

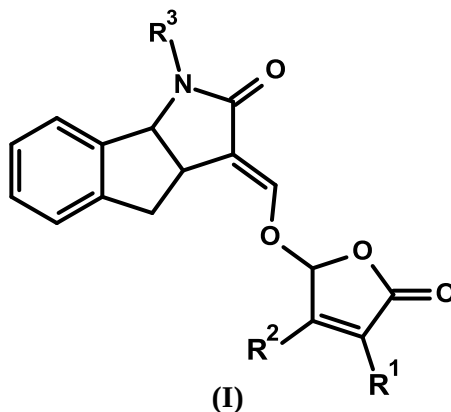
COMPUESTOS REGULADORES DEL CRECIMIENTO VEGETAL

La presente invención se refiere a derivados de estrigolactamas novedosos, a procesos para preparar estos derivados, incluidos compuestos intermedios, a composiciones potenciadoras de cultivos, reguladoras del crecimiento vegetal o promotoras de la germinación de semillas que comprenden estos derivados y a métodos de uso de estos derivados en el control del crecimiento y la fisiología de plantas y/o promoción de la germinación de 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 semillas. Para que se utilicen dichos compuestos, en particular, para las 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):



donde

R^1 y R^2 son cada uno independientemente metilo o etilo; y

R^3 se selecciona a partir del grupo compuesto por formilo, alquilcarbonilo C_1-C_4 , alcoxycarbonilo C_1-C_4 , cicloalquilcarbonilo C_3-C_8 , haloalquilcarbonilo C_1-C_4 , arilo, heteroarilo y acetonitrilo.

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

Cada resto alquilo, ya sea solo o como parte de un grupo más grande (tal como alcoxycarbonilo,

alquilcarbonilo, 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.

5 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-C₄ y contener de 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, 1-metilciclopropilo, 2-
10 metilciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

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
15 o diferentes y son, por ejemplo, -CF₃, -CF₂Cl, -CH₂CF₃ o -CH₂CHF₂.

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

20 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, antracenilo, indenilo o fenantrenilo.

15 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
30 o por dos o más anillos fusionados. Los anillos únicos 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, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y tetrazolilo.

En una realización, R^3 se selecciona a partir del grupo compuesto por formilo, alquilcarbonilo C_1-C_4 , alcoxycarbonilo C_1-C_4 , cicloalquilcarbonilo C_3-C_8 , haloalquilcarbonilo C_1-C_4 , arilo, heteroarilo y acetonitrilo.

En una realización, R^3 se selecciona a partir del grupo compuesto por formilo cicloalquilcarbonilo C_3-C_8 , haloalquilcarbonilo C_1-C_4 y acetonitrilo.

En una realización, R^3 se selecciona a partir del grupo compuesto por fenilo, alquilcarbonilo C_1-C_4 , heteroarilo y acetonitrilo.

En una realización, R^3 se selecciona a partir del grupo compuesto por formilo, acetilo, fenilo, 2-tiazolilo y acetonitrilo.

En una realización, R^1 y R^2 son ambos metilo.

En una realización, R^3 es alquil $C_1-C_4(CO)-$.

En una realización, R^3 es haloalquil $C_1-C_4(CO)$.

En una realización, R^3 es formilo.

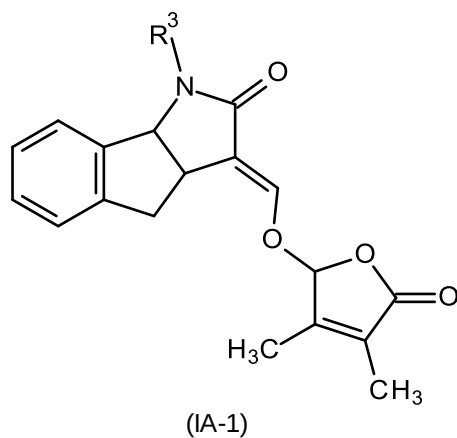
En una realización, R^3 es fenilo.

En una realización, R^3 es 2-tiazolilo.

En una realización, R^3 es acetonitrilo.

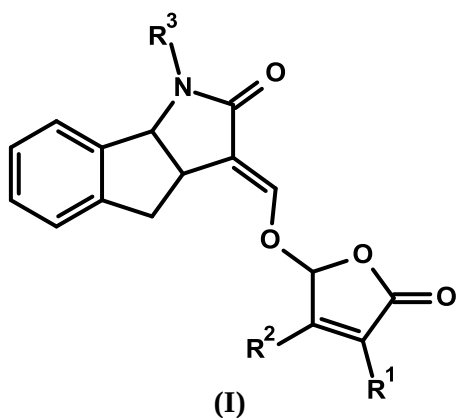
En una realización, R^3 es acetilo.

Preferentemente, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura de Fórmula (IA-1).



La siguiente Tabla 1 incluye los ejemplos IA-1 a IA-20 de compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la invención:

Tabla 1:



Compuesto	R ¹	R ²	R ³
IA-1	-CH ₃	-CH ₃	CH ₃ (CO) -
IA-2	-CH ₃	-CH ₃	CH ₃ CH ₂ (CO) -
IA-3	-CH ₃	-CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₂ (CO) -
IA-4	-CH ₃	-CH ₃	CF ₃ (CO) -
IA-5	-CH ₃	-CH ₃	CF ₃ CH ₂ (CO) -
IA-6	-CH ₃	-CH ₃	cC ₃ H ₅ (CO) -
IA-7	-CH ₃	-CH ₃	2-Tiazolilo
IA-8	-CH ₃	-CH ₃	Fenilo
IA-9	-CH ₃	-CH ₃	3, 5- (CF ₃) ₂ Ph
IA-10	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CN
IA-11	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	CH ₃ (CO) -

IA-12	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	CH ₃ CH ₂ (CO) -
IA-13	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	CH ₃ (CH ₂) ₂ (CO) -
IA-14	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	CF ₃ (CO) -
IA-15	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	CF ₃ CH ₂ (CO) -
IA-16	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	cC ₃ H ₅ (CO) -
IA-17	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	2-Tiazolilo
IA-18	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	Fenilo
IA-19	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	3,5- (CF ₃) ₂ Ph
IA-20	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CN

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.

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 las semillas, que comprende un compuesto de la presente invención y, opcionalmente, un adyuvante de formulación aceptable en agricultura.

En un aspecto de la invención, se proporciona una mezcla que comprende un compuesto de la presente invención y al menos un principio activo adicional. El principio activo adicional puede ser, por ejemplo, un acaricida, bactericida, fungicida, herbicida, insecticida, miticida, molusquicida, nematocida, activador vegetal, regulador del crecimiento vegetal, bioestimulante, rodenticida, protector, agente sinérgico, agente potenciador de cultivos o un principio activo que mejora la tolerancia de las plantas a condiciones de estrés abiótico.

La presente invención proporciona un método para potenciar el rendimiento de las plantas, 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, el compuesto, composición o mezcla de la presente invención se aplica en una cantidad que estimula el rendimiento.

La presente invención proporciona un método para mejorar la tolerancia de una planta a factores de 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. En una realización, el estrés abiótico es estrés por frío, sales, sequía y/u osmótico. En una realización adicional, el estrés abiótico es la sequía. En una realización, el compuesto, composición o mezcla de la presente invención se aplica en una cantidad que mejora la tolerancia a factores de estrés abiótico.

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. En una realización, el compuesto, composición o mezcla de la presente invención se aplica en una cantidad que regula el crecimiento vegetal.

La presente invención también proporciona un método para promover la germinación de semillas o la emergencia 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. Se estimulan la germinación o la emergencia, por ejemplo, mediante una germinación o emergencia más rápidas o más uniformes. En una realización, el compuesto, composición o mezcla de la presente invención se aplica en una cantidad que promueve la germinación de semillas.

La presente invención también proporciona un método para controlar las malezas, que comprende aplicar a un emplazamiento que contiene las semillas de las malezas una cantidad que promueve la germinación de semillas de una composición de acuerdo con el segundo aspecto de la invención, permitir que las semillas germinen y a continuación aplicar al emplazamiento un herbicida posemergencia.

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

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 planta un compuesto, composición o mezcla de acuerdo con la presente invención.

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 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.

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

10 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.

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

20 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.

15 De acuerdo con la presente invención, la expresión "regular o mejorar el crecimiento de una planta" 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.

30 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 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, 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 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 vida útil 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, 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 eficaces. En particular, los compuestos o composiciones de la presente invención son útiles para mejorar la tolerancia al estrés por sequía.

Una "eficacia 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 eficacia 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 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 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 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, 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 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 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.

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto o composición de la presente invención, para mejorar la tolerancia de una planta a factores de estrés abiótico, regular o mejorar el crecimiento de una planta, promover la germinación de semillas y/o proteger una planta contra los efectos fitotóxicos de los agentes químicos.

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto, composición o mezcla de la presente invención

para estimular la germinación de semillas y/o la emergencia de plántulas, por ejemplo, mediante una germinación o emergencia más rápidas o más uniformes.

5 La presente invención proporciona el uso de un compuesto, composición o mezcla de la presente invención, para mejorar la tolerancia de una planta a factores de estrés abiótico. En una realización, el estrés abiótico es estrés por frío, sales, sequía y/u osmótico.

10 Preferentemente, la composición que potencia el rendimiento de cultivos, regula el crecimiento vegetal o que promueve la germinación de semillas de acuerdo con la invención es una composición que es una composición para el tratamiento de las semillas o una composición de recubrimiento de las semillas. Las composiciones de acuerdo
15 con la invención también podrán comprender además un principio activo insecticida, acaricida, nematocida o fungicida.

Preferentemente, el compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la invención es para el uso en una composición
20 de tratamiento de semillas o foliar.

Preferentemente, el material de propagación vegetal de la invención es una semilla. En una realización la semilla es una semilla de maíz.

15 El compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la invención se puede utilizar como un potenciador del rendimiento/cultivo, un regulador del crecimiento vegetal o promotor de la germinación de semillas por sí solo, pero generalmente se formula en composiciones que potencian el rendimiento/cultivo, que regulan el crecimiento vegetal o
30 que promueven la germinación de semillas utilizando adyuvantes de formulación tales como portadores, disolventes y agentes tensioactivos (AT). La composición puede estar en forma de concentrados que se diluyen antes

de usarlos, aunque también se pueden utilizar composiciones listas para usar. La dilución final se suele llevar a cabo con agua, pero se puede llevar a cabo, en lugar de con agua, o además de con esta, con, por ejemplo, fertilizantes líquidos, otros principios activos (p. ej., componentes insecticidas, acaricidas, nematicidas o fungicidas), micronutrientes, organismos biológicos, aceite o disolventes.

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

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), concentrados solubles (SL), líquidos miscibles en aceite (LAc), líquidos de volumen ultrabajo (LU), concentrados emulsionables (CE), concentrados dispersables (CD), emulsiones (tanto de aceite en agua (EAg) como de agua en aceite (EAc)), microemulsiones (ME), concentrados en suspensión (CS), aerosoles, suspensiones de cápsulas (SC) y formulaciones para el tratamiento de semillas. El tipo de formulación elegido en cada caso dependerá del objetivo específico previsto y de las propiedades físicas, químicas y biológicas del compuesto de Fórmula (I).

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

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

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

Los gránulos (GR) pueden formarse mediante granulación de una mezcla de un compuesto de Fórmula (I) y uno o más diluyentes o portadores sólidos en polvo, o a partir de gránulos en bruto preformados absorbiendo un compuesto de

Fórmula (I) (o una solución del mismo, en un agente adecuado) en un material granular poroso (tal como piedra pómez, arcillas de atapulgita, tierra de Fuller, kieselguhr, tierras diatomeas o mazorcas de maíz molidas) o adsorbiendo un compuesto de Fórmula (I) (o una solución del mismo, en una agente adecuado) sobre un material de núcleo duro (tal como arenas, silicatos, carbonatos minerales, sulfatos o fosfatos) y por secado si es 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 gránulos (por ejemplo, un agente emulsionante, agente humectante o agente dispersante).

Los concentrados dispersables (CD) se pueden preparar disolviendo un compuesto de Fórmula (I) en agua o un disolvente orgánico tal como una cetona, alcohol o éter glicólico. Estas soluciones pueden contener un agente tensioactivo (por ejemplo, para mejorar la dilución en agua o 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 Fórmula (I) en un disolvente orgánico (que contenga opcionalmente uno o más agentes humectantes, uno o más agentes emulsionantes o una mezcla de dichos agentes). Los disolventes orgánicos adecuados para emplear en CE incluyen hidrocarburos aromáticos (tales como alquilbencenos o alquilnaftalenos, ejemplificados por SOLVESSO 100, SOLVESSO 150 y SOLVESSO 200; 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 implica obtener un compuesto de Fórmula (I), ya sea como un líquido (si no es un líquido a temperatura ambiente, se podrá fundir a una temperatura razonable, normalmente inferior a 70 °C) o en solución (disolviéndolo en un disolvente adecuado), y a continuación emulsionar el líquido o la solución resultante en agua que contenga uno o más AT, con un cizallamiento elevado, para producir una emulsión. Los disolventes adecuados para emplear en EAg incluyen aceites vegetales, hidrocarburos clorados (tales como clorobencenos), disolventes aromáticos (tales como alquilbencenos o alquilnaftalenos) y otros disolventes orgánicos adecuados que 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, está presente un compuesto de Fórmula (I) 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.

5 Los concentrados en suspensión (CS) pueden comprender suspensiones acuosas o no acuosas de partículas sólidas insolubles finamente divididas de un compuesto de Fórmula (I). Los CS se pueden preparar moliendo el compuesto de Fórmula (I) sólido con un molino de bolas o de microesferas
10 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
15 sedimentan las partículas. Como alternativa, un compuesto de Fórmula (I) puede molerse en seco y añadirse a agua, que contiene los agentes descritos anteriormente en la presente, para producir el producto final deseado.

 Las formulaciones en aerosol comprenden un compuesto
20 de Fórmula (I) y un propulsor adecuado (por ejemplo, *n*-butano). Un compuesto de Fórmula (I) también se puede disolver o dispersar en un medio adecuado (por ejemplo, agua o un líquido miscible con agua tal como como *n*-propanol) para proporcionar composiciones para su uso en
15 bombas de aspersión accionadas manualmente sin presión.

 Las suspensiones en cápsulas (SC) se pueden preparar de manera similar a la preparación de formulaciones EA_g pero con una etapa de polimerización adicional de manera que se obtenga una dispersión acuosa de gotas de aceite, en
30 la que cada microgota de aceite está encapsulada por una cubierta polimérica y contiene un compuesto de Fórmula (I) y, opcionalmente, un portador o diluyente para este. La cubierta polimérica se puede producir tanto mediante una

reacción de policondensación interfacial como mediante un procedimiento de coacervación. Las composiciones pueden proporcionar una liberación controlada del compuesto de Fórmula (I) y se pueden utilizar para el tratamiento de semillas. El compuesto de Fórmula (I) también podrá formularse en una matriz polimérica biodegradable para proporcionar una liberación controlada y lenta del compuesto.

La composición podrá incluir uno o más aditivos para mejorar el rendimiento biológico de la composición, por ejemplo, mejorando la humectación, retención o distribución en superficies; la resistencia a la lluvia en superficies tratadas; o la captación o movilidad de un compuesto de Fórmula (I). Tales aditivos incluyen AT, aditivos de pulverización con base oleosa, por ejemplo, ciertos aceites minerales o aceites vegetales naturales (tales como el aceite de soja y de colza) y mezclas de estos con otros adyuvantes biopotenciadores (ingredientes que podrán propiciar o modificar la acción de un compuesto de Fórmula (I)).

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

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

Los AT aniónicos adecuados incluyen sales de metales alcalinos de ácidos grasos, sales de monoésteres alifáticos de ácido sulfúrico (por ejemplo, laurilsulfato de sodio), sales de compuestos aromáticos sulfonados (por ejemplo, dodecilbencenosulfonato de sodio, butilnaftalenosulfonato, dodecilbencenosulfonato de calcio 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).

Asimismo, podrán combinarse otros principios o composiciones activos como biocidas adicionales con las composiciones de la invención y utilizarse en los métodos de la invención y aplicarse simultánea o secuencialmente

con las composiciones de la invención. Cuando se aplican simultáneamente, estos principios activos adicionales pueden formularse junto con las composiciones de la invención o mezclarse, por ejemplo, en el tanque de pulverización. Estos principios activos como biocidas adicionales podrán ser fungicidas, insecticidas, bactericidas, acaricidas, nematocidas y/u otros reguladores del crecimiento vegetal. Los agentes pesticidas se mencionan en la presente utilizando su nombre común y se describen, por ejemplo, en "The Pesticide Manual", 15.^a Ed., Consejo Británico para la Protección de Cultivos, 2009.

En los métodos para regular el crecimiento vegetal en un emplazamiento y para promover la germinación de semillas de acuerdo con la presente invención, la aplicación se lleva a cabo generalmente pulverizando la composición, normalmente con un pulverizador montado en un tractor para áreas grandes, pero también se pueden utilizar otros métodos tales como el espolvoreado (para polvos), goteo o empapado. Como alternativa, la composición se podrá aplicar en un surco o directamente a una semilla antes o en el momento de plantarla. En el método para promover la germinación de semillas de acuerdo con la presente invención, el compuesto de Fórmula (I) se podrá incorporar como un componente en una composición para el tratamiento de semillas.

El compuesto de Fórmula (I) o la composición de la presente invención se puede aplicar a una planta, parte de la planta, órgano de la planta, material de propagación vegetal o una zona circundante de esta.

En una realización, la invención se refiere a un método para tratar un material de propagación vegetal que comprende aplicar al material de propagación vegetal una

composición de la presente invención en una cantidad eficaz para potenciar el rendimiento, promover la germinación y/o regular el crecimiento vegetal. La invención también se refiere a un material de propagación vegetal tratado con un compuesto de Fórmula (I) o una composición de la presente invención. Preferentemente, el material de propagación vegetal es una semilla.

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

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.

Los métodos para aplicar los principios activos al material de propagación vegetal, especialmente las semillas, son de uso común en la técnica e incluyen métodos de aplicación de revestimiento, recubrimiento, granulación y remojo del material de propagación. El tratamiento puede aplicarse a la semilla en cualquier momento entre la cosecha de la semilla y la siembra de la semilla, o durante el proceso de siembra. La semilla también se puede acondicionar antes o después del tratamiento. El compuesto

de Fórmula (I) se puede aplicar opcionalmente combinado con una tecnología o recubrimiento de liberación controlada de modo que el compuesto se libere con el tiempo.

La composición de la presente invención se puede aplicar preemergencia o poseemergencia. Convenientemente, cuando la composición se emplee para regular el crecimiento de plantas de cultivo o para potenciar el rendimiento, se podrá llevar a cabo una aplicación pre- o poseemergencia, pero preferentemente poseemergencia del cultivo. Cuando la composición se emplee para promover la germinación de semillas, se puede llevar a cabo una aplicación preemergencia.

Las tasas de aplicación del compuesto de Fórmula (I) pueden variar dentro de límites amplios y dependen de la naturaleza del suelo, el método de aplicación (pre- o poseemergencia; 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, el compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la invención se aplica generalmente con una tasa comprendida entre 1 y 2000 g/ha, especialmente entre 5 y 1000 g/ha. Para el tratamiento de las semillas, la tasa de aplicación está comprendida generalmente entre 0.0005 y 150 g por 100 kg de semillas.

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

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

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

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

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

También se debe entender que los cultivos son los que se han modificado para que sean resistentes a insectos nocivos mediante métodos de ingeniería genética, por ejemplo, el maíz Bt (resistente al barrenador de maíz europeo), algodón Bt (resistente al gorgojo del algodón) y también papas Bt (resistentes al escarabajo de Colorado). Los ejemplos de maíz Bt son los híbridos de maíz Bt 176 de NK® (Syngenta Seeds). La toxina Bt es una proteína que es producida de forma natural por las bacterias del suelo *Bacillus thuringiensis*. Algunos ejemplos de plantas transgénicas que comprenden uno o más genes que codifican una resistencia a insecticida y expresan una o más toxinas son KnockOut® (maíz), Yield Gard® (maíz), NuCOTIN33B® (algodón), Bollgard® (algodón), NewLeaf® (papas), NatureGard® y Protexcta®. Los cultivos de plantas o material seminal de estas pueden ser resistentes a herbicidas y, al mismo tiempo, resistentes a la alimentación de los insectos (eventos transgénicos

"apilados"). Por ejemplo, las semillas pueden tener la capacidad de expresar una proteína Cry3 insecticida y a la vez ser tolerantes a glifosato.

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

EJEMPLOS

Los siguientes Ejemplos sirven para ilustrar la invención.

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE COMPUESTOS

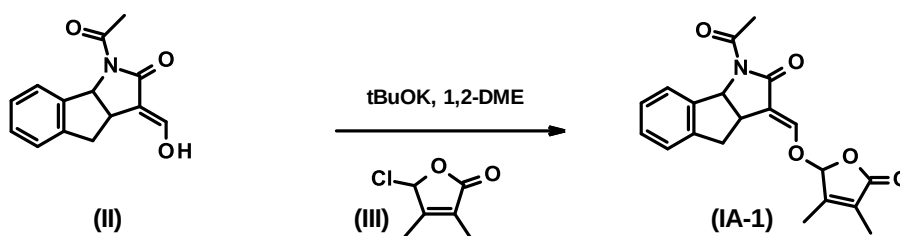
En esta sección se utilizan las siguientes abreviaturas: s = singulete; s a = singulete ancho; d = doblete; dd = doble doblete; dt = doble triplete; bd = doblete ancho; t = triplete; dt = doble triplete; bt = triplete ancho; tt = triple triplete, c = cuatriplete; m = multiplete; Me = metilo; DME = 1,2-dimetoxietano; TR = tiempo de retención, MH^+ = catión molecular (es decir, peso molecular medido).

Se empleó el siguiente método de HPLC-MS para el análisis de los compuestos: 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, tasa de flujo:

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.

Los compuestos de la invención se prepararon de acuerdo con los Ejemplos de Preparación 1 y 2.

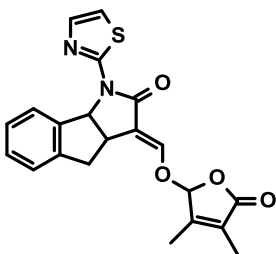
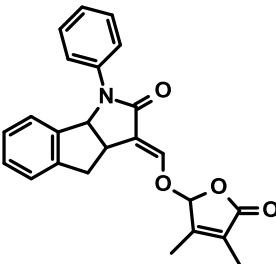
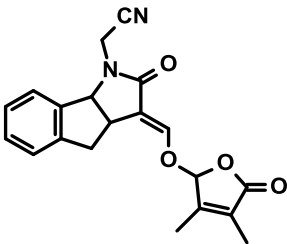
Ejemplo de preparación 1: (3E)-1-acetil-3-[(3,4-dimetil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]-4,8b-dihidro-3aH-indeno[1,2-b]pirrol-2-ona (IA-1)

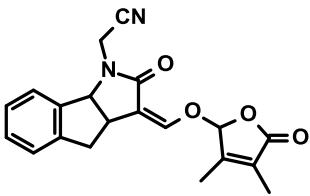


El compuesto conocido de fórmula (II) (WO2012/080115) (4.5 g, 18 mmol) se disolvió en 1,2-DME (140 mL), se enfrió hasta 0 °C y se añadió tBuOK (2.5 g, 22 mmol, 1.2 eq.). Después de 35 minutos, el compuesto conocido de fórmula (III) (WO2016/193290) se añadió gota a gota. Después de 20 minutos a 0 °C, la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas más. La mezcla de reacción se vertió en una solución de NH₄Cl acuosa 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. El aceite crudo resultante se purificó mediante cromatografía flash en SiO₂ para proporcionar el compuesto de fórmula (IA-1) como un sólido blanco y una mezcla de diastereoisómeros (2.5 g, 7.1 mmol, 38% de rendimiento). LCMS (Método A): TR 0.99 min; ES⁺ 354 (M+H⁺); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) (para ambos diastereoisómeros) δ 1.93 (m, 6H), 2.04 (m, 3H), 2.07 (m, 3H), 2.57 (s, 6H), 3.19 (m, 2H), 3.32-3.43 (m, 2H), 3.76

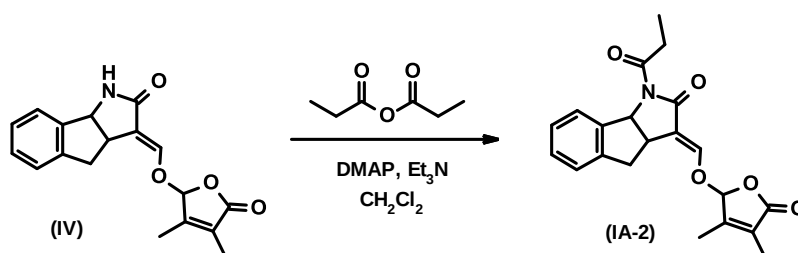
(m, 2H), 5.91 (m, 1H), 5.93 (m, 1H), 5.97 (m, 2H), 7.16-7.23 (m, 4H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.44 (dd, 2H), 7.62-7.68 (m, 2H).

Los compuestos IA-7, IA-8 y IA-10 se prepararon utilizando un procedimiento similar a partir de los intermedios conocidos II-7, II-8 y II-10 descritos en el documento WO2012/080115 (T_r = tiempo de retención)

Comp. N.º	Estructura	Nombre	LCMS
IA-7		(3E)-3-[(3,4-dimetil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]-1-tiazol-2-il-4,8b-dihidro-3aH-indeno[1,2-b]pirrol-2-ona	T_r = 1.71 min (Método A); ES^+ 395 ($M+H^+$)
IA-8		(3E)-3-[(3,4-dimetil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]-1-fenil-4,8b-dihidro-3aH-indeno[1,2-b]pirrol-2-ona	T_r = 1.05 min (Método A); ES^+ 388 ($M+H^+$)
IA-10-E		2-[(3E)-3-[(3,4-dimetil-5-oxo-2H-furan-2-il)oximetileno]-2-oxo-4,8b-dihidro-3aH-indeno[1,2-b]pirrol-1-	T_r = 0.91 min (Método A); ES^+ 351 ($M+H^+$)

		il]acetonitrilo	
5 IA-10-Z		2-[(3 <i>Z</i>)-3-[(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[1,2- <i>b</i>]pirrol-1-il]acetonitrilo	$T_r =$ 0.88/0.89 min (Método A); ES^+ 351 ($M+H^+$)

Ejemplo de preparación 2: (3*E*)-3-[(3,4-dimetil-5-oxo-2*H*-furan-2-il)oximetileno]-1-propanoil-4,8*b*-dihidro-3*aH*-indeno[1,2-*b*]pirrol-2-ona (IA-2)



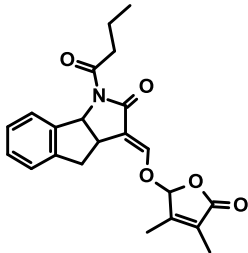
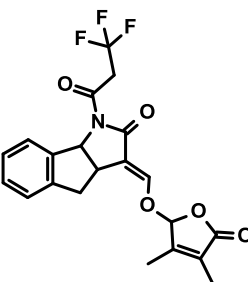
20 A una solución desgasificada de compuesto conocido de fórmula (IV) (0.2 g, 0.64 mmol) en diclorometano (5.8 mL) se añadió dimetilaminopiridina (DMAP) (0.004 g, 0.003 mmol) y Et_3N (0.36 mL, 2.57 mmol) seguida de la adición gota a gota de propanoato de propanoílo (0.1 g, 0.77 mmol) a t.a.

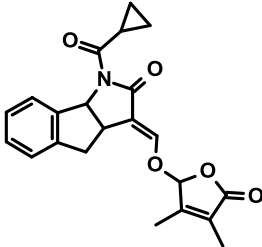
15 A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante la noche a reflujo, se vertió en solución de NH_4Cl ac. sat. (después de enfriar hasta temperatura ambiente) y se diluyó con acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante cromatografía flash, lo que proporcionó el compuesto (IA-2)

30

en un 74% de rendimiento (0.17 g, 0.48 mmol). LCMS (Método A): TR 1.06 min; ES⁺ 368 (M+H⁺)

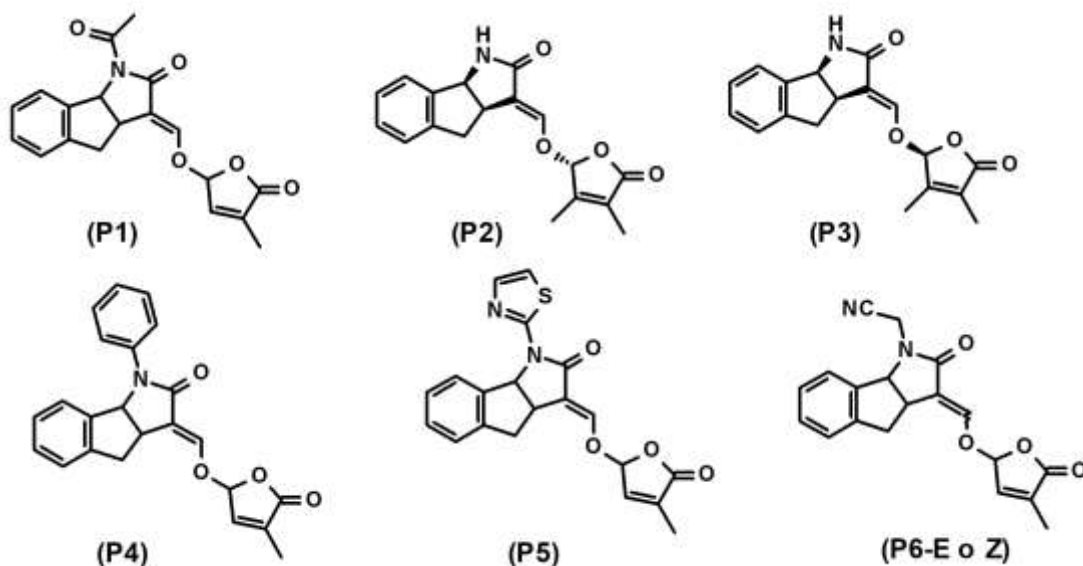
Los compuestos I-3, IA-5 y IA-6 se prepararon mediante un método similar utilizando el anhídrido o cloruro de acilo apropiado (T_r = tiempo de retención)

Comp. N.º	Estructura	Nombre	LCMS o ¹ H RMN
IA-3		(3E)-1-butanoil-3-[(3,4-dimetil-5-oxo-2H-furan-2-yl)oximetileno]-4,8b-dihidro-3aH-indeno[1,2-b]pirrol-2-ona	T _r = 1.11 min (Método A); ES ⁺ 382 (M+H ⁺)
IA-5		(3E)-3-[(3,4-dimetil-5-oxo-2H-furan-2-yl)oximetileno]-1-(3,3,3-trifluoropropanoil)-4,8b-dihidro-3aH-indeno[1,2-b]pirrol-2-ona	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) (para ambos diastereoisómeros) δ 7.69-7.62 (m, 2H), 7.47 (t, 2H), 7.25-7.18 (m, 4H), 7.01-6.97 (m, 2H), 6.19 (m, 2H), 5.96 (m, 1H), 5.94 (m, 1H), 3.81-3.73 (m, 2H), 3.43-3.33 (m, 2H), 3.21 (ddd, 2H), 2.07 (m, 6H), 1.58 (m, 6H).

IA-6		(3E)-1-(ciclopropanocarbonil)-3-[(3,4-dimetil-5-oxo-2H-furan-2-yl)oximetileno]-4,8b-dihidro-3aH-indeno[1,2-b]pirrol-2-ona	$T_r = 1.07 \text{ min}$ (Método A); $ES^+ 380 (M+H^+)$
------	---	---	---

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Se llevaron a cabo estudios biológicos comparativos en compuestos de acuerdo con la invención (Compuestos (IA-1)) y compuestos estructuralmente relacionados conocidos de la técnica anterior: los compuestos (P1, P4, P5 y P6) divulgados en el documento WO2012/080115 y (P2 y P3) divulgados en el documento WO2016/193290.



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 células de *E.coli* BL21(DE3) One ShotR. Las células transformadas se cultivaron para expresar 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 a 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 2: Desplazamiento térmico (ΔT) de los compuestos (IA-1) y (P2, P3) en el receptor de estrigolactonas de maíz D14

Comp. N.º	Tasa (µM)	ΔT (% frente al control)
-----------	-----------	----------------------------------

	IA-1	200	3.8
		50	1.7
		12.5	-1.3
5	IA-7	50	5.3
		12.5	4.0
	IA-8	50	0.9
		12.5	-0.2
10	IA-10-E	200	16.1
		50	17.1
		12.5	14.1
	IA-10-Z	200	19.1
		50	18.1
		12.5	13.1
15	P2	200	0.6
		50	0.7
		12.5	0.4
20	P3	200	1.7
		50	2.6
		12.5	1.4

Los compuestos de la presente invención mostraron un ΔT superior en comparación con los compuestos P2 y P3 de la técnica anterior que no tienen sustitución en N. 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 no sustituidos.

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 de la presente invención (IA) se compararon con compuestos

relacionados estructuralmente (P) en un ensayo de senescencia inducida por oscuridad de la hoja del maíz.

Se cultivaron plantas 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 μ M- 0.0001 μ M) 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 3. Cuanto más bajo el valor, mayor la potencia de inducción de senescencia.

Tabla 3: CI50 de los compuestos (IA) y (P) para la senescencia inducida por oscuridad de la hoja del maíz

Compuestos	CI50 (μ M)
IA-1	0.03
P1	0.11
P2	9.7
P3	7.2
IA-8	0.17
P4	2.47
IA-10-E	0.155
IA-10-Z	0.070

P6-E	3.71
P6-Z	0.074

Los compuestos de la presente invención mostraron valores de CI50 inferiores a sus correspondientes compuestos de la técnica anterior P (IA-1 comparado con P1; IA-8 comparado con P4; IA-10 comparado con P6). 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.