

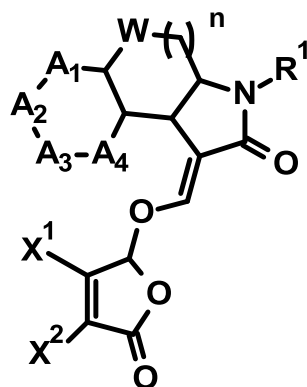
COMPUESTOS REGULADORES DEL CRECIMIENTO VEGETAL

La presente invención se refiere a derivados de estrigolactamas novedosos, a procesos para preparar estos derivados, incluidos compuestos intermedios, a semillas que comprenden estos derivados, a composiciones que regulan el crecimiento vegetal o que promueven la germinación de las semillas que comprenden estos derivados y a métodos para utilizar estos derivados con el fin de controlar el crecimiento de plantas y/o promover la germinación de las semillas.

Los derivados de estrigolactonas son fitohormonas que pueden tener propiedades relacionadas con la regulación del crecimiento vegetal y la germinación de las semillas. Estos se han descrito previamente en la bibliografía. Ciertos derivados de estrigolactamas conocidos (p. ej., remítase a los documentos WO2012/080115 y WO2016/193290), pueden tener propiedades análogas a las estrigolactonas, p. ej., regulación del crecimiento vegetal y/o promoción de la germinación de las semillas. Para que se utilicen dichos compuestos, en particular, para aplicaciones foliares o en tratamiento de semillas (por ejemplo, como componentes de recubrimiento de semillas), son importantes sus afinidades de unión con el receptor de estrigolactonas D14.

La presente invención se refiere a derivados de estrigolactamas novedosos que tienen propiedades mejoradas. Los beneficios de los compuestos de la presente invención incluyen una tolerancia mejorada al estrés abiótico, una germinación de las semillas mejorada, una mejor regulación del crecimiento de los cultivos, un rendimiento de los cultivos mejorado y/o unas propiedades físicas mejoradas tales como estabilidad química, hidrolítica, física y/o en el suelo.

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



(I)

donde

n es 0, 1 o 2;

W es CH_2 u O ;

R^1 se selecciona a partir del grupo compuesto por formilo, alquilcarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido con R^2 , cicloalquilcarbonilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ sustituido o no sustituido opcionalmente sustituido con R^2 , alcoxycarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido con R^2 , haloalquilcarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido con R^2 , arilo opcionalmente sustituido con R^2 , heteroarilo opcionalmente sustituido con R^2 , bencilo opcionalmente sustituido con R^2 y acetonitrilo;

$A_1\text{-A}_4$ se seleccionan cada uno independientemente del grupo compuesto por un enlace, CR^2 , $\text{CR}^2=\text{CR}^2$, $\text{C}(\text{R}^2)_2$, $\text{C}(\text{R}^2)_2\text{-C}(\text{R}^2)_2$, N , NR^8 , S y O , donde $A_1\text{-A}_4$ junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo de 4 a 7 miembros; y

donde cada R^2 se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por hidrógeno, halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido con R^8 , alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con R^8 , alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con R^8 , alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido con R^8 , alcoxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente

sustituido con R^8 , hidroxialquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con R^8 y haloalquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con R^8 ;

o donde dos grupos R^2 se unen para formar un anillo de 5-6 miembros;

donde cada R^8 se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_4 , alquino C_2-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 y haloalquilo C_1-C_4 ; o dos grupos R^8 se unen a través de $-OCH_2O-$ para formar un anillo de dioxolano de 5 miembros; y

X^1 y X^2 se seleccionan independientemente a partir del grupo compuesto por hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , halógeno, alcoxi C_1-C_4 y ciano;

o sales de este.

Se ha mostrado que los compuestos de fórmula (I) poseen una mejor afinidad con el receptor de estrigolactonas del maíz (D14), así como una capacidad mejorada para inducir senescencia foliar en comparación con los derivados de estrigolactamas conocidos.

Los compuestos de la presente invención pueden existir como diferentes isómeros geométricos (isómero Z o E), isómeros ópticos (diastereoisómeros y enantiómeros) o formas tautoméricas. Esta invención contempla todos estos isómeros y tautómeros, y las mezclas de estos 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 la presente invención.

Cada resto alquilo, ya sea solo o como parte de un grupo más grande (tal como alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, halogenoalquilo) es una cadena

lineal o ramificada y es, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo o *tert*-butilo.

A menos que se indique lo contrario, el cicloalquilo puede ser mono- o bicíclico, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁-C₆ y contener de 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, 1-metilciclopropilo, 2-metilciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "alquenilo", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un resto alquilo que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono, por ejemplo, alquenilo C₂-C₆. Los ejemplos específicos incluyen vinilo y alilo. El resto alquenilo puede ser parte de un grupo más grande (tal como alquenoxi, alquenoxicarbonilo, alquencilcarbonilo, alquencilaminocarbonilo, dialquencilaminocarbonilo).

El término "alquinilo", tal como se utiliza en la presente, es un resto alquilo que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono, por ejemplo, alquinilo C₂-C₆. Los ejemplos específicos incluyen etinilo y propargilo. El resto alquinilo puede ser parte de un grupo más grande (tal como alquinoxio, alquinoxicarbonilo, alquencilcarbonilo, alquencilaminocarbonilo, dialquencilaminocarbonilo).

A menos que se indique lo contrario, alquenilo y alquinilo, ya sean solos o como parte de otro sustituyente, pueden ser una cadena lineal o ramificada y pueden contener de 2 a 6 átomos de carbono y, cuando proceda, pueden adoptar una configuración (*E*) o (*Z*). Los ejemplos incluyen vinilo, alilo, etinilo y propargilo.

Halógeno es flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).

El término "haloalquilo" (ya sea solo o como parte de un grupo más grande tal como haloalcoxi o haloalquiltio),

tal como se utiliza en la presente, son grupos alquilo que están sustituidos con uno o más átomos de halógeno iguales o diferentes y son, por ejemplo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$.

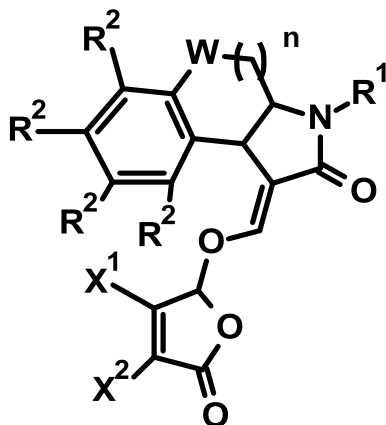
5 El término "hidroxialquilo", tal como se utiliza en la presente, son grupos alquilo que están sustituidos con uno o más grupos hidroxilo y son, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ o $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$.

10 El término "alcoxialquilo", tal como se utiliza en la presente, son grupos alcoxi unidos a un alquilo ($\text{R}-\text{O}-\text{R}'$), por ejemplo, $-(\text{CH}_2)_r\text{O}(\text{CH}_2)_s\text{CH}_3$, donde r es de 1 a 6 y s es de 1 a 5.

15 El término "arilo", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un sistema anular que puede ser mono-, bi- o tricíclico. Los ejemplos de anillos de este tipo incluyen fenilo, naftalenilo, antracenoilo, indenilo o fenantrenoilo.

20 El término "heteroarilo", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un sistema anular aromático que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre N, O y S, donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, por ejemplo, que tiene 5, 6, 9 o 10 miembros y que está constituido ya sea por un único anillo o por dos o más anillos fusionados. Los anillos únicos
25 pueden contener hasta tres heteroátomos y los sistemas bicíclicos hasta cuatro heteroátomos, los cuales se seleccionarán preferentemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de tales grupos incluyen piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, furanilo, tienilo,
30 oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y tetrazolilo.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula II



(II)

donde

n es 0, 1 o 2;

W es CH_2 u O ;

R^1 se selecciona a partir del grupo compuesto por formilo, alquilcarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido con R^2 , cicloalquilcarbonilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ opcionalmente sustituido con R^2 , alcoxycarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido con R^2 , haloalquilcarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido con R^2 , arilo opcionalmente sustituido con R^2 , heteroarilo opcionalmente sustituido con R^2 , bencilo opcionalmente sustituido con R^2 y acetonitrilo;

donde cada R^2 se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por hidrógeno, halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido con R^8 , alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con R^8 , alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con R^8 , alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido con R^8 , alcoxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido con R^8 , hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido con R^8 y haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido con R^8 ;

o donde dos grupos R^2 se unen para formar un anillo de 5-6 miembros;

donde cada R^8 se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 y haloalquilo C_1-C_4 ; o dos grupos R^8 se unen a través de $-OCH_2O-$ para formar un anillo de dioxolano de 5 miembros; y

X^1 y X^2 se seleccionan independientemente a partir del grupo compuesto por hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , halógeno, alcoxi C_1-C_4 y ciano;

o sales de este.

Algunas definiciones adicionales de W , X^1 , X^2 , R^1 , R^2 , A_1 , A_2 , A_3 y A_4 son, en cualquier combinación, tal como se exponen a continuación.

W en los compuestos de la presente invención es un carbono o un oxígeno. En una realización, W es carbono. En otra realización W es oxígeno.

X^1 y X^2 en los compuestos de la presente invención se seleccionan independientemente a partir del grupo compuesto por hidrógeno, alquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3 . En una realización, X^1 y X^2 se seleccionan independientemente a partir del grupo compuesto por hidrógeno, metilo, etilo y metoxi. En una realización adicional, X^1 y X^2 se seleccionan independientemente a partir del grupo compuesto por hidrógeno y metilo.

En una realización, X^1 es hidrógeno o metilo y X^2 es metilo. En una realización adicional, X^1 es metilo y X^2 es metilo.

A_1-A_4 en los compuestos de la invención se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo compuesto por un enlace, CR^2 , $CR^2=CR^2$, $C(R^2)_2$, $C(R^2)_2-C(R^2)_2$, N , NR^8 , S y O , donde A_1-A_4 junto con los átomos a los cuales están unidos forman un cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo de 4 a 7 miembros; y cada R^8 se selecciona

independientemente a partir del grupo compuesto por hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_4 , alquino C_2-C_4 , alcoxi C_1-C_4 y haloalquilo C_1-C_4 ; o dos grupos R^8 se unen mediante $-OCH_2O-$ para formar un anillo de dioxolano de 5 miembros.

En una realización, A_1-A_4 se seleccionan cada uno independientemente a partir del grupo compuesto por un enlace CR^2 , N, S y O, donde A_1-A_4 junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo de 5 a 7 miembros tal como ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo; o un anillo de arilo tal como fenilo.

En una realización, el anillo formado por A^1-A^4 es un anillo de fenilo, pirimidina o pirazina, cada uno opcionalmente sustituido con 1-4 R^2 .

En una realización, A_1-A_4 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de fenilo sustituido con 1-4 R^2 .

En una realización, R^2 se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 y haloalquilo C_1-C_3 ; o dos grupos R^2 se unen a través de $-OCH_2O-$ para formar un anillo de dioxolano de 5 miembros.

En una realización, R^2 se selecciona a partir del grupo compuesto por hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi, fluorometilo y trifluorometilo.

En una realización, al menos un R^2 se selecciona a partir del grupo compuesto por, fluoro, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi, fluorometilo y trifluorometilo.

En una realización, un R^2 se selecciona a partir del grupo compuesto por fluoro, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi, fluorometilo y trifluorometilo.

En una realización, cada R^2 es hidrógeno.

En una realización, R^1 se selecciona a partir del grupo compuesto por formilo, alquilcarbonilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más R^2 , cicloalquilcarbonilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más R^2 , alcoxycarbonilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más R^2 , haloalquilcarbonilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más R^2 , arilo opcionalmente sustituido con uno o más R^2 , heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R^2 , bencilo opcionalmente sustituido con uno o más R^2 y acetonitrilo.

En una realización, R^1 se selecciona a partir del grupo compuesto por formilo, alquilcarbonilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con R^2 , cicloalquilcarbonilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido con R^2 , alcoxycarbonilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con R^2 , haloalquilcarbonilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con R^2 , arilo opcionalmente sustituido con R^2 , heteroarilo opcionalmente sustituido con R^2 , bencilo opcionalmente sustituido con R^2 y acetonitrilo.

En una realización, R^1 se selecciona a partir del grupo compuesto por formilo, alquilcarbonilo C_1-C_4 , cicloalquilcarbonilo C_3-C_6 , alcoxycarbonilo C_1-C_4 , haloalquilcarbonilo C_1-C_4 , arilo, heteroarilo, bencilo y acetonitrilo.

En una realización adicional, R^1 se selecciona a partir del grupo compuesto por fenilo, alquilcarbonilo C_1-C_4 , heteroarilo y acetonitrilo.

En otra realización adicional, R^1 se selecciona a partir del grupo compuesto por fenilo, acetilo, tiazolilo y acetonitrilo.

En una realización, R^8 se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_4 ,

alquinilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ y haloalquilo C₁-C₄.

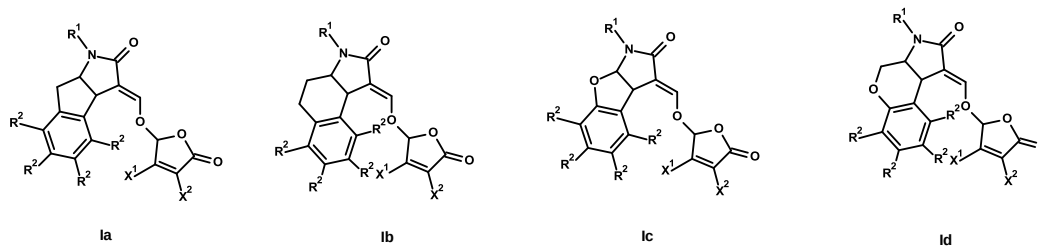
En una realización adicional, R⁸ se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por hidrógeno, halógeno y alquilo C₁-C₄.

En una realización, R⁸ es H.

En una realización de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula (I) o (II), donde X¹ es hidrógeno o metilo; X² es metilo; R¹ se selecciona a partir del grupo compuesto por fenilo, alquilcarbonilo C₁-C₄, heteroarilo y acetonitrilo; A₁-A₄ junto con los átomos a los que están unidos forman un fenilo opcionalmente sustituido con 1-4 R²; y cada R² se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, y haloalquilo C₁-C₃; o dos grupos R² se unen a través de -OCH₂O- para formar un anillo de dioxolano de 5 miembros.

En una realización adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o (II), donde X¹ es hidrógeno o metilo; X² es metilo; R¹ se selecciona a partir del grupo compuesto por fenilo, acetilo, tiazolilo y acetonitrilo; A₁-A₄ junto con los átomos a los que están unidos forman un fenilo opcionalmente sustituido con 1-4 R²; y cada R² se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, y haloalquilo C₁-C₃; o dos grupos R² se unen a través de -OCH₂O- para formar un anillo de dioxolano de 5 miembros.

Los compuestos de fórmula (Ia) a (Id) representan realizaciones específicas de la presente invención:



Las definiciones de X^1 , X^2 , R^1 y R^2 son, en cualquier combinación, tal como se han descrito anteriormente.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (Ic) o (Id), donde X^1 es hidrógeno o metilo y X^2 es metilo.

De acuerdo con la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (Ic) o (Id), donde R^1 se selecciona a partir del grupo compuesto por tiazolilo, fenilo, acetonitrilo, $CH_3(CO)-$, $C_2H_5(CO)-$, $C_3H_7(CO)-$, $C_3H_5(CO)-$, $CF_3(CO)-$, y $CF_3CH_2(CO)-$.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) donde R^2 son todos CH.

Tabla 1: Ejemplos de compuestos específicos de la presente invención. R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} representan las cuatro posiciones de sustitución disponibles en el anillo de fenilo.

Compuesto	Sistema anular	R^1	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{2d}	X^1	X^2
I-1	Ia	$CH_3(CO)-$	H	H	H	H	H	Me
I-2	Ia	$C_2H_5(CO)-$	H	H	H	H	H	Me
I-3	Ia	$C_3H_7(CO)-$	H	H	H	H	H	Me
I-4	Ia	$C_3H_5(CO)-$	H	H	H	H	H	Me
I-5	Ia	$CH_3(CO)-$	H	H	H	H	Me	Me
I-6	Ia	$C_2H_5(CO)-$	H	H	H	H	Me	Me
I-7	Ia	$C_3H_7(CO)-$	H	H	H	H	Me	Me
I-8	Ia	$C_3H_5(CO)-$	H	H	H	H	Me	Me

5	I-9	Ia	Tiazolilo	H	H	H	H	H	Me
	I-10	Ia	Fenilo	H	H	H	H	H	Me
	I-11	Ia	3,5- (CF ₃) ₂ Ph	H	H	H	H	H	Me
	I-12	Ia	CH ₂ CN	H	H	H	H	H	Me
	I-13	Ia	Tiazolilo	H	H	H	H	Me	Me
10	I-14	Ia	Fenilo	H	H	H	H	Me	Me
	I-15	Ia	3,5- (CF ₃) ₂ Ph	H	H	H	H	Me	Me
	I-16	Ia	CH ₂ CN	H	H	H	H	Me	Me
	I-17	Ia	CF ₃ (CO) -	H	H	H	H	H	Me
	I-18	Ia	CF ₃ CH ₂ (CO) -	H	H	H	H	H	Me
15	I-19	Ia	CF ₃ (CO) -	H	H	H	H	Me	Me
	I-20	Ia	CF ₃ CH ₂ (CO) -	H	H	H	H	Me	Me
	I-21	Ic	CH ₃ (CO) -	H	H	H	H	H	Me
	I-22	Ic	C ₂ H ₅ (CO) -	H	H	H	H	H	Me
	I-23	Ic	C ₃ H ₇ (CO) -	H	H	H	H	H	Me
20	I-24	Ic	C ₃ H ₅ (CO) -	H	H	H	H	H	Me
	I-25	Ic	CH ₃ (CO) -	H	H	H	H	Me	Me
	I-26	Ic	C ₂ H ₅ (CO) -	H	H	H	H	Me	Me
	I-27	Ic	C ₃ H ₇ (CO) -	H	H	H	H	Me	Me
	I-28	Ic	C ₃ H ₅ (CO) -	H	H	H	H	Me	Me
25	I-29	Ic	Tiazolilo	H	H	H	H	H	Me
	I-30	Ic	Fenilo	H	H	H	H	H	Me
	I-31	Ic	3,5- (CF ₃) ₂ Ph	H	H	H	H	H	Me
	I-32	Ic	CH ₂ CN	H	H	H	H	H	Me
	I-33	Ic	Tiazolilo	H	H	H	H	Me	Me
30	I-34	Ic	Fenilo	H	H	H	H	Me	Me
	I-35	Ic	3,5- (CF ₃) ₂ Ph	H	H	H	H	Me	Me

5	I-36	Ic	CH ₂ CN	H	H	H	H	Me	Me
	I-37	Ic	CF ₃ (CO) -	H	H	H	H	H	Me
	I-38	Ic	CF ₃ CH ₂ (CO) -	H	H	H	H	H	Me
	I-39	Ic	CF ₃ (CO) -	H	H	H	H	Me	Me
	I-40	Ic	CF ₃ CH ₂ (CO) -	H	H	H	H	Me	Me
10	I-41	Ib	CH ₃ (CO) -	H	H	H	H	H	Me
	I-42	Ib	C ₂ H ₅ (CO) -	H	H	H	H	H	Me
	I-43	Ib	C ₃ H ₇ (CO) -	H	H	H	H	H	Me
	I-44	Ib	C ₃ H ₅ (CO) -	H	H	H	H	H	Me
	I-45	Ib	CH ₃ (CO) -	H	H	H	H	Me	Me
15	I-46	Ib	C ₂ H ₅ (CO) -	H	H	H	H	Me	Me
	I-47	Ib	C ₃ H ₇ (CO) -	H	H	H	H	Me	Me
	I-48	Ib	C ₃ H ₅ (CO) -	H	H	H	H	Me	Me
	I-49	Ib	Tiazolilo	H	H	H	H	H	Me
	I-50	Ib	Fenilo	H	H	H	H	H	Me
20	I-51	Ib	3,5- (CF ₃) ₂ Ph	H	H	H	H	H	Me
	I-52	Ib	CH ₂ CN	H	H	H	H	H	Me
	I-53	Ib	Tiazolilo	H	H	H	H	Me	Me
	I-54	Ib	Fenilo	H	H	H	H	Me	Me
	I-55	Ib	3,5- (CF ₃) ₂ Ph	H	H	H	H	Me	Me
25	I-56	Ib	CH ₂ CN	H	H	H	H	Me	Me
	I-57	Ib	CF ₃ (CO) -	H	H	H	H	H	Me
	I-58	Ib	CF ₃ CH ₂ (CO) -	H	H	H	H	H	Me
	I-59	Ib	CF ₃ (CO) -	H	H	H	H	Me	Me
	I-60	Ib	CF ₃ CH ₂ (CO) -	H	H	H	H	Me	Me
30	I-61	Id	CH ₃ (CO) -	H	H	H	H	H	Me
	I-62	Id	C ₂ H ₅ (CO) -	H	H	H	H	H	Me
	I-63	Id	C ₃ H ₇ (CO) -	H	H	H	H	H	Me
	I-64	Id	C ₃ H ₅ (CO) -	H	H	H	H	H	Me
	I-65	Id	CH ₃ (CO) -	H	H	H	H	Me	Me

5	I-66	Id	C ₂ H ₅ (CO) -	H	H	H	H	Me	Me
	I-67	Id	C ₃ H ₇ (CO) -	H	H	H	H	Me	Me
	I-68	Id	C ₃ H ₅ (CO) -	H	H	H	H	Me	Me
	I-69	Id	Tiazolilo	H	H	H	H	H	Me
	I-70	Id	Fenilo	H	H	H	H	H	Me
10	I-71	Id	3,5- (CF ₃) ₂ Ph	H	H	H	H	H	Me
	I-72	Id	CH ₂ CN	H	H	H	H	H	Me
	I-73	Id	Tiazolilo	H	H	H	H	Me	Me
	I-74	Id	Fenilo	H	H	H	H	Me	Me
	I-75	Id	3,5- (CF ₃) ₂ Ph	H	H	H	H	Me	Me
15	I-76	Id	CH ₂ CN	H	H	H	H	Me	Me
	I-77	Id	CF ₃ (CO) -	H	H	H	H	H	Me
	I-78	Id	CF ₃ CH ₂ (CO) -	H	H	H	H	H	Me
	I-79	Id	CF ₃ (CO) -	H	H	H	H	Me	Me
	I-80	Id	CF ₃ CH ₂ (CO) -	H	H	H	H	Me	Me
20	I-81	Ia	tBuO (CO) -	H	H	H	H	H	Me
	I-82	Ia	tBuO (CO) -	H	H	H	H	Me	Me
	I-83	Ic	tBuO (CO) -	H	H	H	H	H	Me
	I-84	Ic	tBuO (CO) -	H	H	H	H	Me	Me
	I-85	Ib	tBuO (CO) -	H	H	H	H	H	Me
25	I-86	Ib	tBuO (CO) -	H	H	H	H	Me	Me
	I-87	Id	tBuO (CO) -	H	H	H	H	H	Me
	I-88	Id	tBuO (CO) -	H	H	H	H	Me	Me
	I-89	Ia	MeO-CH ₂ - (CO) -	H	H	H	H	H	Me
	I-90	Ia	MeO-CH ₂ - (CO) -	H	H	H	H	Me	Me
30	I-91	Ia	(CH ₃) ₂ -CH- CH ₂ - (CO) -	H	H	H	H	H	Me
	I-92	Ia	(CH ₃) ₂ -CH-	H	H	H	H	Me	Me

		CH ₂ -(CO)-						
I-93	Ia	MeO(CO)-	H	H	H	H	H	Me
I-94	Ia	MeO(CO)-	H	H	H	H	Me	Me

En una realización, los compuestos de la presente invención se aplican combinados con un adyuvante aceptable en agricultura. En particular, se proporciona una composición que comprende un compuesto de la presente invención y un adyuvante aceptable en agricultura. También se puede mencionar una composición agroquímica que comprende un compuesto de la presente invención.

La presente invención proporciona un método para mejorar la tolerancia de una planta al estrés abiótico, donde el método comprende aplicar a la planta, parte de la planta, material de propagación vegetal o emplazamiento en el que se cultiva la planta un compuesto, composición o mezcla de acuerdo con la presente invención.

La presente invención proporciona un método para regular o mejorar el crecimiento de una planta, donde el método comprende aplicar a la planta, parte de la planta, material de propagación vegetal o emplazamiento en el que se cultiva la planta un compuesto, composición o mezcla de acuerdo con la presente invención. En una realización, se mejora o regula el crecimiento vegetal cuando la planta se somete a condiciones de estrés abiótico.

La presente invención también proporciona un método para mejorar la conductividad hidrolítica de una planta, donde el método comprende aplicar a la planta, parte de la planta, material de propagación vegetal o emplazamiento en el que se cultiva la planta un compuesto, una composición o mezcla de acuerdo con la presente invención.

La presente invención también proporciona un método para promover la germinación de semillas de una planta, que comprende aplicar a la semilla o a un emplazamiento que

contiene las semillas un compuesto, composición o mezcla de acuerdo con la presente invención.

La presente invención también proporciona un método para controlar malezas que comprende aplicar a un
5 emplazamiento que contiene las semillas de las malezas una cantidad que promueve la germinación de semillas de un compuesto, composición o mezcla de acuerdo con la presente invención, permitir que las semillas germinen y, a continuación, aplicar al emplazamiento un herbicida
10 posemergencia. La presente invención también proporciona un método para proteger a una planta contra los efectos fitotóxicos de los productos químicos, que comprende aplicar a la planta, parte de la planta, material de propagación vegetal o emplazamiento en el que se cultiva la
15 planta un compuesto, composición o mezcla de acuerdo con la presente invención.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o (II) de acuerdo con la invención como un potenciador del
20 rendimiento de los cultivos, un regulador del crecimiento vegetal o un promotor de la germinación de semillas.

La presente invención también proporciona un método para acelerar la senescencia foliar de las plantas, que comprende aplicar a la planta, parte de la planta, material
25 de propagación vegetal o emplazamiento en el que se cultiva la planta un compuesto, composición o mezcla de acuerdo con la presente invención. En una realización, el compuesto, composición o mezcla de la presente invención se aplica en una cantidad que regula la senescencia foliar.

30 De manera conveniente, el compuesto o composición se aplica en una cantidad suficiente para suscitar la respuesta deseada.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un método para tratar un material de propagación vegetal que comprende aplicar al material de propagación vegetal una composición de acuerdo con la invención en una cantidad eficaz para promover la germinación, para potenciar el rendimiento y/o regular el crecimiento vegetal.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un material de propagación vegetal tratado con un compuesto de fórmula (I) o (II) de acuerdo con la invención o una composición de acuerdo con la invención.

La presente invención también puede proporcionar un método para mejorar el reciclado y la removilización de nutrientes (tales como nitrógeno o azúcar) en las plantas mediante senescencia foliar.

De acuerdo con la presente invención, la expresión "regular o mejorar el crecimiento de un cultivo" significa una mejora en el vigor de las plantas, una mejora en la calidad de las plantas, una tolerancia mejorada a los factores de estrés y/o una eficacia mejorada en el uso de insumos.

La expresión "mejora en el vigor de las plantas" significa que se mejoran ciertos rasgos cualitativa o cuantitativamente en comparación con el mismo rasgo en una planta de control que se ha cultivado en las mismas condiciones pero en ausencia del método de la invención. Estos rasgos incluyen, sin carácter limitante, germinación temprana y/o mejorada, emergencia mejorada, capacidad para usar menos semillas, crecimiento de las raíces aumentado, un sistema radicular más desarrollado, nodulación de las raíces aumentada, crecimiento de brotes aumentado, macollaje aumentado, macollos más fuertes, macollos más productivos, implantación mejorada o aumentada, menor

vuelco de la planta (encamado), un aumento y/o mejora en la altura de la planta, un aumento del peso (fresco o en seco) de la planta, limbo foliar más grande, mayor verdor de las hojas, contenido aumentado de pigmentos, actividad fotosintética aumentada, floración más temprana, panículas más largas, madurez temprana de los granos, tamaño aumentado de semillas, frutas o vainas, cantidad aumentada de vainas o espigas, cantidad aumentada de semillas por vaina o espiga, masa aumentada de las semillas, llenado de las semillas mejorado, menos hojas basales muertas, retraso de la senescencia, vitalidad mejorada de la planta, niveles aumentados de aminoácidos en tejidos de almacenamiento y/o menos insumos requeridos (por ejemplo, menos fertilizante, agua y/o laboreo requerido). Una planta con un vigor mejorado puede experimentar un aumento en cualquiera de los rasgos mencionados anteriormente o cualquier combinación o dos o más de los rasgos mencionados anteriormente.

Una "mejora en la calidad de las plantas" significa que se mejoran ciertos rasgos cualitativa o cuantitativamente en comparación con el mismo rasgo en una planta de control que se ha cultivado en las mismas condiciones pero en ausencia del método de la invención. Tales rasgos incluyen, sin carácter limitante, apariencia visual de la planta mejorada, cantidad reducida de etileno (reducción de la producción y/o inhibición de recepción), calidad mejorada del material cosechado, por ejemplo, semillas, frutas, hojas, hortalizas (tal calidad mejorada se puede manifestar como una apariencia visual mejorada del material cosechado), contenido de carbohidratos mejorado (por ejemplo, aumento de las cantidades de azúcar y/o almidón, proporción azúcar/ácido mejorada, reducción de azúcares reductores, aumento de la tasa de desarrollo de azúcar), contenido proteico mejorado, composición y

contenido de aceite mejorados, valor nutricional mejorado, reducción de compuestos antinutricionales, propiedades organolépticas mejoradas (por ejemplo, sabor mejorado) y/o beneficios mejorados para la salud del consumidor (por ejemplo, niveles aumentados de vitaminas y antioxidantes), características poscosecha mejoradas (por ejemplo, mayor periodo de conservación y/o estabilidad de almacenamiento, mayor facilidad de procesamiento, mayor facilidad de extracción de compuestos), desarrollo de cultivo más homogéneo (por ejemplo, germinación, floración y/o fructificación sincronizada de las plantas) y/o calidad mejorada de las semillas (por ejemplo, para su uso en temporadas posteriores). Una planta con una calidad mejorada puede experimentar un aumento en cualquiera de los rasgos mencionados anteriormente o cualquier combinación o dos o más de los rasgos mencionados anteriormente.

Una "tolerancia mejorada a factores de estrés" significa que se mejoran ciertos rasgos cualitativa o cuantitativamente en comparación con el mismo rasgo en una planta de control que se ha cultivado en las mismas condiciones en ausencia del método de la invención. Tales rasgos incluyen, sin carácter limitante, una tolerancia y/o resistencia aumentada a factores de estrés biótico y/o abiótico y, en particular, factores de estrés abiótico que producen condiciones de cultivo subóptimas tales como sequía (por ejemplo, cualquier estrés que produzca una falta de contenido de agua en las plantas, una falta de potencial de absorción de agua o una reducción en el suministro de agua a las plantas), exposición al frío, exposición al calor, estrés osmótico, estrés por UV, inundación, salinidad aumentada (por ejemplo, en el suelo), aumento de la exposición a minerales, exposición al ozono, alta exposición a la luz y/o disponibilidad limitada de

nutrientes (por ejemplo, nutrientes que contienen nitrógeno y/o fósforo). Una planta con una tolerancia mejorada a factores de estrés puede experimentar un aumento en cualquiera de los rasgos mencionados anteriormente o cualquier combinación o dos o más de los rasgos mencionados anteriormente. En el caso de estrés por sequía y falta de nutrientes, dichas tolerancias mejoradas se pueden deber, por ejemplo, a una captación, un uso o una retención de agua y nutrientes más eficientes. En particular, los compuestos o composiciones de la presente invención son útiles para mejorar la tolerancia al estrés por sequía.

Una "eficiencia mejorada en el uso de insumos" significa que las plantas son capaces de crecer de forma más eficaz utilizando determinados niveles de insumos en comparación con el crecimiento de plantas de control que se cultivan en las mismas condiciones en ausencia del método de la invención. En particular, los insumos incluyen, sin carácter limitante, fertilizante (tal como nitrógeno, fósforo, potasio, micronutrientes), luz y agua. Una planta con una eficiencia mejorada en el uso de insumos puede tener un uso mejorado de cualquiera de los insumos mencionados anteriormente o cualquier combinación de dos o más de los insumos mencionados anteriormente.

Otros efectos de la regulación o mejora del crecimiento de un cultivo incluyen una disminución en la altura de la planta o una reducción del macollaje, que son características beneficiosas en cultivos o condiciones donde es deseable tener menos biomasa y menos macollos.

Todas o cualquiera de las mejoras de cultivos anteriores pueden producir un rendimiento mejorado al mejorar, por ejemplo, la fisiología vegetal, el crecimiento y el desarrollo vegetal y/o la estructura vegetal. En el contexto de la presente invención, el término "rendimiento"

incluye, sin carácter limitante, (i) un aumento en la producción de biomasa, rendimiento del grano, contenido de almidón, contenido de aceite y/o contenido proteico, que puede ser el resultado de (a) un aumento en la cantidad
5 producida por la planta por sí misma o (b) una capacidad mejorada para cosechar materia vegetal, (ii) una mejora en la composición del material cosechado (por ejemplo, relaciones mejoradas de azúcar/ácido, composición mejorada del aceite, valor nutricional aumentado, reducción de
10 compuestos antinutricionales, beneficios aumentados para la salud del consumidor) y/o (iii) una capacidad mejorada/favorecida para cosechar el cultivo, procesabilidad mejorada del cultivo y/o una mejor estabilidad en el almacenamiento/vida útil. Un rendimiento
15 aumentado de una planta agrícola significa que, cuando es posible tomar una medida cuantitativa, el rendimiento de un producto de la planta respectiva aumenta una cantidad cuantificable en comparación con el rendimiento del mismo producto de la planta producida en las mismas condiciones,
20 pero sin aplicar la presente invención. De acuerdo con la presente invención, se prefiere que el rendimiento aumente al menos un 0.5%, más preferentemente al menos un 1%, incluso más preferentemente al menos un 2%, aún más preferentemente al menos un 4%, preferentemente un 5% o
25 incluso más.

Todas o cualquiera de las mejoras de cultivos anteriores pueden además llevar a una mejor utilización de la tierra, es decir, que se pueda disponer de tierra que, previamente, no estaba disponible o era subóptima para el
30 cultivo. Por ejemplo, puede que sea posible cultivar plantas que muestren un aumento de la capacidad para sobrevivir en condiciones de sequía en áreas de lluvias

subóptimas, por ejemplo, quizás en los alrededores de un desierto o incluso en el mismo desierto.

En un aspecto de la presente invención, las mejoras de cultivos se realizan en ausencia sustancial de presión debida a plagas y/o enfermedades y/o estrés abiótico. En un aspecto adicional de la presente invención, se realizan mejoras en el vigor, tolerancia al estrés, calidad y/o rendimiento de la planta en ausencia sustancial de presión debida a plagas y/o enfermedades. Por ejemplo, se pueden controlar las plagas y/o enfermedades con un tratamiento pesticida que se aplique antes o a la vez que el método de la presente invención. En otro aspecto más de la presente invención, se realizan mejoras en el vigor, tolerancia al estrés, calidad y/o rendimiento de la planta en ausencia de presión debida a plagas y/o enfermedades. En otra realización, se realizan mejoras en el vigor, calidad y/o rendimiento de la planta en ausencia o ausencia sustancial de estrés abiótico.

Los compuestos de la presente invención se pueden emplear solos, pero generalmente se formulan como composiciones utilizando adyuvantes de formulación tales como portadores, disolventes y agentes tensioactivos (AT). Por lo tanto, la presente invención proporciona además una composición que comprende un compuesto de la presente invención y un adyuvante de formulación aceptable en agricultura. También se proporciona una composición constituida esencialmente por un compuesto de la presente invención y un adyuvante de formulación aceptable en agricultura. También se proporciona una composición constituida por un compuesto de la presente invención y un adyuvante de formulación aceptable en agricultura.

La presente invención proporciona además una composición que mejora el rendimiento del cultivo que

comprende un compuesto de la presente invención y un adyuvante de formulación aceptable en agricultura. También se proporciona una composición que mejora el rendimiento del cultivo constituida esencialmente por un compuesto de la presente invención y un adyuvante de formulación aceptable en agricultura. También se proporciona una composición que mejora el rendimiento del cultivo constituida por un compuesto de la presente invención y un adyuvante de formulación aceptable en agricultura.

En un aspecto de la invención, se proporciona una composición que potencia el rendimiento de cultivo, gestiona el estrés abiótico, regula el crecimiento vegetal o promueve la germinación de semillas, que comprende un compuesto de la presente invención y, opcionalmente, un adyuvante de formulación aceptable en agricultura.

La presente invención proporciona además una composición reguladora del crecimiento vegetal que comprende un compuesto de la presente invención y un adyuvante de formulación aceptable en agricultura. También se proporciona una composición reguladora del crecimiento vegetal constituida esencialmente por un compuesto de la presente invención y un adyuvante de formulación aceptable en agricultura. También se proporciona una composición reguladora del crecimiento vegetal constituida por un compuesto de la presente invención y un adyuvante de formulación aceptable en agricultura.

La presente invención proporciona además una composición para la gestión del estrés abiótico en una planta que comprende un compuesto de la presente invención y un adyuvante de formulación aceptable en agricultura. También se proporciona una composición para la gestión del estrés abiótico en una planta constituida esencialmente por un compuesto de la presente invención y un adyuvante de

formulación aceptable en agricultura. También se proporciona una composición para la gestión del estrés abiótico en una planta constituida por un compuesto de la presente invención y un adyuvante de formulación aceptable en agricultura.

La presente invención proporciona además una composición que promueve la germinación de semillas que comprende un compuesto de la presente invención y un adyuvante de formulación aceptable en agricultura. También se proporciona una composición que promueve la germinación de las semillas constituida esencialmente por un compuesto de la presente invención y un adyuvante de formulación aceptable en agricultura. También se proporciona una composición que promueve la germinación de las semillas constituida por un compuesto de la presente invención y un adyuvante de formulación aceptable en agricultura.

La composición puede estar en forma de concentrados que se diluyen antes de su uso, 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 comprenden generalmente entre un 0.1 y un 99% en peso, especialmente entre un 0.1 y un 95% en peso, de compuestos de la presente invención, 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.

Las composiciones se pueden elegir entre varios tipos de formulaciones, muchas de las cuales se describen en el Manual Sobre el Desarrollo y el Uso de las Especificaciones para Productos para la Protección de Plantas de la FAO, 5.^a

Edición, 1999. Estas incluyen polvos espolvoreables (PE), polvos solubles (PS), gránulos solubles en agua (GS), gránulos dispersables en agua (GD), polvos humectables (PH), gránulos (GR) (de liberación lenta o rápida),
5 concentrados solubles (SL), líquidos miscibles en aceite (LAc), líquidos de volumen ultrabajo (LU), concentrados emulsionables (CE), concentrados dispersables (CD), emulsiones (tanto de aceite en agua (EAg) como de agua en aceite (EAc)), microemulsiones (ME), concentrados en
10 suspensión (CS), aerosoles, suspensiones de cápsulas (SC) y formulaciones para el tratamiento de semillas. El tipo de formulación seleccionado en cada caso dependerá del fin particular previsto y de las propiedades físicas, químicas y biológicas del compuesto de la presente invención.

15 Los polvos espolvoreables (PE) se pueden preparar mezclando un compuesto de la presente invención con uno o más diluyentes sólidos (por ejemplo, arcillas naturales, caolín, pirofilita, bentonita, alúmina, montmorillonita, kieselguhr, creta, diatomitas, fosfatos de calcio,
20 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.

25 Los polvos solubles (PS) se pueden preparar mezclando un compuesto de la presente invención 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 un polisacárido) y, opcionalmente, uno o más agentes
30 humectantes, uno o más agentes dispersantes o una mezcla de dichos agentes, para mejorar su dispersabilidad/solubilidad en agua. A continuación, la mezcla se muele hasta obtener

un polvo fino. También se pueden granular composiciones similares para formar gránulos solubles en agua (GS).

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

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

Los concentrados dispersables (CD) se pueden preparar disolviendo un compuesto de la presente invención 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 evitar la cristalización en un tanque de pulverización).

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

La preparación de una EAg conlleva obtener un compuesto de la presente invención, 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.

Las microemulsiones (ME) se pueden preparar combinando agua con una mezcla de uno o más disolventes con uno o más AT para producir espontáneamente una formulación líquida isotrópica termodinámicamente estable. Inicialmente, hay un compuesto de la presente invención presente en el agua o en la mezcla de disolventes/AT. Los disolventes adecuados para su uso en ME incluyen los descritos previamente en la presente para su uso en CE o en EAg. Una ME puede ser un sistema de aceite en agua o de agua en aceite (se puede determinar qué sistema está presente mediante medidas de conductividad) y puede ser adecuada para mezclar pesticidas solubles en agua y solubles en aceite en la misma formulación. Una ME es adecuada para diluirla 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 la presente invención. Los CS se pueden preparar moliendo el compuesto sólido de la presente invención con un molino de bolas o de microesferas en un medio adecuado, opcionalmente con uno o más agentes dispersantes, para producir una suspensión de partículas finas del compuesto. Se pueden incluir uno o más agentes humectantes en la composición y se puede incluir un agente de suspensión para reducir la velocidad a la cual sedimentan las partículas. Como alternativa, se puede moler un compuesto de la presente

invención en seco y añadirlo al agua, que contiene los agentes descritos previamente en la presente, para producir el producto final deseado.

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

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

La composición puede incluir uno o más aditivos para mejorar el rendimiento biológico de la composición, por ejemplo, mejorando la humectación, retención o distribución en superficies; la resistencia a la lluvia en superficies tratadas; o la captación o movilidad de un compuesto de la

presente invención. Tales aditivos incluyen agentes tensioactivos (AT), aditivos de pulverización de base oleosa, por ejemplo, ciertos aceites minerales o aceites vegetales naturales (tales como el aceite de soya y de colza) y combinaciones de estos con otros adyuvantes biopotenciadores (ingredientes que pueden fomentar o modificar la acción de un compuesto de la presente invención).

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

Los AT del tipo catiónico adecuados incluyen compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo, bromuro de cetiltrimetilamonio), imidazolininas 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, dodecilbencenosulfonato de sodio, dodecilbencenosulfonato de calcio, butilnaftalenosulfonato y mezclas de diisopropil- y triisopropilnaftalenosulfonatos de sodio), sulfatos de éteres, sulfatos de éteres de alcoholes (por ejemplo, lauret-3-sulfato de sodio), carboxilatos de éteres (por ejemplo, lauret-3-carboxilato de sodio), ésteres de tipo fosfato (productos de la reacción entre uno o más alcoholes grasos y ácido fosfórico (principalmente monoésteres) o pentóxido de fósforo (principalmente diésteres), por ejemplo, la reacción entre alcohol laurílico y ácido tetrafosfórico; además, estos productos se pueden etoxilar), sulfosuccinamatos, parafina o sulfonatos, tauratos y lignosulfonatos de olefinas.

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

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

Los agentes de suspensión adecuados incluyen coloides hidrófilos (tales como polisacáridos, polivinilpirrolidona o carboximetilcelulosa de sodio) y arcillas que se hinchan (tales como bentonita o atapulgita).

El compuesto o la composición de la presente invención se puede aplicar a una planta, parte de la planta, órgano vegetal, material de propagación vegetal o al emplazamiento en el que se cultiva la planta.

El término "plantas" se refiere a todas las partes físicas de una planta, que incluyen las semillas, plántulas, briznas, raíces, tubérculos, tallos, espigas, follaje y frutos.

El término "emplazamiento", tal como se utiliza en la presente, significa campos en los cuales o sobre los cuales se cultivan plantas, o donde se siembran semillas de plantas cultivadas o donde se colocarán semillas en el suelo. Este término incluye el suelo, las semillas y las plántulas, así como también la vegetación consolidada.

La expresión "material de propagación vegetal" denota todas las partes generativas de una planta, por ejemplo,

las semillas o partes vegetativas de las plantas tales como los esquejes y los tubérculos. Esta expresión incluye las semillas en el sentido estricto, así como las raíces, frutos, tubérculos, bulbos, rizomas y partes de las plantas.

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.

Con la composición o el compuesto de la presente invención se puede llevar a cabo una aplicación pre- o posemergencia. Convenientemente, cuando la composición se emplea para regular el crecimiento de plantas de cultivo o para mejorar la tolerancia al estrés abiótico, se puede llevar a cabo una aplicación posemergencia en el cultivo. Cuando la composición se emplea para promover la germinación de las semillas, se lleva a cabo una aplicación preemergencia.

La presente invención contempla la aplicación de los compuestos o composiciones de la invención al material de propagación vegetal antes, durante o después de plantarlo, o cualquier combinación de estos casos.

Aunque los principios activos se pueden aplicar al material de propagación vegetal en cualquier estado fisiológico, una estrategia habitual consiste en utilizar semillas en un estado suficientemente duradero para no provocar daños durante el proceso de tratamiento. Lo habitual es que la semilla haya sido cosechada del campo; extraída de la planta; y separada de la mazorca, el tallo, la cáscara externa y la pulpa que la rodea u otro material

vegetal no seminal. Además, la semilla preferentemente sería biológicamente estable en la medida en que el tratamiento no provoque ningún daño biológico en la semilla. Se cree que el tratamiento se puede aplicar a la semilla en cualquier momento entre la cosecha de la semilla y la siembra de la semilla, lo cual incluye el periodo del proceso de siembra.

Los métodos para aplicar o tratar los principios activos sobre el material de propagación vegetal o el emplazamiento de la plantación son conocidos en la técnica e incluyen el revestimiento, recubrimiento, granulación y empapado, así como también la aplicación en charola de vivero, aplicación en el surco, empapado del suelo, inyección en el suelo, irrigación por goteo, aplicación mediante aspersores o pivote central, o incorporación en el suelo (recubrimiento amplio o de banda). Como alternativa o de forma adicional, los principios activos se pueden aplicar sobre un sustrato adecuado sembrado conjuntamente con el material de propagación vegetal.

Las tasas de aplicación de los compuestos de la presente invención 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 la presente invención 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.

Los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden aplicar a cultivos dicotiledóneos o monocotiledóneos. Los cultivos de plantas útiles en los que se puede utilizar la composición de acuerdo con la invención incluyen cultivos perennes y anuales tales como plantas de bayas, por ejemplo moras, arándanos azules, arándanos rojos, frambuesas y frutillas; cereales, por ejemplo, cebada, maíz, mijo, avena, arroz, centeno, sorgo triticales y trigo; plantas fibrosas, por ejemplo, algodón, lino, cáñamo, yute y sisal; cultivos de campo, por ejemplo, remolacha azucarera y forrajera, café, lúpulo, mostaza, colza oleaginosa (canola), amapola, caña de azúcar, girasol, té y tabaco; árboles frutales, por ejemplo, los que producen manzana, albaricoque, palta, banana, cereza, cítricos, nectarina, durazno, pera y ciruela; pastos, por ejemplo, grama común, pasto azul, agróstide, *Eremochloa ophiuroides*, festuca, *Lolium*, pasto de San Agustín y pasto *Zoysia*; hierbas tales como albahaca, borraja, cebollinos, cilantro, lavanda, levístico, menta, orégano, perejil, romero, salvia y tomillo; legumbres, por ejemplo, porotos, lentejas, arvejas y soja; frutos secos, por ejemplo, almendra, castaña de cajú, nuez molida, avellana, maní, pacana, pistacho y nuez; palmeras, por ejemplo, palmera oleaginosa; ornamentales, por ejemplo flores, arbustos y árboles; otros árboles, por ejemplo, los que producen cacao, coco, olivas y caucho; hortalizas, por ejemplo espárrago, berenjena, brócoli, repollo, zanahoria, pepino, ajo, lechuga, calabacín, melón, quingombó, cebolla, pimiento, papa, calabaza, ruibarbo, espinaca y tomate; y vides, por ejemplo, uvas.

Se debe entender que los cultivos son aquellos que son de origen natural, que se han obtenido mediante métodos convencionales de fitomejoramiento o que se han obtenido mediante ingeniería genética. Incluyen cultivos que contienen los denominados rasgos externos (por ejemplo, una estabilidad mejorada de almacenamiento, mayor valor nutricional y mejor sabor).

Se debe entender que los cultivos también incluyen aquellos cultivos que han sido modificados para que sean tolerantes a herbicidas, como el bromoxinilo, o a clases de herbicidas tales como los inhibidores de ALS, EPSPS, GS, HPPD y PPO. Un ejemplo de un cultivo que ha sido modificado para que sea tolerante a imidazolinonas, por ejemplo, imazamox, mediante métodos convencionales de fitomejoramiento es la canola de verano Clearfield®. Algunos ejemplos de cultivos que han sido modificados para que sean tolerantes a herbicidas mediante métodos de ingeniería genética incluyen, p. ej., las variedades de maíz resistentes a glifosato y glufosinato comercializadas con los nombres comerciales RoundupReady®, Herculex I® y LibertyLink®.

También se debe entender que los cultivos son aquellos que son resistentes por naturaleza o se han modificado para que sean resistentes a insectos dañinos. Esto incluye plantas transformadas mediante el uso de técnicas de ADN recombinante, por ejemplo, para que sean capaces de sintetizar una o más toxinas que actúan selectivamente, como las que se conocen, por ejemplo, de las bacterias productoras de toxinas. Los ejemplos de toxinas que pueden ser expresadas incluyen δ -endotoxinas, proteínas insecticidas vegetativas (Vip), proteínas insecticidas de bacterias que colonizan nematodos, y toxinas producidas por escorpiones, arácnidos, avispas y hongos.

Un ejemplo de un cultivo que ha sido modificado para que exprese la toxina de *Bacillus thuringiensis* es el maíz Bt KnockOut® (Syngenta Seeds). Un ejemplo de un cultivo que comprende más de un gen que codifica resistencia a los insecticidas y, por tanto, expresa más de una toxina es VipCot® (Syngenta Seeds). Los cultivos o el material seminal de estos también pueden ser resistentes a múltiples tipos de plagas (los denominados eventos transgénicos apilados cuando se crean mediante modificación genética). Por ejemplo, una planta puede tener la capacidad de expresar una proteína insecticida a la vez que es tolerante a herbicidas, por ejemplo Herculex I® (Dow AgroSciences, Pioneer Hi-Bred International).

Los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar para promover la germinación de semillas de plantas que no son cultivos, por ejemplo, como parte de un programa integrado de control de malezas.

Normalmente, en la gestión de un cultivo, un agricultor utilizaría uno o más productos químicos o biológicos agronómicos diferentes además del compuesto o la composición de la presente invención. También se proporciona una mezcla que comprende un compuesto o composición de la presente invención y un principio activo adicional.

Los ejemplos de productos químicos o biológicos agronómicos incluyen pesticidas, tales como acaricidas, bactericidas, fungicidas, herbicidas, insecticidas, nematocidas, reguladores del crecimiento vegetal, agentes que potencian los cultivos, protectores así como también nutrientes para plantas y fertilizantes para plantas. Algunos ejemplos de componentes adecuados que pueden acompañarlos en las mezclas se pueden consultar en el Manual de pesticidas, 15.^a edición (publicado por el

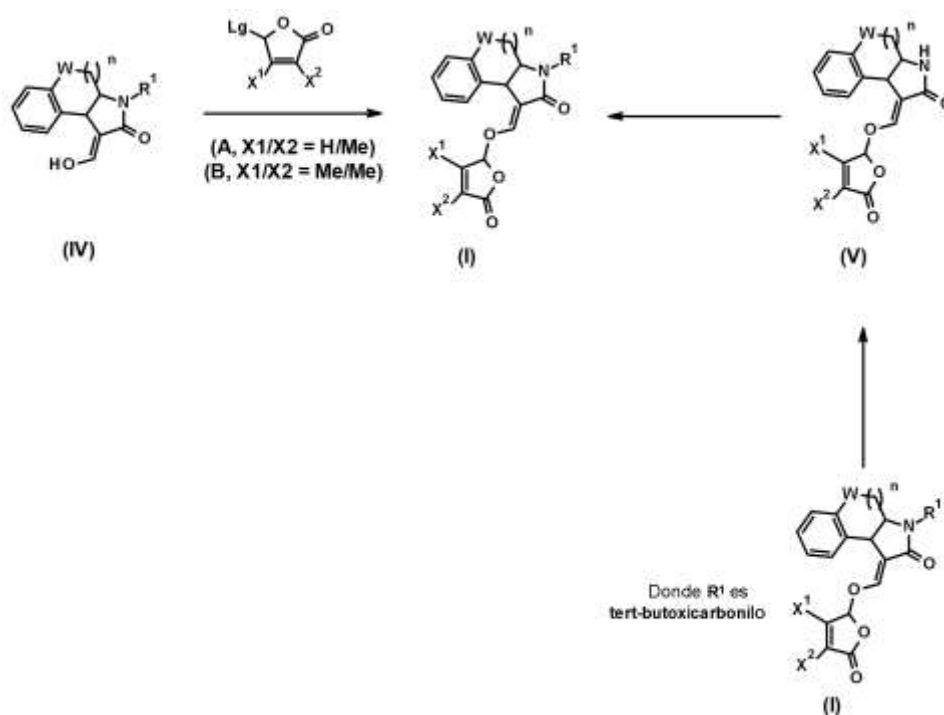
Consejo Británico para la Protección de Cultivos). Tales mezclas se pueden aplicar a una planta, al material de propagación vegetal o al emplazamiento en el que se cultiva la planta ya sea de forma simultánea (por ejemplo, como una mezcla preformulada o una mezcla de tanque) o secuencial en un periodo de tiempo adecuado. La aplicación conjunta de pesticidas con la presente invención tiene el beneficio añadido de minimizar el tiempo que el agricultor dedica a aplicar productos a los cultivos. La combinación también puede abarcar rasgos específicos de plantas incorporados en la planta utilizando cualquier medio, por ejemplo, modificación genética o fitomejoramiento convencional.

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) o (II) o una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) o (II) y un adyuvante de formulación aceptable en agricultura, para mejorar la tolerancia de una planta al estrés abiótico, regular o mejorar el crecimiento de una planta, promover la germinación de las semillas y/o proteger una planta contra los efectos fitotóxicos de los agentes químicos.

También se proporciona el uso de un compuesto, composición o mezcla de la presente invención, para mejorar la tolerancia de una planta al estrés abiótico, regular o mejorar el crecimiento de una planta, promover la germinación de las semillas y/o proteger a una planta contra los efectos fitotóxicos de los productos químicos.

Los compuestos de la invención se pueden preparar mediante los siguientes métodos.

Esquema de reacción 1

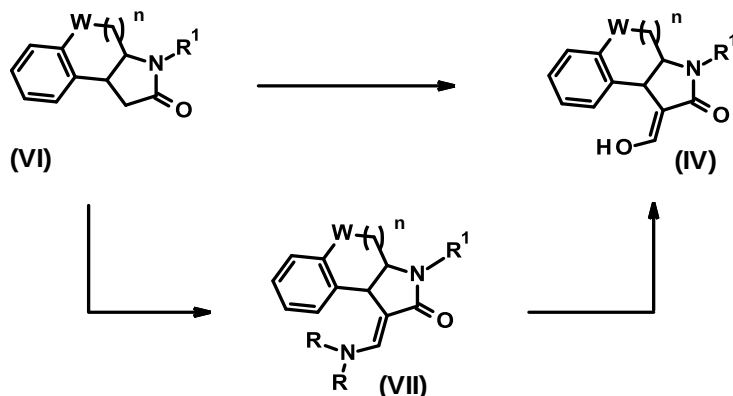


Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (IV) mediante la reacción con un compuesto de fórmula (IV) y el compuesto (A o B) en presencia de una base tal como *tert*-butilato de potasio o *tert*-butilato de sodio, en presencia o no de un éter corona para activar 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. Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante un método similar al que se describe en el documento WO2015/080115.

Como alternativa, el compuesto (I), donde R¹ es alquilcarbonilo, se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (V) mediante reacción con un cloruro de acilo o un anhídrido (R¹ = alquilcarbonilo) en presencia de una base tal como piridina, trimetilamina o diisopropiletilamina y, en algunos casos, dimetilaminopiridina (DMAP). Los compuestos de fórmula (V) se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (I)

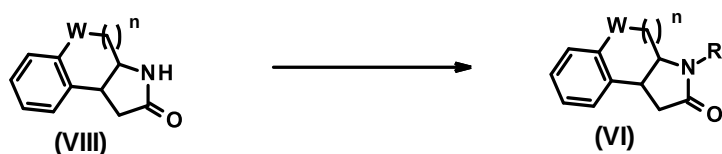
donde R^1 es un grupo alcoxycarbonilo tal como *tert*-butoxicarbonilo, mediante reacción con un ácido orgánico o inorgánico tal como ácido trifluoroacético o HCl, o en presencia de un ácido de Lewis tal como una sal de magnesio.

Esquema de reacción 2



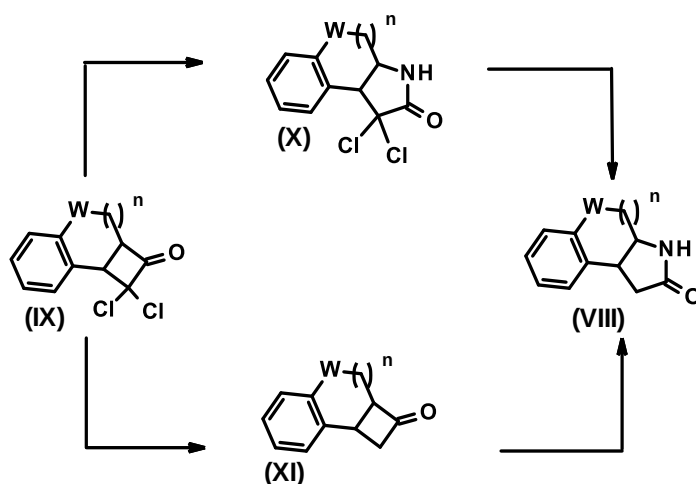
Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (VI) por reacción con un derivado de tipo éster fórmico, tal como el formiato de metilo, en presencia de una base tal como diisopropilamida de litio, *tert*-butilato de potasio o *tert*-butilato de sodio. Como alternativa, los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (VII) mediante hidrólisis con un ácido tal como cloruro de hidrógeno. Los compuestos de fórmula (VII) se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (VI) por reacción con un reactivo de Bredereck (*tert*-butoxibis(dimetilamino)metano), donde R es metilo o un análogo. Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar mediante un método similar al que se describe en el documento WO2015/080115.

Esquema de reacción 3



Los compuestos de fórmula (VI) se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (VIII) por tratamiento con un arilo halogenado tal como yoduro de fenilo, un heteroarilo halogenado tal como 2-bromotiazol, un anhídrido tal como anhídrido acético, un cloruro de acilo y un acetonitrilo halogenado tal como 2-bromoacetonitrilo en presencia de un catalizador y/o base adecuados tal como se utilizan en los métodos descritos en el documento WO2012/080115

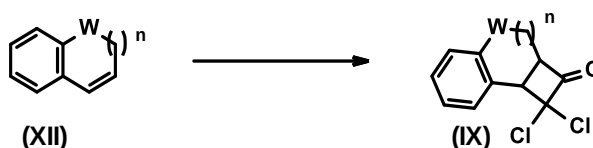
Esquema de reacción 4



Los compuestos de fórmula (VIII) se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (X) mediante una reacción de reducción utilizando un ácido orgánico o inorgánico tal como cloruro de amonio y una fuente de metal tal como zinc. El compuesto de fórmula (X) se puede preparar a partir del compuesto de fórmula (IX) mediante la reacción de Baeyer-Villiger ($X = O$) utilizando un peróxido tal como monoperoxiftalato de magnesio (MMPP) o mediante la reacción de Beckmann ($X = NR^1$) utilizando mesitilsulfonilhidroxilamina (MSH) o hidroxilamina. Como alternativa, el compuesto de fórmula (VIII) se puede preparar a partir del compuesto de fórmula (XI) mediante la reacción de Baeyer-Villiger ($X = O$) utilizando un peróxido tal como monoperoxiftalato de magnesio (MMPP) o mediante la

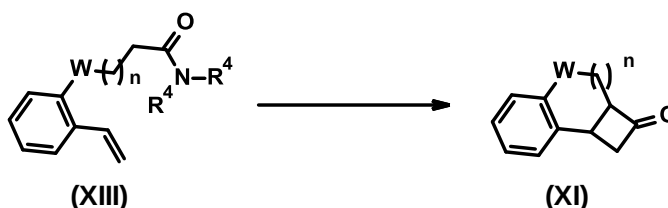
reacción de Beckmann ($X = NR^1$) utilizando mesitilsulfonilhidroxilamina (MSH) o hidroxilamina. El compuesto de fórmula (XI) se puede preparar a partir del compuesto de fórmula (IX) mediante una reacción de reducción utilizando un ácido tal como cloruro de amonio y un metal tal como zinc.

Esquema de reacción 5



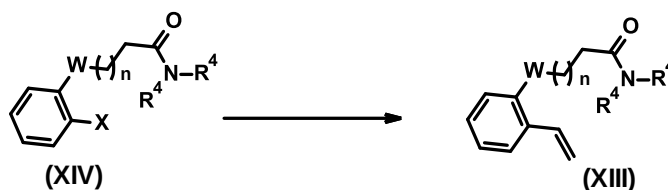
Los compuestos de fórmula (IX) se pueden preparar a partir del compuesto comercializado de fórmula (XII) mediante una reacción de cicloadición [2+2] con un ceteno tal como dicloroceteno.

Esquema de reacción 6



Como alternativa, los compuestos de fórmula (XI) se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (XIII) mediante una reacción de cicloadición [2+2] con una sal de ceteniminio utilizando una base tal como sim-colidina o pirdina halogenada en posición 2 (por ejemplo, 2-fluoropiridina) y anhídrido triflico.

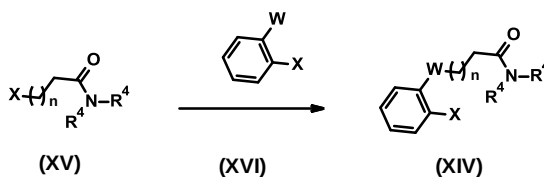
Esquema de reacción 7



Los compuestos de fórmula (XIII) se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (XIV), donde los R^4 son grupo alquilo C_1-C_4 , grupo alquenoilo C_3-C_6 o están unidos

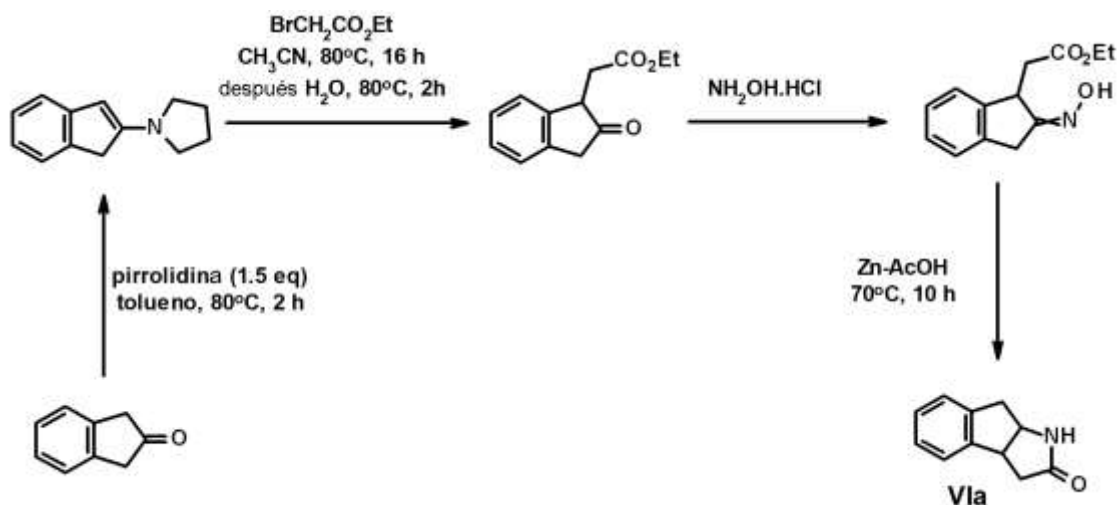
para formar un anillo cicloalquilo de 5-7 miembros; X es Br, Cl o I, y un derivado de vinilo metálico, donde [M] puede ser un derivado de estaño o de boro, en presencia de un sistema catalizador/ligando adecuado, a menudo un complejo de paladio (0).

Esquema de reacción 8



Los compuestos de fórmula (XIV) se pueden preparar a partir de compuestos conocidos de fórmula (XV) y (XVI), donde X es Br o I, utilizando una base tal como una amina trietilamina o hidruro de sodio.

Esquema de reacción 9



Como alternativa, los compuestos de fórmula VI ($W = \text{CH}_2$, $n = 0$) se pueden preparar a partir de 2-indanonas siguiendo procedimientos conocidos en la técnica (*Tetrahedron Lett.* 1971, 29, 2787-2790).

EJEMPLOS DE PREPARACIÓN

Los siguientes Ejemplos sirven para ilustrar la invención.

Síntesis y caracterización de los compuestos

En esta sección se utilizan las siguientes abreviaturas: s = singulete; s a = singulete ancho; d = doblete; dd = doble doblete; dt = doble triplete; d a = doblete ancho; t = triplete; td = triple doblete; t a = triplete ancho; tt = triple triplete, c = cuatriplete; m = multiplete; Me = metilo; Et = etilo; Pr = propilo; Bu = butilo; DME = 1,2-dimetoxietano; THF = tetrahidrofurano; p.f. = punto de fusión; TR = tiempo de retención, MH^+ = catión molecular (es decir, peso molecular medido).

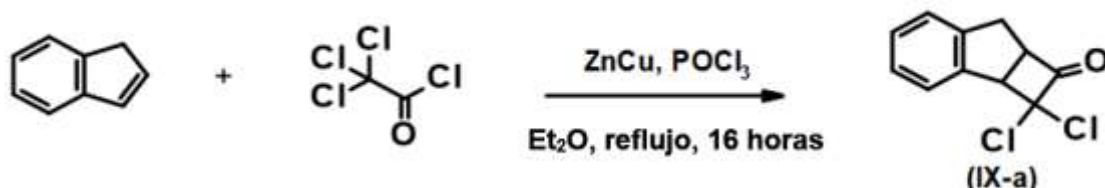
Se emplearon los siguientes métodos de HPLC-MS para el análisis de los compuestos:

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 de 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 μ m, 30 x 2.1 mm, temp: 60 °C, caudal: 0.85 mL/min; intervalo de longitudes de onda del DAD (nm): 210-500) gradiente de disolventes: A = H₂O + 5% de MeOH + 0.05% de HCOOH, B = acetonitrilo + 0.05% de HCOOH), gradiente: 0 min, 10% de B; 0-1.2 min, 100% de B; 1.2-1.50 min, 100% de B.

Método 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 de 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, caudal: 0.85 mL/min; intervalo de longitudes de onda del DAD (nm): 210-500) gradiente de disolventes: A = H₂O + 5% de MeOH + 0.05% de HCOOH, B = acetonitrilo + 0.05% de HCOOH), gradiente: 0 min, 10% de B; 0-2.7 min, 100% de B; 2.7-3.0 min, 100% de B.

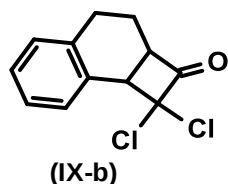
Ejemplo P1: Preparación de 2,2-dicloro-7,7a-dihidro-2aH-ciclobuta[a]inden-1-ona (IX-a)



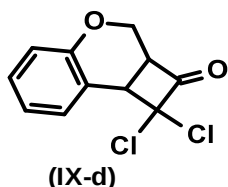
A un matraz en argón se añadió éter dietílico seco (450 mL), indeno (250 mmol, 30.1 mL) (450mL) y zinc cuproso (751 mmol, 96.9 g). A esta suspensión se añadió una solución de cloruro de tricloroacetilo (501 mmol, 56.5 mL) y oxiclورو de fósforo (275 mmol, 25.9 mL) en éter dietílico (150 mL). Después de finalizar la adición, la suspensión se calentó a reflujo durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite® que se lavó con éter dietílico. El filtrado se lavó con agua, una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. Posteriormente, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró, se concentró a presión reducida y el residuo crudo obtenido se purificó finalmente mediante cromatografía en columna de gel de sílice para

proporcionar el compuesto de fórmula (IX-a) como un sólido blanquecino con un rendimiento de un 97% (242 mmol, 55.0 g). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.47 (m, 1H), 7.25-7.40 (m, 3H), 4.48-4.57 (m, 2H), 3.43 (d, 1H), 3.22 (dd, 1H).

Utilizando un procedimiento similar, se prepararon los compuestos (IX-b) y (IX-d)

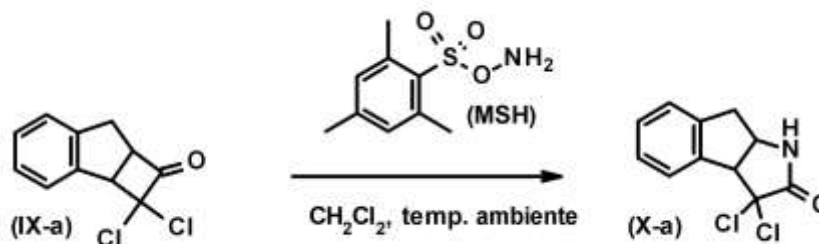


1,1-dicloro-2a,3,4,8b-tetrahidrociclobuta[a]naftalen-2-ona; LCMS (Método A): TR 1.09 min; ES+ 239 ($\text{M}-\text{H}^+$);



1,1-dicloro-3,8b-dihidro-2aH-ciclobuta[c]cromen-2-ona; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.34-7.24 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 4.62 (dd, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.25 (d, 1H), 3.89 (dd, 1H).

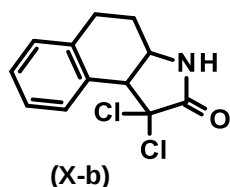
Ejemplo P2: Preparación de 1,1-dicloro-3,3a,4,8b-tetrahidroindeno[2,1-b]pirrol-2-ona (X-a)



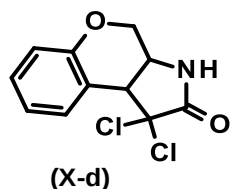
A una solución del compuesto de fórmula (IX-a) (44 mmol, 10.0 g) en diclorometano (290 mL) a temperatura ambiente se añadió la mesitilsulfonilhidroxilamina conocida (MSH, 46 mmol, 9.9 g) (consultar *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 4127 -4132 para la preparación de MSH) y una

cucharada de Na_2SO_4 . La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 7 días (después de 4 días se añadieron 0.5 equivalentes adicionales de MSH recién preparado). A continuación, la suspensión se filtró sobre Celite® y la masa húmeda retenida sobre el filtro se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró a presión reducida (el residuo crudo se mantuvo en una cantidad mínima de disolvente debido a la posible presencia de MSH residual) y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice. El compuesto de fórmula (X-a) se aisló como un sólido blanco con un rendimiento de un 70% (31 mmol, 7.5 g). LCMS (Método A): Tr 0.83 min; ES+ 243 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.60 (d, 1H), 7.40 (s a, 1H), 7.13-7.28 (m, 3H), 4.55 (+d, 1H), 4.42 (d, 1H), 3.16 (dd, 1H), 2.98 (dd, 1H).

Utilizando un procedimiento similar, se prepararon los compuestos (X-b) y (X-d)

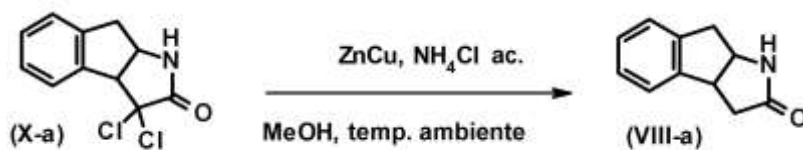


1,1-dicloro-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-benzo[e]indol-2-ona; LCMS (Método A): TR 0.85 min; ES+ 256 ($\text{M}+\text{H}^+$).



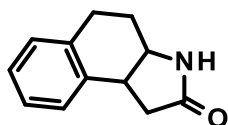
1,1-dicloro-3,3a,4,9b-tetrahidrocromeno[3,4-b]pirrol-2-ona; LCMS (Método A): TR 0.81 min; ES+ 258 ($\text{M}+\text{H}^+$);

Ejemplo P3-1 Preparación de 3,3a,4,8b-tetrahidro-1H-indeno[2,1-b]pirrol-2-ona (VIII-a)



El compuesto de fórmula (X-a, 8.3 mmol, 2.0 g) se disolvió en una solución saturada de cloruro de amonio (41.5 mmol, 2.2 g) en metanol (80 mL), después se añadió zinc cuproso (33.2 mmol, 4.2 g) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se filtró sobre Celite®, la masa húmeda retenida sobre el filtro se lavó con MeOH y el filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar 3.5 g de un residuo blanco que se suspendió en EtOAc y se lavó con agua varias veces. A continuación, el agua combinada se extrajo de nuevo con EtOAc. A continuación, las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto de fórmula (VIII-a) como un sólido blanco con un rendimiento de un 99% (8.2 mmol, 1.4 g). LCMS (Método A): TR 0.63 min; ES+ 174 (M+H+); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.22-7.32 (m, 4H), 6.06 (s a, 1H), 4.53 (t, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.27 (dd, 1H), 2.99 (d, 1H), 2.90 (dd, 1H), 2.53 (d, 1H).

Utilizando un procedimiento similar, se prepararon los compuestos (VIII-b) y (VIII-d)

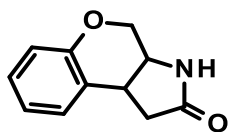


(VIII-b)

1,3,3a,4,5,9b-hexahidrobenczo[e]indol-2-ona;

LCMS

(Método A): TR 0.70 min; ES+ 2188 (M+H⁺);

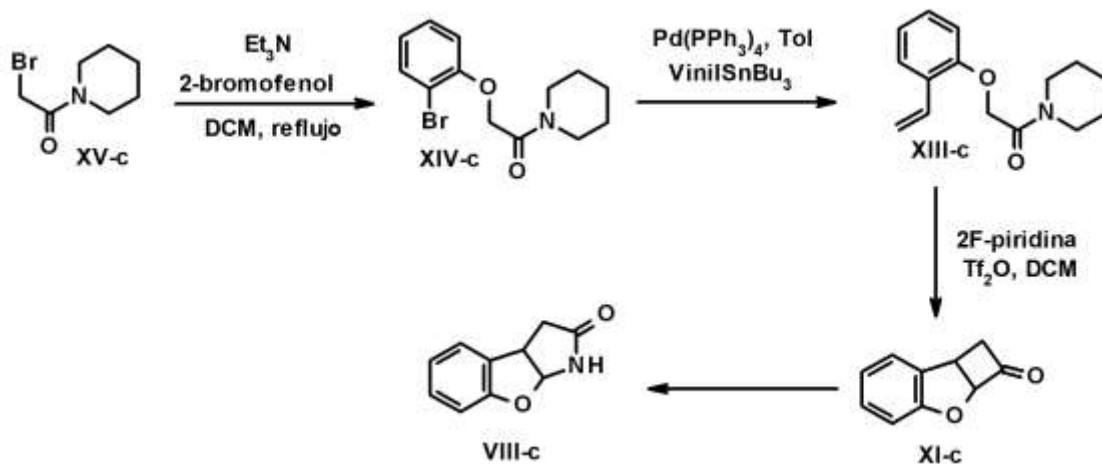


(VIII-d)

3,3a,4,9b-tetrahydro-1H-cromeno[3,4-b]pirrol-2-ona;

LCMS (Método A): TR = 0.60 min; ES+ 190 (M+H+).

Ejemplo P4: Preparación de 1,3,3a,8b-tetrahydrobenzofuro[2,3-b]pirrol-2-ona (VIII-c)



A una solución de compuesto (XV-c, 1.0 g, 4.8 mmol) y K_2CO_3 (2.0 eq., 9.7 mmol) en DMF (9.7 mL) se añadió a 0°C 2-bromofenol (1.2 equiv., 5.8 mmol). A continuación, la reacción se calentó en atmósfera de argón a 60 °C durante 1h30. La mezcla de reacción se repartió entre agua y CH_2Cl_2 y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con una porción más de CH_2Cl_2 y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El residuo crudo resultante se purificó mediante cromatografía flash en SiO_2 , lo que proporcionó el compuesto (XIV-c) como un aceite incoloro que cristalizó al reposar en un 91% de rendimiento (1.3 g). LCMS (Método A): TR = 0.95 min; ES+ 300 (M+H+).

Un compuesto en solución (XIV-c) (1 g, 3.35 mmol) en tolueno (13 mL) se degasificó con argón durante 30 min y se añadió vinilestannano (1.3 equiv., 4.36 mmol) seguido de

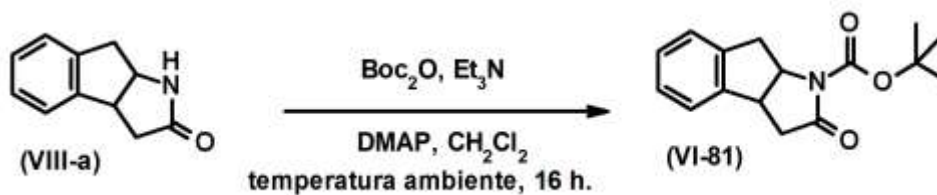
Pd(PPh₃)₄ (0.33 mmol, 99.8% en masa), y la mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía flash en SiO₂, lo que proporcionó el compuesto (XIII-c) como un aceite incoloro en un 91% de rendimiento (0.75 g, 3.06 mmol). LCMS (Método A): TR = 0.97 min; ES+ 247 (M+H⁺).

A una solución agitada de compuesto (XIII-c, 11 g, 44.8 mmol) en CH₂Cl₂ (179 mL) se añadió secuencialmente a temperatura ambiente 2-fluoropiridina (1.3 eq., 58.3 mmol, 5.1 mL) y Tf₂O (1.2 eq., 53.8 mmol, 9.05 mL) gota a gota y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 14 horas. A continuación, se eliminó el disolvente al vacío y el residuo crudo se diluyó en tetracloruro de carbono (100 mL) y agua (100 mL) y la mezcla bifásica se agitó a 65 °C durante 16 horas más. La mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂, se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash en SiO₂ proporcionó el compuesto (XI-c) en un 77% de rendimiento (5.5 g, 34 mmol). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.32 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.98 (td, 1H), 6.91 (m, 1H), 5.75 (dt, 1H), 4.25 (td, 1H), 3.67 (ddd, 1H), 3.11 (dt, 1H).

A una solución de compuesto (XI-c) (2 g, 12.5 mmol) en CH₂Cl₂ (83 mL) a temperatura ambiente se añadió solución de HCl ac. (5 eq., 2M, 31.2 mL) y MSH (mesitilsulfonilhidroxilamina) (1.5 eq., 4.03 g, 18.7 mmol). La reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y la fase orgánica se lavó a continuación con una solución saturada de NaHCO₃. A continuación, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El compuesto (VIII-c) se obtuvo como un aceite incoloro que cristalizó al reposar con un 91% de

rendimiento (2.0 g, 11.4 mmol) y se utilizó sin purificación adicional. LCMS (Método A): TR = 0.58 min; ES⁺ 176 (M+H⁺).

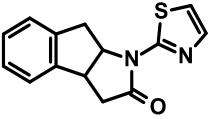
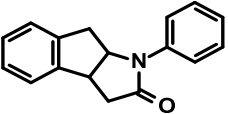
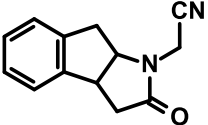
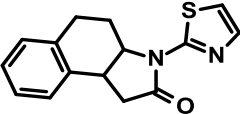
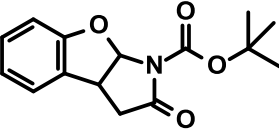
Ejemplo P5: Preparación de 2-oxo-1,3a,4,8b-tetrahidroindeno[2,1-b]pirrol-3-carboxilato de *tert*-butilo (VI)



El compuesto de fórmula (VIII-a, 8.3 mmol, 1.4 g) se disolvió en CH₂Cl₂ (40 mL) y a continuación se añadieron carbonato de *tert*-butoxicarbonilo y *tert*-butilo (10.0 mmol, 2.2 g), trietilamina (16.6 mmol, 2.3 mL) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (0.41 mmol, 0.05 g) a la solución. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. A continuación, el medio se lavó con HCl (1 M) y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución de NaHCO₃, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto de fórmula (VI-81) con un rendimiento cuantitativo (8.4 mmol, 2.3 g). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.10-7.22 (m, 4H), 4.80 (td, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.38 (dd, 1H), 3.11 (dd, 1H), 2.97 (dd, 1H), 2.60 (dd, 1H), 1.49 (s, 9H).

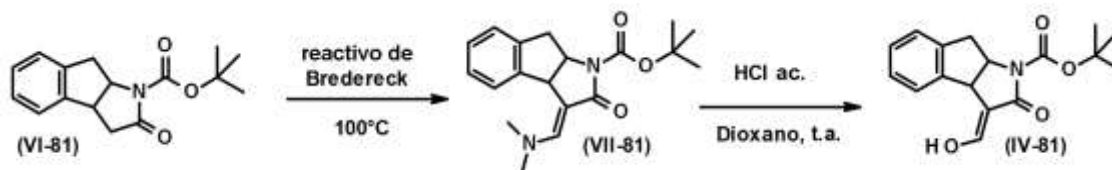
Tabla 2. Los compuestos de fórmula (VI-9, VI-10, VI-12, VI-49 y VI-83) se prepararon a partir de VIII-a, VIII-b y VIII-c utilizando procedimientos descritos en el documento WO2012/080115 (T_r = tiempo de retención)

Comp. N.º	Estructura	Nombre	LCMS o ¹ H RMN
-----------	------------	--------	---------------------------

5	VI-9		3-tiazol-2-il-1,3a,4,8b-tetrahidroindeno[2,1-b]pirrol-2-ona	$T_R = 0.92 \text{ min}$ (Metódo A); ES+ 257 ($M+H^+$)
10	VI-10		3-fenil-1,3a,4,8b-tetrahidroindeno[2,1-b]pirrol-2-ona	$T_R = 0.95 \text{ min}$ (Metódo A); ES+ 250 ($M+H^+$)
15	VI-12		2-(2-oxo-1,3a,4,8b-tetrahidroindeno[2,1-b]pirrol-3-il)acetoni-trilo	$T_R = 0.73 \text{ min}$ (Metódo A); ES+ 213 ($M+H^+$)
20	VI-49		3-tiazol-2-il-3a,4,5,9b-tetrahidro-1H-benzo[e]indol-2-ona	$T_R = 0.97 \text{ min}$ (Metódo A); ES+ 271 ($M+H^+$)
25	VI-83		2-oxo-3a,8b-dihidro-1H-benzofuro[2,3-b]pirrolo-3-carboxilato de tert-butilo	7.25-7.14 (m, 2H), 6.95 (m 1H), 6.87 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.07 (dd, 1H),

			2.71 (dd, 1H), 1.59 (s, 9H).
--	--	--	------------------------------------

Ejemplo P6: Preparación de (1E)-1-(hidroximetileno)-2-oxo-4,8b-dihidro-3aH-indeno[2,1-b]pirrolo-3-carboxilato de *tert*-butilo (IV-81)



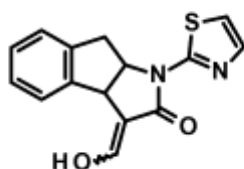
El compuesto de fórmula (VI-81) (11.0 mmol, 3.3 g) se trató con el reactivo de Brederick (*tert*-butoxibis(dimetilamino)metano) (34 mmol, 6.7 g) en argón y la mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C (solución marrón) durante 1 h 45 min. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (150 mL) y se lavó con agua y después con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida. A continuación, el residuo de reacción crudo se trató con pentano y el sólido resultante se separó por filtración para obtener el compuesto de fórmula (VII-81) con un rendimiento de un 90% (10.3 mmol, 3.4 g). A continuación, el compuesto de fórmula (VII-81) (7.8 mmol, 2.5 g) se disolvió en 1,4-dioxano (40.0 mL) y una solución acuosa de ácido clorhídrico (1 M, 15.5 mL) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 35 minutos a temperatura ambiente. Se añadió salmuera, y la extracción se realizó con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, los disolventes se evaporaron y el residuo crudo resultante se purificó mediante cromatografía flash para proporcionar el compuesto de fórmula (IV-81) con un rendimiento de un 96% (7.4 mmol, 2.2 g). LCMS (Método A): TR 0.95 min; ES- 300 (M-H⁺); ¹H

RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11.1 (s a, 1H), 7.14-7.34 (m, 4H), 4.95 (td, 1H), 4.38 (d, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.20 (dd, 1H), 1.61 (s, 9H).

Tabla 3. Los compuestos de fórmula (IV-12, IV-49 y IV-83) se prepararon a partir de VI-12, VI-49 y VI-83 utilizando el mismo procedimiento descrito para el compuesto (IV-81). (T_r = tiempo de retención)

Comp. N.º	Estructura	Nombre	LCMS
IV-12		2-[(1E/Z)-1-(hidroximetileno)-2-oxo-4,8b-dihidro-3aH-indeno[2,1-b]pirrol-3-il]acetoniitrilo	T _r = 0.73 min (Método A); ES+ 241 (M+H ⁺)
IV-49		(1E/Z)-1-(hidroximetileno)-3-tiazol-2-il-3a,4,5,9b-tetrahidrobenzo[e]indol-2-ona	T _r = 0.92 min (Método A); ES+ 299 (M+H ⁺)
IV-83		(1E)-1-(hidroximetileno)-2-oxo-3a,8b-dihidrobenzofuro[2,3-b]pirrolo-3-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	T _r = 0.90 min (Método A); ES- 302 (M-H ⁺)

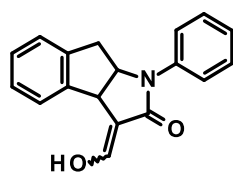
Ejemplo P7: Preparación de (E/Z)-1-(hidroximetileno)-3-tiazol-2-il-4,8b-dihidro-3aH-indeno[2,1-b]pirrol-2-ona (IV-9)



A una solución en argón de compuesto (VI-9) (4.00 g, 15.6 mmol) en THF (78.0 mL) se añadió gota a gota a -78°C una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1M en THF, 23 mL, 1.5 eq.). A continuación, la solución

resultante se calentó hasta $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 30 min. Se añadió formiato de etilo (3.88 mL, 46.8 mmol) y la reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el pH se ajustó a 4. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fracciones orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo resultante se agitó en acetato de etilo y posteriormente se separó por filtración, lo que proporcionó el compuesto (IV-9) como un sólido beis con un 79% de rendimiento (3.5 g, 12 mmol). LCMS (Método A): TR 0.88 min; ES+ 285 (M+H+).

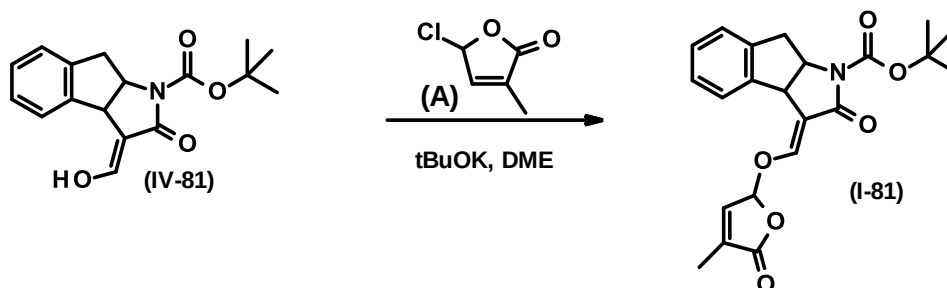
Utilizando un procedimiento similar, se preparó (1E)-1-(hidroximetileno)-3-fenil-4,8b-dihidro-3aH-indeno[2,1-b]pirrol-2-ona (IV-10)



(IV-10)

LCMS (Método A): TR = 0.94 min; ES+ 278 (M+H+).

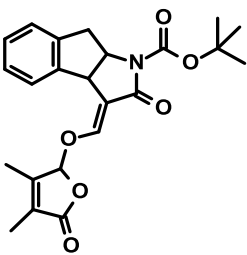
Ejemplo P8: Preparación de (1E)-1-[(4-metil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]-2-oxo-4,8b-dihidro-3aH-indeno[2,1-b]pirrolo-3-carboxilato de tert-butilo (I-81)

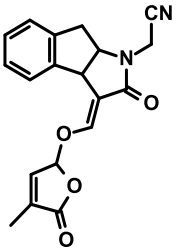
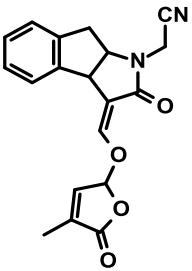
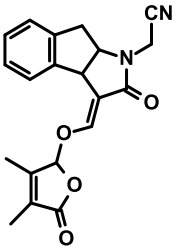
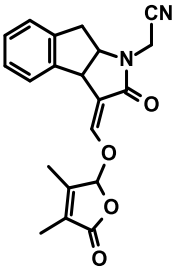


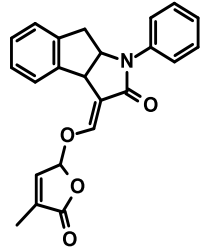
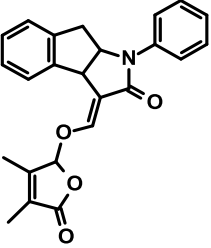
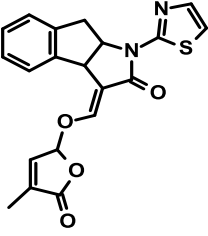
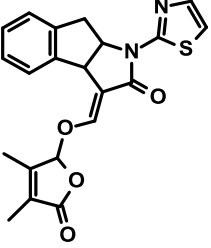
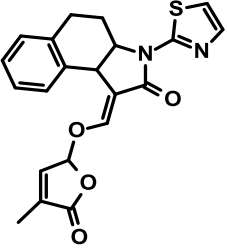
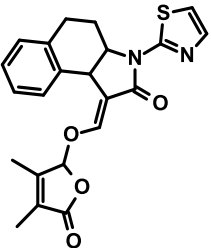
El compuesto de fórmula (IV-81) (0.61 mmol) se disolvió en 1,2-dimetoxietano anhidro (4 mL), la solución resultante se enfrió hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y, a continuación, se

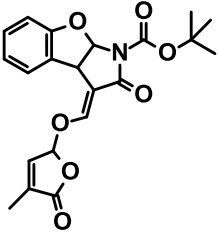
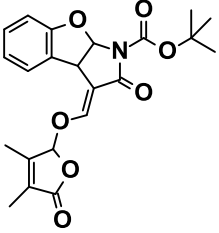
añadió *t*BuOK (0.08 g, 0.73 mmol). Después de 10 minutos a 0 °C, se añadió el compuesto conocido de fórmula (A) (0.74 mmol) como una solución en 1 mL de DME. A continuación, la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. Después de 16 horas, se añadió una solución acuosa saturada de NH₄Cl y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo crudo de la reacción se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para proporcionar el compuesto de fórmula (I-81) como un aceite incoloro y como una mezcla de diastereoisómeros con un 94% de rendimiento (0.57 mmol). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm (datos proporcionados para los dos diastereoisómeros) 7.50 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.24-7.15 (m, 6H), 7.02 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.22 (m, 2H), 4.82 (m, 2H), 4.57 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.06 (m, 6H), 1.57 (s, 9H), 1.56 (s, 9H).

Tabla 4. Los siguientes compuestos de fórmula (I) se prepararon utilizando un procedimiento similar al descrito para el compuesto (I-81) utilizando el compuesto conocido (A) o (B). (T_r = tiempo de retención)

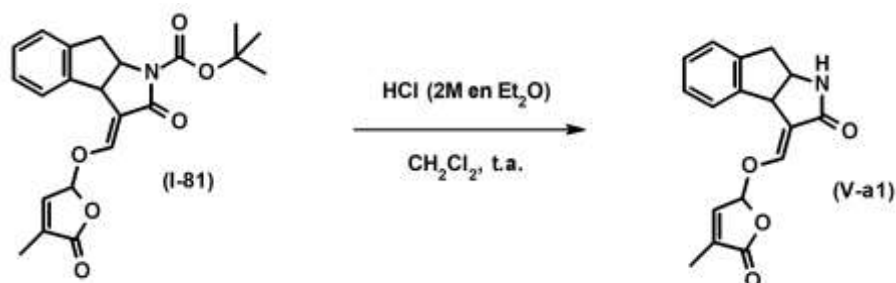
Comp. N.º	Estructura	Nombre	LCMS o RMN
I-82		(1 <i>E</i>)-1-[(3,4-dimetil-5-oxo-2 <i>H</i> -furan-2-il)oximetileno]-2-oxo-4,8 <i>b</i> -dihidro-3 <i>aH</i> -indeno[2,1- <i>b</i>]pirrolo-3-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm (datos proporcionados para los dos diastereoisómeros) 7.48 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.23-7.14 (m, 6H), 6.03 (s, 2H),

5			4.83 (m, 2H), 4.57 (m, H), 3.52 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.93 (s, 6H), 1.57 (s, 9H), 1.56 (s, 9H)
10	I-12-E		2-[(1E)-1-[(4-metil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]-2-oxo-4,8b-dihidro-3aH-indeno[2,1-b]pirrol-3-il]acetonitrilo TR = 0.85 min (Método A); ES+ 337 (M+H ⁺)
15	I-12-Z		2-[(1Z)-1-[(4-metil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]-2-oxo-4,8b-dihidro-3aH-indeno[2,1-b]pirrol-3-il]acetonitrilo T _R = 0.88 min (Método A); ES+ 337 (M+H ⁺)
20	I-16-E		2-[(1E)-1-[(3,4-dimetil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]-2-oxo-4,8b-dihidro-3aH-indeno[2,1-b]pirrol-3-il]acetonitrilo T _R = 0.92 min (Método A); ES+ 351 (M+H ⁺)
25	I-16-Z		2-[(1Z)-1-[(3,4-dimetil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]-2-oxo-4,8b-dihidro-3aH-indeno[2,1-b]pirrol-3-il]acetonitrilo T _R = 0.88 min (Método A); ES+ 351 (M+H ⁺)
30			

5	I-10		(1 <i>E</i>)-1-[(4-metil-5-oxo-2 <i>H</i> -furan-2-il)oximetileno]-3-fenil-4,8b-dihidro-3a <i>H</i> -indeno[2,1-b]pirrol-2-ona	$T_R = 1.64/1.65$ min (Método A); ES+ 374 ($M+H^+$)
10	I-14		(1 <i>E</i>)-1-[(3,4-dimetil-5-oxo-2 <i>H</i> -furan-2-il)oximetileno]-3-fenil-4,8b-dihidro-3a <i>H</i> -indeno[2,1-b]pirrol-2-ona	$T_R = 1.07/1.08$ min (Método A); ES+ 388 ($M+H^+$)
15	I-9		(1 <i>E</i>)-1-[(4-metil-5-oxo-2 <i>H</i> -furan-2-il)oximetileno]-3-tiazol-2-il-4,8b-dihidro-3a <i>H</i> -indeno[2,1-b]pirrol-2-ona	$T_R = 1.56/1.57$ min (Método A); ES+ 381 ($M+H^+$)
20	I-13		(1 <i>E</i>)-1-[(3,4-dimetil-5-oxo-2 <i>H</i> -furan-2-il)oximetileno]-3-tiazol-2-il-4,8b-dihidro-3a <i>H</i> -indeno[2,1-b]pirrol-2-ona	$T_R = 1.03/1.04$ min (Método A); ES+ 395 ($M+H^+$)
25	I-49		(1 <i>E</i>)-1-[(4-metil-5-oxo-2 <i>H</i> -furan-2-il)oximetileno]-3-tiazol-2-il-3a,4,5,9b-tetrahidrobenzo[e]indol-2-ona	$T_R = 1.00/1.03$ min (Método A); ES+ 395 ($M+H^+$)
30	I-53		(1 <i>E</i>)-1-[(3,4-dimetil-5-oxo-2 <i>H</i> -furan-2-il)oximetileno]-3-tiazol-2-il-3a,4,5,9b-tetrahidrobenzo[e]indol-2-ona	$T_R = 1.04/1.06$ min (Método A); ES+ 409 ($M+H^+$)

I-83		(1E)-1-[(4-metil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetilen]-2-oxo-3a,8b-dihidrobenzofuro[2,3-b]pirrol-3-carboxilato de tert-butilo	TR = 1.02/1.03 min (Método A); ES+ 300 (M+H+-Boc)
I-84		(1E)-1-[(3,4-dimetil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetilen]-2-oxo-3a,8b-dihidrobenzofuro[2,3-b]pirrol-3-carboxilato de tert-butilo	TR = 1.03/1.04 min (Método A); ES+ 414 (M+H+)

Ejemplo P9: Preparación de (1E)-1-[(4-metil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]-3,3a,4,8b-tetrahidroindeno[2,1-b]pirrol-2-ona (V-a1)

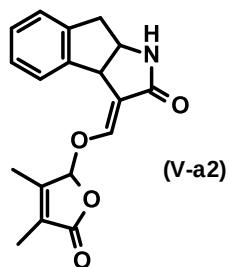


El compuesto de fórmula (I-81) (1.610 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (12.88 mL) y se añadió gota a gota HCl (2M en Et_2O , 2.416 mL). A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 1.5 h a t.a., se neutralizó con NaHCO_3 ac. y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío, lo que proporcionó el compuesto (V-a1) con un 88% de rendimiento (1.413 mmol). LCMS (Método A): TR 0.81/0.82 min; ES+ 298 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Utilizando un procedimiento similar, se prepararon los

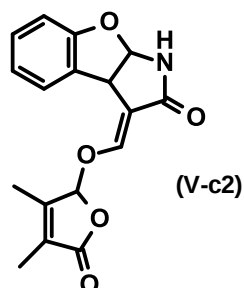
compuestos (V-a2) y (V-c2) utilizando TFA en lugar de HCL

5



(1*E*)-1-[(3,4-dimetil-5-oxo-2*H*-furan-2-il)oximetileno]-
3,3a,4,8b-tetrahidroindeno[2,1 b]pirrol-2-ona; LCMS (Método
A): TR 0.85/0.86 min; ES+ 312 (M-H⁺);

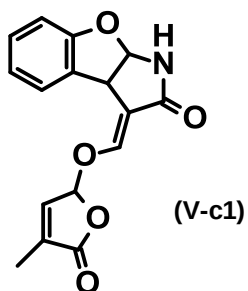
10



15

(1*E*)-1-[(3,4-dimetil-5-oxo-2*H*-furan-2-il)oximetileno]-
3a,8b-dihidro-3*H*-benzofuro[2,3-b]pirrol-2-ona; LCMS (Método
A): TR 0.80/0.82 min; ES+ 314 (M-H⁺);

20

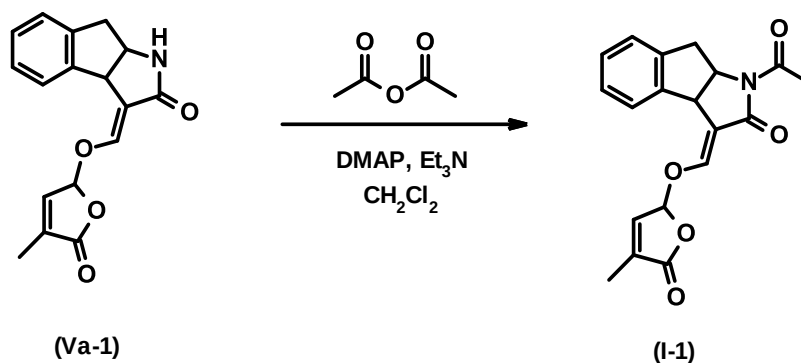


25

(1*E*)-1-[(4-metil-5-oxo-2*H*-furan-2-il)oximetileno]-
3a,8b-dihidro-3*H*-benzofuro[2,3-b]pirrol-2-ona; LCMS (Método
A): TR 0.76/0.78 min; ES+ 322 (M+Na⁺);

30

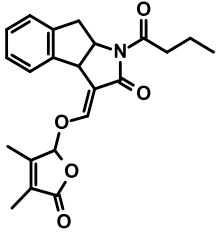
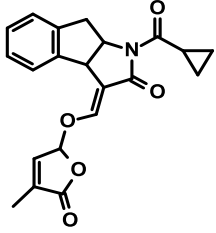
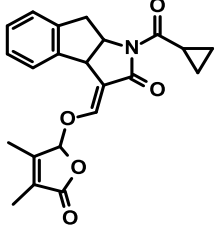
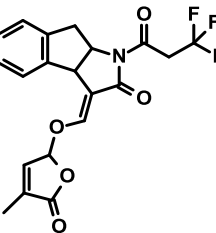
Ejemplo P10: Preparación de (1*E*)-3-acetil-1-[(4-metil-
5-oxo-2*H*-furan-2-il)oximetileno]-4,8b-dihidro-3a*H*-
indeno[2,1-b]pirrol-2-ona (I-1)

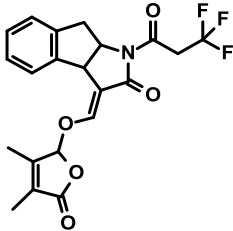
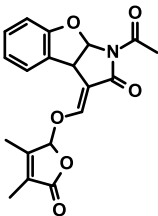
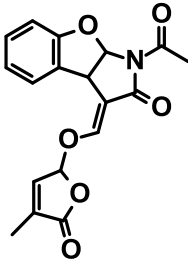
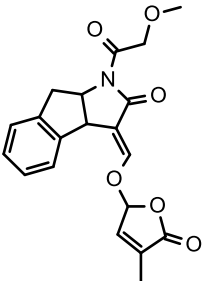


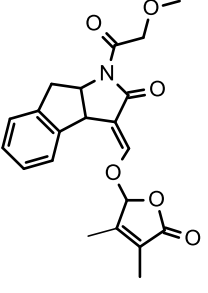
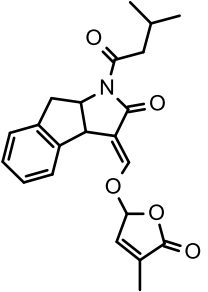
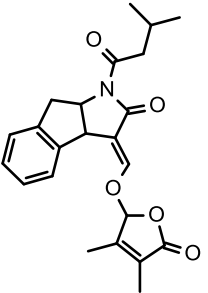
A una solución desgasificada de compuesto (Va-1, 0.4 g, 1.345 mmol) en diclorometano (12.1 mL) se añadió dimetilaminopiridina (DMAP) (0.008 g, 0.067 mmol) y Et₃N (0.758 mL, 5.382 mmol) seguida de la adición gota a gota de anhídrido acético (0.39 mL, 4.03 mmol) a t.a. A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante la noche, se vertió en solución de NH₄Cl ac. saturada y se diluyó con acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante cromatografía flash, lo que proporcionó el compuesto (I-1) con un 75% de rendimiento (0.34 g, 1.00 mmol). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm (datos proporcionados para los dos diastereoisómeros) 7.53 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.24-7.15 (m, 6H), 7.04 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.25 (s a, 2H), 4.93 (m, 2H), 4.61 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.08 (m, 6H). LCMS (Método A): TR 1.42/1.43 min; ES+ 340 (M+H⁺).

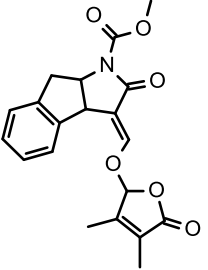
Tabla 5. Los siguientes compuestos de fórmula (I) se prepararon mediante un procedimiento similar utilizando un anhídrido o cloruro de acilo específico (T_r = tiempo de retención)

Comp. N.º	Estructura	Nombre	LCMS o RMN
I-5		(1 <i>E</i>)-3-acetil-1- [(3,4-dimetil-5- oxo-2 <i>H</i> -furan-2- il)oximetileno]- 4,8b-dihidro-3a <i>H</i> - indeno[2,1- b]pirrol-2-ona	T _R = 0.97/0.98 min (Método A); ES+ 354 (M+H ⁺)
I-2		(1 <i>E</i>)-1-[(4-metil-5- oxo-2 <i>H</i> -furan-2- il)oximetileno]-3- propanoil-4,8b- dihidro-3a <i>H</i> - indeno[2,1- b]pirrol-2-ona	T _R = 1.00/1.01 min (Método A); ES+ 354 (M+H ⁺)
I-6		(1 <i>E</i>)-1-[(3,4- dimetil-5-oxo-2 <i>H</i> - furan-2- il)oximetileno]-3- propanoil-4,8b- dihidro-3a <i>H</i> - indeno[2,1- b]pirrol-2-ona	T _R = 1.03/1.04 min (Método A); ES+ 368 (M+H ⁺)
I-3		(1 <i>E</i>)-3-butanoil-1- [(4-metil-5-oxo-2 <i>H</i> - furan-2- il)oximetileno]- 4,8b-dihidro-3a <i>H</i> - indeno[2,1- b]pirrol-2-ona	T _R = 1.05/1.06 min (Método A); ES+ 368 (M+H ⁺)

5	I-7		(1E)-3-butanoil-1- [(3,4-dimetil-5- oxo-2H-furan-2- il)oximetileno]- 4,8b-dihidro-3aH- indeno[2,1- b]pirrol-2-ona	$T_R = 1.08/1.09$ min (Método A); ES+ 382 (M+H ⁺)
10	I-4		(1E)-3- (ciclopropanocarbon il)-1-[(4-metil-5- oxo-2H-furan-2- il)oximetileno]- 4,8b-dihidro-3aH- indeno[2,1- b]pirrol-2-ona	$T_R = 1.00/1.01$ min (Método A); ES+ 366 (M+H ⁺)
15	I-8		(1E)-3- (ciclopropanocarbon il)-1-[(3,4- dimetil-5-oxo-2H- furan-2- il)oximetileno]- 4,8b-dihidro-3aH- indeno[2,1- b]pirrol-2-ona	$T_R = 1.04/1.05$ min (Método A); ES+ 380 (M+H ⁺)
20	I-18		(1E)-1-[(4-metil-5- oxo-2H-furan-2- il)oximetileno]-3- (3,3,3- trifluoropropanoil)- 4,8b-dihidro-3aH- indeno[2,1- b]pirrol-2-ona	$T_R = 1.03$ min (Método A); ES+ 408 (M+H ⁺)
25				
30				

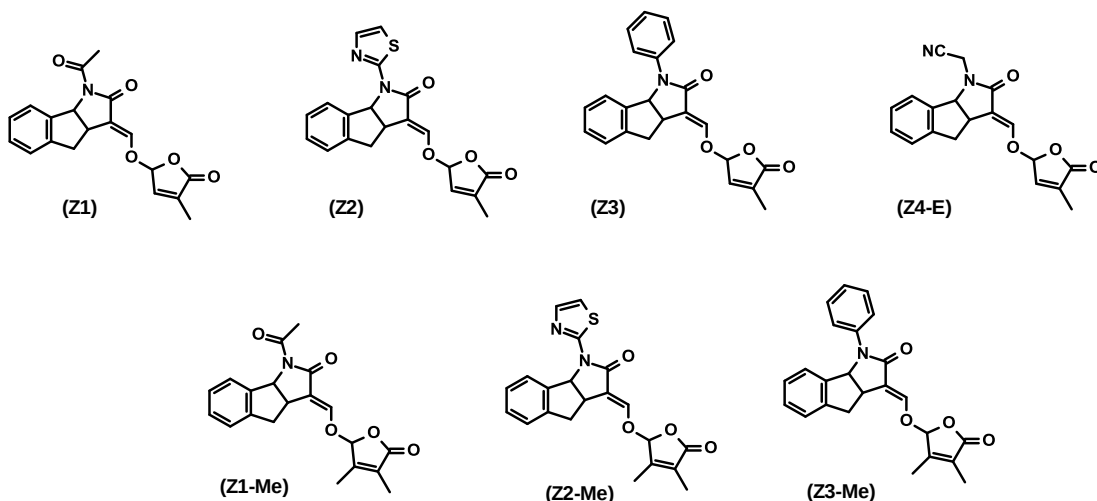
5	I-20		(1 <i>E</i>)-1-[(3,4-dimetil-5-oxo-2 <i>H</i> -furan-2-il)oximetileno]-3-(3,3,3-trifluoropropanoil)-4,8b-dihidro-3a <i>H</i> -indeno[2,1-b]pirrol-2-ona	$T_R = 1.06/1.07$ min (Método A); ES+ 422 ($M+H^+$)
10	I-25		(1 <i>E</i>)-3-acetil-1-[(3,4-dimetil-5-oxo-2 <i>H</i> -furan-2-il)oximetileno]-4,8b-dihidro-3a <i>H</i> -indeno[2,1-b]pirrol-2-ona	$T_R = 0.90/0.91$ min (Método A); ES- 244 (<i>M</i> -butenolida/2-hidroxi-3,4-dimetil-2 <i>H</i> -furan-5-ona)
15	I-21		(1 <i>E</i>)-3-acetil-1-[(4-metil-5-oxo-2 <i>H</i> -furan-2-il)oximetileno]-4,8b-dihidro-3a <i>H</i> -indeno[2,1-b]pirrol-2-ona	$T_R = 0.88/0.90$ min (Método A); ES+ 342 ($M+H^+$)
20	I-89		(1 <i>E</i>)-3-(2-metoxiacetil)-1-[(4-metil-5-oxo-2 <i>H</i> -furan-2-il)oximetileno]-4,8b-dihidro-3a <i>H</i> -indeno[2,1-b]pirrol-2-ona	$T_R = 0.88/0.90$ min (Método A); ES+ 370 ($M+H^+$)
25				
30				

I-90		(1E)-3-(2-metoxiacetil)-1-[(3,4-dimetil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]-4,8b-dihidro-3aH-indeno[2,1-b]pirrol-2-ona	$T_R = 0.92/0.94$ min (Método A); ES+ 384 ($M+H^+$)
I-91		(1E)-1-[(4-metil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]-3-(3-metilbutanoil)-4,8b-dihidro-3aH-indeno[2,1-b]pirrol-2-ona	$T_R = 1.08/1.09$ min (Método A); ES+ 382 ($M+H^+$)
I-92		(1E)-1-[(3,4-dimetil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]-3-(3-metilbutanoil)-4,8b-dihidro-3aH-indeno[2,1-b]pirrol-2-ona	$T_R = 1,11/1.13$ min (Método A); ES+ 396 ($M+H^+$)

I-93		(1E)-1-[(3,4-dimetil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]-2-oxo-4,8b-dihidro-3aH-indeno[2,1-b]pirrolo-3-carboxilato de metilo	$T_R = 0.92/0.93$ min (Método A); ES+ 370 ($M+H^+$)
------	---	---	--

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Se llevaron a cabo estudios biológicos comparativos en compuestos de acuerdo con la invención: Compuestos de fórmula (I) y compuestos relacionados estructuralmente conocidos de la técnica anterior: Compuestos (Z) divulgados en el documento WO 2012/080115.



Ejemplo B1: Fluorometría diferencial de barrido (DSF)

Se llevaron a cabo estudios de unión al receptor de estrigolactonas para los compuestos de la presente invención. La preparación del receptor D14 de estrigolactonas del maíz se llevó a cabo mediante clonación del gen ID Zm00001d048146 en el vector de expresión pET

SUMO y transformación en BL21(DE3) One ShotR *E.coli* cells. Las células transformadas se cultivaron para que expresasen la proteína receptora D14, la cual se purificó posteriormente mediante purificación con marcaje de his.

Para el ensayo de DSF, se utilizaron 2 μg de proteína receptora D14 purificada en un volumen de reacción de 25 μl junto con el tinte Sypro Orange 25x, tampón de fosfato concentrado 5x y ddH₂O por pocillo de una placa de 96 pocillos. Los compuestos de la presente invención se disolvieron en DMSO y se evaluaron con una concentración final de un 5% de DMSO.

El desplazamiento térmico es una medida de la diferencia en temperatura (ΔT) requerida para desnaturalizar una proteína con y sin un ligando; esto proporciona una indicación del efecto de estabilización o desestabilización provocado por el ligando debido a la unión proteína-ligando. Para evaluar el desplazamiento térmico, se utilizó un sistema de detección de PCR en tiempo real CFX Connect (Biorad). Después de una incubación inicial de 1 min a 20 °C, las muestras se desnaturalizaron térmicamente utilizando un gradiente lineal de 20°C - 96°C, a una velocidad de 0.5 °C/30 s. Los compuestos se evaluaron por triplicado con una concentración de 200 μM y se incluyó un control de proteína/DMSO en cada placa para calcular el desplazamiento térmico. Los resultados en la Tabla 2 son un promedio de los 3 replicados.

Tabla 6: Desplazamiento térmico (ΔT) de compuestos (I) de la invención comparado con compuestos (Z) de la técnica anterior en el receptor de estrigolactonas del maíz D14

Compuesto	Tasa (μM)	ΔT (% frente al control)
I-1	50	5.6

		12.5	5.5
5	I-5	50	4.5
		12.5	2.9
	Z1	50	5.5
		12.5	0.7
10	Z1-Me	50	1.7
		12.5	-1.3
	I-9	50	6.9
		12.5	5.1
15	I-13	50	4.3
		12.5	1.9
	Z2	50	0.9
		12.5	0.1
20	Z2-Me	50	5.3
		12.5	4.0
	I-10	50	3.3
		12.5	0.9
25	Z3	50	1.4
		12.5	0.0
	I-49	50	2.5
		12.5	-0.3
30	I-2	50	8.3

	12.5	6.8
I-6	50	7.0
	12.5	4.5
I-3	50	8.3
	12.5	7.1
I-7	50	12.0
	12.5	10.2
I-25	50	4.5
	12.5	3.2

El compuesto (I) de la presente invención mostró un ΔT superior en comparación con los compuestos (Z) de la técnica anterior. Esto muestra que los compuestos de la presente invención tienen inesperadamente una afinidad superior con el receptor de estrigolactonas del maíz D14 que los análogos con proximidad estructural.

Ejemplo B2: Senescencia inducida por oscuridad de la hoja del maíz

Se tiene constancia de que las estrigolactonas regulan (aceleran) la senescencia foliar, potencialmente mediante señalización del receptor D14. Los compuestos (I) de la presente invención se compararon con compuestos (Z) relacionados estructuralmente en un ensayo de senescencia inducida por oscuridad de la hoja del maíz.

Se cultivaron plantas de maíz de la variedad *Multitop* en un invernadero con una humedad relativa de un 75% y a 23-25°C durante 6 semanas. Se colocaron discos foliares de 1.4 cm de diámetro en placas de 24 pocillos que contenían compuestos de prueba en un gradiente de concentraciones (100 μM - 0.0001 μM) con una concentración final de un 0.5%

de DMSO. Cada concentración se evaluó en 12 replicados. Las placas se sellaron con lámina de sellado. La lámina se perforó para permitir el intercambio de gases en cada pocillo. Las placas se colocaron en la cámara climática completamente oscura. Las placas se incubaron en la cámara con un 75% de humedad y a 23 °C durante 8 días. En los días 0, 5, 6, 7 y 8 se tomaron fotografías de cada placa y se llevó a cabo un análisis de imágenes con un macro desarrollado utilizando el software ImageJ. El análisis de imágenes se utilizó para determinar la concentración a la cual se alcanzó un 50% de senescencia (CI50), remítase a la Tabla 7. A menor valor, mayor la potencia de inducción de senescencia.

Tabla 7: CI50 de los compuestos (I) y (Z) para la senescencia inducida por oscuridad de la hoja del maíz

Compuesto	CI50 (µM)
I-1	0.064
I-5	0.024
Z1	0.110
Z1-Me	0.030
I-9	0.126
I-13	0.0111
Z2	<i>inactivo</i>
Z2-Me	<i>inactivo</i>
I-10	0.107
Z3	2.47
I-12-E	1.55

Z4-E	3.71
I-25	0.99

Los compuestos (I) de la presente invención mostraron un valor de CI50 inferior que los compuestos (Z) de la técnica anterior. Esto muestra que los compuestos de la presente invención dan lugar inesperadamente a una actividad promotora de la senescencia foliar superior que los análogos con proximidad estructural. La inducción de la senescencia foliar puede mejorar el reciclado y removilización de nutrientes (tales como nitrógeno y azúcar) en plantas en el momento adecuado.

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.