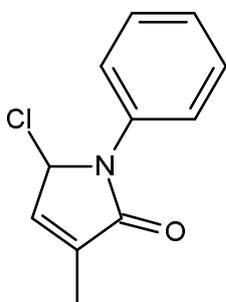
**Ejemplo P2-1:**

**Paso 1: 2-cloro-1-(metoximetil)-4-metil-2H-pirrol-5-ona (compuesto III-1)**



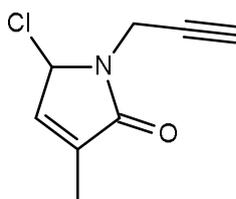
5 A una solución de 2-hidroxi-1-(metoximetil)-4-metil-2H-pirrol-5-ona (compuesto IV-1, 0.147 g, 0.93 mmol) en diclorometano (5 mL) en argón, se añadió 1-cloro-*N,N*,2-trimetil-1-propenilamina (0.168 mL, 1.21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró al vacío para obtener un aceite que contenía el producto deseado en una mezcla con *N,N*,2-trimetilpropanamida. Se utilizó 2-cloro-1-(metoximetil)-4-metil-2H-pirrol-5-ona (compuesto III-1, 0.274 g, 91%, 55% de pureza) tal cual en el siguiente paso. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 6.80 (1 H, s), 6.02 (1 H, s), 5.08 (1 H, d), 4.70 (1 H, d), 3.30 (3 H, s), 1.98 (3 H, s).

Se empleó un procedimiento similar para preparar los siguientes compuestos:



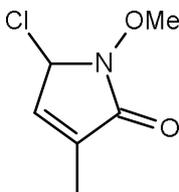
(III-2)

10 • **2-cloro-4-metil-1-fenil-2H-pirrol-5-ona** (compuesto III-2) a partir del compuesto conocido 2-hidroxi-4-metil-1-fenil-2H-pirrol-5-ona (*Bioorganic & Medicinal Chemistry* (2011), 19(9), 2823-2834); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 2.03 (t, 3 H), 6.35 (s, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 7.25 (t, 1 H), 7.44 (t, 2 H) 7.60 (d, 2 H)).



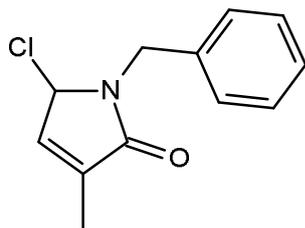
(III-6)

15 • **2-cloro-4-metil-1-prop-2-inil-2H-pirrol-5-ona** (compuesto III-6); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.96 (t, 3 H), 2.26 (t, 1 H), 3.88 (dd, 1 H), 4.68 (dd, 1 H), 6.04 (s, 1 H), 6.77 (s, 1 H))



(III-3)

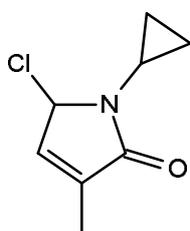
• **2-cloro-4-metil-1-metoxi-2H-pirrol-5-ona** (compuesto III-3); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.92 (s, 3 H), 3.99 (s, 3 H), 5.95 (s, 1 H), 6.55 (s, 1 H)).



(III-4)

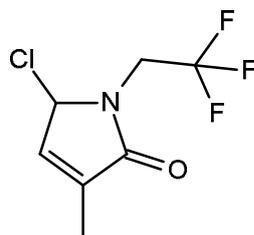
5

- 2-cloro-4-metil-1-bencil-2H-pirrol-5-ona (compuesto III-4) a partir del compuesto conocido 2-hidroxi-4-metil-1-bencil-2H-pirrol-5-ona (*Bioorganic & Medicinal Chemistry* (2011), 19(9), 2823-2834);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 1.98 (s, 3 H), 4.16 (d, 1 H), 5.16 (1 H, d), 5.62 (s, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 7.30-7.36 (m, 5 H)



(III-5)

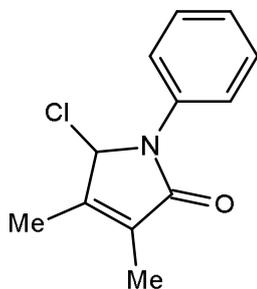
- **2-cloro-4-metil-1-ciclopropil-2H-pirrol-5-ona** (compuesto III-5);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 0.56 - 1.07 (m, 4 H), 1.90 (s, 3 H), 2.54 - 2.71 (m, 1 H), 5.77 (s, 1 H), 6.65 (s, 1 H).



(III-7)

10

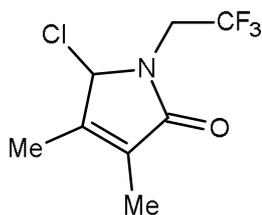
- **2-cloro-4-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-pirrol-5-ona** (compuesto III-7) a partir de 2-hidroxi-4-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-pirrol-5-ona (compuesto IV-7) o a partir de 4-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)-2H-pirrol-5-ona (compuesto IVa-7):  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 1.97 - 2.00 (m, 3 H), 3.58 - 3.79 (m, 1 H), 4.37 - 4.61 (m, 1 H), 6.00 (s, 1 H), 6.85 (m, 1 H).



(III-8)

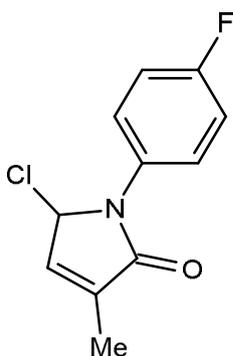
15

- **2-cloro-3,4-dimetil-1-fenil-2H-pirrol-5-ona** (compuesto III-8) a partir del compuesto conocido 2-hidroxi-3,4-dimetil-1-fenil-2H-pirrol-5-ona (Takabe *et al*, *J Chem Soc, Perkin Trans 1*, 2002, 707-709);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 1.95 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 6.18 (s, 1 H), 7.15 - 7.26 (t, 1 H), 7.35 - 7.48 (t, 2 H), 7.56 - 7.68 (d, 2 H).



(III-9)

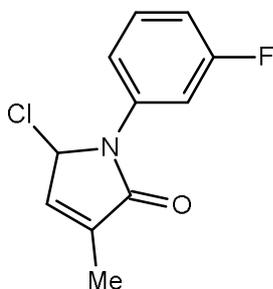
- **2-cloro-3,4-dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-pirrol-5-ona** (compuesto III-9) a partir de 2-hidroxi-3,4-dimetil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-pirrol-5-ona (compuesto IV-8);  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 1.89-1.93 (m, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 3.61 - 3.77 (m, 1 H), 4.51 (m, 1 H), 5.84 (s, 1 H).



5

(III-10)

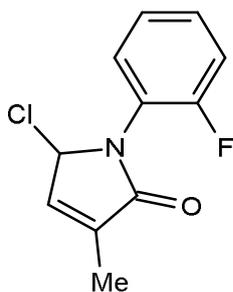
- **2-cloro-4-metil-1-(4-fluorofenil)-2H-pirrol-5-ona** (compuesto III-10) a partir de 2-hidroxi-4-metil-1-(4-fluorofenil)-2H-pirrol-5-ona (compuesto IV-9) (tal como se describe en *Bioorganic & Medicinal Chemistry* (2011), 19(9), 2823-2834);  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 2.01 (m, 3H), 6.28 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 7.08-7.14 (m, 2H), 7.50-7.55 (m, 2H).



10

(III-11)

- **2-cloro-4-metil-1-(3-fluorofenil)-2H-pirrol-5-ona** (compuesto III-11) a partir de 2-hidroxi-4-metil-1-(3-fluorofenil)-2H-pirrol-5-ona (compuesto IV-10) (tal como se describe en *Bioorganic & Medicinal Chemistry* (2011), 19(9), 2823-2834);  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 2.01 (m, 3H), 6.30 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.88-6.96 (m, 1H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.53 (m, 1H).

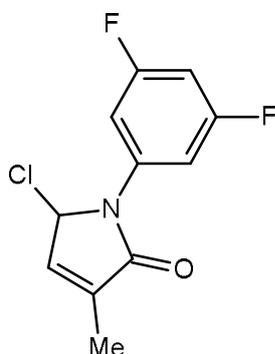


15

(III-12)

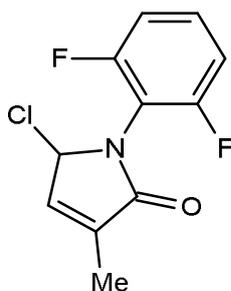
- **2-cloro-4-metil-1-(2-fluorofenil)-2H-pirrol-5-ona** (compuesto III-12) a partir de 2-hidroxi-4-metil-1-(2-fluorofenil)-2H-pirrol-5-ona (compuesto IV-11) (tal como se describe en *Bioorganic & Medicinal Chemistry*

(2011), 19(9), 2823-2834);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 2.07 (m, 3H), 6.42 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 7.18-7.30 (m, 2H), 7.34-7.41 (m, 1H), 7.51 (m, 1H).



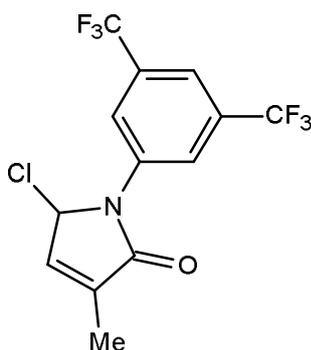
(III-13)

- 5 • **2-cloro-4-metil-1-(3,5-difluorofenil)-2H-pirrol-5-ona** (compuesto III-13) a partir de 2-hidroxi-4-metil-1-(3,5-difluorofenil)-2H-pirrol-5-ona (compuesto IV-12) (tal como se describe en *Bioorganic & Medicinal Chemistry* (2011), 19(9), 2823-2834);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 2.02 (m, 3H), 6.24 (m, 1H), 6.66 (dt, 1H), 6.86 (m, 1H), 7.29-7.36 (m, 2H).



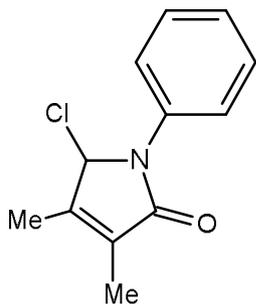
(III-14)

- 10 • **2-cloro-4-metil-1-(2,6-difluorofenil)-2H-pirrol-5-ona** (compuesto III-14) a partir de 2-hidroxi-4-metil-1-(2,6-difluorofenil)-2H-pirrol-5-ona (compuesto IV-13) (tal como se describe en *Bioorganic & Medicinal Chemistry* (2011), 19(9), 2823-2834);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 2.04 (m, 3H), 6.28 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.98-7.09 (m, 2H), 7.36 (m, 1H).



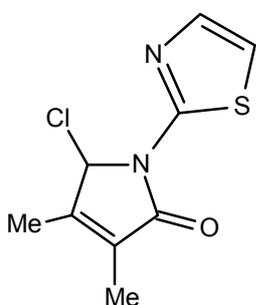
(III-15)

- 15 • **2-cloro-4-metil-1-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2H-pirrol-5-ona** (compuesto III-15) a partir de 2-hidroxi-4-metil-1-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2H-pirrol-5-ona (compuesto IV-14) (tal como se describe en *Bioorganic & Medicinal Chemistry* (2011), 19(9), 2823-2834);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 2.04 (s, 3H), 6.39 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.21 (s, 2H).



(III-16)

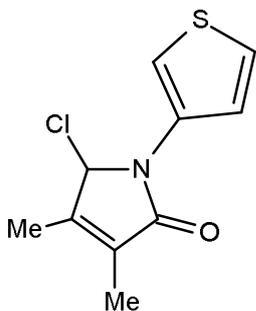
- **2-cloro-3,4-dimetil-1-fenil-2H-pirrol-5-ona** (compuesto III-16) a partir del compuesto conocido 2-hidroxi-3,4-dimetil-1-fenil-2H-pirrol-5-ona (*J Med Chem* (2009), 52, 7410–7420);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 1.91 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 6.17 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.40 (t, 2H), 7.56-7.61 (m, 2H).



(III-17)

5

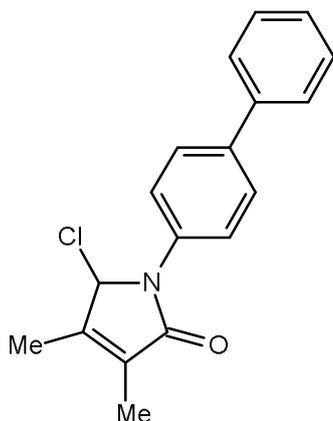
- **2-cloro-3,4-dimetil-1-(1,3-tiazol-2-il)-2H-pirrol-2-ona** (compuesto III-17) a partir del compuesto conocido 3,4-dimetil-1-tiazol-2-ilpirrol-2,5-diona (CH 633 678 A5 (n.º de solicitud de patente suiza 9001/77))  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 1.96 (s a, 3H), 2.18 (s a, 3H), 6.79 (s a, 1H), 7.11 (s a, 1H), 7.60 (s a, 1H).



(III-18)

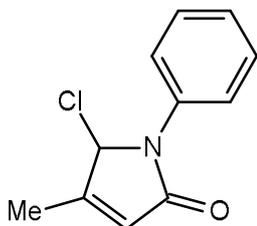
10

- **2-cloro-3,4-dimetil-1-(3-tienil)-2H-pirrol-5-ona** (compuesto III-18) a partir de 3,4-dimetil-1-(3-tienil)pirrol-2,5-diona (compuesto IV-16);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 1.94 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 5.97 (s, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.39-7.44 (m, 1H), 7.47 (m, 1H).



(III-19)

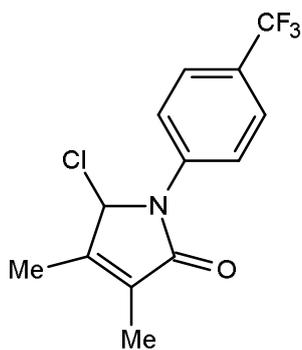
- **2-cloro-3,4-dimetil-1-(4-fenilfenil)-2H-pirrol-5-ona** (compuesto III-19) a partir del compuesto conocido 2-hidroxi-3,4-dimetil-1-(4-fenilfenil)-2H-pirrol-5-ona (CH 633 678 A5)  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 1.94 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 6.21 (s a, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.56-7.72 (m, 6H).



(III-20)

5

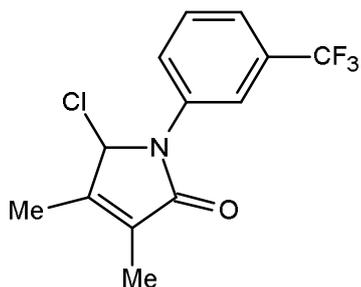
- **2-cloro-3-metil-1-fenil-2H-pirrol-5-ona** (compuesto III-20) a partir del compuesto conocido 2-hidroxi-3-metil-1-fenil-2H-pirrol-5-ona (*Bioorganic & Medicinal Chemistry* (2011), 19(9), 2823-2834);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 2.15 (s, 3H), 6.05 (s a, 1H), 6.23 (s a, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.42 (t, 2H), 7.56 (d, 2H).



(III-21)

10

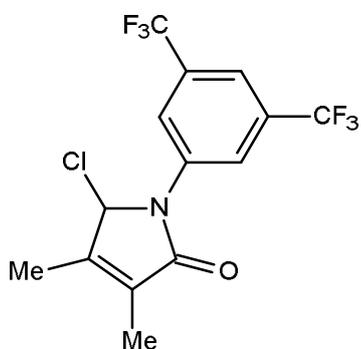
- **2-cloro-3,4-dimetil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-2H-pirrol-5-ona** (compuesto III-21) a partir del compuesto conocido 3,4-dimetil[4-(trifluorometil)fenil]pirrol-2,5-diona (CH 633678 A5 19821231);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 7.83 (d, 2 H), 7.67 (d, 2 H), 6.20 (s, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 1.94 (s, 3 H).



(III-22)

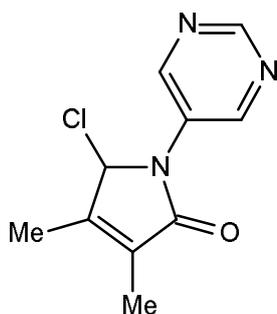
- **2-cloro-3,4-dimetil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-2H-pirrol-5-ona** (compuesto (III-22) a partir del compuesto conocido 3,4-dimetil[3-(trifluorometil)fenil]pirrol-2,5-diona (CH 633 678);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 7.96 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.51-7.60 (m, 1H), 7.43-7.49 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.95 (s, 3H).

5



(III-23)

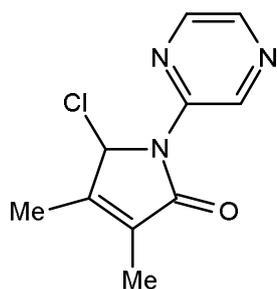
- **2-cloro-3,4-dimetil-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2H-pirrol-5-ona** (compuesto (III-23) a partir del compuesto conocido 3,4-dimetil[3,5-bis(trifluorometil)fenil]pirrol-2,5-diona (CH 633 678 A5)  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 8.22 (s, 2H), 7.69 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.95 (s, 3H).



(III-24)

- **2-cloro-3,4-dimetil-1-pirimidin-5-il-2H-pirrol-5-ona** (compuesto (III-24) a partir del compuesto conocido 3,4-dimetil-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]pirrol-2,5-diona (IV-16)) (CH 633 678 A5).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 9.35 (s, 2 H) 8.86 (m, 1 H), 5.79 - 5.93 (s, 1 H), 2.09 (s, 3 H). 1.85 (m, 3 H).

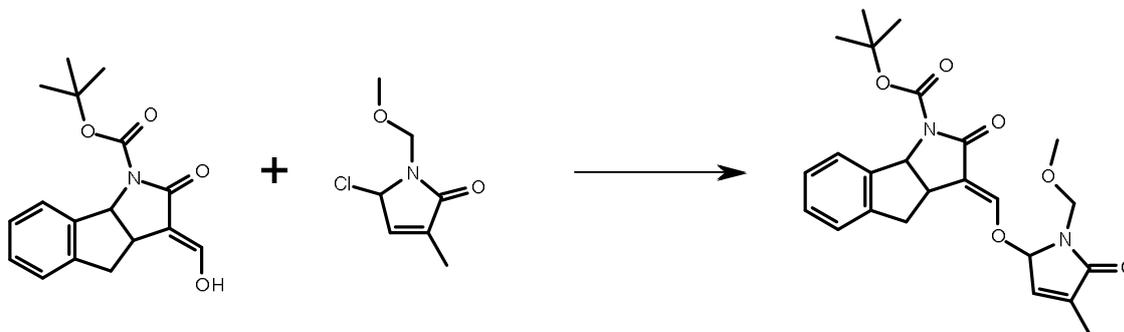
10



(III-25)

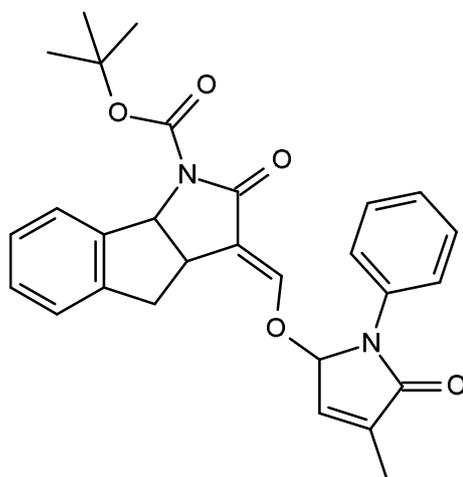
- **2-cloro-3,4-dimetil-1-pirazin-2-il-2H-pirrol-5-ona** (compuesto III-25) a partir del compuesto conocido 3,4-dimetil-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]pirrol-2,5-diona (CH 633 678 A5).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 8.22 (s, 2H), 7.69 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.95 (s, 3H).

5 **Paso 2 (3E,3aR,8bS)-3-[[1-(metoximetil)-4-metil-5-oxo-2H-pirrol-2-il]oximetileno]-2-oxo-4,8b-dihidro-3aH-indeno[1,2-b]pirrol-1-carboxilato de tert-butilo (compuesto la-1)**



Una solución de 3-(hidroximetileno)-2-oxo-4,8b-dihidro-3aH-indeno[1,2-b]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.22 g, 0.73 mmol en 1,2-dimetoxietano (7 mL)) en argón se enfrió hasta 0 °C y se añadió *tert*-butilato de potasio (0.101 g, 0.87 mmol). Después de agitar durante 5 minutos a 0 °C, se añadió 2-cloro-1-(metoximetil)-4-metil-2H-pirrol-5-ona (compuesto III-1) (0.279 g, 0.87 mmol, 55%) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron agua y acetato de etilo y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice para obtener (3E)-3-[[1-(metoximetil)-4-metil-5-oxo-2H-pirrol-2-il]oximetileno]-2-oxo-4,8b-dihidro-3aH-indeno[1,2-b]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo la-1 como una goma y una mezcla 1/1 de diastereoisómeros (0.259 g, 72%); LCMS: TR 1.07 min; ES+ 441 (M+H<sup>+</sup>);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 1.60 (s, 9 H), 1.98 (s, 3 H), 3.16 - 3.38 (m, 5 H), 3.74 (m 1 H), 4.56 (d, 1 H) 4.96 (d, 1 H), 5.70 (d, 1 H), 5.83 (s, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 7.17 - 7.29 (m, 4 H), 7.65 (d, 1 H).

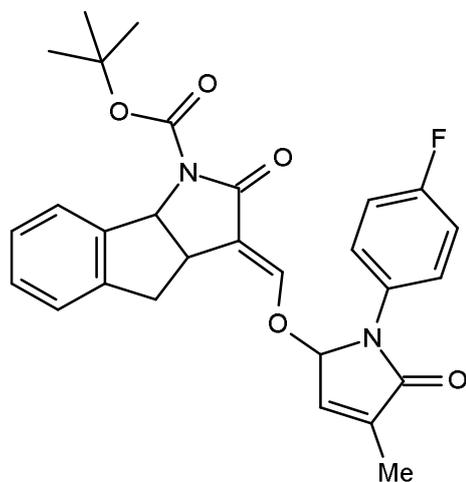
Se empleó un procedimiento similar para preparar los siguientes compuestos:



20 (la-2)

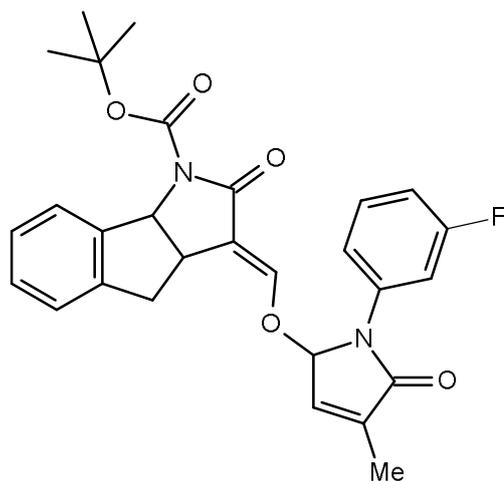
• **(3E)-3-[[4-metil-5-oxo-1-fenil-2H-pirrol-2-il]oximetileno]-2-oxo-4,8b-dihidro-3aH-indeno[1,2-b]pirrol-1-carboxilato de tert-butilo** (compuesto la-2) a partir de 2-cloro-4-metil-1-fenil-2H-pirrol-5-ona (compuesto III-2); LCMS: TR 1.14 min; ES+ 472 (M+H<sup>+</sup>);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 1.59 (s, 9 H), 2.05 (s, 3 H), 2.72 (dd, 0.5 H), 3.04 (dd, 0.5 H), 3.15 (dd, 0.5 H), 3.20 - 3.31 (m, 1 H), 3.58 - 3.70 (m, 1 H), 5.61 - 5.69 (m, 1 H), 6.19 (s, J=1.47 Hz, 0.5 H), 6.21 - 6.28 (s, 0.5 H), 6.68 (m, 1 H), 6.98 (d, 0.5 H), 7.12 (d, 0.5 H), 7.17 - 7.29 (m, 4 H) 7.34 - 7.46 (m, 2 H) 7.48 - 7.58 (m, 2 H) 7.62 (t, J=7.70 Hz, 1 H).

25



(Ia-8)

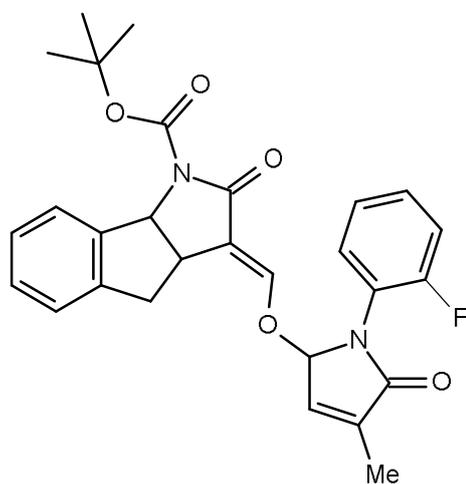
- **(3E)-3-[[4-metil-5-oxo-1-(4-fluorofenil)-2H-pirrol-2-il]oximetileno]-2-oxo-4,8b-dihidro-3aH-indeno[1,2-b]pirrol-1-carboxilato de tert-butilo** (compuesto Ia-8) a partir de 2-cloro-4-metil-1-(4-fluorofenil)-2H-pirrol-5-ona (compuesto III-10); LCMS (Método B): TR 1.94 min; ES+ 491 (M+H<sup>+</sup>).



(Ia-9)

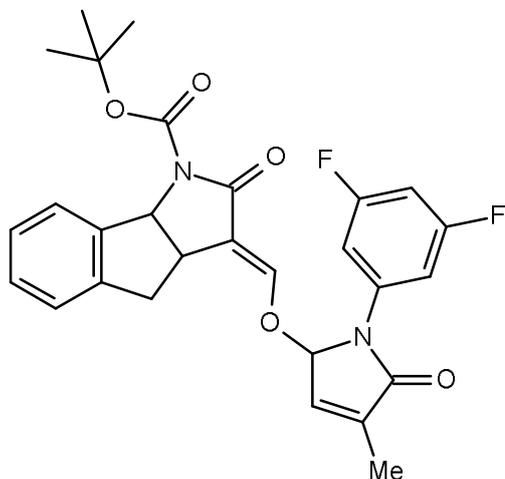
5

- **(3E)-3-[[4-metil-5-oxo-1-(3-fluorofenil)-2H-pirrol-2-il]oximetileno]-2-oxo-4,8b-dihidro-3aH-indeno[1,2-b]pirrol-1-carboxilato de tert-butilo** (compuesto Ia-9) a partir de 2-cloro-4-metil-1-(3-fluorofenil)-2H-pirrol-5-ona (compuesto III-11); LCMS (Método A): TR 1.15 min; ES- 490 (M-H<sup>+</sup>).



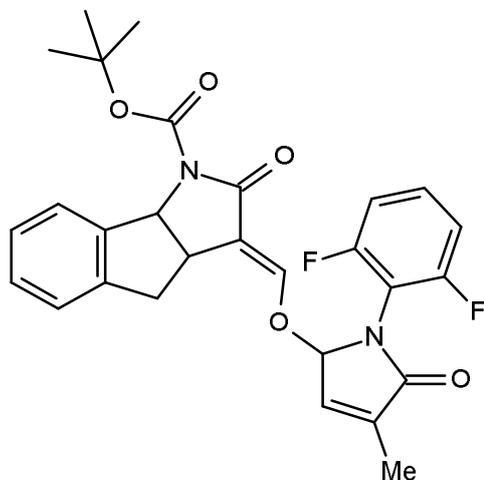
(Ia-10)

- **(3E)-3-[(4-metil-5-oxo-1-(2-fluorofenil)-2H-pirrol-2-il)oximetileno]-2-oxo-4,8b-dihidro-3aH-indeno[1,2-b]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo** (compuesto Ia-10) a partir de 2-cloro-4-metil-1-(2-fluorofenil)-2H-pirrol-5-ona (compuesto III-12); LCMS (Método A): TR 1.12 min; ES+ 491 (M+H<sup>+</sup>).



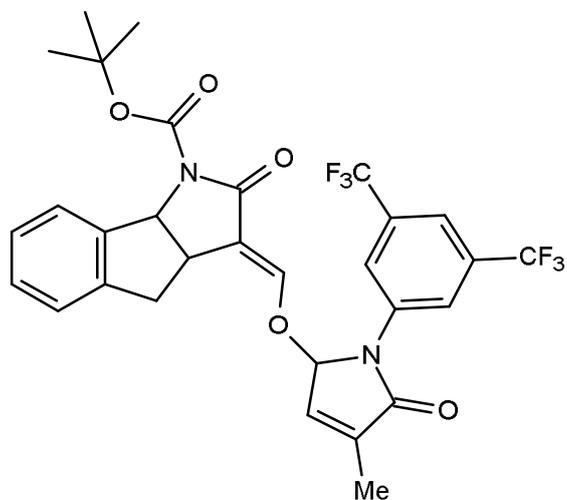
(Ia-11)

- 5
- **(3E)-3-[(4-metil-5-oxo-1-(3,5-difluorofenil)-2H-pirrol-2-il)oximetileno]-2-oxo-4,8b-dihidro-3aH-indeno[1,2-b]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo** (compuesto Ia-11) a partir de 2-cloro-4-metil-1-(3,5-difluorofenil)-2H-pirrol-5-ona (compuesto III-13); LCMS (Método B): TR 2.00 min, ES+ 509 (M+H<sup>+</sup>); TR 2.03 min, ES+ 509 (M+H<sup>+</sup>).



(Ia-12)

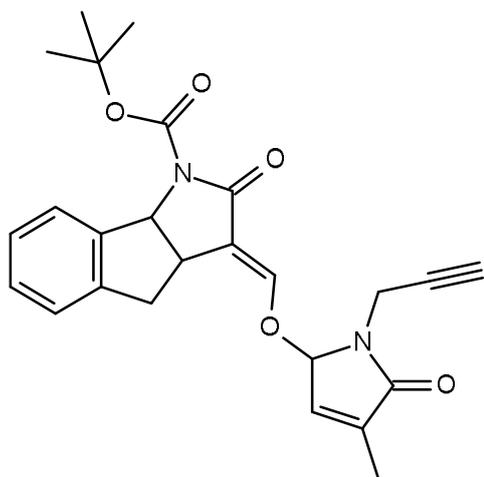
- 10
- **(3E)-3-[(4-metil-5-oxo-1-(2,6-difluorofenil)-2H-pirrol-2-il)oximetileno]-2-oxo-4,8b-dihidro-3aH-indeno[1,2-b]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo** (compuesto Ia-12) a partir de 2-cloro-4-metil-1-(2,6-difluorofenil)-2H-pirrol-5-ona (compuesto III-14); LCMS (Método A): TR 1.12 min; ES+ 509 (M+H<sup>+</sup>).



(Ia-13)

- **(3E)-3-[(4-metil-5-oxo-1-(3,5-bis(trifluorometilfenil)-2H-pirrol-2-il)oximetileno]-2-oxo-4,8b-dihidro-3aH-indeno[1,2-b]pirrol-1-carboxilato de tert-butilo** (compuesto Ia-13) a partir de 2-cloro-4-metil-1-(3,5-bis(trifluorometil)-2H-pirrol-5-ona (compuesto III-15); LCMS (Método A): TR 1.29 min, ES- 607 (M-H<sup>+</sup>).

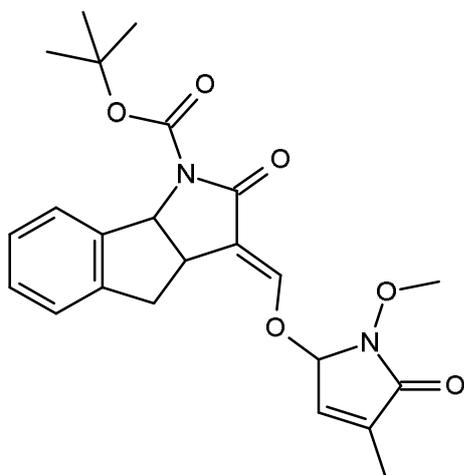
5



(Ia-6)

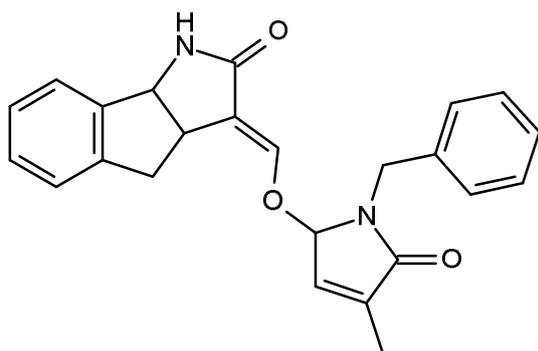
- **(3E)-3-[(4-metil-5-oxo-1-prop-2-inil-2H-pirrol-2-il)oximetileno]-2-oxo-4,8b-dihidro-3aH-indeno[1,2-b]pirrol-1-carboxilato de tert-butilo** (compuesto Ia-6) a partir de 2-cloro-4-metil-1-fenil-2H-pirrol-5-ona (compuesto III-6); LCMS: TR 1.08 min; ES+ 435 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.62 (s, 9 H), 1.98 (s, 3 H), 2.23 - 2.28 (m, 1 H), 3.17 - 3.27 (m, 1 H), 3.31 - 3.42 (m, 1 H), 3.72 - 3.88 (m, 2 H), 4.51 - 4.61 (m, 1 H), 5.71 (d, 1 H), 5.79 - 5.87 (m, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 7.19 - 7.33 (m, 4 H), 7.63 - 7.69 (m, 1 H).

10



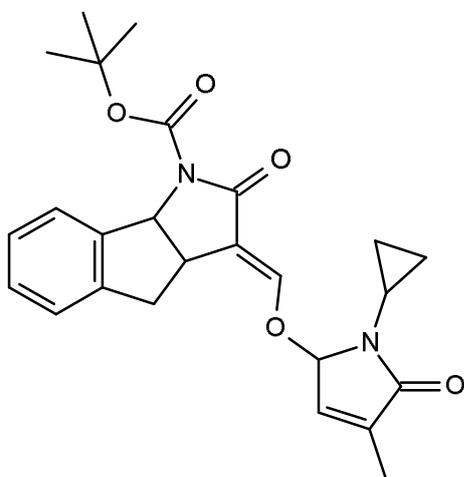
(la-3)

- 5 • **(3E)-3-[(4-metil-5-oxo-1-metoxi-2H-pirrol-2-il)oximetileno]-2-oxo-4,8b-dihidro-3aH-indeno[1,2-b]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo** (compuesto la-3) a partir de 2-cloro-4-metil-1-fenil-2H-pirrol-5-ona (compuesto III-3); LCMS: TR 1.06 min; ES+ 490 (M+MeCN+Na<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.59 (s, 9 H), 1.96 (s, 3 H) 3.25 (dd, 1 H) 3.38 (dd, 1 H) 3.76 - 3.90 (m, 1 H), 3.83 (s, 1.5 H), 3.85 (s, 1.5 H), 5.68 - 5.70 (m, 1 H), 5.73 (d, 1 H), 6.49 - 6.52 (m, 1 H), 7.18 - 7.30 (m, 3 H), 7.41 (s, 1 H), 7.67 (d, 1 H).



(la-4)

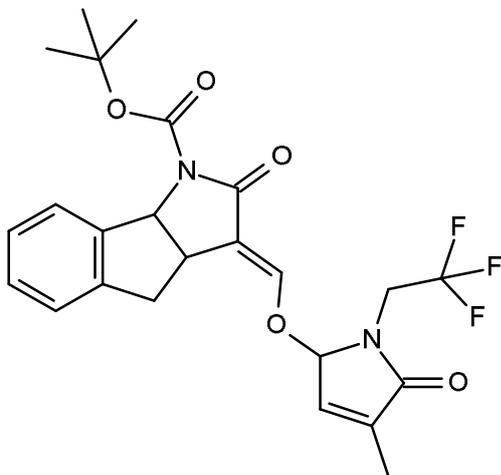
- 10 • **(3E)-3-[(4-metil-5-oxo-1-bencil-2H-pirrol-2-il)oximetileno]-2-oxo-4,8b-dihidro-3aH-indeno[1,2-b]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo** (compuesto la-4) a partir de 2-cloro-4-metil-1-fenil-2H-pirrol-5-ona (compuesto III-4); LCMS: TR 0.93 min; ES+ 387 (M+H<sup>+</sup>).



(la-5)

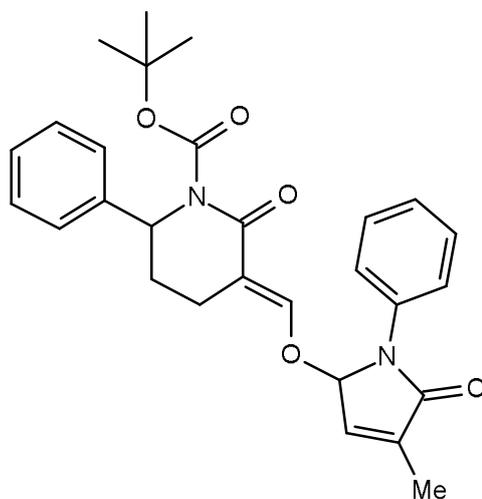
- **(3E)-3-[(4-metil-5-oxo-1-ciclopropil-2H-pirrol-2-il)oximetileno]-2-oxo-4,8b-dihidro-3aH-indeno[1,2-b]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo** (compuesto la-5) a partir de 2-cloro-4-metil-1-fenil-2H-

pirrol-5-ona (compuesto III-5); LCMS: TR 1.09 min; ES+ 437 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 0.66 - 0.91 (m, 4 H), 1.61 (s, 9 H), 1.93 (s, 3 H), 2.45 - 2.55 (m, 1 H), 3.14 - 3.24 (m, 1 H), 3.29 - 3.43 (m, 1 H), 3.70 - 3.80 (m, 1 H), 5.55 (s, 1 H), 5.71 (d, 1 H) 6.42 - 6.53 (m, 1 H), 7.14 - 7.36 (m, 4 H), 7.66 (d, 1 H).



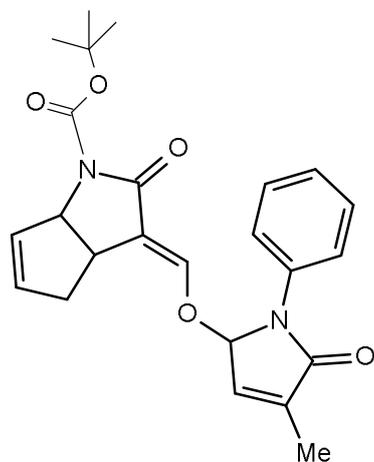
(Ia-7)

- 5
- **(3E)-3-[(4-metil-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-pirrol-2-il)oximetileno]-2-oxo-4,8b-dihidro-3aH-indeno[1,2-b]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo** (compuesto Ia-7) a partir de 2-cloro-4-metil-1-fenil-2H-pirrol-5-ona (compuesto III-7); LCMS: TR 1.14 min; ES+ 479 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 7.66 (d, 1H), 7.17-7.29 (m, 4H), 6.65 (s, 1H), 5.80 (m, 1H), 5.71 (d, 1H), 4.25-4.37 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.53-3.67 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.12-3.20 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.59 (m, 9H).



(Ia-14)

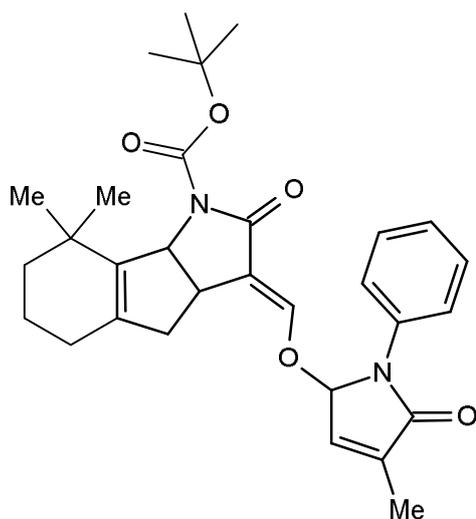
- 10
- **(3E)-3-[(4-metil-5-oxo-1-fenil-2H-pirrol-2-il)oximetileno]-2-oxo-6-fenilpiperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo** (compuesto Ia-14) a partir de 2-cloro-4-metil-1-fenil-2H-pirrol-5-ona (compuesto III-2) y (3E)-3-(hidroximetileno)-2-oxo-6-fenilpiperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo (WO2013/171092); LCMS (Método A): TR 1.13 min; ES+ 475 (M+H<sup>+</sup>).



(Ia-15)

5

- **(3E)-3-[(4-dimetil-5-oxo-1-fenil-2H-pirrol-2-il)oximetileno]-2-oxo-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[b]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo** (compuesto Ia-15) a partir de 2-cloro-4-metil-1-fenil-2H-pirrol-5-ona (compuesto III-2) y (3E,3aR,6aR)-3-(hidroximetileno)-2-oxo-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[b]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (WO2013/171092); LCMS (Método A): TR 1.06 min; ES+ 423 (M+H<sup>+</sup>).

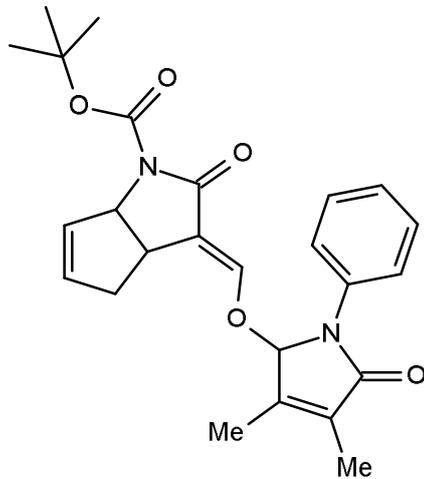


(Ia-16)

10

- **(3E)-8,8-dimetil-3-[(4-metil-5-oxo-1-fenil-2H-pirrol-2-il)oximetileno]-2-oxo-3a,4,5,6,7,8b-hexahidroindeno[1,2-b]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo** (compuesto Ia-16) a partir de 2-cloro-4-metil-1-fenil-2H-pirrol-5-ona (compuesto III-2) y (3E,3aR,8bS)-3-(hidroximetileno)-8,8-dimetil-2-oxo-3a,4,5,6,7,8b-hexahidroindeno[1,2-b]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (WO2013/092430); LCMS (Método A): TR 1.29 min; ES+ 405 (M-Boc+H<sup>+</sup>).

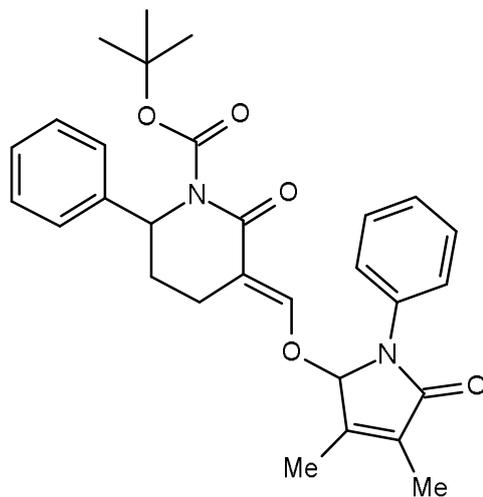
•



(Ia-17)

5

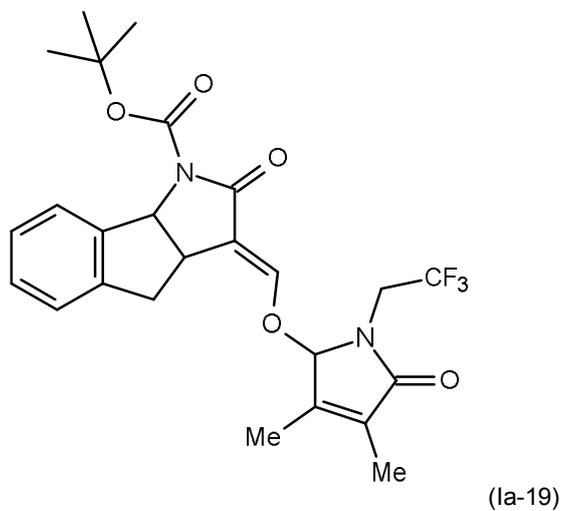
- **(3E)-3-[(3,4-dimetil-5-oxo-1-fenil-2H-pirrol-2-il)oximetileno]-2-oxo-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[b]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo** (compuesto Ia-17) a partir de 2-cloro-3,4-dimetil-1-fenil-2H-pirrol-5-ona (compuesto III-8) y (3E)-3-(hidroximetileno)-2-oxo-4,6a-dihidro-3aH-ciclopenta[b]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (a partir de WO 2013/171092); LCMS (Método A): TR 1.09 min; ES+ 895 (2M+Na<sup>+</sup>);



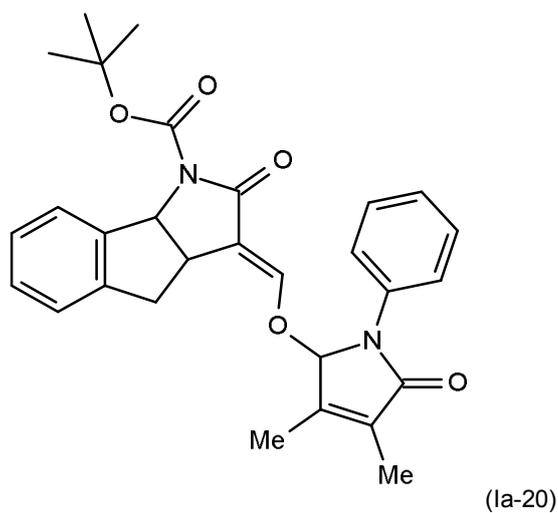
(Ia-18)

10

- **(3E)-3-[(3,4-dimetil-5-oxo-1-fenil-2H-pirrol-2-il)oximetileno]-2-oxo-6-fenilpiperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo** (compuesto Ia-18) a partir de 2-cloro-3,4-dimetil-1-fenil-2H-pirrol-5-ona (compuesto III-8) y (3E)-3-(hidroximetileno)-2-oxo-6-fenilpiperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo (a partir de WO 2013/171092); LCMS (Método A): TR 1.15 min; ES+ 489 (M+H<sup>+</sup>);

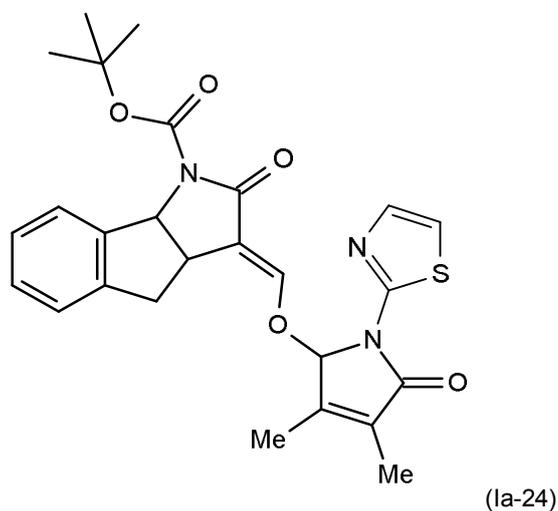


- **(3E)-3-[(3,4-dimetil-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-pirrol-2-il)oximetileno]-2-oxo-4,8b-dihidro-3aH-indeno[1,2-b]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo** (compuesto la-19) a partir de 2-cloro-4-metil-1-fenil-2H-pirrol-5-ona (compuesto III-9); LCMS (Método A): TR 1.14 min; ES+ 493 (M+H<sup>+</sup>).

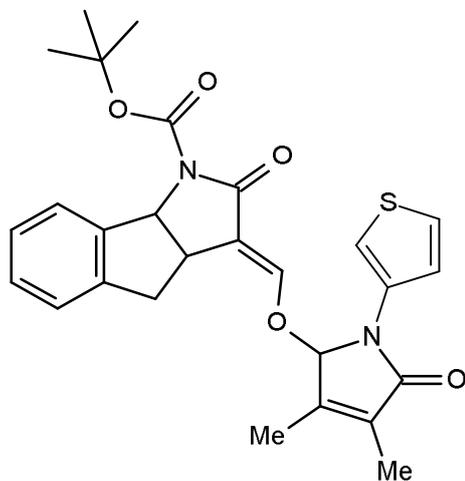


5

- **(3E)-3-[(3,4-dimetil-5-oxo-1-fenil-2H-pirrol-2-il)oximetileno]-2-oxo-4,8b-dihidro-3aH-indeno[1,2-b]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo** (compuesto la-20) a partir de 2-cloro-3,4-dimetil-1-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2H-pirrol-5-ona (compuesto III-16); LCMS (Método B): TR 1.96 min, ES+ 497 (M+H<sup>+</sup>).

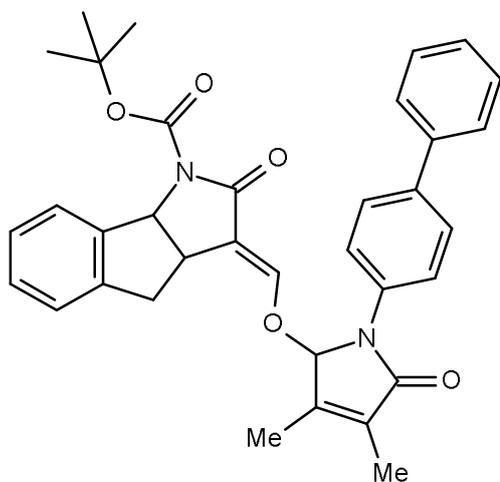


- **(3E)-3-[[3,4-dimetil-5-oxo-1-tiazol-2-il]-2H-pirrol-2-il]oximetileno]-2-oxo-4,8b-dihidro-3aH-indeno[1,2-b]pirrol-1-carboxilato de tert-butilo** (compuesto la-24) a partir de 5-cloro-3,4-dimetil-1-(1,3-tiazol-2-il)-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (compuesto III-17); LCMS (Método B): TR 1.90 min, ES+ 495 (M+H<sup>+</sup>).



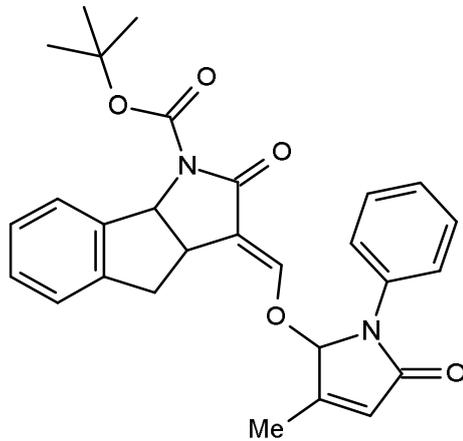
(la-25)

- 5 • **(3E)-3-[[3,4-dimetil-5-oxo-1-(3-tienil)-2H-pirrol-2-il]oximetileno]-2-oxo-4,8b-dihidro-3aH-indeno[1,2-b]pirrol-1-carboxilato de tert-butilo** (compuesto la-25) a partir de 2-cloro-3,4-dimetil-1-(3-tienil)-2H-pirrol-5-ona (compuesto III-18); LCMS (Método A): TR 1.18 min; ES+ 493 (M+H<sup>+</sup>).



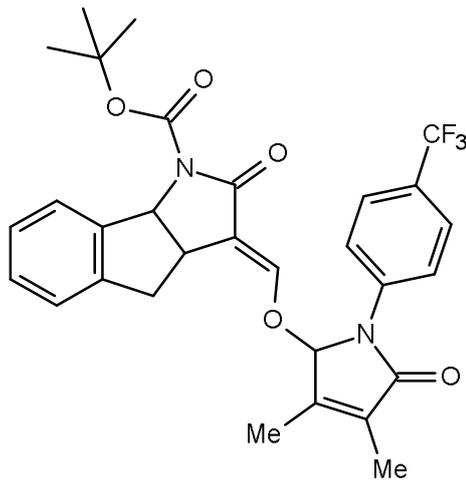
(la-26)

- 10 • **(3E)-3-[[3,4-dimetil-5-oxo-1-(4-fenilfenil)-2H-pirrol-2-il]oximetileno]-2-oxo-4,8b-dihidro-3aH-indeno[1,2-b]pirrol-1-carboxilato de tert-butilo** (compuesto la-26) a partir de 2-cloro-3,4-dimetil-1-(4-fenilfenil)-2H-pirrol-5-ona (compuesto III-19); LCMS (Método A): TR 1.28 min, ES+ 563 (M+H<sup>+</sup>).



(1a-27)

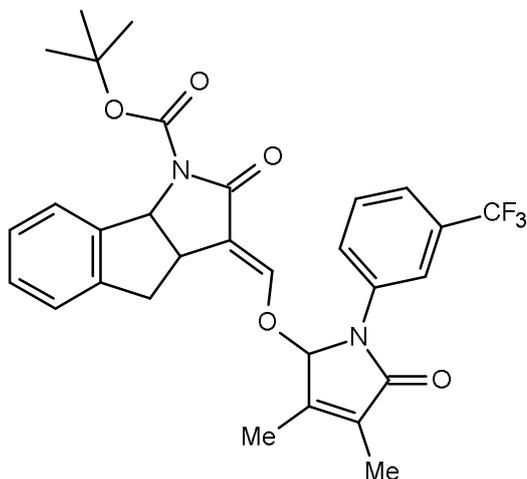
- **(3E)-3-[(3-metil-5-oxo-1-fenil-2H-pirrol-2-il)oximetileno]-2-oxo-4,8b-dihidro-3aH-indeno[1,2-b]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo** (compuesto 1a-27) a partir de 2-cloro-3-metil-1-fenil-2H-pirrol-5-ona (compuesto III-20); LCMS (Método A): TR 1.12 min, ES+ 471 (M-H<sup>+</sup>).



(1a-28)

5

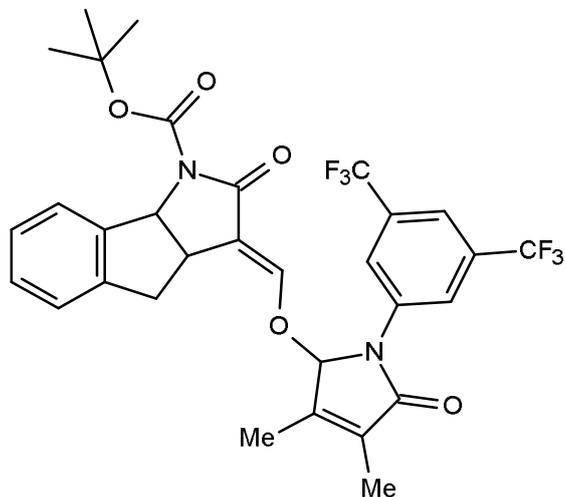
- **(3E)-3-[[3,4-dimetil-5-oxo-1-[4-(trifluorometil)fenil]-2H-pirrol-2-il]oximetileno]-2-oxo-4,8b-dihidro-3aH-indeno[1,2-b]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo** (compuesto 1a-28) a partir de 2-cloro-3,4-dimetil-1-[4-(trifluorometil)fenil]-2H-pirrol-5-ona (compuesto III-21); LCMS (Método A): TR 1.26 min, ES+ 554 (M+H<sup>+</sup>).



(1a-29)

10

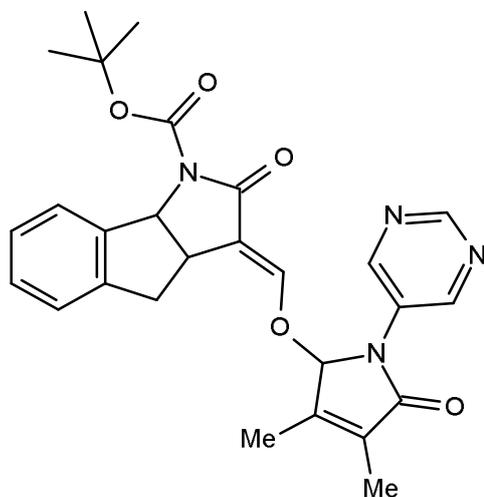
- **(3E)-3-[[3,4-dimetil-5-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-2H-pirrol-2-il]oximetileno]-2-oxo-4,8b-dihidro-3aH-indeno[1,2-b]pirrol-1-carboxilato de tert-butilo** (compuesto Ia-29) a partir de 2-cloro-3,4-dimetil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-2H-pirrol-5-ona (compuesto III-22); LCMS (Método A): TR 1.31 min, ES+ 554 (M+H<sup>+</sup>).



(Ia-30)

5

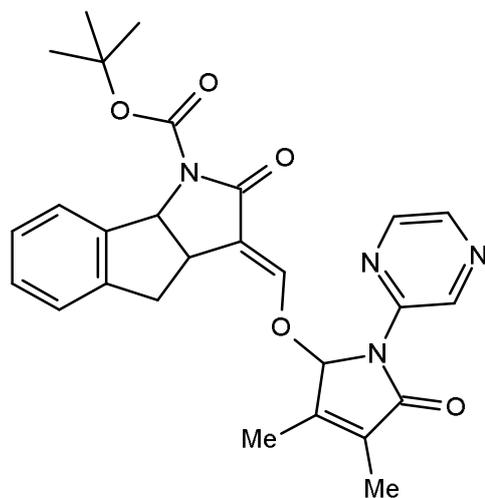
- **(3E)-3-[[3,4-dimetil-5-oxo-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2H-pirrol-2-il]oximetileno]-2-oxo-4,8b-dihidro-3aH-indeno[1,2-b]pirrol-1-carboxilato de tert-butilo** (compuesto Ia-30) a partir de 2-cloro-3,4-dimetil-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2H-pirrol-5-ona (compuesto III-23); LCMS (Método A): TR 1.32 min, ES+ 622 (M+H<sup>+</sup>).



(Ia-31)

10

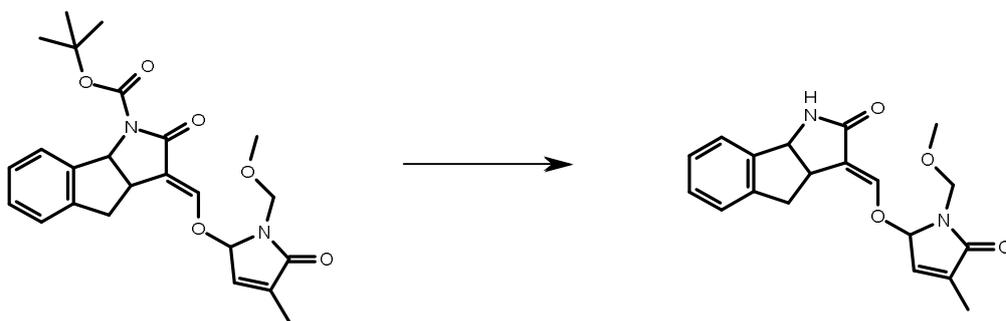
- **(3E)-3-[[3,4-dimetil-5-oxo-1-pirimidin-5-il-2H-pirrol-2-il]oximetileno]-2-oxo-4,8b-dihidro-3aH-indeno[1,2-b]pirrol-1-carboxilato de tert-butilo** (compuesto Ia-31) a partir de 2-cloro-3,4-dimetil-1-1-pirimidin-5-il-2H-pirrol-5-ona (compuesto III-24); LCMS (Método A): TR 1.09 min, ES+ 489 (M+H<sup>+</sup>).



(Ia-32)

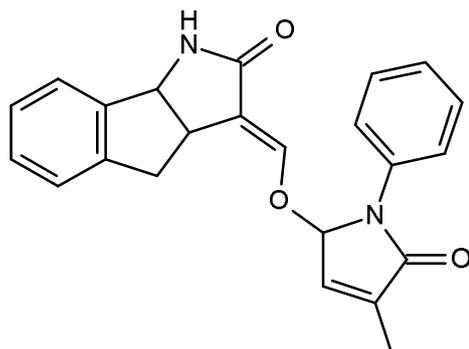
- (3E)-3-[[1-(metoximetil)-4-metil-5-oxo-2H-pirrol-2-il]oximetileno]-2-oxo-4,8b-dihidro-3aH-indeno[1,2-b]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto Ia-32) a partir de 2-cloro-3,4-dimetil-1-pirazin-2-il-2H-pirrol-5-ona (compuesto III-25); LCMS (Método A): TR 1.16 min, ES+ 489 (M+H<sup>+</sup>).

5 Paso 3: (3E)-3-[[1-(metoximetil)-4-metil-5-oxo-2H-pirrol-2-il]oximetileno]-1,3a,4,8b-tetrahidroindeno[1,2-b]pirrol-2-ona (compuesto Ib-1)



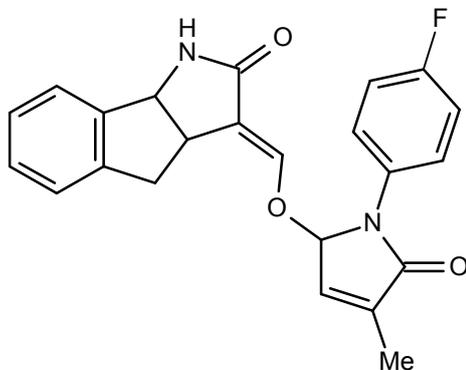
- 10 A una solución de (3E)-3-[[1-(metoximetil)-4-metil-5-oxo-2H-pirrol-2-il]oximetileno]-2-oxo-4,8b-dihidro-3aH-indeno[1,2-b]pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto Ia-1, 0.254 g, 0.51 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió HCl en dioxano (4 M, 0.65 mL). Después de 10 minutos, se añadió una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice para obtener (3E)-3-[[1-(metoximetil)-4-metil-5-oxo-2H-pirrol-2-il]oximetileno]-1,3a,4,8b-tetrahidroindeno[1,2-b]pirrol-2-ona Ib-1 (52 mg, 26%) como una goma; LCMS: TR 0.81 min; ES+ 353 (M+Na<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.60 (s, 9 H), 1.98 (s, 3 H), 3.16 - 3.38 (m, 5 H), 3.74 (m 1 H), 4.56 (d, 1 H) 4.96 (d, 1 H), 5.70 (d, 1 H), 5.83 (s, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 7.17 - 7.29 (m, 4 H), 7.65 (d, 1 H).
- 15

Se empleó un procedimiento similar para preparar los siguientes compuestos:



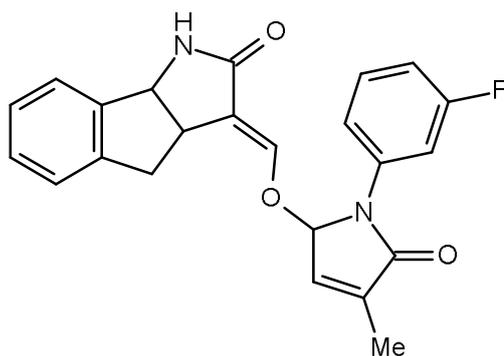
(Ib-2)

- **(3E)-3-[(4-metil-5-oxo-1-fenil-2H-pirrol-2-il)oximetileno]-1,3a,4,8b-tetrahidroindeno[1,2-b]pirrol-2-ona** (lb-2); LCMS: TR 0.92 min; ES+ 373 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.92 (s, 3 H), 2.45 (m, 1 H), 3.06 - 3.21 (m, 1 H), 3.57 - 3.73 (m, 1 H), 4.86 - 4.95 (m, 1 H), 6.69 (s, 0.5 H), 6.75 (s, 0.5 H), 6.91 (s, 1 H), 6.97 - 7.32 (m, 6 H), 7.39 - 7.49 (m, 2 H), 7.60 (d, 2 H), 8.35 - 8.47 (s, 1 H).



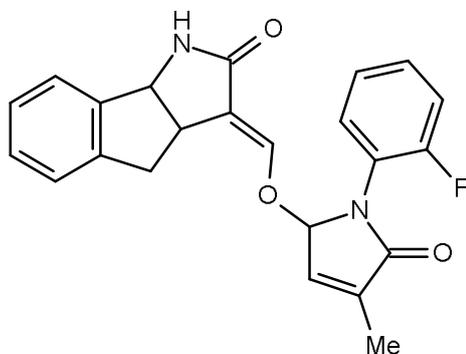
(lb-8)

- **(3E)-3-[(4-metil-5-oxo-1-(4-fluorofenil)-2H-pirrol-2-il)oximetileno]-1,3a,4,8b-tetrahidroindeno[1,2-b]pirrol-8-ona** (compuesto lb-8); LCMS (Método A): TR 0.93 min; ES+ 391 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 2.04 y 2.05 (m, 3H), 2.56 y 2.95 (dd, 1H), 3.24 y 3.38 (dd, 1H), 3.72-3.79 y 3.80-3.86 (m, 1H), 5.04 (t, 1H), 6.10 y 6.16 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.69 (q, 1H), 7.03-7.13 (m, 3H), 7.15-7.29 (m, 3H), 7.47-7.56 (m, 2H).



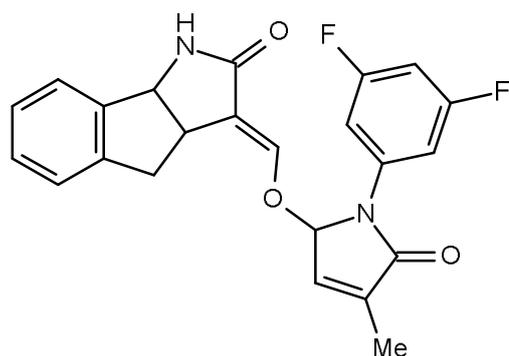
(lb-9)

- **(3E)-3-[(4-metil-5-oxo-1-(3-fluorofenil)-2H-pirrol-2-il)oximetileno]-1,3a,4,8b-tetrahidroindeno[1,2-b]pirrol-2-ona** (compuesto lb-9); LCMS (Método A): TR 0.93 min, ES+ 782 [2(M+H<sup>+</sup>)]; 0.94 min, ES+ 782 [2(M+H<sup>+</sup>)]. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 2.03 y 2.05 (s, 3H), 2.67 y 2.97 (dd, 1H), 3.25-3.45 (m, 1H), 3.77 y 3.84 (m, 1H), 5.04 (t, 1H), 6.15 y 6.21 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.91 (m, 1H), 7.03-7.29 (m, 4H), 7.30-7.57 (m, 3H).



(lb-10)

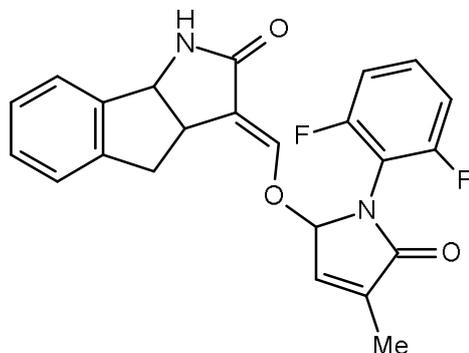
- **(3E)-3-[(4-metil-5-oxo-1-(2-fluorofenil)-2H-pirrol-2-il)oximetileno]-1,3a,4,8b-tetrahidroindeno[1,2-b]pirrol-10-ona** (compuesto lb-8); LCMS (Método B): TR 1.35 min, ES+ 782 [2(M+H<sup>+</sup>)]. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 2.09 y 2.11 (s, 3H), 2.55 y 2.88 (dd, 1H), 3.21 y 3.34 (dd, 1H), 3.72 y 3.80 (m, 1H), 5.02-5.09 (m, 1H), 6.14 y 6.21 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.00-7.50 (m, 9H).



(Ib-11)

5

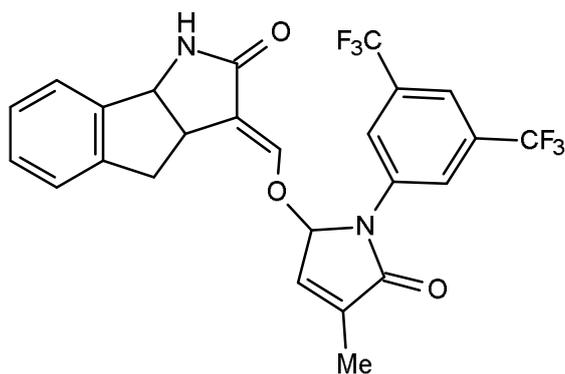
- **(3E)-3-[(4-metil-5-oxo-1-(3,5-difluorofenil)-2H-pirrol-2-il)oximetileno]-1,3a,4,8b-tetrahidroindeno[1,2-b]pirrol-2-ona** (compuesto Ib-11); LCMS (Método A): TR 0.96 min, ES+ 818 [2(M+H<sup>+</sup>)]; TR 0.98 min, ES+ 818 [2(M+H<sup>+</sup>)]. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 2.06 y 2.08 (s, 3H), 2.80 y 3.06 (d, 1H), 3.35-3.58 (m, 1H), 3.77-3.98 (m, 1H), 5.09 (t, 1H), 6.16 y 6.20 (s, 1H), 6.60-6.91 (m, 3H), 7.01-7.46 (m, 6H).



(Ib-12)

10

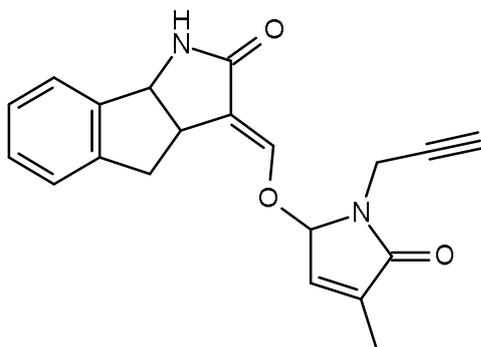
- **(3E)-3-[(4-metil-5-oxo-1-(2,6-difluorofenil)-2H-pirrol-2-il)oximetileno]-1,3a,4,8b-tetrahidroindeno[1,2-b]pirrol-2-ona** (compuesto Ib-12); LCMS (Método A): TR 0.91 min, ES+ 818 [2(M+H<sup>+</sup>)]. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.98 y 2.00 (s, 3H), 2.61 y 2.80 (dd, 1H), 3.18 y 3.27 (dd, 1H), 3.63 y 3.76 (m, 1H), 4.94 y 4.96 (s, 1H), 5.93 y 5.96 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.88-7.32 (m, 7H).



(Ib-13)

15

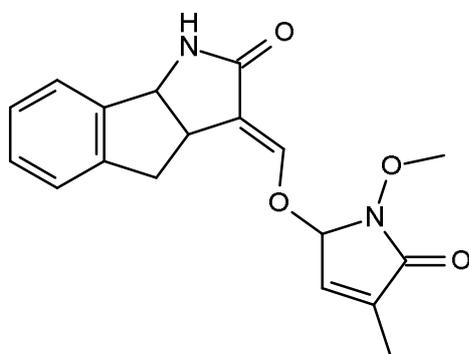
- **(3E)-3-[(4-metil-5-oxo-1-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2H-pirrol-2-il)oximetileno]-1,3a,4,8b-tetrahidroindeno[1,2-b]pirrol-2-ona** (compuesto Ib-13); LCMS (Método A): TR 1.09 min, ES+ 509 (M+H<sup>+</sup>); TR 1.10, ES+ 509 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm δ 2.07 y 2.08 (s, 3H), 2.67 y 3.04 (dd, 1H), 3.37-3.51 (m, 1H), 3.71-3.79 y 3.86-3.95 (m, 1H), 5.04 y 5.09 (d, 1H), 6.09-6.18 (m, 1H), 6.26 y 6.33 (s, 1H), 6.76-6.81 (m, 1H), 7.01-7.10 (m, 1H), 7.15-7.33 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 8.30 y 8.31 (s, 2H).



(1b-6)

- **(3E)-3-[(4-metil-5-oxo-1-prop-2-inil-2H-pirrol-2-il)oximetileno]-1,3a,4,8b-tetrahidroindeno[1,2-b]pirrol-6-ona** (1b-6); LCMS: TR 0.84 min; ES+ 335 (M+H+); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.98 (s, 3 H) 2.05 (s, 1 H), 2.23 - 2.31 (m, 1 H), 3.11 (dd, 1 H), 3.49 (dd, 1 H), 3.83 (m, 1 H), 4.55 - 4.64 (m, 1 H), 5.12 (d, J=8.07 Hz, 1 H), 5.78 - 5.86 (m, 1 H), 6.57 - 6.68 (m, 2 H) 7.14 (dd, 1 H), 7.21 - 7.32 (m, 4 H)

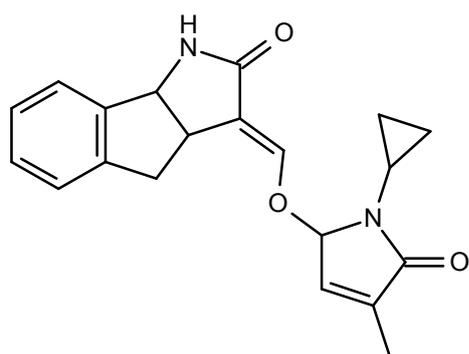
5



(1b-3)

- **(3E)-3-[(4-metil-5-oxo-1-metoxi-2H-pirrol-2-il)oximetileno]-1,3a,4,8b-tetrahidroindeno[1,2-b]pirrol-3-ona** (1b-3); LCMS: TR 0.82 min; ES+ 327 (M+H+); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 7.18-7.37 (m, 5H), 6.87 (s a, 1H), 6.44-6.58 (m, 1H), 5.65-5.71 (m, 1H), 5.13 (d, J=7.7 Hz, 1H), 3.91-4.01 (m, 1H), 3.89 (d, J=2.6 Hz, 3H), 3.50 (dd, J=17.1, 9.7 Hz, 1H), 3.13 (d, J=16.9 Hz, 1H), 1.93-1.99 ppm (m, 3H)

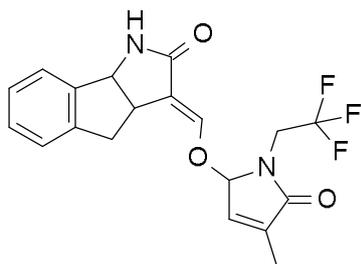
10



(1b-5)

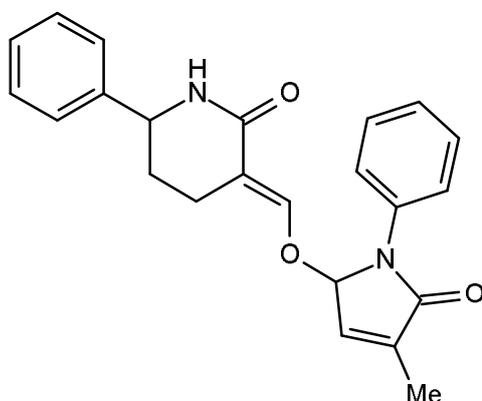
- **(3E)-3-[(4-metil-5-oxo-1-ciclopropil-2H-pirrol-2-il)oximetileno]-1,3a,4,8b-tetrahidroindeno[1,2-b]pirrol-5-ona** (1b-5); LCMS: TR 0.83 min; ES+ 337 (M+H+); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 0.68 - 0.97 (m, 4 H), 1.93 (s, 3 H), 2.52 - 2.65 (m, 1 H), 3.10 (dt, 1 H), 3.40 - 3.55 (m, 1 H), 3.92 (m, 1 H), 5.02 - 5.20 (d, 1 H), 5.54 (s, 1 H), 6.43 - 6.62 (m, 2 H), 7.19 - 7.34 (m, 5 H).

15



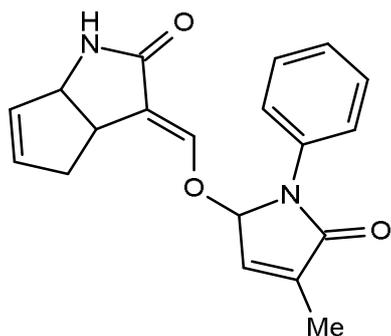
(Ib-7)

- 5 • **(3E)-3-[(4-metil-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-pirrol-2-il)oximetileno]-1,3a,4,8b-tetrahidroindeno[1,2-b]pirrol-2-ona** (Ib-7); LCMS: TR 0.90 min; ES+ 379 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 7.21-7.31 (m, 4H), 7.06 (dd, 1H), 6.67 (t, 1H), 6.41 (s a, 1H), 5.79 (s a, 1H), 5.11 (d, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.88-3.96 (m, 1H), 3.56-3.70 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.01-3.11 (m, 1H), 1.97 (s, 3H).



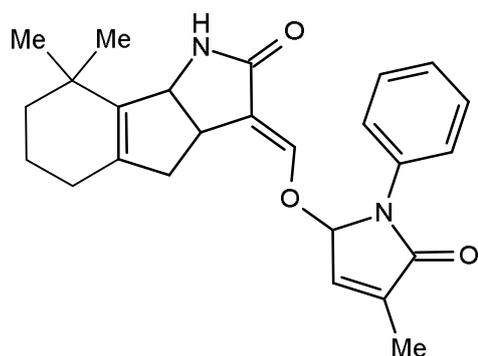
(Ib-14)

- 10 • **(3E)-3-[(4-metil-5-oxo-1-fenil-2H-pirrol-2-il)oximetileno]-6-fenilpiperidin-2-ona** (compuesto Ib-14); LCMS (Método A): TR 0.94 min; ES+ 375 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.49 - 1.77 (m, 1 H), 1.93 - 2.08 (m, 4 H), 2.17 - 2.35 (m, 1 H), 2.45 - 2.61 (m, 1 H), 4.43 - 4.57 (m, 1 H), 5.83 (s a, 1 H), 6.10 - 6.17 (m, 1 H), 6.69 (t, 1 H), 7.14 - 7.47 (m, 9 H), 7.49 - 7.64 (m, 2 H).



(Ib-15)

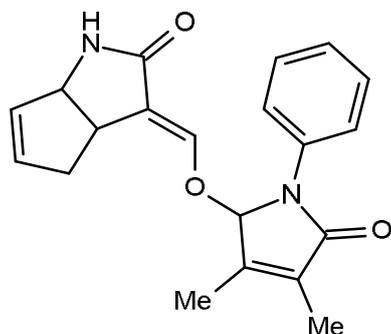
- 15 • **(3E)-3-[(4-dimetil-5-oxo-1-fenil-2H-pirrol-2-il)oximetileno]-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[b]pirrol-2-ona** (compuesto Ib-15); LCMS (Método A): TR 0.82 min; ES+ 323 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.96 - 2.06 (m, 3 H), 2.00-2.32 (m, 1 H), 2.60-2.84 (m, 1 H), 3.46-3.66 (m, 1 H), 4.57 (s, 1 H), 5.53-5.83 (m, 2 H), 5.90 (s a, 1 H), 6.15 (m, 1 H), 6.66 (m, 1 H), 7.07 (m, 1 H), 7.17-7.25 (t, 1 H), 7.35-7.45 (m, 2 H), 7.54-7.64 (m, 2 H).



(Ib-16)

5

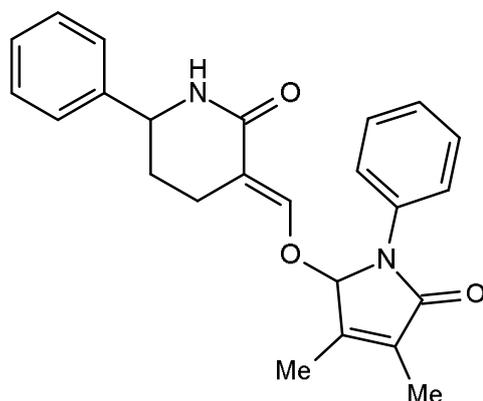
- **(3E)-8,8-dimetil-3-[(4-metil-5-oxo-1-fenil-2H-pirrol-2-il)oximetileno]-3a,4,5,6,7,8b-hexahidro-1H-indeno[1,2-b]pirrol-2-ona** (compuesto Ib-16); LCMS (Método A): TR 1.08 min; ES+ 405 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 0.95 - 1.05 (m, 6 H), 1.31-1.45 (m, 2 H), 1.56-1.68 (m, 2 H), 1.71-1.90 (m, 2 H), 1.96 (s, 3 H), 2.00-2.22 (m, 1 H), 2.42- 2.70 (m, 1 H), 3.36-3.56 (m, 1 H), 4.44-4.61 (m, 1 H), 5.71 (s, 1 H), 6.06-6.22 (m, 1 H), 6.59-6.71 (m, 1 H), 6.99-7.11 (m, 1 H), 7.15-7.23 (m, 1 H), 7.33-7.43 (m, 2 H), 7.54-7.62 (m, 2 H).



(Ib-17)

10

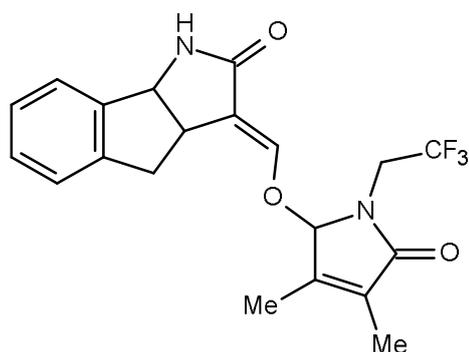
- **(3E)-3-[(3,4-dimetil-5-oxo-1-fenil-2H-pirrol-2-il)oximetileno]-1,3a,4,6a-tetrahidrociclopenta[b]pirrol-2-ona** (compuesto Ib-17); LCMS (Método A): TR 0.85 min; ES+ 337 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.92 (s, 3 H), 1.97 (s, 3 H), 2.05 (d, 0.5 H), 2.29 - 2.39 (m, 0.5 H), 2.62 - 2.91 (m, 1 H), 3.47 - 3.69 (m, 1 H), 4.57 (m, 1 H), 5.56 - 5.85 (m, 2 H), 5.96 (s, 1 H), 6.22 (s a, 1 H), 6.97 (m, 1 H), 7.12 - 7.22 (t, 1 H), 7.31 - 7.42 (d, 2 H), 7.51 - 7.63 (t, 2 H).



(Ib-18)

15

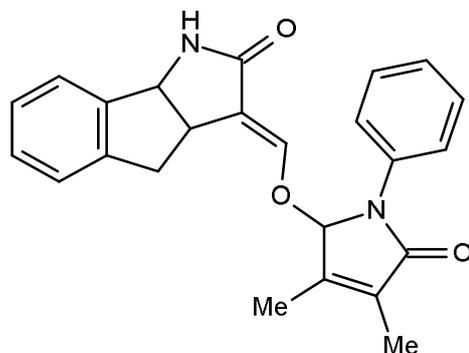
- **(3E)-3-[(3,4-dimetil-5-oxo-1-fenil-2H-pirrol-2-il)oximetileno]-6-fenilpiperidin-2-ona** (compuesto Ib-18); LCMS (Método A): TR 0.98 min; ES+ 389 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.63 - 1.77 (m, 1 H), 1.93 (s, 3 H), 2.00 (s, 3 H), 2.00 - 2.09 (m, 1 H), 2.21 - 2.38 (m, 1 H), 2.51 - 2.65 (m, 1 H), 4.50 (dt, 1 H), 5.65 (s, 1 H), 5.95 (s, 1 H), 7.13 - 7.21 (m, 1 H), 7.22 - 7.41 (m, 8 H), 7.52 - 7.62 (m, 2 H).



(Ib-19)

5

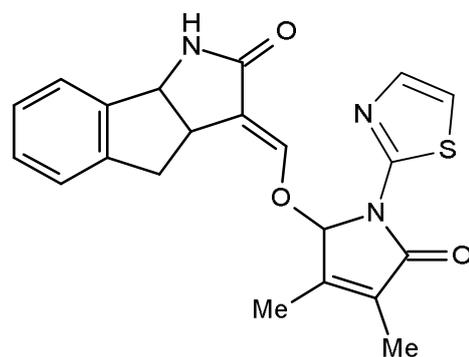
- **(3E)-3-[(3,4-dimetil-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-pirrol-2-il)oximetileno]-1,3a,4,8b-tetrahidroindeno[1,2-b]pirrol-2-ona** (compuesto Ib-19); LCMS (Método A): TR 0.91 min; ES+ 393 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.89 (s, 3 H), 1.96 (s, 3 H), 2.99 - 3.14 (m, 1 H), 3.43 - 3.69 (m, 2 H), 3.88 - 4.00 (m, 1 H), 4.24 - 4.42 (m, 1 H), 5.06 - 5.19 (m, 1 H), 5.60 (s a, 1 H), 6.91 (s a, 1 H), 6.97 (d, 1 H) 7.19 - 7.40 (m, 4 H).



(Ib-20)

10

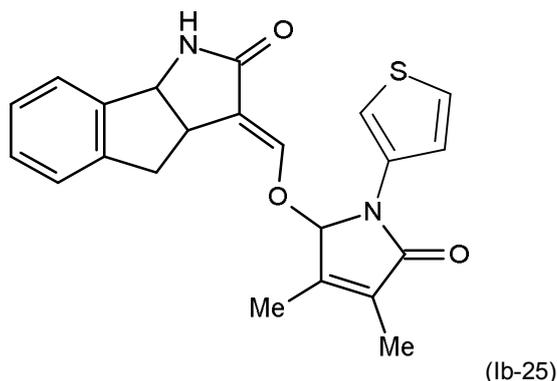
- **(3E)-3-[(4-metil-5-oxo-1-(3,5-bistrifluorometilfenil)-2H-pirrol-2-il)oximetileno]-1,3a,4,8b-tetrahidroindeno[1,2-b]pirrol-2-ona** (compuesto Ib-20); LCMS (Método B): TR 1.46 min, ES+ 776 [2(M+H<sup>+</sup>)]. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.93 y 1.95 (s, 3H), 2.01 y 2.02 (s, 3H), 2.58 y 2.95 (dd, 1H), 3.26 y 3.42 (dd, 1H), 3.74-3.81 y 3.82-3.89 (m, 1H), 5.02 y 5.05 (d, 1H), 5.98 y 6.03 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.98-7.07 (m, 1H), 7.14-7.29 (m, 4H), 7.35-7.43 (m, 2H), 7.54-7.63 (m, 2H).



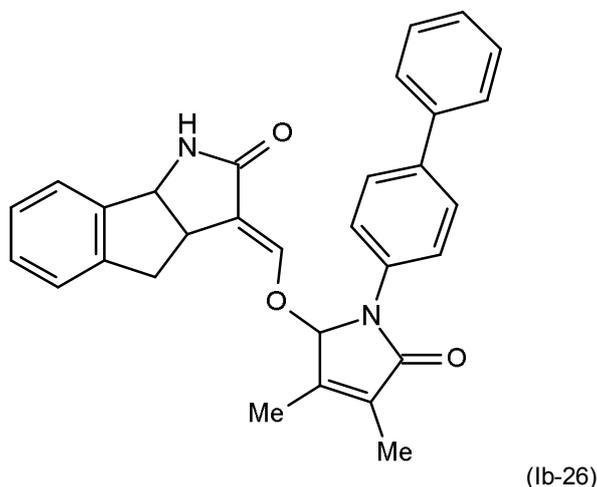
(Ib-24)

15

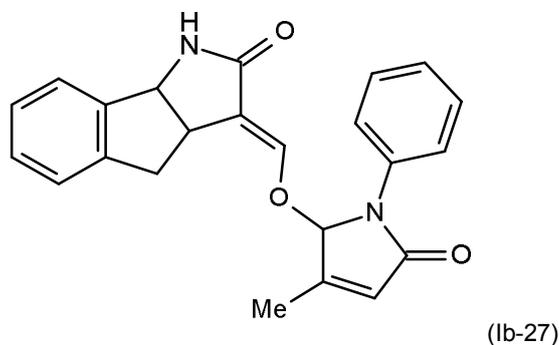
- **(3E)-3-[(3,4-dimetil-5-oxo-1-tiazol-2-il-2H-pirrol-2-il)oximetileno]-1,3a,4,8b-tetrahidroindeno[1,2-b]pirrol-2-ona** (compuesto Ib-24); LCMS (Método B): TR 1.42 min, ES+ 394 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.95 y 1.97 (s, 3H), 2.06 y 2.07 (s, 3H), 2.94 y 3.03 (dd, 1H), 3.34-3.50 (m, 1H), 3.86-3.96 (m, 1H), 5.05 y 5.07 (s a, 1H), 6.27-6.31 (m, 1H), 6.52-6.59 (m, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.11-7.29 (m, 3H), 7.36-7.54 (m, 2H).



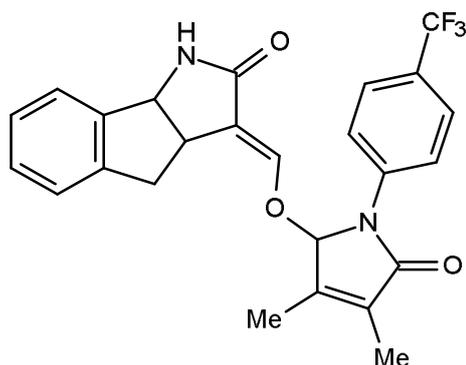
- 5 • **(3E)-3-[[3,4-dimetil-5-oxo-1-(3-tienil)-2H-pirrol-2-il]oximetileno]-1,3a,4,8b-tetrahidroindeno[1,2-b]pirrol-2-ona** (compuesto Ib-25); LCMS (Método A): TR 0.94 min, ES+ 393 (M+H<sup>+</sup>); TR 0.95 min, ES+ 393 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.92 y 1.94 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.86 y 3.05 (dd, 1H), 3.39-3.54 (m, 1H), 3.85-3.98 (s, 1H), 5.08 (m, 1H), 5.87 (d, 1H), 6.08 (s a, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.13-7.48 (m, 6H).



- 10 • **(3E)-3-[[3,4-dimetil-5-oxo-1-(4-fenilfenil)-2H-pirrol-2-il]oximetileno]-1,3a,4,8b-tetrahidroindeno[1,2-b]pirrol-2-ona** (compuesto Ib-26); LCMS (Método A): TR 1.09 min, ES+ 463 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.94 y 1.96 (s a, 3H), 2.03 y 2.04 (s a, 3H), 2.62 y 2.98 (dd, 1H), 3.27 y 3.43 (dd, 1H), 3.78-3.90 (m, 1H), 5.04 (t, 1H), 6.02 y 6.07 (s a, 1H), 6.42 (s a, 1H), 6.90-7.86 (m, 13H).



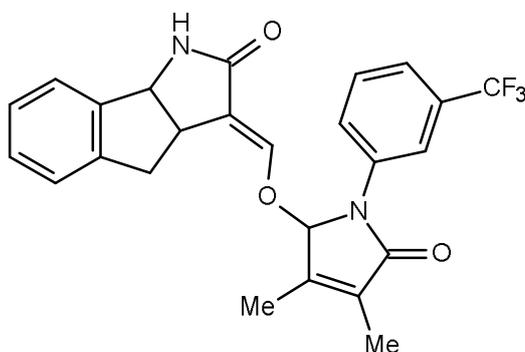
- 15 • **(3E)-3-[[3-metil-5-oxo-1-fenil-2H-pirrol-2-il]oximetileno]-1,3a,4,8b-tetrahidroindeno[1,2-b]pirrol-2-ona** (compuesto Ib-27); LCMS (Método A): TR 0.89 min, ES+ 373 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 2.11-2.13 (m, 3H), 2.60 y 2.94 (dd, 1H), 3.28 y 3.42 (dd, 1H), 3.75-3.90 (m, 1H), 5.04 (dd, 1H), 6.04 y 6.09 (s, 1H), 6.12 (s a, 1H), 7.02-7.30 (m, 6H), 7.36-7.44 (m, 2H), 7.51-7.58 (m, 2H).



(Ib-28)

5

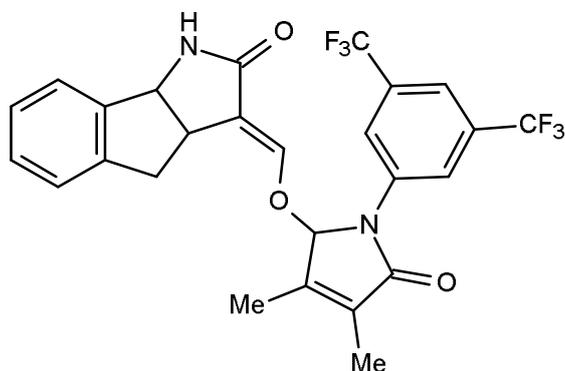
- **(3E)-3-[(3,4-dimetil-5-oxo-1-(4-trifluorometilfenil)-2H-pirrol-2-il)oximetileno]-1,3a,4,8b-tetrahidroindeno[1,2-b]pirrol-2-ona** (compuesto Ib-28); LCMS (Método A): TR 1.06 min, ES+ 455 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.94 y 1.99 (s, 3 H), 2.03 y 2.04 (s, 3 H), 2.56 (dd, 0.5 H), 2.98 (dd, 0.5H), 3.26 - 3.50 (m, 1 H), 3.73 - 3.91 (m, 1 H), 5.04 (m, 1 H), 6.06 y 6.11 (s, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 6.94 y 7.02 (s, 1 H), 7.12 - 7.31 (m, 4 H) 7.53 - 7.72 (m, 2 H) 7.82 (m, 2 H).



(Ib-29)

10

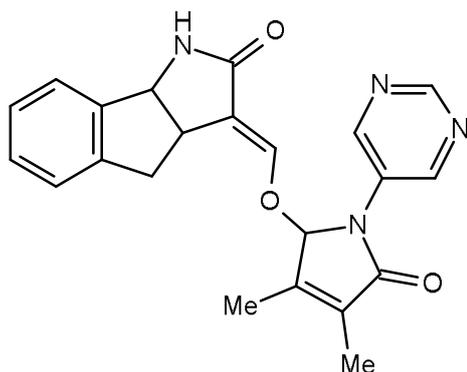
- **(3E)-3-[(3,4-dimetil-5-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-2H-pirrol-2-il)oximetileno]-1,3a,4,8b-tetrahidroindeno[1,2-b]pirrol-2-ona** (compuesto Ib-29); LCMS (Método A): TR 1.04 min, ES+ 455 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.94 y 1.95 (s, 3 H), 2.03 y 2.04 (s, 3 H), 2.60 (dd, 0.5 H), 2.99 (dd, 0.5 H), 3.31 - 3.52 (m, 1 H), 3.72 - 3.93 (m, 1 H), 5.02 y 5.06 (d, 1 H) 6.03 y 6.09 (s, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 6.92 y 6.99 (s, 1 H), 7.12 - 7.30 (m, 4 H), 7.38 - 7.55 (m, 2 H), 7.79 (s, 0.5 H), 7.93 (d, 0.5 H), 7.95 (s, 1 H) 8.12 (d, 0.5 H)



(Ib-30)

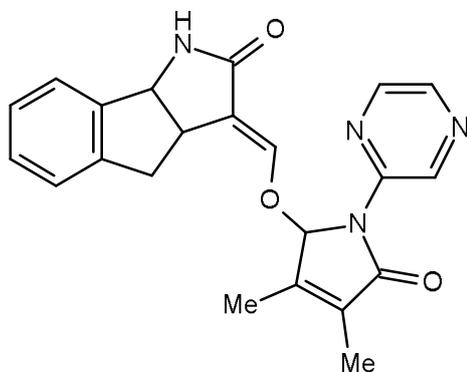
15

- **(3E)-3-[(3,4-dimetil-5-oxo-1-[3,4-bis(trifluorometil)fenil]-2H-pirrol-2-il)oximetileno]-1,3a,4,8b-tetrahidroindeno[1,2-b]pirrol-2-ona** (compuesto Ib-30); LCMS (Método A): TR 1.15 min, ES- 521 (M-H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.96 y 1.98 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 2.70 (dd, 0.5 H), 3.07 (dd, 0.5H), 3.37 - 3.59 (m, 1 H), 3.70 - 3.83 (m, 0.5 H), 3.86 - 4.00 (m, 0.5 H), 5.04 (d, 0.5 H), 5.10 (d, 0.5 H), 6.10 y 6.14 (s, 1 H), 6.53 (s, 1 H), 6.91-6.94 (m, 1 H), 7.03 - 7.32 (m, 4 H), 7.67 (s, 1 H), 8.31 (s, 1H), 8.33 (s, 1 H).



(Ib-31)

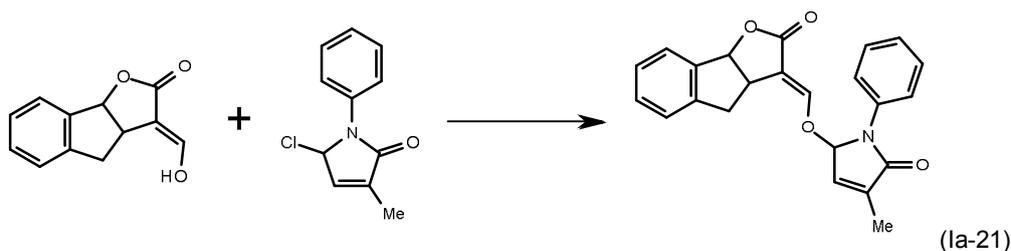
- **((3E)-3-[(3,4-dimetil-5-oxo-1-pirimidin-5-il-2H-pirrol-2-il)oximetileno]-1,3a,4,8b-tetrahidroindeno[1,2-b]pirrol-2-ona** (compuesto Ib-31); LCMS (Método A): TR 0.77 min, ES+ 389 (M-H<sup>+</sup>).



(Ib-32)

- 5 • **(3E)-3-[(3,4-dimetil-5-oxo-1-pirazin-2-il-2H-pirrol-2-il)oximetileno]-1,3a,4,8b-tetrahidroindeno[1,2-b]pirrol-2-ona** (compuesto Ib-32); LCMS (Método A): TR 0.86 min, ES+ 389 (M-H<sup>+</sup>).

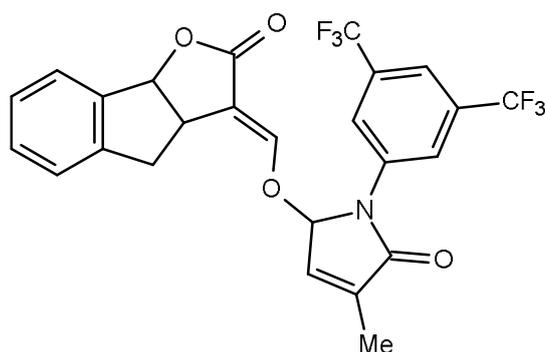
### Ejemplo P2-2:



(Ia-21)

- 10 Una solución de 3-(hidroximetilideno)-3,3a,4,8b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-b]furan-2-ona (1.13 g, 5.59 mmol en 1,2-dimetoxietano (60 mL)) en argón se enfrió hasta 0 °C y se añadió *tert*-butilato de potasio (0.63 g, 5.59 mmol). Después de agitar durante 10 minutos a 0 °C, se añadió una solución de 2-cloro-4-metil-1-fenil-2H-pirrol-5-ona (compuesto III-2) (1.16 g, 5.59 mmol) en 1,2-dimetoxietano (10 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadieron agua y acetato de etilo y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó el disolvente.
- 15 se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 3-metil-5-[[*E*]-2-oxo-4,8b-dihidro-2H-indeno[1,2-b]furan-3(3aH)-ilideno]metil]oxi-1-fenil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona Ia-21 como un sólido blanco y una mezcla 1.2/1 de diastereoisómeros (0.378 g, 18%); LCMS (método A): TR 0.99 min; ES+ 374 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 2.05 y 2.07 (t, 3H), 2.58 y 2.95 (dd, 1H), 3.22 y 3.35 (dd, 1H), 3.76-3.89 (m, 1H), 5.88 (t, 1H), 6.21 y 6.28 (m, 1H), 6.69 (m, 1H), 7.01-7.35 (m, 5H), 7.38-7.49 (m, 3H), 7.55 (m, 2H).

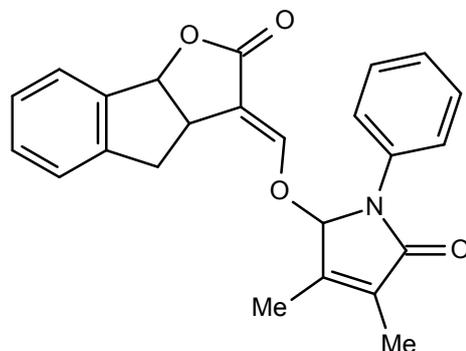
- 20 Se empleó un procedimiento similar para preparar los siguientes compuestos:



(Ia-22)

5

- **1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-metil-2-[(E)-(2-oxo-4,8b-dihidro-3aH-indeno[1,2-b]furan-3-ilideno)metoxi]-2H-pirrol-5-ona** (compuesto Ia-22); LCMS (Método A): TR 1.16 min, ES+ 510 (M+H<sup>+</sup>); TR 1.17 min, ES+ 510 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 2.08 y 2.10 (s a, 3H), 2.70 y 3.05 (dd, 1H), 3.35-3.50 (m, 1H), 3.75-3.83 y 3.88-3.98 (m, 1H), 5.90 y 5.93 (d, 1H), 6.33 y 6.39 (s a, 1H), 6.77-6.81 (m, 1H), 7.04-7.37 (m, 4H), 7.46 (dd, 1H), 7.72 (s a, 1H), 8.27 y 8.30 (s a, 2H).



(Ia-23)

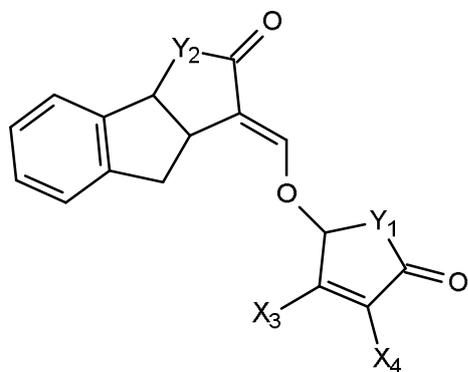
10

- **3,4-dimetil-5-[(E)-(2-oxo-4,8b-dihidro-2H-indeno[1,2-b]furan-3(3aH)ilideno)metil]oxi]-1-fenil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona** (compuesto Ia-23); LCMS (Método B): TR 1.64 min, ES+ 388 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1.94 y 1.96 (m, 3H), 2.01 y 2.03 (m, 3H), 2.60 y 2.97 (dd, 1H), 3.26 y 3.40 (dd, 1H), 3.79-3.92 (m, 1H), 5.88 (t, 1H), 6.03 y 6.08 (s a, 1H), 7.02-7.59 (m, 10H).

Las siguientes Tablas 2, 3 y 4 proporcionan los datos físicos de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención obtenidos de manera análoga con la metodología descrita anteriormente.

15

**Tabla 2: Compuestos de Fórmula (IA) y sistema anular A, donde Y<sub>1</sub> es NR<sup>5</sup>; Y<sub>2</sub>, R<sup>5</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> son como se definen.**



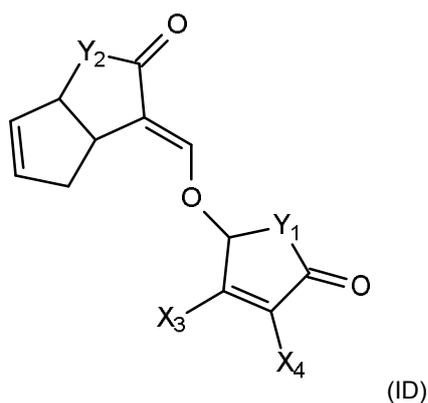
(IA)

## ES 2 695 243 T3

Compuesto	Y <sub>2</sub>	R <sup>5</sup>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	Método de LCMS	Retención (min)	Masa
lb-1	NH	CH <sub>2</sub> OMe	H	Me	A	0.81	353 (M+Na <sup>+</sup> )
lb-2	NH	Ph	H	Me	A	0.92	373 (M+H <sup>+</sup> )
lb-3	NH	OMe	H	Me	A	0.82	327 (M+H <sup>+</sup> )
lb-6	NH	CH <sub>2</sub> CCH	H	Me	A	0.84	335 (M+H <sup>+</sup> )
lb-7	NH	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	Me	A	0.90	379 (M+H <sup>+</sup> )
lb-5	NH	CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )	H	Me	A	0.83	337 (M+H <sup>+</sup> )
lb-4	NH	Bn	H	Me	A	0.93	387 (M+H <sup>+</sup> )
la-1	NBoc	CH <sub>2</sub> OMe	H	Me	A	1.07	441 (M+H <sup>+</sup> )
la-2	NBoc	Ph	H	Me	A	1.14	472 (M+H <sup>+</sup> )
la-3	NBoc	OMe	H	Me	A	1.06	490 (M+MeCN+Na <sup>+</sup> )
la-6	NBoc	CH <sub>2</sub> CCH	H	Me	A	1.08	435 (M+H <sup>+</sup> )
la-7	NBoc	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	Me	A	1.14	479 (M+H <sup>+</sup> )
la-5	NBoc	CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )	H	Me	A	1.09	437 (M+H <sup>+</sup> )
la-19	NBoc	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	A	1.14	479 (M+H <sup>+</sup> )
lb-19	NH	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Me	Me	A	0.91	393 (M+H <sup>+</sup> )
la-8	NBoc	(4-F)Ph	H	Me	B	1.94	491 (M+H <sup>+</sup> )
lb-8	NH	(4-F)Ph	H	Me	A	0.93	391 (M+H <sup>+</sup> )
la-9	NBoc	(3-F)Ph	H	Me	A	1.15	490 (M-H <sup>+</sup> )
lb-9	NH	(3-F)Ph	H	Me	A	0.93 / 0.94	782 [2(M+H <sup>+</sup> )]
la-10	NBoc	(2-F)Ph	H	Me	A	1.12	491 (M-H <sup>+</sup> )
lb-10	NH	(2-F)Ph	H	Me	B	1.35	782 [2(M+H <sup>+</sup> )]
la-11	NBoc	(3,5-F)Ph	H	Me	B	2.00 / 2.03	509 (M+H <sup>+</sup> )
lb-11	NH	(3,5-F)Ph	H	Me	A	0.96 / 0.98	818 [2(M+H <sup>+</sup> )]
la-12	NBoc	(2,6-F)Ph	H	Me	A	1.12	509 (M+H <sup>+</sup> )
lb-12	NH	(2,6-F)Ph	H	Me	A	0.91	818 [2(M+H <sup>+</sup> )]
la-13	NBoc	(3,5-CF <sub>3</sub> )Ph	H	Me	A	1.29	607(M-H <sup>+</sup> )
lb-13	NH	(3,5-CF <sub>3</sub> )Ph	H	Me	A	1.09 / 1.10	509 (M+H <sup>+</sup> )
la-20	NBoc	Ph	Me	Me	B	1.96	497 (M+H <sup>+</sup> )
lb-20	NH	Ph	Me	Me	B	1.46	776 [2(M+H <sup>+</sup> )]
la-21	O	Ph	H	Me	A	0.99	374 (M+H <sup>+</sup> )
la-22	O	(3,5-CF <sub>3</sub> )Ph	H	Me	A	1.16 / 1.17	510 (M+H <sup>+</sup> )
la-23	O	Ph	Me	Me	B	1.64	388 (M+H <sup>+</sup> )
la-24	NBoc	-(2-tiazóilo)	Me	Me	B	1.90	495 (M+H <sup>+</sup> )

lb-24	NH	-(2-tiazoilo)	Me	Me	B	1.42	394 (M+H <sup>+</sup> )
la-25	NBoc	-(3-tienilo)	Me	Me	A	1.18	493 (M+H <sup>+</sup> )
lb-25	NH	-(3-tienilo)	Me	Me	A	0.94 / 0.95	393 (M+H <sup>+</sup> )
la-26	NBoc	(4-Ph)Ph	Me	Me	A	1.28	563 (M+H <sup>+</sup> )
lb-26	NH	(4-Ph)Ph	Me	Me	A	1.09	463 (M+H <sup>+</sup> )
la-27	NBoc	Ph	Me	H	A	1.12	471 (M-H <sup>+</sup> )
lb-27	NH	Ph	Me	H	A	0.89	373 (M+H <sup>+</sup> )
la-28	NBoc	(4-CF <sub>3</sub> )Ph	Me	Me	A	1.26	554 (M+H <sup>+</sup> )
lb-28	NH	(4-CF <sub>3</sub> )Ph	Me	Me	A	1.06	455 (M+H <sup>+</sup> )
la-29	NBoc	(3-CF <sub>3</sub> )Ph	Me	Me	A	1.31	554 (M+H <sup>+</sup> )
lb-29	NH	(3-CF <sub>3</sub> )Ph	Me	Me	A	1.04	455 (M+H <sup>+</sup> )
la-30	NBoc	(3,5-CF <sub>3</sub> )Ph	Me	Me	A	1.32	662 (M+H <sup>+</sup> )
lb-30	NH	(3,5-CF <sub>3</sub> )Ph	Me	Me	A	1.15	521 (M-H <sup>+</sup> )
la-31	NBoc	1-pirimidin-5-ilo	Me	Me	A	1.09	489 (M+H <sup>+</sup> )
lb-31	NH	1-pirimidin-5-ilo	Me	Me	A	0.77	389 (M+H <sup>+</sup> )
la-32	NBoc	1-pirazin-2-ilo	Me	Me	A	1.16	489 (M+H <sup>+</sup> )
lb-32	NH	1-pirazin-2-ilo	Me	Me	A	0.86	389 (M+H <sup>+</sup> )

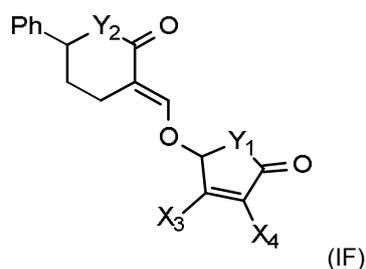
Tabla 3: Compuestos de Fórmula (ID) y sistema anular D, donde Y<sub>1</sub> es NR<sup>5</sup>; Y<sub>2</sub>, R<sup>5</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> son como se definen.



Compuesto	Y <sub>2</sub>	R <sup>5</sup>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	Método de LCMS	Retención (min)	Masa
la-17	NBoc	Ph	Me	Me	A	1.09	895 (2M+Na <sup>+</sup> );
lb-17	NH	Ph	Me	Me	A	0.85	337 (M+H <sup>+</sup> )

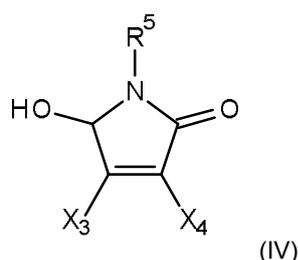
5

Tabla 4: Compuestos de Fórmula (IF) y sistema anular F, donde Y<sub>1</sub> es NR<sup>5</sup>; Y<sub>2</sub>, R<sup>5</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> son como se definen.



Compuesto	Y <sub>2</sub>	R <sup>5</sup>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	Método de LCMS	Retención (min)	Masa
Ia-8	NBoc	Ph	H	Me	A	1.13	475 (M+H <sup>+</sup> )
Ia-18	NBoc	Ph	Me	Me	A	1.15	489 (M+H <sup>+</sup> )
Ib-8	NH	Ph	H	Me	A	0.94	375 (M+H <sup>+</sup> )
Ib-18	NH	Ph	Me	Me	A	0.98	389 (M+H <sup>+</sup> )

Tabla 5: Compuestos de Fórmula (IV)



5

Compuesto	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	R <sup>5</sup>	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm:
IV-1	H	Me	CH <sub>2</sub> OMe	6.65 (1 H, s), 5.50 (1 H, d), 4.90 (1 H, d), 4.73 (1 H, d), 3.97 (1 H, d), 3.33 (3H, s), 1.90 (3 H, s)
IV-3	H	Me	OMe	6.47 (1 H, s), 5.47 (1 H, s), 3.93 (3 H, s), 1.91 (3 H, s).
IV-5	H	Me	CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )	6.49 (1 H, s), 5.22 (1 H, s a), 3.61 (1H, s a), 2.61 (1 H, m), 1.83 (3 H, s), 1.01-0.66 (4 H, m).
IV-6	H	Me	CH <sub>2</sub> CCH	6.65 (1 H, s), 5.52 (1 H, d), 4.53 (1 H, d), 4.02 (1 H, d), 2.27 (1 H, s), 2.20 (1 H, d), 1.94 (3 H, s).
IV-7	H	Me	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	6.69 (1 H, s), 5.48 (2 H, d), 4.25 (1 H, m), 3.82 (1 H, m), 2.50 (1 H, d), 1.94 (3 H, s)
IV-8	Me	Me	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	5.25 (d, 1H), 4.18 (dd, 1H), 3.71-3.83 (m, 1H), 3.47 (d, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.78 (t, 3H)
IV-9	H	Me	(4-F)-Ph	7.64-7.68 (m, 2H), 7.02-7.09 (m, 2H), 6.66 (m, 1H), 5.78 (m, 1H), 2.83 (d, 1H), 1.89 (m, 3H)
IV-10	H	Me	(3-F)-Ph	7.66 (dt, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.32-7.41 (m, 1H), 6.89 (td, 1H), 6.73 (t a, 1H), 5.88 (s a, 1H), 2.47-2.63 (m, 1H), 1.93 (m, 3H)
IV-11	H	Me	(2-F)-Ph	7.45 (td, 1H), 7.13-7.33 (m, 3H), 6.71 (t a, 1H), 5.85 (d a, 1H), 2.52 (d a, 1H), 1.98 (t a, 3H)

IV-12	H	Me	(3,5-F)-Ph	7.38-7.46 (m, 2H), 6.69-6.73 (m, 1H), 6.59 (tt, 1H), 5.77 (s a, 1H), 3.10 (s a, 1H), 1.86 (t a, 3H)
IV-13	H	Me	(2,6-F)-Ph	7.32 (m, 1H), 7.00 (t, 2H), 6.76 (m, 1H), 5.70 (s a, 1H), 2.33 (s a, 1H), 1.99 (s a, 3H)
IV-14	H	Me	(3,5-CF <sub>3</sub> )-Ph	8.29 (s a, 2H), 7.61 (s a, 1H), 6.75 (m, 1H), 5.89 (d a, 1H), 3.45 (d a, 1H), 1.81 (s a, 3H)
IV-15	Me	Me	-(3-tienilo)	7.52 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.27 (dd, 1H), 5.46 (d, 1H), 3.11 (d, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.60 (s, 3H)
IV-16	Me	Me	1-pirimidino	1.92 (m, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 5.70 (s, 1 H), 8.97 (s, 1 H), 9.24 (s, 2 H).

## EJEMPLOS BIOLÓGICOS

### A. Germinación de semillas de *Orobanche*

5 Se evaluó el efecto de los compuestos de Fórmula (I) sobre la germinación de semillas de *Orobanche cumana* Wallr. en papel de filtro de fibra de vidrio (GFFP) en placas de Petri. Las semillas se acondicionaron previamente con la humedad y la temperatura adecuadas para que fueran sensibles a los estimulantes químicos de la germinación específicos.

10 Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO (10 000 mg L<sup>-1</sup>) y se almacenaron a temperatura ambiente en desecadores con desecantes. Las soluciones madre se disolvieron con agua desionizada estéril hasta la concentración final adecuada para el ensayo.

15 Se recogieron semillas de *O. cumana* de raza 'F' en campos de girasoles en Manzanilla (Sevilla, España) en 2008 (lote de semillas IN153) y se almacenaron a temperatura ambiente. Para separar las semillas de los residuos orgánicos pesados, se aplicó una técnica de flotación en sacarosa modificada como la descrita por Hartman y Tanimonure (*Plant Disease* (1991), 75, 494). Las semillas se introdujeron en un embudo de separación y se agitaron en agua. Cuando las semillas flotaron a la superficie, se retiró la fracción acuosa que contenía los residuos pesados. Las semillas se volvieron a suspender en solución de sacarosa 2.5 M (gravedad específica de 1.20) y se dejó que los residuos pesados sedimentaran durante 60 minutos. 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 minutos. Las semillas se decantaron sobre dos capas de muselina, se lavaron con agua desionizada estéril y se volvieron a suspender en agua desionizada estéril. Se esparcieron 2 mL de la suspensión de semillas, que contenía aproximadamente de 150 a 400 semillas, uniformemente sobre dos capas de disco de papel de filtro de fibra de vidrio estéril (Ø 9 mm) en placas de Petri (Ø 9 cm). Tras humedecer los discos con 3 mL de agua desionizada estéril, se sellaron las placas de Petri con parafilm. Las semillas se incubaron durante 10 días a 20 °C en la oscuridad para acondicionar las semillas. El disco superior con semillas acondicionadas se secó brevemente, se transfirió a una placa de Petri revestida con un disco de GFFP seco y se humedeció con 6 mL de la solución de ensayo adecuada. Los compuestos de Fórmula (I) se evaluaron en concentraciones de 0.01, 0.1 y 1 mg/L. El análogo de estrigolactonas GR24 (comercializado como una mezcla de isómeros) 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.

30 Las radículas de las semillas germinadas se tiñeron durante 5 minutos con colorante azul (PELIKAN #4001, Alemania) en ácido acético al 5% de acuerdo con Long *et al* (*Seed Science Research* (2008), 18, 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 réplica en imágenes digitales. Se consideró que las semillas habían germinado cuando la radícula sobresalía de la cubierta seminal.

35 Los resultados de los ensayos de germinación de las semillas de *Orobanche* se muestran en la Tabla 6.

**Tabla 6: Efecto de análogos de estrigolactonas en la germinación de semillas de *Orobanche cumana* preacondicionada con 1 mg/mL**

Compuesto	— Germinación (%)* —	
	0.1 mg/L	0.01 mg/L
lb-5	73	68
lb-7	26	46
la-7	8	34

\*N = 5 x 100 semillas; control (un 0.01% de DMSO): 0.75% de germinación

#### B. Germinación de semillas de maíz

5 Se evaluó el efecto de los compuestos de Fórmula (I) en la germinación de semillas de maíz NK Falkone en condiciones de estrés por frío de la siguiente manera.

Las semillas de maíz NK Falkone se clasificaron por tamaño utilizando 2 tamices, uno que excluía semillas muy grandes y el otro con agujeros redondos de 8-9 mm de diámetro. Las semillas retenidas por este último tamiz se utilizaron para el ensayo de germinación.

10 Las semillas de maíz se colocaron en placas de 24 pocillos (cada placa se considera una unidad experimental o réplica). Se inicia la germinación mediante la adición de 250 µL de agua destilada que contenía un 0.5% de DMSO por pocillo como un medio para solubilizar el compuesto. Se utilizaron 8 réplicas (es decir, 8 placas) para la caracterización de cada tratamiento. Se sellaron las placas utilizando una lámina de sellado (Polioléfina, n.º de art. 900320) de HJ-BIOANALYTIK. Todas las placas se colocaron horizontalmente en carritos en una cámara climatizada a 15 °C o 23 °C en total oscuridad. El experimento se realiza con un diseño totalmente aleatorio en una

15 cámara climatizada con un 75% de humedad relativa. Las láminas se agujerean, un agujero por pocillo utilizando una jeringuilla después de 72 horas para los experimentos realizados a 15 °C y después de 24 horas para los experimentos realizados a 23 °C.

20 Se controla la germinación en el tiempo tomando fotografías en diferentes momentos. El análisis de las imágenes se realiza automáticamente utilizando un macro desarrollado utilizando el software Image J. Se lleva a cabo un análisis dinámico de la germinación ajustando una curva logística a la relación entre el % de germinación y el tiempo para cada placa (parámetro T50).

25 El parámetro T50 es el tiempo necesario para que la mitad de la población de semillas germinen. Un valor negativo de T50 representa una velocidad de germinación más rápida. Se calcula la media de los parámetros T50 para las 8 réplicas y se determina el parámetro cinético para cada curva de germinación. Los datos en negrita indican diferencias en la estimulación de la germinación estadísticamente significativas entre los valores de T50 de las semillas tratadas y el control (vehículo vacío tratado) ( $P < 0.05$ ) tal como se muestra en la Tabla 7.

**Tabla 7: Efecto de análogos de estrigolactonas sobre la germinación de semillas de maíz en condiciones de estrés por frío (15 °C) con varias concentraciones.**

Compuesto	Tasa (µM) <sup>a</sup>	T50 (% frente al control) <sup>b</sup>
GR-24	0.08	0.1
	0.4	-2
	2	-0.6
	10	<b>-2.4</b>
lb-3	2	<b>-4.0</b>
	10	3.4
	50	<b>-3.8</b>
	250	<b>-5.5</b>
lb-5	2	-0.8

ES 2 695 243 T3

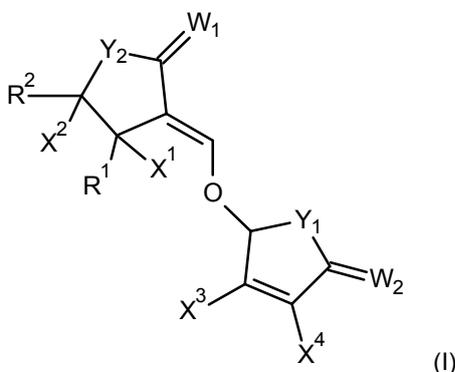
	10	<b>-4.3</b>
	50	<b>-3.9</b>
	250	<b>-5.8</b>
	0.4	-0.4
lb-2	2	-2.5
	10	<b>-6.1</b>
	50	<b>-6.2</b>
	2	1.5
lb-7	10	<b>-3.0</b>
	50	<b>-3.3</b>
	250	<b>-4.5</b>
	1	<b>-2.6</b>
lb-8	5	<b>-2.8</b>
	25	2.0
	125	<b>-2.3</b>
	0.2	1.0
lb-13	1	<b>-3.6</b>
	5	<b>-3.6</b>
	25	<b>-2.7</b>
	0.2	-0.8
lb-9	1	<b>-4.8</b>
	5	<b>-5.6</b>
	25	<b>-5.2</b>
	0.4	1.2
lb-20	2	<b>-3.1</b>
	10	<b>-3.2</b>
	50	<b>-3.1</b>

<sup>a</sup> Concentración del compuesto (l) en 250 µL de agua destilada que contiene un 0.5% de DMSO

<sup>b</sup> Control = 250 µL de agua destilada que contiene un 0.5% de DMSO

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



donde

- 5 W<sup>1</sup> y W<sup>2</sup> son cada uno independientemente O o S;
- R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; o
- 10 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos, forman un carbociclo de 3-7 miembros, saturado o insaturado, aromático o no aromático, sustituido o no sustituido; o
- R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos, forman un carbociclo de 4-7 miembros, saturado o insaturado, aromático o no aromático, sustituido o no sustituido, condensado con otro heterociclo o carbociclo de 3-7 miembros, saturado o insaturado, aromático o no aromático, sustituido o no sustituido;
- 15 X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ciano, nitro, alquilsulfinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;
- Y<sub>2</sub> es oxígeno o -(CR<sup>4</sup>R<sup>7</sup>)<sub>p</sub>(CR<sup>3</sup>R<sup>8</sup>)<sub>n</sub>N(R<sup>6</sup>)-, donde n es 0 o 1, y p es 0 o 1;
- R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; o
- 20 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, junto con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos, forman un carbociclo de 3-7 miembros, saturado o insaturado, no aromático, sustituido o no sustituido; o
- R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, junto con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos, forman un carbociclo de 4-7 miembros, saturado o insaturado, aromático o no aromático, sustituido o no sustituido, condensado con otro carbociclo de 3-7 miembros, saturado o insaturado, aromático o no aromático, sustituido o no sustituido; o
- 25 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos, forman (i) un carbociclo de 3-7 miembros, saturado o insaturado, no aromático, sustituido o no sustituido, o (ii) un carbociclo de 4-7 miembros, saturado o insaturado, aromático o no aromático, sustituido o no sustituido, condensado con otro carbociclo de 3-7 miembros, saturado o insaturado, aromático o no aromático, sustituido o no sustituido;
- 30 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ariloxi, alquilsulfinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;
- Y<sub>1</sub> es NR<sup>5</sup>;
- R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, amina, N-(alquilamina C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), N,N-di-(alquilamina C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)carbonilo sustituido o no sustituido, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)carbonilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, bencilo sustituido o no sustituido; y
- 35 X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o

X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> junto con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos forman un cicloalquilo C<sub>5</sub> o C<sub>6</sub>; o una de sus sales o *N*-óxidos agroquímicamente aceptables.

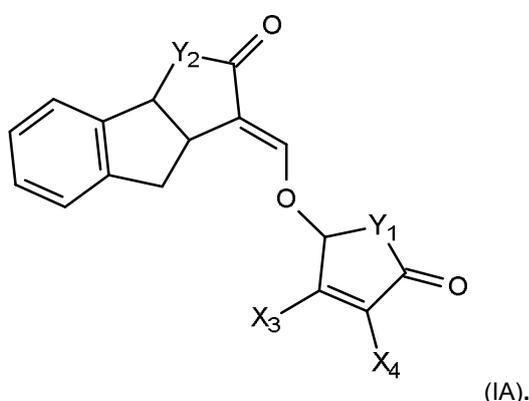
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde W<sub>1</sub> es O y W<sub>2</sub> es O.

5 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido; o

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos, forman un carbociclo de 5-6 miembros, sustituido o no sustituido, saturado o insaturado; o

10 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con los átomos de carbono a los que se encuentran unidos, forman un carbociclo de 5-6 miembros, sustituido o no sustituido, saturado o insaturado, condensado con un heterociclo o carbociclo de 5-6 miembros, insaturado, aromático o no aromático, sustituido o no sustituido adicional.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 3, que tiene la Fórmula (IA-1):



5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde Y<sub>2</sub> es -N(R<sup>6</sup>)-.

15 6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)carbonilo, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)carbonilo, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido.

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y halógeno.

20 8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fenilo sustituido o no sustituido o bencilo sustituido o no sustituido.

25 9. Una composición reguladora del crecimiento vegetal o potenciadora de la germinación de semillas, que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y un adyuvante de formulación agrícola aceptable.

10. Un método para regular el crecimiento de las plantas en un emplazamiento, donde el método comprende aplicar al emplazamiento un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una cantidad reguladora del crecimiento vegetal de una composición de acuerdo con la reivindicación 9.

30 11. Un método para potenciar la germinación de semillas que comprende aplicar a las semillas, o a un emplazamiento que contiene las semillas, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una cantidad potenciadora de la germinación de semillas de una composición de acuerdo con la reivindicación 9.

35 12. Un método para controlar las malezas que comprende aplicar al emplazamiento que contiene las semillas de las malezas un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una cantidad potenciadora de la germinación de semillas de una composición de acuerdo con la reivindicación 9, permitir que las semillas de las malezas germinen y a continuación aplicar al emplazamiento un herbicida posemergencia.

13. El uso de un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal o *N*-óxido de este, o de una composición como se define en la reivindicación 9, para potenciar la germinación de semillas y/o regular el crecimiento vegetal.