

DERIVADOS DE ÁCIDO (S)-2'-VINIL-ABSCÍSICO

CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se dirige a una nueva clase de derivados de ácido (S)-abscísico (“(S)-ABA”) y métodos para sintetizarlos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] El ácido abscísico (“ABA”) es un regulador del crecimiento vegetal natural que regula un amplio rango de procesos fisiológicos vegetales como la germinación de semillas, la elongación de plántulas, respuesta al estrés abiótico, la floración, y el desarrollo de frutos. La forma natural y más activa biológicamente de ABA es el enantiómero S (S)-ABA. En consecuencia, se han identificado diversas utilidades comerciales para (S)-ABA en horticultura y agronomía. (S)-ABA ejerce sus actividades biológicas uniéndose a los receptores de (S)-ABA y activando cascadas de transducción de señales celulares. Además, se ha demostrado que (S)-ABA tiene utilidades farmacéuticas y nutraceuticas (véase patente de los EEUU Nro. 8.536.224).

[0003] Los derivados sintéticos de ABA pueden exhibir actividades biológicas similares a (S)-ABA pero con potencia alterada (mejorada) (agonistas de ABA) o con un espectro de afinidad diferente para los múltiples receptores de ABA que (S)-ABA. Inversamente, los derivados sintéticos pueden actuar biológicamente en oposición a (S)-ABA (por ejemplo como antagonistas de ABA). Los derivados sintéticos también pueden poseer una absorción mejorada en tejidos vegetales así como también una estabilidad metabólica mejorada. Adicionalmente, los derivados sintéticos pueden tener mayor estabilidad química y medioambiental que (S)-ABA. De este modo, los derivados de ABA sintéticos pueden poseer actividades biológicas únicas y son

objeto de investigación para identificar reguladores del crecimiento vegetal novedosos.

[0004] Se han dado a conocer diversos derivados sintéticos de ABA en el dominio público. Varios grupos de investigación japoneses han sintetizado derivados de ABA con modificaciones de la cadena lateral y/o con sustituyentes en el anillo ciclohexenona por síntesis *de novo* (Y. Todoroki, *et al.*, *Phytochem.* 1995, 38, 561-568; Y. Todoroki, *et al.*, *Phytochem.* 1995, 40, 633-641; S. Nakano, *et al.*, *Biosci. Biotech. Biochem.* 1995, 59, 1699-176; Y. Todoroki, *et al.*, *Biosci. Biotech. Biochem.* 1994, 58, 707-715; Y. Todoroki, *et al.*, *Biosci. Biotech. Biochem.* 1997, 61, 2043-2045; Y. Todoroki, *et al.*, *Tetrahedron*, 1996, 52, 8081-8098). También se ha informado la síntesis de (S)-3'-halógeno-ABA, (S)-3'-azido-ABA y (S)-alquiltio-ABA a partir de (S)-ABA (Y. Todoroki, *et al.*, *Tetrahedron*, 1995, 51, 6911-6926; S. Arai, *et al.*, *Phytochem.* 1999, 52, 1185-1193; J. J. Balsevich, *et al.*, *Phytochem.* 1977, 44, 215-220; Y. Todoroki, *et al.*, *Tetrahedron*, 2000, 56, 1649-1653; Y. Todoroki, *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 11, 2381-2384). También debe mencionarse el trabajo realizado por S. R. Abrams y otros en el *Plant Biotechnology Institute* del *National Research Council* de Canadá. Usando rutas de síntesis *de novo*, se prepararon derivados de ABA con cadenas laterales modificadas o sustitución C₆' como mezclas racémicas o, en algunos casos, como estereoisómeros puros (véase patente de los EEUU Nro. 5.518.995; D. M. Priest, *et al.*, *FEBS Letters*, 2005, 579, 4454-4458). También se ha descrito una serie de derivados tetralona en la que el anillo ciclohexenona de (S)-ABA se reemplaza por un anillo tetralona bicíclico (J. M. Nyangulu, *et al.*, *Org. Biomol. Chem.* 2006, 4, 1400-1412; J. M. Nyangulu, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 1662-1664; WO2005/108345).

[0005] En la bibliografía se informa que algunos de los ejemplos de derivados de (S)-ABA sintéticos preparados tienen actividad biológica como antagonistas de ABA. Un ejemplo reciente es el trabajo informado por Takeuchi

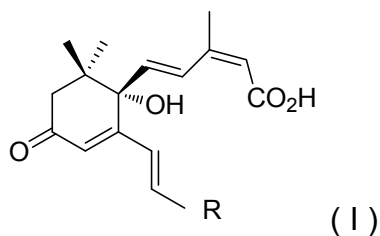
donde se preparó y evaluó una serie de derivados (S)-3'-alquilsulfanil-ABA (Takeuchi, *et al.*, *Nature Chem. Biol.* 2014, 10, 477-482).

[0006] Los derivados de ABA sintéticos informados en la bibliografía hasta el momento se encuentran limitados en alcance y típicamente se preparan por rutas de síntesis *de novo* en múltiples pasos. Las síntesis generalmente padecen de poseer bajos rendimientos totales, particularmente cuando se desea obtener los enantiómeros ópticamente puros aislados. De este modo, la síntesis de estos compuestos en grandes cantidades o su fabricación a escala comercial generalmente tiene un alto costo, limitando su aplicación comercial. Los derivados de (S)-ABA de la presente invención poseen las actividades biológicas mencionadas precedentemente y, más notablemente, pueden prepararse de manera eficiente en forma de enantiómeros aislados a partir de (S)-ABA, lo cual hasta recientemente no era realizable en grandes cantidades.

[0007] De manera acorde, existe la necesidad de derivados de (S)-ABA enantioméricamente puros que sean agonistas y/o antagonistas de (S)-ABA con actividad biológica mejorada u opuesta, respectivamente. También existe la necesidad de métodos de síntesis de derivados de (S)-ABA mejorados.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0008] En un aspecto, la invención se dirige a compuestos enantioméricos aislados de fórmula I:



donde R se selecciona entre el grupo que consiste en un anillo heterocíclico aromático monocíclico o bicíclico benceno, naftileno sustituido o no sustituido, y sales de los mismos.

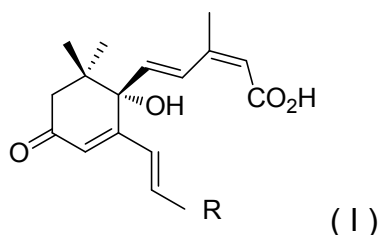
[0009] En otro aspecto, la invención se dirige a un proceso para preparar los compuestos de la presente invención.

[00010] En un aspecto adicional, la invención se dirige a métodos para regular el crecimiento vegetal que comprenden aplicar una cantidad efectiva de al menos uno de los compuestos de la presente invención a una planta que necesite regulación del crecimiento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[00011] El solicitante ha descubierto nuevos derivados de (S)-ABA que son enantioméricamente puros y métodos para sintetizar estos derivados de (S)-ABA. Los compuestos de la presente invención son derivados de (S)-ABA de síntesis relativamente simple.

[00012] En una forma de realización, la presente invención se dirige a compuestos de fórmula I enantioméricamente puros:



donde R se selecciona del grupo que consiste en benceno sustituido, benceno no sustituido, naftileno, un anillo aromático heterocíclico monocíclico y un anillo aromático heterocíclico bicíclico, y sales de los mismos.

[00013] En una forma de realización, R es benceno no sustituido.

[00014] En una forma de realización preferida, R es un benceno sustituido.

[00015] En una forma de realización más preferida, el anillo benceno puede estar mono-, di-, tri-, tetra- o penta-sustituido.

[00016] En otra forma de realización, la sustitución en el anillo benceno se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, ciano, alcoxi, nitro, sulfonilo, carbonilo, carboalcoxi y carbamoilo.

[00017] En una forma de realización preferida, la sustitución en el anillo benceno es un alquilo inferior no sustituido. En una forma de realización más preferida, el alquilo inferior no sustituido es metilo. En una forma de realización con preferencia máxima, la sustitución con metilo es 4-metilo.

[00018] En aun otra forma de realización preferida, el anillo benceno está mono-sustituido con un halógeno. En una forma de realización más preferida, el halógeno es flúor o cloro.

[00019] En otra forma de realización preferida, la sustitución con halógeno en el anillo benceno es 4-cloro.

[00020] En una forma de realización adicional, el anillo benceno está disustituido con dos sustituciones con halógeno, incluyendo difluoro-, dicloro-, y cloro-fluoro-.

[00021] En otra forma de realización preferida, las sustituciones con dihalógeno en el anillo benceno son 3-cloro-4-fluoro-.

[00022] En una forma de realización preferida alternativa, las sustituciones con dihalógeno en el anillo benceno son 3,4-difluoro.

[00023] En aun otra forma de realización, el anillo benceno está mono-sustituido con dihalometilo o trihalometilo. En una forma de realización preferida, la sustitución en el anillo benceno es trihalometilo. En una forma de realización más preferida, el trihalometilo es triclorometilo o trifluorometilo. En

una forma de realización con preferencia máxima, la sustitución en el anillo benceno es 4-trifluorometilo.

[00024] En otra forma de realización, el anillo benceno está disustituido con al menos un halógeno y al menos un dihalometilo o trihalometilo. En una forma de realización preferida, las sustituciones en el anillo benceno son un halógeno y un trihalometilo. En una forma de realización más preferida, el halógeno es fluoro y el trihalometilo es trifluorometilo. En una forma de realización con preferencia máxima el fluoro es 2-fluoro y el trifluorometilo es 3-trifluorometilo.

[00025] En otra forma de realización, R es un anillo heterocíclico aromático monocíclico o bicíclico.

[00026] En una forma de realización preferida, el anillo heterocíclico aromático se selecciona entre el grupo que consiste en piridina, furano, tiazol, y sales de los mismos.

[00027] En una forma de realización más preferida, R es un grupo piridilo. En otra forma de realización preferida, el piridilo se selecciona entre el grupo que consiste en 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo.

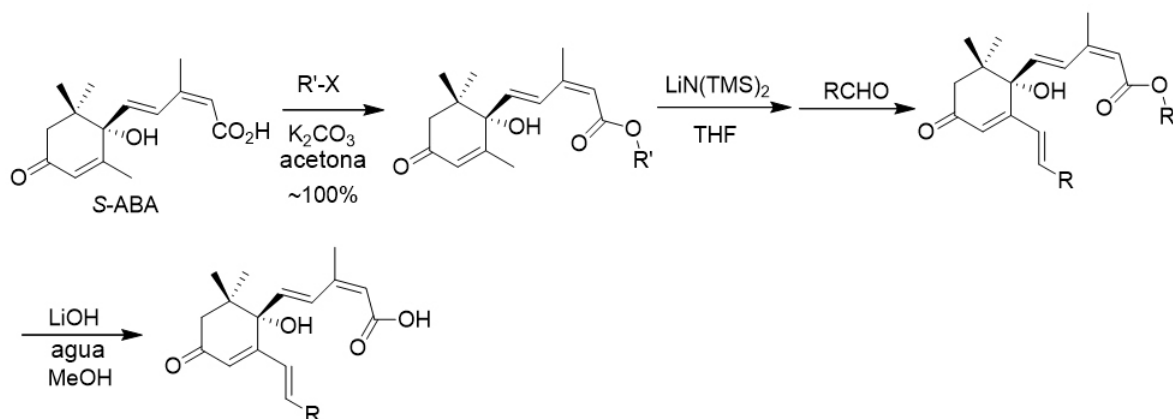
[00028] En otra forma de realización preferida, R es un grupo furilo. En otra forma de realización preferida, el grupo furilo es un grupo 2-furilo.

[00029] En aun otra forma de realización preferida, R es un grupo tiazolilo. En otra forma de realización preferida, el tiazolilo se selecciona entre el grupo que consiste en 2-tiazolilo y 3-tiazolilo.

[00030] En una forma de realización alternativa, la presente invención se dirige a un proceso para preparar los compuestos de fórmula I. Este proceso incluye (Paso a) hacer reaccionar ácido (S)-abscísico con un agente de alquilación R'X y una base en un solvente, (Paso b) tratar el compuesto resultante del Paso a con una base y un aldehído de arilo o heteroarilo en un solvente, y (Paso c) tratar el compuesto resultante del Paso b con una base,

agua y un solvente orgánico. Esta síntesis se ilustra en el Esquema I a continuación.

Esquema I:



[00031] Los agentes de alquilación adecuados para usar en el Paso a incluyen ioduro de metilo y sulfato de metilo (R' =metilo), ioduro de etilo, (R' =etilo) y bromuro de bencilo (R' =bencilo).

[00032] Las bases adecuadas para usar en el Paso a incluyen carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio.

[00033] Los solventes adecuados para usar en el Paso a incluyen acetona, *N*, *N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona y sulfóxido de dimetilo.

[00034] Las bases adecuadas para usar en el Paso b incluyen bis(trimetilsilil)amida de litio e hidruro de sodio.

[00035] Los solventes adecuados para usar en el Paso a incluyen tetrahidrofurano y *N*, *N*-dimetilformamida.

[00036] Las bases adecuadas para usar en el Paso c incluyen hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio.

[00037] Los solventes orgánicos adecuados para usar en el Paso c incluyen metanol, etanol e isopropanol.

[00038] En otra forma de realización, la presente invención se dirige a métodos para regular el crecimiento vegetal que comprenden aplicar una cantidad efectiva de al menos uno de los compuestos de la presente invención a una planta que necesite regulación del crecimiento.

[00039] Los compuestos de la presente invención tienen un amplio rango de utilidades, incluyendo la promoción de la germinación en especies vegetales con una elevada latencia de semillas, la promoción y sincronización de la brotación en especies de plantas perennes leñosas, la promoción del crecimiento vegetal, la promoción de la tolerancia al estrés vegetal por calor, y la inhibición del amarilleo de hojas, la caída de flores y la caída de hojas en especies de plantas ornamentales. Adicionalmente, estos compuestos pueden tener utilidad en las áreas nutracéutica y farmacéutica.

[00040] Las formas de realización descritas son simplemente ejemplos de formas de realización de los conceptos de la invención descritos en la presente y no deben considerarse como limitantes, salvo que las reivindicaciones establezcan expresamente lo contrario.

Definición de los términos

[00041] Como se lo utiliza en la presente, “vinilo” hace referencia al grupo funcional $-\text{CH}=\text{CH}_2$, que es una molécula de etileno ($\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$) sin un átomo de hidrógeno.

[00042] Como se lo utiliza en la presente, “alquenilo” hace referencia al grupo funcional $-\text{CR}'=\text{CR}''\text{R}'''$, que es una molécula de etileno sustituido ($\text{R}'\text{HC}=\text{CR}''\text{R}'''$) sin un átomo de hidrógeno.

[00043] Como se lo utiliza en la presente, “alquilo” hace referencia a un radical alcano saturado de cadena lineal o ramificada (por ejemplo un grupo al que le falta uno de los átomos de hidrógeno que sería necesario en una molécula estables) que contiene al menos un carbono ($-\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$). Los ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, butilo, *sec*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, y dodecilo. Como se lo utiliza en la presente, “alquilo inferior” hace referencia a un alquilo con 6 carbonos o menos.

[00044] Como se lo utiliza en la presente, “alquilo sustituido” hace referencia a un radical alcano de cadena lineal o ramificada que contiene al menos un carbono y donde se ha reemplazado uno de los hidrógenos de la estructura central. Los ejemplos de alquilo sustituido incluyen hidroximetilo ($-\text{CH}_2\text{OH}$), hidroxibutilo ($-\text{C}_4\text{H}_8\text{-OH}$), trifluorometilo ($-\text{CF}_3$), pentafluoroetilo ($-\text{CF}_2\text{CF}_3$).

[00045] Como se lo utiliza en la presente, “compuesto sustituido” hace referencia a un compuesto donde uno o más átomos de hidrógeno de una estructura central se han reemplazado por un grupo funcional como por ejemplo alquilo, hidroxilo, o halógeno.

[00046] Como se lo utiliza en la presente, “anillo benceno sustituido” hace referencia a un anillo benceno donde uno o más átomos de hidrógeno de una

estructura central se han reemplazado por un grupo funcional, como por ejemplo un alquilo o un halógeno.

[00047] Como se lo utiliza en la presente, “piridina” hace referencia a un compuesto heterocíclico aromático de seis miembros con la fórmula química C_5H_5N . Es estructuralmente similar a benceno se reemplaza un grupo metino ($=CH-$) por un átomo de nitrógeno.

[00048] Como se lo utiliza en la presente, “furano” hace referencia a un compuesto heterocíclico aromático de cinco miembros con la fórmula química C_4H_4O .

[00049] Como se lo utiliza en la presente, “tiazol” hace referencia a un compuesto heterocíclico aromático de cinco miembros que contiene un azufre y un átomo de nitrógeno.

[00050] Como se lo utiliza en la presente, “ciano” hace referencia a un radical con la fórmula $-C\equiv N$.

[00051] Como se lo utiliza en la presente, “halo-” hace referencia a fluoro-, cloro-, bromo- o iodo-. Las formas de realización de la presente invención incluyen di- y trihalógenos.

[00052] Como se lo utiliza en la presente, “dihalometilo” hace referencia a un grupo funcional donde dos halógenos reemplazan los hidrógenos de metilo. Por ejemplo, $-CHF_2$.

[00053] Como se lo utiliza en la presente, “trihalometilo” hace referencia a un grupo funcional donde tres halógenos reemplazan los hidrógenos de metilo. Por ejemplo, $-CF_3$.

[00054] Como se lo utiliza en la presente, “enantioméricamente puros” y “(S)” hacen referencia a la presencia de un enantiómero aislado de ABA con una pureza enantiomérica relativa de mayor a 95%.

[00055] Como se lo utiliza en la presente, “racémico” o “(±)” hacen referencia a una mezcla relativamente equitativa de enantiómeros R/S.

[00056] Como se lo utiliza en la presente “sales” hace referencia a aquellas sales que retienen la efectividad y propiedades biológicas de los compuestos principales y que no son dañinas biológicamente o de otra manera a las dosis administradas. Las sales de los compuestos de la presente invención pueden prepararse a partir de ácidos o bases inorgánicos u orgánicos, como por ejemplo sales de Na⁺ o K⁺ derivadas por neutralización de un grupo ácido carboxílico ABA con hidróxido de sodio o hidróxido de potasio o sales R₁R₂R₃R₄N⁺ preparadas por neutralización con una amina. Las sales de amina incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, la sal de amonio preparada por neutralización con hidróxido de amonio o la sal de trietilamonio preparada por neutralización con trietilamina.

[00057] Como se los utiliza en la presente, todos los valores numéricos referentes a cantidades, porcentajes en peso y similares se definen como “aproximadamente” cada valor particular, es decir, más o menos 10% (± 10%). Por ejemplo, la frase “al menos 5% en peso” debe comprenderse como “al menos entre 4,5% y 5,5% en peso.” Por lo tanto, las cantidades dentro de un margen de 10% de los valores mencionados están comprendidas dentro del alcance de las reivindicaciones.

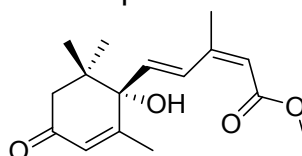
[00058] Los artículos “un,” “una,” “el” y “la” incluyen el plural así como también el singular, salvo que el contexto indique claramente lo contrario.

[00059] Los siguientes ejemplos se proveen con el fin de ilustrar la presente invención y para indicar a los especialistas en la materia cómo se utilizan las formulaciones de la invención. No deben considerarse como limitación alguna.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

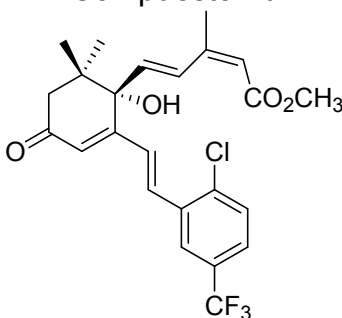
Compuesto 1a



(2Z,4E)- 5-((S)-1-hidroxi-2,6,6-trimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoato de metilo

[00060] Una solución de (S)-ABA (53 g, 0,2 mol) en acetona (800 ml) se enfrió con un baño de hielo. Se agregó carbonato de cesio (98 g, 0,3 mol). La mezcla se agitó durante diez minutos, luego se agregó yoduro de metilo (24,8 ml, 56,5 g, 0,4 mol). Luego de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se concentró hasta ~300 ml y se agregó agua (500 ml). La mezcla resultante luego se extrajo con acetato de etilo (3x200 ml). La solución orgánica resultante se lavó dos veces con solución acuosa saturada de sulfito de sodio, se secó (MgSO_4) y se filtró. La evaporación del material filtrado dio el compuesto del título como un sólido blanco opaco (56 g).

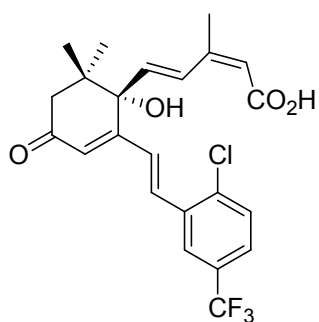
Compuesto 1b



(2Z,4E)- 5-((S)-2-((E)-2-cloro-5-(trifluorometil)estiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoato de metilo

[00061] Una solución del Compuesto 1a (0,56 g, 2,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (THF, 10 mL) se enfrió a 0°C con un baño de hielo bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó hexametildisilazano de litio (1,0 M solución en THF, 3,0 mL) por goteo por medio de una jeringa a lo largo de 10 minutos. La solución resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos y se retiró el baño de hielo. Luego se agregó una solución de 2-cloro-5-trifluorometilbenzaldehído (2,08 g, 10 mmol) en THF anhidro (4 mL) por medio de una jeringa a lo largo de 5 minutos. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción luego se detuvo con agua (20 mL) y se acidificó hasta ~pH 2,0 con HCl acuoso 1,0 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x20 mL). La solución orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y hexano para dar el producto deseado (0,384 g).

Compuesto 1

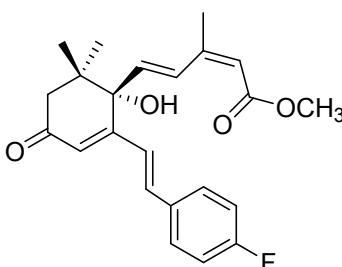


ácido (2Z,4E)-5-((S)-2-((E)-2-cloro-5-(trifluorometil)estiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico

[00062] A una solución del Compuesto 1b (0,38 g, 0,82 mmol) en metanol (15 mL) y agua (2 mL) se agregó hidróxido de litio monohidratado (0,4 g, 10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se evaporó para eliminar la mayor parte del metanol. Se agregó agua (10 ml). La mezcla resultante se enfrió con un baño de hielo y se acidificó con HCl acuoso 6 N hasta pH 2-3, para dar un precipitado blanco. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). La solución orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo y hexano que contenía 1% de ácido acético. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (0,278 g). ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,91 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,77 (s, 1H), 2,58 (d, 1H), 2,38 (d, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,09 (s, 3H). MS (ESI⁻): m/e=453. Los experimentos RMN bidimensionales (COSY, NOESY, HSQC y HMBC) confirmaron la estructura.

Ejemplo 2

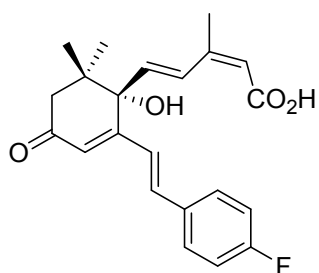
Compuesto 2a



(2Z,4E)- 5-((S)-2-((E)-4-fluoroestiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoato de metilo

[00063] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1b, utilizando 4-fluorobenzaldehído en lugar de 2-cloro-5-trifluorometilbenzaldehído.

Compuesto 2

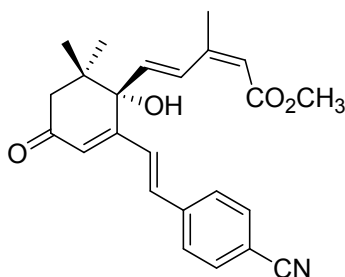


ácido (2Z,4E)-5-((S)-2-((E)-4-fluoroestiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico

[00064] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1, utilizando el Compuesto 2a en lugar del Compuesto 1b. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,92 (d, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,03 (m, 2H), 6,77 (d, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,77 (s, 1H), 2,56 (d, 1H), 2,36 (d, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,07 (s, 3H). MS (ESI-): $m/e=369$. Los experimentos RMN bidimensionales (COSY, NOESY, HSQC y HMBC) confirmaron la estructura.

Ejemplo 3

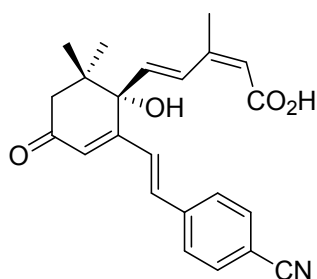
Compuesto 3a



(2Z,4E)- 5-((S)-2-((E)-4-cianoestiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoato de metilo

[00065] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1b, utilizando 4-cianobenzaldehído en lugar de 2-cloro-5-trifluorometilbenzaldehído.

Compuesto 3



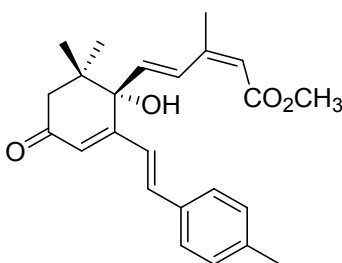
ácido (2Z,4E)-5-((S)-2-((E)-4-cianoestiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico

[00066] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1, utilizando el Compuesto 3a en lugar del Compuesto 1b. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,91 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,19

(d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,79 (s, 1H), 2,59 (d, 1H), 2,38 (d, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,09 (s, 3H). MS (ESI-): $m/e=376$. Los experimentos RMN bidimensionales (COSY, NOESY, HSQC y HMBC) confirmaron la estructura.

Ejemplo 4

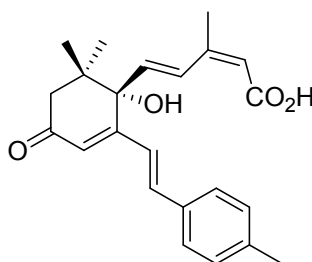
Compuesto 4a



(2Z,4E)- 5-((S)-1-hidroxi-6,6-dimetil-2-((E)-4-metilestilril)-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoato de metilo

[00067] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1b, utilizando 4-metilbenzaldehído en lugar de 2-cloro-5-trifluorometilbenzaldehído.

Compuesto 4

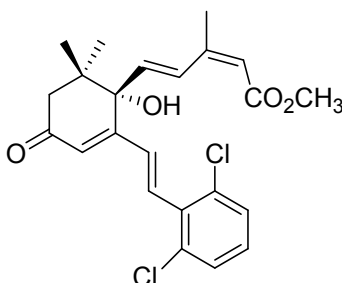


ácido (2Z,4E)-5-((S)-1-hidroxi-6,6-dimetil-2-((E)-4-metilestiril)-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico

[00068] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1, utilizando el Compuesto 4a en lugar del Compuesto 1b. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,92 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,18-7,11 (m, 4H), 6,80 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,76 (s, 1H), 2,55 (d, 1H), 2,32 (d, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,06 (s, 3H). MS (ESI $^-$): m/e=365. Los experimentos RMN bidimensionales (COSY, NOESY, HSQC y HMBC) confirmaron la estructura.

Ejemplo 5

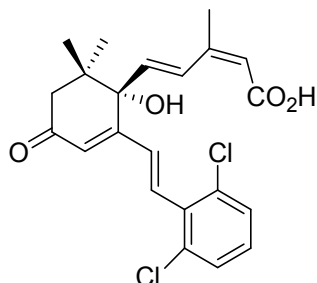
Compuesto 5a



(2Z,4E)- 5-((S)-2-((E)-2,6-dicloroestiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoato de metilo

[00069] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1b, utilizando 2,6-diclorobenzaldehído en lugar de 2-cloro-5-trifluorometilbenzaldehído.

Compuesto 5

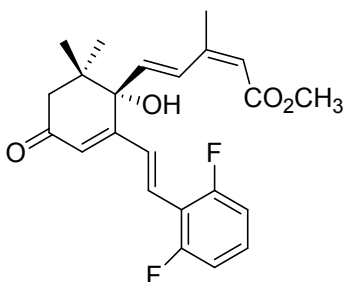


ácido (2Z,4E)-5-((S)-2-((E)-2,6-dicloroestiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico

[00070] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1, utilizando el Compuesto 5a en lugar del Compuesto 1b. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,91 (d, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,75 (s, 1H), 2,56 (d, 1H), 2,41 (d, 1H), 2,06 (d, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,08 (s, 3H). MS (ESI $^-$): m/e=419. Los experimentos RMN bidimensionales (COSY, NOESY, HSQC y HMBC) confirmaron la estructura.

Ejemplo 6

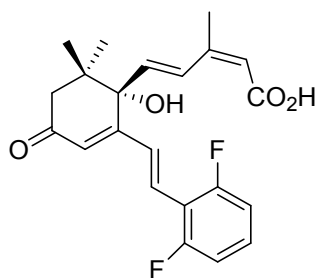
Compuesto 6a



(2Z,4E)- 5-((S)-2-((E)-2,6-difluoroestiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoato de metilo

[00071] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1b, utilizando 2,6-difluorobenzaldehído en lugar de 2-cloro-5-trifluorometilbenzaldehído.

Compuesto 6

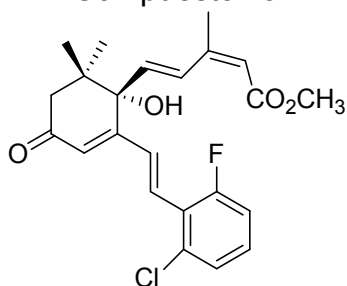


ácido (2Z,4E)-5-((S)-2-((E)-2,6-difluoroestiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico

[00072] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1, utilizando el Compuesto 6a en lugar del Compuesto 1b. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,90 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,21-7,15 (m, 2H), 6,85 (t, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,75 (s, 1H), 2,56 (d, 1H), 2,39 (d, 1H), 2,06 (d, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,07 (s, 3H). MS (ESI $^-$): m/e=387. Los experimentos RMN bidimensionales (COSY, NOESY, HSQC y HMBC) confirmaron la estructura.

Ejemplo 7

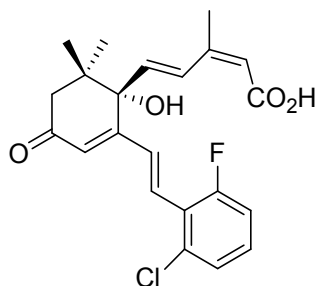
Compuesto 7a



(2Z,4E)- 5-((S)-2-((E)-2-cloro-6-fluoroestiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoato de metilo

[00073] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1b, utilizando 2-cloro-6-fluorobenzaldehído en lugar de 2-cloro-5-trifluorometilbenzaldehído.

Compuesto 7

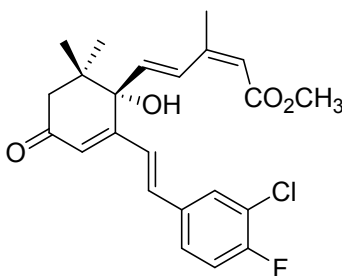


ácido (2Z,4E)-5-((S)-2-((E)-2-cloro-6-fluoroestiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico

[00074] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1, utilizando el Compuesto 7a en lugar del Compuesto 1b. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,92 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,20-7,11 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,00-6,90 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,28 (d, 1H), 5,76 (s, 1H), 2,57 (d, 1H), 2,40 (d, 1H), 2,06 (d, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,08 (s, 3H). MS (ESI $^-$): m/e=403. Los experimentos RMN bidimensionales (COSY, NOESY, HSQC y HMBC) confirmaron la estructura.

Ejemplo 8

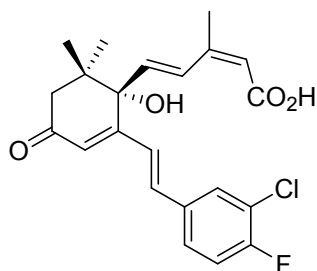
Compuesto 8a



(2Z,4E)- 5-((S)-2-((E)-3-cloro-4-fluoroestiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoato de metilo

[00075] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1b, utilizando 3-cloro-4-fluorobenzaldehído en lugar de 2-cloro-5-trifluorometilbenzaldehído.

Compuesto 8

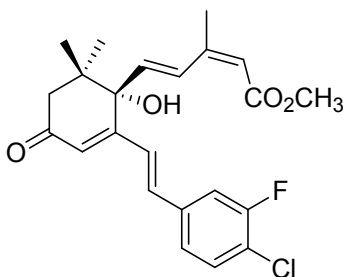


ácido (2Z,4E)-5-((S)-2-((E)-3-cloro-4-fluorostiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico

[00076] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1, utilizando el Compuesto 8a en lugar del Compuesto 1b. ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 12,11 (br s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,30 (d, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 2,58 (d, 1H), 2,14 (d, 1H), 1,96 (d, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H). MS (ESI-): $m/e=403$. Los experimentos RMN bidimensionales (COSY, NOESY, HSQC y HMBC) confirmaron la estructura.

Ejemplo 9

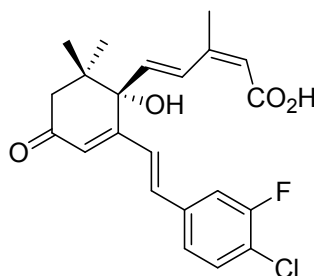
Compuesto 9a



(2Z,4E)- 5-((S)-2-((E)-4-cloro-3-fluoroestiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoato de metilo

[00077] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1b, utilizando 4-cloro-3-fluorobenzaldehído en lugar de 2-cloro-5-trifluorometilbenzaldehído.

Compuesto 9

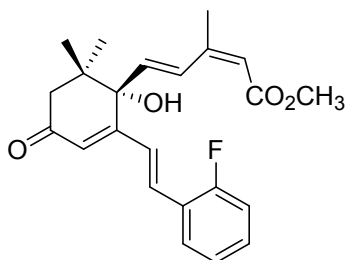


ácido (2Z,4E)-5-((S)-2-((E)-4-cloro-3-fluoroestiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico

[00078] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1, utilizando el Compuesto 9a en lugar del Compuesto 1b. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 12,1 (br s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,32 (d, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 2,60 (d, 1H), 2,16 (d, 1H), 1,98 (d, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,97 (s, 3H). MS (ESI): $m/e=403$. Los experimentos RMN bidimensionales (COSY, NOESY, HSQC y HMBC) confirmaron la estructura.

Ejemplo 10

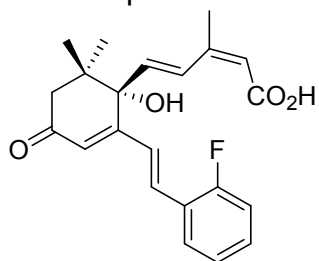
Compuesto 10a



(2Z,4E)- 5-((S)-2-((E)-2-fluoroestiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoato de metilo

[00079] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1b, utilizando 2-fluorobenzaldehído en lugar de 2-cloro-5-trifluorometilbenzaldehído.

Compuesto 10

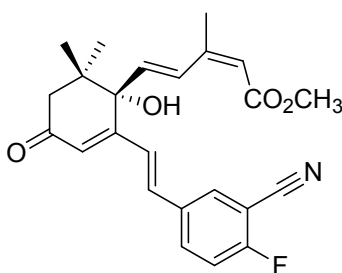


ácido (2Z,4E)-5-((S)-2-((E)-2-fluoroestiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico

[00080] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1, utilizando el Compuesto 10a en lugar del Compuesto 1b. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,91 (d, 1H), 7,52 (dt, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,26-7,19 (m, 1H), 7,08 (dt, 1H), 7,01 (ddd, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,76 (s, 1H), 2,58 (d, 1H), 2,37 (d, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,06 (d, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,08 (s, 3H). MS (ESI-): $m/e=369$. Los experimentos RMN bidimensionales (COSY, NOESY, HSQC y HMBC) confirmaron la estructura.

Ejemplo 11

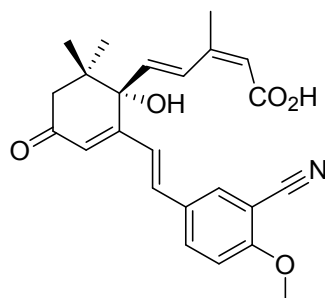
Compuesto 11a



(2Z,4E)- 5-((S)-2-((E)-3-ciano-4-metoxiestiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoato de metilo

[00081] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1b, utilizando 2-fluoro-5-formilbenzonitrilo en lugar de 2-cloro-5-trifluorometilbenzaldehído.

Compuesto 11

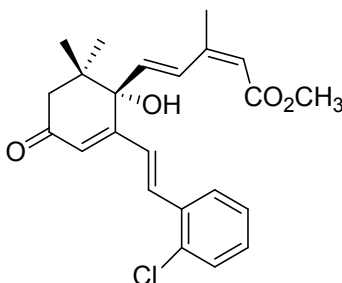


ácido (2Z,4E)-5-((S)-2-((E)-3-ciano-4-metoxiestiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico

[00082] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1, utilizando el Compuesto 11a en lugar del Compuesto 1b. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,90 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,77 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,58 (d, 1H), 2,35 (d, 1H), 2,07 (d, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,09 (s, 3H). MS (ESI⁻): m/e=406. Los experimentos RMN bidimensionales (COSY, NOESY, HSQC y HMBC) confirmaron la estructura.

Ejemplo 12

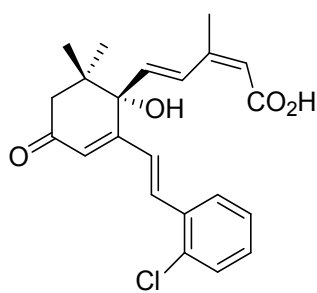
Compuesto 12a



(2Z,4E)- 5-((S)-2-((E)-2-cloroestiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoato de metilo

[00083] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1b, utilizando 2-clorobenzaldehído en lugar de 2-cloro-5-trifluorometilbenzaldehído.

Compuesto 12

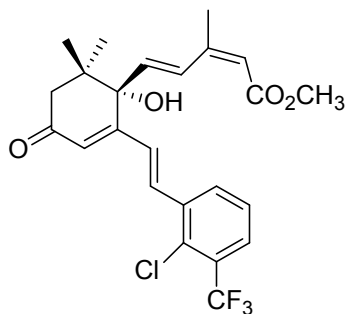


ácido (2Z,4E)-5-((S)-2-((E)-2-cloroestiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico

[00084] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1, utilizando el Compuesto 12a en lugar del Compuesto 1b. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,92 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,76 (s, 1H), 2,58 (d, 1H), 2,38 (d, 1H), 2,06 (d, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,07 (s, 3H). MS (ESI-): $m/e=385$. Los experimentos RMN bidimensionales (COSY, NOESY, HSQC y HMBC) confirmaron la estructura.

Ejemplo 13

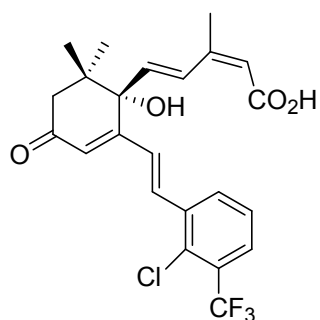
Compuesto 13a



(2Z,4E)- 5-((S)-2-((E)-2-cloro-3-(trifluorometil)estiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoato de metilo

[00085] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1b, utilizando 2-cloro-3-(trifluorometil)benzaldehído en lugar de 2-cloro-5-trifluorometil-benzaldehído.

Compuesto 13

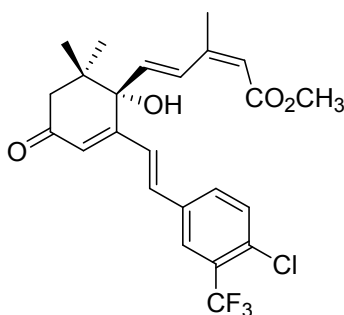


ácido (2Z,4E)-5-((S)-2-((E)-2-cloro-3-(trifluorometil)estiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico

[00086] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1, utilizando el Compuesto 13a en lugar del Compuesto 1b. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,91 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,31 (t, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,77 (s, 1H), 2,59 (d, 1H), 2,38 (d, 1H), 2,07 (d, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,09 (s, 3H). MS (ESI-): $m/e=453$. Los experimentos RMN bidimensionales (COSY, NOESY, HSQC y HMBC) confirmaron la estructura.

Ejemplo 14

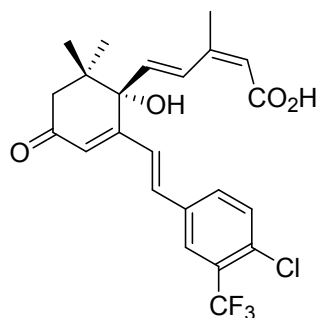
Compuesto 14a



(2Z,4E)- 5-((S)-2-((E)-4-cloro-3-(trifluorometil)estiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoato de metilo

[00087] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1b, utilizando 4-cloro-3-(trifluorometil)benzaldehído en lugar de 2-cloro-5-trifluorometil-benzaldehído.

Compuesto 14

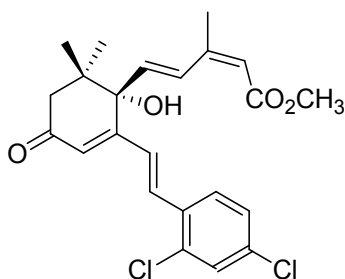


ácido (2Z,4E)-5-((S)-2-((E)-4-cloro-3-(trifluorometil)estiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico

[00088] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1, utilizando el Compuesto 14a en lugar del Compuesto 1b. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,89 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,77 (s, 1H), 2,57 (d, 1H), 2,36 (d, 1H), 2,07 (d, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,09 (s, 3H). MS (ESI⁻): m/e=453. Los experimentos RMN bidimensionales (COSY, NOESY, HSQC y HMBC) confirmaron la estructura.

Ejemplo 15

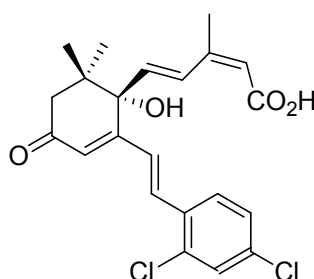
Compuesto 15a



(2Z,4E)- 5-((S)-2-((E)-2,4-dicloroestiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoato de metilo

[00089] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1b, utilizando 2,4-diclorobenzaldehído en lugar de 2-cloro-5-trifluorometilbenzaldehído.

Compuesto 15

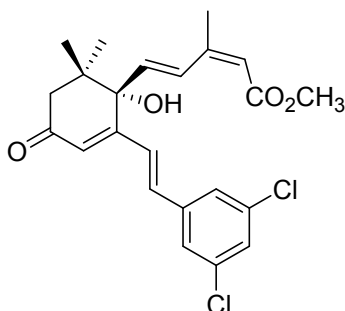


ácido (2Z,4E)-5-((S)-2-((E)-2,4-dicloroestiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico

[00090] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1, utilizando el Compuesto 15a en lugar del Compuesto 1b. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,91 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,77 (s, 1H), 2,58 (d, 1H), 2,37 (d, 1H), 2,07 (d, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,08 (s, 3H). MS (ESI-): $m/e=419$. Los experimentos RMN bidimensionales (COSY, NOESY, HSQC y HMBC) confirmaron la estructura.

Ejemplo 16

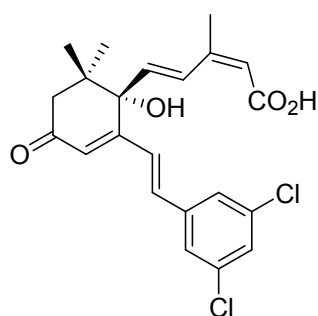
Compuesto 16a



(2Z,4E)- 5-((S)-2-((E)-3,5-dicloroestiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoato de metilo

[00091] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1b, utilizando 3,5-diclorobenzaldehído en lugar de 2-cloro-5-trifluorometilbenzaldehído.

Compuesto 16

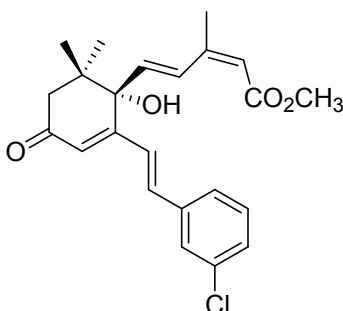


ácido (2Z,4E)-5-((S)-2-((E)-3,5-dicloroestiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico

[00092] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1, utilizando el Compuesto 16a en lugar del Compuesto 1b. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,88 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,23 (d, 1H), 5,77 (s, 1H), 2,57 (d, 1H), 2,35 (d, 1H), 2,06 (d, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,08 (s, 3H). MS (ESI $^-$): m/e=419. Los experimentos RMN bidimensionales (COSY, NOESY, HSQC y HMBC) confirmaron la estructura.

Ejemplo 17

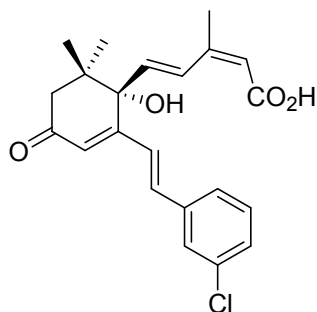
Compuesto 17a



(2Z,4E)- 5-((S)-2-((E)-3-cloroestiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoato de metilo

[00093] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1b, utilizando 3-clorobenzaldehído en lugar de 2-cloro-5-trifluorometilbenzaldehído.

Compuesto 17

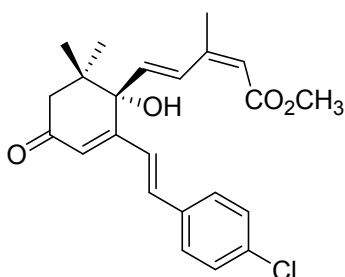


ácido (2Z,4E)-5-((S)-2-((E)-3-cloroestiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico

[00094] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1, utilizando el Compuesto 17a en lugar del Compuesto 1b. ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 7,80 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,49 (dt, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,38-7,34 (m, 2H), 6,99 (d, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,32 (d, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 2,59 (d, 1H), 2,17 (d, 1H), 1,98 (d, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,97 (s, 3H). MS (ESI-): $m/e=385$. Los experimentos RMN bidimensionales (COSY, NOESY, HSQC y HMBC) confirmaron la estructura.

Ejemplo 18

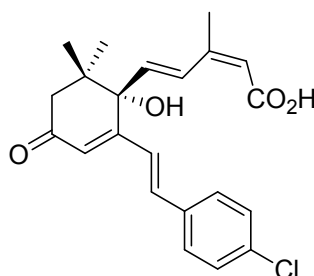
Compuesto 18a



(2Z,4E)- 5-((S)-2-((E)-4-cloroestiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoato de metilo

[00095] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1b, utilizando 4-clorobenzaldehído en lugar de 2-cloro-5-trifluorometilbenzaldehído.

Compuesto 18

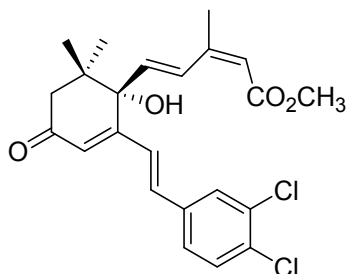


ácido (2Z,4E)-5-((S)-2-((E)-4-cloroestiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico

[00096] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1, utilizando el Compuesto 18a en lugar del Compuesto 1b. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,89 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,14 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,22 (d, 1H), 5,75 (s, 1H), 2,56 (d, 1H), 2,36 (d, 1H), 2,03 (d, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,06 (s, 3H). MS (ESI⁻): m/e=385. Los experimentos RMN bidimensionales (COSY, NOESY, HSQC y HMBC) confirmaron la estructura.

Ejemplo 19

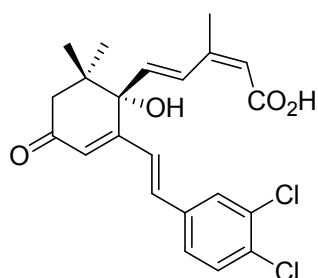
Compuesto 19a



(2Z,4E)- 5-((S)-2-((E)-3,4-dicloroestiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoato de metilo

[00097] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1b, utilizando 3,4-diclorobenzaldehído en lugar de 2-cloro-5-trifluorometilbenzaldehído.

Compuesto 19

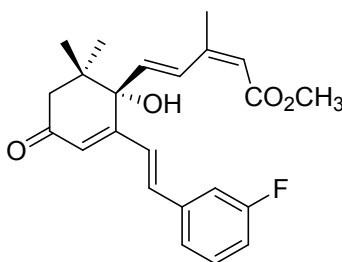


ácido (2Z,4E)-5-((S)-2-((E)-3,4-dicloroestiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico

[00098] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1, utilizando el Compuesto 19a en lugar del Compuesto 1b. ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 7,79 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,32 (d, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 2,60 (d, 1H), 2,17 (d, 1H), 1,98 (d, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,97 (s, 3H). MS (ESI-): $m/e=419$. Los experimentos RMN bidimensionales (COSY, NOESY, HSQC y HMBC) confirmaron la estructura.

Ejemplo 20

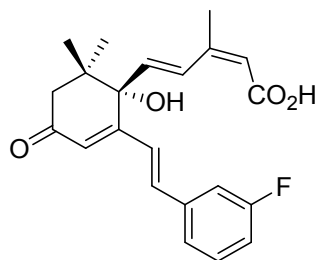
Compuesto 20a



(2Z,4E)- 5-((S)-2-((E)-3-fluorostiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoato de metilo

[00099] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1b, utilizando 3-fluorobenzaldehído en lugar de 2-cloro-5-trifluorometilbenzaldehído.

Compuesto 20

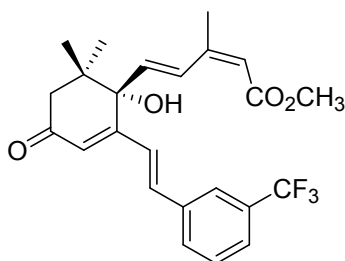


ácido (2Z,4E)-5-((S)-2-((E)-3-fluorostiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico

[000100] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1, utilizando el Compuesto 20a en lugar del Compuesto 1b. ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 12,10 (br s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,46-7,32 (m, 4H), 7,14 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,32 (d, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 2,60 (d, 1H), 2,17 (d, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,97 (s, 3H). MS (ESI-): $m/e=369$. Los experimentos RMN bidimensionales (COSY, NOESY, HSQC y HMBC) confirmaron la estructura.

Ejemplo 21

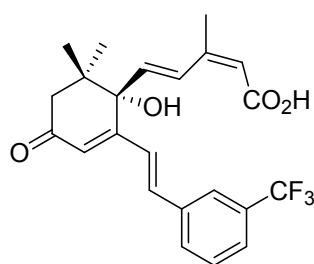
Compuesto 21a



(2Z,4E)- 5-((S)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxo-2-((E)-3-(trifluorometil)estiril)ciclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoato de metilo

[000101] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1b, utilizando 3-(trifluorometil)benzaldehído en lugar de 2-cloro-5-trifluorometilbenzaldehído.

Compuesto 21

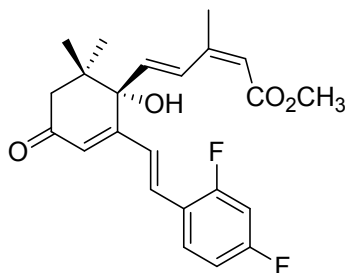


ácido (2Z,4E)-5-((S)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxo-2-((E)-3-(trifluorometil)estiril)ciclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico

[000102] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1, utilizando el Compuesto 21a en lugar del Compuesto 1b. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,90 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,76 (s, 1H), 2,58 (d, 1H), 2,36 (d, 1H), 2,06 (d, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,08 (s, 3H). MS (ESI-): m/e=419. Los experimentos RMN bidimensionales (COSY, NOESY, HSQC y HMBC) confirmaron la estructura.

Ejemplo 22

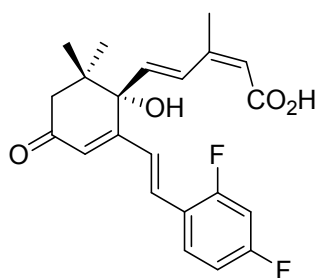
Compuesto 22a



(2Z,4E)- 5-((S)-2-((E)-2,4-difluoroestiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoato de metilo

[000103] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1b, utilizando 2,4-difluorobenzaldehído en lugar de 2-cloro-5-trifluorometilbenzaldehído.

Compuesto 22



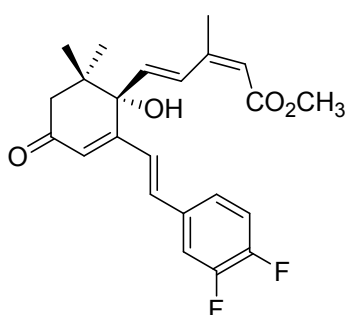
ácido (2Z,4E)-5-((S)-2-((E)-2,4-difluoroestiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico

[000104] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1, utilizando el Compuesto 22a en lugar del Compuesto 1b. ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 12,06 (br s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,71 (dt,

1H), 7,35 (d, 1H), 7,32-7,25 (m, 1H), 7,13 (dt, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,32 (d, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 2,58 (d, 1H), 2,19 (d, 1H), 1,98 (d, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,96 (s, 3H). MS (ESI-): m/e=387. Los experimentos RMN bidimensionales (COSY, NOESY, HSQC y HMBC) confirmaron la estructura.

Ejemplo 23

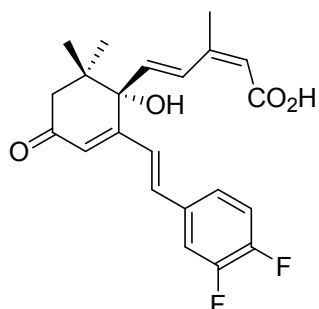
Compuesto 23a



(2Z,4E)- 5-((S)-2-((E)-3,4-difluoroestiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoato de metilo

[000105] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1b, utilizando 3,4-difluorobenzaldehído en lugar de 2-cloro-5-trifluorometilbenzaldehído.

Compuesto 23

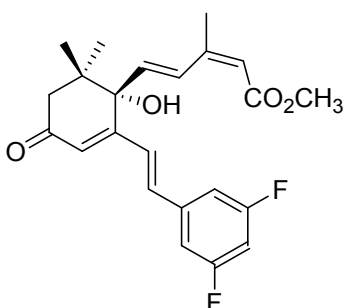


ácido (2Z,4E)-5-((S)-2-((E)-3,4-difluoroestiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico

[000106] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1, utilizando el Compuesto 23a en lugar del Compuesto 1b. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 12,10 (br s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,58 (ddd, 1H), 7,47-7,34 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 2,59 (d, 1H), 2,16 (d, 1H), 1,98 (d, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,97 (s, 3H). MS (ESI-): $m/e=387$. Los experimentos RMN bidimensionales (COSY, NOESY, HSQC y HMBC) confirmaron la estructura.

Ejemplo 24

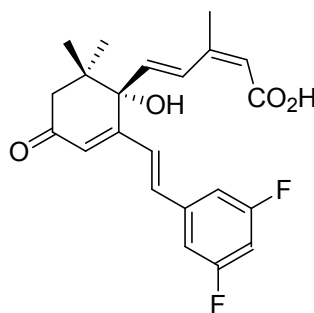
Compuesto 24a



(2Z,4E)- 5-((S)-2-((E)-3,5-difluoroestiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoato de metilo

[000107] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1b, utilizando 3,5-difluorobenzaldehído en lugar de 2-cloro-5-trifluorometilbenzaldehído.

Compuesto 24

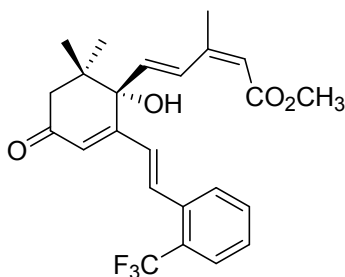


ácido (2Z,4E)-5-((S)-2-((E)-3,5-difluoroestiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico

[000108] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1, utilizando el Compuesto 24a en lugar del Compuesto 1b. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 12,13 (br s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,24 (dd, 2H), 7,16 (tt, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,32 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 2,61 (d, 1H), 2,17 (d, 1H), 1,99 (d, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,97 (s, 3H). MS (ESI-): $m/e=387$. Los experimentos RMN bidimensionales (COSY, NOESY, HSQC y HMBC) confirmaron la estructura.

Ejemplo 25

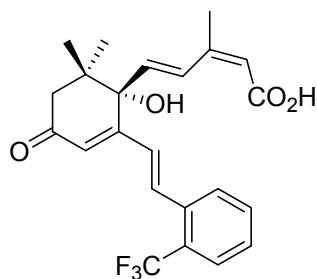
Compuesto 25a



(2Z,4E)- 5-((S)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxo-2-((E)-2-(trifluorometil)estiril)ciclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoato de metilo

[000109] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1b, utilizando 2-(trifluorometil)benzaldehído en lugar de 2-cloro-5-trifluorometilbenzaldehído.

Compuesto 25

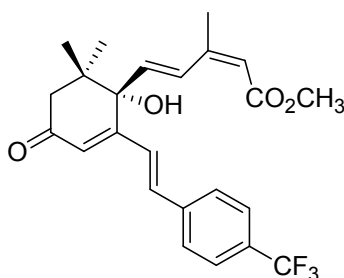


ácido (2Z,4E)-5-((S)-2-((E)-3,5-difluoroestiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico

[000110] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1, utilizando el Compuesto 25a en lugar del Compuesto 1b. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,90 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,61-7,53 (m, 2H), 7,47 (t, 1H), 7,33 (t, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,76 (s, 1H), 2,58 (d, 1H), 2,37 (d, 1H), 2,06 (d, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,08 (s, 3H). MS (ESI-): $m/e=419$. Los experimentos RMN bidimensionales (COSY, NOESY, HSQC y HMBC) confirmaron la estructura.

Ejemplo 26

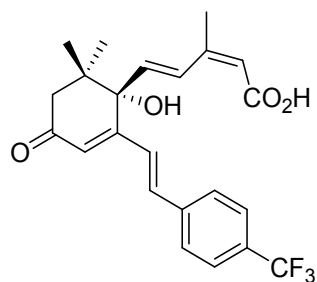
Compuesto 26a



(2Z,4E)- 5-((S)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxo-2-((E)-4-(trifluorometil)estiril)ciclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoato de metilo

[000111] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1b, utilizando 4-(trifluorometil)benzaldehído en lugar de 2-cloro-5-trifluorometilbenzaldehído.

Compuesto 26

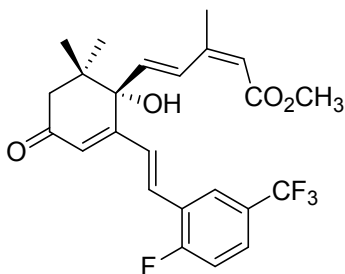


ácido (2Z,4E)-5-((S)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxo-2-((E)-4-(trifluorometil)estiril)ciclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico

[000112] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1, utilizando el Compuesto 26a en lugar del Compuesto 1b. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,93 (d, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,22 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,77 (s, 1H), 2,59 (d, 1H), 2,37 (d, 1H), 2,07 (d, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,08 (s, 3H). MS (ESI⁻): m/e=419. Los experimentos RMN bidimensionales (COSY, NOESY, HSQC y HMBC) confirmaron la estructura.

Ejemplo 27

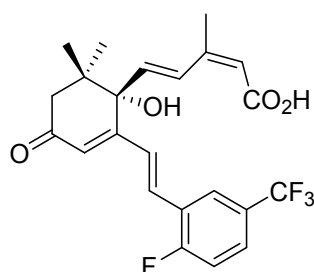
Compuesto 27a



(2Z,4E)- 5-((S)-2-((E)-2-fluoro-5-(trifluorometil)estiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoato de metilo

[000113] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1b, utilizando 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzaldehído en lugar de 2-cloro-5-trifluorometil-benzaldehído.

Compuesto 27

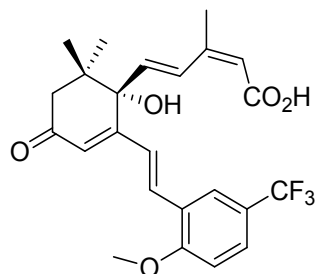


ácido (2Z,4E)-5-((S)-2-((E)-2-fluoro-5-(trifluorometil)estiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico

[000114] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1, utilizando el Compuesto 27a en lugar del Compuesto 1b. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,90 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,77 (s, 1H), 2,58 (d, 1H), 2,37 (d, 1H), 2,07 (d, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,09 (s, 3H). MS (ESI-): $m/e=327$ (fragmento + HCOO^-). Los experimentos RMN bidimensionales (COSY, NOESY, HSQC y HMBC) confirmaron la estructura.

Ejemplo 28

Compuesto 28

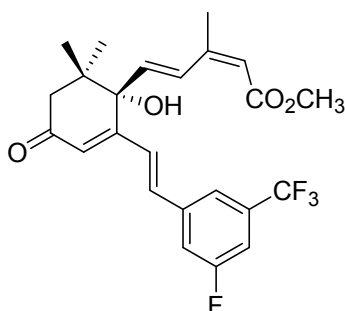


ácido (2Z,4E)-5-((S)-1-hidroxi-2-((E)-2-metoxi-5-(trifluorometil)estiril)-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico

[000115] El compuesto del título se aisló como uno de los productos de la preparación del Compuesto 27 a partir del Compuesto 27a. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,92 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,76 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,57 (d, 1H), 2,38 (d, 1H), 2,06 (d, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,08 (s, 3H). MS (ESI $^-$): m/e=449. Los experimentos RMN bidimensionales (COSY, NOESY, HSQC y HMBC) confirmaron la estructura.

Ejemplo 29

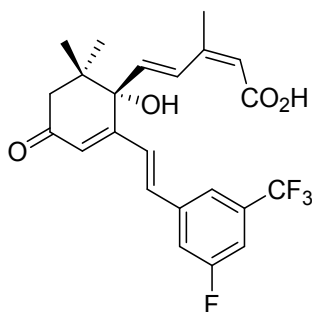
Compuesto 29a



(2Z,4E)- 5-((S)-2-((E)-3-fluoro-5-(trifluorometil)estiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoato de metilo

[000116] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1b, utilizando 3-fluoro-5-(trifluorometil)benzaldehído en lugar de 2-cloro-5-trifluorometil-benzaldehído.

Compuesto 29

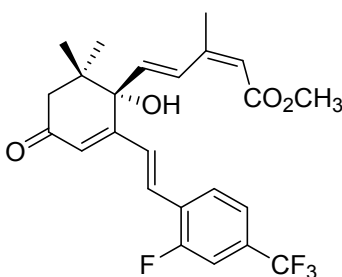


ácido (2Z,4E)-5-((S)-2-((E)-3-fluoro-5-(trifluorometil)estiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico

[000117] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1, utilizando el Compuesto 29a en lugar del Compuesto 1b. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,88 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,33 (dt, 1H), 7,20 (dt, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,24 (d, 1H), 5,77 (s, 1H), 2,57 (d, 1H), 2,36 (d, 1H), 2,06 (d, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,08 (s, 3H). MS (ESI-): $m/e=437$. Los experimentos RMN bidimensionales (COSY, NOESY, HSQC y HMBC) confirmaron la estructura.

Ejemplo 30

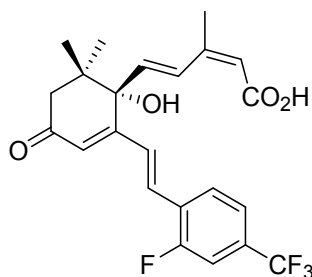
Compuesto 30a



(2Z,4E)- 5-((S)-2-((E)-2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoato de metilo

[000118] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1b, utilizando 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldehído en lugar de 2-cloro-5-trifluorometil-benzaldehído.

Compuesto 30

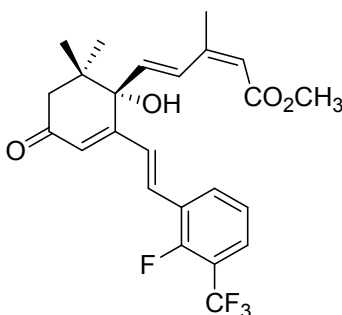


ácido (2Z,4E)-5-((S)-2-((E)-2-fluoro-4-(trifluorometil)estiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico

[000119] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1, utilizando el Compuesto 30a en lugar del Compuesto 1b. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,92 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,77 (s, 1H), 2,59 (d, 1H), 2,38 (d, 1H), 2,07 (d, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,09 (s, 3H). MS (ESI $^-$): $m/e=437$. Los experimentos RMN bidimensionales (COSY, NOESY, HSQC y HMBC) confirmaron la estructura.

Ejemplo 31

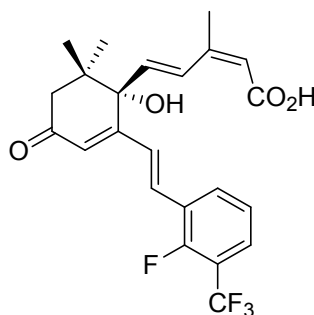
Compuesto 31a



(2Z,4E)- 5-((S)-2-((E)-2-fluoro-3-(trifluorometil)estiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoato de metilo

[000120] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1b, utilizando 2-fluoro-3-(trifluorometil)benzaldehído en lugar de 2-cloro-5-trifluorometil-benzaldehído.

Compuesto 31

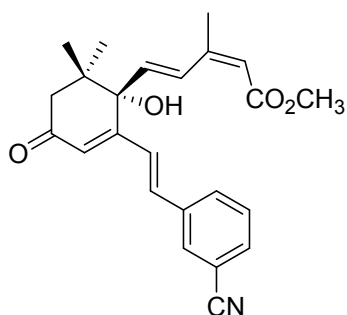


ácido (2Z,4E)-5-((S)-2-((E)-2-fluoro-3-(trifluorometil)estiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico

[000121] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1, utilizando el Compuesto 31a en lugar del Compuesto 1b. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,90 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,77 (s, 1H), 2,59 (d, 1H), 2,38 (d, 1H), 2,07 (d, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,09 (s, 3H). MS (ESI-): $m/e=437$. Los experimentos RMN bidimensionales (COSY, NOESY, HSQC y HMBC) confirmaron la estructura.

Ejemplo 32

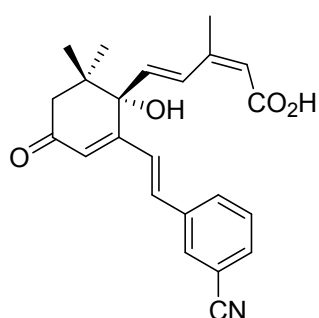
Compuesto 32a



(2Z,4E)- 5-((S)-2-((E)-3-cianoestiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoato de metilo

[000122] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1b, utilizando 3-formilbenzonitrilo en lugar de 2-cloro-5-trifluorometilbenzaldehído.

Compuesto 32

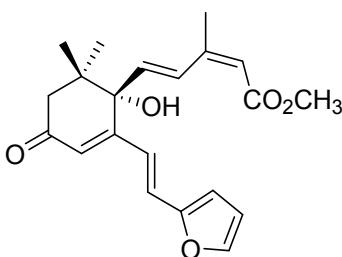


ácido (2Z,4E)-5-((S)-2-((E)-3-cianoestiril)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico

[000123] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1, utilizando el Compuesto 32a en lugar del Compuesto 1b. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,91 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,65 (dt, 1H), 7,51 (dt, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,78 (s, 1H), 2,58 (d, 1H), 2,37 (d, 1H), 2,06 (d, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,09 (s, 3H). MS (ESI-): $m/e=376$. Los experimentos RMN bidimensionales (COSY, NOESY, HSQC y HMBC) confirmaron la estructura.

Ejemplo 33

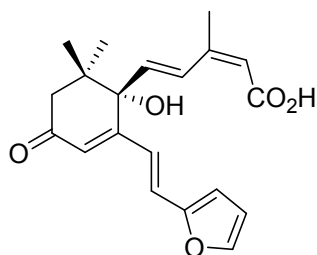
Compuesto 33a



(2Z,4E)- 5-((S)-2-((E)-2-(furan-2-il)vinil)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoato de metilo

[000124] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1b, utilizando furfural en lugar de 2-cloro-5-trifluorometilbenzaldehído.

Compuesto 33

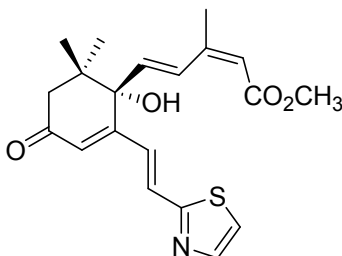


ácido (2Z,4E)-5-((S)-2-((E)-2-(furan-2-il)vinil)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxociclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico

[000125] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1, utilizando el Compuesto 33a en lugar del Compuesto 1b. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,91 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,42 (t, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,77 (s, 1H), 2,56 (d, 1H), 2,36 (d, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,08 (s, 3H). MS (ESI⁻): m/e=341. Los experimentos RMN bidimensionales (COSY, NOESY, HSQC y HMBC) confirmaron la estructura.

Ejemplo 34

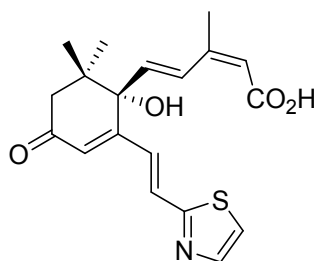
Compuesto 34a



(2Z,4E)- 5-((S)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxo-2-((E)-2-(tiazol-2-il)vinil)ciclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoato de metilo

[000126] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1b, utilizando 2-tiazolcarboxaldehído en lugar de 2-cloro-5-trifluorometilbenzaldehído.

Compuesto 34

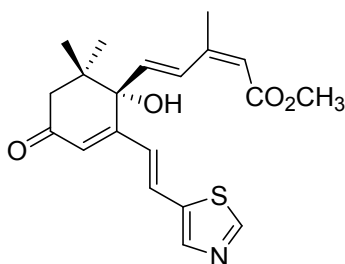


ácido (2Z,4E)-5-((S)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxo-2-((E)-2-(tiazol-2-il)vinil)ciclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico

[000127] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1, utilizando el Compuesto 34a en lugar del Compuesto 1b. ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 12,05 (br s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,32 (d, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 2,60 (d, 1H), 2,20 (d, 1H), 1,98 (d, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,97 (s, 3H). MS (ESI-): $m/e=358$. Los experimentos RMN bidimensionales (COSY, NOESY, HSQC y HMBC) confirmaron la estructura.

Ejemplo 35

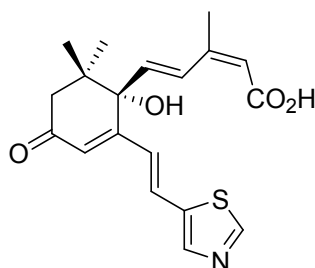
Compuesto 35a



(2Z,4E)- 5-((S)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxo-2-((E)-2-(tiazol-5-il)vinil)ciclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoato de metilo

[000128] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1b, utilizando 5-tiazolcarboxaldehído en lugar de 2-cloro-5-trifluorometilbenzaldehído.

Compuesto 35



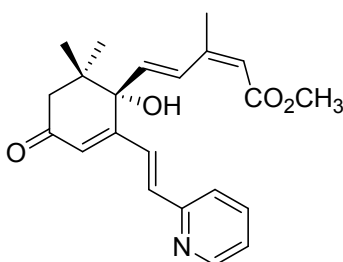
ácido (2Z,4E)-5-((S)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxo-2-((E)-2-(tiazol-5-il)vinil)ciclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico

[000129] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1, utilizando el Compuesto 35a en lugar del Compuesto 1b. ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 12,11 (br s, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,90 (s,

1H), 7,79 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,31 (d, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 2,60 (d, 1H), 2,17 (d, 1H), 1,98 (d, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,96 (s, 3H). MS (ESI-): m/e=358. Los experimentos RMN bidimensionales (COSY, NOESY, HSQC y HMBC) confirmaron la estructura.

Ejemplo 36

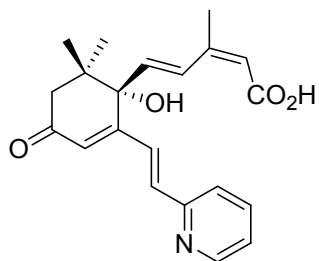
Compuesto 36a



(2Z,4E)- 5-((S)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxo-2-((E)-2-(piridin-2-il)vinil)ciclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoato de metilo

[000130] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1b, utilizando 2-piridincarboxaldehído en lugar de 2-cloro-5-trifluorometilbenzaldehído.

Compuesto 36

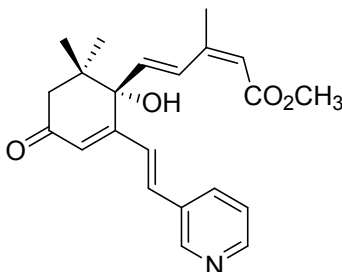


ácido (2Z,4E)-5-((S)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxo-2-((E)-2-(piridin-2-il)vinil)ciclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico

[000131] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1, utilizando el Compuesto 36a en lugar del Compuesto 1b. ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,53 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,71 (dt, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,23 (d, 1H), 5,77 (s, 1H), 2,53-2,40 (d, 1H), 2,01 (d, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,09 (s, 3H). MS (ESI-): $m/e=352$. Los experimentos RMN bidimensionales (COSY, NOESY, HSQC y HMBC) confirmaron la estructura.

Ejemplo 37

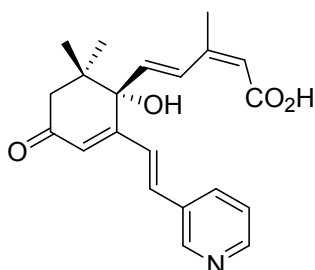
Compuesto 37a



(2Z,4E)- 5-((S)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxo-2-((E)-2-(piridin-3-il)vinil)ciclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoato de metilo

[000132] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1b, utilizando 3-piridincarboxaldehído en lugar de 2-cloro-5-trifluorometilbenzaldehído.

Compuesto 37

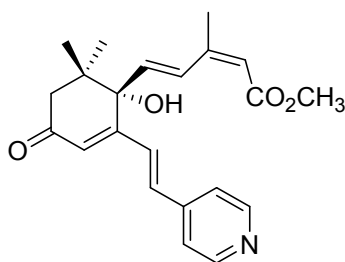


ácido (2Z,4E)-5-((S)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxo-2-((E)-2-(piridin-3-il)vinil)ciclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico

[000133] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1, utilizando el Compuesto 37a en lugar del Compuesto 1b. ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 12,09 (br s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,94 (dt, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,33 (d, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 2,60 (d, 1H), 2,17 (d, 1H), 1,98 (d, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,97 (s, 3H). MS (ESI $^-$): m/e=352. Los experimentos RMN bidimensionales (COSY, NOESY, HSQC y HMBC) confirmaron la estructura.

Ejemplo 38

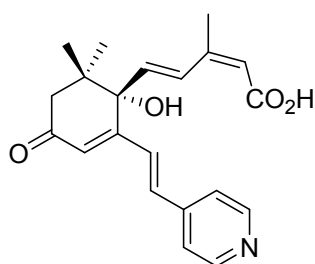
Compuesto 38a



(2Z,4E)- 5-((*S*)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxo-2-((*E*)-2-(piridin-4-il)vinil)ciclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoato de metilo

[000134] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1b, utilizando 4-piridincarboxaldehído en lugar de 2-cloro-5-trifluorometilbenzaldehído.

Compuesto 38



ácido (2Z,4E)-5-((*S*)-1-hidroxi-6,6-dimetil-4-oxo-2-((*E*)-2-(piridin-4-il)vinil)ciclohex-2-en-1-il)-3-metilpenta-2,4-dienoico

[000135] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Compuesto 1, utilizando el Compuesto 38a en lugar del

Compuesto 1b. ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 8,55 (d, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,45 (dd, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,33 (d, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,55 (br s, 1H), 2,62 (d, 1H), 2,18 (d, 1H), 1,98 (d, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,97 (s, 3H). MS (ESI-): $m/e=352$. Los experimentos RMN bidimensionales (COSY, NOESY, HSQC y HMBC) confirmaron la estructura.

Ejemplo 39

Ensayo de germinación de semillas para evaluar los Compuestos 1 a 38

[000136] Para determinar si los derivados de (S)-ABA de la presente invención son antagonistas eficaces, se realizaron ensayos de germinación con el modelo de planta *Arabidopsis thaliana*. Si se encuentra que los compuestos son antagonistas, podrían ser útiles para contrarrestar efectos laterales indeseados de (S)-ABA.

[000137] Se esterilizaron semillas de *Arabidopsis* agitando durante cinco minutos en etanol 200 proof, y luego se agitó durante cinco minutos en una solución blanqueadora 10%. Luego se lavaron las semillas cinco veces en agua estéril, destilada, desionizada y se suspendieron en Phytoagar 0,1%. Los tubos que contenían las semillas se envolvieron en papel de aluminio y se estratificaron a 4°C durante dos días.

[000138] Todos los compuestos se evaluaron a una concentración de 30 ppm en presencia o ausencia de 0,3 ppm de (S)-ABA, en placas de 24 cavidades. Para cada compuesto, se preparó una solución madre a 1000 ppm en agua destilada y desionizada que contenía 5% de DMSO. La solución madre de ensayo (15 μL) se agregó a cada cavidad, más o menos 1,5 μL de 100 ppm de (S)-ABA en 5% de DMSO. Se agregaron cantidades apropiadas de agua destilada y desionizada para igualar los volúmenes, y luego se agregaron 450 μL de medio $\frac{1}{2}$ x Murashige y Skoog que contenía 1,2% de Bactoagar en cada cavidad (la concentración final de DMSO fue 0,5%). Al solidificar el medio,

se distribuyeron 10 a 15 semillas de *Arabidopsis* estériles estratificadas en cada cavidad usando una pipeta de repetición. Las placas se sellaron con cinta quirúrgica y se colocaron en una cámara de crecimiento corriendo un ciclo diario de 12 horas de luz a 24°C y 12 horas de oscuridad a 19°C. Las placas se escanearon en los días 3 hasta 14, y se calificaron en el día 14. Los derivados de ABA (S)-2'-vinil-sustituidos se calificaron según su capacidad para promover la germinación en presencia de (S)-ABA. Los resultados se resumen a continuación en la "Tabla 1: Actividad de promoción de la germinación en semillas de *Arabidopsis* de derivados 2'-vinil-(S)-ABA."

Tabla 1: Actividad de promoción de la germinación en semillas de *Arabidopsis* de derivados 2'-vinil-(S)-ABA

Compuesto #	Calificación
(S)-ABA	—
1	++
2	+
3	++
4	+++
5	—
6	—
7	++
8	+++
9	++
10	—
11	—
12	+
13	+
14	++
15	++
16	++
17	—
18	+++
19	++
20	++

21	+
22	++
23	+++
24	++
25	++
26	+++
27	++
28	++
29	++
30	++
31	+++
32	–
33	–
34	–
35	–
36	–
37	–
38	–

Significado de los símbolos:

– : Las semillas germinaron aproximadamente al mismo tiempo que las tratadas con 0,3 ppm de (S)-ABA solamente (por ejemplo, el tratamiento con el derivado 2'-vinil-(S)-ABA no mostró un efecto medible en esta configuración de ensayo).

+ : Las semillas germinaron 1 a 4 días antes que las tratadas con 0,3 ppm de (S)-ABA solamente.

++ : Las semillas germinaron 5 a 7 días antes que las tratadas con 0,3 ppm de (S)-ABA solamente.

+++ : Las semillas germinaron 8 a 10 días antes que las tratadas con 0,3 ppm de (S)-ABA solamente.

[000139] Este ensayo biológico es indicativo de la naturaleza antagonista global de los derivados en comparación con (S)-ABA.

[000140] En este ensayo, el Solicitante descubrió inesperadamente que los Compuestos 4, 8, 18, 23, 26 y 31 son antagonistas de (S)-ABA. En base a las funciones conocidas de (S)-ABA en la fisiología vegetal, estos resultados inesperados implican que los Compuestos 4, 8, 18, 23, 26 y 31 serán eficaces en contrarrestar la acción de (S)-ABA, incluyendo los efectos fisiológicos indeseados del tratamiento con (S)-ABA.

Ejemplo 40

Ensayo de campo para interrumpir la latencia de la vid

[000141] Se realizó un ensayo de campo en parcela pequeña para evaluar el efecto de los compuestos experimentales en la interrupción de la latencia de la vid cerca de Thermal, California, EEUU en enero de 2016. La vid, 'Red Flame' sin semilla, se había podado hasta 2-4 espolones de nodo (cañas acortadas) antes del tratamiento. Se prepararon soluciones acuosas de tratamiento con un compuesto de ensayo, un agente regulador apropiado, y un tensioactivo no iónico basado en silicona 0,25% (v/v). Cada pulgar se humedeció exhaustivamente con una solución 1% (p/v), que se aplicó con un pincel de espuma. La finalización de la latencia se evaluó periódicamente examinando el desborre (inicio del crecimiento) y desarrollo de brotes consecutivo. Para este ensayo se seleccionó el Compuesto 23, uno los antagonistas de (S)-ABA más potentes como se muestra en el Ejemplo 39. Se incluyó un tratamiento control (solución acuosa con tensioactivo) y un tratamiento control positivo (el estándar comercial para desborre, cianamida de hidrógeno) en este ensayo como comparación.

Tabla 2. Efecto del Compuesto 23 en el desborre y el desarrollo de brotes de la vid.

Tratamiento	31 días post-tratamiento	48 días post-tratamiento	
	Porcentaje de	Porcentaje de	Longitud de

	yemas brotadas	yemas brotadas	brotes/pulgar (cm)*
Control	9,2	61,7	14,2
Compuesto 23, 1% (v/v)	16,7	76,7	22,2
Cianamida de hidrógeno, 1% (v/v)	21,0	58,8	25,2
*Longitud de brotes/pulgar incluye la longitud total de todos los brotes presentes en el espolón			

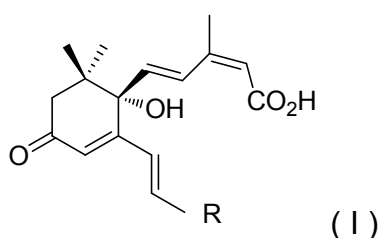
[000142] La aplicación del compuesto 23 pulgares de vid latentes aumentó significativamente la finalización de la latencia. Inesperadamente, se observó que en la evaluación a 31 días post-tratamiento, el tratamiento con el Compuesto 23 resultó en un porcentaje significativamente mayor de yemas brotadas en comparación con el control (16,7% vs. 9,2%). Además, se observó inesperadamente que en la evaluación a 48 días post-tratamiento, el tratamiento con el Compuesto 23 resultó en un mayor porcentaje de yemas brotadas que el estándar comercial y el control (76,7% vs. 58,8% y 61,7%, respectivamente). La longitud de brotes/pulgar de las yemas brotadas para la vid tratada con el Compuesto 23 resultó intermedia entre los pulgares tratados con el control y aquellos tratados con cianamida de hidrógeno. Estos resultados indican que el Compuesto 23 es activo en promover la finalización de la latencia de plantas leñosas.

[000143] De este modo, estos nuevos compuestos, como antagonistas de (S)-ABA, son eficaces para promover la germinación en especies vegetales con alta latencia de semilla y para promover y sincronizar el desborre en especies de plantas perennes leñosas. Estos antagonistas de (S)-ABA pueden poseer otras actividades biológicas agronómicamente valiosas como por ejemplo promover el crecimiento de las plantas, promover la tolerancia de las plantas al estrés por calor, e inhibir el amarilleo de hojas, la caída de flores y la caída de hojas en especies de plantas ornamentales.

DERIVADOS DE ÁCIDO (S)-2'-VINIL-ABSCÍSICO

RESUMEN

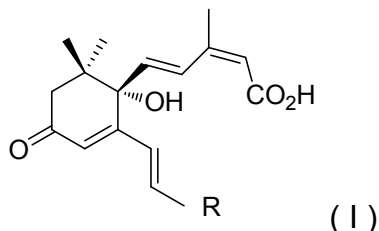
La presente invención se refiere a derivados de (S)-ABA enantioméricamente puros que sean agonistas y/o antagonistas de (S)-ABA y a un método para preparar dichos compuestos. En particular, se divulgan compuestos, CARACTERIZADOS PORQUE son de Fórmula I enantioméricamente puros:



donde R se selecciona del grupo que consiste en benceno sustituido, benceno no sustituido, naftileno, un anillo aromático heterocíclico monocíclico y un anillo aromático heterocíclico bicíclico, y sales del mismo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, CARACTERIZADO PORQUE es de la Fórmula I enantioméricamente puro:



- donde R se selecciona del grupo que consiste en benceno sustituido, benceno no sustituido, naftileno, un anillo aromático heterocíclico monocíclico y un anillo aromático heterocíclico bicíclico, y sales del mismo.
2. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE R es benceno.
 3. El compuesto de la reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE el anillo benceno está mono-, di-, tri-, tetra- o penta-sustituido.
 4. El compuesto de la reivindicación 3, CARACTERIZADO PORQUE la sustitución se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, ciano, alcoxi, nitro, sulfonilo, carbonilo, carboalcoxi y carbamoilo.
 5. El compuesto de la reivindicación 4, CARACTERIZADO PORQUE la sustitución es un alquilo inferior no sustituido.

6. El compuesto de la reivindicación 5, CARACTERIZADO PORQUE el alquilo inferior no sustituido es metilo.
7. El compuesto de la reivindicación 6, CARACTERIZADO PORQUE la sustitución con metilo es 4-metilo.
8. El compuesto de la reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE el anillo benceno está mono-sustituido con un halógeno.
9. El compuesto de la reivindicación 8, CARACTERIZADO PORQUE el halógeno se selecciona entre el grupo que consiste en flúor y cloro.
10. El compuesto de la reivindicación 9, CARACTERIZADO PORQUE la sustitución con halógeno es 4-cloro-.
11. El compuesto de la reivindicación 3, CARACTERIZADO PORQUE el anillo benceno está disustituido con dos sustituciones con halógeno.
12. El compuesto de la reivindicación 11, CARACTERIZADO PORQUE las sustituciones con dihalógeno se seleccionan entre el grupo que consiste en difluoro-, dicloro-, y cloro-fluoro-.
13. El compuesto de la reivindicación 12, CARACTERIZADO PORQUE la sustitución con dihalógeno es 3-cloro-4-fluoro-.

14. El compuesto de la reivindicación 12, CARACTERIZADO PORQUE la sustitución con dihalógeno es 3,4-difluoro-.
15. El compuesto de la reivindicación 3, CARACTERIZADO PORQUE el anillo benceno está mono-sustituido con dihalometilo o trihalometilo.
16. El compuesto de la reivindicación 15, CARACTERIZADO PORQUE la monosustitución es trihalometilo.
17. El compuesto de la reivindicación 15, CARACTERIZADO PORQUE la monosustitución es triclorometilo.
18. El compuesto de la reivindicación 15, CARACTERIZADO PORQUE la monosustitución es trifluorometilo.
19. El compuesto de la reivindicación 18, CARACTERIZADO PORQUE la sustitución con trifluorometilo es 4-trifluorometilo.
20. El compuesto de la reivindicación 3, CARACTERIZADO PORQUE el anillo benceno está disustituido con al menos un halógeno y al menos un halometilo seleccionado entre el grupo que consiste en dihalometilo y trihalometilo.
21. El compuesto de la reivindicación 20, CARACTERIZADO PORQUE la disustitución es un halógeno y un grupo trihalometilo.

22. El compuesto de la reivindicación 21, CARACTERIZADO PORQUE el halógeno es flúor y el grupo trihalometilo es trifluorometilo.
23. El compuesto de la reivindicación 22, CARACTERIZADO PORQUE la sustitución con flúor es 2-fluoro- y la sustitución con trihalometilo es 3-trifluorometilo.
24. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE R es un anillo heterocíclico aromático monocíclico o bicíclico.
25. El compuesto de la reivindicación 24, CARACTERIZADO PORQUE R es un grupo piridilo.
26. El compuesto de la reivindicación 25, CARACTERIZADO PORQUE el piridilo se selecciona entre el grupo que consiste en 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo.
27. El compuesto de la reivindicación 24, CARACTERIZADO PORQUE R es un grupo furilo.
28. El compuesto de la reivindicación 24, CARACTERIZADO PORQUE R es un grupo tiazolilo.
29. Un proceso para preparar los compuestos de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE comprende:

- a. hacer reaccionar ácido (*S*)-abscísico con un agente de alquilación y una base de carbonato en un solvente para formar un éster;
- b. tratar el compuesto resultante del Paso a con una base y un aldehído aromático o un aldehído heteroaromático en un solvente para formar una olefina a través del grupo 7'-metilo de (*S*)-ABA; y
- c. tratar el compuesto resultante del Paso b con una base en agua o una mezcla de agua y un solvente orgánico.

Señor
Director de la Dirección de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo
E. S. D.

Re.: Expediente No. **NC2017/0010018**
Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para:
“DERIVADOS DE ÁCIDO (S)-2'-VINIL-ABSCÍSICO”
Solicitantes: **VALENT BIOSCIENCES LLC**

RESPUESTA A ACCIÓN OFICIAL DE FORMA

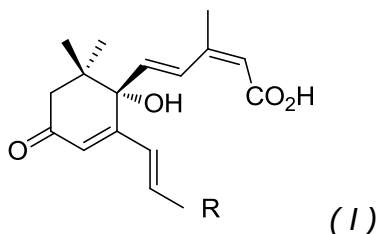
Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio No. 14736 notificado el **12 de octubre de 2017**, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Resumen

De acuerdo con las observaciones del Examinador, se modifica la descripción de la presente solicitud de la siguiente manera:

Resumen:

La presente invención se refiere a derivados de (S)-ABA enantioméricamente puros que sean agonistas y/o antagonistas de (S)-ABA y a un método para preparar dichos compuestos. En particular, se divulgan compuestos, CARACTERIZADOS PORQUE son de Fórmula I enantioméricamente puros:



donde R se selecciona del grupo que consiste en benceno sustituido, benceno no sustituido, naftileno, un anillo aromático heterocíclico monocíclico y un anillo aromático heterocíclico bicíclico, y sales del mismo.

2. Modificación a las Reivindicaciones

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 29 reivindicaciones y un nuevo capítulo descriptivo. En particular, se han realizado las siguientes modificaciones:

- Se ha eliminado la reivindicación 30.
- La reivindicación 1 se modificó de manera tal de mencionar que “*R se selecciona del grupo que consiste en benceno sustituido, benceno no sustituido, naftileno, un anillo aromático heterocíclico monocíclico y un anillo aromático heterocíclico bicíclico*”. La misma modificación se introduce en la página 4, párrafo [0012] de la memoria descriptiva. Esta modificación se realizó para corregir un error de traducción obvio y para aportar claridad a la reivindicación 1 y a la memoria descriptiva.
- Además, el Examinador objeta el uso del término “al menos”. El Solicitante respetuosamente disiente. Una persona versada en la materia entendería el alcance de las reivindicaciones modificadas, incluyendo el término “al menos”.
- El Examinador objeta la reivindicación 9 por carecer supuestamente de claridad porque “no menciona las condiciones necesarias para llevar a cabo cada una de las etapas señaladas”. Sin embargo, la reivindicación 9 se refiere a un compuesto. Se solicita que el Examinador aclare la objeción a este respecto.

3. Conclusión

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los argumentos que se presentan, es posible establecer que se cumplen los requisitos formales dispuestos en el artículo 39 de la Decisión 486 y que las reivindicaciones cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

4. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por veintinuevo (29) reivindicaciones.
- Nueva memoria descriptiva.

Señor Director,



Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. **39.779.654** de Bogotá
T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.
Calle 94A No. 7A-09 - Bogotá, D.C.
Teléfono: 7560770