

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1 Título de la Invención(200 caracteres o espacios máximos)

INHIBIDORES DE ACC Y USOS DE LOS MISMOS

2 Datos del Solicitante / Titular

Nombre:	NIMBUS APOLLO, INC.	Dirección Electrónica:	notificacionesbm.bogota@bakermckenzie.com.com
Dirección:	25 First Street, Suite 404 Cambridge, Massachusetts 02141	Domicilio/País de constitución:	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - MASSACHUSETTS - CAMBRIDGE

Identificación:

☐ CEDULA DE CIUDADANIA
☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☒ EMPRESA EXTRANJERA
☐ NIT
☐ PASAPORTE

Número: 976316-

3 Solicitantes

Apellidos - Nombres o Razón Social	Tipo	Identificación
1. NIMBUS APOLLO, INC.	EE	976316

4 Datos del Inventor

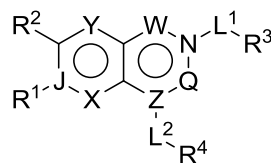
Nombre:	Jeremy Robert GREENWOOD	Dirección Electrónica:	notificacionesbm.bogota@bakermckenzie.com	
Dirección:	338 Prospect Place Brooklyn, New York 11238	Domicilio/País de constitución:	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - NEW YORK - BROOKLYN	
Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE ☒ No Aplica Número: -				
5	Inventor(es)			
Apellidos - Nombres		Domicilio		
1. GREENWOOD Jeremy Robert		ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
2. HARRIMAN Geraldine C.		ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
3. BORG George		ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
4. MASSE Craig E.		ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
6	Datos Inventor(es)			
País de Residencia		Departamento/Estado	Ciudad	Dirección
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	NEW YORK	BROOKLYN	338 Prospect Place Brooklyn, New York 11238
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	RHODE ISLAND	NORTH PROVIDENCE	50 South Arnolda Road Charlestown, Rhode Island 02813

3.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MASSACHUSETTS	SOMERVILLE	179 Albion Street, Apartment L Somerville, Massachusetts 02144
4.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MASSACHUSETTS	CAMBRIDGE	122 Hamilton Street Cambridge, Massachusetts 02139
7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:		ALVARO JOSE CORREA ORDOÑEZ	Dirección Electrónica:	notificacionesbm.bogota@bakermcken
Dirección:		notificacionesbm@bakermckenze.com	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOG D.C.
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE Número: 79143366-				
Presentación de Poder				
Año de Radicación				
Número de Radicación				
8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		PCT/US2014/037370	Fecha Solicitud:	08/05/2014
Número Publicacion:		WO/2014/182951	Fecha Publicacion:	13/11/2014
9	Declaraciones de prioridad		☒ SI ☐ NO	
1.	(33) País de origen ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	Codigo del país US	(31) No. Solicitud 61/821,831	(32) Fecha 10/05/2013
10	Reivindicaciones			

	Número reivindicaciones:	14	Pago Reivindicaciones:	No
11	Reducción de tasas.			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
☐ Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
12	Documentos Anexos			
☒ Reivindicaciones ☒ Descripción ☐ Dibujos y/o Figuras ☒ Resumen ☐ Certificado Depósito Material Biológico ☐ Uso de Conocimiento tradicional ☐ Listado de secuencias ☐ Artes finales 12 x 12 cm ☒ Poderes, si fuere el caso ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad ☒ Otros Anexos				

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto CARACTERIZADO porque tiene fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

W es $-C(R^Z)-$, $-C(O)-$ o $-C(S)-$;

Q es $-C(R^Z)-$, $-C(O)-$ o $-C(S)-$;

J es C o N; con la condición de que cuando J es N, R^1 está ausente;

X es CH o N;

Y es CH o N;

Z es C o N;

R^1 es hidrógeno o alifático C_{1-4} , opcionalmente sustituido con uno o varios halógenos, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2RN(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-C(O)OR$, $-S(O)R$ o $-SO_2R$;

R^2 es halógeno, $-R$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$, $-B(OR)_2$, o $-SO_2R$ o Hy, donde Hy se selecciona de anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4–8 miembros que tiene 1–2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5–6 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8–10 miembros que tiene 1–5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; o

R^1 y R^2 se toman juntos para formar un anillo fusionado a carbociclo parcialmente insaturado de 4–7 miembros, o heterociclo, benzo, o heteroarilo de 5–6 miembros, opcionalmente sustituido;

cada R es independientemente hidrógeno, deuterio, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁₋₆, un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3–8 miembros, fenilo, un anillo carbocíclico bicíclico aromático de 8–10 miembros; un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4–8 miembros que tiene 1–2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5–6 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8–10 miembros que tiene 1–5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

L¹ es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente recta o ramificada de 1–6 miembros opcionalmente sustituida con R⁵ y R^{5'};

L² es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente recta o ramificada de 1–6 miembros opcionalmente sustituida con R⁷ y R^{7'};

R³ es hidrógeno, halógeno, –CN, –OR, –SR, –N(R)₂, –N(R)C(O)R, –C(O)N(R)₂, –C(O)N(R)S(O)₂R, –N(R)C(O)N(R)₂, –N(R)C(O)OR, –OC(O)N(R)₂, –N(R)SO₂R, –SO₂N(R)₂, –C(O)R, –C(O)OR, –OC(O)R, –S(O)R, –SO₂R, –B(OR)₂, o un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo o heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R⁴ es hidrógeno o un anillo seleccionado de un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3–8 miembros, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4–8 miembros que tiene 1–2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, fenilo, un anillo de arilo bicíclico de 8–10 miembros, un anillo de heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo de heteroarilo bicíclico de 8–10 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con n apariciones de R⁸;

cada uno de R⁵ y R^{5'} es independientemente –R, –OR, –SR, –N(R)₂, –N(R)C(O)R, –C(O)N(R)₂, –N(R)C(O)N(R)₂, –N(R)C(O)OR, –OC(O)N(R)₂, –

$N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$ o $-SO_2R$; o R^5 y $R^{5'}$ se toman juntos para formar un grupo ciclopropilenilo, ciclobutilenilo u oxetanilo;

cada uno de R^7 y $R^{7'}$ es, independientemente, $-R$, $-OR^6$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$, $-SO_2R$ o $-B(OR)_2$; o R^7 y $R^{7'}$ se toman juntos para formar un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3–8 miembros, o un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4–8 miembros que tiene 1–2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

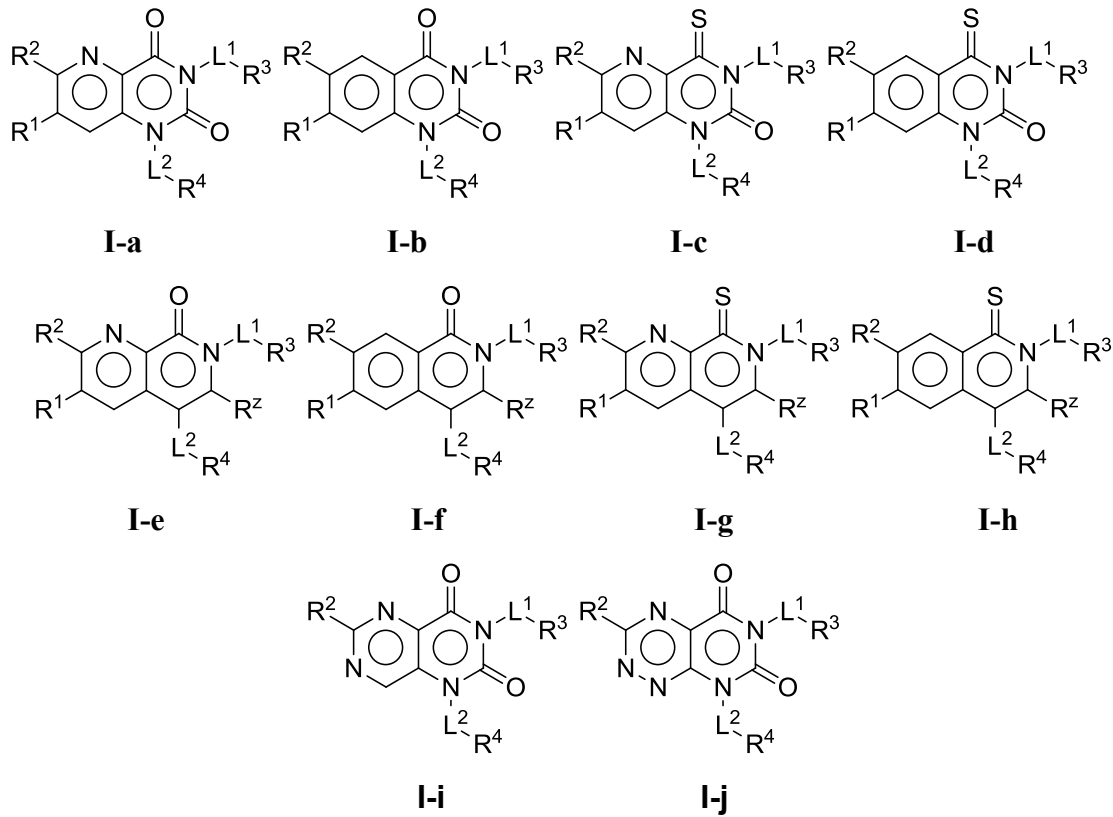
R^6 es $-R$, $-C(O)N(R)_2$ o $-C(O)R$;

cada R^8 es seleccionado independientemente de halógeno, $-R$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$ o deuterio;

cada R^z se selecciona independientemente a partir del grupo consistente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_3 , y $-CN$; y

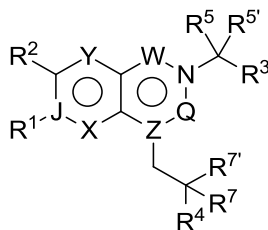
n es 0–5.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque el compuesto se selecciona de las fórmulas **I-a**, **I-b**, **I-c**, **I-d**, **I-e**, **I-f**, **I-g**, **I-h**, **I-i** y **I-j**:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque tiene fórmula II:



II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Una composición CARACTERIZADA porque comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

5. Un método para inhibir ACC en un paciente que lo necesita, CARACTERIZADO porque comprende administrar a dicho paciente la composición de acuerdo con la reivindicación 4.

6. Un método para inhibir ACC en una muestra biológica, CARACTERIZADO porque comprende poner en contacto la muestra biológica con el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

7. Un método para tratar un trastorno metabólico en un paciente que lo necesita, CARACTERIZADO porque comprende administrar a dicho paciente la composición de acuerdo con la reivindicación 4.

8. El método de acuerdo con la reivindicación 7, CARACTERIZADO porque el trastorno metabólico es obesidad.

9. El método de acuerdo con la reivindicación 7, CARACTERIZADO porque el trastorno metabólico es dislipidemia o hiperlipidemia.

10. El método de acuerdo con la reivindicación 8, CARACTERIZADO porque la obesidad es un síntoma de síndrome de Prader–Willi, síndrome de Bardet–Biedl, síndrome de Cohen o síndrome de MOMO.

11. El método de acuerdo con la reivindicación 8, CARACTERIZADO porque la obesidad es un efecto secundario de la administración de otra medicación, que incluye, aunque sin constituir limitaciones, insulina, sulfonilureas, tiazolidindionas, antipsicóticos, antidepresivos, esteroides, anticonvulsivos (que incluyen fenitoína y valproato), pizotifeno o contraceptivos hormonales.

12. Un método para tratar un cáncer u otro trastorno proliferativo en un paciente que lo necesita, CARACTERIZADO porque comprende administrar a dicho paciente la composición de acuerdo con la reivindicación 4.

13. Un método para tratar una infección de origen fúngico, parasitario o bacteriano en un paciente que lo necesita, CARACTERIZADO porque comprende administrar a dicho paciente la composición de acuerdo con la reivindicación 4.

14. Un método para inhibir ACC en una planta, CARACTERIZADO porque comprende poner en contacto a la planta con el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application NIMBUS APOLLO, INC. is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i v)		an assignment from GREENWOOD, Jeremy Robert to NIMBUS APOLLO, INC., dated 08 May 2013 (08.05.2013)
VIII-2-1(i v)		an assignment from HARRIMAN, Geraldine C. to NIMBUS APOLLO, INC., dated 10 May 2013 (10.05.2013)
VIII-2-1(i v)		an assignment from BORG, George to NIMBUS APOLLO, INC., dated 09 May 2013 (09.05.2013)
VIII-2-1(i v)		an assignment from MASSE, Craig E. to NIMBUS APOLLO, INC., dated 09 May 2013 (09.05.2013)



(43) International Publication Date
13 November 2014 (13.11.2014)

(10) International Publication Number
WO 2014/182951 A1

- (51) **International Patent Classification:**
A61K 31/517 (2006.01) *A61K 31/4375* (2006.01)
- (21) **International Application Number:**
PCT/US2014/037370
- (22) **International Filing Date:**
8 May 2014 (08.05.2014)
- (25) **Filing Language:** English
- (26) **Publication Language:** English
- (30) **Priority Data:**
61/821,831 10 May 2013 (10.05.2013) US
- (71) **Applicant:** NIMBUS APOLLO, INC. [US/US]; 25 First Street, Suite 404, Cambridge, Massachusetts 02141 (US).
- (72) **Inventors:** GREENWOOD, Jeremy Robert; 338 Prospect Place, Brooklyn, New York 11238 (US). HARRIMAN, Geraldine C.; 50 South Arnolda Road, Charlestown, Rhode Island 02813 (US). BORG, George; 179 Albion Street, Apartment L, Somerville, Massachusetts 02144 (US). MASSE, Craig E.; 122 Hamilton Street, Cambridge, Massachusetts 02139 (US).
- (74) **Agents:** MCLEAN, Thomas H. et al.; Choate, Hall & Stewart LLP, Two International Place, Boston, Massachusetts 02110 (US).
- (81) **Designated States** (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,

BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) **Designated States** (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

Published:

- *with international search report (Art. 21(3))*
- *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

(54) **Title:** ACC INHIBITORS AND USES THEREOF

(57) **Abstract:** The present invention provides for compounds of formula I as acetyl-CoA carboxylase (ACC) inhibitors. The ACC inhibitors are useful for the prevention or treatment of metabolic syndrome, including obesity, dyslipidemia and hyperlipidemia in humans. The inhibitor compounds are also capable of inhibiting the ACC enzyme found in plants, parasites and bacteria.



WO 2014/182951 A1

ACC INHIBITORS AND USES THEREOF

BACKGROUND OF THE INVENTION

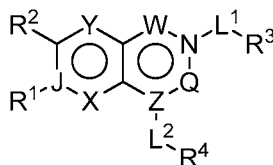
[0001] Obesity is a health crisis of epic proportions. The health burden of obesity, measured by quality-adjusted life-years lost per adult, has surpassed that of smoking to become the most serious, preventable cause of death. In the US, about 34% of adults have obesity, up from 31% in 1999 and about 15% in the years 1960 through 1980. Obesity increases the rate of mortality from all causes for both men and women at all ages and in all racial and ethnic groups. Obesity also leads to social stigmatization and discrimination, which decreases quality of life dramatically. The chronic diseases that result from obesity cost the US economy more than \$150 billion in weight-related medical bills each year. Furthermore, about half of the obese population, and 25% of the general population, have metabolic syndrome, a condition associated with abdominal obesity, hypertension, increased plasma triglycerides, decreased HDL cholesterol, and insulin resistance, which increases the risk for type-2 diabetes (T2DM), stroke and coronary heart disease. [Harwood, *Expert Opin. Ther. Targets* 9: 267, 2005].

[0002] Diet and exercise, even when used in conjunction with the current pharmacotherapy, do not provide sustainable weight loss needed for long-term health benefit. Currently, only a few anti-obesity drugs are approved in the US, the fat absorption inhibitor orlistat (Xenical[®]), the 5-HT_{2C} antagonist lorcaserin (Belviq[®]), and the combination therapy phentermine/topiramate (Qsymia[®]). Unfortunately, poor efficacy and unappealing gastrointestinal side effects limit the use of orlistat. Surgery can be effective but is limited to patients with extremely high body-mass indices (BMI) and the low throughput of surgery limits the impact of this modality to about 200k patients per year. The majority of obesity drugs in clinical development are designed to reduce caloric intake through central action in the CNS (e.g., anorectics and satiety agents). However, the FDA has taken an unfavorable position against CNS-active agents, due to their modest efficacy and observed/potential side-effect profiles.

[0003] The continuing and increasing problem of obesity, and the current lack of safe and effective drugs for treating it, highlight the overwhelming need for new drugs to treat this condition and its underlying causes.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0004] It has now been found that compounds of this invention, and pharmaceutically acceptable compositions thereof, are effective as inhibitors of Acetyl-CoA carboxylase (ACC). Such compounds have the general formula I:



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each variable is as defined and described herein.

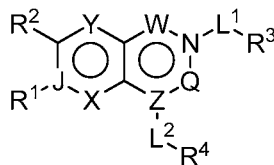
[0005] Compounds of the present invention, and pharmaceutically acceptable compositions thereof, are useful for treating a variety of diseases, disorders or conditions, associated with regulation of the production or oxidation of fatty acids. Such diseases, disorders, or conditions include those described herein.

[0006] Compounds provided by this invention are also useful for the study of ACC enzymes in biological and pathological phenomena; the study of intracellular signal transduction pathways occurring in lipogenic tissues; and the comparative evaluation of new ACC inhibitors or other regulators of fatty acid levels *in vitro* or *in vivo*.

DETAILED DESCRIPTION OF CERTAIN EMBODIMENTS

1. General Description of Compounds of the Invention:

[0007] In certain embodiments, the present invention provides inhibitors of ACC. In some embodiments, such compounds include those of formula I:



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

W is $-\text{C}(\text{R}^Z)-$, $-\text{C}(\text{O})-$, or $-\text{C}(\text{S})-$;

Q is $-\text{C}(\text{R}^Z)-$, $-\text{C}(\text{O})-$, or $-\text{C}(\text{S})-$;

J is C or N; provided that when J is N, R¹ is absent;

X is CH or N;

Y is CH or N;

Z is C or N;

R¹ is hydrogen or C₁₋₄ aliphatic, optionally substituted with one or more halogens, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂RN(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -C(O)OR, -S(O)R, or -SO₂R;

R² is halogen, -R, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, -B(OR)₂, -SO₂R or Hy, where Hy is selected from 4-8 membered saturated or partially unsaturated monocyclic heterocyclic ring having 1-2 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, a 5-6 membered monocyclic heteroaromatic ring having 1-4 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, or an 8-10 membered bicyclic heteroaromatic ring having 1-5 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur; or

R¹ and R² are taken together to form an optionally substituted 4-7 membered partially unsaturated carbocyclo-, or heterocyclo-, benzo-, or 5-6 membered heteroaryl- fused ring;

each R is independently hydrogen, deuterium, or an optionally substituted group selected from C₁₋₆ aliphatic, a 3-8 membered saturated or partially unsaturated monocyclic carbocyclic ring, phenyl, an 8-10 membered bicyclic aromatic carbocyclic ring; a 4-8 membered saturated or partially unsaturated monocyclic heterocyclic ring having 1-2 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, a 5-6 membered monocyclic heteroaromatic ring having 1-4 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, or an 8-10 membered bicyclic heteroaromatic ring having 1-5 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur;

L¹ is a covalent bond or a 1-6 membered straight or branched bivalent hydrocarbon chain optionally substituted with R⁵ and R^{5'};

L² is a covalent bond or a 1-6 membered straight or branched bivalent hydrocarbon chain optionally substituted with R⁷ and R^{7'};

R^3 is hydrogen, halogen, -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)RN(R)₂, -C(O)N(R)S(O)₂R, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, -SO₂R, -B(OR)₂, or an optionally substituted ring selected from phenyl or 5-6 membered heteroaryl having 1-4 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur;

R^4 is hydrogen or a ring selected from a 3-8 membered monocyclic saturated or partially unsaturated carbocyclic ring, a 4-8 membered monocyclic saturated or partially unsaturated heterocyclic ring having 1-2 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, phenyl, an 8-10 membered bicyclic aryl ring, a 5-6 membered monocyclic heteroaryl ring having 1-4 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, or an 8-10 membered bicyclic heteroaryl ring having 1-4 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur; wherein said ring is optionally substituted with n instances of R^8 ;

each of R^5 and $R^{5'}$ is independently -R, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, or -SO₂R; or R^5 and $R^{5'}$ are taken together to form a cyclopropenyl, cyclobutyl, or oxetanyl group;

each of R^7 and $R^{7'}$ is independently, -R, -OR⁶, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, -SO₂R, or -B(OR)₂; or R^7 and $R^{7'}$ are taken together to form a 3-8 membered saturated or partially unsaturated monocyclic carbocyclic ring, or a 4-8 membered saturated or partially unsaturated monocyclic heterocyclic ring having 1-2 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur;

R^6 is -R, -C(O)N(R)₂, or -C(O)R;

each R^8 is independently selected from halogen, -R, -OR, -SR, -N(R)₂ or deuterium;

each R^z is independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, C₁-C₃ alkyl, and -CN; and

n is 0-5.

2. Compounds and Definitions:

[0008] Compounds of this invention include those described generally above, and are further illustrated by the classes, subclasses, and species disclosed herein. As used herein, the following

definitions shall apply unless otherwise indicated. For purposes of this invention, the chemical elements are identified in accordance with the Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Additionally, general principles of organic chemistry are described in "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, and "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, the entire contents of which are hereby incorporated by reference.

[0009] The term "aliphatic" or "aliphatic group", as used herein, means a straight-chain (i.e., unbranched) or branched, substituted or unsubstituted hydrocarbon chain that is completely saturated or that contains one or more units of unsaturation, or a monocyclic hydrocarbon or bicyclic hydrocarbon that is completely saturated or that contains one or more units of unsaturation, but which is not aromatic (also referred to herein as "carbocycle," "cycloaliphatic" or "cycloalkyl"), that has a single point of attachment to the rest of the molecule. Unless otherwise specified, aliphatic groups contain 1-6 aliphatic carbon atoms. In some embodiments, aliphatic groups contain 1-5 aliphatic carbon atoms. In other embodiments, aliphatic groups contain 1-4 aliphatic carbon atoms. In still other embodiments, aliphatic groups contain 1-3 aliphatic carbon atoms, and in yet other embodiments, aliphatic groups contain 1-2 aliphatic carbon atoms. In some embodiments, "cycloaliphatic" (or "carbocycle" or "cycloalkyl") refers to a monocyclic C₃-C₆ hydrocarbon that is completely saturated or that contains one or more units of unsaturation, but which is not aromatic, that has a single point of attachment to the rest of the molecule. Suitable aliphatic groups include, but are not limited to, linear or branched, substituted or unsubstituted alkyl, alkenyl, alkynyl groups and hybrids thereof such as (cycloalkyl)alkyl, (cycloalkenyl)alkyl or (cycloalkyl)alkenyl.

[0010] The term "lower alkyl" refers to a C₁₋₄ straight or branched alkyl group. Exemplary lower alkyl groups are methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, and tert-butyl.

[0011] The term "lower haloalkyl" refers to a C₁₋₄ straight or branched alkyl group that is substituted with one or more halogen atoms.

[0012] The term "heteroatom" means one or more of oxygen, sulfur, nitrogen, phosphorus, or silicon (including, any oxidized form of nitrogen, sulfur, phosphorus, or silicon; the quaternized form of any basic nitrogen or; a substitutable nitrogen of a heterocyclic ring, for

example N (as in 3,4-dihydro-2*H*-pyrrolyl), NH (as in pyrrolidinyl) or NR⁺ (as in N-substituted pyrrolidinyl)).

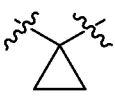
[0013] The term "unsaturated," as used herein, means that a moiety has one or more units of unsaturation.

[0014] As used herein, the term "bivalent C₁₋₈ (or C₁₋₆) saturated or unsaturated, straight or branched, hydrocarbon chain", refers to bivalent alkylene, alkenylene, and alkynylene chains that are straight or branched as defined herein.

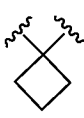
[0015] The term "alkylene" refers to a bivalent alkyl group. An "alkylene chain" is a polymethylene group, i.e., -(CH₂)_n-, wherein n is a positive integer, preferably from 1 to 6, from 1 to 4, from 1 to 3, from 1 to 2, or from 2 to 3. A substituted alkylene chain is a polymethylene group in which one or more methylene hydrogen atoms are replaced with a substituent. Suitable substituents include those described below for a substituted aliphatic group.

[0016] The term "alkenylene" refers to a bivalent alkenyl group. A substituted alkenylene chain is a polymethylene group containing at least one double bond in which one or more hydrogen atoms are replaced with a substituent. Suitable substituents include those described below for a substituted aliphatic group.

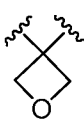
[0017] As used herein, the term "cyclopropylenyl" refers to a bivalent cyclopropyl group of

the following structure: .

[0018] As used herein, the term "cyclobutylenyl" refers to a bivalent cyclobutyl group of the

following structure: .

[0019] As used herein, the term "oxetanyl" refers to a bivalent oxetanyl group of the

following structure: .

[0020] The term "halogen" means F, Cl, Br, or I.

[0021] The term "aryl" used alone or as part of a larger moiety as in "aralkyl," "aralkoxy," or "aryloxyalkyl," refers to monocyclic or bicyclic ring systems having a total of five to fourteen ring members, wherein at least one ring in the system is aromatic and wherein each ring in the

system contains 3 to 7 ring members. The term “aryl” may be used interchangeably with the term “aryl ring.”

[0022] The term “aryl” used alone or as part of a larger moiety as in “aralkyl,” “aralkoxy,” or “aryloxyalkyl,” refers to monocyclic and bicyclic ring systems having a total of five to 10 ring members, wherein at least one ring in the system is aromatic and wherein each ring in the system contains three to seven ring members. The term “aryl” may be used interchangeably with the term “aryl ring”. In certain embodiments of the present invention, “aryl” refers to an aromatic ring system which includes, but not limited to, phenyl, biphenyl, naphthyl, anthracyl and the like, which may bear one or more substituents. Also included within the scope of the term “aryl,” as it is used herein, is a group in which an aromatic ring is fused to one or more non-aromatic rings, such as indanyl, phthalimidyl, naphthimidyl, phenanthridinyl, or tetrahydronaphthyl, and the like.

[0023] The terms “heteroaryl” and “heteroar-,” used alone or as part of a larger moiety, e.g., “heteroaralkyl,” or “heteroaralkoxy,” refer to groups having 5 to 10 ring atoms, preferably 5, 6, or 9 ring atoms; having 6, 10, or 14 π electrons shared in a cyclic array; and having, in addition to carbon atoms, from one to five heteroatoms. The term “heteroatom” refers to nitrogen, oxygen, or sulfur, and includes any oxidized form of nitrogen or sulfur, and any quaternized form of a basic nitrogen. Heteroaryl groups include, without limitation, thienyl, furanyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, indoliziny, purinyl, naphthyridinyl, and pteridinyl. The terms “heteroaryl” and “heteroar-,” as used herein, also include groups in which a heteroaromatic ring is fused to one or more aryl, cycloaliphatic, or heterocyclyl rings, where the radical or point of attachment is on the heteroaromatic ring. Nonlimiting examples include indolyl, isoindolyl, benzothienyl, benzofuranyl, dibenzofuranyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, quinolyl, isoquinolyl, cinnoliny, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, 4*H*-quinoliziny, carbazolyl, acridinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl, tetrahydroquinoliny, tetrahydroisoquinoliny, and pyrido[2,3-*b*]-1,4-oxazin-3(4*H*)-one. A heteroaryl group may be mono- or bicyclic. The term “heteroaryl” may be used interchangeably with the terms “heteroaryl ring,” “heteroaryl group,” or “heteroaromatic,” any of which terms include rings that are optionally substituted. The term “heteroaralkyl” refers to an

alkyl group substituted by a heteroaryl, wherein the alkyl and heteroaryl portions independently are optionally substituted.

[0024] As used herein, the terms “heterocycle,” “heterocyclyl,” “heterocyclic radical,” and “heterocyclic ring” are used interchangeably and refer to a stable 5- to 7-membered monocyclic or 7-10-membered bicyclic heterocyclic moiety that is either saturated or partially unsaturated, and having, in addition to carbon atoms, one or more, preferably one to four, heteroatoms, as defined above. When used in reference to a ring atom of a heterocycle, the term “nitrogen” includes a substituted nitrogen. As an example, in a saturated or partially unsaturated ring having 0-3 heteroatoms selected from oxygen, sulfur or nitrogen, the nitrogen may be N (as in 3,4-dihydro-2*H*-pyrrolyl), NH (as in pyrrolidinyl), or ⁺NR (as in *N*-substituted pyrrolidinyl).

[0025] A heterocyclic ring can be attached to its pendant group at any heteroatom or carbon atom that results in a stable structure and any of the ring atoms can be optionally substituted. Examples of such saturated or partially unsaturated heterocyclic radicals include, without limitation, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl pyrrolidinyl, piperidinyl, pyrrolinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, decahydroquinolinyl, oxazolidinyl, piperazinyl, dioxanyl, dioxolanyl, diazepinyl, oxazepinyl, thiazepinyl, morpholinyl, and quinuclidinyl. The terms “heterocycle,” “heterocyclyl,” “heterocyclyl ring,” “heterocyclic group,” “heterocyclic moiety,” and “heterocyclic radical,” are used interchangeably herein, and also include groups in which a heterocyclyl ring is fused to one or more aryl, heteroaryl, or cycloaliphatic rings, such as indolinyl, 3*H*-indolyl, chromanyl, phenanthridinyl, or tetrahydroquinolinyl, where the radical or point of attachment is on the heterocyclyl ring. A heterocyclyl group may be mono- or bicyclic. The term “heterocyclylalkyl” refers to an alkyl group substituted by a heterocyclyl, wherein the alkyl and heterocyclyl portions independently are optionally substituted.

[0026] As used herein, the term “partially unsaturated” refers to a ring moiety that includes at least one double or triple bond. The term “partially unsaturated” is intended to encompass rings having multiple sites of unsaturation, but is not intended to include aryl or heteroaryl moieties, as herein defined.

[0027] As described herein, compounds of the invention may contain “optionally substituted” moieties. In general, the term “substituted,” whether preceded by the term “optionally” or not, means that one or more hydrogens of the designated moiety are replaced with a suitable substituent. Unless otherwise indicated, an “optionally substituted” group may

have a suitable substituent at each substitutable position of the group, and when more than one position in any given structure may be substituted with more than one substituent selected from a specified group, the substituent may be either the same or different at every position. Combinations of substituents envisioned by this invention are preferably those that result in the formation of stable or chemically feasible compounds. The term “stable,” as used herein, refers to compounds that are not substantially altered when subjected to conditions to allow for their production, detection, and, in certain embodiments, their recovery, purification, and use for one or more of the purposes disclosed herein.

[0028] Suitable monovalent substituents on a substitutable carbon atom of an “optionally substituted” group are independently halogen; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, which may be substituted with R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ which may be substituted with R° ; $-CH=CHPh$, which may be substituted with R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -pyridyl which may be substituted with R° ; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(C_{1-4}$ straight or branched alkylene) $O-N(R^\circ)_2$; or $-(C_{1-4}$ straight or branched alkylene) $C(O)O-N(R^\circ)_2$, wherein each R° may be substituted as defined below and is independently hydrogen, C_{1-6} aliphatic, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$ -(5-6 membered heteroaryl ring), or a 5-6-membered saturated, partially unsaturated, or aryl ring having 0-4 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, or, notwithstanding the definition above, two independent occurrences of R° , taken together with their intervening atom(s), form a 3-12-membered saturated, partially unsaturated, or aryl mono- or bicyclic ring having 0-4 heteroatoms

independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, which may be substituted as defined below.

[0029] Suitable monovalent substituents on R° (or the ring formed by taking two independent occurrences of R° together with their intervening atoms), are independently halogen, $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$, $-(haloR^\bullet)$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$, $-O(haloR^\bullet)$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$, $-NO_2$, $-SiR^\bullet_3$, $-OSiR^\bullet_3$, $-C(O)SR^\bullet$, $-(C_{1-4}$ straight or branched alkylene) $C(O)OR^\bullet$, or $-SSR^\bullet$ wherein each $R^\bullet$ is unsubstituted or where preceded by “halo” is substituted only with one or more halogens, and is independently selected from C_{1-4} aliphatic, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, or a 5–6–membered saturated, partially unsaturated, or aryl ring having 0–4 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur. Suitable divalent substituents on a saturated carbon atom of R° include $=O$ and $=S$.

[0030] Suitable divalent substituents on a saturated carbon atom of an “optionally substituted” group include the following: $=O$, $=S$, $=NNR^*_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$, or $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, wherein each independent occurrence of R^* is selected from hydrogen, C_{1-6} aliphatic which may be substituted as defined below, or an unsubstituted 5–6–membered saturated, partially unsaturated, or aryl ring having 0–4 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur. Suitable divalent substituents that are bound to vicinal substitutable carbons of an “optionally substituted” group include: $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$, wherein each independent occurrence of R^* is selected from hydrogen, C_{1-6} aliphatic which may be substituted as defined below, or an unsubstituted 5–6–membered saturated, partially unsaturated, or aryl ring having 0–4 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur.

[0031] Suitable substituents on the aliphatic group of R^* include halogen, $-R^\bullet$, $-(haloR^\bullet)$, $-OH$, $-OR^\bullet$, $-O(haloR^\bullet)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\bullet$, $-NH_2$, $-NHR^\bullet$, $-NR^\bullet_2$, or $-NO_2$, wherein each $R^\bullet$ is unsubstituted or where preceded by “halo” is substituted only with one or more halogens, and is independently C_{1-4} aliphatic, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, or a 5–6–membered saturated, partially unsaturated, or aryl ring having 0–4 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur.

[0032] Suitable substituents on a substitutable nitrogen of an "optionally substituted" group include $-R^{\dagger}$, $-NR^{\dagger}_2$, $-C(O)R^{\dagger}$, $-C(O)OR^{\dagger}$, $-C(O)C(O)R^{\dagger}$, $-C(O)CH_2C(O)R^{\dagger}$, $-S(O)_2R^{\dagger}$, $-S(O)_2NR^{\dagger}_2$, $-C(S)NR^{\dagger}_2$, $-C(NH)NR^{\dagger}_2$, or $-N(R^{\dagger})S(O)_2R^{\dagger}$; wherein each $R^{\dagger}$ is independently hydrogen, C_{1-6} aliphatic which may be substituted as defined below, unsubstituted $-OPh$, or an unsubstituted 5–6–membered saturated, partially unsaturated, or aryl ring having 0–4 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, or, notwithstanding the definition above, two independent occurrences of $R^{\dagger}$, taken together with their intervening atom(s) form an unsubstituted 3–12–membered saturated, partially unsaturated, or aryl mono- or bicyclic ring having 0–4 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur.

[0033] Suitable substituents on the aliphatic group of $R^{\dagger}$ are independently halogen, $-R^{\bullet}$, $-(haloR^{\bullet})$, $-OH$, $-OR^{\bullet}$, $-O(haloR^{\bullet})$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^{\bullet}$, $-NH_2$, $-NHR^{\bullet}$, $-NR^{\bullet}_2$, or $-NO_2$, wherein each $R^{\bullet}$ is unsubstituted or where preceded by "halo" is substituted only with one or more halogens, and is independently C_{1-4} aliphatic, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, or a 5–6–membered saturated, partially unsaturated, or aryl ring having 0–4 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur.

[0034] As used herein, the term "pharmaceutically acceptable salt" refers to those salts which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of humans and lower animals without undue toxicity, irritation, allergic response and the like, and are commensurate with a reasonable benefit/risk ratio. Pharmaceutically acceptable salts are well known in the art. For example, S. M. Berge et al., describe pharmaceutically acceptable salts in detail in J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1–19, incorporated herein by reference. Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of this invention include those derived from suitable inorganic and organic acids and bases. Examples of pharmaceutically acceptable, nontoxic acid addition salts are salts of an amino group formed with inorganic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, phosphoric acid, sulfuric acid and perchloric acid or with organic acids such as acetic acid, oxalic acid, maleic acid, tartaric acid, citric acid, succinic acid or malonic acid or by using other methods used in the art such as ion exchange. Other pharmaceutically acceptable salts include adipate, alginate, ascorbate, aspartate, benzenesulfonate, benzoate, bisulfate, borate, butyrate, camphorate, camphorsulfonate, citrate, cyclopentanepropionate, digluconate, dodecylsulfate, ethanesulfonate, formate, fumarate,

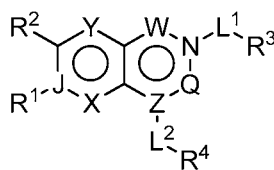
glucoheptonate, glycerophosphate, gluconate, hemisulfate, heptanoate, hexanoate, hydroiodide, 2-hydroxy-ethanesulfonate, lactobionate, lactate, laurate, lauryl sulfate, malate, maleate, malonate, methanesulfonate, 2-naphthalenesulfonate, nicotinate, nitrate, oleate, oxalate, palmitate, pamoate, pectinate, persulfate, 3-phenylpropionate, phosphate, pivalate, propionate, stearate, succinate, sulfate, tartrate, thiocyanate, p-toluenesulfonate, undecanoate, valerate salts, and the like.

[0035] Salts derived from appropriate bases include alkali metal, alkaline earth metal, ammonium and $N^+(C_{1-4}alkyl)_4$ salts. Representative alkali or alkaline earth metal salts include sodium, lithium, potassium, calcium, magnesium, and the like. Further pharmaceutically acceptable salts include, when appropriate, nontoxic ammonium, quaternary ammonium, and amine cations formed using counterions such as halide, hydroxide, carboxylate, sulfate, phosphate, nitrate, loweralkyl sulfonate and aryl sulfonate.

[0036] Unless otherwise stated, structures depicted herein are also meant to include all isomeric (e.g., enantiomeric, diastereomeric, and geometric (or conformational)) forms of the structure; for example, the R and S configurations for each asymmetric center, Z and E double bond isomers, and Z and E conformational isomers. Therefore, single stereochemical isomers as well as enantiomeric, diastereomeric, and geometric (or conformational) mixtures of the present compounds are within the scope of the invention. Unless otherwise stated, all tautomeric forms of the compounds of the invention are within the scope of the invention. Additionally, unless otherwise stated, structures depicted herein are also meant to include compounds that differ only in the presence of one or more isotopically enriched atoms. For example, compounds having the present structures including the replacement of hydrogen by deuterium or tritium, or the replacement of a carbon by a ^{13}C - or ^{14}C -enriched carbon are within the scope of this invention. Such compounds are useful, for example, as analytical tools, as probes in biological assays, or as therapeutic agents in accordance with the present invention.

3. Description of Exemplary Embodiments:

[0037] In certain embodiments, the present invention provides inhibitors of ACC. In some embodiments, such compounds include those of formula I:

**I**

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

W is $-\text{C}(\text{R}^Z)-$, $-\text{C}(\text{O})-$, or $-\text{C}(\text{S})-$;

Q is $-\text{C}(\text{R}^Z)-$, $-\text{C}(\text{O})-$, or $-\text{C}(\text{S})-$;

J is C or N; provided that when J is N, R^1 is absent;

X is CH or N;

Y is CH or N;

Z is C or N;

R^1 is hydrogen or C_{1-4} aliphatic, optionally substituted with one or more halogens, $-\text{OR}$, $-\text{SR}$, $-\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{SO}_2\text{RN}(\text{R})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, or $-\text{SO}_2\text{R}$;

R^2 is halogen, $-\text{R}$, $-\text{OR}$, $-\text{SR}$, $-\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, $-\text{B}(\text{OR})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}$ or Hy, where Hy is selected from 4-8 membered saturated or partially unsaturated monocyclic heterocyclic ring having 1-2 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, a 5-6 membered monocyclic heteroaromatic ring having 1-4 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, or an 8-10 membered bicyclic heteroaromatic ring having 1-5 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur; or

R^1 and R^2 are taken together to form an optionally substituted 4-7 membered partially unsaturated carbocyclo-, or heterocyclo-, benzo-, or 5-6 membered heteroarylo- fused ring;

each R is independently hydrogen, deuterium, or an optionally substituted group selected from C_{1-6} aliphatic, a 3-8 membered saturated or partially unsaturated monocyclic carbocyclic ring, phenyl, an 8-10 membered bicyclic aromatic carbocyclic ring; a 4-8 membered saturated or partially unsaturated monocyclic heterocyclic ring having 1-2 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, a 5-6 membered monocyclic heteroaromatic ring having 1-4 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or

sulfur, or an 8-10 membered bicyclic heteroaromatic ring having 1-5 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur;

L^1 is a covalent bond or a 1-6 membered straight or branched bivalent hydrocarbon chain optionally substituted with R^5 and $R^{5'}$;

L^2 is a covalent bond or a 1-6 membered straight or branched bivalent hydrocarbon chain optionally substituted with R^7 and $R^{7'}$;

R^3 is hydrogen, halogen, -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -C(O)N(R)S(O)₂R, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, -SO₂R, -B(OR)₂, or an optionally substituted ring selected from phenyl or 5-6 membered heteroaryl having 1-4 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur;

R^4 is hydrogen or a ring selected from a 3-8 membered monocyclic saturated or partially unsaturated carbocyclic ring, a 4-8 membered monocyclic saturated or partially unsaturated heterocyclic ring having 1-2 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, phenyl, an 8-10 membered bicyclic aryl ring, a 5-6 membered monocyclic heteroaryl ring having 1-4 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, or an 8-10 membered bicyclic heteroaryl ring having 1-4 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur; wherein said ring is optionally substituted with n instances of R^8 ;

each of R^5 and $R^{5'}$ is independently -R, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, or -SO₂R; or R^5 and $R^{5'}$ are taken together to form a cyclopropylenyl, cyclobutylenyl, or oxetanyl group;

each of R^7 and $R^{7'}$ is independently, -R, -OR⁶, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, -SO₂R, or -B(OR)₂; or R^7 and $R^{7'}$ are taken together to form a 3-8 membered saturated or partially unsaturated monocyclic carbocyclic ring, or a 4-8 membered saturated or partially unsaturated monocyclic heterocyclic ring having 1-2 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur;

R^6 is -R, -C(O)N(R)₂, or -C(O)R;

each R^8 is independently selected from halogen, -R, -OR, -SR, -N(R)₂ or deuterium;

each R^z is independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, C_1 - C_3 alkyl, and $-\text{CN}$; and

n is 0-5.

[0038] In certain embodiments, if L^2 is a covalent bond, then R^4 is not hydrogen. In certain embodiments, the group $-L^2-R^4$ is not alkyl when R^2 is unsubstituted alkyl. In certain embodiments, the group $-L^1-R^3$ taken together is not unsubstituted alkyl. In certain embodiments, R^1 is not the group $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})\text{V}$, where V is an aryl or heteroaryl ring, when $-L^1-R^3$ taken together is unsubstituted alkyl. In some embodiments, when both X and Y are CH, $-L^2-R^4$ taken together are not optionally substituted acetophenone or acetonaphthone.

[0039] As defined generally above, J is C or N, provided that when J is N, R^1 is absent. In some embodiments, J is C. In some embodiments, J is N, and R^1 is absent.

[0040] As defined generally above, W is $-\text{C}(\text{R}^z)-$, $-\text{C}(\text{O})-$, or $-\text{C}(\text{S})-$. In some embodiments, W is $-\text{C}(\text{R}^z)-$. In some embodiments W is $-\text{C}(\text{O})-$. In some embodiments, W is $-\text{C}(\text{S})-$.

[0041] As defined generally above, Q is $-\text{C}(\text{R}^z)-$, $-\text{C}(\text{O})-$, or $-\text{C}(\text{S})-$. In some embodiments, Q is $-\text{C}(\text{R}^z)-$. In some embodiments, Q is $-\text{C}(\text{O})-$. In some embodiments, Q is $-\text{C}(\text{S})-$.

[0042] In some embodiments, both W and Q are $-\text{C}(\text{O})-$. In some embodiments, both W and Q are $-\text{C}(\text{S})-$. In some embodiments, one of W and Q is $-\text{C}(\text{O})-$ and the other is $-\text{C}(\text{R}^z)-$. In some embodiments, one of W and Q is $-\text{C}(\text{S})-$ and the other is $-\text{C}(\text{R}^z)-$. In some embodiments, W is $-\text{C}(\text{O})-$ or $-\text{C}(\text{S})-$ and Q is $-\text{C}(\text{R}^z)-$. In some embodiments, W is $-\text{C}(\text{O})-$ or $-\text{C}(\text{S})-$ and Q is $-\text{CH}-$.

[0043] As defined generally above, X is CH or N. In certain embodiments, X is CH. In certain embodiments, X is N.

[0044] As defined generally above, Y is CH or N. In some embodiments Y is CH. In some embodiments, Y is N. In certain embodiments, both X and Y are CH. In certain embodiments, both X and Y are N. In certain embodiments, X is CH and Y is N. In certain embodiments, X is N and Y is CH.

[0045] As defined generally above, Z is C or N. In some embodiments Z is C. In some embodiments, Z is N.

[0046] In some embodiments, Z is N when both W and Q are $-C(O)-$. In some embodiments, Z is C when W is $-C(O)-$ and Q is $-C(R_z)-$.

[0047] As defined generally above, R^1 is hydrogen or C_{1-4} aliphatic, optionally substituted with one or more halogens, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$, or $-SO_2R$. In certain embodiments, R^1 is hydrogen. In some embodiments, R^1 is C_{1-4} aliphatic. In some embodiments, R^1 is methyl. In some embodiments, R^1 is trifluoromethyl.

[0048] As defined generally above, R^2 is halogen, $-R$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-B(OR)_2$, or Hy; wherein R^2 is not hydrogen. In certain embodiments, R^2 is halogen. In certain embodiments, R^2 is methyl. In certain embodiments, R^2 is trifluoromethyl. In certain embodiments, R^2 is fluorine. In certain embodiments, R^2 is chlorine. In certain embodiments, R^2 is bromine. In certain embodiments, R^2 is iodine. In certain embodiments, R^2 is $-C(O)OR$ or $-C(O)N(R)_2$. In some embodiments, R^2 is Hy. In some embodiments, R^2 is a 3-8 membered saturated or partially unsaturated monocyclic carbocyclic ring. In some embodiments, R^2 is cyclobutyl.

[0049] As defined generally above, Hy is selected from 4-8 membered saturated or partially unsaturated monocyclic heterocyclic ring having 1-2 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, a 5-6 membered monocyclic heteroaromatic ring having 1-4 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, or an 8-10 membered bicyclic heteroaromatic ring having 1-5 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur. In some embodiments, Hy is a 4-8 membered saturated or partially unsaturated monocyclic heterocyclic ring having 1-2 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur. In some embodiments, Hy is a 5-6 membered monocyclic heteroaromatic ring having 1-4 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur. In some embodiments, Hy is an 8-10 membered bicyclic heteroaromatic ring having 1-5 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur. In some embodiments, Hy is oxazolyl. In some embodiments, Hy is thiazolyl. In some embodiments, Hy is triazolyl.

[0050] In some embodiments, R^1 and R^2 are taken together to form an optionally substituted 4-7 membered partially unsaturated carbocyclic ring. In some embodiments, R^1 and R^2 are taken together to form an optionally substituted 4-7 membered partially unsaturated carbocyclo-, or heterocyclo-, benzo-, or 5-6 membered heteroaryl- fused ring;

[0051] As defined generally above, R^3 is halogen, -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -C(O)N(R)S(O)₂R, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, -SO₂R, -B(OR)₂, or an optionally substituted ring selected from phenyl, and a 5-6 membered heterocyclyl or heteroaryl having 1-4 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur. In certain embodiments, R^3 is -CN, -OR, -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, -SO₂R, or an optionally substituted ring selected from phenyl and a 5-6 membered heterocyclyl or heteroaryl having 1-4 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur. In some embodiments, R^3 is -OR. In some embodiments, R^3 is -C(O)OR. In some embodiments, R^3 is -C(O)OH. In some embodiments, R^3 is phenyl or tetrazolyl. In some embodiments, R^3 is isothiazolidine-1,1-dioxide. In some embodiments, R^3 is pyrrolidinylcarbonyl.

[0052] As defined generally above, each R is independently hydrogen or an optionally substituted group selected from C₁₋₆ aliphatic, a 3-8 membered saturated or partially unsaturated monocyclic carbocyclic ring, phenyl, an 8-10 membered bicyclic aromatic carbocyclic ring; a 4-8 membered saturated or partially unsaturated monocyclic heterocyclic ring having 1-2 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, a 5-6 membered monocyclic heteroaromatic ring having 1-4 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, or an 8-10 membered bicyclic heteroaromatic ring having 1-5 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur.

[0053] In certain embodiments, each R is independently hydrogen or an optionally substituted group selected from C₁₋₆ aliphatic, 3-8 membered unsaturated or partially unsaturated monocyclic carbocyclic ring. In some embodiments, each R is independently hydrogen or optionally substituted C₁₋₆ aliphatic.

[0054] As defined generally above, L^1 is a covalent bond or a 1-6 membered straight or branched bivalent hydrocarbon chain optionally substituted with R^5 and R^5 , or a cyclopropylenyl, cyclobutylenyl, or oxetanyl group. In certain embodiments, L^1 is a C₁₋₃

straight or branched bivalent hydrocarbon chain optionally substituted with R^5 and $R^{5'}$. In some embodiments, L^1 is a straight or branched bivalent C_2 hydrocarbon chain. In some embodiments L^1 is a straight or branched bivalent C_3 hydrocarbon chain. In certain embodiments, L^1 is a C_1 bivalent hydrocarbon chain substituted with R^5 and $R^{5'}$. In some embodiments, L^1 is a cyclopropylenyl, cyclobutylenyl, or oxetanyl group.

[0055] As defined generally above, In some embodiments, L^2 is a covalent bond or a 1-6 membered straight or branched bivalent hydrocarbon chain optionally substituted with R^7 and $R^{7'}$. optionally substituted C_{1-3} straight or branched hydrocarbon chain. In some embodiments L^2 is an optionally substituted C_2 straight hydrocarbon chain. In some embodiments L^2 is an optionally substituted C_3 straight or branched hydrocarbon chain.

[0056] As defined generally above, R^4 is hydrogen or a ring selected from a 3-8 membered monocyclic saturated or partially unsaturated carbocyclic ring, a 4-8 membered monocyclic saturated or partially unsaturated heterocyclic ring having 1-2 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, phenyl, an 8-10 membered bicyclic aryl ring, a 5-6 membered monocyclic heteroaryl ring having 1-4 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, or an 8-10 membered bicyclic heteroaryl ring having 1-4 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur; wherein said ring is optionally substituted with n instances of R^8 .

[0057] In certain embodiments, R^4 is hydrogen. In some embodiments, R^4 is a 5-6 membered monocyclic saturated or partially unsaturated ring; wherein said ring is optionally substituted with n instances of R^8 . In some embodiments R^4 is a 5-6 membered monocyclic saturated or partially unsaturated heterocyclic ring having 1-2 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur; wherein said ring is optionally substituted with n instances of R^8 . In some embodiments, R^4 is phenyl; wherein said ring is optionally substituted with n instances of R^8 . In some embodiments R^4 is an 10 membered bicyclic aryl ring; wherein said ring is optionally substituted with n instances of R^8 . In some embodiments, R^4 is an 5-6 membered monocyclic heteroaryl ring having 1-4 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur; wherein said ring is optionally substituted with n instances of R^8 . In some embodiments, R^4 is an 8-10 membered bicyclic heteroaryl ring having 1-4 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur; wherein said ring is optionally substituted with n instances of R^8 .

[0058] As defined generally above, each of R^5 and $R^{5'}$ is independently -R, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, or -SO₂R; or R^5 and $R^{5'}$ are taken together to form a cyclopropylenyl, cyclobutylenyl, or oxetanyl group.

[0059] In some embodiments, each of R^5 and $R^{5'}$ is -R, wherein -R is not hydrogen. In some embodiments, each of R^5 and $R^{5'}$ is methyl. In some embodiments, R^5 and $R^{5'}$ are taken together to form a cyclopropylenyl, cyclobutylenyl, or oxetanyl group. In some embodiments, R^5 and $R^{5'}$ are taken together to form a cyclobutylenyl group.

[0060] As defined generally above, each of R^7 and $R^{7'}$ is independently hydrogen, -R, -OR⁶, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, -SO₂R, or -B(OR)₂; or R^7 and $R^{7'}$ are taken together to form a 3-8 membered saturated or partially unsaturated monocyclic carbocyclic ring, or a 4-8 membered saturated or partially unsaturated monocyclic heterocyclic ring having 1-2 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur.

[0061] In certain embodiments, one of R^7 and $R^{7'}$ is hydrogen, and the other is -OR⁶. In some embodiments one of R^7 and $R^{7'}$ is hydrogen, and the other is isopropoxy. In some embodiments R^7 and $R^{7'}$ are taken together to form a 3-6 membered saturated or partially unsaturated monocyclic carbocyclic ring. In some embodiments R^7 and $R^{7'}$ are taken together to form a 4-6 membered saturated or partially unsaturated monocyclic heterocyclic ring having 1-2 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur. In some embodiments, one of R^7 and $R^{7'}$ is hydrogen and the other is -OR⁶.

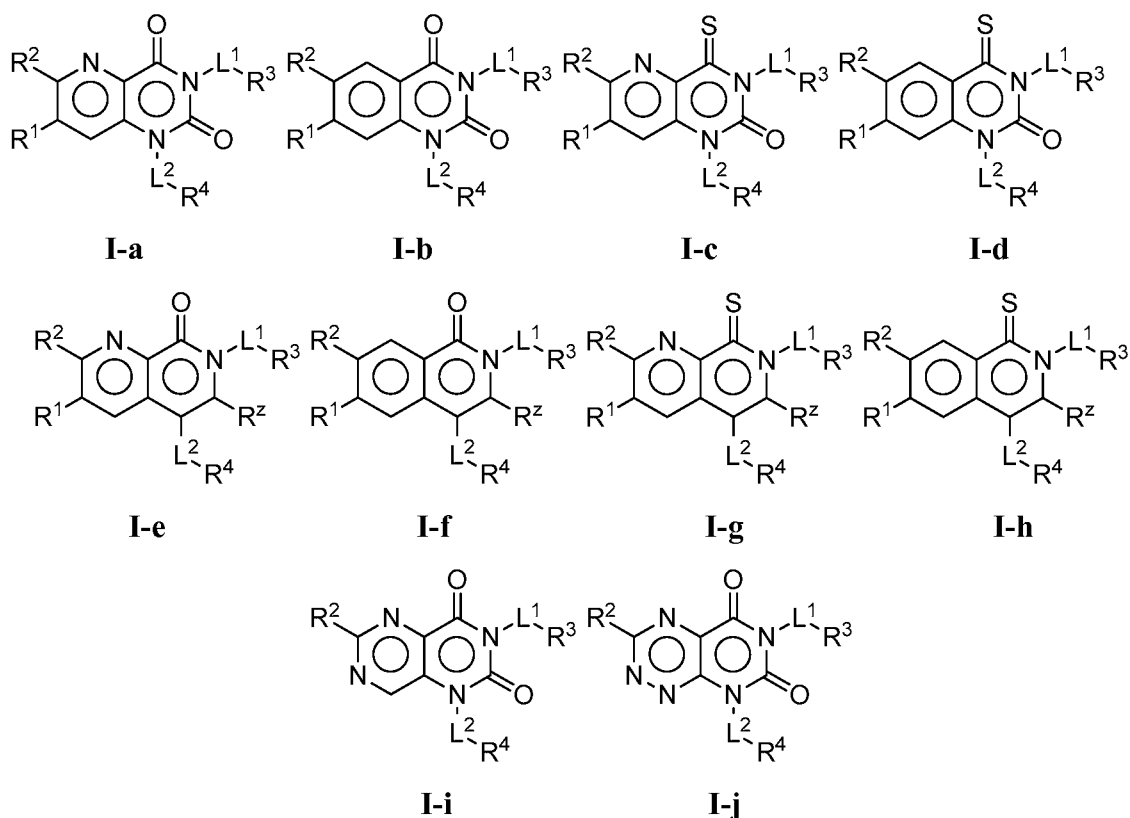
[0062] As described generally above, R^6 is -R, -C(O)N(R)₂, or -C(O)R. In certain embodiments R^6 is -R. In certain embodiments, R^6 is hydrogen. In certain embodiments, R^6 is isopropyl. In certain embodiments R^6 is tetrahydropyranyl. In certain embodiments R^6 is tetrahydrofuranyl. In certain embodiments, R^6 is tetrahydro-2*H*-thiopyran-1,1-dioxide. In certain embodiments, R^6 is 4-hydroxycyclohexyl.

[0063] As defined generally above, each R^8 is independently selected from halogen, -R, -OR, -SR, -N(R)₂ or deuterium. In certain embodiments, each R^8 is independently selected from halogen, -R, and -OR. In certain embodiments, each R^8 is halogen. In certain embodiments, R^8 is -OR. In certain embodiments, R^8 is methoxy.

[0064] As defined generally above, n is 0-5. In certain embodiments, n is 0. In some embodiments, n is 1-2. In some embodiments, n is 1. In some embodiments, n is 5.

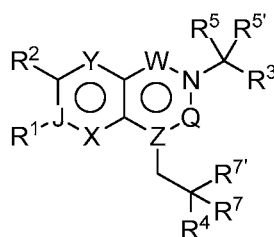
[0065] As defined generally above, each R^z is independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, C_1 - C_3 alkyl, and -CN. In some embodiments, each R^z is hydrogen. In some embodiments, each R^z is not hydrogen. In some embodiments, one R^z is hydrogen, and the other is selected from the group consisting of halogen, C_1 - C_3 alkyl, and -CN.

[0066] In some embodiments, the present invention provides a compound of formula **I** selected from formulas **I-a**, **I-b**, **I-c**, **I-d**, **I-e**, **I-f**, **I-g**, **I-h**, **I-i**, and **I-j**:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein each of R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^z , L^1 , and L^2 is as described in embodiments for formula **I**, *supra*, or described in embodiments herein, both singly and in combination.

[0067] In certain embodiments, the present invention provides a compound of formula **II**:

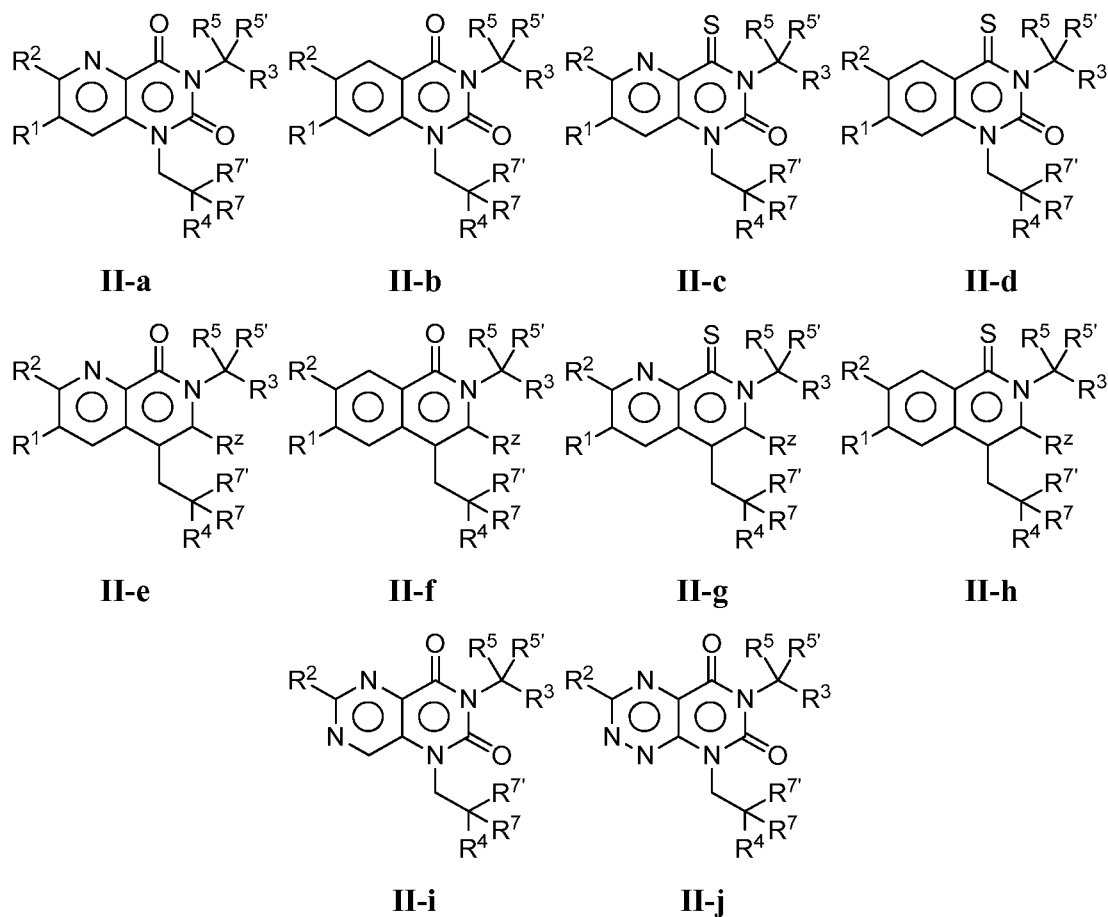


II

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

each of J, Q, W, X, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R^{5'}, R⁷, and R^{7'} is as described in embodiments for formula I, *supra*, or described in embodiments herein, both singly and in combination.

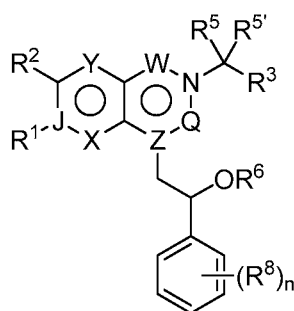
[0068] In certain embodiments, the present invention provides a compound of formula II selected from formulas II-a, II-b, II-c, II-d, II-e, II-f, II-g, II-h, II-i, and II-j:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein each variable is as described in embodiments for formula II, *supra*, or described in embodiments herein, both singly and in combination.

[0069] In some embodiments, the present invention provides a compound of any one of formulas **II**, **II-a**, **II-b**, **II-c**, **II-d**, **II-e**, **II-f**, **II-g**, **II-h**, **II-i**, and **II-j** wherein R^5 and $R^{5'}$ are not hydrogen. In some embodiments, the present invention provides a compound of any one of formulas **II**, **II-a**, **II-b**, **II-c**, **II-d**, **II-e**, **II-f**, **II-g**, **II-h**, **II-i**, and **II-j** wherein R^5 and $R^{5'}$ are methyl. In some embodiments, the present invention provides a compound of any one of formulas **II**, **II-a**, **II-b**, **II-c**, **II-d**, **II-e**, **II-f**, **II-g**, **II-h**, **II-i**, and **II-j** wherein R^5 and $R^{5'}$ are methyl, R^1 is hydrogen, and R^2 is selected from the group consisting of Hy, $-C(O)OR$, and bromine.

[0070] In certain embodiments, the present invention provides a compound of formula **III**:

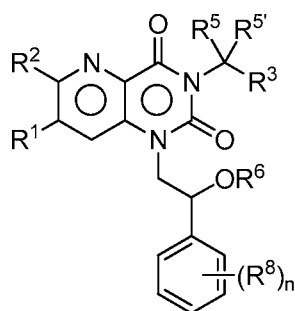


III

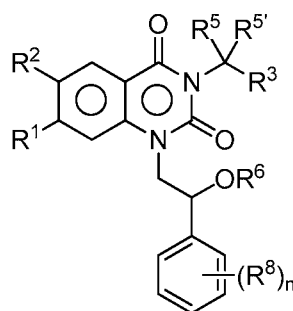
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

each of J, Q, W, X, Y, Z, R, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , $R^{5'}$, R^6 , R^8 , and n is as described in embodiments for formulas **I** and **II**, *supra*, or described in embodiments herein, both singly and in combination.

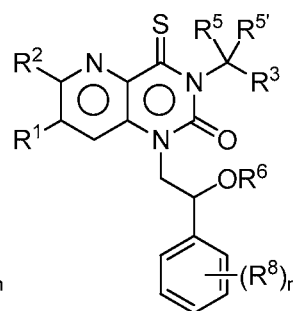
[0071] In certain embodiments, the present invention provides a compound of formula **III** selected from formulas **III-a**, **III-b**, **III-c**, **III-d**, **III-e**, **III-f**, **III-g**, **III-h**, **III-i**, and **III-j**:



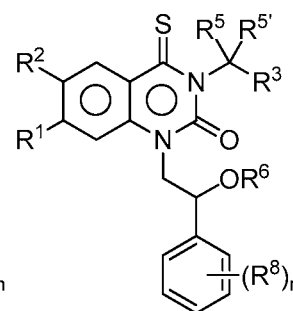
III-a



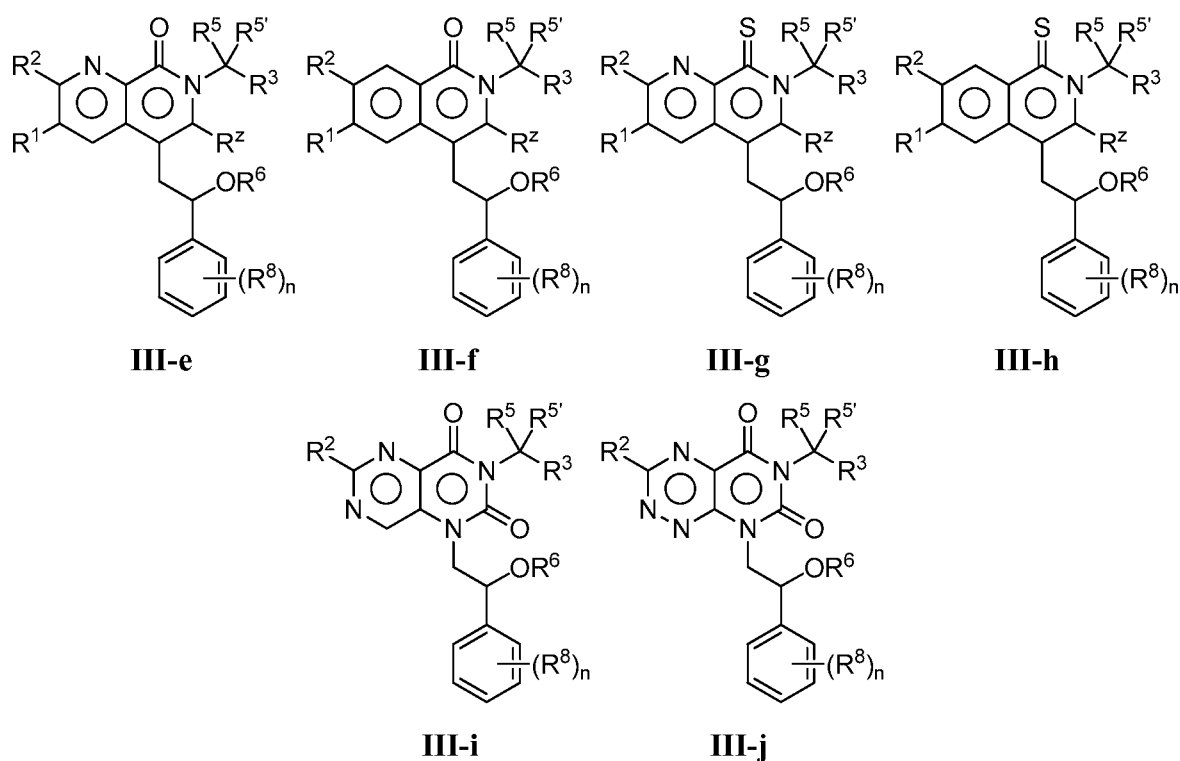
III-b



III-c

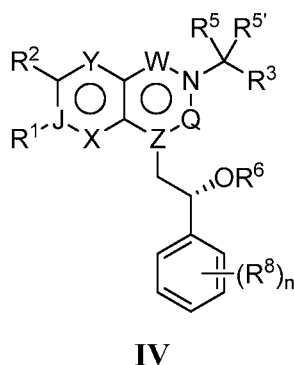


III-d



or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein each variable is as described in embodiments for formula **III**, *supra*, or described in embodiments herein, both singly and in combination.

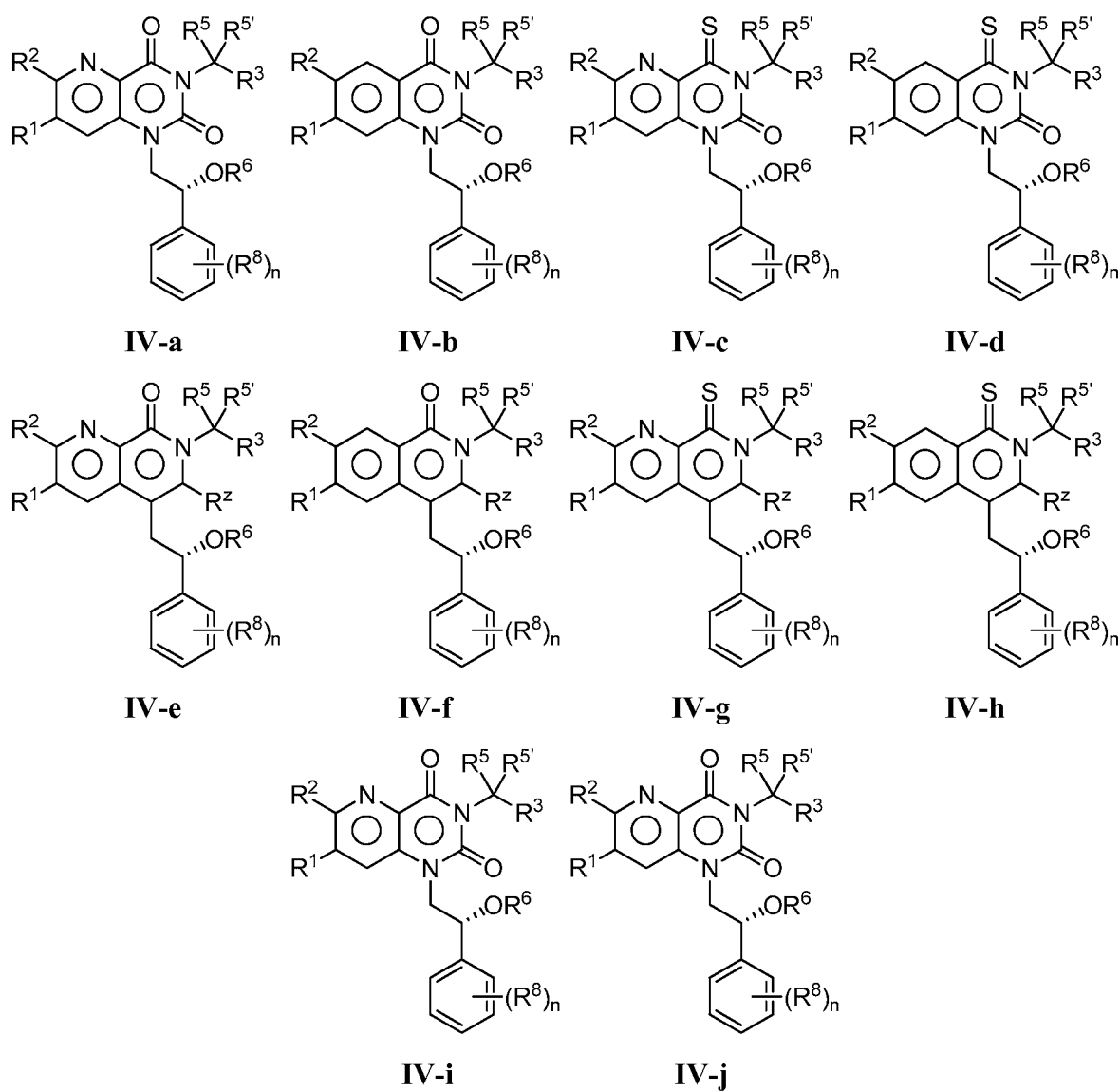
[0072] In certain embodiments, the present invention provides a compound of formula **IV**:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

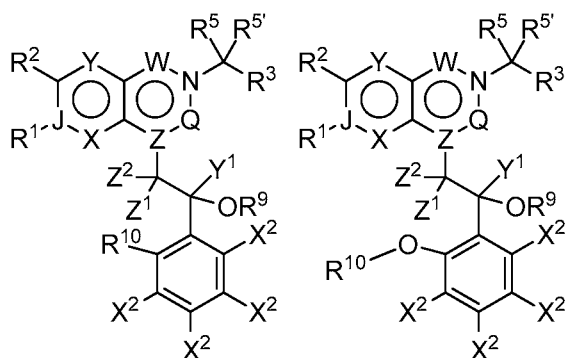
each of J, Q, W, X, Y, Z, R, R¹, R², R³, R⁵, R^{5'}, R⁶, R⁸, and n is as described in embodiments for formulas **I**, **II**, and **III**, *supra*, or described in embodiments herein, both singly and in combination.

[0073] In certain embodiments, the present invention provides a compound of formula **IV** selected from formulas **IV-a**, **IV-b**, **IV-c**, **IV-d**, **IV-e**, **IV-f**, **IV-g**, **IV-h**, **IV-i**, and **IV-j**:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein each variable is as described in embodiments for formulas **I**, **II**, and **III**, *supra*, or described in embodiments herein, both singly and in combination.

[0074] In certain embodiments, the present invention provides a compound of formula **V-i** or **V-ii**:

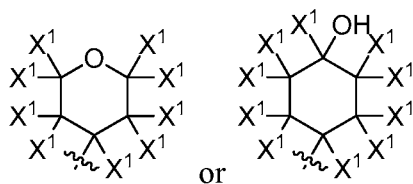
**V-i****V-ii,**

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein J, Q, W, X, Y, Z, R^2 , and R^3 are as described in embodiments for formula **I**, *supra*; and

R^1 is H, D, CH_3 or CD_3 ;

each of R^5 and $R^{5'}$ is independently CH_3 or CD_3

R^9 is $CH(CH_3)_2$, $CH(CD_3)_2$, $CD(CH_3)_2$, $CD(CD_3)_2$, or a group of formula:



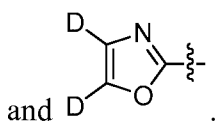
; wherein each X^1 is independently H or D;

each instance of X^2 , Y^1 , Z^1 , and Z^2 is independently H or D; and

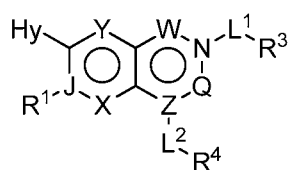
R^{10} is CH_3 , CD_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, CF_2H , CH_2CD_3 , CD_2CH_3 , or CD_2CD_3 .

[0075] In some embodiments, the compound of formula **V-i** or **V-ii** contains at least one deuterium atom. In some embodiments, the compound of formula **V-i** or **V-ii** contains at least two deuterium atoms. In some embodiments, the compound of formula **V-i** or **V-ii** contains at least three deuterium atoms.

[0076] In some embodiments, the present invention provides a compound of formula **V-i** or **V-ii** wherein R^2 is selected from bromine, $-C(O)OCD_2CD_3$, $-C(O)OCD_2CH_3$, $-C(O)OCH_2CD_3$

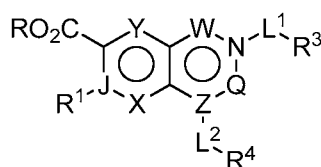


[0077] In certain embodiments, the present invention provides a compound of formula **I**, wherein R^2 is Hy, thereby forming a compound of formula **VI**:

**VI**

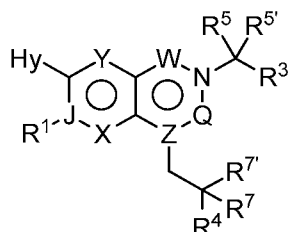
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each of J, Q, W, X, Y, Z, L¹, L², R¹, R³, R⁴, and Hy is defined above and described in embodiments herein, both singly and in combination.

[0078] In certain embodiments, the present invention provides a compound of formula **I**, wherein R² is -C(O)OR, thereby forming a compound of formula **VII**:

**VII**

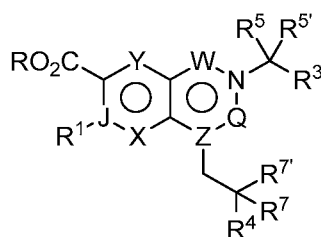
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each of J, Q, W, X, Y, Z, L¹, L², R, R¹, R³, and R⁴ is defined above and described in embodiments herein, both singly and in combination.

[0079] In certain embodiments, the present invention provides a compound of formula **II**, wherein R² is Hy, thereby forming a compound of formula **VIII**:

**VIII**

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each of J, Q, W, X, Y, Z, R¹, R³, R⁴, R⁵, R^{5'}, R⁷, R^{7'}, and Hy is defined above and described in embodiments herein, both singly and in combination.

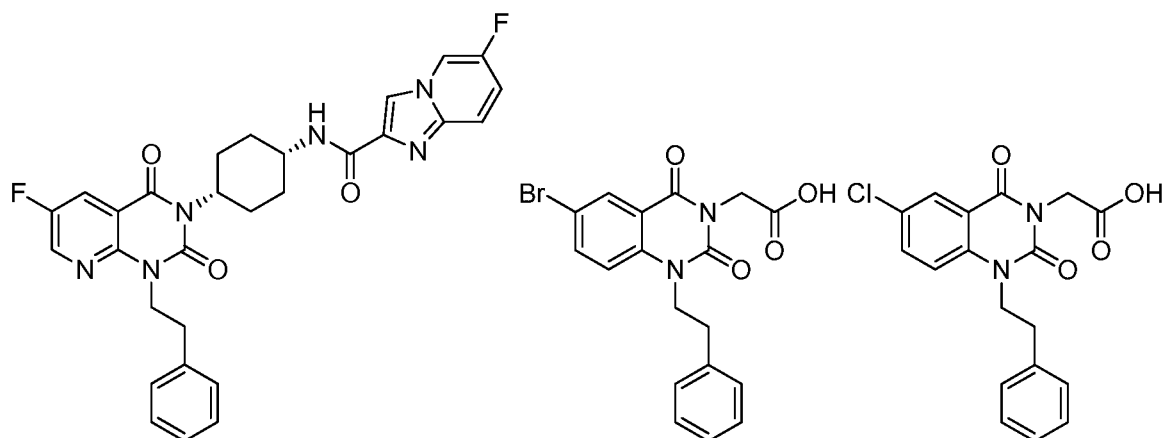
[0080] In certain embodiments, the present invention provides a compound of formula **II**, wherein R² is -C(O)OR, thereby forming a compound of formula **IX**:



IX

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each of R, J, Q, W, X, Y, Z, R¹, R³, R⁴, R⁵, R^{5'}, R⁷, R^{7'} is defined above and described in embodiments herein, both singly and in combination.

[0081] In certain embodiments, compounds of the present invention are not selected from the following formulas:



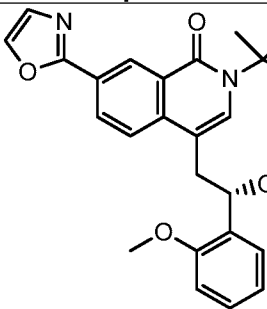
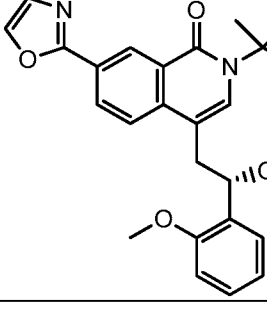
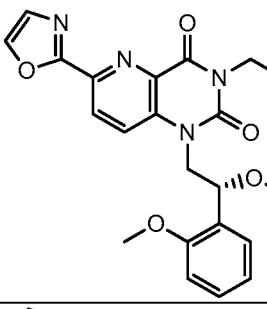
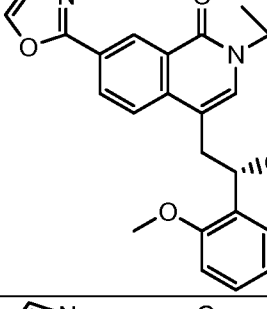
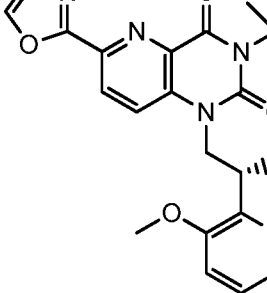
.

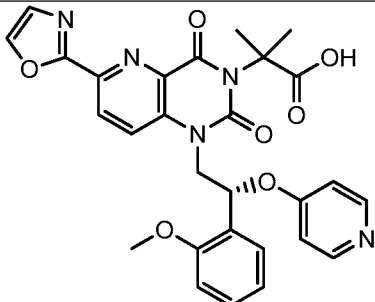
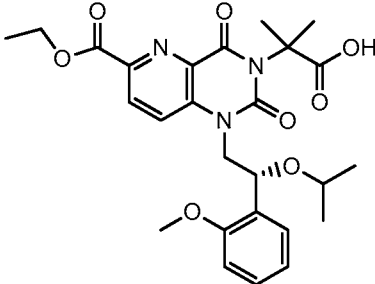
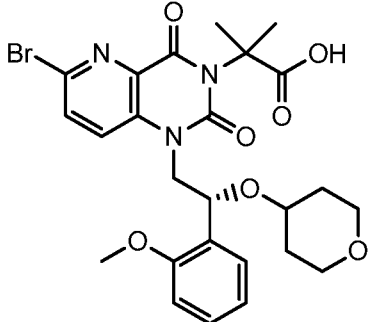
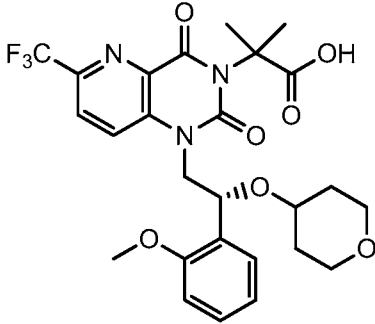
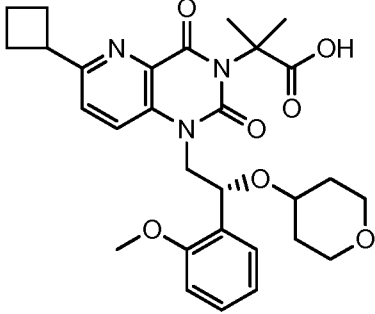
[0082] Exemplary compounds of formula I are set forth in Table 1, below:

Table 1. Exemplary Compounds of Formula I

Cmpd #	Compound Structure
I-1	 <chem>CC(C)(C)C(=O)Nc1cc(CN(C(=O)O)C(C)(C)C)c(CN(C(=O)O)C(C)(C)C)c1Cc2ccc(OC)cc2</chem>
I-2	 <chem>CC(C)(C)C(=O)Nc1cc(CN(C(=O)O)C(C)(C)C)c(CN(C(=O)O)C(C)(C)C)c1Cc2ccc(OC)cc2</chem>
I-3	 <chem>CC(C)(C)C(=O)Nc1cc(CN(C(=O)O)C(C)(C)C)c(CN(C(=O)O)C(C)(C)C)c1Cc2ccc(OC)cc2</chem>
I-4	 <chem>CC(C)(C)C(=O)Nc1cc(CN(C(=O)O)C(C)(C)C)c(CN(C(=O)O)C(C)(C)C)c1Cc2ccc(OC)cc2</chem>

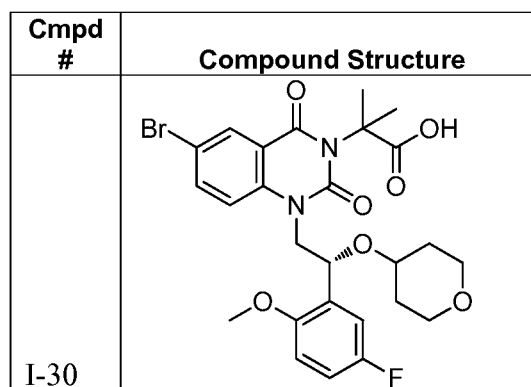
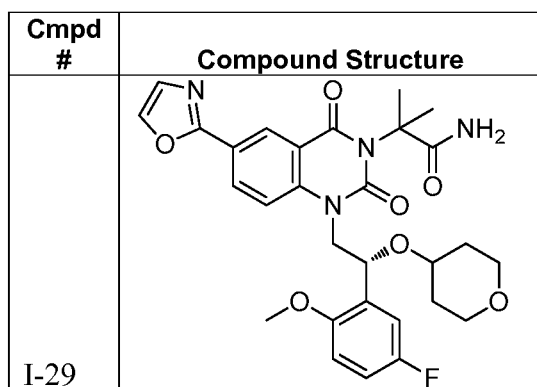
Cmpd #	Compound Structure
I-5	 <chem>CC(C)(C)C(=O)Nc1cc(CN(C(=O)O)C(C)(C)C)c(CN(C(=O)O)C(C)(C)C)c1Cc2ccc(OC)cc2</chem>
I-6	 <chem>CC(C)(C)C(=O)Nc1cc(CN(C(=O)O)C(C)(C)C)c(CN(C(=O)O)C(C)(C)C)c1Cc2ccc(OC)cc2</chem>
I-7	 <chem>CC(C)(C)C(=O)Nc1cc(CN(C(=O)O)C(C)(C)C)c(CN(C(=O)O)C(C)(C)C)c1Cc2ccc(OC)cc2</chem>
I-8	 <chem>CC(C)(C)C(=O)Nc1cc(CN(C(=O)O)C(C)(C)C)c(CN(C(=O)O)C(C)(C)C)c1Cc2ccc(OC)cc2</chem>

Cmpd #	Compound Structure
I-9	
I-10	
I-11	
I-12	
I-13	

Cmpd #	Compound Structure
I-14	
I-15	
I-16	
I-17	
I-18	

Cmpd #	Compound Structure
I-19	
I-20	
I-21	
I-22	
I-23	

Cmpd #	Compound Structure
I-24	
I-25	
I-26	
I-27	
I-28	



[0083] In certain embodiments, the present invention provides any compound selected from those depicted in Table 1, above, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. Uses, Formulation and Administration and Pharmaceutically acceptable compositions

[0084] According to another embodiment, the invention provides a composition comprising a compound of this invention or a pharmaceutically acceptable salt, ester, or salt of ester thereof and a pharmaceutically acceptable carrier, adjuvant, or vehicle. The amount of compound in compositions of this invention is such that is effective to measurably inhibit ACC, in a biological sample or in a patient. In certain embodiments, the amount of compound in compositions of this invention is such that is effective to measurably inhibit ACC, in a biological sample or in a patient. In certain embodiments, a composition of this invention is formulated for administration to a patient in need of such composition. In some embodiments, a composition of this invention is formulated for oral administration to a patient.

[0085] The term “patient,” as used herein, means an animal, preferably a mammal, and most preferably a human.

[0086] The term “pharmaceutically acceptable carrier, adjuvant, or vehicle” refers to a non-toxic carrier, adjuvant, or vehicle that does not destroy the pharmacological activity of the compound with which it is formulated. Pharmaceutically acceptable carriers, adjuvants or vehicles that may be used in the compositions of this invention include, but are not limited to, ion exchangers, alumina, aluminum stearate, lecithin, serum proteins, such as human serum albumin, buffer substances such as phosphates, glycine, sorbic acid, potassium sorbate, partial glyceride mixtures of saturated vegetable fatty acids, water, salts or electrolytes, such as protamine sulfate, disodium hydrogen phosphate, potassium hydrogen phosphate, sodium

chloride, zinc salts, colloidal silica, magnesium trisilicate, polyvinyl pyrrolidone, cellulose-based substances, polyethylene glycol, sodium carboxymethylcellulose, polyacrylates, waxes, polyethylene-polyoxypropylene-block polymers, polyethylene glycol and wool fat.

[0087] A "pharmaceutically acceptable derivative" means any non-toxic salt, ester, salt of an ester or other derivative of a compound of this invention that, upon administration to a recipient, is capable of providing, either directly or indirectly, a compound of this invention or an inhibitorily active metabolite or residue thereof.

[0088] As used herein, the term "inhibitorily active metabolite or residue thereof" means that a metabolite or residue thereof is also an inhibitor of ACC.

[0089] Compositions of the present invention may be administered orally, parenterally, by inhalation spray, topically, rectally, nasally, buccally, vaginally or via an implanted reservoir. The term "parenteral" as used herein includes subcutaneous, intravenous, intramuscular, intra-articular, intra-synovial, intrasternal, intrathecal, intrahepatic, intralesional and intracranial injection or infusion techniques. Preferably, the compositions are administered orally, intraperitoneally or intravenously. Sterile injectable forms of the compositions of this invention may be aqueous or oleaginous suspension. These suspensions may be formulated according to techniques known in the art using suitable dispersing or wetting agents and suspending agents. The sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution or suspension in a non-toxic parenterally acceptable diluent or solvent, for example as a solution in 1,3-butanediol. Among the acceptable vehicles and solvents that may be employed are water, Ringer's solution and isotonic sodium chloride solution. In addition, sterile, fixed oils are conventionally employed as a solvent or suspending medium.

[0090] For this purpose, any bland fixed oil may be employed including synthetic mono- or di-glycerides. Fatty acids, such as oleic acid and its glyceride derivatives are useful in the preparation of injectables, as are natural pharmaceutically-acceptable oils, such as olive oil or castor oil, especially in their polyoxyethylated versions. These oil solutions or suspensions may also contain a long-chain alcohol diluent or dispersant, such as carboxymethyl cellulose or similar dispersing agents that are commonly used in the formulation of pharmaceutically acceptable dosage forms including emulsions and suspensions. Other commonly used surfactants, such as Tweens, Spans and other emulsifying agents or bioavailability enhancers

which are commonly used in the manufacture of pharmaceutically acceptable solid, liquid, or other dosage forms may also be used for the purposes of formulation.

[0091] Pharmaceutically acceptable compositions of this invention may be orally administered in any orally acceptable dosage form including, but not limited to, capsules, tablets, aqueous suspensions or solutions. In the case of tablets for oral use, carriers commonly used include lactose and corn starch. Lubricating agents, such as magnesium stearate, are also typically added. For oral administration in a capsule form, useful diluents include lactose and dried cornstarch. When aqueous suspensions are required for oral use, the active ingredient is combined with emulsifying and suspending agents. If desired, certain sweetening, flavoring or coloring agents may also be added.

[0092] Alternatively, pharmaceutically acceptable compositions of this invention may be administered in the form of suppositories for rectal administration. These can be prepared by mixing the agent with a suitable non-irritating excipient that is solid at room temperature but liquid at rectal temperature and therefore will melt in the rectum to release the drug. Such materials include cocoa butter, beeswax and polyethylene glycols.

[0093] Pharmaceutically acceptable compositions of this invention may also be administered topically, especially when the target of treatment includes areas or organs readily accessible by topical application, including diseases of the eye, the skin, or the lower intestinal tract. Suitable topical formulations are readily prepared for each of these areas or organs.

[0094] Topical application for the lower intestinal tract can be effected in a rectal suppository formulation (see above) or in a suitable enema formulation. Topically-transdermal patches may also be used.

[0095] For topical applications, provided pharmaceutically acceptable compositions may be formulated in a suitable ointment containing the active component suspended or dissolved in one or more carriers. Carriers for topical administration of compounds of this invention include, but are not limited to, mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, propylene glycol, polyoxyethylene, polyoxypropylene compound, emulsifying wax and water. Alternatively, provided pharmaceutically acceptable compositions can be formulated in a suitable lotion or cream containing the active components suspended or dissolved in one or more pharmaceutically acceptable carriers. Suitable carriers include, but are not limited to, mineral oil, sorbitan

monostearate, polysorbate 60, cetyl esters wax, cetearyl alcohol, 2-octyldodecanol, benzyl alcohol and water.

[0096] For ophthalmic use, provided pharmaceutically acceptable compositions may be formulated as micronized suspensions in isotonic, pH adjusted sterile saline, or, preferably, as solutions in isotonic, pH adjusted sterile saline, either with or without a preservative such as benzylalkonium chloride. Alternatively, for ophthalmic uses, the pharmaceutically acceptable compositions may be formulated in an ointment such as petrolatum.

[0097] Pharmaceutically acceptable compositions of this invention may also be administered by nasal aerosol or inhalation. Such compositions are prepared according to techniques well-known in the art of pharmaceutical formulation and may be prepared as solutions in saline, employing benzyl alcohol or other suitable preservatives, absorption promoters to enhance bioavailability, fluorocarbons, and/or other conventional solubilizing or dispersing agents.

[0098] Most preferably, pharmaceutically acceptable compositions of this invention are formulated for oral administration. Such formulations may be administered with or without food. In some embodiments, pharmaceutically acceptable compositions of this invention are administered without food. In other embodiments, pharmaceutically acceptable compositions of this invention are administered with food.

[0099] The amount of compounds of the present invention that may be combined with the carrier materials to produce a composition in a single dosage form will vary depending upon the host treated, the particular mode of administration. Preferably, provided compositions should be formulated so that a dosage of between 0.01 - 100 mg/kg body weight/day of the inhibitor can be administered to a patient receiving these compositions.

[00100] It should also be understood that a specific dosage and treatment regimen for any particular patient will depend upon a variety of factors, including the activity of the specific compound employed, the age, body weight, general health, sex, diet, time of administration, rate of excretion, drug combination, and the judgment of the treating physician and the severity of the particular disease being treated. The amount of a compound of the present invention in the composition will also depend upon the particular compound in the composition.

Uses of Compounds and Pharmaceutically Acceptable Compositions

[00101] Acetyl-CoA carboxylase (ACC) catalyzes the ATP-dependent carboxylation of acetyl-CoA to form malonyl-CoA. This reaction, which proceeds in two half-reactions, a biotin carboxylase (BC) reaction and a carboxyltransferase (CT) reaction, is the first committed step in fatty acid (FA) biosynthesis and is the rate-limiting reaction for the pathway. In addition to its role as a substrate in FA biosynthesis, malonyl-CoA, the product of the ACC-catalyzed reaction, also plays an important regulatory role in controlling mitochondrial FA uptake through allosteric inhibition of carnitine palmitoyltransferase I (CPT-I), the enzyme catalyzing the first committed step in mitochondrial FA oxidation. Malonyl-CoA, therefore, is a key metabolic signal for the control of FA production and utilization in response to dietary changes and altered nutritional requirements in animals, for example during exercise, and therefore plays a key role in controlling the switch between carbohydrate and fat utilization in liver and skeletal muscle [Harwood, 2005].

[00102] In mammals, ACC exists as two tissue-specific isozymes, ACC1 which is present in lipogenic tissues (liver, adipose) and ACC2, which is present in oxidative tissues (liver, heart, skeletal muscle). ACC1 and ACC2 are encoded by separate genes, display distinct cellular distributions, and share 75% overall amino acid sequence identity, except for an extension at the N-terminus of ACC2 that direct ACC2 to the mitochondrial membrane. ACC1, which lacks this targeting sequence, is localized to the cytoplasm. In the heart and skeletal muscle, which have a limited capacity to synthesize fatty acids, the malonyl-CoA formed by ACC2 functions to regulate FA oxidation. In the liver, the malonyl-CoA formed in the cytoplasm through the actions of ACC1 is utilized for FA synthesis and elongation leading to triglyceride formation and VLDL production, whereas the malonyl-CoA formed at the mitochondrial surface by ACC2 acts to regulate FA oxidation [Tong and Harwood, *J. Cellular Biochem.* 99: 1476, 2006]. This compartmentalization of malonyl-CoA results from a combination of synthesis proximity [Abu-Elheiga *et al.*, *PNAS (USA)* 102: 12011, 2005] and the rapid action of malonyl-CoA decarboxylase [Cheng *et al.*, *J. Med. Chem.* 49:1517, 2006].

[00103] Simultaneous inhibition of the enzymatic activities of ACC1 and ACC2 offers the ability to inhibit *de novo* FA production in lipogenic tissues (e.g. liver & adipose) while at the same time stimulating FA oxidation in oxidative tissues (e.g. liver & skeletal muscle) and therefore offers an attractive modality for favorably affecting, in a concerted manner, a multitude

of cardiovascular risk factors associated with obesity, diabetes, insulin resistance, and the metabolic syndrome.

[00104] Several lines of evidence strongly support the concept of direct inhibition of ACC activity as an important therapeutic target for treating obesity, diabetes, insulin resistance, and the metabolic syndrome.

[00105] Abu-Elheiga *et al.* [*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100:10207-10212, 2003] demonstrated that ACC2 knock-out mice exhibit reduced skeletal and cardiac muscle malonyl-CoA, increased muscle FA oxidation, reduced hepatic fat, reduced total body fat, elevated skeletal muscle uncoupling protein-3 (UCP3) which is indicative of increased energy expenditure, reduced body weight, reduced plasma free FAs, reduced plasma glucose, and reduced tissue glycogen, and are protected from diet-induced diabetes and obesity.

[00106] Savage *et al.* [*J. Clin. Invest.* 116: 817, 2006], using ACC1 and ACC2 antisense oligonucleotides, demonstrated stimulation of FA oxidation in isolated rat hepatocytes and in rats fed high-fat diets, and lowering of hepatic triglycerides, improvements in insulin sensitivity, reductions in hepatic glucose production, and increases in UCP1 mRNA in high fat-fed rats. These effects were greater when both ACC1 and ACC2 expression were suppressed than when either ACC1 or ACC2 expression alone was suppressed.

[00107] Harwood *et al.* [*J. Biol. Chem.* 278: 37099, 2003] demonstrated that the isozyme-nonselective ACC inhibitor, CP-640186, which equally inhibits ACC1 and ACC2 ($IC_{50} = \sim 60$ nM) isolated from rat, mouse, monkey and human without inhibiting either pyruvate carboxylase or propionyl-CoA carboxylase, reduced FA synthesis, triglyceride synthesis and secretion in Hep-G2 cells without affecting cholesterol synthesis, and reduced apoB secretion without affecting apoA1 secretion. CP-640186 also stimulated FA oxidation in C2C12 cells and in rat muscle slices and increased CPT-I activity in Hep-G2 cells. In experimental animals, CP-640186 acutely reduced malonyl-CoA concentration in both lipogenic and oxidative tissues in both the fed and fasted state, reduced liver and adipose tissue FA synthesis, and increased whole body FA oxidation. In sucrose-fed rats treated with CP-640186 for three weeks, CP-640186 time- and dose-dependently reduced liver, muscle and adipose triglycerides, reduced body weight due to selective fat reduction without reducing lean body mass, reduced leptin levels, reduced the hyperinsulinemia produced by the high sucrose diet without changing plasma glucose levels, and improved insulin sensitivity.

[00108] Saha *et al.* [*Diabetes* 55:A288, 2006] demonstrated stimulation of insulin sensitivity in insulin-resistant rat muscle tissue by CP-640186 within 30 min of compound administration, and studies by Furler *et al.* [*Diabetes* 55:A333, 2006] used dual tracer analysis to show that acute (46 min) treatment of rats with CP-640186 stimulated FA clearance without decreasing glucose clearance.

[00109] ACC is the rate-limiting enzyme in fatty acid synthesis and its product, malonyl CoA, serves as an important regulator of fatty acid oxidation. Hence, ACC inhibitors both reduce *de novo* lipid synthesis and promote the oxidation of existing fat. This dual effect on lipid metabolism raises the possibility that ACC inhibitors will be substantially more effective in reducing excess fat than other mechanisms. Furthermore, ACC inhibitors will impact insulin sensitivity, plasma and tissue triglycerides, and fasting plasma glucose as a consequence of whole-body and tissue-specific fat mass reduction without the need for poly-pharmacy.

[00110] ACC inhibitors need only access the liver and muscle in the peripheral compartment. Avoiding the CNS will address many of side effects associated with the late-stage obesity programs targeting CNS receptors. ACC inhibitors are also expected to have superior safety profiles to existing metabolic disease agents. For example, it is unlikely that an ACC inhibitor will precipitate life-threatening hypoglycemia as is often seen with insulin mimetics, insulin secretagogues, and insulin degradation inhibitors. Also, since ACC inhibitors will reduce whole-body fat mass, they will be superior to the glitazones that increase whole-body fat mass as part of their mechanism of action.

[00111] A peripherally acting agent that causes significant weight loss and improves other metabolic endpoints fits well within the US FDA's requirements for approval of a new obesity agent. However, if an approval for obesity continues to be challenging in 5-7 years, ACC inhibitors could be approved for familial combined hyperlipidemia and non-alcoholic steatohepatitis (NASH). There are currently no marketed ACC inhibitors, so an isozyme-nonselective ACC inhibitor would represent first-in-class therapy for treating obesity and metabolic syndrome.

[00112] The activity of a compound utilized in this invention as an inhibitor of ACC or treatment for obesity or metabolic syndrome, may be assayed *in vitro* or *in vivo*. An *in vivo* assessment of the efficacy of the compounds of the invention may be made using an animal model of obesity or metabolic syndrome, e.g., a rodent or primate model. Cell-based assays may

be performed using, e.g., a cell line isolated from a tissue that expresses ACC. Additionally, biochemical or mechanism-based assays, e.g., transcription assays using a purified protein, Northern blot, RT-PCR, etc., may be performed. *In vitro* assays include assays that determine cell morphology, protein expression, and/or the cytotoxicity, enzyme inhibitory activity, and/or the subsequent functional consequences of treatment of cells with compounds of the invention. Alternate *in vitro* assays quantitate the ability of the inhibitor to bind to protein or nucleic acid molecules within the cell. Inhibitor binding may be measured by radiolabelling the inhibitor prior to binding, isolating the inhibitor/target molecule complex and determining the amount of radiolabel bound. Alternatively, inhibitor binding may be determined by running a competition experiment where new inhibitors are incubated with purified proteins or nucleic acids bound to known radioligands. Detailed conditions for assaying a compound utilized in this invention as an inhibitor of ACC are set forth in the Examples below. The aforementioned assays are exemplary and not intended to limit the scope of the invention. The skilled practitioner can appreciate that modifications can be made to conventional assays to develop equivalent assays that obtain the same result.

[00113] As used herein, the terms “treatment,” “treat,” and “treating” refer to reversing, alleviating, delaying the onset of, or inhibiting the progress of a disease or disorder, or one or more symptoms thereof, as described herein. In some embodiments, treatment may be administered after one or more symptoms have developed. In other embodiments, treatment may be administered in the absence of symptoms. For example, treatment may be administered to a susceptible individual prior to the onset of symptoms (e.g., in light of a history of symptoms and/or in light of genetic or other susceptibility factors). Treatment may also be continued after symptoms have resolved, for example to prevent or delay their recurrence.

[00114] The compounds and compositions, according to the method of the present invention, may be administered using any amount and any route of administration effective for treating or lessening the severity of a metabolic disorder or condition, cancer, a bacterial infection, a fungal infection, a parasitic infection (e.g. malaria), an autoimmune disorder, a neurodegenerative or neurological disorder, schizophrenia, a bone-related disorder, liver disease, or a cardiac disorder.

[00115] In some embodiments, the compounds and compositions, according to the method of the present invention, may be administered using any amount and any route of administration effective for treating or lessening the severity of a disease associated with ACC (Tong *et al.*

“Acetyl-coenzyme A carboxylase: crucial metabolic enzyme and attractive target for drug discovery” Cell and Molecular Life Sciences (2005) 62, 1784-1803).

[00116] In some embodiments, the compounds and compositions, according to the method of the present invention, may be administered using any amount and any route of administration effective for treating or lessening the severity of a metabolic disorder, disease, or condition. In some embodiments, the metabolic disorder is obesity, metabolic syndrome, diabetes or diabetes-related disorders including Type 1 diabetes (insulin-dependent diabetes mellitus, IDDM) and Type 2 diabetes (non-insulin-dependent diabetes mellitus, NIDDM), impaired glucose tolerance, insulin resistance, hyperglycemia, diabetic complications, including, but not limited to atherosclerosis, coronary heart disease, stroke, peripheral vascular disease, nephropathy, hypertension, neuropathy and nephropathy; obesity comorbidities including but not limited to metabolic syndrome, dyslipidemia, Type III dyslipidemia, hypertension, insulin resistance, diabetes (including Type 1 and Type 2 diabetes), coronary artery disease, and heart failure. In some embodiments, the metabolic disorder, disease or condition is non-alcoholic fatty liver disease or hepatic insulin resistance.

[00117] In some embodiments, the present invention provides a method of treating a metabolic disorder, disease, or condition described herein, comprising administering a compound of the invention in conjunction with one or more pharmaceutical agents. Suitable pharmaceutical agents that may be used in combination with the compounds of the present invention include anti-obesity agents (including appetite suppressants), anti-diabetic agents, anti-hyperglycemic agents, lipid lowering agents, and anti-hypertensive agents.

[00118] Suitable lipid lowering agents that can be used in conjunction with compounds of the present invention include but are not limited to, bile acid sequestrants, HMG-CoA reductase inhibitors, HMG-CoA synthase inhibitors, cholesterol absorption inhibitors, acyl coenzyme A-cholesterol acyl transferase (ACAT) inhibitors, CETP inhibitors, squalene synthetase inhibitors, PPAR-alpha agonists, FXR receptor modulators, LXR receptor modulators, lipoprotein synthesis inhibitors, renin-angiotensin system inhibitors, PPAR-delta partial agonists, bile acid reabsorption inhibitors, PPAR-gamma agonists, triglyceride synthesis inhibitors, microsomal triglyceride transport inhibitors, transcription modulators, squalene epoxidase inhibitors, low density lipoprotein receptor inducers, platelet aggregation inhibitors, 5-LO or FLAP inhibitors, niacin, and niacin-bound chromium.

[00119] Suitable anti-hypertensive agents that can be used in conjunction with compounds of the present invention include but are not limited to diuretics, beta-adrenergic blockers, calcium channel blockers, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, neutral endopeptidase inhibitors, endothelin antagonists, vasodilators, angiotensin II receptor antagonists, alpha/beta adrenergic blockers, alpha 1 blockers, alpha 2 agonists, aldosterone inhibitors, mineralocorticoid receptor inhibitors, renin inhibitors, and angiotensin 2 binding agents.

[00120] Suitable anti-diabetic agents that can be used in conjunction with compounds of the present invention include but are not limited to other acetyl-CoA carboxylase (ACC) inhibitors, DGAT-1 inhibitors, AZD7687, LCQ908, DGAT-2 inhibitors, monoacylglycerol O-acyltransferase inhibitors, PDE-10 inhibitors, AMPK activators, sulfonylureas (e.g. acetohexamide, chlorpropamide, diabinese, glibenclamide, glipizide, glyburide, blimipiride, gliclazide, glipentide, gliquidone, glisolamide, tolazamide, tolbutamide), meglitinides, alpha-amylase inhibitors (e.g. tendamistat, treastatin, AL-3688), alpha-glucoside hydrolase inhibitors (e.g. acarbose), alpha-glucosidase inhibitors (e.g. adiposine, camiglibose, emiglitate, miglitol, voglibose, pradimicin-Q, sarbostatin), PPAR-gamma agonists (e.g. balaglitazone, ciglitazone, darglitazone, englitazone, isaglitazone, pioglitazone, rosiglitazone, troglitazone), PPAR-alpha/gamma agonists (e.g. CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767, SB-219994), biguanides (e.g. metformin, buformin), GLP-1 modulators (exendin-3, exendin-4), liraglutide, albiglutide, exenatide (Byetta), taspoglutide, lixisenatide, dulaglutide, semaglutide, N,N-9924, TTP-054, PTP-1B inhibitors (trodusquemine, hyrtiosal extract), SIRT-1 inhibitors (e.g. resveratrol, GSK2245840, GSK184072), DPP-IV inhibitors (e.g. sitagliptin, vildagliptin, alogliptin, dutogliptin, linagliptin, saxagliptin), insulin secretagogues, fatty acid oxidation inhibitors, A2 antagonists, JNK inhibitors, glucokinase activators (e.g. TTP-399, TTP-355, TTP-547, AZD1656, ARRY403, MK-0599, TAK-329, AZD5658, GKM-001), insulin, insulin mimetics, glycogen phosphorylase inhibitors (e.g. GSK1362885), VPAC2 receptor agonists, SGLT2 inhibitors (dapagliflozin, canagliflozin, BI-10733, tofogliflozin, ASP-1941, THR1474, TS-071, ISIS388626, LX4211), glucagon receptor modulators, GPR119 modulators (e.g. MBX-2982, GSK1292263, APD597, PSN821), FGF21 derivatives, TGR5 (GPBAR1) receptor agonists (e.g. INT777), GPR40 agonists (e.g. TAK-875), GPR120 agonists, nicotinic acid receptor (HM74A) activators, SGLT1 inhibitors (e.g. GSK1614235), carnitine palmitoyl transferase enzyme inhibitors, fructose 1,6-diphosphatase inhibitors, aldose reductase

inhibitors, mineralocorticoid receptor inhibitors, TORC2 inhibitors, CCR2 inhibitors, CCR5 inhibitors, PKC (e.g. PKC-alpha, PKC-beta, PKC-gamma) inhibitors, fatty acid synthetase inhibitors, serine palmitoyl transferase inhibitors, GPR81 modulators, GPR39 modulators, GPR43 modulators, GPR41 modulators, GPR105 modulators, Kv1.3 inhibitors, retinol binding protein 4 inhibitors, glucocorticoid receptor modulators, somatostatin receptor (e.g. SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR5) inhibitors, PDHK2 inhibitors, PDHK4 inhibitors, MAP4K4 inhibitors, IL1-beta modulators, and RXR-alpha modulators.

[00121] Suitable anti-obesity agents include but are not limited to, 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase 1 inhibitors, stearoyl-CoA desaturase (SCD-1) inhibitors, MCR-4 agonists, CCK-A agonists, monoamine reuptake inhibitors (e.g. sibutramine), sympathomimetic agents, beta-3-adrenergic receptor agonists, dopamine receptor agonists (e.g. bromocriptine), melanocyte-stimulating hormone and analogs thereof, 5-HT_{2C} agonists (e.g. lorcaserin / Belviq), melanin concentrating hormone antagonists, leptin, leptin analogs, leptin agonists, galanin antagonists, lipase inhibitors (e.g. tetrahydrolipstatin / Orlistat), anorectic agents (e.g. bombesin agonists), NPY antagonists (e.g. velneperit), PYY₃₋₃₆ (and analogs thereof), BRS3 modulators, opioid receptor mixed antagonists, thyromimetic agents, dehydroepiandrosterone, glucocorticoid agonists or antagonists, orexin antagonists, GLP-1 agonists, ciliary neurotrophic factors (e.g. Axokine), human agouti-related protein (AGRP) inhibitors, H3 antagonists or inverse agonists, neuromedin U agonists, MTP/ApoB inhibitors (e.g. gut-selective MTP inhibitors such as dirlotapide, JTT130, Usistapide, SLX4090), MetAp2 inhibitors (e.g. ZGN-433), agents with mixed modulatory activity at two or more of glucagon, GIP, and GLP1 receptors (e.g. MAR-701, ZP2929), norepinephrine reuptake inhibitors, opioid antagonists (e.g. naltrexone), CB1 receptor antagonists or inverse agonists, ghrelin agonists or antagonists, oxyntomodulin and analogs thereof, monoamine uptake inhibitors (e.g. tesofensine), and combination agents (e.g. bupropion plus zonisamide (Empatic), pramlintide plus metreleptin, bupropion plus naltrexone (Contrave), phentermine plus topiramate (Qsymia)).

[00122] In some embodiments, the anti-obesity agents used in combination with compounds of the invention are selected from gut-selective MTP inhibitors (e.g. dirlotapide, mitratapide, implitapide, R56918), CCK-A agonists, 5-HT_{2C} agonists (e.g. lorcaserin / Belviq), MCR4 agonists, lipase inhibitors (e.g. Cetilistat), PYY₃₋₃₆ (including analogs and PEGylated analogs

thereof), opioid antagonists (e.g. naltrexone), oleoyl estrone, obinepitide, pramlintide, tesofensine, leptin, bromocriptine, orlistat, AOD-9604, and sibutramine.

[00123] In some embodiments, the compounds and compositions, according to the method of the present invention, may be administered using any amount and any route of administration effective for treating or lessening the severity of a LKB1 or Kras associated disease. In some embodiments, the LKB1 or Kras associated disease is selected from hepatocellular carcinoma, LKB1 mutant cancers, LKB1 loss of heterozygosity (LOH) driven cancers, Kras mutant cancers, Peutz-Jeghers syndrome (PJS), Cowden's disease (CD), and tuberous sclerosis (TS) (Makowski *et al.* "Role of LKB1 in Lung Cancer Development" *British Journal of Cancer* (2008) 99, 683-688). In some embodiments, the LKB1 or Kras associated disease is a Kras positive/LKB1 deficient lung tumor.

[00124] In some embodiments, the compounds and compositions, according to the method of the present invention, may be administered using any amount and any route of administration effective for treating or lessening the severity of a cancer, or inhibiting the growth of or inducing apoptosis in cancer cells (Wang *et al.* "Acetyl-CoA Carboxylase-alpha Inhibitor TOFA Induces Human Cancer Cell Apoptosis" *Biochem Biophys Res Commun.* (2009) 385(3), 302-306; Chajes *et al.* "Acetyl-CoA Carboxylase alpha Is Essential to Breast Cancer Cell Survival" *Cancer Res.* (2006) 66, 5287-5294; Beckers *et al.* "Chemical Inhibition of Acetyl-CoA Carboxylase Induces Growth Arrest and Cytotoxicity Selectivity in Cancer Cells" *Cancer Res.* (2007) 8180-8187; Brusselmans *et al.* "RNA Interference-Mediated Silencing of the Acetyl-CoA-Carboxylase-alpha Gene Induces Growth Inhibition and Apoptosis of Prostate Cancer Cells" *Cancer Res.* (2005) 65, 6719-6725; Brunet *et al.* "BRCA1 and Acetyl-CoA Carboxylase: The Metabolic Syndrom of Breast Cancer" *Molecular Carcinogenesis* (2008) 47, 157-163; Cairns *et al.* "Regulation of Cancer Cell Metabolism" (2011) 11, 85-95; Chiaradonna *et al.* "From Cancer Metabolism to New Biomarkers and Drug Targets" *Biotechnology Advances* (2012) 30, 30-51).

[00125] In some embodiments, the compounds and compositions, according to the method of the present invention, may be administered using any amount and any route of administration effective for treating or lessening the severity of a melanoma. In some embodiments, the melanoma is one bearing an activated MAPK pathway (Petti *et al.* "AMPK activators inhibit the

proliferation of human melanomas bearing the activated MAPK pathway” Melanoma Research (2012) 22, 341-350).

[00126] Compounds of the present invention find special utility in triple negative breast cancer, as the tumor suppressor protein BRCA1 binds and stabilizes the inactive form of ACC, thus upregulating *de novo* lipid synthesis, resulting in cancer cell proliferation Brunet et al. “BRCA1 and acetyl-CoA carboxylase: the metabolic syndrome of breast cancer” Mol. Carcinog. (2008) 47(2), 157-163.

[00127] In some embodiments, the compounds and compositions, according to the method of the present invention, may be administered using any amount and any route of administration effective for treating or lessening the severity of a liposarcoma. Liposarcomas have been shown to depend on *de novo* long-chain fatty acid synthesis for growth, and inhibition of ACC by soraphen A inhibited lipogenesis as well as tumor cell growth (Olsen *et al.* “Fatty acid synthesis is a therapeutic target in human liposarcoma” International J. of Oncology (2010) 36, 1309-1314).

[00128] In some embodiments, the compounds and compositions, according to the method of the present invention, may be administered using any amount and any route of administration effective for treating or lessening the severity of a liver disease. In some embodiments, the liver disease is selected from hepatitis C, hepatocellular carcinoma, familial combined hyperlipidemia and non-alcoholic steatohepatitis (NASH), liver cancer, cholangiocarcinoma, angiosarcoma, hemangiosarcoma, and progressive familial intrahepatic cholestasis.

[00129] In some embodiments, the compounds and compositions, according to the method of the present invention, may be administered using any amount and any route of administration effective for treating or lessening the severity of a bacterial infection or inhibiting the growth of bacteria.

[00130] In some embodiments, the compounds and compositions, according to the method of the present invention, may be administered using any amount and any route of administration effective for treating or lessening the severity of a fungal infection or inhibiting the growth of fungal cells (Shen *et al.* “A Mechanism for the Potent Inhibition of Eukaryotic Acetyl-Coenzyme A Carboxylase by Soraphen A, a Macrocyclic Polyketide Natural Product” Molecular Cell (2004) 16, 881-891). In some embodiments, the fungal infection occurs in a human. In some embodiments, the fungal infection is a Candida infection.

[00131] In some embodiments, the compounds and compositions, according to the method of the present invention, may be administered using any amount and any route of administration effective for treating or lessening the severity of a bacterial infection (Tong, L. et al. J. Cell. Biochem. (2006) 99, 1476-1488).

[00132] In some embodiments, the compounds and compositions, according to the method of the present invention, may be administered using any amount and any route of administration effective for treating or lessening the severity of a viral infection (Munger et al. Nat. Biotechnol. (2008) 26, 1179-1186). In some embodiments, the viral infection is Hepatitis C.

[00133] In some embodiments, the compounds and compositions, according to the method of the present invention, may be administered using any amount and any route of administration effective for treating or lessening the severity of a neurological disease (Henderson et al. Neurotherapeutics (2008) 5, 470-480; Costantini et al. Neurosci. (2008) 9 Suppl. 2:S16; Baranano et al. Curr. Treat. Opin. Neurol. (2008) 10, 410-419).

[00134] In some embodiments, the compounds and compositions, according to the method of the present invention, may be administered using any amount and any route of administration effective for treating or lessening the severity of a parasitic infection or inhibiting the growth of parasites (e.g. malaria and toxoplasma: Gornicki *et al.* "Apicoplast fatty acid biosynthesis as a target for medical intervention in apicomplexan parasites" International Journal of Parasitology (2003) 33, 885-896; Zuther *et al.* "Growth of *Toxoplasma gondii* is inhibited by aryloxyphenoxypropionate herbicides targeting acetyl-CoA carboxylase" PNAS (1999) 96 (23) 13387-13392).

[00135] In some embodiments, the compounds and compositions, according to the method of the present invention, may be administered using any amount and any route of administration effective for treating or lessening the severity of a cardiac disorder. In some embodiments, the cardiac disorder is cardiac hypertrophy. In some embodiments the cardiac disorder is treated or its severity lessened by the cardioprotective mechanism resulting from increased fatty acid oxidation via ACC inhibition (Kolwicz *et al.* "Cardiac-specific deletion of acetyl CoA carboxylase 2 (ACC2) prevents metabolic remodeling during pressure-overload hypertrophy" Circ. Res. (2012); DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.268128).

[00136] In certain embodiments, the compounds and compositions, according to the method of the present invention, may be used as herbicides. In some embodiments, the present invention

provides a method to inhibit the growth or viability of plants comprising treating plants with compounds of the present invention. In some embodiments of the present invention, compounds of the present invention can be used to inhibit the growth or viability of plants by inhibiting ACC. In some embodiments, the method of the present invention comprises using compounds of the present invention to inhibit fatty acid production in or increase fatty acid oxidation in plants.

[00137] The exact amount required will vary from subject to subject, depending on the species, age, and general condition of the subject, the severity of the infection, the particular agent, its mode of administration, and the like. The compounds of the invention are preferably formulated in dosage unit form for ease of administration and uniformity of dosage. The expression "dosage unit form" as used herein refers to a physically discrete unit of agent appropriate for the patient to be treated. It will be understood, however, that the total daily usage of the compounds and compositions of the present invention will be decided by the attending physician within the scope of sound medical judgment. The specific effective dose level for any particular patient or organism will depend upon a variety of factors including the disorder being treated and the severity of the disorder; the activity of the specific compound employed; the specific composition employed; the age, body weight, general health, sex and diet of the patient; the time of administration, route of administration, and rate of excretion of the specific compound employed; the duration of the treatment; drugs used in combination or coincidental with the specific compound employed, and like factors well known in the medical arts. The term "patient", as used herein, means an animal, preferably a mammal, and most preferably a human.

[00138] The pharmaceutically acceptable compositions of this invention can be administered to humans and other animals orally, rectally, parenterally, intracisternally, intravaginally, intraperitoneally, topically (as by powders, ointments, or drops), buccally, as an oral or nasal spray, or the like, depending on the severity of the infection being treated. In certain embodiments, the compounds of the invention may be administered orally or parenterally at dosage levels of about 0.01 mg/kg to about 50 mg/kg and preferably from about 1 mg/kg to about 25 mg/kg, of subject body weight per day, one or more times a day, to obtain the desired therapeutic effect.

[00139] Liquid dosage forms for oral administration include, but are not limited to, pharmaceutically acceptable emulsions, microemulsions, solutions, suspensions, syrups and elixirs. In addition to the active compounds, the liquid dosage forms may contain inert diluents

commonly used in the art such as, for example, water or other solvents, solubilizing agents and emulsifiers such as ethyl alcohol, isopropyl alcohol, ethyl carbonate, ethyl acetate, benzyl alcohol, benzyl benzoate, propylene glycol, 1,3-butylene glycol, dimethylformamide, oils (in particular, cottonseed, groundnut, corn, germ, olive, castor, and sesame oils), glycerol, tetrahydrofurfuryl alcohol, polyethylene glycols and fatty acid esters of sorbitan, and mixtures thereof. Besides inert diluents, the oral compositions can also include adjuvants such as wetting agents, emulsifying and suspending agents, sweetening, flavoring, and perfuming agents.

[00140] Injectable preparations, for example, sterile injectable aqueous or oleaginous suspensions may be formulated according to the known art using suitable dispersing or wetting agents and suspending agents. The sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution, suspension or emulsion in a nontoxic parenterally acceptable diluent or solvent, for example, as a solution in 1,3-butanediol. Among the acceptable vehicles and solvents that may be employed are water, Ringer's solution, U.S.P. and isotonic sodium chloride solution. In addition, sterile, fixed oils are conventionally employed as a solvent or suspending medium. For this purpose any bland fixed oil can be employed including synthetic mono- or diglycerides. In addition, fatty acids such as oleic acid are used in the preparation of injectables.

[00141] The injectable formulations can be sterilized, for example, by filtration through a bacterial-retaining filter, or by incorporating sterilizing agents in the form of sterile solid compositions which can be dissolved or dispersed in sterile water or other sterile injectable medium prior to use.

[00142] In order to prolong the effect of a compound of the present invention, it is often desirable to slow the absorption of the compound from subcutaneous or intramuscular injection. This may be accomplished by the use of a liquid suspension of crystalline or amorphous material with poor water solubility. The rate of absorption of the compound then depends upon its rate of dissolution that, in turn, may depend upon crystal size and crystalline form. Alternatively, delayed absorption of a parenterally administered compound form is accomplished by dissolving or suspending the compound in an oil vehicle. Injectable depot forms are made by forming microencapsule matrices of the compound in biodegradable polymers such as polylactide-polyglycolide. Depending upon the ratio of compound to polymer and the nature of the particular polymer employed, the rate of compound release can be controlled. Examples of other biodegradable polymers include poly(orthoesters) and poly(anhydrides). Depot injectable

formulations are also prepared by entrapping the compound in liposomes or microemulsions that are compatible with body tissues.

[00143] Compositions for rectal or vaginal administration are preferably suppositories which can be prepared by mixing the compounds of this invention with suitable non-irritating excipients or carriers such as cocoa butter, polyethylene glycol or a suppository wax which are solid at ambient temperature but liquid at body temperature and therefore melt in the rectum or vaginal cavity and release the active compound.

[00144] Solid dosage forms for oral administration include capsules, tablets, pills, powders, and granules. In such solid dosage forms, the active compound is mixed with at least one inert, pharmaceutically acceptable excipient or carrier such as sodium citrate or dicalcium phosphate and/or a) fillers or extenders such as starches, lactose, sucrose, glucose, mannitol, and silicic acid, b) binders such as, for example, carboxymethylcellulose, alginates, gelatin, polyvinylpyrrolidinone, sucrose, and acacia, c) humectants such as glycerol, d) disintegrating agents such as agar--agar, calcium carbonate, potato or tapioca starch, alginic acid, certain silicates, and sodium carbonate, e) solution retarding agents such as paraffin, f) absorption accelerators such as quaternary ammonium compounds, g) wetting agents such as, for example, cetyl alcohol and glycerol monostearate, h) absorbents such as kaolin and bentonite clay, and i) lubricants such as talc, calcium stearate, magnesium stearate, solid polyethylene glycols, sodium lauryl sulfate, and mixtures thereof. In the case of capsules, tablets and pills, the dosage form may also comprise buffering agents.

[00145] Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in soft and hard-filled gelatin capsules using such excipients as lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols and the like. The solid dosage forms of tablets, dragees, capsules, pills, and granules can be prepared with coatings and shells such as enteric coatings and other coatings well known in the pharmaceutical formulating art. They may optionally contain opacifying agents and can also be of a composition that they release the active ingredient(s) only, or preferentially, in a certain part of the intestinal tract, optionally, in a delayed manner. Examples of embedding compositions that can be used include polymeric substances and waxes. Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in soft and hard-filled gelatin capsules using such excipients as lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols and the like.

[00146] The active compounds can also be in micro-encapsulated form with one or more excipients as noted above. The solid dosage forms of tablets, dragees, capsules, pills, and granules can be prepared with coatings and shells such as enteric coatings, release controlling coatings and other coatings well known in the pharmaceutical formulating art. In such solid dosage forms the active compound may be admixed with at least one inert diluent such as sucrose, lactose or starch. Such dosage forms may also comprise, as is normal practice, additional substances other than inert diluents, e.g., tableting lubricants and other tableting aids such as a magnesium stearate and microcrystalline cellulose. In the case of capsules, tablets and pills, the dosage forms may also comprise buffering agents. They may optionally contain opacifying agents and can also be of a composition that they release the active ingredient(s) only, or preferentially, in a certain part of the intestinal tract, optionally, in a delayed manner. Examples of embedding compositions that can be used include polymeric substances and waxes.

[00147] Dosage forms for topical or transdermal administration of a compound of this invention include ointments, pastes, creams, lotions, gels, powders, solutions, sprays, inhalants or patches. The active component is admixed under sterile conditions with a pharmaceutically acceptable carrier and any needed preservatives or buffers as may be required. Ophthalmic formulation, ear drops, and eye drops are also contemplated as being within the scope of this invention. Additionally, the present invention contemplates the use of transdermal patches, which have the added advantage of providing controlled delivery of a compound to the body. Such dosage forms can be made by dissolving or dispensing the compound in the proper medium. Absorption enhancers can also be used to increase the flux of the compound across the skin. The rate can be controlled by either providing a rate controlling membrane or by dispersing the compound in a polymer matrix or gel.

[00148] According to one embodiment, the invention relates to a method of inhibiting ACC in a biological sample comprising the step of contacting said biological sample with a compound of this invention, or a composition comprising said compound.

[00149] In certain embodiments, the invention relates to a method of modulating fatty acid levels in a biological sample comprising the step of contacting said biological sample with a compound of this invention, or a composition comprising said compound.

[00150] The term “biological sample”, as used herein, includes, without limitation, cell cultures or extracts thereof; biopsied material obtained from a mammal or extracts thereof; and blood, saliva, urine, feces, semen, tears, or other body fluids or extracts thereof.

[00151] Inhibition of enzymes in a biological sample is useful for a variety of purposes that are known to one of skill in the art. Examples of such purposes include, but are not limited to biological assays, gene expression studies, and biological target identification.

[00152] Another embodiment of the present invention relates to a method of inhibiting ACC in a patient comprising the step of administering to said patient a compound of the present invention, or a composition comprising said compound.

[00153] According to another embodiment, the invention relates to a method of inhibiting fatty acid production, stimulating fatty acid oxidation, or both, in a patient comprising the step of administering to said patient a compound of the present invention, or a composition comprising said compound. According to certain embodiments, the invention relates to a method of inhibiting fatty acid production, stimulating fatty acid oxidation, or both in a patient, leading to decreasing obesity or alleviating symptoms of metabolic syndrome, comprising the step of administering to said patient a compound of the present invention, or a composition comprising said compound. In other embodiments, the present invention provides a method for treating a disorder mediated by ACC, in a patient in need thereof, comprising the step of administering to said patient a compound according to the present invention or pharmaceutically acceptable composition thereof. Such disorders are described in detail herein.

[00154] In some embodiments the compounds and compositions of the present invention may be used in a method of treating obesity or another metabolic disorder. In certain embodiments the compounds and compositions of the present invention may be used to treat obesity or other metabolic disorder in a mammal. In certain embodiments the mammal is a human patient. In certain embodiments the compounds and compositions of the present invention may be used to treat obesity or other metabolic disorder in a human patient.

[00155] In some embodiments the present invention provides a method of treating obesity or another metabolic disorder, comprising administering a compound or composition of the present invention to a patient with obesity or another metabolic disorder. In certain embodiments the method of treating obesity or another metabolic disorder comprises administering compounds and compositions of the present invention to a mammal. In certain embodiments the mammal is

a human. In some embodiments the metabolic disorder is dyslipidemia, Type III dyslipidemia, or hyperlipidemia. In some embodiments, the hyperlipidemia is hypertriglyceridemia. In some embodiments, the obesity is a symptom of Prader-Willi syndrome, Bardet-Biedl syndrome, Cohen syndrome or MOMO syndrome. In some embodiments, the obesity is a side effect of the administration of another medication, including but not limited to insulin, sulfonylureas, thiazolidinediones, antipsychotics, antidepressants, steroids, anticonvulsants (including phenytoin and valproate), pizotifen, or hormonal contraceptives.

[00156] In certain embodiments, the present invention provides a method of treating cancer or another proliferative disorder, comprising administering a compound or composition of the present invention to a patient with cancer or another proliferative disorder. In certain embodiments, the method of treating cancer or another proliferative disorder comprises administering compounds and compositions of the present invention to a mammal. In certain embodiments, the mammal is a human.

[00157] As used herein, the terms “inhibition of cancer” and “inhibition of cancer cell proliferation” refer to the inhibition of the growth, division, maturation or viability of cancer cells, and/or causing the death of cancer cells, individually or in aggregate with other cancer cells, by cytotoxicity, nutrient depletion, or the induction of apoptosis.

[00158] Examples of tissues containing cancerous cells whose proliferation is inhibited by the compounds and compositions described herein and against which the methods described herein are useful include but are not limited to breast, prostate, brain, blood, bone marrow, liver, pancreas, skin, kidney, colon, ovary, lung, testicle, penis, thyroid, parathyroid, pituitary, thymus, retina, uvea, conjunctiva, spleen, head, neck, trachea, gall bladder, rectum, salivary gland, adrenal gland, throat, esophagus, lymph nodes, sweat glands, sebaceous glands, muscle, heart, and stomach.

[00159] In some embodiments, the cancer treated by compounds or compositions of the invention is a melanoma, liposarcoma, lung cancer, breast cancer, prostate cancer, leukemia, kidney cancer, esophageal cancer, brain cancer, lymphoma or colon cancer. In certain embodiments, the cancer is a primary effusion lymphoma (PEL). In certain preferred embodiments the cancer to be treated by compounds or compositions of the invention is one bearing an activated MAPK pathway. In some embodiments the cancer bearing an activated MAPK pathway is a melanoma. In certain preferred embodiments the cancer treated by

compounds or compositions of the invention is one associated with BRCA1 mutation. In an especially preferred embodiment, the cancer treated by compounds or compositions of the invention is a triple negative breast cancer. In some embodiments, the lung cancer is non-small cell lung cancer (NSCLC).

[00160] In certain embodiments, the disease which can be treated by compounds of the invention are neurological disorders. In some embodiments, the neurological disorder is Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, epilepsy, ischemia, Age Associated Memory Impairment, Mild Cognitive Impairment, Friedreich's Ataxia, GLUT1-deficient epilepsy, Leprechaunism, Rabson-Mendenhall Syndrome, Coronary Arterial Bypass Graft dementia, anaesthesia-induced memory loss, amyotrophic lateral sclerosis, glioma or Huntington's Disease.

[00161] In certain embodiments, the disease which can be treated by compounds of the invention is an infectious disease. In some embodiments, the infectious disease is a viral infection. In some embodiments the viral infection is cytomegalovirus infection or influenza infection. In some embodiments, the infectious disease is a fungal infection. In some embodiments, the infectious disease is a bacterial infection.

[00162] In some embodiments, compounds of the present invention can be used in the treatment of

[00163] Depending upon the particular condition, or disease, to be treated, additional therapeutic agents, which are normally administered to treat that condition, may be administered in combination with compounds and compositions of this invention. As used herein, additional therapeutic agents that are normally administered to treat a particular disease, or condition, are known as "appropriate for the disease, or condition, being treated".

[00164] In certain embodiments, a provided compound, or composition thereof, is administered in combination with another inhibitor of ACC or antiobesity agent. In some embodiments, a provided compound, or composition thereof, is administered in combination with one or more other therapeutic agents. Such therapeutic agents include, but are not limited to agents such as orlistat (Xenical), CNS stimulants, Qsymia, or Belviq.

[00165] In certain embodiments, a provided compound, or a composition thereof, is administered in combination with another anti-cancer, cytotoxin, or chemotherapeutic agent, to a patient in need thereof.

[00166] In certain embodiments, the anti-cancer or chemotherapeutic agents used in combination with compounds or compositions of the invention include, but are not limited to metformin, phenformin, buformin, imatinib, nilotinib, gefitinib, sunitinib, carfilzomib, salinosporamide A, retinoic acid, cisplatin, carboplatin, oxaliplatin, mechlorethamine, cyclophosphamide, chlorambucil, ifosfamide, azathioprine, mercaptopurine, doxifluridine, fluorouracil, gemcitabine, methotrexate, tioguanine, vincristine, vinblastine, vinorelbine, vindesine, podophyllotoxin, etoposide, teniposide, tafluposide, paclitaxel, docetaxel, irinotecan, topotecan, amsacrine, actinomycin, doxorubicin, daunorubicin, valrubicin, idarubicin, epirubicin, plicamycin, mitomycin, mitoxantrone, melphalan, busulfan, capecitabine, pemetrexed, epothilones, 13-cis-Retinoic Acid, 2-CdA, 2-Chlorodeoxyadenosine, 5-Azacitidine, 5-Fluorouracil, 5-FU, 6-Mercaptopurine, 6-MP, 6-TG, 6-Thioguanine, Abraxane, Accutane®, Actinomycin-D, Adriamycin®, Adrucil®, Afinitor®, Agrylin®, Ala-Cort®, Aldesleukin, Alemtuzumab, ALIMTA, Alitretinoin, Alkaban-AQ®, Alkeran®, All-transretinoic Acid, Alpha Interferon, Altretamine, Amethopterin, Amifostine, Aminoglutethimide, Anagrelide, Anandron®, Anastrozole, Arabinosylcytosine, Ara-C, Aranesp®, Aredia®, Arimidex®, Aromasin®, Arranon®, Arsenic Trioxide, Arzerra™, Asparaginase, ATRA, Avastin®, Azacitidine, BCG, BCNU, Bendamustine, Bevacizumab, Bexarotene, BEXXAR®, Bicalutamide, BiCNU, Blenoxane®, Bleomycin, Bortezomib, Busulfan, Busulfex®, C225, Calcium Leucovorin, Campath®, Camptosar®, Camptothecin-11, Capecitabine, Carac™, Carboplatin, Carmustine, Carmustine Wafer, Casodex®, CC-5013, CCI-779, CCNU, CDDP, CeeNU, Cerubidine®, Cetuximab, Chlorambucil, Citrovorum Factor, Cladribine, Cortisone, Cosmegen®, CPT-11, Cytadren®, Cytosar-U®, Cytosan®, Dacarbazine, Dacogen, Dactinomycin, Darbepoetin Alfa, Dasatinib, Daunomycin, Daunorubicin Hydrochloride, Daunorubicin Liposomal, DaunoXome®, Decadron, Decitabine, Delta-Cortef®, Deltasone®, Denileukin, Diftitox, DepoCyt™, Dexamethasone, Dexamethasone Acetate, Dexamethasone Sodium Phosphate, Dexasone, Dexrazoxane, DHAD, DIC, Diodex, Docetaxel, Doxil®, Doxorubicin, Doxorubicin Liposomal, Droxia™, DTIC, DTIC-Dome®, Duralone®, Efudex®, Eligard™, Ellence™, Eloxatin™, Elspar®, Emcyt®, Epirubicin, Epoetin Alfa, Erbitux, Erlotinib, Erwinia L-asparaginase, Estramustine, Ethyol, Etopophos®, Etoposide, Etoposide Phosphate, Eulexin®, Everolimus, Evista®, Exemestane, Fareston®, Faslodex®, Femara®, Filgrastim, Floxuridine, Fludara®, Fludarabine, Fluoroplex®, Fluorouracil, Fluorouracil (cream), Fluoxymesterone, Flutamide,

Folinic Acid, FUDR ®, Fulvestrant, G-CSF, Gefitinib, Gemcitabine, Gemtuzumab, ozogamicin, Gemzar Gleevec TM, Gliadel ® Wafer, GM-CSF, Goserelin, Granulocyte - Colony Stimulating Factor, Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor, Halotestin ®, Herceptin ®, Hexadrol, Hexalen ®, Hexamethylmelamine, HMM, Hycamtin ®, Hydrea ®, Hydrocort Acetate ®, Hydrocortisone, Hydrocortisone Sodium Phosphate, Hydrocortisone Sodium Succinate, Hydrocortone Phosphate, Hydroxyurea, Ibritumomab, Ibritumomab, Tiuxetan, Idamycin ®, Idarubicin Ifex ®, IFN-alpha, Ifosfamide, IL-11, IL-2, Imatinib mesylate, Imidazole Carboxamide, Interferon alfa, Interferon Alfa-2b (PEG Conjugate), Interleukin-2, Interleukin-11, Intron A® (interferon alfa-2b), Iressa ®, Irinotecan, Isotretinoin, Ixabepilone, Ixempra TM, Kidrolase ®, Lanacort ®, Lapatinib, L-asparaginase, LCR, Lenalidomide, Letrozole, Leucovorin, Leukeran, Leukine TM, Leuprolide, Leurocristine, Leustatin TM, Liposomal Ara-C, Liquid Pred ®, Lomustine, L-PAM, L-Sarcosyl, Lupron ®, Lupron Depot ®, Matulane ®, Maxidex, Mechlorethamine, Mechlorethamine Hydrochloride, Medralone ®, Medrol ®, Megace ®, Megestrol, Megestrol Acetate, Melphalan, Mercaptopurine, Mesna, Mesnex TM, Methotrexate, Methotrexate Sodium, Methylprednisolone, Meticorten ®, Mitomycin, Mitomycin-C, Mitoxantrone, M-Prednisol ®, MTC, MTX, Mustargen ®, Mustine, Mutamycin ®, Myleran ®, Mylocel TM, Mylotarg ®, Navelbine ®, Nelarabine, Neosar ®, Neulasta TM, Neumega ®, Neupogen ®, Nexavar ®, Nilandron ®, Nilotinib, Nilutamide, Nipent ®, Nitrogen Mustard, Novaldex ®, Novantrone ®, Nplate, Octreotide, Octreotide acetate, Ofatumumab, Oncospar ®, Oncovin ®, Ontak ®, Onxal TM, Oprelvekin, Orapred ®, Orasone ®, Oxaliplatin, Paclitaxel, Paclitaxel Protein-bound, Pamidronate, Panitumumab, Panretin ®, Paraplatin ®, Pazopanib, Pediapred ®, PEG Interferon, Pegaspargase, Pegfilgrastim, PEG-INTRON TM, PEG-L-asparaginase, PEMETREXED, Pentostatin, Phenylalanine Mustard, Platinol ®, Platinol-AQ ®, Prednisolone, Prednisone, Prelone ®, Procarbazine, PROCRIT ®, Proleukin ®, Prolifeprospan 20 with Carmustine Implant, Purinethol ®, Raloxifene, Revlimid ®, Rheumatrex ®, Rituxan ®, Rituximab, Roferon-A ® (Interferon Alfa-2a), Romiplostim, Rubex ®, Rubidomycin hydrochloride, Sandostatin ®, Sandostatin LAR ®, Sargramostim, Solu-Cortef ®, Solu-Medrol ®, Sorafenib, SPRYCEL TM, STI-571, Streptozocin, SU11248, Sunitinib, Sutent ®, Tamoxifen, Tarceva ®, Targretin ®, Tasigna ®, Taxol ®, Taxotere ®, Temodar ®, Temozolomide, Temsirolimus, Teniposide, TESPAs, Thalidomide, Thalomid ®, TheraCys ®, Thioguanine, Thioguanine Tabloid ®, Thiophosphoamide, Thioplex ®, Thiotepa, TICE ®, Toposar ®,

Topotecan, Toremifene, Torisel ®, Tositumomab, Trastuzumab, Treanda ®, Tretinoin, Trexall[™], Trisenox ®, TSPA, TYKERB ®, VCR, Vectibix[™], Velban ®, Velcade ®, VePesid ®, Vesanoid ®, Viadur[™], Vidaza ®, Vinblastine, Vinblastine Sulfate, Vincasar Pfs ®, Vincristine, Vinorelbine, Vinorelbine tartrate, VLB, VM-26, Vorinostat, Votrient, VP-16, Vumon ®, Xeloda ®, Zanosar ®, Zevalin[™], Zinecard ®, Zoladex ®, Zoledronic acid, Zolinza, Zometa ®, or combinations of any of the above.

[00167] In certain embodiments, compounds of the present invention may be administered together with a biguanide selected from metformin, phenformin, or buformin, to a patient in need thereof. In certain embodiments, the patient administered a combination of a compound of the invention and a biguanide is suffering from a cancer, obesity, a liver disease, diabetes or two or more of the above.

[00168] In certain embodiments, a combination of 2 or more therapeutic agents may be administered together with compounds of the invention. In certain embodiments, a combination of 3 or more therapeutic agents may be administered with compounds of the invention.

[00169] Other examples of agents the inhibitors of this invention may also be combined with include, without limitation: vitamins and nutritional supplements, cancer vaccines, treatments for neutropenia (e.g. G-CSF, filgrastim, lenograstim), treatments for thrombocytopenia (e.g. blood transfusion, erythropoietin), PI3 kinase (PI3K) inhibitors, MEK inhibitors, mTOR inhibitors, CPT1 inhibitors, AMPK activators, PCSK9 inhibitors, SREBP site 1 protease inhibitors, HMG CoA-reductase inhibitors, antiemetics (e.g. 5-HT₃ receptor antagonists, dopamine antagonists, NK1 receptor antagonists, histamine receptor antagonists, cannabinoids, benzodiazepines, or anticholinergics), treatments for Alzheimer's Disease such as Aricept® and Exelon®; treatments for Parkinson's Disease such as L-DOPA/carbidopa, entacapone, ropinrole, pramipexole, bromocriptine, pergolide, trihexephendyl, and amantadine; agents for treating Multiple Sclerosis (MS) such as beta interferon (e.g., Avonex® and Rebif®), Copaxone®, and mitoxantrone; treatments for asthma such as albuterol and Singulair®; agents for treating schizophrenia such as zyprexa, risperdal, seroquel, and haloperidol; anti-inflammatory agents such as corticosteroids, TNF blockers, IL-1 RA, azathioprine, cyclophosphamide, and sulfasalazine; immunomodulatory and immunosuppressive agents such as cyclosporin, tacrolimus, rapamycin, mycophenolate mofetil, interferons, corticosteroids, cyclophosphamide, azathioprine, and sulfasalazine; neurotrophic factors such as acetylcholinesterase inhibitors, MAO inhibitors, interferons, anti-

convulsants, ion channel blockers, riluzole, and anti-Parkinsonian agents; agents for treating cardiovascular disease such as beta-blockers, ACE inhibitors, diuretics, nitrates, calcium channel blockers, and statins, fibrates, cholesterol absorption inhibitors, bile acid sequestrants, and niacin; agents for treating liver disease such as corticosteroids, cholestyramine, interferons, and anti-viral agents; agents for treating blood disorders such as corticosteroids, anti-leukemic agents, and growth factors; agents for treating immunodeficiency disorders such as gamma globulin; and anti-diabetic agents such as biguanides (metformin, phenformin, buformin), thiazolidinediones (rosiglitazone, pioglitazone, troglitazone), sulfonylureas (tolbutamide, acetohexamide, tolazamide, chlorpropamide, glipizide, glyburide, glimepiride, gliclazide), meglitinides (repaglinide, nateglinide), alpha-glucosidase inhibitors (miglitol, acarbose), incretin mimetics (exenatide, liraglutide, taspoglutide), gastric inhibitory peptide analogs, DPP-4 inhibitors (vildagliptin, sitagliptin, saxagliptin, linagliptin, alogliptin), amylin analogs (pramlintide), and insulin and insulin analogs.

[00170] In certain embodiments, compounds of the present invention, or a pharmaceutically acceptable composition thereof, are administered in combination with antisense agents, a monoclonal or polyclonal antibody or an siRNA therapeutic.

[00171] Those additional agents may be administered separately from an inventive compound-containing composition, as part of a multiple dosage regimen. Alternatively, those agents may be part of a single dosage form, mixed together with a compound of this invention in a single composition. If administered as part of a multiple dosage regime, the two active agents may be submitted simultaneously, sequentially or within a period of time from one another, normally within five hours from one another.

[00172] As used herein, the term “combination,” “combined,” and related terms refers to the simultaneous or sequential administration of therapeutic agents in accordance with this invention. For example, a compound of the present invention may be administered with another therapeutic agent simultaneously or sequentially in separate unit dosage forms or together in a single unit dosage form. Accordingly, the present invention provides a single unit dosage form comprising a compound of formula **I**, an additional therapeutic agent, and a pharmaceutically acceptable carrier, adjuvant, or vehicle.

[00173] The amount of both, an inventive compound and additional therapeutic agent (in those compositions which comprise an additional therapeutic agent as described above) that may

be combined with the carrier materials to produce a single dosage form will vary depending upon the host treated and the particular mode of administration. Preferably, compositions of this invention should be formulated so that a dosage of between 0.01 - 100 mg/kg body weight/day of an inventive can be administered.

[00174] In those compositions which comprise an additional therapeutic agent, that additional therapeutic agent and the compound of this invention may act synergistically. Therefore, the amount of additional therapeutic agent in such compositions will be less than that required in a monotherapy utilizing only that therapeutic agent. In such compositions a dosage of between 0.01 - 100 µg/kg body weight/day of the additional therapeutic agent can be administered.

[00175] The amount of additional therapeutic agent present in the compositions of this invention will be no more than the amount that would normally be administered in a composition comprising that therapeutic agent as the only active agent. Preferably the amount of additional therapeutic agent in the presently disclosed compositions will range from about 50% to 100% of the amount normally present in a composition comprising that agent as the only therapeutically active agent.

[00176] The invention further refers to an agricultural composition comprising at least one compound of formula I as defined above or an agriculturally acceptable salt thereof and a liquid or solid carrier. Suitable carriers, as well as auxiliaries and further active compounds which may also be contained in the composition of the invention are defined below.

[00177] Suitable "agriculturally acceptable salts" include but are not limited to the salts of those cations or the acid addition salts of those acids whose cations and anions, respectively, have no adverse effect on the fungicidal action of the compounds of formula I. Thus, suitable cations are in particular the ions of the alkali metals, preferably sodium and potassium, of the alkaline earth metals, preferably calcium, magnesium and barium, and of the transition metals, preferably manganese, copper, zinc and iron, and also the ammonium ion which, if desired, may carry one to four C₁-C₄-alkyl substituents and/or one phenyl or benzyl substituent, preferably diisopropylammonium, tetramethylammonium, tetrabutylammonium, trimethylbenzylammonium. Additional agriculturally acceptable salts include phosphonium ions, sulfonium ions, preferably tri(C₁-C₄-alkyl)sulfonium and sulfoxonium ions, preferably tri(C₁-C₄-alkyl)sulfoxonium. Anions of useful acid addition salts are primarily chloride, bromide, fluoride, hydrogen- sulfate, sulfite, dihydrogenphosphate, hydrogenphosphate, phosphate, nitrate,

bicarbonate, carbonate, hexafluorosilicate, hexafluorophosphate, benzoate, and also the anions of C₁-C₄-alkanoic acids, preferably formate, acetate, propionate and butyrate. Such agriculturally acceptable acid addition salts can be formed by reacting compounds of formula I bearing a basic ionizable group with an acid of the corresponding anion, preferably hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, phosphoric acid or nitric acid.

[00178] The compounds of formula I and the compositions according to the invention, respectively, are suitable as fungicides. They are distinguished by an outstanding effectiveness against a broad spectrum of phytopathogenic fungi, including soil-borne fungi, which derive especially from the classes of the Plasmodiophoromycetes, Peronosporomycetes (syn. Oomycetes), Chytridiomycetes, Zygomycetes, Ascomycetes, Basidiomycetes and Deuteromycetes (syn. Fungi imperfecti). Some are systemically effective and they can be used in crop protection as foliar fungicides, fungicides for seed dressing and soil fungicides. Moreover, they are suitable for controlling harmful fungi, which inter alia occur in wood or roots of plants.

[00179] In some embodiments, the compounds of formula I and the compositions according to the invention are particularly important in the control of phytopathogenic fungi on various cultivated plants, such as cereals, e.g. wheat, rye, barley, triticale, oats or rice; beet, e.g. sugar beet or fodder beet; fruits, such as pomes, stone fruits or soft fruits, e.g. apples, pears, plums, peaches, almonds, cherries, strawberries, raspberries, blackberries or gooseberries; leguminous plants, such as lentils, peas, alfalfa or soybeans; oil plants, such as rape, mustard, olives, sunflowers, coconut, cocoa beans, castor oil plants, oil palms, ground nuts or soybeans; cucurbits, such as squashes, cucumber or melons; fiber plants, such as cotton, flax, hemp or jute; citrus fruit, such as oranges, lemons, grapefruits or mandarins; vegetables, such as spinach, lettuce, asparagus, cabbages, carrots, onions, tomatoes, potatoes, cucurbits or paprika; lauraceous plants, such as avocados, cinnamon or camphor; energy and raw material plants, such as corn, soybean, rape, sugar cane or oil palm; corn; tobacco; nuts; coffee; tea; bananas; vines (table grapes and grape juice grape vines); hop; turf; natural rubber plants or ornamental and forestry plants, such as flowers, shrubs, broad-leaved trees or evergreens, e.g. conifers; and on the plant propagation material, such as seeds, and the crop material of these plants.

[00180] In some embodiments, compounds of formula I and compositions thereof, respectively are used for controlling a multitude of fungi on field crops, such as potatoes sugar beets, tobacco, wheat, rye, barley, oats, rice, corn, cotton, soybeans, rape, legumes, sunflowers,

coffee or sugar cane; fruits; vines; ornamentals; or vegetables, such as cucumbers, tomatoes, beans or squashes.

[00181] The term "plant propagation material" is to be understood to denote all the generative parts of the plant such as seeds and vegetative plant material such as cuttings and tubers (e.g. potatoes), which can be used for the multiplication of the plant. This includes seeds, roots, fruits, tubers, bulbs, rhizomes, shoots, sprouts and other parts of plants, including seedlings and young plants, which are to be transplanted after germination or after emergence from soil. These young plants may also be protected before transplantation by a total or partial treatment by immersion or pouring.

[00182] In some embodiments, treatment of plant propagation materials with compounds of formula I and compositions thereof, respectively, is used for controlling a multitude of fungi on cereals, such as wheat, rye, barley and oats; rice, corn, cotton and soybeans.

[00183] The term "cultivated plants" is to be understood as including plants which have been modified by breeding, mutagenesis or genetic engineering including but not limiting to agricultural biotech products on the market or in development. Genetically modified plants are plants, which genetic material has been so modified by the use of recombinant DNA techniques that under natural circumstances cannot readily be obtained by cross breeding, mutations or natural recombination. Typically, one or more genes have been integrated into the genetic material of a genetically modified plant in order to improve certain properties of the plant. Such genetic modifications also include but are not limited to targeted post-translational modification of protein(s), oligo- or polypeptides e.g. by glycosylation or polymer additions such as prenylated, acetylated or farnesylated moieties or PEG moieties.

[00184] Plants that have been modified by breeding, mutagenesis or genetic engineering, e.g. have been rendered tolerant to applications of specific classes of herbicides, such as hydroxyphenylpyruvate dioxygenase (HPPD) inhibitors; acetolactate synthase (ALS) inhibitors, such as sulfonyl ureas (see e.g. US 6,222,100, WO 01/82685, WO 00/26390, WO 97/41218, WO 98/02526, WO 98/02527, WO 04/106529, WO 05/20673, WO 03/14357, WO 03/13225, WO 03/14356, WO 04/16073) or imidazolinones (see e.g. US 6,222,100, WO 01/82685, WO 00/26390, WO 97/41218, WO 98/02526, WO 98/02527, WO 04/106529, WO 05/20673, WO 03/014357, WO 03/13225, WO 03/14356, WO 04/16073); enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase (EPSPS) inhibitors, such as glyphosate (see e.g. WO 92/00377); glutamine synthetase

(GS) inhibitors, such as glufosinate (see e.g. EP-A 242 236, EP-A 242 246) or oxynil herbicides (see e.g. US 5,559,024) as a result of conventional methods of breeding or genetic engineering. Several cultivated plants have been rendered tolerant to herbicides by conventional methods of breeding (mutagenesis), e.g. Clearfield® summer rape (Canola, BASF SE, Germany) being tolerant to imidazolinones, e.g. imazamox. Genetic engineering methods have been used to render cultivated plants, such as soybean, cotton, corn, beets and rape, tolerant to herbicides such as glyphosate and glufosinate, some of which are commercially available under the trade names RoundupReady® (glyphosate-tolerant, Monsanto, U.S.A.) and LibertyLink® (glufosinate-tolerant, Bayer CropScience, Germany).

[00185] Furthermore, plants are also covered that, by the use of recombinant DNA techniques, are capable to synthesize one or more insecticidal proteins, especially those known from the bacterial genus *Bacillus*, particularly from *Bacillus thuringiensis*, such as δ -endotoxins, e.g. CryIA(b), CryIA(c), CryIF, CryIF(a2), CryIIA(b), CryIIIA, CryIIIB(bi) or Cry θ c; vegetative insecticidal proteins (VIP), e.g. VIP1, VIP2, VIP3 or VIP3A; insecticidal proteins of bacteria colonizing nematodes, e.g. *Photorhabdus* spp. or *Xenorhabdus* spp.; toxins produced by animals, such as scorpion toxins, arachnid toxins, wasp toxins, or other insect-specific neurotoxins; toxins produced by fungi, such as Streptomyces toxins, plant lectins, such as pea or barley lectins; agglutinins; proteinase inhibitors, such as trypsin inhibitors, serine protease inhibitors, patatin, cystatin or pain inhibitors; ribosome-inactivating proteins (RIP), such as ricin, maize-RIP, abrin, luffin, saporin or bryodin; steroid metabolism enzymes, such as 3-hydroxysteroid oxidase, ecdysteroid-IDP-glycosyl-transferase, cholesterol oxidases, ecdysone inhibitors or HMG-CoA-reductase; ion channel blockers, such as blockers of sodium or calcium channels; juvenile hormone esterase; diuretic hormone receptors (helicokinin receptors); stilben synthase, bibenzyl synthase, chitinases or glucanases. In the context of the present invention these insecticidal proteins or toxins are to be understood expressly also as pre-toxins, hybrid proteins, truncated or otherwise modified proteins. Hybrid proteins are characterized by a new combination of protein domains, (see, e.g. WO 02/015701). Further examples of such toxins or genetically modified plants capable of synthesizing such toxins are disclosed, e.g., in EP-A 374 753, WO 93/007278, WO 95/34656, EP-A 427 529, EP-A 451 878, WO 03/18810 und WO 03/52073. The methods for producing such genetically modified plants are generally known to the person skilled in the art and are described, e.g., in the publications mentioned above. These

insecticidal proteins contained in the genetically modified plants impart to the plants producing these proteins tolerance to harmful pests from all taxonomic groups of arthropods, especially to beetles (Coleoptera), two-winged insects (Diptera), and moths (Lepidoptera) and to nematodes (Nematoda). Genetically modified plants capable to synthesize one or more insecticidal proteins are, e.g., described in the publications mentioned above, and some of them are commercially available such as YieldGard® (corn cultivars producing the CryiAb toxin), YieldGard® Plus (corn cultivars producing Cry1 Ab and Cry3Bb1 toxins), Starlink® (corn cultivars producing the Cry9c toxin), Herculex® RW (corn cultivars producing Cry34Ab1, Cry35Ab1 and the enzyme Phosphinothricin-N-Acetyltransferase [PAT]); NuCOTN® 33B (cotton cultivars producing the Cry1 Ac toxin), Bollgard® I (cotton cultivars producing the CryiAc toxin), Bollgard® II (cotton cultivars producing CryiAc and Cry2Ab2 toxins); VIPCOT® (cotton cultivars producing a VIP-toxin); NewLeaf® (potato cultivars producing the Cry3A toxin); Bt-Xtra®, NatureGard®, KnockOut®, BiteGard®, Protecta®, Bt 11 (e.g. Agrisure® CB) and Bt176 from Syngenta Seeds SAS, France, (corn cultivars producing the CryiAb toxin and PAT enzyme), MIR604 from Syngenta Seeds SAS, France (corn cultivars producing a modified version of the Cry3A toxin, c.f. WO 03/018810), MON 863 from Monsanto Europe S.A., Belgium (corn cultivars producing the Cry3Bb1 toxin), IPC 531 from Monsanto Europe S.A., Belgium (cotton cultivars producing a modified version of the CryiAc toxin) and 1507 from Pioneer Overseas Corporation, Belgium (corn cultivars producing the Cry1 F toxin and PAT enzyme).

[00186] Furthermore, plants are also covered that, by the use of recombinant DNA techniques, are capable to synthesize one or more proteins to increase the resistance or tolerance of those plants to bacterial, viral or fungal pathogens. Examples of such proteins are the so-called "pathogenesis-related proteins" (PR proteins, see, e.g. EP-A 392225), plant disease resistance genes (e.g. potato cultivars, which express resistance genes acting against *Phytophthora infestans* derived from the Mexican wild potato *Solanum bulbocastanum*) or T4-lysozym (e.g. potato cultivars capable of synthesizing these proteins with increased resistance against bacteria such as *Erwinia amylovora*). The methods for producing such genetically modified plants are generally known to the person skilled in the art and are described, e.g., in the publications mentioned above.

[00187] Furthermore, plants are also covered that, by the use of recombinant DNA techniques, are capable to synthesize one or more proteins to increase the productivity (e.g. biomass

production, grain yield, starch content, oil content or protein content), tolerance to drought, salinity or other growth-limiting environmental factors or tolerance to pests and fungal, bacterial or viral pathogens of those plants.

[00188] Furthermore, plants are also covered that, by the use of recombinant DNA techniques, contain a modified amount of substances of content or new substances of content, specifically to improve human or animal nutrition, e.g. oil crops that produce health- promoting long-chain omega-3 fatty acids or unsaturated omega-9 fatty acids (e.g. Nexera® rape, DOW Agro Sciences, Canada).

[00189] Furthermore, plants are also covered that, by the use of recombinant DNA techniques, contain a modified amount of substances of content or new substances of content, specifically to improve raw material production, e.g. potatoes that produce increased amounts of amylopectin (e.g. Amflora® potato, BASF SE, Germany).

[00190] The compounds of formula I and compositions thereof, respectively, are particularly suitable for controlling the following plant diseases:

[00191] *Albugo* spp. (white rust) on ornamentals, vegetables (e.g. *A. Candida*) and sunflowers (e.g. *A. tragopogonis*); *Alternaria* spp. (*Alternaria* leaf spot) on vegetables, rape {*A. brassicola* or *brassicae*), sugar beets (*A. tenuis*), fruits, rice, soybeans, potatoes (e.g. *A. solani* or *A. alternata*), tomatoes (e.g. *A. solani* or *A. alternata*) and wheat; *Aphanomyces* spp. on sugar beets and vegetables; *Ascochyta* spp. on cereals and vegetables, e.g. *A. tritici* (anthracnose) on wheat and *A. hordei* on barley; *Bipolaris* and *Drechslera* spp. (teleomorph: *Cochliobolus* spp.), e.g. Southern leaf blight (*D. maydis*) or Northern leaf blight (*β. zeicola*) on corn, e.g. spot blotch (*β. sorokiniana*) on cereals and e.g. *B. oryzae* on rice and turfs; *Blumeria* (formerly *Erysiphe*) *graminis* (powdery mildew) on cereals (e.g. on wheat or barley); *Botrytis cinerea* (teleomorph: *Botryotinia fuckeliana*: grey mold) on fruits and berries (e.g. strawberries), vegetables (e.g. lettuce, carrots, celery and cabbages), rape, flowers, vines, forestry plants and wheat; *Bremia lactucae* (downy mildew) on lettuce; *Ceratocystis* (syn. *Ophiostoma*) spp. (rot or wilt) on broad-leaved trees and evergreens, e.g. *C. ulmi* (Dutch elm disease) on elms; *Cercospora* spp. (*Cercospora* leaf spots) on corn (e.g. Gray leaf spot: *C. zeaemaydis*), rice, sugar beets (e.g. *C. beticola*), sugar cane, vegetables, coffee, soybeans (e.g. *C. sojae* or *C. kikuchii*) and rice; *Cladosporium* spp. on tomatoes (e.g. *C. fulvum*: leaf mold) and cereals, e.g. *C. herbarum* (black ear) on wheat; *Claviceps purpurea* (ergot) on cereals; *Cochliobolus* (anamorph:

Helminthosporium of Bipolaris) spp. (leaf spots) on corn (*C. carbonum*), cereals (e.g. *C. sativus*, anamorph: *B. sorokiniana*) and rice (e.g. *C. miyabeanus*, anamorph: *H. oryzae*); *Colletotrichum* (teleomorph: *Glomerella*) spp. (an- thracnose) on cotton (e.g. *C. gossypii*), corn (e.g. *C. graminicola*: Anthracnose stalk rot), soft fruits, potatoes (e.g. *C. coccodes*: black dot), beans (e.g. *C. lindemuthianum*) and soybeans (e.g. *C. truncatum* or *C. gloeosporioides*); *Corticium* spp., e.g. *C. sasakii* (sheath blight) on rice; *Corynespora cassiicola* (leaf spots) on soybeans and ornamentals; *Cycloconium* spp., e.g. *C. oleaginum* on olive trees; *Cylindrocarpon* spp. (e.g. fruit tree canker or young vine decline, teleomorph: *Nectria* or *Neonectria* spp.) on fruit trees, vines (e.g. *C. liriodendri*, teleomorph: *Neonectria liriodendri*. Black Foot Disease) and ornamentals; *Dematophora* (teleomorph: *Rosellinia*) *necatrix* (root and stem rot) on soybeans; *Diaporthe* spp., e.g. *D. phaseolorum* (damping off) on soybeans; *Drechslera* (syn. *Helminthosporium*, teleomorph: *Pyrenophora*) spp. on corn, cereals, such as barley (e.g. *D. teres*, net blotch) and wheat (e.g. *D. tritici-repentis*: tan spot), rice and turf; Esca (dieback, apoplexy) on vines, caused by *Formitiporia* (syn. *Phellinus*) *punctata*, *F. mediterranea*, *Phaeomoniella chlamydospora* (earlier *Phaeo- acremonium chlamydosporum*), *Phaeoacremonium aleophilum* and/or *Botryosphaeria obtusa*; *Elsinoe* spp. on pome fruits (*E. pyri*), soft fruits (*E. veneta*: anthracnose) and vines (*E. ampelina*: anthracnose); *Entyloma oryzae* (leaf smut) on rice; *Epicoccum* spp. (black mold) on wheat; *Erysiphe* spp. (powdery mildew) on sugar beets (*E. betae*), vegetables (e.g. *E. pisi*), such as cucurbits (e.g. *E. cichoracearum*), cabbages, rape (e.g. *E. cruciferarum*); *Eutypa lata* (*Eutypa* canker or dieback, anamorph: *Cytosporina lata*, syn. *Libertella blepharis*) on fruit trees, vines and ornamental woods; *Exserohilum* (syn. *Helminthosporium*) spp. on corn (e.g. *E. turcicum*); *Fusarium* (teleomorph: *Gibberella*) spp. (wilt, root or stem rot) on various plants, such as *F. graminearum* or *F. culmorum* (root rot, scab or head blight) on cereals (e.g. wheat or barley), *F. oxysporum* on tomatoes, *F. solani* on soybeans and *F. verticillioides* on corn; *Gaeumannomyces graminis* (take-all) on cereals (e.g. wheat or barley) and corn; *Gibberella* spp. on cereals (e.g. *G. zeae*) and rice (e.g. *G. fujikuroi*: Bakanae disease); *Glomerella cingulata* on vines, pome fruits and other plants and *G. gossypii* on cotton; Grain- staining complex on rice; *Guignardia bidwellii* (black rot) on vines; *Gymnosporangium* spp. on rosaceous plants and junipers, e.g. *G. sabinae* (rust) on pears; *Helminthosporium* spp. (syn. *Drechslera*, teleomorph: *Cochliobolus*) on corn, cereals and rice; *Hemileia* spp., e.g. *H. vastatrix* (coffee leaf rust) on coffee; *Isariopsis clavispora* (syn. *Cladosporium vitis*) on vines; *Macrophomina phaseolina* (syn.

phaseoli) (root and stem rot) on soybeans and cotton; *Microdochium* (syn. *Fusarium*) *nivale* (pink snow mold) on cereals (e.g. wheat or barley); *Microsphaera diffusa* (powdery mildew) on soybeans; *Monilinia* spp., e.g. *M. laxa*, *M. fructicola* and *M. fructigena* (bloom and twig blight, brown rot) on stone fruits and other rosaceous plants; *Mycosphaerella* spp. on cereals, bananas, soft fruits and ground nuts, such as e.g. *M. graminicola* (anamorph: *Septoria tritici*, *Septoria blotch*) on wheat or *M. fijiensis* (black Sigatoka disease) on bananas; *Peronospora* spp. (downy mildew) on cabbage (e.g. *P. brassicae*), rape (e.g. *P. parasitica*), onions (e.g. *P. destructor*), tobacco (*P. tabacina*) and soybeans (e.g. *P. manshurica*); *Phakopsora pachyrhizi* and *P. meibomia* (soybean rust) on soybeans; *Phialophora* spp. e.g. on vines (e.g. *P. tracheiphila* and *P. tetraspora*) and soybeans (e.g. *P. gregata*: stem rot); *Phoma lingam* (root and stem rot) on rape and cabbage and *P. betae* (root rot, leaf spot and damping-off) on sugar beets; *Phomopsis* spp. on sunflowers, vines (e.g. *P. viticola*: can and leaf spot) and soybeans (e.g. stem rot: *P. phaseoli*, teleomorph: *Diaporthe phaseolorum*); *Physoderma maydis* (brown spots) on corn; *Phytophthora* spp. (wilt, root, leaf, fruit and stem rot) on various plants, such as paprika and cucurbits (e.g. *P. capsici*), soybeans (e.g. *P. megasperma*, syn. *P. sojae*), potatoes and tomatoes (e.g. *P. infestans*: late blight) and broad-leaved trees (e.g. *P. ramorum*: sudden oak death); *Plasmodiophora brassicae* (club root) on cabbage, rape, radish and other plants; *Plasmopara* spp., e.g. *P. viticola* (grapevine downy mildew) on vines and *P. halstedii* on sunflowers; *Podosphaera* spp. (powdery mildew) on rosaceous plants, hop, pome and soft fruits, e.g. *P. leucotricha* on apples; *Polymyxa* spp., e.g. on cereals, such as barley and wheat (*P. graminis*) and sugar beets (*P. betae*) and thereby transmitted viral diseases; *Pseudocercospora herpotrichoides* (eyespot, teleomorph: *Tapesia yallundae*) on cereals, e.g. wheat or barley; *Pseudoperonospora* (downy mildew) on various plants, e.g. *P. cubensis* on cucurbits or *P. humili* on hop; *Pseudopeziza tracheiphila* (red fire disease or 'rotbrenner', anamorph: *Phialophora*) on vines; *Puccinia* spp. (rusts) on various plants, e.g. *P. triticina* (brown or leaf rust), *P. striiformis* (stripe or yellow rust), *P. hordei* (dwarf rust), *P. graminis* (stem or black rust) or *P. recondita* (brown or leaf rust) on cereals, such as e.g. wheat, barley or rye, and asparagus (e.g. *P. asparagi*); *Pyrenophora* (anamorph: *Drechslera*) *tritici-repentis* (tan spot) on wheat or *P. feres* (net blotch) on barley; *Pyricularia* spp., e.g. *P. oryzae* (teleomorph: *Magnaporthe grisea*, rice blast) on rice and *P. grisea* on turf and cereals; *Pythium* spp. (damping-off) on turf, rice, corn, wheat, cotton, rape, sunflowers, soybeans, sugar beets, vegetables and various other plants (e.g. *P. ultimum* or *P.*

aphanidermatum); *Ramularia* spp., e.g. *R. collo-cygni* (*Ramularia* leaf spots, Physiological leaf spots) on barley and *R. beticola* on sugar beets; *Rhizoctonia* spp. on cotton, rice, potatoes, turf, corn, rape, potatoes, sugar beets, vegetables and various other plants, e.g. *R. solani* (root and stem rot) on soybeans, *R. solani* (sheath blight) on rice or *R. cerealis* (*Rhizoctonia* spring blight) on wheat or barley; *Rhizopus stolonifer* (black mold, soft rot) on strawberries, carrots, cabbage, vines and tomatoes; *Rhynchosporium secalis* (scald) on barley, rye and triticale; *Sarocladium oryzae* and *S. attenuatum* (sheath rot) on rice; *Sclerotinia* spp. (stem rot or white mold) on vegetables and field crops, such as rape, sunflowers (e.g. *S. sclerotiorum*) and soybeans (e.g. *S. rolfsii* or *S. sclerotiorum*); *Septoria* spp. on various plants, e.g. *S. glycines* (brown spot) on soybeans, *S. tritici* (*Septoria* blotch) on wheat and *S.* (syn. *Stagonospora*) *nodorum* (*Stagonospora* blotch) on cereals; *Uncinula* (syn. *Erysiphe*) *necator* (powdery mildew, anamorph: *Oidium tuckeri*) on vines; *Setosphaeria* spp. (leaf blight) on corn (e.g. *S. turcicum*, syn. *Helminthosporium turcicum*) and turf; *Sphacelotheca* spp. (smut) on corn, (e.g. *S. miliaria*: head smut), sorghum und sugar cane; *Sphaerotheca fuliginea* (powdery mildew) on cucurbits; *Spongospora subterranea* (powdery scab) on potatoes and thereby transmitted viral diseases; *Stagonospora* spp. on cereals, e.g. *S. nodorum* (*Stagonospora* blotch, teleomorph: *Leptosphaeria* [syn. *Phaeosphaeria*] *nodorum*) on wheat; *Synchytrium endobioticum* on potatoes (potato wart disease); *Taphrina* spp., e.g. *T. deformans* (leaf curl disease) on peaches and *T. pruni* (plum pocket) on plums; *Thielaviopsis* spp. (black root rot) on tobacco, pome fruits, vegetables, soybeans and cotton, e.g. *T. basicola* (syn. *Chalara elegans*); *Tilletia* spp. (common bunt or stinking smut) on cereals, such as e.g. *T. tritici* (syn. *T. caries*, wheat bunt) and *T. controversa* (dwarf bunt) on wheat; *Typhula incarnata* (grey snow mold) on barley or wheat; *Urocystis* spp., e.g. *U. occulta* (stem smut) on rye; *Uromyces* spp. (rust) on vegetables, such as beans (e.g. *U. appendiculatus*, syn. *U. phaseoli*) and sugar beets (e.g. *U. betae*); *Ustilago* spp. (loose smut) on cereals (e.g. *U. nuda* and *U. avenae*), corn (e.g. *U. maydis*: corn smut) and sugar cane; *Venturia* spp. (scab) on apples (e.g. *V. inaequalis*) and pears; and *Verticillium* spp. (wilt) on various plants, such as fruits and ornamentals, vines, soft fruits, vegetables and field crops, e.g. *V. dahliae* on strawberries, rape, potatoes and tomatoes.

[00192] The compounds of formula I and compositions thereof, respectively, are also suitable for controlling harmful fungi in the protection of stored products or harvest and in the protection of materials. The term "protection of materials" is to be understood to denote the protection of

technical and non-living materials, such as adhesives, glues, wood, paper and paperboard, textiles, leather, paint dispersions, plastics, colling lubricants, fiber or fabrics, against the infestation and destruction by harmful microorganisms, such as fungi and bacteria. As to the protection of wood and other materials, the particular attention is paid to the following harmful fungi: Ascomycetes such as *Ophiostoma* spp., *Ceratocystis* spp., *Aureobasidium pullulans*, *Sclerophoma* spp., *Chaetomium* spp., *Hemicelia* spp., *Petriella* spp., *Trichurus* spp.; Basidiomycetes such as *Coniophora* spp., *Coriolus* spp., *Gloeophyllum* spp., *Lentinus* spp., *Pleurotus* spp., *Poria* spp., *Serpula* spp. and *Tyromyces* spp., Deuteromycetes such as *Aspergillus* spp., *Cladosporium* spp., *Penicillium* spp., *Trichormia* spp., *Altemaria* spp., *Paecilomyces* spp. and Zygomycetes such as *Mucor* spp., and in addition in the protection of stored products and harvest the following yeast fungi are worthy of note: *Candida* spp. and *Saccharomyces cerevisiae*.

[00193] The compounds of formula I and compositions thereof, respectively, may be used for improving the health of a plant. The invention also relates to a method for improving plant health by treating a plant, its propagation material and/or the locus where the plant is growing or is to grow with an effective amount of compounds of formula I or compositions thereof, respectively.

[00194] The term "plant health" is to be understood to denote a condition of the plant and/or its products which is determined by several indicators alone or in combination with each other such as yield (e.g. increased biomass and/or increased content of valuable ingredients), plant vigor (e.g. improved plant growth and/or greener leaves ("greening effect")), quality (e.g. improved content or composition of certain ingredients) and tolerance to abiotic and/or biotic stress. The above identified indicators for the health condition of a plant may be interdependent or may result from each other.

[00195] The compounds of formula I can be present in different crystal modifications whose biological activity may differ. They are likewise subject matter of the present invention.

[00196] The compounds of formula I are employed as such or in form of compositions by treating the fungi or the plants, plant propagation materials, such as seeds, soil, surfaces, materials or rooms to be protected from fungal attack with a fungicidally effective amount of the active substances. The application can be carried out both before and after the infection of the plants, plant propagation materials, such as seeds, soil, surfaces, materials or rooms by the fungi.

[00197] Plant propagation materials may be treated with compounds of formula I as such or a composition comprising at least one compound of formula I prophylactically either at or before planting or transplanting.

[00198] The invention also relates to agrochemical compositions comprising a solvent or solid carrier and at least one compound of formula I and to the use for controlling harmful fungi.

[00199] An agrochemical composition comprises a fungicidally effective amount of a compound I and/or II. The term "effective amount" denotes an amount of the composition or of the compound of formula I, which is sufficient for controlling harmful fungi on cultivated plants or in the protection of materials and which does not result in a substantial damage to the treated plants. Such an amount can vary in a broad range and is dependent on various factors, such as the fungal species to be controlled, the treated cultivated plant or material, the climatic conditions and the specific compound of formula I used.

[00200] The compounds of formula I and salts thereof can be converted into customary types of agrochemical compositions, e.g. solutions, emulsions, suspensions, dusts, powders, pastes and granules. The composition type depends on the particular intended purpose; in each case, it should ensure a fine and uniform distribution of the compound according to the invention.

[00201] Examples for composition types are suspensions (SC, OD, FS), emulsifiable concentrates (EC), emulsions (EW, EO, ES), pastes, pastilles, wettable powders or dusts (WP, SP, SS, WS, DP, DS) or granules (GR, FG, GG, MG), which can be water-soluble or wettable, as well as gel formulations for the treatment of plant propagation materials such as seeds (GF).

[00202] Usually the composition types (e.g. SC, OD, FS, EC, WG, SG, WP, SP, SS, WS, GF) are employed diluted. Composition types such as DP, DS, GR, FG, GG and MG are usually used undiluted.

[00203] The compositions are prepared in a known manner (cf. US 3,060,084, EP-A 707 445 (for liquid concentrates), Browning: "Agglomeration", Chemical Engineering, Dec. 4, 1967, 147-48, Perry's Chemical Engineer's Handbook, 4th Ed., McGraw-Hill, New York, 1963, pp. 8-57 et seq., WO 91/13546, US 4,172,714, US 4,144,050, US 3,920,442, US 5,180,587, US 5,232,701, US 5,208,030, GB 2,095,558, US 3,299,566, Klingman: Weed Control as a Science (J. Wiley & Sons, New York, 1961), Hance et al.: Weed Control Handbook (8th Ed., Blackwell Scientific, Oxford, 1989) and Mollet, H. and Grubemann, A.: Formulation technology (Wiley VCH Verlag, Weinheim, 2001).

[00204] The agrochemical compositions may also comprise auxiliaries which are customary in agrochemical compositions. The auxiliaries used depend on the particular application form and active substance, respectively.

[00205] Examples for suitable auxiliaries are solvents, solid carriers, dispersants or emulsifiers (such as further solubilizers, protective colloids, surfactants and adhesion agents), organic and inorganic thickeners, bactericides, anti-freezing agents, anti-foaming agents, if appropriate colorants and tackifiers or binders (e.g. for seed treatment formulations). Suitable solvents are water, organic solvents such as mineral oil fractions of medium to high boiling point, such as kerosene or diesel oil, furthermore coal tar oils and oils of vegetable or animal origin, aliphatic, cyclic and aromatic hydrocarbons, e.g. toluene, xylene, paraffin, tetrahydronaphthalene, alkylated naphthalenes or their derivatives, alcohols such as methanol, ethanol, propanol, butanol and cyclohexanol, glycols, ketones such as cyclohexanone and gamma-butyrolactone, fatty acid dimethylamides, fatty acids and fatty acid esters and strongly polar solvents, e.g. amines such as N-methylpyrrolidone.

[00206] Solid carriers are mineral earths such as silicates, silica gels, talc, kaolins, limestone, lime, chalk, bole, loess, clays, dolomite, diatomaceous earth, calcium sulfate, magnesium sulfate, magnesium oxide, ground synthetic materials, fertilizers, such as, e.g., ammonium sulfate, ammonium phosphate, ammonium nitrate, ureas, and products of vegetable origin, such as cereal meal, tree bark meal, wood meal and nutshell meal, cellulose powders and other solid carriers.

[00207] Suitable surfactants (adjuvants, wetters, tackifiers, dispersants or emulsifiers) are alkali metal, alkaline earth metal and ammonium salts of aromatic sulfonic acids, such as ligninsulfonic acid (Borresperse® types, Borregard, Norway) phenolsulfonic acid, naphthalenesulfonic acid (Morwet® types, Akzo Nobel, U.S.A.), dibutyl-naphthalene-sulfonic acid (Nekal® types, BASF, Germany), and fatty acids, alkylsulfonates, alkyl-arylsulfonates, alkyl sulfates, laurylether sulfates, fatty alcohol sulfates, and sulfated hexa-, hepta- and octadecanolates, sulfated fatty alcohol glycol ethers, furthermore condensates of naphthalene or of naphthalenesulfonic acid with phenol and formaldehyde, polyoxy-ethylene octylphenyl ether, ethoxylated isooctylphenol, octylphenol, nonylphenol, alkylphenyl polyglycol ethers, tributylphenyl polyglycol ether, tristearyl-phenyl polyglycol ether, alkylaryl polyether alcohols, alcohol and fatty alcohol/ethylene oxide condensates, ethoxylated castor oil, polyoxyethylene alkyl ethers, ethoxylated polyoxypropylene, lauryl alcohol polyglycol ether acetal, sorbitol

esters, lignin-sulfite waste liquors and proteins, denatured proteins, polysaccharides (e.g. methylcellulose), hydrophobically modified starches, polyvinyl alcohols (Mowiol® types, Clariant, Switzerland), polycarboxylates (Sokolan® types, BASF, Germany), polyalkoxylates, polyvinyl- amines (Lupasol® types, BASF, Germany), polyvinylpyrrolidone and the copolymers thereof.

[00208] Examples for thickeners (i.e. compounds that impart a modified flowability to compositions, i.e. high viscosity under static conditions and low viscosity during agitation) are polysaccharides and organic and anorganic clays such as Xanthan gum (Kelzan®, CP Kelco, U.S.A.), Rhodopol® 23 (Rhodia, France), Veegum® (RT. Vanderbilt, U.S.A.) or Attaclay® (Engelhard Corp., NJ, USA).

[00209] Bactericides may be added for preservation and stabilization of the composition. Examples for suitable bactericides are those based on dichlorophene and benzylalcohol hemi formal (Proxel® from ICI or Acticide® RS from Thor Chemie and Kathon® MK from Rohm & Haas) and isothiazolinone derivatives such as alkylisothiazolinones and benzisothiazolinones (Acticide® MBS from Thor Chemie).

[00210] Examples for suitable anti-freezing agents are ethylene glycol, propylene glycol, urea and glycerin.

[00211] Examples for anti-foaming agents are silicone emulsions (such as e.g. Silikon® SRE, Wacker, Germany or Rhodorsil®, Rhodia, France), long chain alcohols, fatty acids, salts of fatty acids, fluoroorganic compounds and mixtures thereof.

[00212] Suitable colorants are pigments of low water solubility and water-soluble dyes. Examples to be mentioned under the designations rhodamin B, C. I. pigment red 112, C. I. solvent red 1, pigment blue 15:4, pigment blue 15:3, pigment blue 15:2, pigment blue 15:1, pigment blue 80, pigment yellow 1, pigment yellow 13, pigment red 112, pigment red 48:2, pigment red 48:1, pigment red 57:1, pigment red 53:1, pigment orange 43, pigment orange 34, pigment orange 5, pigment green 36, pigment green 7, pigment white 6, pigment brown 25, basic violet 10, basic violet 49, acid red 51, acid red 52, acid red 14, acid blue 9, acid yellow 23, basic red 10, basic red 108.

[00213] Examples for tackifiers or binders are polyvinylpyrrolidons, polyvinylacetates, polyvinyl alcohols and cellulose ethers (Tylose®, Shin-Etsu, Japan).

[00214] Powders, materials for spreading and dusts can be prepared by mixing or concomitantly grinding the compounds of formula I and, if appropriate, further active substances, with at least one solid carrier.

[00215] Granules, e.g. coated granules, impregnated granules and homogeneous granules, can be prepared by binding the active substances to solid carriers. Examples of solid carriers are mineral earths such as silica gels, silicates, talc, kaolin, attaclay, limestone, lime, chalk, bole, loess, clay, dolomite, diatomaceous earth, calcium sulfate, magnesium sulfate, magnesium oxide, ground synthetic materials, fertilizers, such as, e.g., ammonium sulfate, ammonium phosphate, ammonium nitrate, ureas, and products of vegetable origin, such as cereal meal, tree bark meal, wood meal and nutshell meal, cellulose powders and other solid carriers.

[00216] Examples for composition types include, but are not limited to: 1. Composition types for dilution with water, i) Water-soluble concentrates (SL, LS): 10 parts by weight of a compound of formula I according to the invention are dissolved in 90 parts by weight of water or in a water-soluble solvent. As an alternative, wetting agents or other auxiliaries are added. The active substance dissolves upon dilution with water. In this way, a composition having a content of 10% by weight of active substance is obtained. ii) Dispersible concentrates (DC): 20 parts by weight of a compound of formula I according to the invention are dissolved in 70 parts by weight of cyclohexanone with addition of 10 parts by weight of a dispersant, e.g. polyvinylpyrrolidone. Dilution with water gives a dispersion. The active substance content is 20% by weight. iii) Emulsifiable concentrates (EC): 15 parts by weight of a compound of formula I according to the invention are dissolved in 75 parts by weight of xylene with addition of calcium dodecylbenzenesulfonate and castor oil ethoxylate (in each case 5 parts by weight). Dilution with water gives an emulsion. The composition has an active substance content of 15% by weight. iv) Emulsions (EW, EO, ES): 25 parts by weight of a compound of formula I according to the invention are dissolved in 35 parts by weight of xylene with addition of calcium dodecylbenzenesulfonate and castor oil ethoxylate (in each case 5 parts by weight). This mixture is introduced into 30 parts by weight of water by means of an emulsifying machine (Ultraturrax) and made into a homogeneous emulsion. Dilution with water gives an emulsion. The composition has an active substance content of 25% by weight. v) Suspensions (SC, OD, FS): In an agitated ball mill, 20 parts by weight of a compound of formula I according to the invention are comminuted with addition of 10 parts by weight of dispersants and wetting agents and 70

parts by weight of water or an organic solvent to give a fine active substance suspension. Dilution with water gives a stable suspension of the active substance. The active substance content in the composition is 20% by weight. vi) Water-dispersible granules and water-soluble granules (WG, SG) 50 parts by weight of a compound of formula I according to the invention are ground finely with addition of 50 parts by weight of dispersants and wetting agents and prepared as water-dispersible or water-soluble granules by means of technical appliances (e.g. extrusion, spray tower, fluidized bed). Dilution with water gives a stable dispersion or solution of the active substance. The composition has an active substance content of 50% by weight. vii) Water-dispersible powders and water-soluble powders (WP, SP, SS, WS) 75 parts by weight of a compound of formula I according to the invention are ground in a rotor-stator mill with addition of 25 parts by weight of dispersants, wetting agents and silica gel. Dilution with water gives a stable dispersion or solution of the active substance. The active substance content of the composition is 75% by weight. viii) Gel (GF): In an agitated ball mill, 20 parts by weight of a compound of formula I according to the invention are comminuted with addition of 10 parts by weight of dispersants, 1 part by weight of a gelling agent wetters and 70 parts by weight of water or of an organic solvent to give a fine suspension of the active substance. Dilution with water gives a stable suspension of the active substance, whereby a composition with 20% (w/w) of active substance is obtained.

[00217] 2. Composition types to be applied undiluted: ix) Dustable powders (DP, DS): 5 parts by weight of a compound of formula I according to the invention are ground finely and mixed intimately with 95 parts by weight of finely divided kaolin. This gives a dustable composition having an active substance content of 5% by weight. x) Granules (GR, FG, GG, MG): 0.5 parts by weight of a compound of formula I according to the invention is ground finely and associated with 99.5 parts by weight of carriers. Current methods are extrusion, spray-drying or the fluidized bed. This gives granules to be applied undiluted having an active substance content of 0.5% by weight. xi) ULV solutions (UL) 10 parts by weight of a compound of formula I according to the invention are dissolved in 90 parts by weight of an organic solvent, e.g. xylene. This gives a composition to be applied undiluted having an active substance content of 10% by weight.

[00218] The agrochemical compositions generally comprise between 0.01 and 95%, preferably between 0.1 and 90%, most preferably between 0.5 and 90%, by weight of active

substance. The active substances are employed in a purity of from 90% to 100%, preferably from 95% to 100% (according to NMR spectrum).

[00219] Water-soluble concentrates (LS), flowable concentrates (FS), powders for dry treatment (DS), water-dispersible powders for slurry treatment (WS), water-soluble powders (SS), emulsions (ES) emulsifiable concentrates (EC) and gels (GF) are usually employed for the purposes of treatment of plant propagation materials, particularly seeds. These compositions can be applied to plant propagation materials, particularly seeds, diluted or undiluted. The compositions in question give, after two-to-tenfold dilution, active substance concentrations of from 0.01 to 60% by weight, preferably from 0.1 to 40% by weight, in the ready-to-use preparations. Application can be carried out before or during sowing. Methods for applying or treating agrochemical compounds and compositions thereof, respectively, on to plant propagation material, especially seeds, are known in the art, and include dressing, coating, pelleting, dusting, soaking and in-furrow application methods of the propagation material. In a preferred embodiment, the compounds or the compositions thereof, respectively, are applied on to the plant propagation material by a method such that germination is not induced, e.g. by seed dressing, pelleting, coating and dusting.

[00220] In a preferred embodiment, a suspension-type (FS) composition is used for seed treatment. Typically, a FS composition may comprise 1-800 g/l of active substance, 1-200 g/l Surfactant, 0 to 200 g/l antifreezing agent, 0 to 400 g/l of binder, 0 to 200 g/l of a pigment and up to 1 liter of a solvent, preferably water.

[00221] The active substances can be used as such or in the form of their compositions, e.g. in the form of directly sprayable solutions, powders, suspensions, dispersions, emulsions, dispersions, pastes, dustable products, materials for spreading, or granules, by means of spraying, atomizing, dusting, spreading, brushing, immersing or pouring. The application forms depend entirely on the intended purposes; it is intended to ensure in each case the finest possible distribution of the active substances according to the invention. Aqueous application forms can be prepared from emulsion concentrates, pastes or wettable powders (sprayable powders, oil dispersions) by adding water. To prepare emulsions, pastes or oil dispersions, the substances, as such or dissolved in an oil or solvent, can be homogenized in water by means of a wetter, tackifier, dispersant or emulsifier. Alternatively, it is possible to prepare concentrates composed

of active substance, wetter, tackifier, dispersant or emulsifier and, if appropriate, solvent or oil, and such concentrates are suitable for dilution with water.

[00222] The active substance concentrations in the ready-to-use preparations can be varied within relatively wide ranges. In general, they are from 0.0001 to 10%, preferably from 0.001 to 1 % by weight of active substance.

[00223] The active substances may also be used successfully in the ultra-low-volume process (ULV), it being possible to apply compositions comprising over 95% by weight of active substance, or even to apply the active substance without additives.

[00224] When employed in plant protection, the amounts of active substances applied are, depending on the kind of effect desired, from 0.001 to 2 kg per ha, preferably from 0.005 to 2 kg per ha, more preferably from 0.05 to 0.9 kg per ha, in particular from 0.1 to 0.75 kg per ha.

[00225] In treatment of plant propagation materials such as seeds, e.g. by dusting, coating or drenching seed, amounts of active substance of from 0.1 to 1000 g, preferably from 1 to 1000 g, more preferably from 1 to 100 g and most preferably from 5 to 100 g, per 100 kilogram of plant propagation material (preferably seed) are generally required.

[00226] When used in the protection of materials or stored products, the amount of active substance applied depends on the kind of application area and on the desired effect. Amounts customarily applied in the protection of materials are, e.g., 0.001 g to 2 kg, preferably 0.005 g to 1 kg, of active substance per cubic meter of treated material.

[00227] Various types of oils, wetters, adjuvants, herbicides, bactericides, other fungicides and/or pesticides may be added to the active substances or the compositions comprising them, if appropriate not until immediately prior to use (tank mix). These agents can be admixed with the compositions according to the invention in a weight ratio of 1 :100 to 100:1 , preferably 1 :10 to 10:1.

[00228] Adjuvants which can be used are in particular organic modified polysiloxanes such as Break Thru S 240®; alcohol alkoxylates such as Atplus 245®, Atplus MBA 1303®, Plurafac LF 300® and Lutensol ON 30®; EO/PO block polymers, e.g. Pluronic RPE 2035® and Genapol B®; alcohol ethoxylates such as Lutensol XP 80®; and dioctyl sulfosuccinate sodium such as Leophen RA®.

[00229] The compositions according to the invention can, in the use form as fungicides, also be present together with other active substances, e.g. with herbicides, insecticides, growth

regulators, fungicides or else with fertilizers, as pre-mix or, if appropriate, not until immediately prior to use (tank mix).

[00230] Mixing the compounds of formula I or the compositions comprising them in the use form as fungicides with other fungicides results in many cases in an expansion of the fungicidal spectrum of activity being obtained or in a prevention of fungicide resistance development. Furthermore, in many cases, synergistic effects are obtained.

[00231] The following list of active substances, in conjunction with which the compounds according to the invention can be used, is intended to illustrate the possible combinations but does not limit them:

[00232] A) strobilurins azoxystrobin, dimoxystrobin, enestroburin, fluoxastrobin, kresoxim-methyl, meto- minostrobin, orysastrobin, picoxystrobin, pyraclostrobin, pyribencarb, trifloxystrobin, 2-(2-(6-(3-chloro-2-methyl-phenoxy)-5-fluoro-pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-2-methoxyimino-N-methyl-acetamide, 3-methoxy-2-(2-(N-(4-methoxy-phenyl)- cyclopropane-carboximidoylsulfanylmethyl)-phenyl)-acrylic acid methyl ester, methyl (2-chloro-5-[1-(3-methylbenzyloxyimino)ethyl]benzyl)carbamate and 2-(2-(3-(2,6-dichlorophenyl)-1-methyl-allylideneaminooxymethyl)-phenyl)-2-methoxyimino-N-methyl-acetamide;

[00233] B) carboxamides and carboxanilides: benalaxyl, benalaxyl-M, benodanil, bixafen, boscalid, carboxin, fenfuram, fenhexamid, flutolanil, furametpyr, isopyrazam, isotianil, kiralaxyl, me- pronil, metalaxyl, metalaxyl-M (mefenoxam), ofurace, oxadixyl, oxycarboxin, pen- thiopyrad, sedaxane, tecloftalam, thifluzamide, tiadinil, 2-amino-4-methyl- thiazole-5-carboxanilide, 2-chloro-N-(1,1,3-trimethyl-indan-4-yl)-nicotinamide, N- (3',4',5'-trifluorobiphenyl-2-yl)-3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamide, N-(4'-trifluoromethylthiobiphenyl-2-yl)-3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamide, N-(2-(1,3-dimethyl-butyl)-phenyl)-1,3-dimethyl-5-fluoro-1H-pyrazole-4-carboxamide and N-(2-(1,3,3-trimethyl-butyl)-phenyl)-1,3-dimethyl-5-fluoro-1H-pyrazole-4-carboxamide; carboxylic morpholides: dimethomorph, flumorph, pyrimorph; benzoic acid amides: flumetover, fluopicolide, fluopyram, zoxamide, N-(3-Ethyl-3,5,5-trimethyl-cyclohexyl)-3-formylamino-2-hydroxy-benzamide; other carboxamides: carpropamid, dicyclomet, mandiproamid, oxytetracyclin, silthiofarm and N-(6-methoxy-pyridin-3-yl) cyclopropanecarboxylic acid amide;

[00234] C) azoles and triazoles: azaconazole, bitertanol, bromuconazole, cyproconazole, difenoconazole, diniconazole, diniconazole-M, epoxiconazole, fenbuconazole, fluquinconazole,

flusilazole, flutriafol, hexaconazole, imibenconazole, ipconazole, metconazole, myclobutanil, oxpoconazole, paclobutrazole, penconazole, propiconazole, prothioconazole, simeconazole, tebuconazole, tetraconazole, triadimefon, triadimenol, triticonazole, uniconazole, 1-(4-chlorophenyl)-2-([1,2,4]triazol-1-yl)-cycloheptanol; imidazoles: cyazofamid, imazalil, pefurazoate, prochloraz, triflumizol; benzimidazoles: benomyl, carbendazim, fuberidazole, thiabendazole; - others: ethaboxam, etridiazole, hymexazole and 2-(4-chloro-phenyl)-N-[4-(3,4-dimethoxyphenyl)-isoxazol-5-yl]-2-prop-2-ynyloxy-acetamide;

[00235] D) heterocyclic compounds pyridines: fluazinam, pyrifenoxy, 3-[5-(4-chloro-phenyl)-2,3-dimethyl-isoxazolidin-3-yl]-pyridine, 3-[5-(4-methyl-phenyl)-2,3-dimethyl-isoxazolidin-3-yl]-pyridine, 2,3,5,6-tetra-chloro-4-methanesulfonyl-pyridine, 3,4,5-trichloropyridine-2,6-dicarbonitrile, N-(1-(5-bromo-3-chloro-pyridin-2-yl)-ethyl)-2,4-dichloronicotinamide, N-[(5-bromo-3-chloro-pyridin-2-yl)-methyl]-2,4-dichloro-nicotinamide; pyrimidines: bupirimate, cyprodinil, diflufenoxim, fenarimol, ferimzone, mepanipyrim, nitrapyrin, nuarimol, pyrimethanil; piperazines: triforine; pyrroles: fenpiclonil, fludioxonil; morpholines: aldimorph, dodemorph, dodemorph-acetate, fenpropimorph, tridemorph; piperidines: fenpropidin; - dicarboximides: fluoroimid, iprodione, procymidone, vinclozolin; non-aromatic 5-membered heterocycles: famoxadone, fenamidone, flutianil, othilone, probenazole, 5-amino-2-isopropyl-3-oxo-4-ortho-tolyl-2,3-dihydro-pyrazole-1-carbothioic acid S-allyl ester; others: acibenzolar-S-methyl, amisulbrom, anilazin, blasticidin-S, captan, chinomethionat, dazomet, debacarb, diclomezine, difenzoquat, difenzoquat-methylsulfate, fenoxanil, Folpet, oxolinic acid, piperalin, proquinazid, pyroquilon, quinoxifen, triazoxide, tricyclazole, 2-butoxy-6-iodo-3-propylchromen-4-one, 5-chloro-1-(4,6-dimethoxy-pyrimidin-2-yl)-2-methyl-1H-benzimidazole, 5-chloro-7-(4-methylpiperidin-1-yl)-6-(2,4,6-trifluorophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine and 5-ethyl-6-octyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine-7-ylamine;

[00236] E) carbamates thio- and dithiocarbamates: ferbam, mancozeb, maneb, metam, methasulphocarb, metiram, propineb, thiram, zineb, ziram; carbamates: benthiavalicarb, diethofencarb, iprovalicarb, propamocarb, propamocarb hydrochlorid, valiphenal and N-(1-(4-cyano-phenyl)ethanesulfonyl)-but-2-yl carbamic acid-(4-fluorophenyl) ester;

[00237] F) other active substances - guanidines: guanidine, dodine, dodine free base, guazatine, guazatine-acetate, iminoctadine, iminoctadine-triacetate, iminoctadine-tris(albesilate); antibiotics: kasugamycin, kasugamycin hydrochloride-hydrate, streptomycin, pol-yoxine,

validamycin A; nitrophenyl derivatives: binapacryl, dinobuton, dinocap, nitrthal-isopropyl, tecnazen, organometal compounds: fentin salts, such as fentin-acetate, fentin chloride or fentin hydroxide; sulfur-containing heterocyclyl compounds: dithianon, isoprothiolane; organophosphorus compounds: edifenphos, fosetyl, fosetyl-aluminum, iproben-fos, phosphorous acid and its salts, pyrazophos, tolclofos-methyl; organochlorine compounds: chlorothalonil, dichlofluanid, dichlorophen, flusulfamide, hexachlorobenzene, pencycuron, pentachlorophenol and its salts, phthalide, quintozone, thiophanate-methyl, tolylfluanid, N-(4-chloro-2-nitrophenyl)-N-ethyl-4-methyl-benzenesulfonamide; inorganic active substances: Bordeaux mixture, copper acetate, copper hydroxide, copper oxychloride, basic copper sulfate, sulfur; biphenyl, bronopol, cyflufenamid, cymoxanil, diphenylamin, metrafenone, mildiomyacin, oxin-copper, prohexadione-calcium, spiroxamine, tolylfluanid, N-(cyclopropylmethoxyimino-(6-difluoromethoxy-2,3-difluoro-phenyl)-methyl)-2-phenylacetamide, N'-(4-(4-chloro-3-trifluoromethylphenoxy)-2,5-dimethyl-phenyl)-N-ethyl-N-methylformamidine, N'-(4-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenoxy)-2,5-dimethyl-phenyl)-N-ethyl-N-methyl formamidine, N'-(2-methyl-5-trifluoromethyl-4-(3-trimethylsilanyl-propoxy)-phenyl)-N-ethyl-N-methylformamidine, N'-(5-difluoromethyl-2-methyl-4-(3-trimethylsilanyl-propoxy)-phenyl)-N-ethyl-N-methylformamidine, 2-{1-[2-(5-methyl-3-trifluoromethyl-pyrazole-1-yl)-acetyl]-piperidin-4-yl}-thiazole-4-carboxylic acid methyl-(1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-1-yl)-amide, 2-{1-[2-(5-methyl-3-trifluoromethyl-pyrazole-1-yl)-O-acetyl]-piperidin-4-yl}-thiazole-4-carboxylic acid methyl-(1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-1-yl)-amide, acetic acid 6-tert-butyl-8-fluoro-2,3-dimethyl-quinolin-4-yl ester and methoxy-acetic acid 6-tert-butyl-8-fluoro-2,3-dimethyl-quinolin-4-yl ester.

[00238] G) growth regulators abscisic acid, amidochlor, ancymidol, 6-benzylaminopurine, brassinolide, butralin, chlormequat (chlormequat chloride), choline chloride, cyclanilide, daminozide, dikegulac, dimethipin, 2,6-dimethylpuridine, ethephon, flumetralin, flurprimidol, fluthiacet, forchlorfenuron, gibberellic acid, inabenfide, indole-3-acetic acid, maleic hydrazide, mefluidide, mepiquat (mepiquat chloride), naphthaleneacetic acid, N-6-benzyladenine, paclobutrazol, prohexadione (prohexadione-calcium), prohydrojasmon, thidiazuron, triapenthenol, tributyl phosphorotrithioate, 2,3,5-tri-iodobenzoic acid, trinexapac-ethyl and uniconazole;

[00239] H) herbicides acetamides: acetochlor, alachlor, butachlor, dimethachlor, dimethenamid, flufen- acet, mefenacet, metolachlor, metazachlor, napropamide, naproanilide, pethox- amid, pretilachlor, propachlor, thenylchlor; amino acid derivatives: bilanafos, glyphosate, glufosinate, sulfosate; aryloxyphenoxypropionates: clodinafop, cyhalofop-butyl, fenoxaprop, fluazifop, haloxyfop, metamifop, propaquizafop, quizalofop, quizalofop-P-tefuryl; Bipyridyls: diquat, paraquat; (thio)carbamates: asulam, butylate, carbetamide, desmedipham, dimepiperate, eptam (EPTC), esprocarb, molinate, orbencarb, phenmedipham, prosulfocarb, pyributicarb, thiobencarb, triallate; cyclohexanediones: butroxydim, clethodim, cycloxydim, profoxydim, sethoxydim, tepraloxydim, tralkoxydim; - dinitroanilines: benfluralin, ethalfluralin, oryzalin, pendimethalin, prodiamine, trifluralin; diphenyl ethers: acifluorfen, aclonifen, bifenox, diclofop, ethoxyfen, fomesafen, lactofen, oxyfluorfen; hydroxybenzonitriles: bomoxynil, dichlobenil, ioxynil; - imidazolinones: imazamethabenz, imazamox, imazapic, imazapyr, imazaquin, imazethapyr; phenoxy acetic acids: clomeprop, 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D), 2,4-DB, dichlorprop, MCPA, MCPA-thioethyl, MCPB, Mecoprop; pyrazines: chloridazon, flufenpyr-ethyl, fluthiacet, norflurazon, pyridate; pyridines: aminopyralid, clopyralid, diflufenican, dithiopyr, fluridone, fluroxypyr, picloram, picolinafen, thiazopyr; sulfonyl ureas: amidosulfuron, azimsulfuron, bensulfuron, chlorimuron-ethyl, chlorsulfuron, cinosulfuron, cyclosulfamuron, ethoxysulfuron, flazasulfuron, flucetosulfuron, flupyr-sulfuron, foramsulfuron, halosulfuron, imazosulfuron, iodosulfu- ron, mesosulfuron, metsulfuron-methyl, nicosulfuron, oxasulfuron, primisulfuron, prosulfuron, pyrazosulfuron, rimsulfuron, sulfometuron, sulfosulfuron, thifensulfuron, triasulfuron, tribenuron, trifloxysulfuron, triflusulfuron, tritosulfuron, 1-((2-chloro-6-propyl-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)sulfonyl)-3-(4,6-dimethoxy-pyrimidin-2-yl)urea; triazines: ametryn, atrazine, cyanazine, dimethametryn, ethiozin, hexazinone, metamitron, metribuzin, prometryn, simazine, terbuthylazine, terbutryn, triaziflam; ureas: chlorotoluron, daimuron, diuron, fluometuron, isoproturon, linuron, metha-benzthiazuron,tebuthiuron; other acetolactate synthase inhibitors: bispyribac-sodium, cloransulam-methyl, diclosulam, florasulam, flucarbazone, flumetsulam, metosulam, ortho-sulfamuron, penoxsulam, propoxycarbazone, pyribambenz-propyl, pyribenzoxim, pyriftalid, pyriminobac-methyl, pyrimisulfan, pyri-thiobac, pyroxasulfone, pyroxsulam; others: amicarbazone, aminotriazole, anilofos, beflubutamid, benazolin, bencar- bazone,benfluresate, benzofenap, bentazone, benzobicyclon, bromacil, bromo- butide, butafenacil, butamifos,

cafenstrole, carfentrazone, cinidon-ethyl, chlor- thal, cinmethylin, clomazone, cumyluron, cyprosulfamide, dicamba, difenzoquat, diflufenzopyr, Drechslera monoceras, endothal, ethofumesate, etobenzanid, fen- trazamide, flumiclorac-pentyl, flumioxazin, flupoxam, flurochloridone, flurtamone, indanofan, isoxaben, isoxaflutole, lenacil, propanil, propyzamide, quinclorac, quinmerac, mesotrione, methyl arsonic acid, naptalam, oxadiargyl, oxadiazon, oxaziclomefone, pentoxazone, pinoxaden, pyraclonil, pyraflufen-ethyl, pyrasulfo- tole, pyrazoxyfen, pyrazolynate, quinoclamine, saflufenacil, sulcotrione, sulfentra- zone, terbacil, tefuryltrione, tembotrione, thiencarbazone, topramezone, 4- hydroxy-3-[2-(2-methoxy-ethoxymethyl)-6-trifluoromethyl-pyridine-3-carbonyl]- bicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-one, (3-[2-chloro-4-fluoro-5-(3-methyl-2,6-dioxo-4- trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl)-phenoxy]-pyridin-2-yloxy)-acetic acid ethyl ester, 6-amino-5-chloro-2-cyclopropyl-pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester, 6-chloro-3-(2-cyclopropyl-6-methyl-phenoxy)-pyridazin-4-ol, 4-amino-3-chloro-6-(4-chloro-phenyl)-5-fluoro-pyridine-2-carboxylic acid, 4-amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxy-phenyl)-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester, and 4-amino-3-chloro-6-(4-chloro-3-dimethylamino-2-fluoro-phenyl)- pyridine-2-carboxylic acid methyl ester.

[00240] I) insecticides - organo(thio)phosphates: acephate, azamethiphos, azinphos-methyl, chlorpyrifos, chlorpyrifos-methyl, chlorfenvinphos, diazinon, dichlorvos, dicrotophos, dimethoate, disulfoton, ethion, fenitrothion, fenthion, isoxathion, malathion, methamidophos, methidathion, methyl-parathion, mevinphos, monocrotophos, oxydemeton-methyl, paraoxon, parathion, phenthoate, phosalone, phosmet, phosphamidon, phorate, phoxim, pirimiphos-methyl, profenofos, prothiofos, sulprophos, tetra-chlorvinphos, terbufos, triazophos, trichlorfon; carbamates: alanycarb, aldicarb, bendiocarb, benfuracarb, carbaryl, carbofuran, carbosulfan, fenoxycarb, furathiocarb, methiocarb, methomyl, oxamyl, pirimicarb, propoxur, thiodicarb, triazamate; pyrethroids: allethrin, bifenthrin, cyfluthrin, cyhalothrin, cyphenothrin, cypermethrin, alpha-cypermethrin, beta-cypermethrin, zeta-cypermethrin, deltamethrin, esfenvalerate, etofenprox, fenpropathrin, fenvalerate, imiprothrin, lambda-cyhalothrin, permethrin, prallethrin, pyrethrin I and II, resmethrin, silafluofen, tau-fluvalinate, tefluthrin, tetramethrin, tralomethrin, transfluthrin, profluthrin, dimefluthrin; insect growth regulators: a) chitin synthesis inhibitors: benzoylureas: chlorfluazuron, cyramazin, diflubenzuron, flucycloxuron, flufenoxuron, hexaflumuron, lufenuron, novaluron, teflubenzuron, triflumuron; buprofezin, diofenolan, hexythiazox, etoxazole, clofentazine; b) ecdysone antagonists: halofenozide, methoxyfenozide,

tebufenozide, azadirachtin; c) juvenoids: pyriproxyfen, methoprene, fenoxycarb; d) lipid biosynthesis inhibitors: spirotetramat, spiromesifen, spirotetramat; nicotinic receptor agonists/antagonists compounds: clothianidin, dinotefuran, imidacloprid, thiamethoxam, nitenpyram, acetamiprid, thiacloprid, 1-(2-chloro-5-thiazol-5-ylmethyl)-2-nitrimino-3,5-dimethyl-[1,3,5]triazinane; GABA antagonist compounds: endosulfan, ethiprole, fipronil, vaniliprole, pyrafluprole, pyriprole, 5-amino-1-(2,6-dichloro-4-methyl-phenyl)-4-sulfenamoyl-1H-pyrazole-3-carbothioic acid amide; macrocyclic lactone insecticides: abamectin, emamectin, milbemectin, lepimectin, spinosad, spinetoram; mitochondrial electron transport inhibitor (METI) I acaricides: fenazaquin, pyridaben, tebufenpyrad, tolfenpyrad, flufenimer; METI II and III compounds: acequinocyl, fluacyprim, hydramethylnon; Uncouplers: chlorfenapyr; - oxidative phosphorylation inhibitors: cyhexatin, diafenthiuron, fenbutatin oxide, propargite; moulting disruptor compounds: cryomazine; mixed function oxidase inhibitors: piperonyl butoxide; sodium channel blockers: indoxacarb, metaflumizone; - others: benclothiaz, bifentazate, cartap, flonicamid, pyridalyl, pymetrozine, sulfur, thiocyclam, flubendiamide, chlorantraniliprole, cyazypyr (HGW86), cyenopyrafen, flupyrazofos, cyflumetofen, amidoflumet, imicyafos, bistrifluron, and pyrifluquinazon.

[00241] The present invention furthermore relates to agrochemical compositions comprising a mixture of at least one compound of formula I (component 1) and at least one further active substance useful for plant protection, e.g. selected from the groups A) to I) (component 2), in particular one further fungicide, e.g. one or more fungicide from the groups A) to F), as described above, and if desired one suitable solvent or solid carrier. Those mixtures are of particular interest, since many of them at the same application rate show higher efficiencies against harmful fungi. Furthermore, combating harmful fungi with a mixture of compounds of formula I and at least one fungicide from groups A) to F), as described above, is more efficient than combating those fungi with individual compounds of formula I or individual fungicides from groups A) to F). By applying compounds of formula I together with at least one active substance from groups A) to I) a synergistic effect can be obtained, i.e. more than simple addition of the individual effects is obtained (synergistic mixtures).

[00242] According to this invention, applying the compounds of formula I together with at least one further active substance is to be understood to denote that at least one compound of formula I and at least one further active substance occur simultaneously at the site of action (i.e.

the harmful fungi to be controlled or their habitats such as infected plants, plant propagation materials, particularly seeds, surfaces, materials or the soil as well as plants, plant propagation materials, particularly seeds, soil, surfaces, materials or rooms to be protected from fungal attack) in a fungicidally effective amount. This can be obtained by applying the compounds of formula I and at least one further active substance simultaneously, either jointly (e.g. as tank-mix) or separately, or in succession, wherein the time interval between the individual applications is selected to ensure that the active substance applied first still occurs at the site of action in a sufficient amount at the time of application of the further active substance(s). The order of application is not essential for working of the present invention.

[00243] In binary mixtures, i.e. compositions according to the invention comprising one compound I (component 1) and one further active substance (component 2), e.g. one active substance from groups A) to I), the weight ratio of component 1 and component 2 generally depends from the properties of the active substances used, usually it is in the range of from 1 :100 to 100:1 , regularly in the range of from 1 :50 to 50:1 , preferably in the range of from 1 :20 to 20:1 , more preferably in the range of from 1 :10 to 10:1 and in particular in the range of from 1 :3 to 3:1.

[00244] In ternary mixtures, i.e. compositions according to the invention comprising one compound I (component 1) and a first further active substance (component 2) and a second further active substance (component 3), e.g. two active substances from groups A) to I), the weight ratio of component 1 and component 2 depends from the properties of the active substances used, preferably it is in the range of from 1:50 to 50:1 and particularly in the range of from 1 :10 to 10:1 , and the weight ratio of component 1 and component 3 preferably is in the range of from 1:50 to 50:1 and particularly in the range of from 1:10 to 10:1.

[00245] The components can be used individually or already partially or completely mixed with one another to prepare the composition according to the invention. It is also possible for them to be packaged and used further as combination composition such as a kit of parts.

[00246] In one embodiment of the invention, the kits may include one or more, including all, components that may be used to prepare a subject agrochemical composition. E. g., kits may include one or more fungicide component(s) and/or an adjuvant component and/or an insecticide component and/or a growth regulator component and/or a herbicide. One or more of the components may already be combined together or pre-formulated. In those embodiments where

more than two components are provided in a kit, the components may already be combined together and as such are packaged in a single container such as a vial, bottle, can, pouch, bag or canister. In other embodiments, two or more components of a kit may be packaged separately, i.e., not pre-formulated. As such, kits may include one or more separate containers such as vials, cans, bottles, pouches, bags or canisters, each container containing a separate component for an agrochemical composition. In both forms, a component of the kit may be applied separately from or together with the further components or as a component of a combination composition according to the invention for preparing the composition according to the invention.

[00247] The user applies the composition according to the invention usually from a predosage device, a knapsack sprayer, a spray tank or a spray plane. Here, the agrochemical composition is made up with water and/or buffer to the desired application concentration, it being possible, if appropriate, to add further auxiliaries, and the ready-to-use spray liquor or the agrochemical composition according to the invention is thus obtained. In some embodiments, 50 to 500 liters of the ready-to-use spray liquor are applied per hectare of agricultural useful area. In some embodiments 100 to 400 liters of the ready-to-use spray liquor are applied per hectare. In some embodiments, the invention provides a kit for greenhouse application of a ready-to-use composition of the invention.

[00248] According to one embodiment, individual components of the composition according to the invention such as parts of a kit or parts of a binary or ternary mixture may be mixed by the user himself in a spray tank and further auxiliaries may be added, if appropriate (tank mix). In a further embodiment, either individual components of the composition according to the invention or partially premixed components, e.g. components comprising compounds of formula I and/or active substances from the groups A) to I), may be mixed by the user in a spray tank and further auxiliaries and additives may be added, if appropriate (tank mix).

[00249] In a further embodiment, either individual components of the composition according to the invention or partially premixed components, e.g. components comprising compounds of formula I and/or active substances from the groups A) to I), can be applied jointly (e.g. after tankmix) or consecutively.

[00250] In some embodiments the invention provides a mixture comprising a compound of formula I (component 1) and at least one active substance selected from the strobilurines of

group A) (component 2) and particularly selected from azoxystrobin, dimoxystrobin, fluoxastrobin, kresoxim-methyl, orysastrobin, picoxystrobin, pyraclostrobin and trifloxystrobin.

[00251] In some embodiments the invention provides a mixture comprising a compound of formula I (component 1) and at least one active substance selected from the carboxamides of group B) (component 2). In some embodiments, the carboxamide is selected from the group consisting of bixafen, boscalid, sedaxane, fenhexamid, metalaxyl, isopyrazam, mefenoxam, ofurace, dimethomorph, flumorph, fluopicolid (picobenzamid), zoxamide, carpropamid, mandipropamid and N-(3',4',5'-trifluorobiphenyl-2-yl)-3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamide.

[00252] In some embodiments the invention provides a mixture comprising a compound of formula I (component 1) and at least one active substance selected from the azoles of group C) (component 2). In some embodiments, the azole is selected from the group consisting of cyproconazole, difenoconazole, epoxiconazole, fluquinconazole, flusilazole, flutriafol, metconazole, myclobutanil, penconazole, propiconazole, prothioconazole, triadimefon, triadimenol, tebuconazole, tetraconazole, triticonazole, prochloraz, cyazofamid, benomyl, carbendazim and ethaboxam.

[00253] In some embodiments the invention provides a mixture comprising a compound of formula I (component 1) and at least one active substance selected from the heterocyclic compounds of group D) (component 2). In some embodiments, the heterocyclic compounds of group D) are selected from the group consisting of fluazinam, cyprodinil, fenarimol, mepanipyrim, pyrimethanil, triforine, fludioxonil, dodemorph, fenpropimorph, tridemorph, fenpropidin, iprodione, vinclozolin, famoxadone, fenamidone, probenazole, proquinazid, acibenzolar-S-methyl, captafol, folpet, fenoxanil, quinoxifen and 5-ethyl-6-octyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine-7-ylamine.

[00254] In some embodiments the invention provides a mixture comprising a compound of formula I (component 1) and at least one active substance selected from the carbamates of group E) (component 2). In some embodiments, the carbamates are selected from the group consisting of mancozeb, metiram, propineb, thiram, iprovalicarb, benthiavalicarb and propamocarb.

[00255] In some embodiments the invention provides a mixture comprising a compound of formula I (component 1) and at least one active substance selected from the fungicides given in group F) (component 2). In some embodiments, the fungicides of group F) are selected from the

group consisting of dithianon, fentin salts, such as fentin acetate, fosetyl, fosetyl-aluminium, H₃PO₃ and salts thereof, chlorthalonil, dichlofluanid, thiophanat-methyl, copper acetate, copper hydroxide, copper oxychloride, copper sulfate, sulfur, cymoxanil, metrafenone and spiroxamine.

[00256] The active substances referred to as component 2, their preparation and their activity against harmful fungi is known in the art. In some embodiments these substances are commercially available. The compounds described by IUPAC nomenclature, their preparation and their fungicidal activity are also known in the art (cf. Can. J. Plant Sci. 48(6), 587-94, 1968; EP-A 141 317; EP-A 152 031 ; EP-A 226 917; EP-A 243 970; EP-A 256 503; EP-A 428 941 ; EP-A 532 022; EP-A 1 028 125; EP-A 1 035 122; EP-A 1 201 648; EP-A 1 122 244, JP 2002316902; DE 19650197; DE 10021412; DE 102005009458; US 3,296,272; US 3,325,503; WO 98/46608; WO 99/14187; WO 99/24413; WO 99/27783; WO 00/29404; WO 00/46148; WO 00/65913; WO 01/54501 ; WO 01/56358; WO 02/22583; WO 02/40431 ; WO 03/10149; WO 03/1 1853; WO 03/14103; WO 03/16286; WO 03/53145; WO 03/61388; WO 03/66609; WO 03/74491 ; WO 04/49804; WO 04/83193; WO 05/120234; WO 05/123689; WO 05/123690; WO 05/63721 ; WO 05/87772; WO 05/87773; WO 06/15866; WO 06/87325; WO 06/87343; WO 07/82098; WO 07/90624).

[00257] The mixtures of active substances can be prepared as compositions comprising besides the active ingredients at least one inert ingredient by usual means, e.g. by the means given for the compositions of compounds of formula I.

[00258] Concerning usual ingredients of such compositions reference is made to the explanations given for the compositions containing compounds of formula I.

[00259] The mixtures of active substances according to the present invention are suitable as fungicides, as are the compounds of formula I. In some embodiments the mixtures and compositions of the present invention are useful for the protection of plants against a broad spectrum of phytopathogenic fungi. In some embodiments, the phytopathogenic fungi are from the classes of the Ascomycetes, Basidiomycetes, Deuteromycetes and Peronosporomycetes (syn. Oomycetes).

[00260] The compounds of formula I and pharmaceutically acceptable salts thereof are also suitable for treating diseases in men and animals, especially as antimycotics, for treating cancer and for treating virus infections. The term "antimycotic", as distinguished from the term

"fungicide", refers to a medicament for combating zoopathogenic or humanpathogenic fungi, i.e. for combating fungi in animals, especially in mammals (including humans) and birds.

[00261] In some embodiments, the present invention provides a medicament comprising at least one compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier.

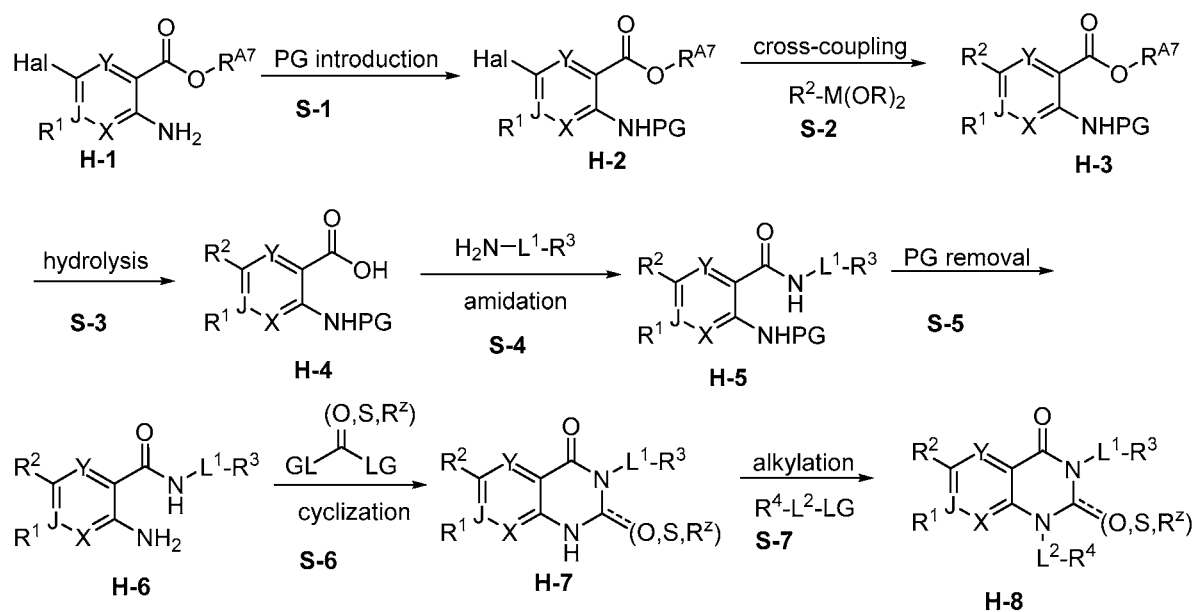
[00262] In some embodiments, the invention relates to the use of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof for preparing an antimycotic medicament; i.e. for preparing a medicament for the treatment and/or prophylaxis of infections with humanpathogenic and/or zoopathogenic fungi.

EXEMPLIFICATION

[00263] As depicted in the Examples below, in certain exemplary embodiments, compounds are prepared according to the following general procedures. It will be appreciated that, although the general methods depict the synthesis of certain compounds of the present invention, the following general methods, and other methods known to one of ordinary skill in the art, can be applied to all compounds and subclasses and species of each of these compounds, as described herein.

[00264] In certain embodiments, compounds of the present invention are generally prepared according to Scheme I set forth below:

Scheme I



[00265] In Scheme I above, each instance of LG is a leaving group, PG is a protecting group, and each of R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{A7} , L^1 , L^2 , J, X, and Y is as defined above and below and in classes and subclasses as described herein. Suitable leaving groups, LG, include but are not limited to hydroxyls, halogens and sulfonates. In certain embodiments, LG is a halogen. In certain embodiments, LG is hydroxyl. In certain embodiments, LG is chlorine. In some embodiments, PG is a hydrolytically or hydrogenolytically removable group. In some embodiments, PG is a benzyl, benzhydryl, trityl, or carbamate protecting group. In some embodiments, PG is a *tert*-butoxycarbonyl (BOC) group. In some embodiments, R^{A7} is C_1 - C_4 alkyl. In some embodiments, R^{A7} is methyl, ethyl or propyl. In some embodiments, Hal is a halogen. In some embodiments, Hal is chlorine, bromine or iodine.

[00266] In one aspect, the present invention provides methods for preparing compounds of formula **H-8** according to the steps depicted in Scheme I, above. In some embodiments, step **S-1** comprises treating an aryl amine of formula **H-1** with a reagent for the protection of the amine moiety to form compounds of formula **H-2**. In some embodiments the reagent is di-*tert*-butyl dicarbonate. In some embodiments a catalyst is added. In some embodiments the catalyst is DMAP. In some embodiments the solvent is acetonitrile.

[00267] In some embodiments, step **S-2** comprises treating a compound of formula **H-2** with a catalyst and an organometallic reagent to form a compound of formula **H-3**. In some embodiments, the catalyst is a palladium complex. In some embodiments, the organometallic reagent is an organoboron reagent. In some embodiments the reaction is performed in a solvent. In some embodiments the solvent is dioxane.

[00268] In some embodiments step **S-3** comprises contacting a compound of formula **H-3** with a reagent to convert the ester group into a carboxylic acid, thereby forming a compound of formula **H-4**. In some embodiments the deesterification reagent is a base. In some embodiments the base is lithium hydroxide. In some embodiments the reagent is an acid. In some embodiments the reaction is performed in aqueous solvent. In some embodiments tetrahydrofuran is employed as a cosolvent.

[00269] In some embodiments, at step **S-4** a carboxylic acid of formula **H-4** is reacted with an amine to form an amide of formula **H-5**. In certain embodiments, the acylation reaction is performed in the presence of an amine. In some embodiments the base is TEA. In some embodiments the reaction is performed in the presence of a coupling agent. In some

embodiments the coupling reagent HATU. In some embodiments the coupling reagent is EDC. In some embodiments the reaction is performed with both EDC and an additive. In some embodiments the additive is HOBT. In some embodiments the solvent is DMF.

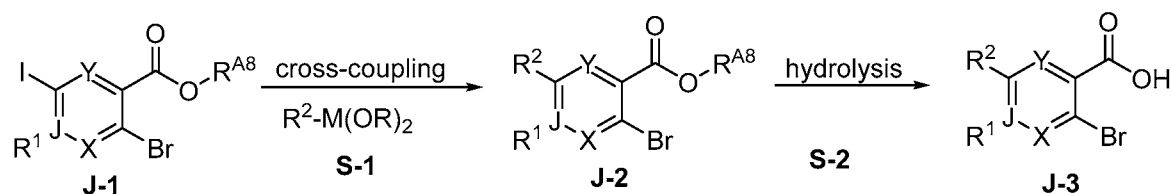
[00270] In some embodiments step **S-5** comprises treating a compound of formula **H-5** with a reagent for the removal of PG to form a compound of formula **H-6**. In some embodiments, as for example when PG is a *tert*-butoxycarbonyl group, the reagent is trifluoroacetic acid. In some embodiments when the reagent is trifluoroacetic acid the solvent is DCM. In some embodiments, where PG is a hydrogenolytically removable group such as benzyl or benzhydryl, the reagent is hydrogen and a platinum, nickel or palladium catalyst, and the solvent is an alcohol or ester solvent such as ethanol or ethyl acetate.

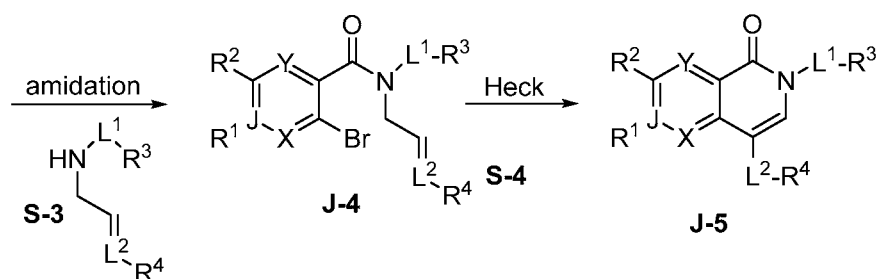
[00271] In some embodiments step **S-6** comprises treating a compound of formula **H-6** with a carbonylation or thiocarbonylation reagent to form a compound of formula **H-7**. In some embodiments the carbonylating reagent is phosgene. In some embodiments the thiocarbonylating reagent is thiophosgene. In some embodiments the solvent is DCM. In some embodiments the solvent is toluene.

[00272] In some embodiments step **S-7** comprises treating a compound of formula **H-7** with a base and an alkylating agent to form a compound of formula **H-8**. In some embodiments the base is sodium hydride. In some embodiments the alkylating agent is an alkyl halide. In some embodiments the alkylating agent is an alkyl sulfonate. In some embodiments the solvent is THF.

[00273] In certain embodiments, compounds of the present invention are generally prepared according to Scheme II set forth below:

Scheme II





[00274] In Scheme II above, each of R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{A8} , L^1 , L^2 , X and Y is as defined above and below and in classes and subclasses as described herein. In some embodiments, R^{A8} is C_1 - C_4 alkyl. In some embodiments, R^{A8} is methyl, ethyl or propyl.

[00275] In one aspect, the present invention provides methods for preparing compounds of formula **J-5** according to the steps depicted in Scheme II, above. In some embodiments, step **S-2** comprises treating a compound of formula **J-1** with a catalyst and an organometallic reagent to form a compound of formula **J-2**. In some embodiments, the catalyst is a palladium complex. In some embodiments, the organometallic reagent is an organoboron reagent ($M = B$). In some embodiments the reaction is performed in a solvent. In some embodiments the solvent is dioxane.

[00276] In some embodiments step **S-2** comprises contacting a compound of formula **J-2** with a reagent to convert the ester group into a carboxylic acid, thereby forming a compound of formula **J-3**. In some embodiments the deesterification reagent is a base. In some embodiments the base is lithium hydroxide. In some embodiments the reagent is an acid. In some embodiments the reaction is performed in aqueous solvent. In some embodiments tetrahydrofuran is employed as a cosolvent.

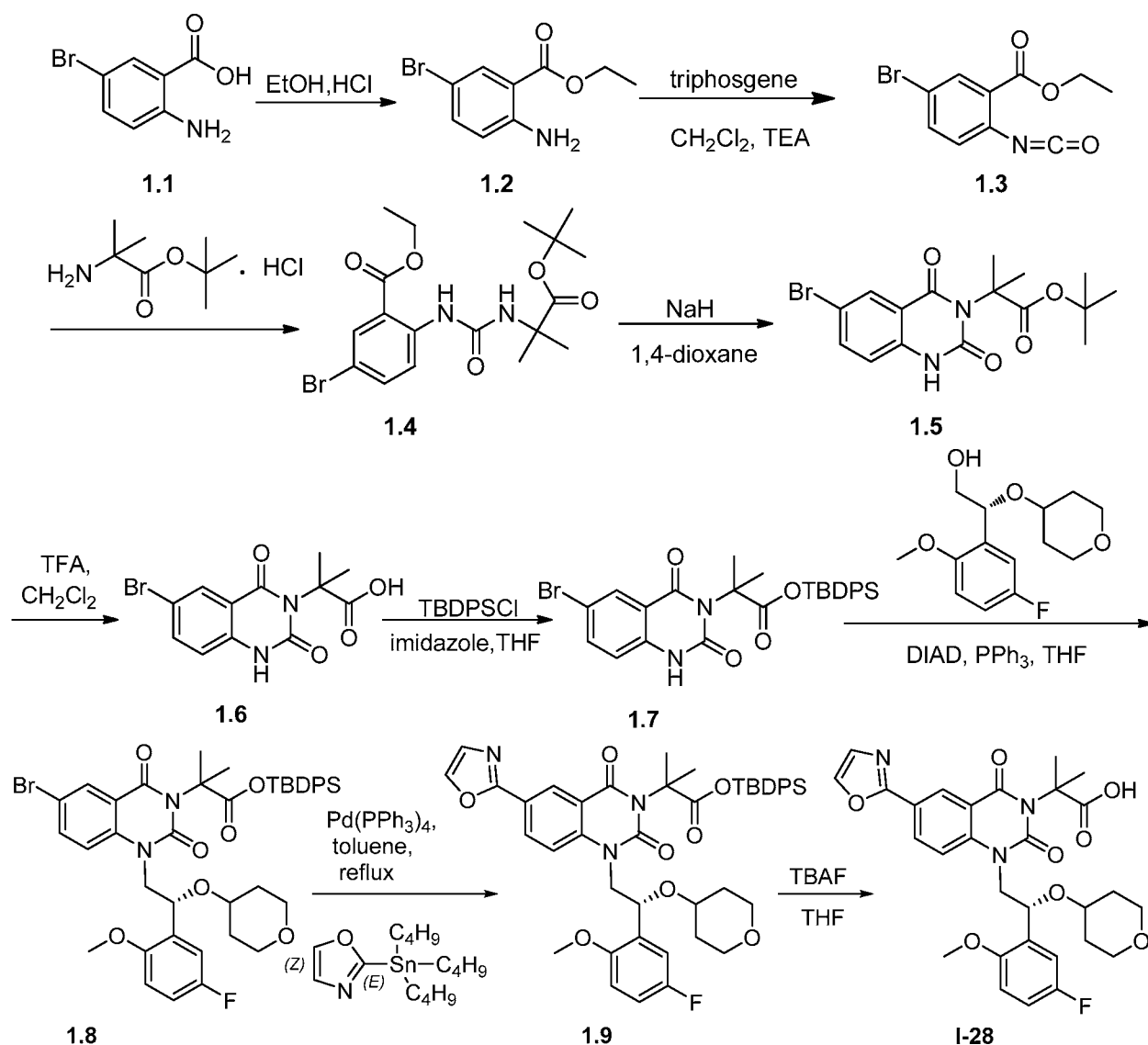
[00277] In some embodiments, at step **S-3** a carboxylic acid of formula **J-3** is reacted with an amine to form an amide of formula **J-4**. In some embodiments the amine is allylic. In certain embodiments, the acylation reaction is performed in the presence of a base. In some embodiments the base is TEA. In some embodiments the reaction is performed in the presence of a coupling agent. In some embodiments the coupling reagent is HATU. In some embodiments the coupling reagent is EDC. In some embodiments the reaction is performed with both EDC and an additive. In some embodiments the additive is HOBT. In some embodiments the solvent is DMF.

[00278] In some embodiments, step **S-4** comprises treating an amide of formula **J-4** with a catalyst and a base to form compound **J-5**. For examples, see J. T. Link Organic Reactions 2002,

60, 157, the entirety of which is incorporated herein by reference. In some embodiments the catalyst is a palladium complex. In some embodiments the base is TEA. In some embodiments the reaction is performed in the presence of an additive. In some embodiments the additive is tetrabutylammonium chloride. In some embodiments the reaction is performed in the presence of a solvent. In some embodiments the solvent is DMF.

[00279] Carbonyl-containing compounds of formulas H-8 and J-5 are converted to their corresponding thiocarbonyl compounds by treatment with Lawesson's Reagent.

[00280] **Example 1. Synthesis of compound (R)-2-(1-(2-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)ethyl)-6-(oxazol-2-yl)-2,4-dioxo-1,2-dihydro-quinazolin-3(4H)-yl)-2-methylpropanoic acid, I-28.**



[00281] **Synthesis of compound 1.2.** Into a 100-mL 3-necked round-bottom flask, were placed compound **1.1** (5 g, 23.14 mmol, 1.00 equiv) and ethanol (100 mL). Hydrogen chloride gas was introduced and resulting solution was refluxed overnight. The reaction was then quenched by the addition of saturated sodium bicarbonate and solvents were removed under vacuum. Crude was purified using flash column chromatography to provide 2.5 g (44%) of compound **1.2** as a **yellow** solid.

[00282] **Synthesis of compound 1.3.** Into a 100-mL 3-necked round-bottom flask, was introduced compound **1.2** (2.5 g, 10.24 mmol, 1.00 equiv), dichloromethane (50 mL) and triphosgene (1 g). This was followed by the addition of Et₃N (3.1 g, 30.64 mmol, 2.99 equiv) dropwise with stirring at 0°C. The resulting solution was stirred for 1 h at 0°C. The resulting solution of compound **1.3** was used directly in the next step.

[00283] **Synthesis of compound 1.4.** A 100-mL 3-necked round-bottom flask was charged with solution of compound **1.3** and tert-butyl-2-amino-2-methylpropanoate hydrochloride (2 g, 10.22 mmol, 1.00 equiv). Reaction was stirred for 4 h at room temperature. The reaction was then quenched by the addition of 50 mL of NH₄Cl (aq.) and extracted with 2x50 mL of dichloromethane. Organic layers were combined and concentrated under vacuum. the crude was purified using flash column chromatography to furnish 4 g (91%) of compound **1.4** as a white solid.

[00284] **Synthesis of compound 1.5.** Into a 100-mL 3-necked round-bottom flask, were placed compound **1.4** (3.9 g, 9.08 mmol, 1.00 equiv), 1, 4-dioxane (50 mL) and sodium hydride (1 g, 25.0 mmol, 2.75 equiv, 60%). Reaction was stirred for 3 h at 110°C in an oil bath and then quenched by the addition of 100 mL of NH₄Cl (aq). Resulting solution was extracted with 2x100 mL of ethylacetate, organic layers were combined and concentrated under vacuum. Obtained crude was purified using flash column chromatography to furnish 3 g (86%) of compound **1.5** as a white solid.

[00285] **Synthesis of compound 1.6.** Into a 100-mL round-bottom flask, was placed compound **1.5** (3 g, 7.83 mmol, 1.00 equiv), dichloromethane (15 mL) and trifluoroacetic acid (3 mL) and resulting solution was stirred overnight at room temperature. Upon reaction completion mixture was concentrated under vacuum. to furnish 2.3 g (90%) of compound **1.6** as a white solid.

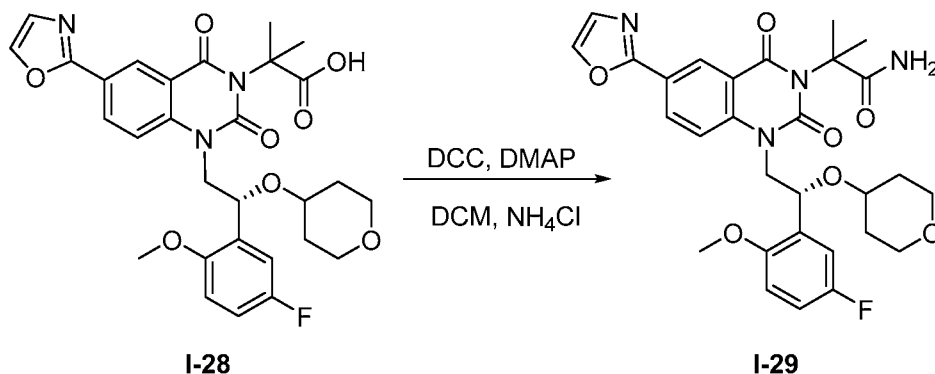
[00286] **Synthesis of compound 1.7.** Into a 100-mL 3-necked round-bottom flask, were introduced compound **1.6** (2.3 g, 7.03 mmol, 1.00 equiv), THF (50 ml), imidazole(0.72 g, 10.5 mmol, 1.50 equiv) and TBDPSCl (2.9 g, 10.5 mmol, 1.50 equiv). Resulting solution was stirred for 4 h at room temperature. Solids were filtered out and mixture was concentrated under vacuum. Crude was purified using flash column chromatography to furnish 2.7 g (68%) of compound **1.7** as a white solid.

[00287] **Synthesis of compound 1.8.** Into a 100-mL 3-necked round-bottom flask, were placed compound **1.7** (2.8 g, 4.95 mmol, 1.00 equiv), THF (60 mL), (2R)-2-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-2-(oxan-4-yloxy)ethan-1-ol (2 g, 7.40 mmol, 1.49 equiv), DIAD (1.5 g, 7.42 mmol, 1.50 equiv) and PPh₃ (1.94 g, 7.40 mmol, 1.49 equiv). Reaction was stirred overnight at room temperature. Upon reaction completion, solvents were removed under reduced pressure and resulting crude was purified via flash column chromatography to furnish 4 g of **1.8** as a white solid.

[00288] **Synthesis of compound 1.9.** A 100-mL round-bottom flask, was charged with 2-(tributylstannyl)-1,3-oxazole (2.56 g, 7.15 mmol, 1.50 equiv), toluene (50 mL), Pd(PPh₃)₄ (500 mg, 0.43 mmol, 0.09 equiv) and compound **1.8** (3.9 g, 4.77 mmol, 1.00 equiv). Reaction was stirred overnight at 110 °C and resulting mixture was concentrated under vacuum. Crude was purified via flash column chromatography to provide 700 mg (18%) of compound **1.9** as a white solid.

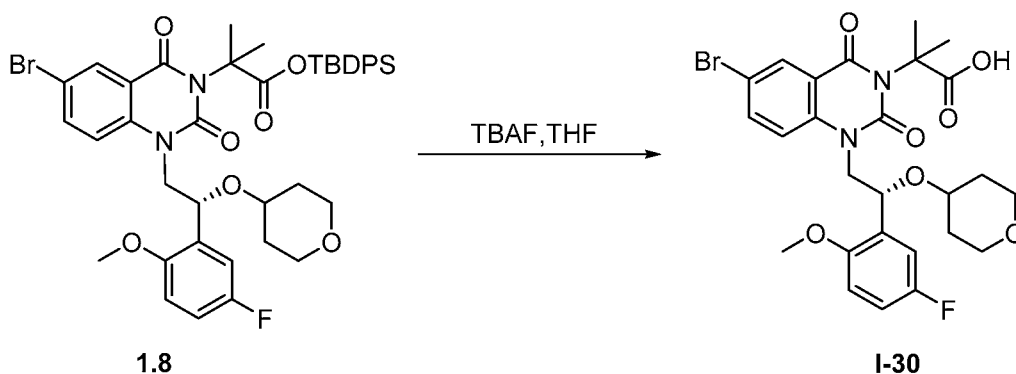
[00289] **Synthesis of compound I-28.** Into a 50-mL round-bottom flask, was placed compound **1.9** (700 mg, 0.87 mmol, 1.00 equiv), THF (10 mL) and TBAF (700 mg, 2.68 mmol, 3.08 equiv). The resulting solution was stirred overnight at room temperature. Upon completion solvents were removed under vacuum and resulting crude was purified using flash column chromatography to furnish 0.3 g (61%) of (R)-2-(1-(2-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)ethyl)-6-(oxazol-2-yl)-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-methylpropanoic acid, **I-28** as a white solid. LCMS (ES, *m/z*): 568 [M+H]⁺; ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ1.13-1.33(m, 2H), 1.54-1.72(m, 8H), δ3.15-3.31(m, 2H), δ3.42-3.50(m, 1H), δ3.53-3.75(m,2H), δ3.85(s, 3H), δ4.11-4.49(m, 2H), δ5.15(m, 1H),δ6.93-7.18(m, 2H), δ7.30-7.36(m, 1H), δ7.42(s, 1H), δ7.70-7.73(m, 1H), δ8.15-8.37(m, 2H), δ8.48(s, 1H).

[00290] **Example 2. Synthesis of (R)-2-(1-(2-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)ethyl)-6-(oxazol-2-yl)-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-methylpropanamide, I-29.**



A 8-mL vial, was charged with compound **I-28** (150 mg, 0.26 mmol, 1.00 equiv), DCC (108 mg, 0.52 mmol, 1.98 equiv), 4-dimethylaminopyridine (65 mg, 0.53 mmol, 2.01 equiv), dichloromethane (3 mL) and NH_4Cl (28 mg, 0.52 mmol, 1.98 equiv.). Reaction was stirred overnight at 50 °C in an oil bath. The resulting mixture was concentrated under vacuum and crude was purified via flash column chromatography to provide 61.5 mg (R)-2-(1-(2-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)ethyl)-6-(oxazol-2-yl)-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-methylpropanamide, **I-29**, as a white solid. LCMS (ES, m/z): 589 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; ^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.11-1.14(m, 1H), δ 1.28-1.31(m, 1H), 1.54-1.69(m, 8H), δ 3.16-3.29(m, 2H), δ 3.46-3.47(m, 1H), δ 3.46-3.68(m, 2H), δ 3.71(s, 3H), δ 4.11-4.21(m, 1H), δ 4.23-4.41(m, 1H), δ 5.14-5.15(m, 1H), δ 6.71-6.81(brs, 1H), δ 6.82-6.91(m, 1H), δ 6.93-7.25(m, 2H), δ 7.30-7.41(m, 1H), δ 7.42(s, 1H), δ 7.66-7.69(m, 1H), δ 8.22-8.25(m, 2H), δ 8.46(s, 1H).

[00291] **Example 3. Synthesis of (R)-2-(6-bromo-1-(2-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)ethyl)-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-methylpropanoic acid, I-30.**



[00292] A 25-mL round-bottom flask was charged with compound **1.8** (100 mg, 0.12 mmol, 1.00 equiv), THF (5 mL) and TBAF (100 mg, 0.38 mmol, 3.13 equiv). The resulting solution was stirred overnight at room temperature. Upon completion reaction was quenched by the addition of 10 mL of water and extracted with 2x10 mL of ethyl acetate. Organic layers combined and solvents under vacuum. The crude was purified by preparative HPLC to provide 64 mg (90%) of (R)-2-(6-bromo-1-(2-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)ethyl)-2,4-dioxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)-2-methylpropanoic acid, **I-3**, as a white solid. LCMS (ES, m/z): 579 $[M+H]^+$ 601 $[M+Na]^+$; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 1.11-1.32(m, 2H), 1.54-1.69(m, 8H), δ 3.12-3.32(m, 3H), δ 3.43-3.56(m, 2H), δ 3.74(s, 3H), δ 4.05-4.42(m, 2H), δ 5.09-5.13(m, 1H), δ 6.94-6.98(m, 1H), δ 7.07-7.14(m, 1H), δ 7.24-7.28(m, 1H), δ 7.53-7.56(m, 1H), δ 7.92-7.95(m, 1H), δ 8.02(s, 1H).

[00293] Additional compounds of formula **I** were prepared in a manner substantially similar to that described above.

[00294] In certain embodiments, compounds of the present invention are assayed as inhibitors of ACC using methods known in the art including those contained in Harwood et al. Isozyme-nonselective *N*-Substituted Bipiperidylcarboxamide Acetyl-CoA Carboxylase Inhibitors Reduce Tissue Malonyl-CoA Concentrations, Inhibit Fatty Acid Synthesis, and Increase Fatty Acid Oxidation in Cultured Cells and in Experimental Animals, J. Biol. Chem., 2003, vol. 278, 37099-37111. In some embodiments the assays used are selected from an *in vitro* ACC enzyme inhibition assays, *in vitro* cell culture assays, and *in vivo* efficacy assays in animals. In some embodiments, assay results for compounds of the present invention are compared to results obtained for known inhibitors of ACC or related enzymes. In some embodiments, the ACC inhibitor used for comparison is CP-640186 or soraphen A.

[00295] Compounds of the present invention are evaluated in an *in vitro* ACC inhibition assay as described by Harwood, et al, 2003, the entirety of which is incorporated herein by reference.

Example 4

***In Vitro* Acetyl-CoA Carboxylase (ACC) Inhibition Assay**

[00296] An exemplary procedure for the *in vitro* ACC inhibition assay, which can be used to determine the inhibitory action of compounds of the invention toward either ACC1 or ACC2, follows. The ADP-Glo™ Kinase Assay kit from Promega is used. The ADP-Glo™ Kinase Assay is a luminescent ADP detection assay to measure enzymatic activity by quantifying the amount of ADP produced during an enzyme reaction. The assay is performed in two steps; first, after the enzyme reaction, an equal volume of ADP-Glo™ Reagent is added to terminate the reaction and deplete the remaining ATP. Second, the Kinase Detection Reagent is added to simultaneously convert ADP to ATP and allow the newly synthesized ATP to be measured using a luciferase/luciferin reaction. Luminescence can be correlated to ADP concentrations by using an ATP-to-ADP conversion curve. The detailed procedure is as follows. 50 µL of the compound being tested (600 µM in DMSO) is added to a 384-well dilution plate. The compound is diluted 1:3 in succession in DMSO for each row for 11 wells. .5 µL ACC2 working solution is added to 384-well white Optiplate assay plate. 0.5 µL diluted compound solution in each column from step 2 is added to the assay plate, each row containing 2 replicates. For the last 2 rows, add 0.5 µL negative control (DMSO) in one row and 0.5 µL positive control (compound I-97) in the other. The plates are incubated at room temperature for 15 minutes. 5 µL substrate working solution is added to each well to initiate reaction. Final ACC2 reaction concentrations consist of: 5 nM ACC2, 20 µM ATP, 20 µM acetyl-CoA, 12 mM NaHCO₃, 0.01% Brij35, 2 mM DTT, 5% DMSO, test compound concentrations: 30 µM, 10 µM, 3.33 µM, 1.11 µM, 0.37 µM, 0.123 µM, 0.0411 µM, 0.0137 µM, 0.00457 µM, 0.00152 µM, and 0.00051 µM. Plates are incubated at room temperature for 60 minutes. 10 µL ADP glo reagent is added. Plates are incubated at room temperature for 40 minutes. 20 µL kinase detection reagent is added. Plates are incubated at room temperature for 40 minutes, then read on a Perkin Elmer EnVision 2104 plate reader for luminescence as Relative Light Units (RLU).

[00297] Data for each concentration, as well as the positive and negative controls are averaged, and the standard deviation calculated. Percent inhibition is calculated by the formula: $100 \times (\text{average negative control} - \text{compound}) / (\text{average negative control} - \text{average positive})$

control). The IC₅₀ for each compound is calculated by fitting the data with a non-linear regression equation: $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope}))}$, where X is the log of compound concentration and Y is percent inhibition.

[00298] In some embodiments, compounds have an IC₅₀ of 5-20 μM. In some embodiments, compounds have an IC₅₀ ≤ 5 μM. In some embodiments, compounds have an IC₅₀ ≤ 1 μM. In some embodiments, compounds have an IC₅₀ ≤ 0.1 μM. In some embodiments, compounds have an IC₅₀ ≤ 0.01 μM. In some embodiments, compounds have an IC₅₀ ≤ 0.001 μM.

[00299] The results of the *in vitro* ACC2 inhibition assay are set forth in **Table 2**. The compound numbers correspond to the compound numbers in **Table 1**. Compounds having an activity designated as “AAA” provided an IC₅₀ ≤ 0.1 μM; compounds having an activity designated as “AA” provided an IC₅₀ ≤ 1 μM; compounds having an activity designated as “A” provided an IC₅₀ ≤ 5 μM; compounds having an activity designated as “B” provided an IC₅₀ of 5-20 μM; compounds having an activity designated as “C” provided an IC₅₀ of 20-50 μM; and compounds having an activity designated as “D” provided an IC₅₀ ≥ 50 μM.

Table 2. Results of *in vitro* ACC2 inhibition assay

Compound	ACC2 IC ₅₀
I-28	C
I-29	C
I-30	C

Example 5

Thermal Shift Assay

[00300] Compounds of the present invention are evaluated in a thermal shift assay using methods substantially similar to those described by Vedadi *et al.* “Chemical screening methods to identify ligands that promote protein stability, protein crystallization, and structure determination.” PNAS (2006) vol. 103, 43, 15835-15840, the entirety of which is incorporated herein by reference.

[00301] The thermal shift assay tests the ability of compounds of the invention to bind effectively to and elicit a conformational change on the protein resulting in its allosteric inhibition mechanism.

Example 6

[¹⁴C] Acetate Incorporation Assay

[00302] Compounds of the present invention are evaluated in a [¹⁴C] Acetate Incorporation Assay. An exemplary procedure for the assay, which measures the incorporation of isotopically labeled acetate into fatty acids, follows. HepG2 cells are maintained in T-75 flasks containing DMEM supplemented with 2mM l-glutamine, penicillin G (100 units/ml), streptomycin 100µg/ml with 10% FBS and incubated in a humidified incubator with 5% CO₂ at 37°C. Cells are fed every 2-3 days. On Day 1, cells are seeded in 24 well plates at a density of 1.2 X 10⁵ cells/ml/well with the growth medium. On Day 3 the medium is replaced with fresh medium containing 10% FBS. On Day 4 the medium is replaced with 0.5 ml of fresh medium containing test compound (in DMSO; final [DMSO] is 0.5 %) and the cells are incubated at 37°C for 1 hour. To one copy of plate, 4 µl of [2-¹⁴C] acetate (56mCi/mmol; 1 mCi/ml; PerkinElmer) is added and the cells are incubated at 37°C, 5% CO₂ for 5 hrs. To a second copy of plate, 4 µl of cold acetate are added and the cells are incubated at 37°C, 5% CO₂ for 5 hrs. This plate is used for protein concentration measurement. Medium is removed and placed in a 15 ml centrifuge tube (BD, Falcon/352096). Cells are rinsed with 1ml PBS, then aspirated, and the rinse and aspiration steps are repeated. 0.5ml of 0.1N NaOH are added to each well and let sit at RT to dissolve cell monolayer. The remaining cell suspension is pooled with medium. For the protein determination plate, an aliquot is removed for protein determination (25 µl). 1.0 ml of EtOH and 0.17 ml 50% KOH are added to tubes containing medium and cell suspensions. Cells are incubated at 90°C for 1 hr, then cooled to room temperature. 5 ml petroleum ether is added per tube, shaken vigorously, centrifuged at 1000 rpm for 5 min, and 500 µL of the petroleum ether layer is transferred to tubes for Microbeta reading, then 2 ml Aquasol-2 are added to each tube, the tubes are shaken and counted with a Microbeta Liquid Scintillation Counter (Perkin Elmer).

[00303] The remaining petroleum ether layer is discarded and the aqueous phase reserved for fatty acid extractions. The aqueous phase is acidified with 1 ml of concentrated HCl, checking pH of one or two extracts to make sure pH is below 1. 5 ml of petroleum ether is added per tube, shaken vigorously, centrifuged at 1000 rpm for 5 min, and 4 ml of the petroleum ether layer is transferred to a new glass tube (10*18 mm). 5 ml of petroleum ether is added per tube, shaken vigorously, centrifuged at 1000 rpm for 5 min, and 5 ml of the petroleum ether layer is transferred to the glass tube, and the extraction repeated again. The petroleum ether extracts are

pooled and evaporated to dryness overnight. On Day 5 the residue from the petroleum ether fractions is resuspended in 120 uL of chloroform-hexane (1:1) containing 200 ug of linoleic acid as a carrier. 5 uL of this is spotted onto silica gel sheets, and the plates developed using heptane-diethyl ether-acetic acid (90:30:1) as eluent. The fatty acid band is visualized with iodine vapor and the corresponding bands are cut out into scintillation vials. 2 ml of Aquasol-2 is added to each vial, and the vials are shaken and counted on a scintillation counter.

[00304] The [^{14}C] Acetate Incorporation Assay illustrates the ability of compounds of the invention to inhibit incorporation of isotopically labeled acetate into fatty acids. In some embodiments, the inhibition occurs with an IC_{50} of less than 100 nM.

Example 7

Anti-Fungal Activity Assay

[00305] Compounds of the present invention are evaluated in an Anti-Fungal Activity Assay. An exemplary procedure for the assay, which measures the susceptibility of various *Candida* species to anti-fungal compounds, follows. Compounds to be tested (including fluconazole and amphotericin B) are dissolved in DMSO to obtain a solution having a concentration of 1 mg/mL. These stock solutions are sterile filtered using a 0.22 um nylon syringe filter, then diluted in sterile water to achieve a final concentration of 128 ug/mL.

[00306] All species are grown from frozen stock by directly plating on to freshly prepared Sabouraud Dextrose agar (BD, Difco) and incubated overnight in ambient air at 35°C for 24h. A direct suspension is prepared in RPMI 1640 + MOPS (Lonza, Biowhittaker) by taking individual colonies from the overnight cultures using sterile swabs soaked in sterile saline. The concentration of the suspension is determined using pre-determined standard curves. These suspensions are then diluted down to 5×10^3 CFU/mL to achieve a final concentration of 2.5×10^3 CFU/mL once added to the microtiter plate as per CLSI guidelines (M27-A3, Vol.28 No.14).

[00307] Broth microtiter MIC challenge plates are prepared following CLSI guidelines (M27-A3, Vol. 28 No. 14). The original CLSI guidelines focused on reading *Candida* MICs after 48h of incubation. As reading after only 24h offers a clear advantage of patient care, QC limits are being established for all drugs at 24h. That being said there are no known interpretive breakpoints for amphotericin B at 24h and the current fluconazole interpretive breakpoints are based on a 48h reading. The MIC breakpoints for the test compounds are recorded at 48h, and

for the soraphen control the 24h time-point is added. All MIC determinations are achieved by visually comparing the growth found in the antibiotic challenged wells to that of the growth control. The first well found in the dilution scheme that shows no growth (or complete inhibition) is recorded as the MIC.

[00308] In some embodiments, the Anti-Fungal Activity Assay illustrates that compounds of the invention have anti-fungal activity MICs in the low ug/mL range.

Example 8

Cancer Cell Viability Assay

[00309] Compounds of the invention are also assayed in a Cancer Cell Viability Assay as described by Beckers et al. "Chemical Inhibition of Acetyl-CoA Carboxylase Induces Growth Arrest and Cytotoxicity Selectively in Cancer Cells" Cancer Res. (2007) 67, 8180-8187. An exemplary procedure for the assay, which measures the percentage of cancer cells surviving following administration of inhibitor compounds, follows.

[00310] LNCaP (prostate cancer cell line) cells plated at 4×10^5 per 6 cm dish are incubated at 37°C, and the following day they are treated with increasing concentrations of inhibitor compounds and incubated. Viable cells and the percentage of dead cells are counted and calculated every day for 5 days from day 0, using trypan blue staining.

[00311] In some embodiments, the Cancer Cell Viability Assay shows the ability of compounds of the invention to completely inhibit cell population growth at a concentration of 5 uM.

Example 9

In vivo Fatty Acid Synthesis Study

[00312] Compounds of the present invention are also assayed in an *In Vivo* Fatty Acid Synthesis Study as described by Harwood *et al.* "Isozyme-nonselective N-Substituted Bipiperidylcarboxamide Acetyl-CoA Carboxylase Inhibitors Reduce Tissue Malonyl-CoA Concentrations, Inhibit Fatty Acid Synthesis, and Increase Fatty Acid Oxidation in Cultured Cells and in Experimental Animals" Journal of Biological Chemistry (2008) 278, 37099-37111. An exemplary procedure for the assay, which measures the amount of radioactive [C^{14}]-acetate incorporated into rat liver tissue, follows.

[00313] Animals given food and water *ad libitum* are treated orally at a volume of 1.0 mL/200g body weight (rat) with either an aqueous solution containing 0.5% methylcellulose (vehicle), or an aqueous solution containing 0.5% methylcellulose plus test compound. One to four hours after compound administration, animals receive an intraperitoneal injection of 0.5 mL of [C^{14}]-acetate (64 uCi/mL; 56 uCi/mL). One hour after radiolabeled acetate administration, animals are sacrificed by CO₂ asphyxiation and two 0.75 g liver pieces are removed and saponified at 70 degrees C for 120 minutes in 1.5 mL of 2.5M NaOH. After saponification, 2.5 mL of absolute ethanol are added to each sample and the solutions are mixed and allowed to stand overnight. Petroleum ether (4.8 mL) is then added to each sample, and the mixtures are first shaken vigorously for 2 minutes and then centrifuged at 1000 x g in a benchtop Sorvall for 5 minutes. The resultant petroleum ether layers, which contain non-saponifiable lipids, are removed and discarded. The remaining aqueous layer is acidified to pH < 2 by the addition of 12M HCl and extracted two times with 4.8 mL of petroleum ether. The pooled organic fractions are transferred to liquid scintillation vials, dried under nitrogen, dissolved in 7 mL of Aquasol liquid scintillation fluid, and assessed for radioactivity using a Beckman 6500 liquid scintillation counter. Results are recorded as disintegrations per minute (DPM) per milligram of tissue.

[00314] In some embodiments, the *In Vivo* Fatty Acid Synthesis Study shows that the ED₅₀ of compounds of the invention is less than 0.3 mg/Kg body weight.

Example 10

Respiratory Quotient Measurement Assay

[00315] Compounds of the present invention are also assayed in a Respiratory Quotient Measurement Assay, as described by Harwood *et al.* "Isozyme-nonselective N-Substituted Bipiperidylcarboxamide Acetyl-CoA Carboxylase Inhibitors Reduce Tissue Malonyl-CoA Concentrations, Inhibit Fatty Acid Synthesis, and Increase Fatty Acid Oxidation in Cultured Cells and in Experimental Animals" Journal of Biological Chemistry (2008) 278, 37099-37111. An exemplary procedure for the assay, which measures the ratio of carbon dioxide production to oxygen consumption in rats, follows.

[00316] Male Sprague-Dawley rats (350–400 g) housed under standard laboratory conditions, either fed chow, fasted, or fasted and refed a diet high in sucrose for 2 days prior to experimentation are removed from their home cages, weighed, and placed into sealed chambers

(43 " 43 " 10 cm) of the calorimeter (one rat per chamber). The chambers are placed in activity monitors. The calorimeter is calibrated before each use, air flow rate is adjusted to 1.6 liters/min, and the system settling and sampling times are set to 60 and 15 s, respectively. Base-line oxygen consumption, CO₂ production, and ambulatory activity are measured every 10 min for up to 3 h before treatment. After collecting base-line data, the chambers are opened and rats are given a 1.0-ml oral bolus of either an aqueous 0.5% methylcellulose solution (vehicle control) or an aqueous 0.5% methylcellulose solution containing test compound and then returned to the Oxymax chambers. Measurements are made every 30 min for an additional 3–6 h after dose. Fed vehicle controls are used to assess effects produced by vehicle administration and by drift in the RQ measurement during the course of the experimentation (if any). Overnight-fasted, vehicle-treated controls are used to determine maximal potential RQ reduction. Results are plotted as their absolute RQ value ($\pm$ SEM) over time.

[00317] In some embodiments, the *In Vivo* Fatty Acid Synthesis Study shows that compounds of the invention decrease RQ to approximately 80-90% of its baseline value, and show dose-dependent decreases in RQ.

Example 11

Propidium Iodide Cell Death Assay

[00318] Compounds of the present invention are also assayed in a propidium iodide (PI) cell death assay, based on the procedure described by van Engeland *et al.* "A novel assay to measure loss of plasma membrane asymmetry during apoptosis of adherent cells in culture" Cytometry (1996) 24 (2), 131-139. An exemplary procedure for the assay, which measures the number of intact mitotic cells following drug application follows.

[00319] Hepatocellular carcinoma cells (such as HepG2 or Hep3B) are seeded in a 24-well plate at a density of 1.106/ml in 0.5 ml of culture medium, and incubated for 3 hours to allow time for cells to adhere. Cells are treated with experimental compounds, 1 uM doxorubicin (1,2) or vehicle (DMSO) control for 120 hours after treatment. a) First remove culture supernatant into 2mL polypropylene tube and place on ice; b) Wash wells with 0.5mL PBS, transferring the wash volume to the 2mL tube containing culture supernatant (floating cells). Keep cells on ice. Harvest by adding into the wells 200uL of accutase for 5 min. Inactivate with 300uL media. Pipette up and down to mix and transfer trypsinized cells from the well into the 2mL tube with the floating cells (total volume: 1.5mL). Keep cells on ice. Spin cells 0.6 rcf for 10 min at 4

degrees. Aspirate medium. Resuspend in 500uL of Media by vortexing in pulses for about 15s. Keep cells on ice.

[00320] For cell counting: add 20uL of cells to a plate after vortexing in pulses for 15s. Keep plate on ice. Then add 20uL trypan blue right before counting. Count cells with TC10 biorad cell counter. Spin cells 0.6 rcf for 10 min at 4 degrees. Aspirate the medium carefully. Resuspend in 500uL of annexin binding buffer 1X by vortexing. Transfer the cell suspension in a 5 ml FACS tube then add 5ul of Propidium Iodide. Gently mix the cells and incubate for 15 min at RT in the dark.

[00321] For the flow cytometric analysis, unstained/untreated samples are used at each time point as negative control, and doxorubicin treated samples are used at each time point as a positive control. A FACScan flow cytometer is used, and FL2-A histograms are analyzed with FlowJo software.

Example 12

Diet Induced Obesity Studies

[00322] Compounds of the present invention are also assayed in high fat diet induced obesity (DIO) studies. A representative protocol for the assay follows.

[00323] The compounds of the present invention are readily adapted to clinical use as anti-obesity agents, insulin sensitizing agents, hyperinsulinemia-reversing agents, and hepatic steatosis-reversing agents. Such activity is determined by assessing the amount of test compound that reduces body weight and percentage body fat, reduces plasma insulin levels, blunts the rise and/or accelerates the reduction in plasma insulin and glucose levels in response to an oral glucose challenge, and reduces hepatic lipid content relative to a control vehicle without test compound in mammals. Sprague Dawley rats are fed either chow, a diet high in sucrose (for example AIN76A rodent diet; Research diets Inc. Cat #10001) or a diet high in fat (for example Research diets Inc. Cat #12451), for from 3-8 weeks prior to and during test compound administration.

[00324] The anti-obesity, insulin sensitizing, hyperinsulinemia-reversing, and hepatic steatosis-reversing potential of compounds of the present invention are demonstrated by evaluating modifications to a variety of parameters of lipid and carbohydrate metabolism using methods based on standard procedures known to those skilled in the art. For example, after a 3-8 week period of ad libitum feeding of either a chow, high-fat, or high-sucrose diet, animals that

continue to receive the diet are treated for 1-8 weeks with test compound administered either by oral gavage in water or saline or water or saline containing 0.5% methylcellulose using a Q.D., B.I.D, or T.I.D. dosing regimen. At various times during study and at sacrifice (by CO₂ asphyxiation), blood is collected either from the tail vein of an unanesthetized rat or from the vena cava of animals at sacrifice into heparin or EDTA containing tubes for centrifugal separation to prepare plasma. Plasma levels of parameters of lipid and carbohydrate metabolism known by those skilled in the art to be altered coincident with anti-obesity, insulin sensitizing, hyperinsulinemia-reversing, and hepatic steatosis-reversing actions, including but not limited to cholesterol and triglycerides, glucose, insulin, leptin, adiponectin, ketone bodies, free fatty acids, and glycerol, are measured using methods known to those skilled in the art.

[00325] The anti-obesity potential of compounds of the present invention can also be demonstrated by evaluating their potential to produce a reduction in body weight, a reduction in percentage body fat (measured by for example dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA) analysis), and a reduction in plasma leptin levels. The anti-obesity and hepatic steatosis-reversing potential of compounds of the present invention can also be demonstrated by evaluating their potential to reduce the concentration of triglycerides in the liver, using extraction and quantitation procedures known to those skilled in the art. The insulin sensitizing and hyperinsulinemia-reversing potential of compounds of the present invention can also be demonstrated by evaluating their potential to blunt the rise and/or accelerate the reduction in plasma insulin and glucose levels in response to an oral glucose challenge, using procedures known to those skilled in the art.

[00326] The anti-obesity, insulin sensitizing, hyperinsulinemia-reversing, and hepatic steatosis-reversing potential of compounds of the present invention are assayed by administering compounds of the invention once daily by oral gavage in 0.5% methylcellulose in saline at doses of 0, 3, 10, and 30 mg/kg to Sprague Dawley rats that have been consuming a high-fat diet for 4 weeks prior to initiation of dosing and continue to consume the same high-fat diet throughout the 2-weeks of test compound administration. In some embodiments compounds of the invention produce a dose-dependent reduction in total body weight relative to vehicle-treated control animals with no concomitant reduction in food consumption. The degree of body weight reduction paralleled plasma drug levels is measured at the end of the study. Plasma leptin levels, which are known to be an indicator of whole-body fat mass and which are increased by

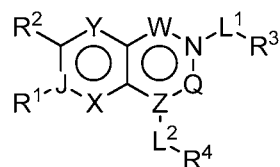
administration of the high-fat diet, are reduced by compounds of the invention. The plasma leptin levels for animals receiving the standard chow diet (lean controls) are also evaluated to determine the extent of parameter normalization produced by compounds of the invention. Plasma insulin levels, which are increased by a high-fat diet, are reduced to near lean control levels by compounds of the invention, with no concomitant reduction in plasma glucose levels, indicating an improvement in insulin sensitivity after treatment. Hepatic triglycerides, which are elevated by a high-fat diet, are reduced in a dose-dependent manner after administration of compounds of the invention, and in some embodiments are normalized to lean control levels by the highest dose evaluated. In some embodiments, treatment with compounds of the invention does not increase either liver weight or the markers of liver function, ALT and AST.

[00327] While we have described a number of embodiments of this invention, it is apparent that our basic examples may be altered to provide other embodiments that utilize the compounds and methods of this invention. Therefore, it will be appreciated that the scope of this invention is to be defined by the appended claims rather than by the specific embodiments that have been represented by way of example.

CLAIMS

We claim:

1. A compound of formula I:



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

W is $-C(R^Z)-$, $-C(O)-$, or $-C(S)-$;

Q is $-C(R^Z)-$, $-C(O)-$, or $-C(S)-$;

J is C or N; provided that when J is N, R^1 is absent;

X is CH or N;

Y is CH or N;

Z is C or N;

R^1 is hydrogen or C_{1-4} aliphatic, optionally substituted with one or more halogens, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2RN(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-C(O)OR$, $-S(O)R$, or $-SO_2R$;

R^2 is halogen, $-R$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$, $-B(OR)_2$, $-SO_2R$ or Hy, where Hy is selected from 4-8 membered saturated or partially unsaturated monocyclic heterocyclic ring having 1-2 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, a 5-6 membered monocyclic heteroaromatic ring having 1-4 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, or an 8-10 membered bicyclic heteroaromatic ring having 1-5 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur; or

R^1 and R^2 are taken together to form an optionally substituted 4-7 membered partially unsaturated carbocyclo-, or heterocyclo-, benzo-, or 5-6 membered heteroaryl- fused ring;

each R is independently hydrogen, deuterium, or an optionally substituted group selected from C_{1-6} aliphatic, a 3-8 membered saturated or partially unsaturated monocyclic carbocyclic

ring, phenyl, an 8-10 membered bicyclic aromatic carbocyclic ring; a 4-8 membered saturated or partially unsaturated monocyclic heterocyclic ring having 1-2 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, a 5-6 membered monocyclic heteroaromatic ring having 1-4 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, or an 8-10 membered bicyclic heteroaromatic ring having 1-5 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur;

L^1 is a covalent bond or a 1-6 membered straight or branched bivalent hydrocarbon chain optionally substituted with R^5 and $R^{5'}$;

L^2 is a covalent bond or a 1-6 membered straight or branched bivalent hydrocarbon chain optionally substituted with R^7 and $R^{7'}$;

R^3 is hydrogen, halogen, -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -C(O)N(R)S(O)₂R, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, -SO₂R, -B(OR)₂, or an optionally substituted ring selected from phenyl or 5-6 membered heteroaryl having 1-4 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur;

R^4 is hydrogen or a ring selected from a 3-8 membered monocyclic saturated or partially unsaturated carbocyclic ring, a 4-8 membered monocyclic saturated or partially unsaturated heterocyclic ring having 1-2 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, phenyl, an 8-10 membered bicyclic aryl ring, a 5-6 membered monocyclic heteroaryl ring having 1-4 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, or an 8-10 membered bicyclic heteroaryl ring having 1-4 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur; wherein said ring is optionally substituted with n instances of R^8 ;

each of R^5 and $R^{5'}$ is independently -R, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, or -SO₂R; or R^5 and $R^{5'}$ are taken together to form a cyclopropylenyl, cyclobutylenyl, or oxetanyl group;

each of R^7 and $R^{7'}$ is independently, -R, -OR⁶, -SR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -N(R)SO₂R, -SO₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, -SO₂R, or -B(OR)₂; or R^7 and $R^{7'}$ are taken together to form a 3-8 membered saturated or partially unsaturated monocyclic carbocyclic ring, or a 4-8 membered

saturated or partially unsaturated monocyclic heterocyclic ring having 1-2 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur;

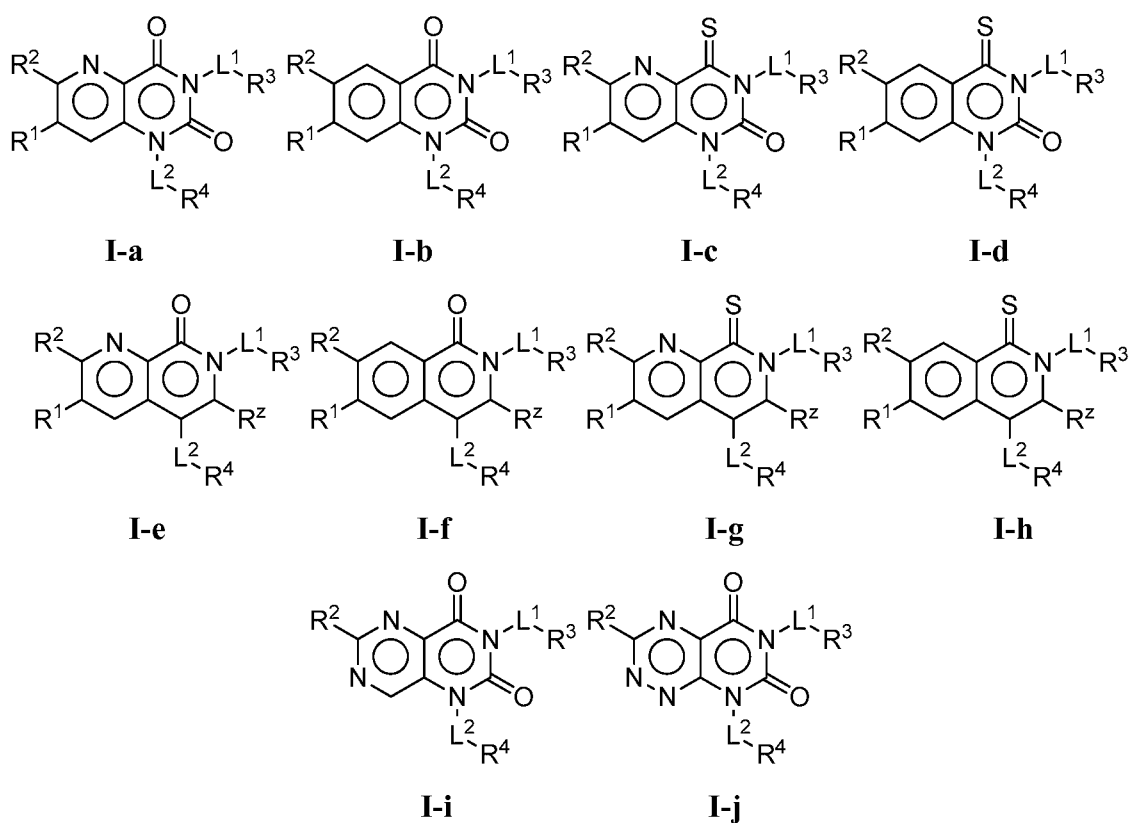
R^6 is -R, -C(O)N(R)₂, or -C(O)R;

each R^8 is independently selected from halogen, -R, -OR, -SR, -N(R)₂ or deuterium;

each R^z is independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, C₁-C₃ alkyl, and -CN; and

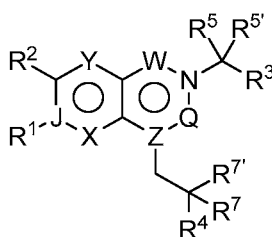
n is 0-5.

2. The compound of claim 1, wherein the compound is selected from formulas **I-a**, **I-b**, **I-c**, **I-d**, **I-e**, **I-f**, **I-g**, **I-h**, **I-i**, and **I-j**:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

3. The compound of claim 1 of formula **II**:



II

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. A composition comprising a compound according to claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier, adjuvant, or vehicle.
5. A method of inhibiting ACC in a patient in need thereof, comprising administering to said patient the composition according to claim 4.
6. A method of inhibiting ACC in a biological sample, comprising contacting the biological sample with the compound according to claim 1.
7. A method for treating a metabolic disorder in a patient in need thereof, comprising administering to said patient the composition according to claim 4.
8. The method according to claim 7, wherein the metabolic disorder is obesity.
9. The method according to claim 7, wherein the metabolic disorder is dyslipidemia or hyperlipidemia.
10. The method according to claim 8, wherein the obesity is a symptom of Prader-Willi syndrome, Bardet-Biedl syndrome, Cohen syndrome or MOMO syndrome.
11. The method according to claim 8, wherein the obesity is a side effect of the administration of another medication, including but not limited to insulin, sulfonylureas, thiazolidinediones, antipsychotics, antidepressants, steroids, anticonvulsants (including phenytoin and valproate), pizotifen, or hormonal contraceptives.

12. A method of treating a cancer or other proliferative disorder in a patient in need thereof, comprising administering to said patient the composition according to claim 4.
13. A method of treating a fungal, parasitic, or bacterial infection in a patient in need thereof, comprising administering to said patient the composition according to claim 4.
14. A method of inhibiting ACC in a plant, comprising contacting the plant with the compound according to claim 1.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 14/37370

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A61K 31/517; A61K 31/4375 (2014.01)

USPC - 514/266.3; 514/300; 514/258.1; 514/266.31; 514/312

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

USPC: 514/266.3; 514/300

IPC: A61K 31/517; A61K 31/4375 (2014.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

USPC: 514/258.1; 514/266.31; 514/312

CPC: C07D 239/96; C07D 471/04

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

PATBASE:Full-text = AU BE BR CA CH CN DE DK EP ES FI FR GB IN JP KR SE TH TW US WO

Google: Scholar/patents:ACC acetyl carboxylase inhibitors obesity dyslipidemia cancer bicyclic pyrimidine dione cohen syndrome benzyl [3,2-d]pyrimidinedione plant parasite bacterial fungal bicyclic

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2012/0010247 A1 (KAMATA et al.) 12 January 2012 (12.01.2012) para [0043];[0044]; [0573];[2526], Example 31; [3104];[3114]	1-14
Y	US 2008/0287465 A1 (TUMEY et al.) 20 November 2008 (20.11.2008) para [0007];[0008];[0278]	1-14
Y	US 2011/0244059 A1 (JIN) 06 October 2011 (06.10.2011) para [0013]-[0014]	10-11
Y	US 2010/0113473 A1 (PLAYER et al.) 06 May 2010 (06.05.2010) para [0033]	13
Y	US 2006/0039943 A1 (APPLEBAUM et al.) 23 February 2006 (23.02.2006) para [0016];[0018]	14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 August 2014 (10.08.2014)

Date of mailing of the international search report

29 AUG 2014

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

Nimbus Apollo, Inc.

located at

**25 First Street, Suite 404 Cambridge, MA
02141, United States of America**

declares that it hereby grants to

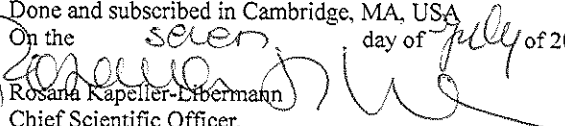
**ÁLVARO CORREA-ORDÓÑEZ and/or
RICARDO METKE MENDEZ and/or JUAN PABLO
CONCHA-DELGADO**

of the firm Baker & McKenzie S.A.S. members of Baker & McKenzie, domiciled at Av. 82 No. 10-62, 6th floor, of Bogotá D.C., Colombia, full and sufficient power of attorney to pursue before the competent authorities the following matters:

Trademark registrations and renewals; deposit and registration of commercial names and commercial ensigns; registration and renewal of domain names; Prosecution and obtainment of patents, utility models, industrial designs, integrated circuits layout-designs and vegetal varieties; records of mergers, changes of name, assignments, changes of domicile and address; security interests; liens and other acts that affect or limit the mentioned industrial property rights; filing and prosecution of oppositions; recordal of license of use agreements; filing and prosecution of cancellation actions, annulment actions, annulment and reinstatement of right action, and all judicial actions available for the prosecution of proceedings related to intellectual property matters, unfair competition, and protection of consumers.

to which end it empowers them to file requests, petitions and lawsuits, appeals and objections, pay taxes, receive, including faculties to enter into settlement agreements, conciliations and transactions, abandon applications and renounce rights and, in general, to take all the actions before the competent authorities in order to duly protect our intellectual property. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the Company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the marks and other intellectual property rights, and to do everything that may be required before administrative or judicial officers of any class to comply this power, giving them likewise faculty to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in Cambridge, MA, USA
On the seven day of July of 2014


Rosaria Kapeller-Libermann
Chief Scientific Officer,
Nimbus Apollo, Inc.
6174173v1

PODER

La abajo firmada,

Nimbus Apollo, Inc.

domiciliada en

**25 First Street, Suite 404 Cambridge, MA
02141, Estados Unidos of América**

declara por el presente que otorga a

**ÁLVARO CORREA-ORDÓÑEZ y/o RICARDO METKE
MÉNDEZ y/o JUAN PABLO CONCHA-DELGADO**

de la firma Baker & McKenzie S.A.S., miembros de Baker & McKenzie, domiciliada en la Av. 82 No. 10-62 Piso 6 en Bogotá D.C., Colombia, poder especial amplio y suficiente, para adelantar ante las autoridades competentes los siguientes asuntos:

Registro y renovación de marcas; depósito y registro de nombres comerciales y enseñas comerciales; registro y renovación de nombres de dominio; trámite y obtención de solicitudes de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, esquemas de trazado de circuitos integrados y variedades vegetales; inscripción de fusiones, cambios de nombre, trasposos, cambios de domicilio y de dirección; inscripción de contratos de prenda, embargos y otros actos que afecten o limiten los mencionados derechos de propiedad industrial; presentación y tramitación de oposiciones; inscripción de licencias de uso; presentación y tramitación de acciones de cancelación; acciones de nulidad, acciones de nulidad y restablecimiento del derecho y demás acciones judiciales, relacionadas con procesos de propiedad industrial, competencia desleal y protección al consumidor.

a cuyo efecto los faculta para presentar solicitudes, peticiones y demandas, interponer recursos, reclamos, pagar impuestos y tasas, recibir, transigir y desistir, incluyendo facultades para entrar en acuerdos amigables, conciliaciones y transacciones, abandonar solicitudes y renunciar a derechos, y en general, a dar ante las autoridades competentes todos los pasos necesarios para la debida protección de nuestra propiedad industrial. Asimismo se concede a los expresados mandatarios poder suficiente para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de marcas y otros derechos de propiedad industrial se presentaren y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden para el cumplimiento de este mandato, dándoles igualmente facultad para sustituir el presente poder y en caso necesario, revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en Cambridge, MA, Estados Unidos
A los _____ días del mes de _____

de 2014

RESUMEN

La presente invención proporciona compuestos útiles como inhibidores de Acetil CoA Carboxilasa (ACC), composiciones de los mismos y uso de dichos compuestos.

MEMORIA DESCRIPTIVA

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La obesidad representa una crisis de salud de proporciones épicas. El enorme problema que significa la obesidad para la salud, medido en años de vida de calidad inferior que se pierden por adulto, ha superado al del tabaquismo y se ha convertido en la causa de muerte más seria, sin embargo prevenible. En los Estados Unidos, aproximadamente el 34% de los adultos sufren de obesidad, por encima del 31% de 1999 y aproximadamente el 15% en los años de 1960 a 1980. La obesidad incrementa la tasa de mortalidad de cualquier otra causa, tanto para los hombres como para las mujeres de todas las edades y de todos los grupos raciales y étnicos. La obesidad también está a la cabeza de la estigmatización y discriminación social, lo cual disminuye dramáticamente la calidad de vida. Las enfermedades crónicas que son consecuencia de la obesidad le cuestan a la economía estadounidense más de 150 mil millones de dólares en cuentas médicas relacionadas con los problemas de peso cada año. Por otra parte, aproximadamente la mitad de la población obesa y el 25% de la población general sufren de síndrome metabólico, una condición asociada a la obesidad abdominal, la hipertensión, el aumento de los triglicéridos en plasma, la disminución del colesterol HDL (lipoproteína de alta densidad) y la resistencia a la insulina, todo lo cual aumenta el riesgo de padecer diabetes tipo 2 (T2DM), accidente cerebrovascular y enfermedad cardíaca coronaria. [Harwood, *Expert Opin. Ther. Targets* 9: 267, 2005].

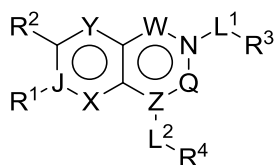
La dieta y el ejercicio, incluso acompañados de la farmacoterapia actual, no garantizan la pérdida de peso sostenible que se necesita para lograr un beneficio de salud a largo plazo. En la actualidad, solo unos pocos fármacos antiobesidad están aprobados en los Estados Unidos, el inhibidor de la absorción de grasas orlistat

(Xenical[®]), el antagonista de 5-HT_{2C} lorcaserina (Belviq[®]) y la terapia combinada fentermina/topiramato (Qsymia[®]). Lamentablemente, su escasa efectividad y los desagradables efectos secundarios gastrointestinales limitan el uso del orlistat. La cirugía puede ser eficaz, pero está limitada a aquellos pacientes que presentan índices de masa corporal (BMI, por sus siglas en inglés) extremadamente elevados y el bajo rendimiento general de la cirugía limita el impacto de esta modalidad a aproximadamente 200.000 pacientes por año. La mayor parte de los fármacos para tratar la obesidad que se encuentran en desarrollo clínico están diseñados para reducir la ingesta de calorías a través de la acción central en el SNC (p. ej., anoréxicos y agentes para la saciedad). Sin embargo, la FDA (Administración Federal de Fármacos) ha adoptado una posición desfavorable contra los agentes de acción en el SNC, por su escasa eficacia y los perfiles de efectos secundarios potenciales observados.

La continuidad y el incremento del problema de la obesidad y la actual falta de fármacos seguros y eficaces para tratarla ponen de relieve la abrumadora necesidad de contar con nuevos fármacos para tratar esta afección y sus causas subyacentes.

SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

Se acaba de descubrir que los compuestos de esta invención, y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son eficaces como inhibidores de la Acetil-CoA carboxilasa (ACC). Tales compuestos tienen la fórmula general I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde cada variable es como se define y describe en la presente.

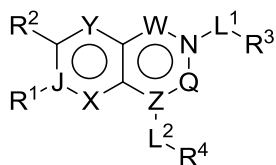
Los compuestos de la presente invención, y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles para tratar una variedad de enfermedades, trastornos o afecciones, asociados a la regulación de la producción u oxidación de los ácidos grasos. Tales enfermedades, trastornos o afecciones incluyen las que se describen en la presente.

Los compuestos provistos por esta invención también son útiles para realizar estudios sobre las enzimas ACC en fenómenos biológicos y patológicos; las vías de transducción de señales intracelulares que ocurren en los tejidos lipogénicos; y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de ACC u otros reguladores de los niveles de ácidos grasos *in vitro* o *in vivo*.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE DETERMINADAS FORMAS DE REALIZACIÓN

1. Descripción general de los compuestos de la invención:

En determinadas formas de realización, la presente invención proporciona inhibidores de ACC. En algunas formas de realización, tales compuestos incluyen aquellos de fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

W es -C(R^z)-, -C(O)- o -C(S)-;

Q es $-C(R^Z)-$, $-C(O)-$ o $-C(S)-$;

J es C o N; con la condición de que cuando J es N, R^1 está ausente;

X es CH o N;

Y es CH o N;

Z es C o N;

R^1 es hidrógeno o alifático C_{1-4} , opcionalmente sustituido con uno o varios halógenos, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2RN(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-C(O)OR$, $-S(O)R$ o $-SO_2R$;

R^2 es halógeno, $-R$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$, $-(B(OR)_2)$, $-SO_2R$ o Hy, donde Hy se selecciona de anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4–8 miembros que tiene 1–2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5–6 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8–10 miembros que tiene 1–5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; o

R^1 y R^2 se toman juntos para formar un anillo fusionado a carbociclo parcialmente insaturado de 4–7 miembros, o heterociclo, benzo, o heteroarilo de 5–6 miembros, opcionalmente sustituido;

cada R es independientemente hidrógeno, deuterio, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3–8 miembros, fenilo, un anillo carbocíclico bicíclico aromático de 8–10 miembros; un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4–8 miembros que tiene 1–2 heteroátomos

seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5–6 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8–10 miembros que tiene 1–5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

L^1 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente recta o ramificada de 1–6 miembros opcionalmente sustituida con R^5 y R^5 ;

L^2 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente recta o ramificada de 1–6 miembros opcionalmente sustituida con R^7 y R^7 ;

R^3 es hidrógeno, halógeno, $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)RN(R)_2$, $-C(O)N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-B(OR)_2$, o un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo o heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^4 es hidrógeno o un anillo seleccionado de un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3–8 miembros, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4–8 miembros que tiene 1–2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, fenilo, un anillo de arilo bicíclico de 8–10 miembros, un anillo de heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo de heteroarilo bicíclico de 8–10 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con n apariciones de R^8 ;

cada uno de R^5 y $R^{5'}$ es independientemente $-R$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$ o $-SO_2R$; o R^5 y $R^{5'}$ se toman juntos para formar un grupo ciclopropilenilo, ciclobutilenilo u oxetanilo;

cada uno de R^7 y $R^{7'}$ es, independientemente, $-R$, $-OR^6$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, o $-B(OR)_2$; o R^7 y $R^{7'}$ se toman juntos para formar un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3–8 miembros, o un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4–8 miembros que tiene 1–2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^6 es $-R$, $-C(O)N(R)_2$ o $-C(O)R$;

cada R^8 es seleccionado independientemente de halógeno, $-R$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$ o deuterio;

cada R^Z es seleccionado independientemente a partir del grupo compuesto por hidrógeno, halógeno, C_1 – C_3 alquilo, y $-CN$; y

n es 0–5.

2. Compuestos y Definiciones:

Los compuestos de esta invención incluyen aquellos que se acaban de describir en líneas generales y que están ilustrados con más detalle por las clases, subclases y especies que se revelan en la presente. De acuerdo con su empleo en este contexto, se aplicarán las siguientes definiciones, excepto que se indique otra cosa. A los fines de esta invención, los elementos químicos están identificados de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75^a Ed. Adicionalmente, los principios generales de la

química orgánica están descriptos en “Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 y “March’s Advanced Organic Chemistry”, 5.^a Ed., Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001, la totalidad de cuyos contenidos se incorporan al presente documento en calidad de referencia.

El término “alifático” o “grupo alifático”, de acuerdo con su empleo en este contexto, se refiere a una cadena de hidrocarburo de cadena recta (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o no sustituida, que está completamente saturada o que contiene una o varias unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o hidrocarburo bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o varias unidades de insaturación, pero que no es aromático (también denominado, en la presente, “carbociclo”, “cicloalifático” o “cicloalquilo”), que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. Si no se especifica otra cosa, los grupos alifáticos contienen 1–6 átomos de carbono alifáticos. En algunas formas de realización, los grupos alifáticos contienen 1–5 átomos de carbono alifáticos. En otras formas de realización, los grupos alifáticos contienen 1–4 átomos de carbono alifáticos. Aun en otras formas de realización, los grupos alifáticos contienen 1–3 átomos de carbono alifáticos y en otras formas de realización adicionales, los grupos alifáticos contienen 1–2 átomos de carbono alifáticos. En algunas formas de realización, “cicloalifático” (o “carbociclo” o “cicloalquilo”) se refiere a un hidrocarburo monocíclico C_3-C_6 que está completamente saturado o que contiene una o varias unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, sin constituir limitaciones, grupos alquilo, alquenilo, alquinilo lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos, y sus híbridos tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueni)alquilo o (cicloalquil)alquenilo.

El término “alquilo inferior” se refiere a un grupo de alquilo C_{1-4} recto o ramificado. Ejemplos de grupos de alquilo inferior son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y *terc*-butilo.

El término “haloalquilo inferior” se refiere a un grupo de alquilo C_{1-4} recto o ramificado que está sustituido con uno o varios átomos de halógeno.

El término “heteroátomo” se refiere a uno o varios de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (incluida cualquiera de las formas oxidadas del nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de todo nitrógeno básico, o un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2*H*-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR^+ (como en pirrolidinilo N-sustituido)).

El término “insaturado”, de acuerdo con su empleo en este contexto, se refiere a que un resto tiene una o varias unidades de insaturación.

De acuerdo con su empleo en este contexto, el término “cadena de hidrocarburo C_{1-8} (o C_{1-6}) bivalente, saturada o insaturada, recta o ramificada” se refiere a cadenas de alquilenos, alquilenos y alquilenos bivalentes que son rectas o ramificadas tal cual se define en la presente.

El término “alquilenos” se refiere a un grupo de alquilo bivalente. Una “cadena de alquilenos” es un grupo de polimetileno, es decir $-(CH_2)_n-$, en donde n es un número entero positivo, preferiblemente de 1 a 6, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2, o de 2 a 3. Una cadena de alquilenos sustituida es un grupo de polimetileno en el cual hay uno o varios átomos de hidrógeno del metileno reemplazados con un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los que se describen más abajo para un grupo alifático sustituido.

El término “alquilenos” se refiere a un grupo alquilenilo bivalente. Una cadena de alquilenos sustituida es un grupo de polimetileno que contiene por lo menos un doble enlace en donde uno o varios átomos de hidrógeno están reemplazados con

un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los que se describen más abajo para un grupo alifático sustituido.

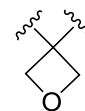
De acuerdo con su empleo en este contexto, el término “ciclopropilenilo” se refiere a un grupo de ciclopropilo bivalente de la siguiente estructura:



De acuerdo con su empleo en este contexto, el término “ciclobutilenilo” se refiere a un grupo de ciclobutilo bivalente de la siguiente estructura:



De acuerdo con su empleo en este contexto, el término “oxetanilo” se refiere a un grupo de oxetanilo bivalente de la siguiente estructura:



El término “halógeno” se refiere a F, Cl, Br o I.

El término “arilo” utilizado por sí solo o como parte de un resto mayor, como en “aralquilo”, “aralcoxi” o “ariloxialquilo”, se refiere a sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos que tienen un total de cinco a catorce elementos anulares, en donde por lo menos un anillo del sistema es aromático y en donde cada anillo del sistema contiene 3 a 7 elementos anulares. El término “arilo” puede ser empleado de manera indistinta con el término “anillo de arilo”.

El término “arilo” utilizado por sí solo o como parte de un resto mayor, como en “aralquilo”, “aralcoxi” o “ariloxialquilo”, se refiere a sistemas de anillos monocíclicos y bicíclicos que tienen un total de cinco a diez elementos anulares, en donde por lo menos un anillo del sistema es aromático y en donde cada anillo del sistema contiene tres a siete elementos anulares. El término “arilo” puede ser empleado de manera indistinta con el término “anillo de arilo”. En determinadas formas de realización de la presente invención, “arilo” se refiere a un sistema de anillos aromáticos que incluye, sin limitaciones, fenilo, bifenilo, naftilo, antracilo y lo similar, que puede portar uno o varios sustituyentes. También está incluido en el alcance del

término “arilo”, tal como se emplea en este contexto, un grupo en el cual un anillo aromático está fusionado a uno o varios anillos no aromáticos, tales como indanilo, ftalimidilo, naftimidilo, fenantridinilo o tetrahidronaftilo, y lo similar.

Los términos “heteroarilo” y “heteroar–”, utilizados por sí solos o como parte de un resto mayor, p. ej., “heteroaralquilo” o “heteroaralcoxi”, se refieren a grupos que tienen 5 a 10 átomos anulares, preferiblemente 5, 6 o 9 átomos anulares; que tienen 6, 10 o 14 π electrones compartidos en un ordenamiento cíclico; y que tienen, además de átomos de carbono, de uno a cinco heteroátomos. El término “heteroátomo” se refiere a nitrógeno, oxígeno o azufre, e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre, y cualquier forma cuaternizada de un nitrógeno básico. Los grupos de heteroarilo incluyen, sin limitación, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizinilo, purinilo, naftiridinilo y pteridinilo. Los términos “heteroarilo” y “heteroar–”, de acuerdo con su empleo en este contexto, además incluyen grupos en los que un anillo heteroaromático está fusionado a uno o varios anillos de arilo, cicloalifático o heterocíclico, donde el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático. Ejemplos no limitativos incluyen indolilo, isoindolilo, benztienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benztiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4*H*-quinolizinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo y pirido[2,3-*b*]-1,4-oxazin-3(4*H*)-ona. Un grupo de heteroarilo puede ser mono- o bicíclico. El término “heteroarilo” puede ser empleado de manera indistinta con los términos “anillo de heteroarilo”, “grupo de heteroarilo” o “heteroaromático”, donde cualquiera de estos términos incluye anillos que están opcionalmente sustituidos. El término “heteroaralquilo” se refiere a un grupo de

alquilo sustituido por un heteroarilo, en donde las porciones alquilo y heteroarilo están, en forma independiente, opcionalmente sustituidas.

De acuerdo con su empleo en este contexto, los términos “heterociclo”, “heterociclilo”, “radical heterocíclico” y “anillo heterocíclico” son utilizados indistintamente y se refieren a un resto heterocíclico monocíclico de 5–7 miembros o bicíclico de 7–10 miembros estable, que está saturado o parcialmente insaturado, y que tiene, además de átomos de carbono, uno o varios, preferiblemente uno a cuatro, heteroátomos, como ya se definió. Cuando se usa referido a un átomo anular de un heterociclo, el término “nitrógeno” incluye un nitrógeno sustituido. A manera de ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene 0–3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4-dihidro-2*H*-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o ⁺NR (como en pirrolidinilo *N*-sustituido).

Un anillo heterocíclico puede estar ligado a su grupo pendiente en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulta en una estructura estable y cualquiera de los átomos anulares puede estar opcionalmente sustituido. Ejemplos de tales radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, sin limitación, tetrahydrofurano, tetrahydrothiopheno, pyrrolidinilo, piperidinilo, pyrrolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo y quinuclidinilo. Los términos “heterociclo”, “heterociclilo”, “anillo de heterociclilo”, “grupo heterocíclico”, “resto heterocíclico” y “radical heterocíclico” son utilizados indistintamente en la presente, y además incluyen grupos en los que un anillo de heterociclilo está fusionado a uno o varios anillos de arilo, heteroarilo o cicloalifático, tales como indolinilo, 3*H*-indolilo, cromanilo, fenantridinilo o tetrahydroquinolinilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo de heterociclilo. Un grupo de

heterociclilo puede ser mono- o bicíclico. El término “heterociclilalquilo” se refiere a un grupo de alquilo sustituido por un heterociclilo, en donde las porciones alquilo y heterociclilo están, en forma independiente, opcionalmente sustituidas.

De acuerdo con su empleo en este contexto, el término “parcialmente insaturado” se refiere a un resto en un anillo, que incluye por lo menos un enlace doble o triple. El término “parcialmente insaturado” pretende abarcar anillos que tienen múltiples sitios de insaturación, pero no pretende incluir restos arilo o heteroarilo, como se define en la presente.

Como se ha descrito en la presente, los compuestos de la invención pueden contener restos “opcionalmente sustituidos”. En general, el término “sustituido”, vaya precedido del término “opcionalmente” o no, se refiere a que uno o varios hidrógenos del resto designado están reemplazados con un sustituyente adecuado. Excepto que se indique otra cosa, un grupo “opcionalmente sustituido” puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura determinada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo específico, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes consideradas por esta invención son preferiblemente aquellas que son producto de la formación de compuestos estables o químicamente viables. El término “estable”, de acuerdo con su empleo en este contexto, se refiere a compuestos que no se modifican de manera sustancial cuando son expuestos a condiciones que permiten su producción, detección y, en determinadas formas de realización, su recuperación, purificación y uso para uno o varios de los propósitos que se revelan en la presente.

Sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible, de un grupo “opcionalmente sustituido”, son independientemente halógeno; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-$

$(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{Ph}$, que puede estar sustituido con R° ; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$,
 que puede estar sustituido con R° ; $-\text{CH}=\text{CHPh}$, que puede estar sustituido con R° ; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ -piridilo, que puede estar sustituido con R° ; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{N}_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OSiR}^\circ_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{P}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(\text{alquileo } \text{C}_{1-4} \text{ recto o ramificado})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; o $-(\text{alquileo } \text{C}_{1-4} \text{ recto o ramificado})\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$, en donde cada R° puede estar sustituido como se define más adelante y es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} , $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, $-\text{CH}_2$ -(anillo de heteroarilo de 5–6 miembros), o un anillo de 5–6 miembros, saturado, parcialmente insaturado o de arilo, que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o, a pesar de la definición ya dada, dos apariciones independientes de R° , tomadas junto con su(s) átomo(s) interviniente(s), forman un anillo mono- o bicíclico de 3–12 miembros, saturado, parcialmente insaturado o de arilo, que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, que puede estar sustituido como se define más adelante.

Sustituyentes monovalentes adecuados en R° (o el anillo formado al tomar dos apariciones independientes de R° junto con sus átomos intervinientes) son independientemente halógeno, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^\bullet$, $-(\text{haloR}^\bullet)$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OR}^\bullet$,

$-(CH_2)_{0-2}CH(OR^{\bullet})_2$; $-O(haloR^{\bullet})$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}SR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}NR^{\bullet}_2$, $-NO_2$, $-SiR^{\bullet}_3$, $-OSiR^{\bullet}_3$, $-C(O)SR^{\bullet}$, $-(alquileo\ C_{1-4}\ recto\ o\ ramificado)C(O)OR^{\bullet}$, o $-SSR^{\bullet}$ en donde cada $R^{\bullet}$ está no sustituido o, cuando está precedido por “halo”, está sustituido solamente con uno o varios halógenos y se selecciona independientemente de alifático C_{1-4} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo saturado, parcialmente insaturado, de 5–6 elementos, o de arilo, que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de R° incluyen $=O$ y $=S$.

Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un grupo “opcionalmente sustituido” incluyen los siguientes: $=O$, $=S$, $=NNR^*_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$, o $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, en donde cada aparición independiente de R^* se selecciona de hidrógeno, alifático C_{1-6} que puede estar sustituido como se define más adelante, o un anillo no sustituido de 5–6-miembros, saturado, parcialmente insaturado, o de arilo, que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados que están unidos a carbonos vecinos sustituibles de un grupo “opcionalmente sustituido” incluyen: $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$, en donde cada aparición independiente de R^* se selecciona de hidrógeno, alifático C_{1-6} que puede estar sustituido como se define más adelante, o un anillo no sustituido de 5–6-miembros, saturado, parcialmente insaturado, o de arilo, que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R^* incluyen halógeno, $-R^{\bullet}$, $-(haloR^{\bullet})$, $-OH$, $-OR^{\bullet}$, $-O(haloR^{\bullet})$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^{\bullet}$, $-NH_2$, $-NHR^{\bullet}$, $-$

$\text{NR}^\bullet_2$, o $-\text{NO}_2$, en donde cada $\text{R}^\bullet$ está no sustituido o, cuando está precedido de “halo”, está sustituido solamente con uno o varios halógenos, y es independientemente alifático C_{1-4} , $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, o un anillo de 5–6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o de arilo que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un grupo “opcionalmente sustituido” incluyen $-\text{R}^\dagger$, $-\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\dagger_2$ o $-\text{N}(\text{R}^\dagger)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$; en donde cada $\text{R}^\dagger$ es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} que puede estar sustituido como se define más adelante, $-\text{OPh}$ no sustituido, o un anillo no sustituido, de 5–6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o de arilo, que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o bien, a pesar de la definición ya dada, dos apariciones independientes de $\text{R}^\dagger$, tomadas junto con su(s) átomo(s) interviniente(s), forman un anillo mono– o bicíclico no sustituido, de 3–12 miembros, saturado, parcialmente insaturado, o de arilo, que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de $\text{R}^\dagger$ son independientemente halógeno, $-\text{R}^\bullet$, $-(\text{haloR}^\bullet)$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^\bullet$, $-\text{O}(\text{haloR}^\bullet)$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^\bullet$, $-\text{NR}^\bullet_2$ o $-\text{NO}_2$, en donde cada $\text{R}^\bullet$ está no sustituido o, cuando está precedido por “halo”, está sustituido solamente con uno o varios halógenos, y es independientemente alifático C_{1-4} , $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, o un anillo de 5–6 miembros, saturado, parcialmente insaturado, o de arilo, que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

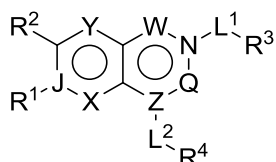
De acuerdo con su empleo en este contexto, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que, dentro del alcance del criterio médico fundamentado, son adecuadas para usar en contacto con los tejidos de los seres humanos y de los animales inferiores, sin que haya toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y lo similar, de carácter impropio, y que se correspondan con una relación de costo/beneficio razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge et al., describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1–19, que se incorpora a la presente a título de referencia. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las que derivan de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Ejemplos de sales de adición de ácidos, no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, son las sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico, o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico, o a través de otros métodos que se usan en la técnica, tales como el intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencensulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dodecilsulfato, etansulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yoduro de hidrógeno, 2-hidroxi-etansulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metansulfonato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluensulfonato, undecanoato, valerato, y lo similar.

Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y $N^+(\text{alquilo } C_{1-4})_4$. Las sales de metal alcalino o alcalinotérreo representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y lo similar. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando corresponde, cationes de amonio, amonio cuaternario y amina, no tóxicos, formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

A menos que se indique otra cosa, las estructuras que se ilustran en la presente también pretenden incluir todas las formas isoméricas (p. ej., enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, los isómeros de enlaces dobles Z y E y los isómeros conformacionales Z y E. En consecuencia, tanto los isómeros estereoquímicos simples como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los compuestos de la presente quedan abarcadas por el alcance de la invención. A menos que se indique otra cosa, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención quedan abarcadas por el alcance de la invención. Adicionalmente, a menos que se indique otra cosa, las estructuras que se ilustran en la presente también pretenden incluir compuestos que se diferencian solo por la presencia de uno o varios átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras que incluyen el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C , quedan abarcados por el alcance de esta invención. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas, como sondas en ensayos biológicos o como agentes terapéuticos de conformidad con la presente invención.

3. Descripción de formas de realización representativas:

En determinadas formas de realización, la presente invención proporciona inhibidores de ACC. En algunas formas de realización, tales compuestos incluyen aquellos de fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

W es $-C(R^Z)-$, $-C(O)-$ o $-C(S)-$;

Q es $-C(R^Z)-$, $-C(O)-$ o $-C(S)-$;

J es C o N; con la condición de que cuando J es N, R^1 está ausente;

X es CH o N;

Y es CH o N;

Z es C o N;

R^1 es hidrógeno o alifático C_{1-4} , opcionalmente sustituido con uno o varios halógenos, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2RN(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-C(O)OR$, $-S(O)R$ o $-SO_2R$;

R^2 es halógeno, $-R$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$, $-B(OR)_2$, $-SO_2R$, o Hy, donde Hy se selecciona de anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4–8 miembros que tiene 1–2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5–6 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o

azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8–10 miembros que tiene 1–5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; o

R^1 y R^2 se toman juntos para formar un anillo fusionado a carbociclo parcialmente insaturado de 4–7 miembros, o heterociclo, benzo, o heteroarilo de 5–6 miembros, opcionalmente sustituido;

cada R es independientemente hidrógeno, deuterio, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3–8 miembros, fenilo, un anillo carbocíclico bicíclico aromático de 8–10 miembros; un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4–8 miembros que tiene 1–2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5–6 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8–10 miembros que tiene 1–5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

L^1 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente recta o ramificada de 1–6 miembros opcionalmente sustituida con R^5 y R^5 ;

L^2 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente recta o ramificada de 1–6 miembros opcionalmente sustituida con R^7 y R^7 ;

R^3 es hidrógeno, halógeno, $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)RN(R)_2$, $-C(O)N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-B(OR)_2$, o un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo o heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^4 es hidrógeno o un anillo seleccionado de un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3–8 miembros, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4–8 miembros que tiene 1–2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, fenilo, un anillo de arilo bicíclico de 8–10 miembros, un anillo de heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo de heteroarilo bicíclico de 8–10 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con n apariciones de R^8 ;

cada uno de R^5 y $R^{5'}$ es independientemente $-R$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$ o $-SO_2R$; o R^5 y $R^{5'}$ se toman juntos para formar un grupo ciclopropilenilo, ciclobutilenilo u oxetanilo;

cada uno de R^7 y $R^{7'}$ es, independientemente, $-R$, $-OR^6$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$, $-SO_2R$ o $-B(OR)_2$; o R^7 y $R^{7'}$ se toman juntos para formar un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3–8 miembros, o un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4–8 miembros que tiene 1–2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^6 es $-R$, $-C(O)N(R)_2$ o $-C(O)R$;

cada R^8 es seleccionado independientemente de halógeno, $-R$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$ o deuterio;

cada R^Z es seleccionado independientemente a partir del grupo compuesto por hidrógeno, halógeno, C_1 - C_3 alquilo, y $-CN$; y

n es 0–5.

En determinadas formas de realización, si L^2 es un enlace covalente, entonces R^4 no es hidrógeno. En determinadas formas de realización, el grupo $-L^2-R^4$ no es alquilo cuando R^2 es alquilo no sustituido. En determinadas formas de realización, el grupo $-L^1-R^3$ tomado en conjunto no es alquilo no sustituido. En determinadas formas de realización, R^1 no es el grupo $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})\text{V}$, donde V es un anillo de arilo o heteroarilo, cuando $-L^1-R^3$ tomado en conjunto es alquilo no sustituido. En algunas formas de realización, cuando tanto X como Y son CH, $-L^2-R^4$ tomado en conjunto no son acetofenona o acetonaftona opcionalmente sustituidas.

Como ha quedado definido en líneas generales anteriormente, J es C o N, con la condición de que cuando J es N, R^1 está ausente. En algunas formas de realización, J es C. En algunas formas de realización J es N, y R^1 está ausente.

Como ha quedado definido en líneas generales anteriormente, W es $-\text{C}(\text{R}^Z)-$, $-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{C}(\text{S})-$. En algunas formas de realización, W es $-\text{C}(\text{R}^Z)-$. En algunas formas de realización, W es $-\text{C}(\text{O})-$. En algunas formas de realización, W es $-\text{C}(\text{S})-$. Como ha quedado definido en líneas generales anteriormente, Q es $-\text{C}(\text{R}^Z)-$, $-\text{C}(\text{O})-$, o $-\text{C}(\text{S})-$. En algunas formas de realización, Q es $-\text{C}(\text{O})-$. En algunas formas de realización, Q es $-\text{C}(\text{S})-$.

En algunas formas de realización, tanto X como Q son $-\text{C}(\text{O})-$. En algunas formas de realización, tanto W como Q son $-\text{C}(\text{S})-$. En algunas formas de realización, uno de W y Q es $-\text{C}(\text{O})-$ y el otro es $-\text{C}(\text{R}^Z)-$. En algunas formas de realización, W es $-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{C}(\text{S})-$ y Q es $-\text{C}(\text{R}^Z)-$. En algunas formas de realización, W es $-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{C}(\text{S})-$ y Q es $-\text{CH}-$.

Como ha quedado definido en líneas generales anteriormente, X es CH o N. En determinadas formas de realización, X es CH. En determinadas formas de realización, X es N.

Como ha quedado definido en líneas generales anteriormente, Y es CH o N. En algunas formas de realización, Y es CH. En algunas formas de realización, Y es N. En determinadas formas de realización, tanto X como Y son CH. En determinadas formas de realización, tanto X como Y son N. En determinadas formas de realización, X es CH e Y es N. En determinadas formas de realización, X es N e Y es CH.

Como ha quedado definido en líneas generales anteriormente, Z es C o N. En algunas formas de realización, Z es C. En algunas formas de realización, Z es N.

En algunas formas de realización, Z es N cuando ambos W y Q son $-C(O)-$. En algunas formas de realización, Z es C cuando W es $-C(O)-$ y Q es $-C(R^2)-$.

Como ha quedado definido en líneas generales anteriormente, R^1 es hidrógeno o alifático C_{1-4} , opcionalmente sustituido con uno o varios halógenos, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$ o $-SO_2R$. En determinadas formas de realización, R^1 es hidrógeno. En algunas formas de realización, R^1 es alifático C_{1-4} . En algunas formas de realización, R^1 es metilo. En algunas formas de realización, R^1 es trifluorometilo.

Como ha quedado definido en líneas generales anteriormente, R^2 es halógeno, $-R$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-B(OR)_2$ o Hy; en donde R^2 no es hidrógeno. En determinadas formas de realización, R^2 es halógeno. En determinadas formas de realización, R^2 es metilo. En determinadas formas de realización, R^2 es trifluorometilo. En determinadas formas de realización, R^2 es flúor. En determinadas formas de realización, R^2 es cloro. En determinadas formas de realización, R^2 es bromo. En determinadas formas de realización, R^2 es yodo. En determinadas formas de realización, R^2 es $-C(O)OR$ o $-C(O)N(R)_2$. En algunas formas de realización, R^2 es Hy. En algunas formas de

realización, R^2 es un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3–8 miembros. En algunas formas de realización, R^2 es ciclobutilo.

Como ha quedado definido en líneas generales anteriormente, Hy se selecciona de anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4–8 miembros que tiene 1–2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5–6 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8–10 miembros que tiene 1–5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas formas de realización, Hy es un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4–8 miembros que tiene 1–2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas formas de realización, Hy es un anillo heteroaromático monocíclico de 5–6 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas formas de realización, Hy es un anillo heteroaromático bicíclico de 8–10 miembros que tiene 1–5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas formas de realización, Hy es oxazolilo. En algunas formas de realización, Hy es tiazolilo. En algunas formas de realización, Hy es triazolilo.

En algunas formas de realización, R^1 y R^2 se toman juntos para formar un anillo carbocíclico parcialmente insaturado de 4–7 miembros opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^1 y R^2 se toman juntos para formar un anillo fusionado a carbociclo parcialmente insaturado de 4–7 miembros, o heterociclo, benzo, o heteroarilo de 5–6 miembros, opcionalmente sustituido;

Como ha quedado definido en líneas generales anteriormente, R^3 es halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{OR}$, $-\text{SR}$, $-\text{N(R)}_2$, $-\text{N(R)C(O)R}$, $-\text{C(O)N(R)}_2$, $-\text{C(O)N(R)S(O)}_2\text{R}$, $-$

$N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-B(OR)_2$, o un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo, y un heterocicilo o heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En determinadas formas de realización, R^3 es $-CN$, $-OR$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-SO_2R$, o un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo y un heterocicilo o heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas formas de realización, R^3 es $-OR$. En algunas formas de realización, R^3 es $-C(O)OR$. En algunas formas de realización, R^3 es $-C(O)OH$. En algunas formas de realización, R^3 es fenilo o tetrazolilo. En algunas formas de realización, R^3 es isotiazolidin-1,1-dióxido. En algunas formas de realización, R^3 es pirrolidinilcarbonilo.

Como ha quedado definido en líneas generales anteriormente, cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3–8 miembros, fenilo, un anillo carbocíclico bicíclico aromático de 8–10 miembros; un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4–8 miembros que tiene 1–2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5–6 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8–10 miembros que tiene 1–5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

En determinadas formas de realización, cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , anillo carbocíclico monocíclico insaturado o parcialmente insaturado de 3–8 miembros. En

algunas formas de realización, cada R es independientemente hidrógeno o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

Como ha quedado definido en líneas generales anteriormente, L¹ es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente recta o ramificada de 1–6 miembros opcionalmente sustituida con R⁵ y R^{5'}, o un grupo ciclopropilenilo, ciclobutilenilo u oxetanilo. En determinadas formas de realización, L¹ es una cadena de hidrocarburo bivalente C₁₋₃ recta o ramificada opcionalmente sustituida con R⁵ y R^{5'}. En algunas formas de realización, L¹ es una cadena de hidrocarburo bivalente C₂ recta o ramificada. En algunas formas de realización, L¹ es una cadena de hidrocarburo bivalente C₃ recta o ramificada. En determinadas formas de realización, L¹ es una cadena de hidrocarburo bivalente C₁ sustituida con R⁵ y R^{5'}. En algunas formas de realización, L¹ es un grupo ciclopropilenilo, ciclobutilenilo u oxetanilo.

Como ha quedado definido en líneas generales anteriormente, en algunas formas de realización, L² es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente recta o ramificada de 1–6 miembros opcionalmente sustituida con R⁷ y R^{7'}. cadena de hidrocarburo bivalente C₁₋₃ recta o ramificada opcionalmente sustituida. (sic) En algunas formas de realización, L² es una cadena de hidrocarburo C₂ recta opcionalmente sustituida. En algunas formas de realización, L² es una cadena de hidrocarburo C₃ recta o ramificada opcionalmente sustituida.

Como ha quedado definido en líneas generales anteriormente, R⁴ es hidrógeno o un anillo seleccionado de un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3–8 miembros, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4–8 miembros que tiene 1–2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, fenilo, un anillo de arilo bicíclico de 8–10 miembros, un anillo de heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados independientemente de

nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo de heteroarilo bicíclico de 8–10 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con n apariciones de R^8 .

En determinadas formas de realización, R^4 es hidrógeno. En algunas formas de realización, R^4 es un anillo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5–6 miembros; en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con n apariciones de R^8 . En algunas formas de realización, R^4 es un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5–6 miembros que tiene 1–2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con n apariciones de R^8 . En algunas formas de realización, R^4 es fenilo; en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con n apariciones de R^8 . En algunas formas de realización, R^4 es un anillo bicíclico de 10 miembros; en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con n apariciones de R^8 . En algunas formas de realización, R^4 es un anillo de heteroarilo monocíclico de 5–6 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con n apariciones de R^8 . En algunas formas de realización, R^4 es un anillo de heteroarilo bicíclico de 8–10 miembros que tiene 1–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con n apariciones de R^8 .

Como ha quedado definido en líneas generales anteriormente, cada uno de R^5 y $R^{5'}$ es independientemente $-R$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$ o $-SO_2R$; o R^5 y $R^{5'}$ se toman juntos para formar un grupo ciclopropilenilo, ciclobutilenilo u oxetanilo.

En algunas formas de realización, cada uno de R^5 y $R^{5'}$ es $-R$, en donde $-R$ no es hidrógeno. En algunas formas de realización, cada uno de R^5 y $R^{5'}$ es metilo. En algunas formas de realización, R^5 y $R^{5'}$ se toman juntos para formar un grupo ciclopropilenilo, ciclobutilenilo u oxetanilo. En algunas formas de realización, R^5 y $R^{5'}$ se toman juntos para formar un grupo ciclobutilenilo.

Como ha quedado definido en líneas generales anteriormente, cada uno de R^7 y $R^{7'}$ es independientemente hidrógeno, $-R$, $-OR^6$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-S(O)R$, $-SO_2R$ o $-B(OR)_2$; o R^7 y $R^{7'}$ se toman juntos para formar un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3–8 miembros, o un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4–8 miembros que tiene 1–2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

En determinadas formas de realización, uno de R^7 y $R^{7'}$ es hidrógeno y el otro es $-OR^6$. En algunas formas de realización, uno de R^7 y $R^{7'}$ es hidrógeno y el otro es isopropoxi. En algunas formas de realización, R^7 y $R^{7'}$ se toman juntos para formar un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3–6 miembros. En algunas formas de realización, R^7 y $R^{7'}$ se toman juntos para formar un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4–6 miembros que tiene 1–2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas formas de realización, uno de R^7 y $R^{7'}$ es hidrógeno y el otro es $-OR^6$.

Como ha quedado definido en líneas generales anteriormente, R^6 es $-R$, $-C(O)N(R)_2$ o $-C(O)R$. En determinadas formas de realización, R^6 es $-R$. En determinadas formas de realización, R^6 es hidrógeno. En determinadas formas de realización, R^6 es isopropilo. En determinadas formas de realización, R^6 es

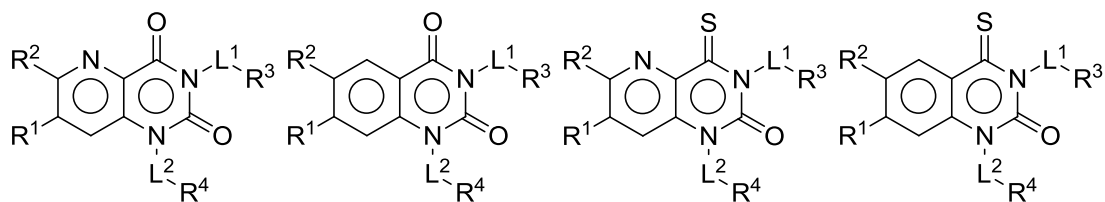
tetrahidropiraniilo. En determinadas formas de realización, R^6 es tetrahidrofuranilo. En determinadas formas de realización, R^6 es tetrahidro-2*H*-tiopiran-1,1-dióxido. En determinadas formas de realización, R^6 es 4-hidroxiciclohexilo.

Como ha quedado definido en líneas generales anteriormente, cada R^8 es seleccionado independientemente de halógeno, $-R$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$ o deuterio. En determinadas formas de realización, cada R^8 es seleccionado independientemente de halógeno, $-R$ y $-OR$. En determinadas formas de realización, cada R^8 es halógeno. En determinadas formas de realización, R^8 es $-OR$. En determinadas formas de realización, R^8 es metoxi.

Como ha quedado definido en líneas generales anteriormente, n es 0-5. En determinadas formas de realización, n es 0. En algunas formas de realización, n es 1-2. En algunas formas de realización, n es 1. En algunas formas de realización, n es 5.

Como ha quedado definido en líneas generales anteriormente, cada R^Z se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por hidrógeno, halógeno, C_1 - C_3 alquilo, y $-CN$. En algunas formas de realización, cada R^Z es hidrógeno. En algunas formas de realización, cada R^Z no es hidrógeno. En algunas formas de realización, un R^Z es hidrógeno, y el otro se selecciona a partir del grupo compuesto por halógeno, C_1 - C_3 alquilo, y $-CN$.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I seleccionado de fórmulas I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, y I-j:

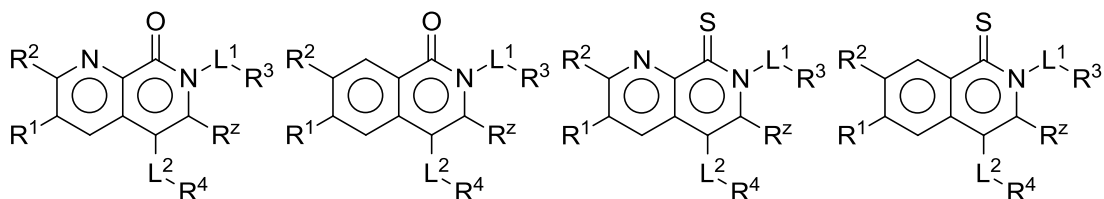


I-a

I-b

I-c

I-d

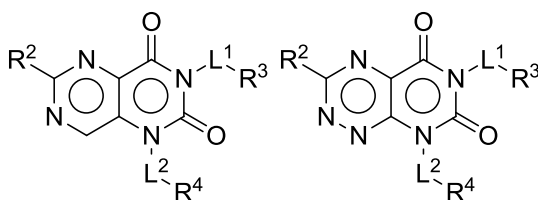


I-e

I-f

I-g

I-h

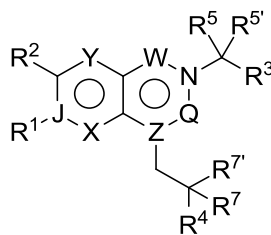


I-i

I-j

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^Z , L^1 y L^2 es como se describe en las formas de realización para la fórmula I, *supra*, o como se describe en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como en combinación.

En determinadas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula II:

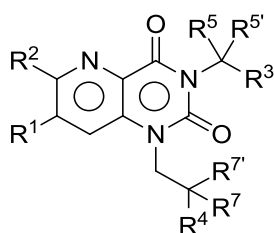


II

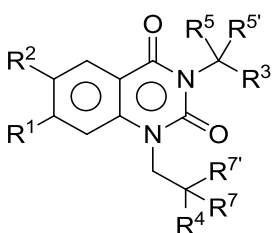
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada uno de J, Q, W, X, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R^{5'}, R⁷ y R^{7'} es como se describe en las formas de realización para la fórmula I, *supra*, o como se describe en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como en combinación.

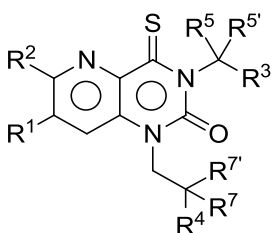
En determinadas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula II seleccionado de fórmulas II-a, II-b, II-c, II-d, II-e, II-f, II-g, II-h, II-i, y II-j:



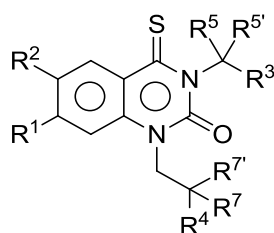
II-a



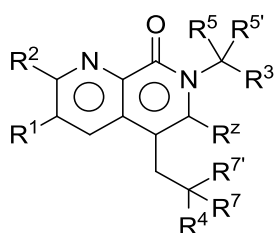
II-b



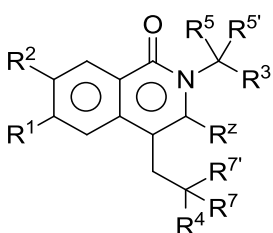
II-c



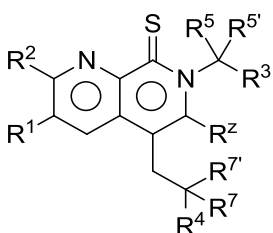
II-d



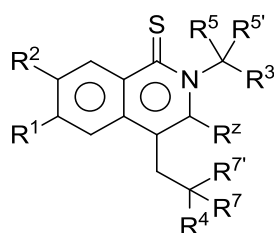
II-e



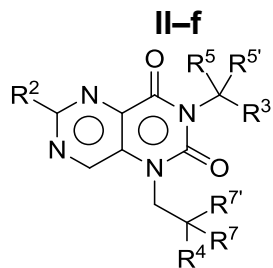
II-f



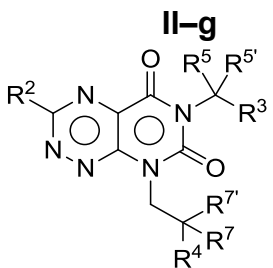
II-g



II-h



II-i



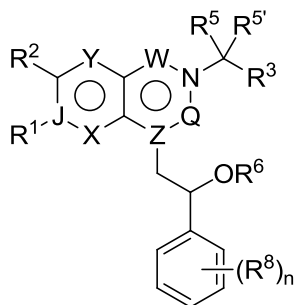
II-j

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde cada variable es como se describe en las formas de realización para la fórmula II, *supra*, o como se

describe en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como en combinación.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **II**, **II-a**, **II-b**, **II-c**, **II-d**, **II-e**, **II-f**, **II-g**, **II-h**, **II-i**, y **II-j** en donde R^5 y $R^{5'}$ no son hidrógeno. En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **II**, **II-a**, **II-b**, **II-c**, **II-d**, **II-e**, **II-f**, **II-g**, **II-h**, **II-i**, y **II-j** en donde R^5 y $R^{5'}$ son metilo. En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas **II**, **II-a**, **II-b**, **II-c**, **II-d**, **II-e**, **II-f**, **II-g**, **II-h**, **II-i**, y **II-j** en donde R^5 y $R^{5'}$ son metilo, R^1 es hidrógeno, y R^2 se selecciona a partir del grupo compuesto por Hy, C(O)OR, y bromo.

En determinadas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **III**:

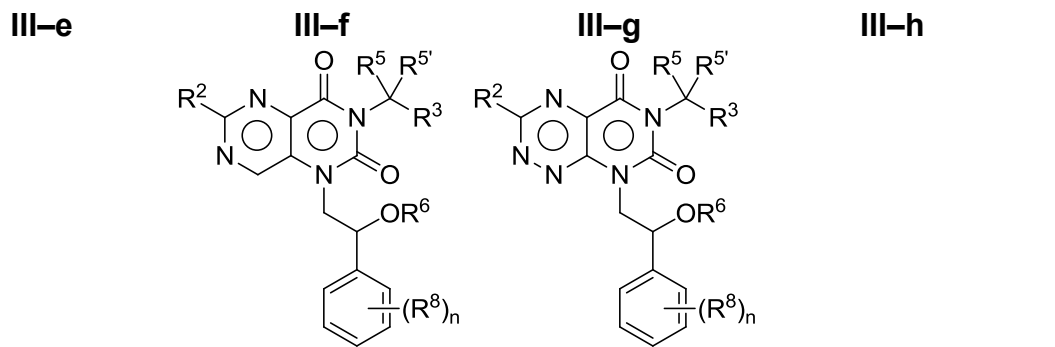
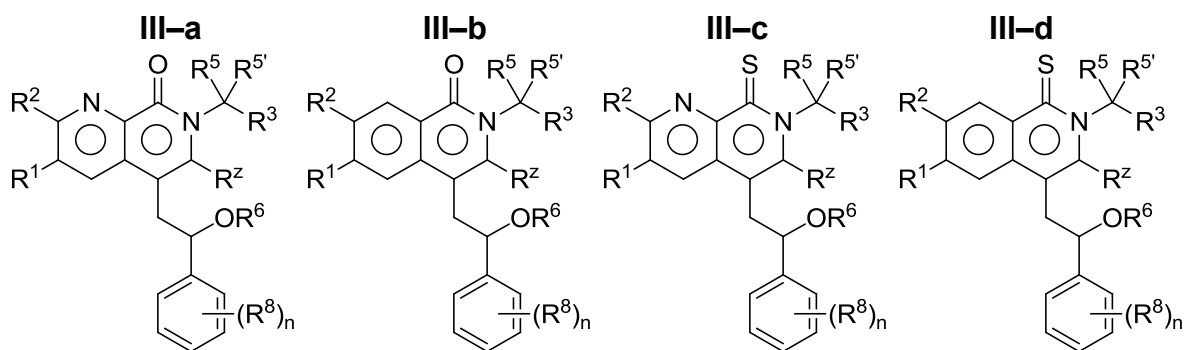
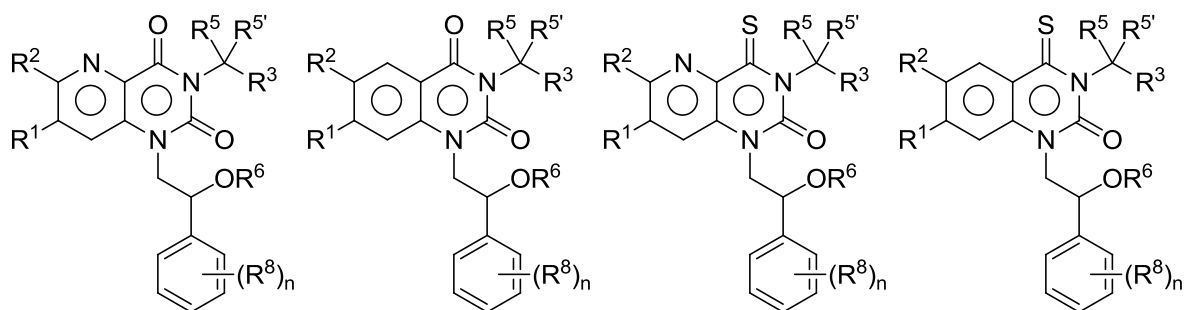


III

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada uno de J, Q, W, X, Y, Z, R, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , $R^{5'}$, R^6 , R^8 y n es como se describe en las formas de realización para las fórmulas I y II, *supra*, o como se describe en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como en combinación.

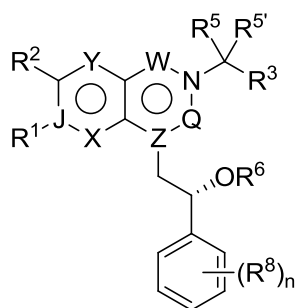
En determinadas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **III** seleccionado de fórmulas **III-a**, **III-b**, **III-c**, **III-d**, **III-e**, **III-f**, **III-g**, **III-h**, **III-i** y **III-j**:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde cada variable es como se describe en las formas de realización para la fórmula **III**, *supra*, o como se

describe en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como en combinación.

En determinadas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **IV**:

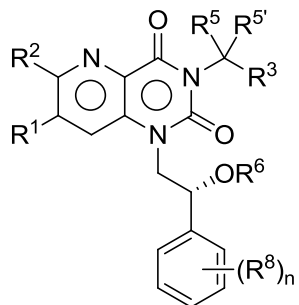


IV

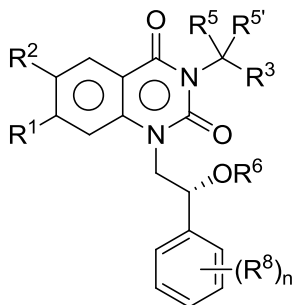
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada uno de J, Q, W, X, Y, Z, R, R¹, R², R³, R⁵, R^{5'}, R⁶, R⁸ y n es como se describe en las formas de realización para las fórmulas **I**, **II** y **III**, *supra*, o como se describe en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como en combinación.

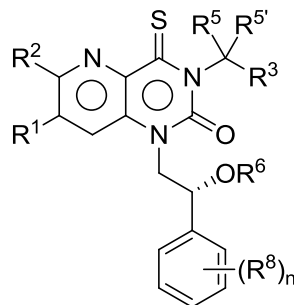
En determinadas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **IV** seleccionado de fórmulas **IV-a**, **IV-b**, **IV-c**, **IV-d**, **IV-e**, **IV-f**, **IV-g**, **IV-h**, **IV-i** y **IV-j**:



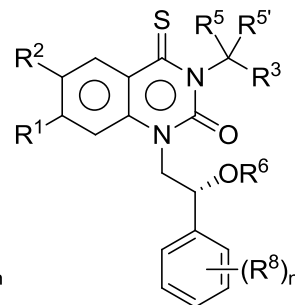
IV-a



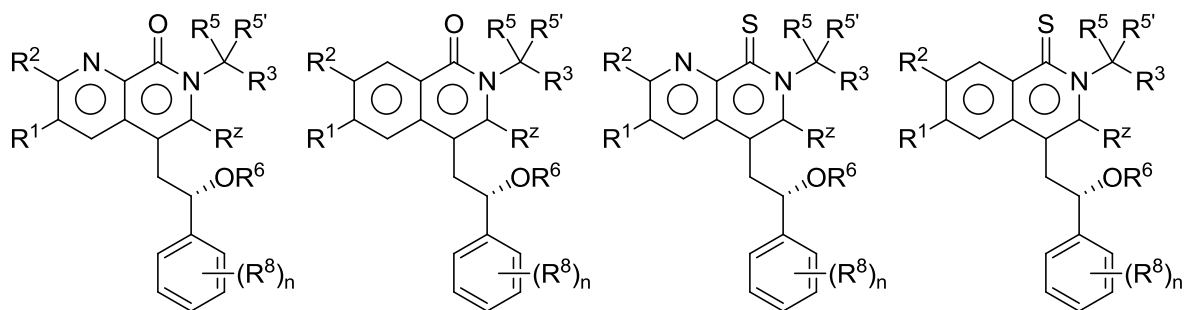
IV-b



IV-c



IV-d

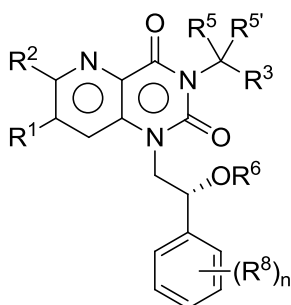


IV-e

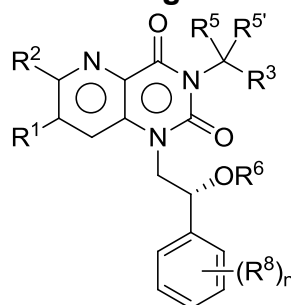
IV-f

IV-g

IV-h



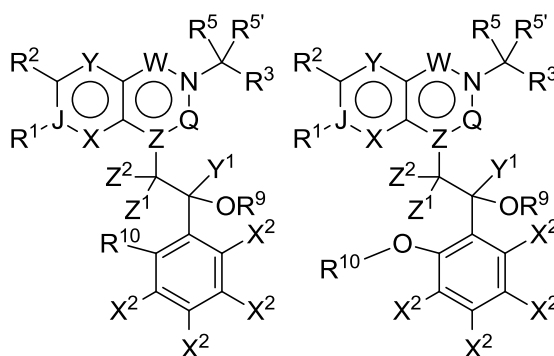
IV-i



IV-j

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde cada variable es como se describe en las formas de realización para las fórmulas **I**, **II** y **III**, *supra*, o como se describe en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como en combinación.

En determinadas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **V-i** o **V-ii**:



V-i

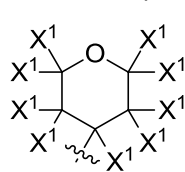
V-ii,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde J, Q, W, X, Y, Z, R² y R³ son como se describe en las formas de realización para la fórmula I, *supra*; y

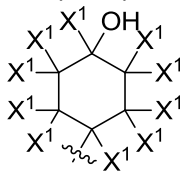
R¹ es H, D, CH₃ o CD₃;

cada uno de R⁵ y R^{5'} es independientemente CH₃ o CD₃

R⁹ es CH(CH₃)₂, CH(CD₃)₂, CD(CH₃)₂, CD(CD₃)₂, o un grupo de fórmula:



o



; en donde cada X¹ es independientemente H o

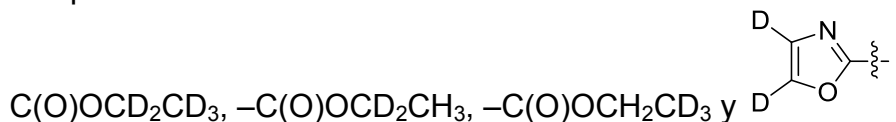
D;

cada aparición de X², Y¹, Z¹ y Z² es independientemente H o D; y

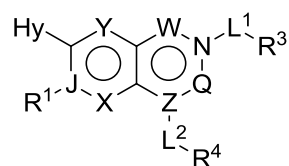
R¹⁰ es CH₃, CD₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂, CF₂H, CH₂CD₃, CD₂CH₃ o CD₂CD₃.

En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula **V-i** o **V-ii** contiene por lo menos un átomo de deuterio. En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula **V-i** o **V-ii** contiene por lo menos dos átomos de deuterio. En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula **V-i** o **V-ii** contiene por lo menos tres átomos de deuterio.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **V-i** o **V-ii** en donde R² se selecciona de bromo, -



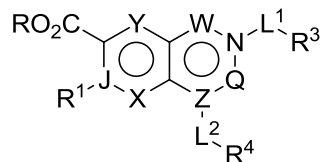
En determinadas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, en donde R² es Hy, con lo cual se forma un compuesto de fórmula **VI**:



VI

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de J, Q, W, X, Y, Z, L¹, L², R¹, R³, R⁴ y Hy es como ha quedado definido en lo precedente y como se describe en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como en combinación.

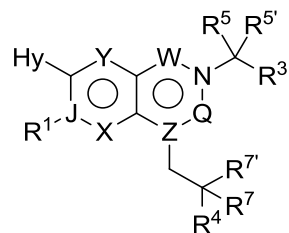
En determinadas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, en donde R² es -C(O)OR, con lo cual se forma un compuesto de fórmula VII:



VII

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de J, Q, W, X, Y, Z, L¹, L², R, R¹, R³ y R⁴ es como ha quedado definido en lo precedente y como se describe en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como en combinación.

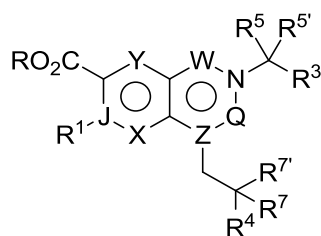
En determinadas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula II, en donde R² es Hy, con lo cual se forma un compuesto de fórmula VIII:



VIII

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de J, Q, W, X, Y, Z, R¹, R³, R⁴, R⁵, R^{5'}, R⁷, R^{7'} y Hy es como ha quedado definido en lo precedente y como se describe en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como en combinación.

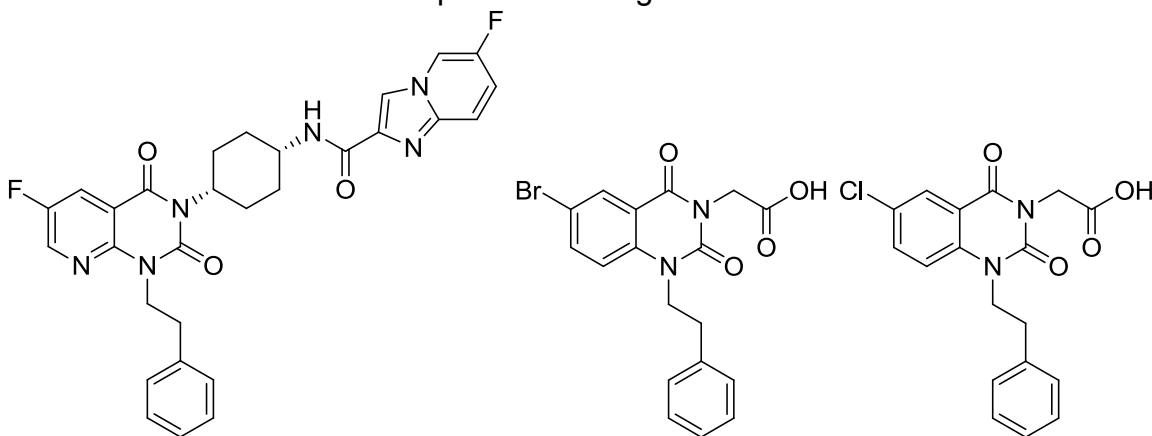
En determinadas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula II, en donde R² es –C(O)OR, con lo cual se forma un compuesto de fórmula IX:



IX

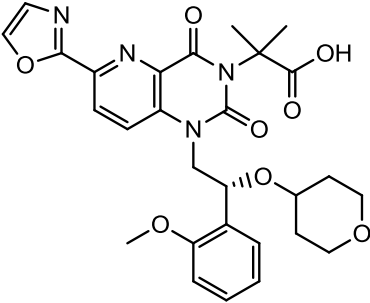
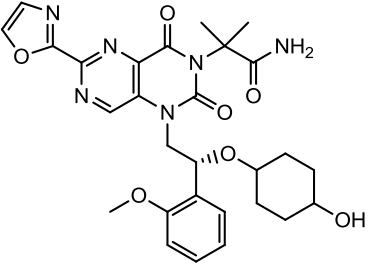
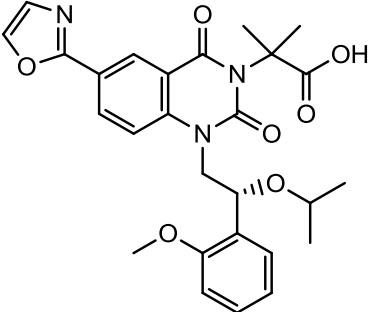
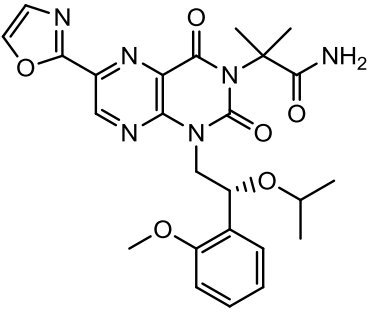
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R, J, Q, W, X, Y, Z, R¹, R³, R⁴, R⁵, R^{5'}, R⁷, R^{7'} es como ha quedado definido en lo precedente y como se describe en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como en combinación.

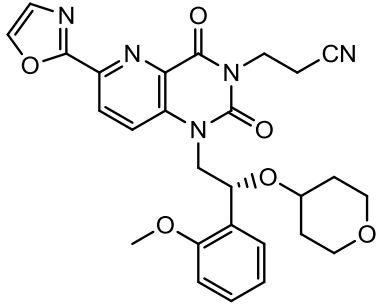
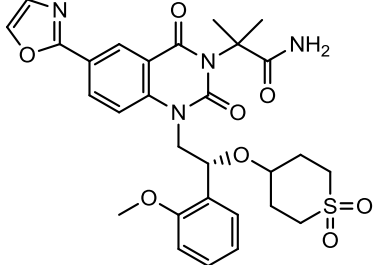
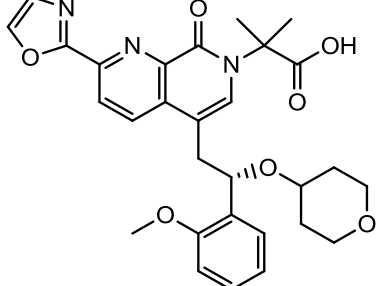
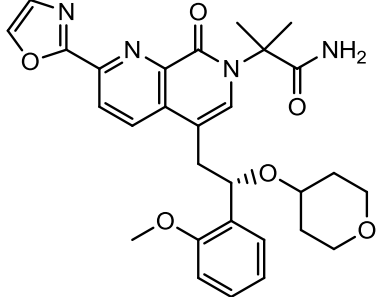
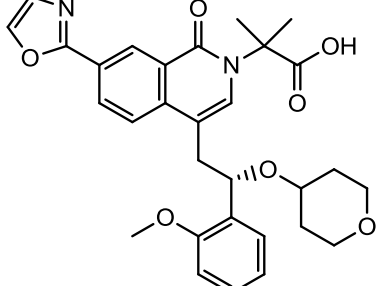
En determinadas formas de realización, los compuestos de la presente invención no se seleccionan a partir de las siguientes fórmulas:



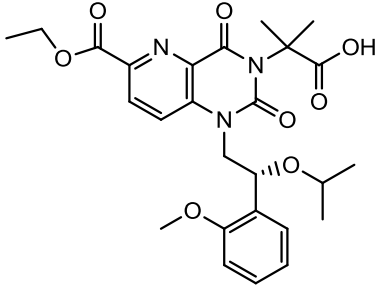
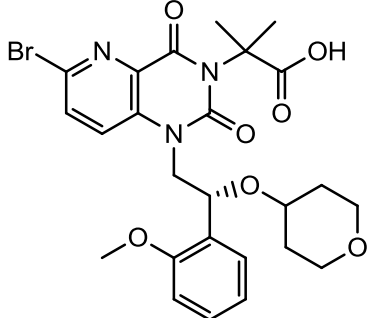
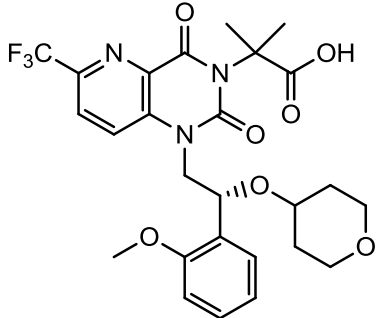
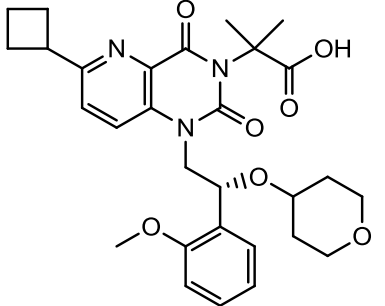
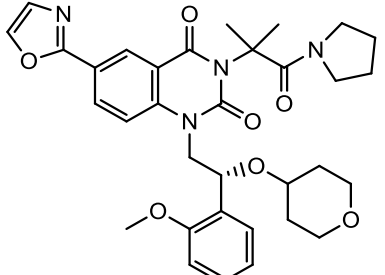
En la siguiente Tabla 1 se indican compuestos de fórmula I representativos:

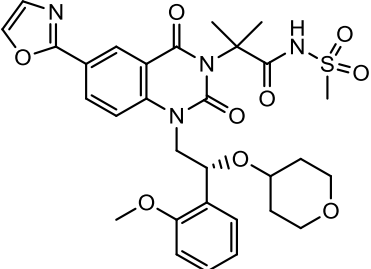
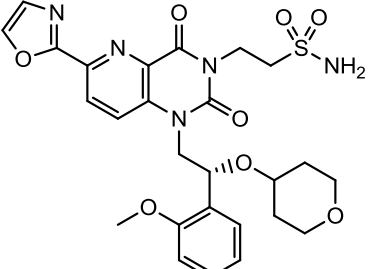
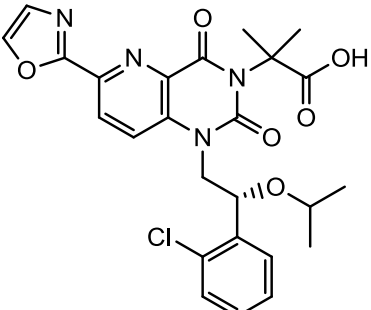
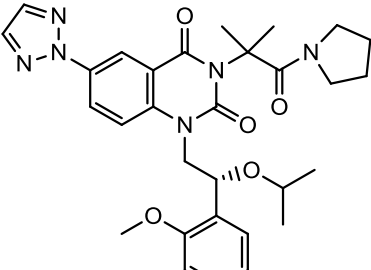
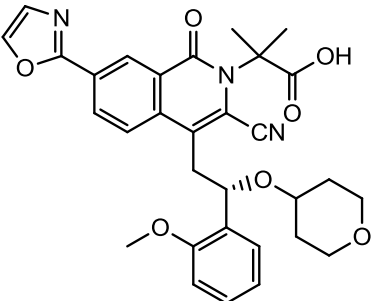
Tabla 1. Compuestos de Fórmula I representativos

Comp. #	Estructura del compuesto
I-1	
I-2	
I-3	
I-4	

Comp. #	Estructura del compuesto
I-5	
I-6	
I-7	
I-8	
I-9	

Comp. #	Estructura del compuesto
I-10	
I-11	
I-12	
I-13	
I-14	

Comp. #	Estructura del compuesto
I-15	
I-16	
I-17	
I-18	
I-19	

Comp. #	Estructura del compuesto
I-20	
I-21	
I-22	
I-23	
I-24	

Comp. #	Estructura del compuesto
I-30	

En determinadas formas de realización, la presente invención proporciona cualquiera de los compuestos seleccionados de aquellos ilustrados en la Tabla 1 precedente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

4. Usos, formulación y administración y composiciones farmacéuticamente aceptables

De acuerdo con otra forma de realización, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de esta invención o una sal farmacéuticamente aceptable, éster o sal de éster del mismo y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad de compuesto en las composiciones de esta invención es tal que resulta eficaz para inhibir perceptiblemente la ACC, en una muestra biológica o en un paciente. En determinadas formas de realización, la cantidad de compuesto en las composiciones de esta invención es tal que resulta eficaz para inhibir perceptiblemente la ACC, en una muestra biológica o en un paciente. En determinadas formas de realización, una composición de esta invención está formulada para su administración a un paciente que necesita dicha composición. En algunas formas de realización, una composición de esta invención está formulada para su administración oral a un paciente.

El término “paciente”, de acuerdo con su empleo en este contexto, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero y, con mucha más preferencia, un humano.

El término “portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a un portador, adyuvante o vehículo no tóxico, que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el cual está formulado. Los portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden emplear en las composiciones de esta invención incluyen, sin constituir limitaciones, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina de suero humano, sustancias tamponadoras tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, fosfato disódico de hidrógeno, fosfato de hidrógeno y potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinil pirrolidona, sustancias de base celulósica, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloques de polietileno–polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

Un “derivado farmacéuticamente aceptable” se refiere a cualquier sal no tóxica, éster, sal de un éster o algún otro derivado de un compuesto de esta invención que, tras ser administrado a un receptor, es capaz de proporcionar, de manera directa o indirecta, un compuesto de esta invención o un metabolito o residuo de este con actividad inhibidora.

De acuerdo con su empleo en este contexto, el término “metabolito o residuo de este con actividad inhibidora” se refiere a que un metabolito o residuo de este también es un inhibidor de ACC.

Las composiciones de la presente invención pueden ser administradas por vía oral, parenteral, por inhalación de espray, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal, o

mediante un depósito implantado. El término "parenteral", de acuerdo con su empleo en este contexto, incluye inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión. Preferiblemente, las composiciones son administradas por vía oral, intraperitoneal o intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones de esta invención pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones pueden ser formuladas de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica, empleando agentes de dispersión o humectación y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril pueden ser además una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico, parenteralmente aceptable, por ejemplo como solución en 1,3–butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden usarse se encuentran el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Por otra parte, comúnmente se emplean aceites fijos, estériles, como solvente o medio de suspensión.

En este sentido, puede usarse cualquier aceite fijo blando, incluidos los mono– o di–glicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados de glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, igual que los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas pueden contener asimismo un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes de dispersión similares, que se emplean normalmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, que incluyen emulsiones y suspensiones. También se pueden emplear otros surfactantes de uso convencional, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o mejoradores de la biodisponibilidad, que se

utilizan habitualmente en la fabricación de las formas de dosificación sólidas, líquidas, o de otro tipo, farmacéuticamente aceptables, a los efectos de la formulación.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden ser administradas por vía oral en cualquier forma de dosificación aceptable para el uso oral, que incluyen, sin limitaciones, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de los comprimidos para vía oral, los portadores de uso habitual incluyen lactosa y almidón de maíz. Es común agregar también agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en una forma de tipo cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz deshidratado. Cuando se requieren suspensiones acuosas para el uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se quiere, se pueden agregar además ciertos agentes edulcorantes, saborizantes o colorantes.

Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden ser administradas en forma de supositorios para la administración rectal. Estos se pueden preparar mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado, sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura rectal y que, por lo tanto, se derrite en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden ser administradas también por vía tópica, especialmente cuando el objetivo del tratamiento incluye áreas u órganos accesibles a través de la aplicación tópica, lo cual incluye enfermedades del ojo, la piel o el tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

La aplicación tópica destinada al tracto intestinal inferior puede llevarse a cabo en una formulación para supositorio rectal (ver más arriba) o en una formulación adecuada para enema. Los parches tópicos y transdérmicos también pueden emplearse.

Para las aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables provistas pueden formularse en un ungüento adecuado que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o varios portadores. Los portadores para la administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, sin constituir limitaciones, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, polioxipropileno compuesto, cera emulsionante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables provistas pueden formularse en una loción o crema adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores adecuados incluyen, sin constituir limitaciones, aceite mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, cera de ésteres de cetilo, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Para el uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables provistas pueden formularse como suspensiones micronizadas en solución salina estéril, isotónica, de pH regulado o, preferiblemente, como soluciones en solución salina estéril, isotónica, de pH regulado, con conservante o sin él, tal como cloruro de bencilalconio. Alternativamente, para los usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en un ungüento tal como vaselina.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden ser administradas asimismo mediante aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina,

empleando alcohol bencílico o algún otro conservante adecuado, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otro agente de solubilización o dispersión convencional.

Mucho más preferiblemente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención son formuladas para la administración oral. Dichas formulaciones pueden llegar a ser administradas con comida o sin comida. En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención son administradas sin comida. En otras formas de realización, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención son administradas con comida.

La cantidad de compuestos de la presente invención que pueden combinarse con los materiales portadores para producir una composición en una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado, el modo particular de administración. Preferiblemente, las composiciones provistas deberían formularse en una dosis de entre 0,01 – 100 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor para poder ser administradas a un paciente que recibe estas composiciones.

Téngase presente asimismo que una dosis específica y un régimen de tratamiento para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y el criterio del médico encargado y la gravedad de la enfermedad particular que se esté tratando. La cantidad de un compuesto de la presente invención en la composición también dependerá del compuesto particular en la composición.

Usos de compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables

La acetil-CoA carboxilasa (ACC) cataliza la carboxilación dependiente de ATP de acetil-CoA, para formar malonil-CoA. Esta reacción, que se lleva a cabo en dos medias reacciones, una reacción de biotina carboxilasa (BC) y una reacción de carboxiltransferasa (CT), es la primera etapa encarada en la biosíntesis de los ácidos grasos (FA) y es la reacción de limitación de la velocidad de la ruta. Además de su función como sustrato en la biosíntesis de FA, el producto de la reacción catalizada con ACC, malonil-CoA, también tiene una importante función reguladora en el control de la absorción de FA en las mitocondrias, a través de la inhibición alostérica de la carnitina palmitoiltransferasa I (CPT-I), la enzima que cataliza la primera etapa encarada en la oxidación de FA en las mitocondrias. La malonil-CoA, por lo tanto, es una señal metabólica clave para el control de la producción de FA y su utilización en respuesta a cambios en la dieta y alteraciones de los requerimientos nutricionales en animales, por ejemplo durante el ejercicio y, por lo tanto, tiene un papel clave en el control de la conmutación entre la utilización de carbohidratos y grasas en el hígado y el músculos esquelético [Harwood, 2005].

En los mamíferos, la ACC existe como dos isozimas específicas de tejido, ACC1, presente en los tejidos lipogénicos (hepático, adiposo), y ACC2, presente en los tejidos oxidativos (del hígado, corazón, músculo esquelético). ACC1 y ACC2 están codificadas por genes separados, exhiben distribuciones celulares distintivas y comparten el 75% de la identidad de secuencias de aminoácidos total, excepto por una extensión en el término N de ACC2 que dirige ACC2 hacia la membrana mitocondrial. ACC1, que carece de esta secuencia conductora, se localiza en el citoplasma. En los músculos del corazón y el esqueleto, que tienen una capacidad limitada para sintetizar ácidos grasos, la función de la malonil-CoA formada por ACC2 es la de regular la oxidación de FA. En el hígado, la malonil-CoA formada en el citoplasma a través de las acciones de ACC1 es utilizada para la síntesis y

elongación de FA, que dará lugar a la formación de triglicéridos y la producción de VLDL, mientras que la malonil-CoA que se forma en la superficie mitocondrial por la acción de ACC2 se ocupa de regular la oxidación de FA [Tong y Harwood, *J. Cellular Biochem.* 99: 1476, 2006]. Esta división en compartimentos de la malonil-CoA es el resultado de una combinación de la proximidad de síntesis [Abu-Elheiga *et al.*, PNAS (USA) 102: 12011, 2005] y la rápida acción de malonil-CoA descarboxilasa [Cheng *et al.*, *J. Med. Chem.* 49:1517, 2006].

La inhibición simultánea de las actividades enzimáticas de ACC1 y ACC2 ofrece la posibilidad de inhibir *de novo* la producción de FA en los tejidos lipogénicos (p. ej., hepático y adiposo), estimulando al mismo tiempo la oxidación de FA en los tejidos oxidativos (p. ej., hígado y músculo esquelético) y por lo tanto brinda una modalidad atractiva para afectar favorablemente, de manera concertada, una multitud de factores de riesgo cardiovasculares asociados a obesidad, diabetes, resistencia a la insulina y síndrome metabólico.

Varias líneas de evidencia apoyan fuertemente el concepto de la inhibición directa de la actividad de ACC como un blanco terapéutico importante para tratar obesidad, diabetes, resistencia a la insulina y el síndrome metabólico.

Abu-Elheiga *et al.* [*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100:10207–10212, 2003] demostraron que los ratones con knock-out de ACC2 exhiben una reducción de la malonil-CoA en los músculos cardíaco y esquelético, un aumento de la oxidación de FA en músculos, una reducción de la grasa hepática, una reducción de la grasa corporal total, un nivel elevado de la proteína desacoplante 3 (UCP3) en el músculo esquelético, lo cual es indicativo de incremento del gasto energético, reducción del peso corporal, reducción de los FA libres en plasma, reducción de la glucosa en plasma y reducción del glucógeno tisular, y que están protegidos contra la diabetes y obesidad inducida por dieta.

Empleando los oligonucleótidos antisentido de ACC1 y ACC2, Savage *et al.* [*J. Clin. Invest.* 116: 817, 2006] demostraron la estimulación de la oxidación de FA en hepatocitos aislados de rata y en ratas alimentadas con dietas altas en grasas, y la disminución de los triglicéridos hepáticos, mejoras en la sensibilidad a la insulina, reducciones en la producción de glucosa hepática y aumentos del ARNm de la UCP1 en ratas alimentadas con altos niveles de grasas. Estos efectos fueron mayores al suprimirse la expresión tanto de ACC1 como de ACC2 que al suprimirse la expresión de ACC1 o de ACC2 por separado.

Harwood *et al.* [*J. Biol. Chem.* 278: 37099, 2003] demostraron que el inhibidor de ACC no selectivo de isozima, CP-640186, que inhibe por igual a ACC1 y ACC2 ($IC_{50} = \sim 60$ nM) aisladas de rata, ratón, mono y humano, sin inhibir la piruvato carboxilasa o la propionil-CoA carboxilasa, reduce la síntesis de FA, la síntesis y secreción de triglicéridos en células Hep-G2, sin afectar la síntesis del colesterol, y reduce la secreción de apoB, sin afectar la secreción de apoA1. CP-640186 estimula asimismo la oxidación de FA en células C2C12 y en láminas de músculo de rata y aumenta la actividad de CPT-I en células Hep-G2. En los animales experimentales, CP-640186 reduce abruptamente la concentración de malonil-CoA, tanto en tejidos lipogénicos como oxidativos, así en estado de alimentación como de ayuno, reduce la síntesis de FA en tejido hepático y adiposo, y aumenta la oxidación de FA en todo el organismo. En ratas alimentadas con sacarosa, tratadas con CP-640186 durante tres semanas, CP-640186 redujo, en forma dependiente del tiempo y de la dosis, los triglicéridos hepáticos, musculares y adiposos, redujo el peso corporal en virtud de la reducción selectiva de grasas, sin reducir la masa corporal magra, redujo los niveles de leptina, redujo la hiperinsulinemia producida por la dieta alta en sacarosa, sin modificar los niveles de glucosa en plasma, y mejoró la sensibilidad a la insulina.

Saha *et al.* [*Diabetes* 55:A288, 2006] demostraron la estimulación de la sensibilidad a la insulina en el tejido muscular de rata con resistencia a la insulina, por parte de CP-640186, en el término de 30 minutos desde la administración del compuesto, y en sus estudios, Furler *et al.* [*Diabetes* 55:A333, 2006] utilizaron análisis de trazadores duales para mostrar que el tratamiento agudo (46 minutos) de ratas con CP-640186 estimula la eliminación de FA, sin disminuir la eliminación de glucosa.

La ACC es la enzima de limitación de la velocidad en la síntesis de los ácidos grasos, y su producto, la malonilo CoA, sirve como un regulador importante de la oxidación de los ácidos grasos. En consecuencia, los inhibidores de ACC reducen la síntesis de lípidos *de novo* y estimulan la oxidación de la grasa existente. Este efecto dual sobre el metabolismo de los lípidos incrementa la posibilidad de que los inhibidores de ACC resulten sustancialmente más eficaces a la hora de reducir el exceso de grasa, que otros mecanismos. Por otra parte, los inhibidores de ACC tendrán un impacto en la sensibilidad a la insulina, los triglicéridos en plasma y tejidos y la glucosa plasmática en ayunas, como consecuencia de la reducción de la masa de grasa específica de tejido de todo el organismo, sin necesidad de una multiplicidad de fármacos.

Los inhibidores de ACC solo necesitan acceso al hígado y músculo en el compartimento periférico. Evitar el SNC será la solución de muchos de los efectos secundarios asociados a los programas para obesidad en el último estadio para obesidad, que apuntan a los receptores del SNC. También se considera que los inhibidores de ACC exhibirán perfiles de seguridad superiores a los agentes existentes para la enfermedad metabólica. Por ejemplo, es improbable que un inhibidor de ACC precipite una hipoglucemia con riesgo de vida, como sucede frecuentemente con los miméticos de insulina, los secretagogos de insulina y los

inhibidores de la degradación insulínica. Por otra parte, dado que los inhibidores de ACC reducirán la masa de grasa corporal total, resultarán superiores a las glitazonas que incrementan la masa de grasa corporal total como parte de su mecanismo de acción.

Un agente de acción periférica que produce pérdida importante de peso y mejora otros criterios metabólicos se ajusta muy bien a los requisitos de la Administración Federal de Fármacos de los Estados Unidos (US FDA), para la aprobación de un nuevo agente contra la obesidad. Sin embargo, si dentro de 5–7 años, la aprobación para la obesidad sigue siendo un desafío, los inhibidores de ACC podrían ser aprobados para la hiperlipidemia familiar combinada y la esteatohepatitis no alcohólica (NASH). En la actualidad, no se dispone de inhibidores de ACC en el circuito comercial, razón por la cual un inhibidor de ACC no selectivo de isozima representaría una terapia primera en su clase para tratar la obesidad y el síndrome metabólico.

La actividad de un compuesto utilizado en esta invención como inhibidor de ACC o tratamiento para la obesidad o el síndrome metabólico, puede ser ensayada *in vitro* o *in vivo*. Se puede realizar una comprobación *in vivo* de la eficacia de los compuestos de la invención, empleando un modelo animal de obesidad o síndrome metabólico, p. ej., un modelo de roedor o primate. Los ensayos basados en células pueden realizarse usando, por ejemplo, una línea celular aislada de un tejido que expresa ACC. Adicionalmente, pueden hacerse ensayos bioquímicos o basados en mecanismos, p. ej., ensayos de transcripción usando una proteína purificada, transferencia Northern, RT–PCR, etc. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la morfología celular, la expresión de proteínas y/o la citotoxicidad, la actividad inhibidora de enzimas y/o las consiguientes consecuencias funcionales del tratamiento de células con compuestos de la invención. Ensayos *in vitro* alternativos

cuantifican la capacidad del inhibidor para unirse a moléculas de proteína o ácido nucleico adentro de la célula. La unión del inhibidor puede ser medida radiomarcando el inhibidor antes de la unión, aislando el complejo inhibidor/molécula diana y determinando la cantidad de radiomarca fijada. Alternativamente, la unión del inhibidor puede ser determinada haciendo correr un experimento de competición donde se incuban nuevos inhibidores con proteínas o ácidos nucleicos purificados, unidos a radioligandos conocidos. Las condiciones detalladas relativas a los ensayos con un compuesto de esta invención como inhibidor de ACC están indicadas en los Ejemplos, más adelante. Los ensayos mencionados son ejemplos del alcance de la invención y no pretenden limitarlo en forma alguna. El experto con capacitación en la técnica podrá apreciar que se pueden llevar a cabo modificaciones con respecto a los ensayos convencionales, para desarrollar ensayos equivalentes con los que se obtiene el mismo resultado.

De acuerdo con su empleo en este contexto, los términos “tratamiento”, “tratar” y “que trata” se refieren a revertir, aliviar, retardar el inicio o inhibir el progreso de una enfermedad o trastorno, o uno o varios síntomas de los mismos, como se describe en la presente. En algunas formas de realización, el tratamiento puede ser administrado después de haberse desarrollado uno o varios síntomas. En otras formas de realización, el tratamiento puede ser administrado en ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento puede ser administrado a un individuo con predisposición, antes del inicio de los síntomas (p. ej., teniendo en cuenta una historia de síntomas y/o factores genéticos o de algún otro tipo de predisposición). El tratamiento también puede ser continuado una vez que los síntomas han sido resueltos, por ejemplo para prevenir o retardar su reaparición.

Los compuestos y composiciones de acuerdo con el método de la presente invención pueden ser administrados usando cualquier cantidad y cualquier vía de

administración que sean eficaces para tratar o disminuir la gravedad de un trastorno o afección metabólicos, cáncer, una infección bacteriana, una infección fúngica, una infección parasitaria (p. ej., malaria), un trastorno autoinmune, un trastorno neurodegenerativo o neurológico, esquizofrenia, un trastorno relacionado a los huesos, enfermedad hepática o un trastorno cardíaco.

En algunas formas de realización, los compuestos y composiciones de acuerdo con el método de la presente invención pueden ser administrados usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración que sean eficaces para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad asociada a la ACC (Tong *et al.* "Acetyl-coenzyme A carboxylase: crucial metabolic enzyme and attractive target for drug discovery" Cell and Molecular Life Sciences (2005) 62, 1784–1803).

En algunas formas de realización, los compuestos y composiciones de acuerdo con el método de la presente invención pueden ser administrados usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración que sean eficaces para tratar o disminuir la gravedad de un trastorno, enfermedad o afección metabólicos. En algunas formas de realización, el trastorno metabólico es obesidad, síndrome metabólico, diabetes o trastornos relacionados a obesidad que incluyen diabetes tipo 1 (diabetes mellitus dependiente de insulina, IDDM) y diabetes tipo 2 (diabetes mellitus no dependiente de insulina, NIDDM), trastorno de intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglucemia, complicaciones diabéticas que incluyen, sin limitaciones, aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, accidente cerebro vascular, enfermedad vascular periférica, nefropatía, hipertensión, neuropatía y nefropatía; comorbideces de la obesidad que incluyen, sin constituir limitaciones, síndrome metabólico, dislipidemia, dislipidemia tipo III, hipertensión, resistencia a la insulina, diabetes (que incluye diabetes tipo 1 y tipo 2), enfermedad de las arterias coronarias e insuficiencia cardíaca. En algunas formas de realización, el trastorno,

enfermedad o afección metabólicos es enfermedad de hígado graso no alcohólico o resistencia a la insulina hepática.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno, enfermedad o afección metabólicos descritos en la presente, que comprende administrar un compuesto de la invención junto con uno o varios agentes farmacéuticos. Los agentes farmacéuticos adecuados que se pueden emplear en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agentes antiobesidad (que incluyen supresores del apetito), agentes antidiabéticos, agentes antihiper glucémicos, agentes reductores lipídicos y agentes antihipertensivos.

Los agentes reductores lipídicos adecuados que pueden emplearse junto con los compuestos de la presente invención incluyen, sin ser limitaciones, secuestrantes del ácido biliar, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, inhibidores de la HMG-CoA sintasa, inhibidores de la absorción del colesterol, inhibidores de la acil coenzima A-colesterol acil transferasa (ACAT), inhibidores de CETP, inhibidores de escualeno sintetasa, agonistas de PPAR-alfa, moduladores de los receptores FXR, moduladores de los receptores LXR, inhibidores de la síntesis de lipoproteínas, inhibidores del sistema renina-angiotensina, agonistas parciales de PPAR-delta, inhibidores de la reabsorción del ácido biliar, agonistas de PPAR-gamma, inhibidores de la síntesis de triglicéridos, inhibidores del transporte de triglicéridos microsomales, moduladores de la transcripción, inhibidores de escualeno epoxidasa, inductores de los receptores de lipoproteína de baja densidad, inhibidores de la agregación de plaquetas, inhibidores de 5-LO o FLAP, niacina y cromo ligado a niacina.

Los agentes antihipertensivos adecuados que se pueden usar junto con los compuestos de la presente invención incluyen, sin constituir limitaciones, diuréticos, bloqueadores beta-adrenérgicos, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores

de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), inhibidores de la endopeptidasa neutra, antagonistas de endotelina, vasodilatadores, antagonistas de los receptores de angiotensina II, bloqueadores alfa/beta adrenérgicos, bloqueadores alfa 1, agonistas alfa 2, inhibidores de aldosterona, inhibidores de los receptores mineralocorticoides, inhibidores de renina y agentes de unión a angiopoyetina 2.

Los agentes antidiabéticos adecuados que se pueden usar junto con los compuestos de la presente invención incluyen, sin constituir limitaciones, otros inhibidores de acetil-CoA carboxilasa (ACC), inhibidores de DGAT-1, AZD7687, LCQ908, inhibidores de DGAT-2, inhibidores de monoacilglicerol O-aciltransferasa, inhibidores de PDE-10, activadores de AMPK, sulfonilureas (p. ej., acetohexamida, clorpropamida, diabinese, glibenclamida, glipizida, gliburida, blimipirida, gliclazida, glipentida, gliquidona, glisolamida, tolazamida, tolbutamida), meglitinidas, inhibidores de alfa-amilasa (p. ej., tendamistat, treastatina, AL-3688), inhibidores de alfa-glucósido hidrolasa (p. ej., acarbosa), inhibidores de alfa-glucosidasa (p. ej., adiposina, camiglibosa, emiglitato, miglitol, voglibosa, pradimicina-Q, sarbostatina), agonistas de PPAR-gamma (p. ej., balaglitazona, ciglitazona, darglitazona, englitazona, isaglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, troglitazona), agonistas de PPAR-alfa/gamma (p. ej., CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767, SB-219994), biguanidas (p. ej., metformina, buformina), moduladores de GLP-1 (exendina-3, exendina-4), liraglutida, albiglutida, exenatida (Byetta), taspoglutida, lixisenatida, dulaglutida, semaglutida, N,N-9924, TTP-054, inhibidores de PTP-1B (trofusquemina, extracto de hirtiosal), inhibidores de SIRT-1 (p. ej., resveratrol, GSK2245840, GSK184072), inhibidores de DPP-IV (p. ej., sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, dutogliptina, linagliptina, saxagliptina), secretagogos de insulina, inhibidores de la oxidación de los ácidos grasos, antagonistas de A2, inhibidores de JNK, activadores de glucoquinasa (p. ej., TTP-

399, TTP-355, TTP-547, AZD1656, ARRY403, MK-0599, TAK-329, AZD5658, GKM-001), insulina, miméticos de insulina, inhibidores de glucógeno fosforilasa (p. ej., GSK1362885), agonistas de los receptores de VPAC2, inhibidores de SGLT2 (dapagliflozina, canagliflozina, BI-10733, tofogliflozina, ASP-1941, THR1474, TS-071, ISIS388626, LX4211), moduladores de los receptores de glucagón, moduladores de GPR119 (p. ej., MBX-2982, GSK1292263, APD597, PSN821), derivados de FGF21, agonistas de los receptores de TGR5 (GPBAR1) (p. ej., INT777), agonistas de GPR40 (p. ej., TAK-875), agonistas de GPR120, activadores de los receptores del ácido nicotínico (HM74A), inhibidores de SGLT1 (p. ej., GSK1614235), inhibidores de la enzima carnitina palmitoil transferasa, inhibidores de la fructosa 1,6-difosfatasa, inhibidores de la aldosa reductasa, inhibidores de los receptores mineralocorticoides, inhibidores de TORC2, inhibidores de CCR2, inhibidores de CCR5, inhibidores de PKC (p. ej., PKC-alfa, PKC-beta, PKC-gamma), inhibidores de la sintetasa de los ácidos grasos, inhibidores de serina palmitoil transferasa, moduladores de GPR81, moduladores de GPR39, moduladores de GPR43, moduladores de GPR41, moduladores de GPR105, inhibidores de Kv1.3, inhibidores de la proteína de unión a retinol 4, moduladores de los receptores glucocorticoides, inhibidores de los receptores de somatostatina (p. ej., SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR5), inhibidores de PDHK2, inhibidores de PDHK4, inhibidores de MAP4K4, moduladores de IL1-beta y moduladores de RXR-alfa.

Los agentes antiobesidad adecuados incluyen, sin ser limitaciones, inhibidores de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa 1, inhibidores de estearoil-CoA desaturasa (SCD-1), agonistas de MCR-4, agonistas de CCK-A, inhibidores de la reabsorción de monoamina (p. ej., sibutramina), agentes simpaticomiméticos, agonistas de los receptores beta-3-adrenérgicos, agonistas de los receptores de dopamina (p. ej., bromocriptina), hormona estimuladora de melanocitos y sus

análogos, agonistas de 5-HT_{2C} (p. ej., lorcaserina / Belviq), antagonistas de la hormona concentradora de melanina, leptina, análogos de leptina, agonistas de leptina, antagonistas de galanina, inhibidores de lipasa (p. ej., tetrahidrolipstatina / Orlistat), agentes anoréxicos (p. ej., agonistas de bombesina), antagonistas de NPY (p. ej., velneperit), PYY₃₋₃₆ (y sus análogos), moduladores de BRS3, antagonistas mixtos de los receptores opioides, agentes tiromiméticos, deshidroepiandrosterona, agonistas o antagonistas de glucocorticoides, antagonistas de orexina, agonistas de GLP-1, factores neurotróficos ciliares (p. ej., Axokine), inhibidores de la proteína relacionada con agouti humana (AGRP), antagonistas o agonistas inversos de H3, agonistas de neuromedina U, inhibidores de MTP/ApoB (p. ej., inhibidores de MTP organoselectivos, tal como dirlotapida, JTT130, Usistapida, SLX4090), inhibidores de MetAp2 (p. ej., ZGN-433), agentes con actividad moduladora mixta en dos o más de receptores de glucagón, GIP y GLP1 (p. ej., MAR-701, ZP2929), inhibidores de la reabsorción de norepinefrina, antagonistas opioides (p. ej., naltrexona), antagonistas o agonistas inversos de los receptores de CB1, agonistas o antagonistas de grelina, oxintomodulina y sus análogos, inhibidores de la absorción de monoamina (p. ej., tesofensina), y agentes de combinación (p. ej., bupropión más zonisamida (Empatic), pramlintida más metreleptina, bupropión más naltrexona (Contrave), fentermina más topiramato (Qsymia).

En algunas formas de realización, los agentes antiobesidad que se usan en combinación con los compuestos de la invención se seleccionan de inhibidores de MTP organoselectivos (p. ej., dirlotapida, mitratapida, implitapida, R56918), agonistas de CCK-A, agonistas de 5-HT_{2C} (p. ej., lorcaserina / Belviq), agonistas de MCR4, inhibidores de lipasa (p. ej., Cetilistat), PYY₃₋₃₆ (que incluyen sus análogos y análogos PEGilados), antagonistas opioides (p. ej., naltrexona), oleoil estrona,

obinepitida, pramlintida, tesofensina, leptina, bromocriptina, orlistat, AOD-9604 y sibutramina.

En algunas formas de realización, los compuestos y composiciones de acuerdo con el método de la presente invención pueden ser administrados usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración que sean eficaces para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad asociada a LKB1 o Kras. En algunas formas de realización, la enfermedad asociada a LKB1 o Kras se selecciona de carcinoma hepatocelular, cánceres mutantes de LKB1, cánceres regulados por la pérdida de heterocigosidad de LKB1 (LOH), cánceres mutantes de Kras, síndrome de Peutz-Jeghers (PJS), enfermedad de Cowden (CD) y esclerosis tuberosa (TS) (Makowski *et al.* "Role of LKB1 in Lung Cancer Development" *British Journal of Cancer* (2008) 99, 683-688). En algunas formas de realización, la enfermedad asociada a LKB1 o Kras es un tumor de pulmón Kras positivo/LKB1 deficiente.

En algunas formas de realización, los compuestos y composiciones de acuerdo con el método de la presente invención pueden ser administrados usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración que sean eficaces para tratar o disminuir la gravedad de un cáncer o inhibir el crecimiento o inducir la apoptosis de células cancerosas (Wang *et al.* "Acetyl-CoA Carboxylase- α Inhibitor TOFA Induces Human Cancer Cell Apoptosis" *Biochem Biophys Res Commun.* (2009) 385(3), 302-306; Chajes *et al.* "Acetyl-CoA Carboxylase α is Essential to Breast Cancer Cell Survival" *Cancer Res.* (2006) 66, 5287-5294; Beckers *et al.* "Chemical Inhibition of Acetyl-CoA Carboxylase Induces Growth Arrest and Cytotoxicity Selectivity in Cancer Cells" *Cancer Res.* (2007) 8180-8187; Brusselmans *et al.* "RNA Interference-Mediated Silencing of the Acetyl-CoA-Carboxylase- α Gene Induces Growth Inhibition and Apoptosis of Prostate Cancer Cells" *Cancer Res.* (2005) 65, 6719-6725; Brunet *et al.* "BRCA1 and Acetyl-CoA Carboxylase: The

Metabolic Syndrom of Breast Cancer” Molecular Carcinogenesis (2008) 47, 157–163; Cairns *et al.* “Regulation of Cancer Cell Metabolism” (2011) 11, 85–95; Chiaradonna *et al.* “From Cancer Metabolism to New Biomarkers and Drug Targets” Biotechnology Advances (2012) 30, 30–51).

En algunas formas de realización, los compuestos y composiciones de acuerdo con el método de la presente invención pueden ser administrados usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración que sean eficaces para tratar o disminuir la gravedad de un melanoma. En algunas formas de realización, el melanoma es uno que porta una ruta de MAPK activada (Petti *et al.* “AMPK activators inhibit the proliferation of human melanomas bearing the activated MAPK pathway” Melanoma Research (2012) 22, 341–350).

Los compuestos de la presente invención son especialmente útiles en el cáncer de mama triple negativo, dado que la proteína supresora del tumor BRCA1 se une y estabiliza la forma inactiva de ACC, de este modo regulando hacia arriba la síntesis lipídica *de novo*, con el resultado de la proliferación de las células cancerosas Brunet *et al.* “BRCA1 and acetyl–CoA carboxylase: metabolic syndrome of breast cancer” Mol. Carcinog. (2008) 47(2), 157–163.

En algunas formas de realización, los compuestos y composiciones de acuerdo con el método de la presente invención pueden ser administrados usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración que sean eficaces para tratar o disminuir la gravedad de un liposarcoma. Se ha demostrado que los liposarcomas dependen de la síntesis *de novo* de los ácidos grasos de cadena larga, para el crecimiento y la inhibición de ACC por lipogénesis inhibida por sorafeno A, así como el crecimiento de las células tumorales (Olsen *et al.* “Fatty acid synthesis is a therapeutic target in human liposarcoma” International J. of Oncology (2010) 36, 1309–1314).

En algunas formas de realización, los compuestos y composiciones de acuerdo con el método de la presente invención pueden ser administrados usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración que sean eficaces para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad hepática. En algunas formas de realización, la enfermedad hepática se selecciona de hepatitis C, carcinoma hepatocelular, hiperlipidemia familiar combinada y esteatohepatitis no alcohólica (NASH), cáncer de hígado, colangiocarcinoma, angiosarcoma, hemangiosarcoma y colestasis intrahepática familiar progresiva.

En algunas formas de realización, los compuestos y composiciones de acuerdo con el método de la presente invención pueden ser administrados usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración que sean eficaces para tratar o disminuir la gravedad de una infección bacteriana o inhibir el crecimiento de bacterias.

En algunas formas de realización, los compuestos y composiciones de acuerdo con el método de la presente invención pueden ser administrados usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración que sean eficaces para tratar o disminuir la gravedad de una infección fúngica o inhibir el crecimiento de células de hongos (Shen *et al.* "A Mechanism for the Potent Inhibition of Eukaryotic Acetyl-Coenzyme A Carboxylase by Soraphen A, a Macrocyclic Polyketide Natural Product" *Molecular Cell* (2004) 16, 881–891). En algunas formas de realización, la infección fúngica se produce en un humano. En algunas formas de realización, la infección fúngica es una infección por *Candida*.

En algunas formas de realización, los compuestos y composiciones de acuerdo con el método de la presente invención pueden ser administrados usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración que sean eficaces para tratar o

disminuir la gravedad de una infección bacteriana (Tong, L. et al. J. Cell. Biochem. (2006) 99, 1476–1488).

En algunas formas de realización, los compuestos y composiciones de acuerdo con el método de la presente invención pueden ser administrados usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración que sean eficaces para tratar o disminuir la gravedad de una infección viral (Munger et al. Nat. Biotechnol. (2008) 26, 1179–1186). En algunas formas de realización, la infección viral es Hepatitis C.

En algunas formas de realización, los compuestos y composiciones de acuerdo con el método de la presente invención pueden ser administrados usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración que sean eficaces para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad neurológica (Henderson et al. Neurotherapeutics (2008) 5, 470–480; Costantini et al. Neurosci. (2008) 9 Supl. 2:S16; Baranano et al. Curr. Treat. Opin. Neurol. (2008) 10, 410–419).

En algunas formas de realización, los compuestos y composiciones de acuerdo con el método de la presente invención pueden ser administrados usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración que sean eficaces para tratar o disminuir la gravedad de una infección parasitaria o inhibir el crecimiento de parásitos (p. ej., malaria y toxoplasma: Gornicki *et al.* “Apicoplast fatty acid biosynthesis as a target for medical intervention in apicomplexan parasites” International Journal of Parasitology (2003) 33, 885–896; Zuther *et al.* “Growth of *Toxoplasma gondii* is inhibited by aryloxyphenoxypropionate herbicides targeting acetyl–CoA carboxylase” PNAS (1999) 96 (23) 13387–13392).

En algunas formas de realización, los compuestos y composiciones de acuerdo con el método de la presente invención pueden ser administrados usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración que sean eficaces para tratar o disminuir la gravedad de un trastorno cardíaco. En algunas formas de realización, el

trastorno cardíaco es hipertrofia cardíaca. En algunas formas de realización, el trastorno cardíaco es tratado o se disminuye su gravedad mediante el mecanismo cardioprotector producto del incremento de la oxidación de los ácidos grasos a través de la inhibición de ACC (Kolwicz *et al.* "Cardiac-specific deletion of acetyl CoA carboxylase 2 (ACC2) prevents metabolic remodeling during pressure-overload hypertrophy" *Circ. Res.* (2012); DOI:10.1161/CIRCRESAHA.112.268128).

En determinadas formas de realización, los compuestos y composiciones de acuerdo con el método de la presente invención pueden ser usados como herbicidas. En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un método para inhibir el crecimiento o viabilidad de plantas, que comprende tratar plantas con compuestos de la presente invención. En algunas formas de realización de la presente invención, los compuestos de la presente invención pueden ser usados para inhibir el crecimiento o la viabilidad de plantas a través de la inhibición de ACC. En algunas formas de realización, el método de la presente invención comprende utilizar compuestos de la presente invención para inhibir la producción de ácidos grasos o incrementar la oxidación de ácidos grasos en plantas.

La cantidad exacta requerida habrá de variar entre sujeto y sujeto, dependiendo de la especie, la edad y el estado de salud general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, el modo de administración, y lo similar. Los compuestos de la invención se formulan preferiblemente en forma de dosis unitaria para facilitar la administración y en beneficio de la uniformidad de la dosis. La expresión "forma de dosis unitaria", de acuerdo con su empleo en este contexto, se refiere a una unidad físicamente discreta de agente apropiada para el paciente a tratar. Deberá entenderse, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención será decisión del médico encargado, dentro del alcance del criterio médico fundamentado. El nivel específico de dosis efectiva

para cualquier paciente u organismo particular dependerá de una variedad de factores, que incluyen el trastorno en cuestión y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o en coincidencia con el compuesto específico empleado, y factores por el estilo, que son bien conocidos en la técnica médica. El término “paciente”, de acuerdo con su empleo en este contexto, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero y, con máxima preferencia, un humano.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden ser administradas a humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (en forma de polvos, ungüentos o gotas), bucal, en forma de spray oral o nasal, o lo similar, dependiendo de la gravedad de la infección que se está tratando. En determinadas formas de realización, los compuestos de la invención pueden ser administrados por vía oral o parenteral en niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y preferiblemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, de peso corporal del sujeto por día, una o varias veces por día, para lograr el efecto terapéutico deseado.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen, sin constituir limitaciones, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes que se usan comúnmente en la técnica, como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico,

carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3–butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semillas de algodón, maní, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, y mezclas de estos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir además adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo suspensiones inyectables acuosas u oleaginosas estériles, pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida, usando agentes humectantes o dispersantes y agentes suspensores adecuados. La preparación inyectable estéril puede ser asimismo una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico aceptable para la vía parenteral, por ejemplo, como una solución en 1,3–butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden utilizar están el agua, la solución de Ringer, U.S.P. y la solución de cloruro de sodio isotónica. Por otra parte, habitualmente se usan los aceites fijos estériles como solvente o medio de suspensión. En este sentido, se puede usar cualquier aceite fijo blando, incluso mono– o diglicéridos sintéticos. Por otra parte, los ácidos grasos tales como ácido oleico se usan en la preparación de inyectables.

Las formulaciones inyectables pueden ser esterilizadas, por ejemplo, por filtración a través de un filtro para retención de bacterias o por la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril o en otro medio inyectable estéril, antes de su uso.

Con el fin de prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, muchas veces es conveniente lentificar la absorción del compuesto de una inyección

subcutánea o intramuscular. Esto es posible mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad de agua. La tasa de absorción del compuesto depende entonces de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño de los cristales y de la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de compuesto administrado por la vía parenteral se consigue disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de inyección de depósito se hacen formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida–poliglicólido. Dependiendo de la proporción entre compuesto y polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del compuesto. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones para inyección de depósito también se preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos del organismo.

Las composiciones para la administración rectal o vaginal preferiblemente son supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o portadores adecuados no irritantes, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorio, que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura del organismo y, por lo tanto, se derriten en el recto o la cavidad vaginal, liberando el compuesto activo.

Las formas de dosificación sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con por lo menos un excipiente o portador inerte, farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) rellenos o extendedores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) ligantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos,

gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa y acacia, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes desintegrantes tales como agar—agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardadores de la solución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y mezclas de estos. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, la forma de dosificación puede comprender además agentes reguladores del pH.

Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como rellenos en cápsulas de gelatina con relleno blando y duro, usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de elevado peso molecular y lo similar. Las formas sólidas de dosificación de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con revestimientos y cubiertas, tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Ellos pueden contener opcionalmente agentes opacantes y también pueden ser de una composición que permite liberar el ingrediente activo o los ingredientes activos solamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, en forma retardada. Ejemplos de composiciones encapsuladoras que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. Composiciones sólidas de un tipo similar pueden emplearse asimismo como rellenos en cápsulas de gelatina blandas y duras, empleando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de elevado peso molecular y lo similar.

Los compuestos activos también pueden encontrarse en forma microencapsulada con uno o varios excipientes como ya se indicó. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con revestimientos y cubiertas, tales como revestimientos entéricos, revestimientos para el control de la liberación y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede ser mezclado con por lo menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación pueden comprender asimismo, como es la práctica normal, sustancias adicionales aparte de diluyentes inertes, p. ej., lubricantes para la formación de comprimidos y otros auxiliares de la formación de comprimidos, tales como un estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, las formas de dosificación pueden comprender asimismo agentes reguladores del pH. Opcionalmente pueden contener agentes opacantes y también pueden ser de una composición que permite liberar el ingrediente activo o los ingredientes activos solamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, en forma retardada. Ejemplos de composiciones encapsuladoras que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, espráis, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante necesario o regulador del pH que pueda hacer falta. Dentro del alcance de esta invención también están contempladas las formulaciones oftálmicas, las gotas para los oídos y las gotas oculares. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que cuentan con la ventaja adicional de

proporcionar una entrega controlada de un compuesto al organismo. Dichas formas de dosificación pueden elaborarse disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. Asimismo pueden emplearse mejoradores de la absorción, para incrementar el tránsito del compuesto a través de la piel. La velocidad puede ser controlada proveyendo una membrana de control de velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

De acuerdo con una forma de realización, la invención se refiere a un método para inhibir ACC en una muestra biológica, que comprende la etapa de poner en contacto a dicha muestra biológica con un compuesto de esta invención o una composición que comprende dicho compuesto.

En determinadas formas de realización, la invención se refiere a un método para modular los niveles de ácidos grasos en una muestra biológica, que comprende la etapa de poner en contacto a dicha muestra biológica con un compuesto de esta invención o una composición que comprende dicho compuesto.

El término “muestra biológica”, de acuerdo con su empleo en este contexto, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de estos; material biopsiado obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de estos.

La inhibición de enzimas en una muestra biológica es útil para una variedad de propósitos que la persona con capacitación en la técnica conoce. Ejemplos de tales propósitos incluyen, sin constituir limitaciones, ensayos biológicos, estudios de la expresión génica e identificación de dianas biológicas.

Otra forma de realización de la presente invención se refiere a un método para inhibir ACC en un paciente, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de la presente invención o una composición que comprende dicho compuesto.

De acuerdo con otra forma de realización, la invención se refiere a un método para inhibir la producción de ácidos grasos, estimular la oxidación de ácidos grasos, o ambas, en un paciente, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de la presente invención o una composición que comprende dicho compuesto. De acuerdo con ciertas formas de realización, la invención se refiere a un método para inhibir la producción de ácidos grasos, estimular la oxidación de ácidos grasos, o ambas, en un paciente, con el objeto de disminuir la obesidad o aliviar los síntomas del síndrome metabólico, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de la presente invención o una composición que comprende dicho compuesto. En otras formas de realización, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno mediado por ACC, en un paciente que necesita de ello, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de acuerdo con la presente invención o composición farmacéuticamente aceptable de aquel. Tales trastornos están descriptos detalladamente en la presente.

En algunas formas de realización, los compuestos y composiciones de la presente invención pueden ser utilizados en un método para tratar obesidad u otro trastorno metabólico. En determinadas formas de realización, los compuestos y composiciones de la presente invención pueden ser utilizados para tratar obesidad u otro trastorno metabólico en un mamífero. En determinadas formas de realización, el mamífero es un paciente humano. En determinadas formas de realización, los compuestos y composiciones de la presente invención pueden ser utilizados para tratar obesidad u otro trastorno metabólico en un paciente humano.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un método para tratar obesidad u otro trastorno metabólico, que comprende administrar un compuesto o composición de la presente invención a un paciente con obesidad u otro trastorno metabólico. En determinadas formas de realización, el método para

tratar obesidad u otro trastorno metabólico comprende administrar compuestos y composiciones de la presente invención a un mamífero. En determinadas formas de realización, el mamífero es un humano. En algunas formas de realización, el trastorno metabólico es dislipidemia, dislipidemia Tipo III o hiperlipidemia. En algunas formas de realización, la hiperlipidemia es hipertrigliceridemia. En algunas formas de realización, la obesidad es un síntoma del síndrome de Prader–Willi, síndrome de Bardet–Biedl, síndrome de Cohen o síndrome de MOMO. En algunas formas de realización, la obesidad es un efecto secundario de la administración de otra medicación que incluye, sin constituir limitaciones, insulina, sulfonilureas, tiazolidindionas, antipsicóticos, antidepresivos, esteroides, anticonvulsivos (incluidos fenitoína y valproato), pizotifeno o contraceptivos hormonales.

En determinadas formas de realización, la presente invención proporciona un método para tratar cáncer u otro trastorno proliferativo, que comprende administrar un compuesto o composición de la presente invención a un paciente con cáncer u otro trastorno proliferativo. En determinadas formas de realización, el método para tratar cáncer u otro trastorno proliferativo comprende administrar compuestos y composiciones de la presente invención a un mamífero. En determinadas formas de realización, el mamífero es un humano.

De acuerdo con su empleo en este contexto, las expresiones “inhibición del cáncer” e “inhibición de la proliferación de células cancerosas” se refieren a la inhibición del crecimiento, división, maduración o viabilidad de células cancerosas, y/o provocar la muerte de células cancerosas, individualmente o en forma agregada con otras células cancerosas, por citotoxicidad, depleción de nutrientes o inducción de apoptosis.

Ejemplos de tejidos que contienen células cancerosas cuya proliferación es inhibida por los compuestos y composiciones descritos en la presente y contra las

cuales son útiles los métodos descritos en la presente incluyen, sin constituir limitaciones, mama, próstata, cerebro, sangre, médula ósea, hígado, páncreas, piel, riñón, colon, ovario, pulmón, testículo, pene, tiroides, paratiroides, pituitaria, timo, retina, úvea, conjuntiva, bazo, cabeza, cuello, tráquea, vesícula biliar, recto, glándulas salivales, glándulas adrenales, garganta, esófago, nodos linfáticos, glándulas sudoríparas, glándulas sebáceas, músculo, corazón y estómago.

En algunas formas de realización, el cáncer tratado con los compuestos o composiciones de la invención es un melanoma, liposarcoma, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata, leucemia, cáncer de riñón, cáncer de esófago, cáncer de cerebro, linfoma o cáncer de colon. En determinadas formas de realización, el cáncer es un linfoma de efusión primaria (PEL). En ciertas formas de realización preferidas, el cáncer a tratar con los compuestos o composiciones de la invención es uno que porta una vía de MAPK activada. En algunas formas de realización, el cáncer que porta una vía de MAPK activada es un melanoma. En ciertas formas de realización preferidas, el cáncer tratado con los compuestos o composiciones de la invención es uno asociado a mutación de BRCA1. En una forma de realización especialmente preferida, el cáncer tratado con los compuestos o composiciones de la invención es un cáncer de mama triple negativo. En algunas formas de realización, el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC).

En determinadas formas de realización, la enfermedad que puede ser tratada con los compuestos de la invención es un trastorno neurológico. En algunas formas de realización, el trastorno neurológico es Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, epilepsia, isquemia, Deterioro de la Memoria Asociado a la Edad, Deterioro Cognitivo Leve, Ataxia de Friedreich, epilepsia con déficit de GLUT1, Leprechaunismo, Síndrome de Rabson–Mendenhall, demencia por Injerto de Bypass

Arterial Coronario, pérdida de memoria inducida por anestesia, esclerosis lateral amiotrófica, glioma o Enfermedad de Huntington.

En determinadas formas de realización, la enfermedad que puede ser tratada con los compuestos de la invención es una enfermedad infecciosa. En algunas formas de realización, la enfermedad infecciosa es una infección viral. En algunas formas de realización, la infección viral es infección por citomegalovirus o infección por influenza. En algunas formas de realización, la enfermedad infecciosa es una infección fúngica. En algunas formas de realización, la enfermedad infecciosa es una infección bacteriana.

En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención pueden ser utilizados en el tratamiento de (*sic*)

Dependiendo de la afección o enfermedad particular a tratar, se pueden administrar agentes terapéuticos adicionales, que normalmente se administran para tratar dicha afección, en combinación con compuestos y composiciones de esta invención. De acuerdo con su empleo en este contexto, los agentes terapéuticos adicionales que normalmente se administran para tratar una enfermedad o afección particular son conocidos como "apropiados para la enfermedad o afección que se está tratando".

En determinadas formas de realización, un compuesto provisto, o composición de este, es administrado en combinación con otro inhibidor de ACC o agente antiobesidad. En algunas formas de realización, un compuesto provisto, o composición de este, es administrado en combinación con uno o varios otros agentes terapéuticos. Tales agentes terapéuticos incluyen, sin constituir limitaciones, agentes tales como orlistat (Xenical), estimulantes del SNC, Qsymia o Belviq.

En determinadas formas de realización, un compuesto provisto, o composición de este, es administrado en combinación con otro agente anticáncer, citotoxina o quimioterapéutico, a un paciente que lo necesita.

En determinadas formas de realización, el agente anticáncer o quimioterapéutico que se usa en combinación con los compuestos o composiciones de la invención incluyen, sin constituir limitaciones, metformina, fenformina, buformina, imatinib, nilotinib, gefitinib, sunitinib, carfilzomib, salinosporamida A, ácido retinoico, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucilo, ifosfamida, azatioprina, mercaptopurina, doxifluridina, fluorouracilo, gemcitabina, metotrexato, tioguanina, vincristina, vinblastina, vinorelbina, vindesina, podofilotoxina, etopósido, tenipósido, taflupósido, paclitaxel, docetaxel, irinotecán, topotecán, amsacrina, actinomicina, doxorubicina, daunorubicina, valrubicina, idarrubicina, epirubicina, plicamicina, mitomicina, mitoxantrona, melfalano, busulfano, capecitabina, pemetrexed, epotilonas, Ácido 13-cis-retinoico, 2-CdA, 2-Clorodesoxiadenosina, 5-Azacidina, 5-Fluorouracilo, 5-FU, 6-Mercaptopurina, 6-MP, 6-TG, 6-Tioguanina, Abraxane, Accutane®, Actinomicina-D, Adriamycin®, Aducil®, Afinitor®, Agrylin®, Ala-Cort®, Aldesleukina, Alemtuzumab, ALIMTA, Alitretinoína, Alkaban-AQ®, Alkeran®, ácido todo-transretinoico, Interferón Alfa, Altretamina, Ametopterina, Amifostina, Aminoglutetimida, Anagrelida, Anandron®, Anastrozol, Arabinosilcitosina, Ara-C, Aranesp®, Aredia®, Arimidex®, Aromasin®, Arranon®, Trióxido de arsénico, Arzerra™, Asparaginasa, ATRA, Avastin®, Azacidina, BCG, BCNU, Bendamustina, Bevacizumab, Bexaroteno, BEXXAR®, Bicalutamida, BiCNU, Blenoxane®, Bleomicina, Bortezomib, Busulfano, Busulfex®, C225, Leucovorina cálcica, Campath®, Camptosar®, Camptotecina-11, Capecitabina, Carac™, Carboplatino, Carmustina, oblea de Carmustina, Casodex®, CC-5013, CCI-779, CCNU, CDDP, CeeNU, Cerubidine®, Cetuximab, Clorambucilo,

Factor Citrovorum, Cladribina, Cortisona, Cosmegen®, CPT-11, Cytadren®, Cytosar-U®, Cytosan®, Dacarbazina, Dacogen, Dactinomicina, Darbepoetina Alfa, Dasatinib, Daunomicina, Daunorrubicina Clorhidrato, Daunorrubicina Liposomal, DaunoXome®, Decadrón, Decitabina, Delta-Cortef®, Deltasone®, Denileucina, Diftitox, DepoCyt™, Dexametasona, Dexametasona Acetato, Dexametasona Fosfato Sódico, Dexasona, Dexrazoxano, DHAD, DIC, Diodex, Docetaxel, Doxil®, Doxorubicina, Doxorubicina Liposomal, Droxia™, DTIC, DTIC-Dome®, Duralone®, Efudex®, Eligard™, Ellence™, Eloxatin™, Elspar®, Emcyt®, Epirubicina, Epoetina Alfa, Erbitux, Erlotinib, Erwinia L-asparaginasa, Estramustina, Etiol, Etopophos®, Etopósido, Etopósido Fosfato, Eulexin®, Everolimus, Evista®, Exemestano, Fareston®, Faslodex®, Femara®, Filgrastim, Floxuridina, Fludara®, Fludarabina, Fluoroplex®, Fluorouracilo, Fluorouracilo (crema), Fluoximesterona, Flutamida, Ácido fólico, FUDR®, Fulvestrant, G-CSF, Gefitinib, Gemcitabina, Gemtuzumab, ozogamicina, Gemzar Gleevec™, oblea de Gliadel®, GM-CSF, Goserelina, Factor Estimulador de las Colonias de Granulocitos, Factor Estimulador de las Colonias de Macrófagos de Granulocitos, Halotestin®, Herceptin®, Hexadrol, Hexalen®, Hexametilmelamina, HMM, Hycamtin®, Hydrea®, Hydrocort Acetate®, Hidrocortisona, Hidrocortisona Fosfato Sódico, Hidrocortisona Succinato Sódico, Hidrocortona Fosfato, Hidroxiurea, Ibritumomab, Ibritumomab, Tiuxetano, Idamycin®, Idarubicin Ifex®, IFN-alfa, Ifosfamida, IL-11, IL-2, Imatinib mesilato, Imidazol Carboxamida, Interferón alfa, Interferón Alfa-2b (Conjugado de PEG), Interleucina-2, Interleucina-11, Intron A® (Interferón alfa-2b), Iressa®, Irinotecán, Isotretinoína, Ixabepilona, Ixempra™, Kidrolase®, Lanacort®, Lapatinib, L-asparaginasa, LCR, Lenalidomida, Letrozol, Leucovorina, Leukeran, Leukine™, Leuprolida, Leurocristina, Leustatin™, Liposomal Ara-C, Pred® líquido, Lomustina, L-PAM, L-Sarcolisina, Lupron®, Lupron Depot®, Matulane®, Maxidex, Mecloretamina, Mecloretamina

Clorhidrato, Medralone®, Medrol®, Megace®, Megestrol, Megestrol Acetato, Melfalano, Mercaptopurina, Mesna, Mesnex™, Metotrexato, Metotrexato Sodio, Metilprednisolona, Meticorten®, Mitomicina, Mitomicina-C, Mitoxantrona, M-Prednisol®, MTC, MTX, Mustargen®, Mustina, Mutamycin®, Myleran®, Mylocel™, Mylotarg®, Navelbine®, Nelarabina, Neosar®, Neulasta™, Neumega®, Neupogen®, Nexavar®, Nilandron®, Nilotinib, Nilutamida, Nipent®, Mostaza de Nitrógeno, Novaldex®, Novantrone®, Nplate, Octreótida, Octreótida acetato, Ofatumumab, Oncospar®, Oncovin®, Ontak®, Onxal™, Oprelvekin, Orapred®, Orasone®, Oxaliplatino, Paclitaxel, Paclitaxel fijado a proteína, Pamidronato, Panitumumab, Panretin®, Paraplatin®, Pazopanib, Pediapred®, Interferón PEG, Pegaspargasa, Pegfilgrastim, PEG-INTRON™, PEG-L-asparaginasa, PEMETREXED, Pentostatina, Mostaza de Fenilalanina, Platinol®, Platinol-AQ®, Prednisolona, Prednisona, Prelone®, Procarbazina, PROCRIT®, Proleukin®, Prolifeprospan 20 con Implante de Carmustina, Purinethol®, Raloxifeno, Revlimid®, Rheumatrex®, Rituxan®, Rituximab, Roferon-A® (Interferón Alfa-2a), Romiplostim, Rubex®, Rubidomicina clorhidrato, Sandostatin®, Sandostatin LAR®, Sargramostim, Solu-Cortef®, Solu-Medrol®, Sorafenib, SPRYCEL™, STI-571, Estreptozocina, SU11248, Sunitinib, Sutent®, Tamoxifeno, Tarceva®, Targretin®, Tassigna®, Taxol®, Taxotere®, Temodar®, Temozolomida, Temsirolimus, Tenipósido, TESPA, Talidomida, Thalomid®, TheraCys®, Tioguanina, Thioguanine Tabloid®, Tiofosfoamida, Thioplex®, Tiotepa, TICE®, Toposar®, Topotecán, Toremifeno, Torisel®, Tositumomab, Trastuzumab, Treanda®, Tretinoína, Trexall™, Trisenox®, TSPA, TYKERB®, VCR, Vectibix™, Velban®, Velcade®, VePesid®, Vesanoid®, Viadur™, Vidaza®, Vinblastina, Vinblastina Sulfato, Vincasar Pfs®, Vincristina, Vinorelbina, Vinorelbina tartrato, VLB, VM-26, Vorinostat, Votrient, VP-16, Vumon®,

Xeloda®, Zanosar®, Zevalin™, Zinecard®, Zoladex®, Ácido zoledrónico, Zolanza, Zometa®, o combinaciones de cualquiera de estos.

En determinadas formas de realización, los compuestos de la presente invención pueden ser administrados junto con un biguanida seleccionado de metformina, fenformina o buformina, a un paciente que lo necesita. En determinadas formas de realización, el paciente que recibe una combinación de un compuesto de la invención y un biguanida padece cáncer, obesidad, una enfermedad hepática, diabetes o dos o más de estas.

En determinadas formas de realización, se puede administrar una combinación de 2 o más agentes terapéuticos junto con los compuestos de la invención. En determinadas formas de realización, se puede administrar una combinación de 3 o más agentes terapéuticos con los compuestos de la invención.

Otros ejemplos de agentes con los que también pueden combinarse los inhibidores de esta invención incluyen, sin limitación: vitaminas y suplementos nutricionales, vacunas contra el cáncer, tratamientos para la neutropenia (p. ej., G-CSF, filgrastim, lenograstim), tratamientos para la trombocitopenia (p. ej., transfusión de sangre, eritropoyetina), inhibidores de PI3 quinasa (PI3K), inhibidores de MEK, inhibidores de mTOR, inhibidores de CPT1, activadores de AMPK, inhibidores de PCSK9, inhibidores de la proteasa del sitio 1 de SREBP, inhibidores de la HMG CoA-reductasa, antieméticos (p. ej., antagonistas de los receptores de 5-HT₃, antagonistas de dopamina, antagonistas de los receptores de NK1, antagonistas de los receptores de histamina, cannabinoides, benzodiazepinas o anticolinérgicos), tratamientos para la enfermedad de Alzheimer tales como Aricept® y Exelon®; tratamientos para la enfermedad de Parkinson tales como L-DOPA/carbidopa, entacapona, ropinrol, pramipexol, bromocriptina, pergolida, trihexefendilo y amantadina; agentes para tratar Esclerosis Múltiple (MS) tales como Interferón beta

(p. ej., Avonex[®] y Rebif[®]), Copaxone[®] y mitoxantrona; tratamientos para el asma tales como albuterol y Singulair[®]; agentes para tratar la esquizofrenia tales como zyprexa, risperdal, seroquel y haloperidol; agentes antiinflamatorios tales como corticosteroides, bloqueadores del TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida y sulfasalazina; agentes inmunomoduladores e inmunosupresores tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato mofetilo, Interferones, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina y sulfasalazina; factores neurotróficos tales como inhibidores de acetilcolinesterasa, inhibidores de MAO, interferones, anticonvulsivos, bloqueadores de los canales iónicos, riluzol y agentes antiparkinsonianos; agentes para tratar enfermedades cardiovasculares, tales como beta-bloqueadores, inhibidores de ACE, diuréticos, nitratos, bloqueadores de los canales de calcio y estatinas, fibratos, inhibidores de la absorción del colesterol, secuestrantes del ácido biliar y niacina; agentes para tratar la enfermedad hepática, tales como corticosteroides, colestiramina, Interferones y agentes antivirales; agentes para tratar trastornos de la sangre tales como corticosteroides, agentes antileucémicos y factores del crecimiento; agentes para tratar trastornos de inmunodeficiencia tales como gamma globulina; y agentes antidiabéticos tales como biguanidas (metformina, fenformina, buformina), tiazolidindionas (rosiglitazona, pioglitazona, troglitazona), sulfonilureas (tolbutamida, acetohexamida, tolazamida, clorpropamida, glipizida, gliburida, glimepirida, gliclazida), meglitinidas (repaglinida, nateglinida), inhibidores de alfa-glucosidasa (miglitol, acarbosa), miméticos de incretina (exenatida, liraglutida, taspoglutida), análogos de péptidos inhibidores gástricos, inhibidores de DPP-4 (vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina), análogos de amilina (pramlintida) e insulina y análogos de insulina.

En determinadas formas de realización, los compuestos de la presente invención, o composición farmacéuticamente aceptable de los mismos, son

administrados en combinación con agentes antisentido, un anticuerpo monoclonal o policlonal o un agente terapéutico de ARNip.

Estos agentes adicionales pueden ser administrados por separado de una composición que contiene compuesto de la invención, como parte de un régimen de dosis múltiples. Alternativamente, estos agentes pueden ser parte de una forma de dosificación única, mezclados junto con un compuesto de esta invención en una composición única. Si son administrados como parte de un régimen de dosis múltiples, los dos agentes activos pueden administrarse en forma simultánea, consecutiva o con un intervalo entre uno y otro, generalmente de cinco horas entre uno y otro.

De acuerdo con su empleo en este contexto, el término “combinación”, “combinado” y otros relacionados se refieren a la administración simultánea o secuencial de los agentes terapéuticos de conformidad con esta invención. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención puede ser administrado con otro agente terapéutico en forma simultánea o consecutiva en formas de dosis unitarias separadas, o juntos en una forma de dosificación unitaria única. En consecuencia, la presente invención proporciona una forma de dosificación unitaria única que comprende un compuesto de fórmula I, un agente terapéutico adicional y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La cantidad de ambos, el compuesto de la invención y el agente terapéutico adicional, (en aquellas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional como se ha descrito anteriormente) que se puede combinar con los materiales portadores, para producir una forma de dosificación unitaria variará dependiendo del huésped tratado y el modo particular de administración. Preferiblemente, las composiciones de esta invención deberían ser formuladas para

que se pueda administrar una dosis de entre 0,01 – 100 mg/kg de peso corporal/día de un compuesto de la invención.

En aquellas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional, dicho agente terapéutico adicional y el compuesto de esta invención pueden actuar sinérgicamente. Por lo tanto, la cantidad de agente terapéutico adicional en tales composiciones será inferior a la que se requiere en una monoterapia que solo utiliza dicho agente terapéutico. En tales composiciones, se puede administrar una dosis de entre 0,01 – 100 µg/kg de peso corporal/día del agente terapéutico adicional.

La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de esta invención no será mayor a la cantidad que sería administrada normalmente en una composición que comprende dicho agente terapéutico como único agente activo. Preferiblemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones divulgadas en la presente oscilará entre aproximadamente 50% y 100% de la cantidad que se encuentra en general en una composición que comprende dicho agente como único agente terapéuticamente activo.

La invención se refiere además a una composición agrícola que comprende por lo menos un compuesto de fórmula I como ya se definió o una sal del mismo, aceptable para uso agrícola, y un portador líquido o sólido. Los portadores adecuados, así como los agentes auxiliares y compuestos activos adicionales que pueden estar también contenidos en la composición de la invención, serán definidos a continuación.

Las “sales aceptables para uso agrícola” adecuadas incluyen, sin constituir limitaciones, las sales de aquellos cationes o sales de adición de ácidos de aquellos ácidos cuyos cationes y aniones, respectivamente, no poseen efectos adversos en la acción fungicida de los compuestos de fórmula I. Así, los cationes adecuados en particular son los iones de los metales alcalinos, preferiblemente sodio y potasio, de

los metales alcalinotérreos, preferiblemente calcio, magnesio y bario, y de los metales de transición, preferiblemente manganeso, cobre, zinc y hierro, y también el ion de amonio que puede portar, si se quiere, uno a cuatro sustituyentes de alquilo C_1-C_4 y/o un sustituyente de fenilo o bencilo, preferiblemente diisopropilamonio, tetrametilamonio, tetrabutilamonio, trimetilbencilamonio. Otras sales aceptables para uso agrícola incluyen iones de fosfonio, iones de sulfonio, preferiblemente tri(alquilo C_1-C_4)sulfonio y iones de sulfoxonio, preferiblemente tri(alquilo C_1-C_4)sulfoxonio. Los aniones de sales de adición de ácidos útiles son básicamente cloruro, bromuro, fluoruro, hidrogenosulfato, sulfato, dihidrogenofosfato, hidrogenofosfato, fosfato, nitrato, bicarbonato, carbonato, hexafluorosilicato, hexafluorofosfato, benzoato, así como los aniones de ácidos C_1-C_4 -alcanoicos, preferiblemente formiato, acetato, propionato y butirato. Dichas sales de adición de ácidos aceptables para el uso en agricultura pueden formarse por la reacción de compuestos de fórmula I que portan un grupo básico ionizable con un ácido del anión correspondiente, preferiblemente ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido nítrico.

Los compuestos de fórmula I y las composiciones de acuerdo con la invención, respectivamente, son adecuados como fungicidas. Se distinguen por una eficacia sobresaliente contra un amplio espectro de hongos fitopatógenos, que incluyen hongos de la tierra, que derivan especialmente de las clases de los Plasmodioforomicetos, Peronosporomicetos (sin. Oomicetos), Quitridiomicetos, Cigomicetos, Ascomicetos, Basidiomicetos y Deuteromicetos (sin. Fungi imperfecti). Algunos tienen eficacia sistémica y pueden usarse en la protección de cultivos como fungicidas foliares, fungicidas para revestir semillas y fungicidas para el suelo. Por otra parte, son adecuados para controlar hongos perjudiciales, que aparecen, entre otros lugares, en el tallo o las raíces de las plantas.

En algunas formas de realización, los compuestos de fórmula I y las composiciones de acuerdo con la invención son especialmente importantes en el control de hongos fitopatógenos en diversas plantas cultivadas, tales como cereales, p. ej., trigo, centeno, cebada, triticale, avena o arroz; remolacha, p. ej., remolacha azucarera o remolacha forrajera; frutas, tales como frutas de pepita, frutas de carozo o frutas blandas, p. ej., manzanas, peras, ciruelas, duraznos, almendras, cerezas, frutillas, frambuesas, moras o grosellas; plantas leguminosas, tales como lentejas, arvejas, alfalfa o porotos de soja; plantas oleaginosas, tales como colza, mostaza, olivos, girasol, coco, granos de cacao, plantas de aceite de ricino, palma oleaginosa, nueces molidas o porotos de soja; cucurbitáceas, tales como calabazas, pepino o melón; plantas de fibra, tales como algodón, lino, cañamo o yute; cítricos, tales como naranjas, limones, pomelos o mandarinas; verduras, tales como espinaca, lechuga, espárrago, repollos, zanahorias, cebollas, tomates, papas, cucurbitáceas o pimientos; plantas lauráceas, tales como palta, canela o alcanfor; plantas productoras de materia prima y energética, tales como maíz, soja, colza, caña de azúcar o palma oleaginosa; maíz; tabaco; nueces; café; té; bananas; vides (uvas de mesa y vides para jugo de uva); lúpulo; césped; plantas de caucho natural o plantas ornamentales y forestales, tales como flores, arbustos, árboles de hoja ancha o siempreverdes, p. ej., coníferas; y en el material de propagación de la planta, tal como semillas, y el material cosechable de estas plantas.

En algunas formas de realización, los compuestos de fórmula I y composiciones de los mismos, respectivamente, son utilizados para controlar una variedad de hongos en cultivos de campo, tales como papas, remolacha azucarera, tabaco, trigo, centeno, cebada, avena, arroz, maíz, algodón, porotos de soja, colza, legumbres, girasol, café o caña de azúcar; frutas; vides; ornamentales; o verduras, tales como pepinos, tomates, habas o calabazas.

La expresión "material de propagación de la planta" tiene el sentido de denotar todas las partes generativas de la planta, tales como semillas y material vegetativo de la planta como esquejes y tubérculos (p. ej., papas), que pueden utilizarse para la multiplicación de la planta. Esto incluye semillas, raíces, frutas, tubérculos, bulbos, rizomas, brotes, retoños y otras partes de la planta, que incluyen plántulas y plantas jóvenes, destinadas a trasplante después de la germinación o después de emerger del suelo. Estas plantas jóvenes también pueden ser protegidas antes del trasplante con un tratamiento total o parcial por inmersión o rociado.

En algunas formas de realización, el tratamiento del material de propagación de plantas con los compuestos de fórmula I y composiciones de los mismos, respectivamente, es utilizado para controlar una variedad de hongos en cereales tales como trigo, centeno, cebada y avena; arroz, maíz, algodón y porotos de soja.

El término "plantas cultivadas" tiene el sentido de incluir plantas que han sido modificadas por reproducción, mutagénesis o ingeniería genética, que incluyen, sin constituir limitaciones, productos agrícolas biotecnológicos, ya en mercado o en desarrollo. Las plantas genéticamente modificadas son plantas cuyo material genético ha sido modificado de esa manera por el uso de técnicas de ADN recombinante que, en condiciones naturales, no podrían simplemente obtenerse por reproducción cruzada, mutaciones o recombinación natural. Normalmente, se integran uno o varios genes en el material genético de una planta genéticamente modificada con el fin de mejorar determinadas propiedades de la planta. Estas modificaciones genéticas además incluyen, sin constituir limitaciones, modificación postranslación dirigida de proteína(s), oligo- o polipéptidos, p. ej., por glicosilación o adiciones poliméricas tales como restos prenilados, acetilados o farnesilados o restos PEG.

Las plantas modificadas por reproducción, mutagénesis o ingeniería genética, por ejemplo, se vuelven tolerantes a aplicaciones de clases específicas de herbicidas, tales como inhibidores de hidroxifenilpiruvato dioxigenasa (HPPD); inhibidores de acetolactato sintasa (ALS), tales como sulfonilureas (véanse, p. ej., US 6.222.100, WO 01/82685, WO 00/26390, WO 97/41218, WO 98/02526, WO 98/02527, WO 04/106529, WO 05/20673, WO 03/14357, WO 03/13225, WO 03/14356, WO 04/16073) o imidazolinonas (véanse, p. ej., US 6.222.100, WO 01/82685, WO 00/26390, WO 97/41218, WO 98/02526, WO 98/02527, WO 04/106529, WO 05/20673, WO 03/14357, WO 03/13225, WO 03/14356, WO 04/16073); inhibidores de enolpiruvilshikimato-3-fosfato sintasa (EPSPS), tales como glifosato (véase, p. ej., WO 92/00377); inhibidores de glutamina sintetasa (GS), tales como glufosinato (véanse, p. ej., EP-A 242 236, EP-A 242 246) o herbicidas de oxinilo (véase, p. ej., US 5.559.024) como resultado de métodos convencionales de reproducción o ingeniería genética. Muchas plantas cultivadas se han vuelto tolerantes a herbicidas a través de métodos convencionales de reproducción (mutagénesis), p. ej., la colza de verano Clearfield® (Canola, BASF SE, Alemania) es tolerante a las imidazolinonas, p. ej., imazamox. Los métodos de la ingeniería genética han sido utilizados para convertir plantas cultivadas tales como soja, algodón, maíz, remolachas y colza, en tolerantes a herbicidas tales como glifosato y glufosinato, algunas de las cuales se consiguen en el circuito comercial con los nombres comerciales RoundupReady® (tolerante al glifosato, Monsanto, EE.UU.) y LibertyLink® (tolerante al glufosinato, Bayer CropScience, Alemania).

Por otra parte, también se consideran plantas que, a través del uso de técnicas de ADN recombinante, son capaces de sintetizar una o varias proteínas insecticidas, especialmente las que se conocen del género de bacterias *Bacillus*, especialmente de *Bacillus thuringiensis*, tales como δ -endotoxinas, p. ej., CryIA(b),

CryIA(c), CryIF, CryIF(a2), CryIIA(b), CryIIIA, CryIIIB(bi) o Cryθc; proteínas insecticidas vegetativas (VIP), p. ej., VIP1, VIP2, VIP3 o VIP3A; proteínas insecticidas de nematodos colonizadores de bacterias, p. ej., *Photorhabdus* spp. o *Xenorhabdus* spp.; toxinas producidas por animales, tales como toxinas de escorpión, toxinas de arácnidos, toxinas de avispa, u otras neurotoxinas específicas de insectos; toxinas producidas por hongos, tales como toxinas de estreptomicetos, lectinas vegetales, tales como lectinas de arvejas o cebada; aglutininas; inhibidores de proteinasa, tales como inhibidores de tripsina, inhibidores de serina proteasa, patatina, inhibidores de cistatina o papaína; proteínas desactivadoras de ribosomas (RIP), tales como ricino, RIP de maíz, abrina, lufina, saporina o briodina; enzimas del metabolismo esteroide, tales como 3-hidroxiesteroide oxidasa, ecdisteroide-IDP-glicosil-transferasa, colesterol oxidasas, inhibidores de ecdisona o HMG-CoA-reductasa; bloqueadores de los canales iónicos, tales como bloqueadores de los canales de sodio o calcio; hormona juvenil esterasa; receptores de las hormonas diuréticas (receptores de helicokinin); estilbeno sintasa, bibencilo sintasa, quitinasas o glucanasas. En el contexto de la presente invención, estas proteínas o toxinas insecticidas deben interpretarse expresamente también como pretoxinas, proteínas híbridas, proteínas truncadas o, de algún otro modo, modificadas. Las proteínas híbridas se caracterizan por una combinación nueva de dominios de proteína, (véase, p. ej., WO 02/015701). Otros ejemplos de tales toxinas o plantas genéticamente modificadas capaces de sintetizar dichas toxinas están divulgados, p. ej., en EP-A 374 753, WO 93/007278, WO 95/34656, EP-A 427 529, EP-A 451 878, WO 03/18810 y WO 03/52073. Los métodos para producir dichas plantas genéticamente modificadas son en general conocidos por la persona con capacitación en la técnica y están descriptos, por ejemplo, en las publicaciones mencionadas anteriormente. Estas proteínas insecticidas contenidas en las plantas genéticamente modificadas imparten a las

plantas que producen estas proteínas tolerancia a plagas perjudiciales de todos los grupos taxonómicos de artrópodos, especialmente escarabajos (Coleoptera), insectos de dos alas (Diptera) y polillas (Lepidoptera) y nematodos (Nematoda). Las plantas genéticamente modificadas capaces de sintetizar una o varias proteínas insecticidas están descritas, por ejemplo, en las publicaciones mencionadas anteriormente, y algunas de ellas se consiguen en el circuito comercial como, por ejemplo, YieldGard® (cultivares de maíz que producen la toxina CryiAb), YieldGard® Plus (cultivares de maíz que producen las toxinas Cry1 Ab y Cry3Bb1), Starlink® (cultivares de maíz que producen la toxina Cry9c), Herculex® RW (cultivares de maíz que producen Cry34Ab1, Cry35Ab1 y la enzima Fosfi-notricin-N-Acetiltransferasa [PAT]); NuCOTN® 33B (cultivares de algodón que producen la toxina Cry1 Ac), Bollgard® I (cultivares de algodón que producen la toxina CryiAc), Bollgard® II (cultivares de algodón que producen las toxinas CryiAc y Cry2Ab2); VIPCOT® (cultivares de algodón que producen una toxina VIP); NewLeaf® (cultivares de papa que producen la toxina Cry3A); Bt-Xtra®, NatureGard®, KnockOut®, BiteGard®, Protecta®, Bt 1 1 (p. ej., Agrisure® CB) y Bt176 de Syngenta Seeds SAS, Francia, (cultivares de maíz que producen la toxina CryiAb y la enzima PAT), MIR604 de Syngenta Seeds SAS, Francia (cultivares de maíz que producen una versión modificada de la toxina Cry3A, ver WO 03/018810), MON 863 de Monsanto Europe S.A., Bélgica (cultivares de maíz que producen la toxina Cry3Bb1), IPC 531 de Monsanto Europe S.A., Bélgica (cultivares de algodón que producen una versión modificada de la toxina CryiAc) y 1507 de Pioneer Overseas Corporation, Bélgica (cultivares de maíz que producen la toxina Cry1 F y la enzima PAT).

Por otra parte, también están cubiertas las plantas que, a través del uso de técnicas de ADN recombinante, son capaces de sintetizar una o varias proteínas para incrementar la resistencia o tolerancia de dichas plantas a los patógenos

bacterianos, virales o fúngicos. Ejemplos de tales proteínas son las llamadas "proteínas relacionadas a patogénesis" (proteínas PR, véase, p. ej., EP-A 392225), los genes vegetales de resistencia a las enfermedades (p. ej., cultivares de papa, que expresan genes de resistencia que actúan contra *Phytophthora infestans* derivados del tipo de papa silvestre mejicana *Solanum bulbocastanum*) o lisozima de T4 (p. ej., cultivares de papa capaces de sintetizar estas proteínas con incremento de la resistencia contra bacterias tales como *Erwinia amylovora*). Los métodos para producir tales plantas genéticamente modificadas son en general conocidos por la persona con capacitación en la técnica y están descritos, por ejemplo, en las publicaciones mencionadas anteriormente.

Por otra parte, también están cubiertas las plantas que, a través del uso de técnicas de ADN recombinante, son capaces de sintetizar una o varias proteínas para incrementar la productividad (p. ej., producción de biomasa, rendimiento en granos, contenido de almidón, contenido de aceite o contenido de proteína), tolerancia a la sequía, salinidad u otros factores ambientales que limitan el crecimiento o tolerancia a plagas y a patógenos fúngicos, bacterianos o virales de dichas plantas.

Por otra parte, también están cubiertas las plantas que, a través del uso de técnicas de ADN recombinante, contienen una cantidad modificada de sustancias de contenido o nuevas sustancias de contenido, específicamente para mejorar la nutrición humana o animal, p. ej., cultivos oleaginosos que producen ácidos grasos omega-3 de cadena larga o ácidos grasos omega-9 insaturados promotores de la salud (p. ej., colza Nexera®, DOW Agro Sciences, Canadá).

Por otra parte, también están cubiertas las plantas que, a través del uso de técnicas de ADN recombinante, contienen una cantidad modificada de sustancias de contenido o nuevas sustancias de contenido, específicamente para mejorar la

producción de materias primas, p. ej., papas que producen cantidades aumentadas de amilopectina (p. ej., papa Amflora®, BASF SE, Alemania).

Los compuestos de fórmula I y composiciones de los mismos, respectivamente, son especialmente adecuados para controlar las siguientes enfermedades de plantas:

Albugo spp. (roya blanca) en plantas ornamentales, verduras (p. ej., A. Candida) y girasol (p. ej., A. tragopogonis); Alternaria spp. (viruela por Alternaria) en verduras, colza (A. brassicola o brassicae), remolacha azucarera (A. tenuis), frutas, arroz, porotos de soja, papas (p. ej., A. solani o A. alternata), tomates (p. ej., A. solani o A. alternata) y trigo; Aphanomyces spp. en remolacha azucarera y verduras; Ascochyta spp. en cereales y verduras, p. ej., A. tritici (antracnosis) en trigo y A. hordei en cebada; Bipolaris y Drechslera spp. (teleomorfo: Cochliobolus spp.), p. ej., tizón de la hoja sureño (D. maydis) o tizón de la hoja norteño (β . zeicola) en maíz, p. ej., mancha borrosa (β . sorokiniana) en cereales y, p. ej., B., oryzae en arroz y céspedes; Blumeria (antes Erysiphe) graminis (oídio) en cereales (p. ej., en trigo o cebada); Botrytis cinerea (teleomorfo: Botryotinia fuckeliana: moho gris) en frutas y cerezas (p. ej., frutillas), verduras (p. ej., lechuga, zanahorias, apio y repollo), colza, flores, vides, plantas forestales y trigo; Bremia lactucae (mildió algodonoso) en lechuga; Ceratocystis (sin. Ophiostoma) spp. (podredumbre o fusariosis) en árboles de hojas anchas y siempreverdes, p. ej., C. ulmi (enfermedad holandesa del olmo) en olmos; Cercospora spp. (viruelas por Cercospora) en maíz (p. ej., viruela gris: C. zeaemaydis), arroz, remolacha azucarera (p. ej., C. beticola), caña de azúcar, verduras, café, porotos de soja (p. ej., C. sojina o C. kikuchii) y arroz; Cladosporium spp. en tomates (p. ej., C. fulvum: moho de las hojas) y cereales, p. ej., C. herbarum (carbones) en trigo; Claviceps purpurea (cornezuelo) en cereales; Cochliobolus (anamorfo: Helminthosporium de Bipolaris) spp. (viruelas) en maíz (C. carbonum),

cereales (p. ej., *C. sativus*, anamorfo: *B. sorokiniana*) y arroz (p. ej., *C. miyabeanus*, anamorfo: *H. oryzae*); *Colletotrichum* (teleomorfo: *Glomerella*) spp. (antracnosis) en algodón (p. ej., *C. gossypii*), maíz (p. ej., *C. graminicola*: podredumbre del tallo por Antracnosis), frutas blandas, papas (p. ej., *C. coccodes*: punteado negro), habas (p. ej., *C. lindemutianum*) y porotos de soja (p. ej., *C. truncatum* o *C. gloeosporioides*); *Corticium* spp., p. ej., *C. sasakii* (añublo de la vaina) en arroz; *Corynespora cassiicola* (viruelas) en porotos de soja y plantas ornamentales; *Cycloconium* spp., p. ej., *C. oleaginum* en olivos; *Cylindrocarpon* spp. (p. ej., cancro de los frutales o deterioro de la vid joven, teleomorfo: *Nectria* o *Neonectria* spp.) en árboles frutales, vides (p. ej., *C. liriodendri*, teleomorfo: *Neonectria liriodendri*. Enfermedad del pie negro) y plantas ornamentales; *Dematophora* (teleomorfo: *Rosellinia*) necatrix (podredumbre del tallo y la raíz) en porotos de soja; *Diaporthe* spp., p. ej., *D. phaseolorum* (mal de almaciguera) en porotos de soja; *Drechslera* (sin. *Helminthosporium*, teleomorfo: *Pyrenophora*) spp. en maíz, cereales, tales como cebada (p. ej., *D. teres*, mancha en red) y trigo (p. ej., *D. tritici-repentis*: mancha amarilla), arroz y césped; Esca (yesca, apoplejía) en vides, provocada por *Formitiporia* (sin. *Phellinus*) *punctata*, *F. mediterranea*, *Phaeomoniella chlamydospora* (ex *Phaeoacremonium chlamydosporum*), *Phaeoacremonium aleophilum* y/o *Botryosphaeria obtusa*; *Elsinoe* spp. en frutas de pepita (*E. pyri*), frutas blandas (*E. veneta*: antracnosis) y vides (*E. ampelina*: antracnosis); *Entyloma oryzae* (hollín de las hojas) en arroz; *Epicoccum* spp. (moho negro) en trigo; *Erysiphe* spp. (oídio) en remolacha azucarera (*E. betae*), verduras (p. ej., *E. pisi*), tales como cucurbitáceas (p. ej., *E. cichoracearum*), repollos, colza (p. ej., *E. cruciferarum*); *Eutypa lata* (cancro o yesca por *Eutypa*, anamorfo: *Cytosporina lata*, sin. *Libertella blepharis*) en árboles frutales, vides y maderas ornamentales; *Exserohilum* (sin. *Helminthosporium*) spp. en maíz (p. ej., *E. turcicum*); *Fusarium* (teleomorfo: *Gibberella*) spp. (fusariosis, podredumbre del tallo o la raíz) en

plantas diversas, tales como *F. graminearum* o *F. culmorum* (podredumbre de la raíz, roña o golpe blanco) en cereales (p. ej., trigo o cebada), *F. oxysporum* en tomates, *F. solani* en porotos de soja y *F. verticillioides* en maíz; *Gaeumannomyces graminis* (pietín o *take-all*) en cereales (p. ej., trigo o cebada) y maíz; *Gibberella* spp. en cereales (p. ej., *G. zeae*) y arroz (p. ej., *G. fujikuroi*: enfermedad de Bakanae); *Glomerella cingulata* en vides, frutas de pepita y otras plantas y *G. gossypii* en algodón; complejo del manchado del grano en arroz; *Guignardia bidwellii* (podredumbre negra) en vides; *Gymnosporangium* spp. en plantas rosáceas y juníferos, p. ej., *G. sabinae* (roya) en peras; *Helminthosporium* spp. (sin. *Drechslera*, teleomorfo: *Cochliobolus*) en maíz, cereales y arroz; *Hemileia* spp., p. ej., *H. vastatrix* (roya de la hoja del café) en café; *Isariopsis clavispora* (sin. *Cladosporium vitis*) en vides; *Macrophomina phaseolina* (sin. *phaseoli*) (podredumbre del tallo y la raíz) en porotos de soja y algodón; *Microdochium* (sin. *Fusarium*) *nivale* (moho rosado de la nieve) en cereales (p. ej., trigo o cebada); *Microsphaera diffusa* (oídio) en porotos de soja; *Monilinia* spp., p. ej., *M. laxa*, *M. fructicola* y *M. fructigena* (marchitez de los brotes y flores, podredumbre parda) en frutas de carozo y otras plantas rosáceas; *Mycosphaerella* spp. en cereales, bananas, frutas blandas y nueces molidas, tales como p. ej., *M. graminicola* (anamorfo: *Septoria tritici*, manchado por *Septoria*) en trigo o *M. fijiensis* (enfermedad negra de Sigatoka) en bananas; *Peronospora* spp. (mildiú algodonoso) en repollo (p. ej., *P. brassicae*), colza (p. ej., *P. parasitica*), cebollas (p. ej., *P. destructor*), tabaco (*P. tabacina*) y porotos de soja (p. ej., *P. manshurica*); *Phakopsora pachyrhizi* y *P. meibomia* (roya de la soja) en porotos de soja; *Phialophora* spp. p. ej., en vides (p. ej., *P. tracheiphila* y *P. tetraspora*) y porotos de soja (p. ej., *P. gregata*: podredumbre del tallo); *Phoma lingam* (podredumbre del tallo y la raíz) en colza y repollo y *P. betae* (podredumbre de la raíz, viruela y mal de almaciguera) en remolacha azucarera; *Phomopsis* spp. en girasol, vides (p. ej., *P.*

viticola: excoriosis de la caña y las hojas) y porotos de soja (p. ej., podredumbre del tallo: *P. phaseoli*, teleomorfo: *Diaporthe phaseolorum*); *Physoderma maydis* (manchas pardas) en maíz; *Phytophthora* spp. (fusariosis, podredumbre de la raíz, las hojas, los frutos y el tallo) en plantas diversas, tales como pimientos y cucurbitáceas (p. ej., *P. capsici*), porotos de soja (p. ej., *P. megasperma*, sin. *P. sojae*), papas y tomates (p. ej., *P. infestans*: tizón tardío) y árboles de hoja ancha (p. ej., *P. ramorum*: muerte súbita del roble); *Plasmaodiophora brassicae* (hernia del repollo) en repollo, colza, rábano y otras plantas; *Plasmaopara* spp., p. ej., *P. viticola* (mildiú algodonoso de la parra) en vides y *P. halstedii* en girasol; *Podosphaera* spp. (oídio) en plantas rosáceas, lúpulo, frutos de pepitas y frutas blandas, p. ej., *P. leucotricha* en manzanas; *Polymyxa* spp., p. ej., en cereales, tales como cebada y trigo (*P. graminis*) y remolacha azucarera (*P. betae*) y enfermedades virales transmitidas por ellos; *Pseudocercospora herpotrichoides* (ojo de gallo, teleomorfo: *Tapesia yallundae*) en cereales, p. ej., trigo o cebada; *Pseudoperonospora* (mildiú algodonoso) en plantas diversas, p. ej., *P. cubensis* en cucurbitáceas o *P. humili* en lúpulo; *Pseudopezizicola tracheiphila* (enfermedad del fuego rojo o 'rotbrenner', anamorfo: *Phialophora*) en vides; *Puccinia* spp. (royas) en plantas diversas, p. ej., *P. tritici* (roya marrón o de la hoja), *P. striiformis* (roya estriada o amarilla), *P. hordei* (roya enana), *P. graminis* (roya negra o del tallo) o *P. recondita* (roya marrón o de la hoja) en cereales, tales como p. ej., trigo, cebada o centeno, y espárrago (p. ej., *P. asparagi*); *Pyrenophora* (anamorfo: *Drechslera*) *tritici-repentis* (mancha amarilla) en trigo o *P. feres* (mancha en red) en cebada; *Pyricularia* spp., p. ej., *P. oryzae* (teleomorfo: *Magnaporthe grisea*, tizón del arroz) en arroz y *P. grisea* en césped y cereales; *Pythium* spp. (mal de almaciguera) en césped, arroz, maíz, trigo, algodón, colza, girasol, porotos de soja, remolacha azucarera, verduras y otras plantas diversas (p. ej., *P. ultimum* o *P. aphanidermatum*); *Ramularia* spp., p. ej., *R. collo-*

cygni (salpicado necrótico por *Ramularia*, salpicado necrótico fisiológico) en cebada y *R. beticola* en remolacha azucarera; *Rhizoctonia* spp. en algodón, arroz, papas, césped, maíz, colza, papas, remolacha azucarera, verduras y otras plantas diversas, p. ej., *R. solani* (podredumbre del tallo y la raíz) en porotos de soja, *R. solani* (añublo de la vaina) en arroz o *R. cerealis* (tizón de primavera por *Rhizoctonia*) en trigo o cebada; *Rhizopus stolonifer* (moho negro, podredumbre blanda) en frutillas, zanahorias, repollo, vides y tomates; *Rhynchosporium secalis* (escaldadura) en cebada, centeno y triticale; *Sarocladium oryzae* y *S. attenuatum* (pudrición de la vaina) en arroz; *Sclerotinia* spp. (podredumbre del tallo o moho blanco) en verduras y cultivos de campo, tales como colza, girasol (p. ej., *S. sclerotiorum*) y porotos de soja (p. ej., *S. rolfsii* o *S. sclerotiorum*); *Septoria* spp. en plantas diversas, p. ej., *S. glycines* (mancha marrón) en porotos de soja, *S. tritici* (septorios) en trigo y *S. (sin. Stagonospora) nodorum* (manchón por *Stagonospora*) en cereales; *Uncinula* (sin. *Erysiphe*) *necator* (oídio, anamorfo: *Oidium tuckeri*) en vides; *Setosphaeria* spp. (tizón de la hoja) en maíz (p. ej., *S. turcicum*, sin. *Helminthosporium turcicum*) y césped; *Sphacelotheca* spp. (añublo) en maíz, (p. ej., *S. miliaria*: salpullido), sorgo y caña de azúcar; *Sphaerotheca fuliginea* (oídio) en cucurbitáceas; *Spongospora subterranea* (sarna polvosa) en papas y enfermedades virales transmitidas por ellos; *Stagonospora* spp. en cereales, p. ej., *S. nodorum* (manchón por *Stagonospora*, teleomorfo: *Leptosphaeria* [sin. *Phaeosphaeria*] *nodorum*) en trigo; *Synchytrium endobioticum* en papas (verruca negra de la papa); *Taphrina* spp., p. ej., *T. deformans* (lepra foliar) en duraznos y *T. pruni* (lepra o ciruela del diablo) en ciruelas; *Thielaviopsis* spp. (podredumbre negra de la raíz) en tabaco, frutas de pepita, verduras, porotos de soja y algodón, p. ej., *T. basicola* (sin. *Chalara elegans*); *Tilletia* spp. (caries común o añublo apestoso) en cereales, tales como p. ej., *T. tritici* (sin. *T. caries*, carbón del trigo) y *T. controversa* (caries enana) en trigo; *Typhula incarnata*

(moho algodonoso gris) en cebada o trigo; *Urocystis* spp., p. ej., *U. occulta* (añublo del tallo) en centeno; *Uromyces* spp. (roya) en verduras, tales como habas (p. ej., *U. appendiculatus*, sin. *U. phaseoli*) y remolacha azucarera (p. ej., *U. betae*); *Ustilago* spp. (carbón volador) en cereales (p. ej., *U. nuda* y *U. avenae*), maíz (p. ej., *U. maydis*: añublo del maíz) y caña de azúcar; *Venturia* spp. (roña) en manzanas (p. ej., *V. inaequalis*) y peras; y *Verticillium* spp. (marchitez) en plantas diversas, tales como frutas y plantas ornamentales, vides, frutas blandas, verduras y cultivos de campo, p. ej., *V. dahliae* en frutillas, colza, papas y tomates.

Los compuestos de fórmula I y composiciones de los mismos, respectivamente, también son adecuados para controlar hongos perjudiciales con el fin de proteger productos o cosechas almacenados y con el fin de proteger materiales. El término "protección de materiales" debe entenderse en su sentido de denotar la protección de materiales técnicos e inertes, tales como adhesivos, pegamentos, madera, papel y cartón, productos textiles, cuero, dispersiones para pintar, plásticos, lubricantes refrigerantes, fibra o telas, contra la infestación y destrucción provocadas por microorganismos dañinos, tales como hongos y bacterias. En cuanto a la protección de maderas y otros materiales, se presta particular atención a los siguientes hongos perjudiciales: Ascomicetos tales como *Ophiostoma* spp., *Ceratocystis* spp., *Aureobasidium pullulans*, *Sclerophoma* spp., *Chaetomium* spp., *Humicola* spp., *Petriella* spp., *Trichurus* spp.; Basidiomicetos tales como *Coniophora* spp., *Coriolus* spp., *Gloeophyllum* spp., *Lentinus* spp., *Pleurotus* spp., *Poria* spp., *Serpula* spp. y *Tyromyces* spp.; Deuteromicetos tales como *Aspergillus* spp., *Cladosporium* spp., *Penicillium* spp., *Trichorma* spp., *Alternaria* spp., *Paecilomyces* spp. y Cigomicetos tales como *Mucor* spp., y por otra parte con el fin de proteger productos y cosechas almacenados, vale la pena resaltar los siguientes hongos de levaduras: *Candida* spp. y *Saccharomyces cerevisiae*.

Los compuestos de fórmula I y composiciones de los mismos, respectivamente, pueden ser utilizados para mejorar la salud de una planta. La invención se refiere además a un método para mejorar la salud de una planta mediante el tratamiento de una planta, su material de propagación y/o el sitio donde la planta está creciendo o habrá de crecer, con una cantidad efectiva de compuestos de fórmula I o composiciones de los mismos, respectivamente.

La expresión "salud de una planta" debe entenderse en su sentido de denotar una afección de la planta y/o de sus productos, que está determinada por varios indicadores por separado o en combinación unos con otros, tales como rendimiento (p. ej., incremento de biomasa y/o incremento de contenido de ingredientes valiosos), vigor de la planta (p. ej., mejoramiento del crecimiento de la planta y/u hojas más verdes ("efecto reverdecedor")), calidad (p. ej., mejoramiento del contenido o composición de ciertos ingredientes) y tolerancia al estrés abiótico y/o biótico. Los indicadores que se acaban de mencionar referidos al estado de salud de una planta pueden ser interdependientes o pueden ser el resultado unos de otros.

Los compuestos de fórmula I pueden presentarse en diferentes modificaciones cristalinas, cuya actividad biológica puede diferir. Estas también forman parte del tema de la presente invención.

Los compuestos de fórmula I se usan tal cual o en forma de composiciones mediante el tratamiento de los hongos o las plantas, el material de propagación de las plantas, como semillas, suelo, superficies, materiales o cuartos a proteger del ataque de hongos con una cantidad eficaz como fungicida de las sustancias activas. La aplicación puede ponerse en práctica tanto antes como después de la infección de las plantas, el material de propagación de las plantas, como semillas, suelo, superficies, materiales o cuartos, provocada por los hongos.

El material de propagación de las plantas puede ser tratado con compuestos de fórmula I tal cual o como una composición que comprende por lo menos un compuesto de fórmula I, profilácticamente en el momento de la plantación o el trasplante o después del mismo.

La invención se refiere además a composiciones agroquímicas que comprenden un solvente o portador sólido y por lo menos un compuesto de fórmula I y al uso para controlar hongos perjudiciales.

Una composición agroquímica comprende una cantidad eficaz como fungicida de un compuesto I y/o II. El término "cantidad eficaz" denota una cantidad de la composición o del compuesto de fórmula I, que es suficiente para controlar hongos perjudiciales en plantas cultivadas o con el fin de proteger materiales y que no produce un daño sustancial a las plantas tratadas. Tal cantidad puede variar en un amplio rango y depende de distintos factores, tales como la especie de hongo a controlar, la planta cultivada o material tratados, las condiciones climáticas y el compuesto específico de fórmula I que se use.

Los compuestos de fórmula I y sus sales pueden convertirse en tipos comunes de composiciones agroquímicas, p. ej., soluciones, emulsiones, suspensiones, polvillos, polvos, pastas y gránulos. El tipo de composición depende del propósito particular pretendido; en cada caso, deberá asegurarse una distribución fina y uniforme del compuesto de acuerdo con la invención.

Ejemplos de tipos de composición son las suspensiones (SC, OD, FS), los concentrados emulsionables (EC), las emulsiones (EW, EO, ES), las pastas, las pastillas, los polvos o polvillos humectables (WP, SP, SS, WS, DP, DS) o gránulos humectables (GR, FG, GG, MG), que pueden ser hidrosolubles o humectables, así como las formulaciones en gel para el tratamiento del material de propagación de las plantas, tal como semillas (GF).

Por lo común, los tipos de composición (p. ej., SC, OD, FS, EC, WG, SG, WP, SP, SS, WS, GF) se emplean diluidos. Los tipos de composición, tales como DP, DS, GR, FG, GG y MG, se utilizan en general sin diluir.

Las composiciones se preparan de manera conocida (cf. US 3.060.084, EP-A 707 445 (para concentrados líquidos), Browning: "Agglomeration", Chemical Engineering, Dic. 4, 1967, 147-48, Perry's Chemical Engineer's Handbook, 4.^a Ed., McGraw-Hill, Nueva York, 1963, pp. 8-57 y sig., WO 91/13546, US 4.172.714, US 4.144.050, US 3.920.442, US 5.180.587, US 5.232.701, US 5.208.030, GB 2.095.558, US 3.299.566, Klingman: Weed Control as a Science (J. Wiley & Sons, Nueva York, 1961), Hance et al.: Weed Control Handbook (8.^a Ed., Blackwell Scientific, Oxford, 1989) y Mollet, H. y Grubemann, A.: Formulation technology (Wiley VCH Verlag, Weinheim, 2001).

Las composiciones agroquímicas pueden comprender asimismo sustancias auxiliares que son comunes en las composiciones agroquímicas. Las sustancias auxiliares que se usen dependerán de la forma de aplicación particular y de la sustancia activa, respectivamente.

Ejemplos de sustancias auxiliares adecuadas son los solventes, portadores sólidos, dispersantes o emulsionantes (tales como otros solubilizantes, coloides protectores, surfactantes y agentes de adhesión), espesantes orgánicos e inorgánicos, bactericidas, agentes anticongelantes, agentes antiespumantes, si corresponde, colorantes y aglutinantes o ligantes (p. ej., para las formulaciones destinadas al tratamiento de semillas). Solventes adecuados son el agua, solventes orgánicos tales como fracciones de aceite mineral de punto de ebullición de medio a alto, tales como kerosene o aceite diesel, además de aceites de alquitrán de carbón y aceites de origen vegetal o animal, hidrocarburos alifáticos, cíclicos y aromáticos, p. ej., tolueno, xileno, parafina, tetrahidronaftaleno, naftalenos alquilados o sus

derivados, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, butanol y ciclohexanol, glicoles, cetonas tales como ciclohexanona y gamma-butirolactona, dimetilamidas de ácidos grasos, ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos y solventes fuertemente polares, p. ej., aminas tales como N-metilpirrolidona.

Los portadores sólidos son tierras minerales tales como silicatos, geles de sílices, talco, caolines, piedra caliza, cal, tiza, arcilla bolo, loess, arcillas, dolomita, tierra diatomácea, sulfato de calcio, sulfato de magnesio, óxido de magnesio, materiales sintéticos molidos, fertilizantes, tales como, p. ej., sulfato de amonio, fosfato de amonio, nitrato de amonio, ureas y productos de origen vegetal, tales como aserrín de cereales, aserrín de corteza de árboles, aserrín de madera y aserrín de cáscaras de nuez, polvos de celulosa y otros portadores sólidos.

Surfactantes adecuados (adyuvantes, humectadores, aglutinantes, dispersantes o emulsionantes) son las sales de metales alcalinos, de metales alcalinotérreos y de amonio de ácidos sulfónicos aromáticos, tales como ácido ligninosulfónico (tipos Borresperse®, Borregard, Noruega), ácido fenolsulfónico, ácido naftalensulfónico (tipos Morwet®, Akzo Nobel, EE.UU.), ácido dibutilnaftalen-sulfónico (tipos Nekal®, BASF, Alemania), y ácidos grasos, alquilsulfonatos, alquilarilsulfonatos, alquilsulfatos, lauril éter sulfatos, sulfatos de alcoholes grasos, y hexa-, hepta- y octadecanolatos sulfatados, glicol éteres de alcoholes grasos sulfatados, además de condensados de naftaleno o de ácido naftalensulfónico con fenol y formaldehído, polioxietileno octilfenil éter, isooctilfenol etoxilado, octilfenol, nonilfenol, alquilfenil poliglicol éteres, tributilfenil poliglicol éter, triestearilfenil poliglicol éter, alcoholes de alquilaril poliéter, condensados de alcohol y alcohol graso/óxido de etileno, aceite de ricino etoxilado, polioxietilén alquil éteres, polioxipropileno etoxilado, poliglicol éter acetal de alcohol laurílico, ésteres de sorbitol, licores de desecho de lignina-sulfito y proteínas, proteínas desnaturalizadas, polisacáridos (p.

ej., metilcelulosa), almidones hidrofóbicamente modificados, alcoholes de polivinilo (tipos Mowiol®, Clariant, Suiza), policarboxilatos (tipos Sokolan®, BASF, Alemania), polialcoxilatos, polivinilaminas (tipos Lupasol®, BASF, Alemania), polivinilpirrolidona y copolímeros de estos.

Ejemplos de espesantes (es decir, compuestos que imparten una fluidez modificada a las composiciones, es decir viscosidad elevada en condiciones estáticas y viscosidad baja durante la agitación) son los polisacáridos y arcillas orgánicas e inorgánicas tales como goma xantana (Kelzan®, CP Kelco, EE.UU.), Rhodopol® 23 (Rhodia, Francia), Veegum® (RT. Vanderbilt, EE.UU.) o Attaclay® (Engelhard Corp., NJ, EE.UU.).

Pueden incorporarse bactericidas para la preservación y estabilización de la composición. Ejemplos de bactericidas adecuados son aquellos basados en diclorofeno y alcohol bencílico hemiformal (Proxel® de ICI o Acticide® RS de Thor Chemie y Kathon® MK de Rohm & Haas) y derivados de isotiazolinona tales como alquilisotiazolinonas y bencisotiazolinonas (Acticide® MBS de Thor Chemie).

Ejemplos de agentes anticongelantes adecuados son etilenglicol, propilenglicol, urea y glicerina.

Ejemplos de agentes antiespumantes son emulsiones de silicona (tales como p. ej., Silikon® SRE, Wacker, Alemania o Rhodorsil®, Rhodia, Francia), alcoholes de cadena larga, ácidos grasos, sales de ácidos grasos, compuestos fluororgánicos y mezclas de estos.

Colorantes adecuados son los pigmentos de baja solubilidad en agua y las tinturas hidrosolubles. Ejemplos para mencionar y sus designaciones rodamina B, C. I. pigmento rojo 112, C. I. rojo solvente 1, pigmento azul 15:4, pigmento azul 15:3, pigmento azul 15:2, pigmento azul 15:1, pigmento azul 80, pigmento amarillo 1, pigmento amarillo 13, pigmento rojo 112, pigmento rojo 48:2, pigmento rojo 48:1,

pigmento rojo 57:1, pigmento rojo 53:1, pigmento anaranjado 43, pigmento anaranjado 34, pigmento anaranjado 5, pigmento verde 36, pigmento verde 7, pigmento blanco 6, pigmento marrón 25, violeta básico 10, violeta básico 49, rojo ácido 51, rojo ácido 52, rojo ácido 14, azul ácido 9, amarillo ácido 23, rojo básico 10, rojo básico 108.

Ejemplos de aglutinantes o ligantes son las polivinilpirrolidonas, los polivinilacetatos, los alcoholes de polivinilo y los éteres de celulosa (Tylose®, Shin-Etsu, Japón).

Los polvos, materiales para esparcir y polvillos pueden prepararse mezclando o triturando conjuntamente los compuestos de fórmula I y, si corresponde, otras sustancias activas, con por lo menos un portador sólido.

Los gránulos, p. ej., gránulos recubiertos, gránulos impregnados y gránulos homogéneos, pueden prepararse ligando las sustancias activas a portadores sólidos. Ejemplos de portadores sólidos son las tierras minerales tales como geles de sílice, silicatos, talco, caolín, arcilla acicular, piedra caliza, cal, tiza, arcilla bolo, loess, arcilla, dolomita, tierra diatomácea, sulfato de calcio, sulfato de magnesio, óxido de magnesio, materiales sintéticos molidos, fertilizantes, tales como, p. ej., sulfato de amonio, fosfato de amonio, nitrato de amonio, ureas, y productos de origen vegetal, tales como aserrín de cereales, aserrín de corteza de árboles, aserrín de madera y aserrín de cáscaras de nuez, polvos de celulosa y otros portadores sólidos.

Ejemplos de tipos de composición incluyen, sin constituir limitaciones: 1. Tipos de composición para dilución con agua, i) Concentrados hidrosolubles (SL, LS): Se disuelven 10 partes en peso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención en 90 partes en peso de agua o en un solvente hidrosoluble. Como alternativa, se agregan agentes humectantes u otras sustancias auxiliares. La sustancia activa se disuelve tras la dilución con agua. De este modo, se obtiene una

composición que tiene un contenido de 10% por peso de sustancia activa. ii) Concentrados dispersibles (DC): Se disuelven 20 partes en peso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención en 70 partes en peso de ciclohexanona con adición de 10 partes en peso de un dispersante, p. ej., polivinilpirrolidona. La dilución con agua da una dispersión. El contenido de sustancia activa es de 20% por peso. iii) Concentrados emulsionables (EC): Se disuelven 15 partes en peso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención en 75 partes en peso de xileno con adición de dodecilbencensulfonato de calcio y etoxilado de aceite de ricino (en cada caso, 5 partes en peso). La dilución con agua da una emulsión. La composición tiene un contenido de sustancia activa de 15% por peso. iv) Emulsiones (EW, EO, ES): Se disuelven 25 partes en peso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención en 35 partes en peso de xileno con adición de dodecilbencensulfonato de calcio y etoxilado de aceite de ricino (en cada caso, 5 partes en peso). Esta mezcla es introducida en 30 partes en peso de agua por medio de un aparato emulsionador (Ultraturrax) y se transforma en una emulsión homogénea. La dilución con agua da una emulsión. La composición tiene un contenido de sustancia activa de 25% por peso. v) Suspensiones (SC, OD, FS): En un molino de bolas agitado, se trituran 20 partes en peso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención con adición de 10 partes en peso de dispersantes y agentes humectantes y 70 partes en peso de agua o un solvente orgánico, para obtener una suspensión de sustancias activas finas. La dilución con agua da una suspensión estable de la sustancia activa. El contenido de sustancia activa en la composición es de 20% por peso. vi) Gránulos dispersables en agua y gránulos hidrosolubles (WG, SG): Se muelen finamente 50 partes en peso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención con adición de 50 partes en peso de dispersantes y agentes humectantes y se prepara en forma de gránulos dispersables en agua o hidrosolubles, por medio de

instrumentos técnicos (p. ej., extrusión, torre de pulverización, lecho fluido). La dilución con agua da una dispersión o solución estable de la sustancia activa. La composición tiene un contenido de sustancia activa de 50% por peso. vii) Polvos dispersables en agua y polvos hidrosolubles (WP, SP, SS, WS): Se trituran 75 partes en peso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención en un molino de rotor–estator con adición de 25 partes en peso de dispersantes, agentes humectantes y gel de sílice. La dilución con agua da una dispersión o solución estable de la sustancia activa. El contenido de sustancia activa de la composición es de 75% por peso. viii) Gel (GF): En un molino de bolas agitado, se trituran 20 partes en peso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención con adición de 10 partes en peso de dispersantes, 1 parte por peso de un agente gelificante humectadores y 70 partes en peso de agua o de un solvente orgánico para obtener una suspensión fina de la sustancia activa. La dilución con agua da una suspensión estable de la sustancia activa, con lo que se obtiene una composición con 20% (p/p) de sustancia activa.

2. Tipos de composición para aplicar sin diluir: ix) Polvos para esparcir (DP, DS): Se trituran finalmente 5 partes en peso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención y se mezclan íntimamente con 95 partes en peso de caolín finamente dividido. Esto proporciona una composición espolvoreable que tiene un contenido de sustancia activa de 5% por peso. x) Gránulos (GR, FG, GG, MG): Se trituran finamente 0,5 partes en peso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención y se asocian a 99,5 partes en peso de portadores. Los métodos actuales son la extrusión, el secado por pulverización o el lecho fluido. Esto proporciona gránulos para aplicar sin diluir, que tienen un contenido de sustancia activa de 0,5% por peso. xi) Soluciones ULV (UL): Se disuelven 10 partes en peso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención en 90 partes en peso de un solvente

orgánico, p. ej., xileno. Esto proporciona una composición para aplicar sin diluir, que tiene un contenido de sustancia activa de 10% por peso.

Las composiciones agroquímicas comprenden en general entre 0,01 y 95%, preferiblemente entre 0,1 y 90%, con máxima preferencia entre 0,5 y 90%, por peso de sustancia activa. Las sustancias activas se emplean con una pureza de 90% a 100%, preferiblemente de 95% a 100% (de acuerdo con el espectro de RMN).

Los concentrados hidrosolubles (LS), concentrados fluibles (FS), polvos para tratamiento en seco (DS), polvos dispersables en agua para tratamiento con suspensión (WS), polvos hidrosolubles (SS), emulsiones (ES), concentrados emulsionables (EC) y geles (GF) se utilizan en general cuando se busca tratamiento del material de propagación de las plantas, especialmente semillas. Estas composiciones pueden ser aplicadas al material de propagación de las plantas, especialmente semillas, diluidas o sin diluir. Las composiciones en cuestión brindan, luego de una dilución doble a décuple, concentraciones de sustancia activa que van de 0,01 a 60% por peso, preferiblemente de 0,1 a 40% por peso, en las preparaciones listas para usar. La aplicación puede llevarse a cabo antes de la siembra o durante la misma. Los métodos para aplicar o tratar compuestos agroquímicos y composiciones de los mismos, respectivamente, en el material de propagación de la planta, especialmente semillas, son conocidos en la técnica e incluyen métodos de aplicación por revestimiento, cobertura, peletización, espolvoreo, empapado y en el surco del material de propagación. En una forma de realización preferida, los compuestos o las composiciones de los mismos, respectivamente, son aplicados al material de propagación de la planta mediante un método tal que no se induce la germinación, p. ej., por revestimiento, peletización, cobertura y espolvoreo de las semillas.

En una forma de realización preferida, se usa una composición de tipo suspensión (FS) para el tratamiento de las semillas. Típicamente, una composición FS puede comprender 1–800 g/l de sustancia activa, 1–200 g/l de surfactante, 0 a 200 g/l de agente anticongelante, 0 a 400 g/l de ligante, 0 a 200 g/l de un pigmento y hasta 1 litro de un solvente, preferiblemente agua.

Las sustancias activas pueden ser usadas tal cual o en forma de sus composiciones, p. ej., en forma de soluciones directamente pulverizables, polvos, suspensiones, dispersiones, emulsiones, dispersiones, pastas, productos espolvoreables, materiales para esparcir o gránulos, por medio de pulverización, atomización, espolvoreo, esparcido, cepillado, inmersión o rociado. Las formas de aplicación dependen enteramente de los fines buscados; en cada caso se pretende asegurar la distribución más fina posible de las sustancias activas de acuerdo con la invención. Las formas de aplicación acuosas pueden prepararse a partir de concentrados de emulsión, pastas o polvos humectables (polverizables, dispersiones en aceite) mediante el agregado de agua. Para preparar emulsiones, pastas o dispersiones en aceite, las sustancias, tal cual están o disueltas en un aceite o solvente, pueden ser homogenizadas en agua por medio de un humectador, aglutinante, dispersante o emulsionante. Alternativamente, es posible preparar concentrados compuestos de sustancia activa, humectador, aglutinante, dispersante o emulsionante y, si corresponde, solvente o aceite, y estos concentrados son adecuados para la dilución con agua.

Las concentraciones de sustancias activas en las preparaciones listas para usar pueden variar entre los márgenes de intervalos relativamente amplios. En general, van de 0,0001 a 10%, preferiblemente de 0,001 a 1 % por peso de sustancia activa.

Las sustancias activas también pueden ser utilizadas con éxito en el proceso de volumen ultrabajo (ULV), y es posible aplicar composiciones que comprenden más de 95% por peso de sustancia activa, o incluso aplicar la sustancia activa sin aditivos.

Cuando se emplean en la protección de plantas, las cantidades de las sustancias activas aplicadas son, dependiendo de la clase de efecto que se desee, de 0,001 a 2 kg por ha, preferiblemente de 0,005 a 2 kg por ha, más preferiblemente de 0,05 a 0,9 kg por ha, en particular de 0,1 a 0,75 kg por ha.

En el tratamiento del material de propagación de las plantas, tales como semillas, p. ej., por espolvoreo, revestimiento o anegamiento de las semillas, generalmente se requieren cantidades de sustancia activa de 0,1 a 1000 g, preferiblemente de 1 a 1000 g, más preferiblemente de 1 a 100 g y, con máxima preferencia, de 5 a 100 g, por cada 100 kilogramos de material de propagación de la planta (preferiblemente semillas).

Cuando se utiliza con el fin de proteger materiales o productos almacenados, la cantidad de sustancia activa aplicada depende de la clase de área de aplicación y del efecto deseado. Las cantidades que se aplican habitualmente con el fin de proteger materiales son, p. ej., 0,001 g a 2 kg, preferiblemente 0,005 g a 1 kg, de sustancia activa, por metro cúbico de material tratado.

Se pueden agregar varios tipos de aceites, humectadores, adyuvantes, herbicidas, bactericidas, otros fungicidas y/o pesticidas a las sustancias activas o las composiciones que las comprenden, si corresponde, no hasta inmediatamente antes del uso (mezcla en tanque). Estos agentes pueden entremezclarse con las composiciones de acuerdo con la invención en una relación ponderal de 1:100 a 100:1, preferiblemente 1:10 a 10:1.

Los adyuvantes que pueden utilizarse son en particular polisiloxanos orgánicos modificados tales como Break Thru S 240®; alcoxilados de alcohol tales como Atplus 245®, Atplus MBA 1303®, Plurafac LF 300® y Lutensol ON 30®; polímeros de bloques de EO/PO, p. ej., Pluronic RPE 2035® y Genapol B®; etoxilados de alcohol tales como Lutensol XP 80®; y sulfosuccinato de dioctilo sódico tal como Leophen RA®.

Las composiciones de acuerdo con la invención pueden estar presentes, en su forma de uso como fungicidas, junto con otras sustancias activas, p. ej., con herbicidas, insecticidas, reguladores del crecimiento, fungicidas o, incluso, con fertilizantes, como premezcla o, si corresponde, no hasta inmediatamente antes del uso (mezcla en tanque).

Mezclar los compuestos de fórmula I o las composiciones que los comprenden, en su forma de uso como fungicidas, con otros fungicidas resulta, en muchos casos, en una ampliación del espectro de actividad fungicida que se obtiene o en una prevención del desarrollo de la resistencia al fungicida. Por otra parte, en muchos casos, se obtienen efectos sinérgicos.

La siguiente lista de sustancias activas, junto con las cuales se pueden usar los compuestos de acuerdo con la invención, pretende ilustrar las posibles combinaciones, pero no las limita:

A) estrobilurinas azoxistrobina, dimoxistrobina, enestroburina, fluoxastrobina, kresoxim-metilo, meto-minostrobin, orisastrobina, picoxistrobina, piraclostrobina, piribencarb, trifloxistrobina, 2-(2-(6-(3-cloro-2-metil-fenoxi)-5-fluoro-pirimidin-4-iloxi)-fenil)-2-metoxiimino-N-metil-acetamida, éster metílico del ácido 3-metoxi-2-(2-(N-(4-metoxi-fenil)-ciclopropan-carboximido)isulfanilmetil)-fenil)-acrílico, (2-cloro-5-[1-(3-metilbenciloxiimino)etil]bencil)carbamato de metilo y 2-(2-(3-(2,6-

diclorofenil)-1-metil-alilidenaminooximetil)-fenil)-2-metoxiimino-N-metil-acetamida;

B) carboxamidas y carboxanilidas: benalaxilo, benalaxilo-M, benodanilo, bixafeno, boscalid, carboxina, fenfuram, fenhexamid, flutolanil, furametpir, isopirazam, isotianilo, kiralaxilo, mepronil, metalaxilo, metalaxilo-M (mefenoxam), ofurace, oxadixilo, oxicarboxina, pentiopirad, sedaxano, tecloftalam, tifluzamida, tiadinilo, 2-amino-4-metil-tiazol-5-carboxanilida, 2-cloro-N-(1,1,3-trimetil-indan-4-il)-nicotinamida, N-(3',4',5'-trifluorobifenil-2-il)-3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, N-(4'-trifluorometiltiobifenil-2-il)-3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, N-(2-(1,3-dimetil-butil)-fenil)-1,3-dimetil-5-fluoro-1H-pirazol-4-carboxamida y N-(2-(1,3,3-trimetil-butil)-fenil)-1,3-dimetil-5-fluoro-1H-pirazol-4-carboxamida; morfolidas carboxílicas: dimetomorf, flumorf, pirimorf; amidas del ácido benzoico: flumetover, fluopicolida, fluopiram, zoxamida, N-(3-etil-3,5,5-trimetil-ciclohexil)-3-formilamino-2-hidroxi-benzamida; otras carboxamidas: carpropamid, diciclotet, mandiproamid, oxitetraciclina, siltiofarm y amida del ácido N-(6-metoxi-piridin-3-il)ciclopropancarboxílico;

C) azoles y triazoles: azaconazol, bitertanol, bromuconazol, ciproconazol, difenoconazol, diniconazol, diniconazol-M, epoxiconazol, fenbuconazol, fluquinconazol, flusilazol, flutriafol, hexaconazol, imibenconazol, ipconazol, metconazol, miclobutanil, oxpoconazol, paclobutrazol, penconazol, propiconazol, protioconazol, simeconazol, tebuconazol, tetraconazol, triadimefón, triadimenol, triticonazol, uniconazol, 1-(4-cloro-fenil)-2-([1,2,4]triazol-1-il)-cicloheptanol; imidazoles: ciazofamid, imazalilo, pefurazoato, procloraz, triflumizol; bencimidazoles: benomilo, carbendazim, fuberidazol, tiabendazol; otros: etaboxam, etridiazol, himexazol y 2-(4-cloro-fenil)-N-[4-(3,4-dimetoxi-fenil)-isoxazol-5-il]-2-prop-2-iniloxi-acetamida;

D) piridinas de compuestos heterocíclicos: fluazinam, pirifenox, 3-[5-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-isoxazolidin-3-il]-piridina, 3-[5-(4-metil-fenil)-2,3-dimetil-isoxazolidin-3-il]-piridina, 2,3,5,6-tetra-cloro-4-metansulfonil-piridina, 3,4,5-tricloropiridina-2,6-di-carbonitrilo, N-(1-(5-bromo-3-cloro-piridin-2-il)-etil)-2,4-dicloronicotinamida, N-[(5-bromo-3-cloro-piridin-2-il)-metil]-2,4-dicloronicotinamida; pirimidinas: bupirinato, ciprodinil, diflumetorim, fenarimol, ferimzona, mepanipirim, nitrapirina, nuarimol, pirimetanilo; piperazinas: triforina; pirroles: fenpiclonilo, fludioxonilo; morfolinas: aldimorf, dodemorf, dodemorf-acetato, fenpropimorf, tridemorf; piperidinas: fenpropidina; dicarboximidas: fluoroimid, iprodiona, procimidona, vinclozolina; heterociclos no aromáticos de 5 miembros: famoxadona, fenamidona, flutianilo, octilinona, probenazol, éster S-alílico del ácido 5-amino-2-isopropil-3-oxo-4-orto-tolil-2,3-dihidro-pirazol-1-carbotioico; otros: acibenzolar-S-metilo, amisulbrom, anilazina, blasticidina-S, captafol, captán, quinometionat, dazomet, debacarb, diclomezina, difenzocuat, difenzocuat-metilsulfato, fenoxanilo, Folpet, ácido oxolínico, piperalina, proquinazid, piroquilona, quinoxifeno, triazoxida, triciclazol, 2-butoxi-6-iodo-3-propilcromen-4-ona, 5-cloro-1-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-2-metil-1H-bencimidazol, 5-cloro-7-(4-metilpiperidin-1-il)-6-(2,4,6-trifluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina y 5-etil-6-octil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;

E) carbamatos tio- y ditiocarbamatos: ferbam, mancozeb, maneb, metam, metasulfocarb, metiram, propineb, tiram, zineb, ziram; carbamatos: bentiavalicarb, dietofencarb, iprovalicarb, propamocarb, propamocarb clorhidrato, valifenal y (4-fluorofenil) éster del ácido N-(1-(1-(4-ciano-fenil)etansulfonil)-but-2-il)carbámico;

F) otras sustancias activas – guanidinas: guanidina, dodina, base libre de dodina, guazatina, guazatina-acetato, iminoctadina, iminoctadina-triacetato, iminoctadina-tris(albesilato); antibióticos: kasugamicina, kasugamicina clorhidrato-

hidrato, estreptomicina, polioxina, validamicina A; derivados de nitrofenilo: binapacril, dinobutón, dinocap, nitrthai-isopropilo, tecnazeno, compuestos organometálicos: sales de fentina, tales como acetato de fentina, cloruro de fentina o hidróxido de fentina; compuestos de heterociclos que contienen azufre: dition, isoprotiolano; compuestos organofosfóricos: edifenfós, fosetilo, fosetilo-aluminio, iprobenfós, ácido fosforoso y sus sales, pirazofós, tolclofos-metilo; compuestos organoclorados: clorotalonil, diclofluanid, diclorofeno, flusulfamida, hexaclorobenceno, pencicurón, pentaclorfenol y sus sales, ftalida, quintoceno, tiofanato-metilo, tolilfluanid, N-(4-cloro-2-nitro-fenil)-N-etil-4-metil-bencensulfonamida; sustancias activas inorgánicas: mezcla Bordeaux, acetato de cobre, hidróxido de cobre, oxiclururo de cobre, sulfato de cobre básico, azufre; bifenilo, bronopol, ciflufenamid, cimoxanilo, difenilamina, metrafenona, mildiomicina, oxin-cobre, prohexadiona-calcio, espiroxamina, tolilfluanid, N-(ciclopropilmetoxiimino-(6-difluoro-metoxi-2,3-difluoro-fenil)-metil)-2-fenilacetamida, N'-(4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-2,5-dimetil-fenil)-N-etil-N-metilformamidina, N'-(4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenoxi)-2,5-dimetil-fenil)-N-etil-N-metilformamidina, N'-(2-metil-5-trifluorometil-4-(3-trimetilsilanil-propoxi)-fenil)-N-etil-N-metilformamidina, N'-(5-difluorometil-2-metil-4-(3-trimetilsilanil-propoxi)-fenil)-N-etil-N-metilformamidina, metil-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida del ácido 2-{1-[2-(5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-acetil]-piperidin-4-il}-tiazol-4-carboxílico, metil-(R)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il-amida del ácido 2-{1-[2-(5-metil-S-trifluorometil-pirazol-i-iO-aceti)-piperidin-il]-tiazol-carboxílico (*sic*), éster de 6-*terc*-butil-8-fluoro-2,3-dimetil-quinolin-4-ilo del ácido acético y éster de 6-*terc*-butil-8-fluoro-2,3-dimetil-quinolin-4-ilo del ácido metoxiacético.

G) reguladores del crecimiento: ácido abscísico, amidoclor, ancimidol, 6-bencilaminopurina, brasinolida, butralina, clormecuat (cloruro de clormecuat), cloruro

de colina, ciclanilida, daminozida, dikegulac, dimetipina, 2,6–dimetilpuridina, etefón, flumetralina, flurprimidol, flutiacet, forclorfenurón, ácido giberélico, inabenfida, ácido indol–3–acético, hidrazida maleica, mefluidida, mepicuat (cloruro de mepicuat), ácido naftalenacético, N–6–benciladenina, paclobutrazol, prohexadiona (prohexadiona–calcio), prohidrojasmon, tidiazurón, triapentenol, fosforotritioato de tributilo, ácido 2,3,5–tri–iodobenzoico, trinexapac–etilo y uniconazol;

H) acetamidas herbicidas: acetoclor, alaclor, butaclor, dimetaclor, dimetenamid, flufenacet, mefenacet, metolaclor, metazaclor, napropamida, naproanilida, petoxamid, pretilaclor, propaclor, tenilclor; derivados de aminoácidos: bilanafós, glifosato, glufosinato, sulfosato; ariloxifenoxipropionatos: clodinafop, cihalofop–butilo, fenoxaprop, fluazifop, haloxifop, metamifop, propaquizafop, quizalofop, quizalofop–P–tefurilo; Bipiridilos: dicuat, paracuat; (tio)carbamatos: asulam, butilato, carbetamida, desmedifam, dimepiperato, eptam (EPTC), esprocarb, molinato, orbencarb, fenmedifam, prosulfocarb, piributicarb, tiobencarb, trialato; ciclohexanodionas: butroxidim, cletodim, cicloxidim, profoxidim, setoxidim, tepraloxidim, tralcoxidim; dinitroanilinas: benfluralina, etalfluralina, orizalina, pendimetalina, prodiamina, trifluralina; éteres de difenilo: acifluorfen, aclonifeno, bifenox, diclofop, etoxifeno, fomesafeno, lactofeno, oxifluorfen; hidroxibenzonitrilos: bomoxinilo, diclobenilo, ioxinilo; imidazolinonas: imazametabenz, imazamox, imazapic, imazapir, imazaquina, imazetapir; ácidos fenoxiacéticos: clomeprop, ácido 2,4–diclorofenoxiacético (2,4–D), 2,4–DB, diclorprop, MCPA, MCPA–tioetilo, MCPB, Mecoprop; pirazinas: cloridazona, flufenpir–etilo, flutiacet, norflurazona, piridato; piridinas: aminopirid, clopirid, diflufenicán, ditopir, fluridona, fluroxipir, picloram, picolinafeno, tiazopir; sulfonilureas: amidosulfurón, azimsulfurón, bensulfurón, clorimuron–etilo, clorsulfurón, cinosulfurón, ciclosulfamurón, etoxisulfurón, flazasulfurón, flucetosulfurón, flupirsulfurón, foramsulfurón, halosulfurón,

imazosulfurón, iodosulfurón, mesosulfurón, metsulfuron–metilo, nicosulfurón, oxasulfurón, primisulfurón, prosulfurón, pirazosulfurón, rimsulfurón, sulfometurón, sulfosulfurón, tifensulfurón, triasulfurón, tribenurón, trifloxisulfurón, triflusulfurón, tritosulfurón, 1–((2–cloro–6–propil–imidazo[1,2–b]piridazin–3–il)sulfonil)–3–(4,6–dimetoxi–pirmidin–2–il)urea; triazinas: ametrina, atrazina, cianazina, dimetametrina, etiozina, hexazinona, metamitrón, metribuzina, prometrina, simazina, terbutilazina, terbutrina, triaziflam; ureas: clorotolurón, daimurón, diurón, fluometurón, isoproturón, linurón, meta–benztiazurón, tebutiurón; otros inhibidores de acetolactato sintasa: bispiribac–sodio, cloransulam–metilo, diclosulam, florasulam, flucarbazona, flumetsulam, metosulam, orto–sulfamurón, penoxsulam, propoxicarbazona, piribambenz–propilo, piribenzoxim, piriftalid, piriminobac–metilo, pirimisulfano, piritiobac, piroxasulfona, piroxsulam; otros: amicarbazona, aminotriazol, anilofós, beflubutamid, benazolín, bencarbazona, benfluresato, benzofenap, bentazona, benzobiciclón, bromacilo, bromobutida, butafenacilo, butamifós, cafenstrol, carfentrazona, cinidon–etilo, clortal, cinmetilina, clomazona, cumilurón, ciprosulfamida, dicamba, difenzocuat, diflufenzopir, Drechslera monoceras, endotal, etofumesato, etobenzanid, fentrazamida, flumiclorac–pentilo, flumioxazina, flupoxam, flurocloridona, flurtamona, indanofán, isoxabén, isoxaflutol, lenacilo, propanilo, propizamida, quinclorac, quinmerac, mesotriona, ácido metil arsónico, naptalam, oxadiargilo, oxadiazona, oxaziclomefona, pentoxazona, pinoxadén, piraclonilo, piraflufen–etilo, pirasulfotol, pirazoxifeno, pirazolinato, quinoclamina, saflufenacilo, sulcotriona, sulfentrazona, terbacil, tefuriltriona, tembotriona, tiencarbazona, topramezona, 4–hidroxi–3–[2–(2–metoxi–etoximetil)–6–trifluorometil–piridin–3–carbonil]–biciclo[3,2,1]oct–3–en–2–ona, éster etílico del ácido (3–[2–cloro–4–fluoro–5–(3–metil–2,6–dioxo–4–trifluorometil–3,6–dihidro–2H–pirimidin–1–il)–fenoxi]–piridin–2–iloxi)–acético, éster metílico del ácido 6–amino–5–cloro–2–ciclopropil–

pirimidina-4-carboxílico, 6-cloro-3-(2-ciclopropil-6-metil-fenoxi)-piridazin-4-ol, ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-fenil)-5-fluoro-piridin-2-carboxílico, éster metílico del ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxi-fenil)-piridin-2-carboxílico y éster metílico del ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-dimetilamino-2-fluoro-fenil)-piridin-2-carboxílico.

I) insecticidas – organo(tio)fosfatos: acefato, azametifós, azinfos-metilo, clorpirifós, clorpirifos-metilo, clorfenvinfós, diazinón, diclorvós, dicrotofós, dimetoato, disulfotón, etión, fenitrotión, fentiión, isoxatión, malatión, metamidofós, metidación, metil-paratión, mevinfós, monocrotofós, oxidemeton-metilo, paraoxón, paratión, fentoato, fosalona, fosmet, fosfamidón, forato, foxim, pirimifos-metilo, profenofós, protiofós, sulprofós, tetra-clorvinfós, terbufós, triazofós, triclorfón; carbamatos: alanicarb, aldicarb, bendiocarb, benfuracarb, carbarilo, carbofurano, carbosulfano, fenoxicarb, furatiocarb, metiocarb, metomilo, oxamilo, pirimicarb, propoxur, tiodicarb, triazamato; piretroides: aletrina, bifentrina, ciflutrina, cihalotrina, cifenotrina, cipermetrina, alfa-cipermetrina, beta-cipermetrina, zeta-cipermetrina, deltametrina, esfenvalerato, etofenprox, fenpropatrina, fenvalerato, imiprotrina, lambda-cihalotrina, permetrina, praletrina, piretrina I y II, resmetrina, silafluofeno, tau-fluvalinato, teflutrina, tetrametrina, tralometrina, transflutrina, proflutrina, dimeflutrina; reguladores del crecimiento de insectos: a) inhibidores de la síntesis de quitina: benzoilureas: clorfluazurón, ciramazina, diflubenzurón, flucicloxurón, flufenoxurón, hexaflumurón, lufenurón, novalurón, teflubenzurón, triflumurón; buprofezina, diofenolán, hexitiazox, etoxazol, clofentazina; b) antagonistas de ecdisonas: halofenozida, metoxifenoazida, tebufenozida, azadiractina; c) juvenoides: piriproxifeno, metopreno, fenoxicarb; d) inhibidores de la síntesis de lípidos: espiroclodifeno, espiromesifeno, espirotetramat; compuestos agonistas/antagonistas de los receptores nicotínicos: clotianidina, dinotefurán, imidacloprid, tiametoxam, nitenpiram, acetamiprid, tiacloprid, 1-(2-cloro-

tiazol-5-ilmetil)-2-nitrimino-3,5-dimetil-[1,3,5]triazinano; compuestos antagonistas de GABA: endosulfano, etiprol, fipronil, vaniliprol, pirafluprol, piriprol, amida del ácido 5-amino-1-(2,6-dicloro-4-metil-fenil)-4-sulfinamoil-1H-pirazol-3-carbotioico; insecticidas de lactonas macrocíclicas: abamectina, emamectina, milbemectina, lepimectina, espinosad, espinetoram; acaricidas inhibidores del transporte de electrones mitocondriales (METI) I: fenazaquina, piridabeno, tebufenpirad, tolfenpirad, flufenerim; compuestos METI II y III: acequinocilo, fluaciprim, hidrametilnón; desacopladores: clorfenapir; inhibidores de la fosforilación oxidativa: cihexatina, diafentiurón, óxido de fenbutatina, propargita; compuestos disruptores de la muda: criomazina; inhibidores de la oxidasa de función mixta: butóxido de piperonilo; bloqueadores de los canales de sodio: indoxacarb, metaflumizona; – otros: benclotiaz, bifenazato, cartap, flonicamid, piridalilo, pimetrozina, azufre, tiociclam, flubendiamida, clorantraniliprol, ciazipir (HGW86), cienopirafeno, flupirazofós, ciflumetofeno, amido flumet, imiciafós, bistriflurón y pirifluquinazón.

La presente invención se refiere además a composiciones agroquímicas que comprenden una mezcla de por lo menos un compuesto de fórmula I (componente 1) y por lo menos una sustancia activa adicional útil para la protección de la planta, p. ej., seleccionada de los grupos A) a I) (componente 2), en particular un fungicida adicional, p. ej., uno o varios fungicidas de los grupos A) a F), como se ha descrito más arriba y, si se quiere, un solvente o portador sólido adecuado. Tales mezclas son de particular interés, dado que muchas de ellas muestran, a la misma tasa de aplicación, eficacias más altas contra hongos perjudiciales. Por otra parte, combatir hongos perjudiciales con una mezcla de compuestos de fórmula I y por lo menos un fungicida de los grupos A) a F), como se ha descrito más arriba, es más eficaz que combatir aquellos hongos con compuestos de fórmula I individuales o fungicidas individuales de los grupos A) a F). Mediante la aplicación de compuestos de fórmula I

junto con por lo menos una sustancia activa de los grupos A) a I), se puede alcanzar un efecto sinérgico, es decir, se obtiene más que la simple suma de los efectos individuales (mezclas sinérgicas).

De acuerdo con esta invención, aplicar los compuestos de fórmula I junto con por lo menos una sustancia activa adicional debe entenderse en su sentido de denotar que por lo menos un compuesto de fórmula I y por lo menos una sustancia activa adicional aparecen simultáneamente en el sitio de acción (es decir, los hongos perjudiciales a controlar o sus hábitats, tales como plantas infectadas, material de propagación de las plantas, especialmente semillas, superficies, materiales o el suelo, así como las plantas, material de propagación de las plantas, especialmente semillas, suelo, superficies, materiales o cuartos a proteger del ataque fúngico) en una cantidad eficaz como fungicida. Esto es posible aplicando los compuestos de fórmula I y por lo menos una sustancia activa adicional simultáneamente, ya sea en forma conjunta (p. ej., como mezcla en tanque) o separada, o en sucesión, en donde se selecciona un intervalo de tiempo entre las aplicaciones individuales que asegure que la sustancia activa aplicada aparecerá primero en el sitio de acción en una cantidad suficiente en el momento de la aplicación de la(s) otra(s) sustancia(s) activa(s). El orden de aplicación no es esencial para el éxito de la presente invención.

En las mezclas binarias, es decir aquellas composiciones de acuerdo con la invención que comprenden un compuesto I (componente 1) y una sustancia activa adicional (componente 2), p. ej., una sustancia activa de los grupos A) a I), la relación ponderal de componente 1 a componente 2 depende en general de las propiedades de las sustancias activas utilizadas, normalmente en el intervalo de 1:100 a 100:1, regularmente en el intervalo de 1:50 a 50:1, preferiblemente en el intervalo de 1:20 a 20:1, más preferiblemente en el intervalo de 1:10 a 10:1 y en particular en el intervalo de 1:3 a 3:1.

En las mezclas ternarias, es decir aquellas composiciones de acuerdo con la invención que comprenden un compuesto I (componente 1) y una primera sustancia activa adicional (componente 2) y una segunda sustancia activa adicional (componente 3), p. ej., dos sustancias activas de los grupos A) a I), la relación ponderal de componente 1 a componente 2 depende de las propiedades de las sustancias activas utilizadas, preferiblemente en el intervalo de 1:50 a 50:1 y especialmente en el intervalo de 1:10 a 10:1, y la relación ponderal de componente 1 a componente 3 preferiblemente está en el intervalo de 1:50 a 50:1 y especialmente en el intervalo de 1:10 a 10:1.

Los componentes pueden ser usados individualmente o ya parcial o completamente mezclados entre sí, para preparar la composición de acuerdo con la invención. También es posible envasarlos y usarlos como una composición combinada, tal como un kit de partes.

En una forma de realización de la invención, los kits pueden incluir uno o varios, incluso todos, los componentes que se pueden emplear para preparar una composición agroquímica de la invención. Por ejemplo, los kits pueden incluir uno o varios componentes fungicidas y/o un componente adyuvante y/o un componente insecticida y/o un componente regulador del crecimiento y/o un herbicida. Uno o varios de los componentes pueden estar ya combinados juntos o preformulados. En aquellas formas de realización en las que se proporcionan más de dos componentes en un kit, los componentes pueden estar ya combinados juntos y de ese modo envasados en un único contenedor tal como un vial, una botella, una lata, un saquito, una bolsa o un frasco. En otras formas de realización, dos o más componentes de un kit pueden estar envasados por separado, es decir, no preformulados. En este sentido, los kits pueden incluir uno o varios contenedores separados, tales como viales, latas, botellas, saquitos, bolsas o frascos, donde cada contenedor contiene un

componente separado para una composición agroquímica. En cualquiera de las dos formas, un componente del kit puede aplicarse por separado de los otros componentes o junto con los otros componentes o como un componente de una composición de combinación de acuerdo con la invención, para preparar la composición de acuerdo con la invención.

El usuario aplica la composición de acuerdo con la invención generalmente sirviéndose de un dispositivo predosificador, un pulverizador de mochila, un tanque pulverizador o un avión fumigador. En este sentido, la composición agroquímica es preparada con agua y/o tampón hasta la concentración de aplicación deseada, y es posible, si corresponde, agregar otras sustancias auxiliares, y así se obtienen el licor o la composición agroquímica listos para usar de acuerdo con la invención, que se van a pulverizar. En algunas formas de realización, se aplican 50 a 500 litros del licor de pulverización listo para usar por hectárea de área agrícola útil. En algunas formas de realización, se aplican 100 a 400 litros del licor de pulverización listo para usar por hectárea. En algunas formas de realización, la invención proporciona un kit para la aplicación en invernadero de una composición de la invención lista para usar.

De acuerdo con una forma de realización, los componentes individuales de la composición de acuerdo con la invención, tales como partes de un kit o partes de una mezcla binaria o ternaria, pueden ser mezclados por el usuario mismo en un tanque pulverizador y se pueden agregar otras sustancias auxiliares, si corresponde, (mezcla en tanque). En una forma de realización adicional, cualquiera de los componentes individuales de la composición de acuerdo con la invención o componentes parcialmente premezclados, p. ej., componentes que comprenden compuestos de fórmula I y/o sustancias activas de los grupos A) a I), pueden ser mezclados por el usuario mismo en un tanque pulverizador y se pueden agregar otras sustancias auxiliares y aditivos, si corresponde, (mezcla en tanque).

En una forma de realización adicional, cualquiera de los componentes individuales de la composición de acuerdo con la invención o componentes parcialmente premezclados, p. ej., componentes que comprenden compuestos de fórmula I y/o sustancias activas de los grupos A) a I), pueden aplicarse conjuntamente (p. ej., después de la mezcla en tanque) o consecutivamente.

En algunas formas de realización, la invención proporciona una mezcla que comprende un compuesto de fórmula I (componente 1) y por lo menos una sustancia activa seleccionada de las estrobilurinas del grupo A) (componente 2) y especialmente seleccionada de azoxistrobina, dimoxistrobina, fluoxastrobina, kresoxim-metilo, orisastrobina, picoxistrobina, piraclostrobina y trifloxistrobina.

En algunas formas de realización, la invención proporciona una mezcla que comprende un compuesto de fórmula I (componente 1) y por lo menos una sustancia activa seleccionada de las carboxamidas del grupo B) (componente 2). En algunas formas de realización, la carboxamida se selecciona del grupo integrado por bixafeno, boscalid, sedaxano, fenhexamid, metalaxilo, isopirazam, mefenoxam, ofurace, dimetomorf, flumorf, fluopicolid (picobenzamid), zoxamida, carpropamid, mandipropamid y N-(3',4',5'-trifluorobifenil-2-il)-3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida.

En algunas formas de realización, la invención proporciona una mezcla que comprende un compuesto de fórmula I (componente 1) y por lo menos una sustancia activa seleccionada de los azoles del grupo C) (componente 2). En algunas formas de realización, el azol se selecciona del grupo integrado por ciproconazol, difenoconazol, epoxiconazol, fluquinconazol, flusilazol, flutriafol, metconazol, miclobutanilo, penconazol, propiconazol, protioconazol, triadimefón, triadimenol, tebuconazol, tetraconazol, triticonazol, procloraz, ciazofamid, benomilo, carbendazim y etaboxam.

En algunas formas de realización, la invención proporciona una mezcla que comprende un compuesto de fórmula I (componente 1) y por lo menos una sustancia activa seleccionada de los compuestos heterocíclicos del grupo D) (componente 2). En algunas formas de realización, los compuestos heterocíclicos del grupo D) son seleccionados del grupo integrado por fluazinam, ciprodinil, fenarimol, mepanipirim, pirimetanilo, triforina, fludioxonilo, dodemorf, fenpropimorf, tridemorf, fenpropidina, iprodiona, vinclozolina, famoxadona, fenamidona, probenazol, proquinacid, acibenzolar-S-metilo, captafol, folpet, fenoxanilo, quinoxifeno y 5-etil-6-octil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamina.

En algunas formas de realización, la invención proporciona una mezcla que comprende un compuesto de fórmula I (componente 1) y por lo menos una sustancia activa seleccionada de los carbamatos del grupo E) (componente 2). En algunas formas de realización, los carbamatos son seleccionados del grupo integrado por mancozeb, metiram, propineb, tiram, iprovalicarb, bentiavalicarb y propamocarb.

En algunas formas de realización, la invención proporciona una mezcla que comprende un compuesto de fórmula I (componente 1) y por lo menos una sustancia activa seleccionada de los fungicidas del grupo F) (componente 2). En algunas formas de realización, los fungicidas del grupo F) son seleccionados del grupo integrado por ditianón, sales de fentina, tales como acetato de fentina, fosetilo, fosetil-aluminio, H₃PO₃ y sus sales, clortalonilo, diclofluanid, tiofanat-metilo, acetato de cobre, hidróxido de cobre, oxicloruro de cobre, sulfato de cobre, azufre, cimoxanilo, metrafenona y espiroxamina.

Las sustancias activas referidas como componente 2, su preparación y su actividad contra hongos perjudiciales, son conocidas en la técnica. En algunas formas de realización, estas sustancias se consiguen en el circuito comercial. Los compuestos descritos con la nomenclatura de la IUPAC, su preparación y su

actividad fungicida, también son conocidos en la técnica (*cf.* Can. J. Plant Sci. 48(6), 587–94, 1968; EP–A 141 317; EP–A 152 031; EP–A 226 917; EP–A 243 970; EP–A 256 503; EP–A 428 941; EP–A 532 022; EP–A 1 028 125; EP–A 1 035 122; EP–A 1 201 648; EP–A 1 122 244, JP 2002316902; DE 19650197; DE 10021412; DE 102005009458; US 3.296.272; US 3.325.503; WO 98/46608; WO 99/14187; WO 99/24413; WO 99/27783; WO 00/29404; WO 00/46148; WO 00/65913; WO 01/54501; WO 01/56358; WO 02/22583; WO 02/40431; WO 03/10149; WO 03/11853; WO 03/14103; WO 03/16286; WO 03/53145; WO 03/61388; WO 03/66609; WO 03/74491; WO 04/49804; WO 04/83193; WO 05/120234; WO 05/123689; WO 05/123690; WO 05/63721; WO 05/87772; WO 05/87773; WO 06/15866; WO 06/87325; WO 06/87343; WO 07/82098; WO 07/90624).

Las mezclas de sustancias activas pueden prepararse como composiciones que comprenden, además del ingrediente activo, por lo menos un ingrediente inerte por los medios usuales, p. ej., con los medios brindados para las composiciones de compuestos de fórmula I.

Respecto de los ingredientes usuales de tales composiciones, se hace referencia a las explicaciones expuestas para las composiciones que contienen compuestos de fórmula I.

Las mezclas de sustancias activas de acuerdo con la presente invención son adecuadas como fungicidas, igual que los compuestos de fórmula I. En algunas formas de realización, las mezclas y composiciones de la presente invención son útiles para la protección de plantas contra un amplio espectro de hongos fitopatógenos. En algunas formas de realización, los hongos fitopatógenos son de la clase de los Ascomicetos, Basidiomicetos, Deuteromicetos y Peronosporomicetos (sin. Oomicetos).

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables también son adecuados para tratar enfermedades en humanos y animales, especialmente como antimicóticos, para tratar cáncer y para tratar infecciones virales. El término "antimicótico", a diferencia del término "fungicida", se refiere a un medicamento para combatir hongos zoopatogénicos o humanopatogénicos, es decir para combatir hongos en animales, especialmente en mamíferos (incluidos los humanos) y aves.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un medicamento que comprende por lo menos un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

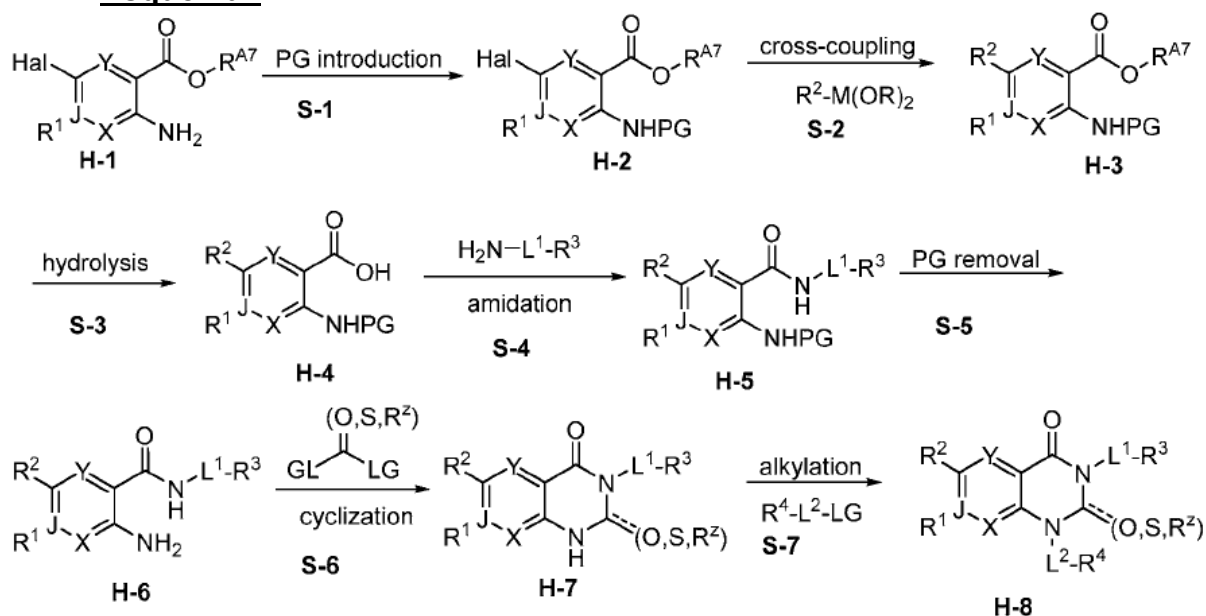
En algunas formas de realización, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento antimicótico; es decir para preparar un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones con hongos humanopatogénicos y/o zoopatogénicos.

EJEMPLIFICACIÓN

Como se ilustra en los siguientes ejemplos, en algunas formas de realización representativas, los compuestos se preparan de acuerdo con los siguientes procedimientos generales. Se apreciará que, si bien los métodos generales ilustran la síntesis de ciertos compuestos de la presente invención, se pueden aplicar los siguientes métodos generales y otros métodos conocidos por los expertos en la técnica, a todos los compuestos y subclases y especies de cada uno de estos compuestos, como se describe en la presente.

En determinadas formas de realización, los compuestos de la presente invención se preparan en general de acuerdo con el Esquema I que se brinda a continuación:

Esquema I



En el Esquema I precedente, cada aparición de LG es un grupo saliente, PG es un grupo protector, y cada uno de R¹, R², R³, R⁴, R^{A7}, L¹, L², J, X e Y es como se define más arriba y más adelante y en las clases y subclases que se describen en la presente. Los grupos salientes adecuados, LG, incluyen, sin constituir limitaciones, hidroxilos, halógenos y sulfonatos. En determinadas formas de realización, LG es un halógeno. En determinadas formas de realización, LG es hidroxilo. En determinadas formas de realización, LG es cloro. En algunas formas de realización, PG es un grupo hidrolíticamente o hidrogenolíticamente removible. En algunas formas de realización, PG es un grupo protector bencilo, bencidrilo, tritilo o carbamato. En algunas formas de realización, PG es un grupo *tert*-butoxicarbonil (BOC). En algunas formas de realización, R^{A7} es alquilo C₁-C₄. En algunas formas de realización, R^{A7} es

metilo, etilo o propilo. En algunas formas de realización, Hal es un halógeno. En algunas formas de realización, Hal es cloro, bromo o yodo.

En un aspecto, la presente invención proporciona métodos para preparar compuestos de fórmula **H-8** de acuerdo con las etapas ilustradas en el Esquema I precedente. En algunas formas de realización, la etapa **S-1** comprende tratar una aril amina de fórmula **H-1** con un reactivo para la protección del resto amina y formar compuestos de fórmula **H-2**. En algunas formas de realización, el reactivo es di-*tert*-butilo dicarbonato. En algunas formas de realización, se agrega un catalizador. En algunas formas de realización, el catalizador es DMAP. En algunas formas de realización, el solvente es acetonitrilo.

En algunas formas de realización la etapa **S-2** comprende tratar un compuesto de fórmula **H-2** con un catalizador y un reactivo organometálico para formar un compuesto de fórmula **H-3**. En algunas formas de realización, el catalizador es un complejo de paladio. En algunas formas de realización, el reactivo organometálico es un reactivo de organoboro. En algunas formas de realización la reacción se lleva a cabo en un solvente. En algunas formas de realización, el solvente es dioxano.

En algunas formas de realización, la etapa **S-3** comprende poner en contacto un compuesto de fórmula **H-3** con un reactivo para convertir el grupo éster en un ácido carboxílico, formando así un compuesto de fórmula **H-4**. En algunas formas de realización el reactivo de desesterificación es una base. En algunas formas de realización la base es hidróxido de litio. En algunas formas de realización el reactivo es un ácido. En algunas formas de realización la reacción se lleva a cabo en un solvente acuoso. En algunas formas de realización se usa tetrahidrofurano como un cosolvente.

En algunas formas de realización, en la etapa **S-4**, se hace reaccionar un ácido carboxílico heterocíclico de fórmula **H-4** con una amina para formar una amida de fórmula **H-5**. En determinadas formas de realización, la reacción de acilación se lleva a cabo en presencia de una amina. En algunas formas de realización, la base es TEA. En algunas formas de realización, la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de acoplamiento. En algunas formas de realización, el reactivo de acoplamiento es HATU. En algunas formas de realización, el reactivo de acoplamiento es EDC. En algunas formas de realización, la reacción se lleva a cabo con EDC y un aditivo juntos. En algunas formas de realización, el aditivo es HOBT. En algunas formas de realización, el solvente es DMF.

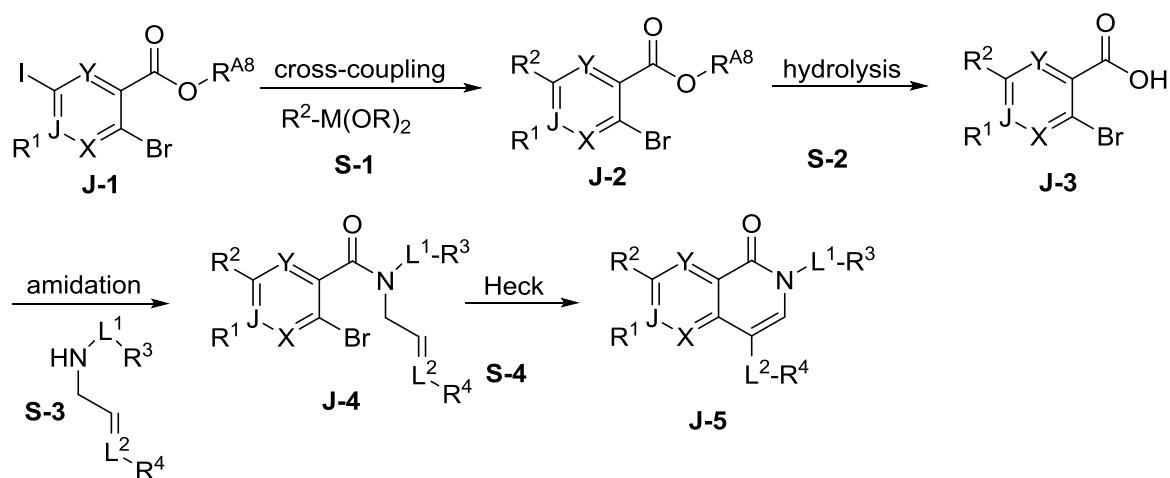
En algunas formas de realización, la etapa **S-5** comprende tratar un compuesto de fórmula **H-5** con un reactivo para la remoción de PG para formar un compuesto de fórmula **H-6**. En algunas formas de realización, por ejemplo cuando PG es un grupo *terc*-butoxicarbonilo, el reactivo es ácido trifluoracético. En algunas formas de realización cuando el reactivo es ácido trifluoracético, el solvente es DCM. En algunas formas de realización, cuando PG es un grupo hidrogenolíticamente removible tal como bencilo o benzhidrido, el reactivo es hidrógeno y un catalizador de platino, níquel o paladio, y el solvente es un alcohol o solvente estérico tal como etanol o acetato de etilo.

En algunas formas de realización, la etapa **S-6** comprende tratar un compuesto de fórmula **H-6** con un reactivo de carbonilación o tiocarbonilación para formar un compuesto de fórmula **H-7**. En algunas formas de realización, el reactivo de carbonilación es fosgeno. En algunas formas de realización, el reactivo de tiocarbonilación es tiofosgeno. En algunas formas de realización, el solvente es DCM. En algunas formas de realización, el solvente es tolueno.

En algunas formas de realización, la etapa **S-7** comprende tratar un compuesto de fórmula **H-7** con una base y un agente de alquilación para formar un compuesto de fórmula **H-8**. En algunas formas de realización, la base es hidruro de sodio. En algunas formas de realización, el agente de alquilación es un haluro de alquilo. En algunas formas de realización, el agente de alquilación es un sulfonato de alquilo. En algunas formas de realización, el solvente es THF.

En determinadas formas de realización, los compuestos de la presente invención se preparan en general de acuerdo con el siguiente Esquema II:

Esquema II



En el Esquema II precedente, cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{A8} , L^1 , L^2 , X e Y es como se define más arriba y más adelante y en las clases y subclases que se describen en la presente. En algunas formas de realización, R^{A8} es alquilo C_1 - C_4 . En algunas formas de realización, R^{A8} es metilo, etilo o propilo.

En un aspecto, la presente invención proporciona métodos para preparar compuestos de fórmula **J-5** de acuerdo con las etapas ilustradas en el Esquema II precedente. En algunas formas de realización, la etapa **S-2** comprende tratar un compuesto de fórmula **J-1** con un catalizador y un reactivo organometálico para

formar un compuesto de fórmula **J-2**. En algunas formas de realización el catalizador es un complejo de paladio. En algunas formas de realización, el reactivo organometálico es un reactivo de organoboro ($M = B$). En algunas formas de realización la reacción se lleva a cabo en un solvente. En algunas formas de realización el solvente es dioxano.

En algunas formas de realización, la etapa **S-2** comprende poner en contacto un compuesto de fórmula **J-2** con un reactivo para convertir el grupo éster en un ácido carboxílico, formando así un compuesto de fórmula **J-3**. En algunas formas de realización, el reactivo de desesterificación es una base. En algunas formas de realización la base es hidróxido de litio. En algunas formas de realización el reactivo es un ácido. En algunas formas de realización la reacción se lleva a cabo en un solvente acuoso. En algunas formas de realización se usa tetrahidrofurano como cosolvente.

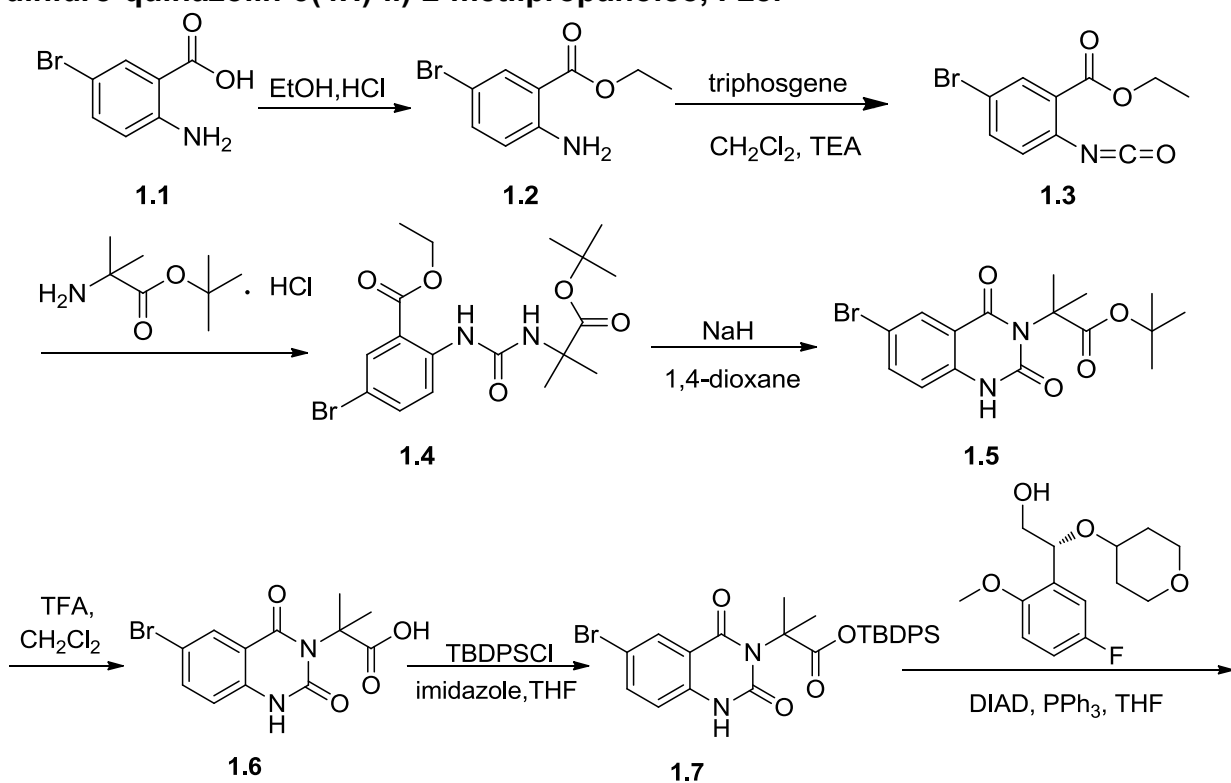
En algunas formas de realización, en la etapa **S-3** se hace reaccionar un ácido carboxílico de fórmula **J-3** con una amina para formar una amida de fórmula **J-4**. En algunas formas de realización la amina es alílica. En determinadas formas de realización, la reacción de acilación se lleva a cabo en presencia de una base. En algunas formas de realización la base es TEA. En algunas formas de realización la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de acoplamiento. En algunas formas de realización el reactivo de acoplamiento es HATU. En algunas formas de realización el reactivo de acoplamiento es EDC. En algunas formas de realización la reacción se lleva a cabo tanto con EDC como con un aditivo. En algunas formas de realización el aditivo es HOBT, En algunas formas de realización el solvente es DMF.

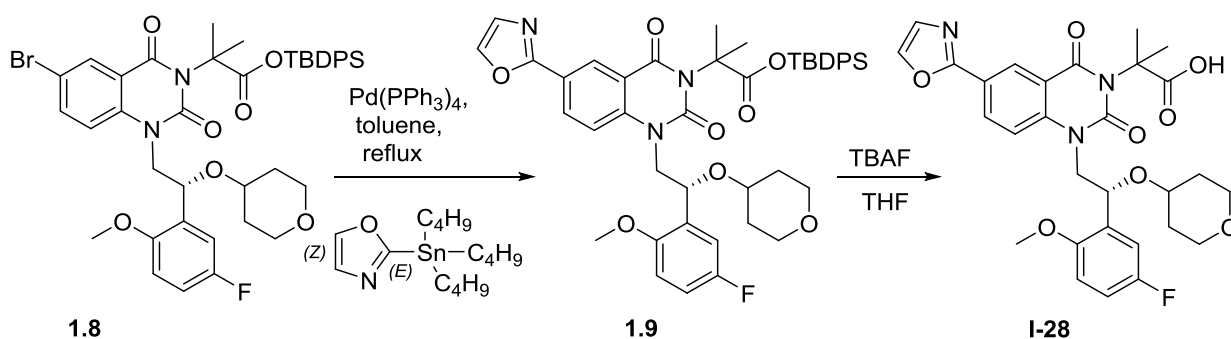
En algunas formas de realización, la etapa **S-4** comprende tratar una amida de fórmula **J-4** con un catalizador y una base para formar el compuesto **J-5**. Por ejemplo, ver J.T. Link Organic Reactions 2002, 60, 157, cuya totalidad se incorpora a

la presente a modo de referencia. En algunas formas de realización, el catalizador es un complejo de paladio. En algunas formas de realización la base es TEA. En algunas formas de realización la reacción se lleva a cabo en presencia de un aditivo. En algunas formas de realización el aditivo es cloruro de tetrabutilamonio. En algunas formas de realización la reacción se lleva a cabo en presencia de un solvente. En algunas formas de realización el solvente es DMF.

Los compuestos que contienen carbonilo de fórmulas **H-8** y **J-5** se convierten en sus respectivos compuestos tiocarbonilo mediante un tratamiento con el Reactivo de Lawesson.

Ejemplo 1. Síntesis del compuesto ácido (R)-2-(1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)etil)-6-(oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2-dihidro-quinazolin-3(4H)-il)-2-metilpropanoico, I-28.





Síntesis del compuesto 1.2. Se cargó un matraz de tres bocas de fondo redondo de 100 ml con el compuesto **1.1** (5 g, 23,14 mmol, 1,00 equiv) y etanol (100 ml). Se introdujo cloruro de hidrógeno y la solución resultante fue sometida a reflujo durante la noche. A continuación, la reacción fue desactivada al añadir bicarbonato de sodio saturado y se removieron los solventes al vacío. El crudo fue purificado usando cromatografía flash en columna para proporcionar 2,5 g (44%) de compuesto **1.2** en forma de un sólido **amarillo**.

Síntesis de compuesto 1.3. En un matraz de tres bocas de fondo redondo de 100 ml se introdujo el compuesto **1.2** (2,5 g, 10,24 mmol, 1,00 equiv.), diclorometano (50 ml) y trifosgen (1 g). Se añadió por goteo Et₃N (3,1 g, 30,64 mmol, 2,99 equiv.) con agitación a 0°C. La solución resultante fue agitada durante 1 h a 0°C. La solución resultante del compuesto **1.3** se usó directamente en la siguiente etapa.

Síntesis de compuesto 1.4. Se cargó un matraz de tres bocas de fondo redondo de 100 ml con el compuesto **1.3** y clorhidrato de *tert*-butil-2-amino-2-metilpropanoato (2 g, 10,22 mmol, 1,00 equiv.). La reacción fue agitada durante 4 horas a temperatura ambiente. A continuación se desactivó la reacción con la adición de 50 ml de NH₄Cl (ac.) y se extrajo con 2x50 ml de diclorometano. Las capas orgánicas fueron combinadas y concentradas bajo vacío. El crudo se purificó usando cromatografía flash en columna obtener 4 g (91%) del compuesto **1.4** en forma de un sólido blanco.

Síntesis de compuesto 1.5. En un matraz de tres bocas de fondo redondo de 100 ml se colocó el compuesto **1.4** (3,9 g, 9,08 mmol, 1,00 equiv.), 1,4-dioxano (50 ml) e hidruro de sodio (1 g, 25,0 mmol, 2,75 equiv., 60%). La reacción fue agitada durante 3 h a 110°C en un baño de aceite y luego se desactivó con la adición de 100 ml de NH₄Cl (ac.). La solución resultante fue extraída con 2x100 ml de etilacetato, las capas orgánicas fueron combinadas y concentradas bajo vacío. El producto crudo fue purificado, empleando cromatografía flash en columna para obtener 3 g (86%) del compuesto **1.5** como un sólido blanco.

Síntesis de compuesto 1.6. En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó el compuesto **1.5** (3 g, 7,83 mmol, 1,00 equiv.), diclorometano (15 ml) y ácido trifluoroacético (3 ml.) y la solución resultante fue agitada durante la noche a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la mezcla fue concentrada bajo vacío para proporcionar 2,3 g (90%) del compuesto **1.6** como un sólido blanco.

Síntesis de compuesto 1.7. En un matraz de tres bocas de fondo redondo de 100 ml, se colocó el compuesto **1.6** (2,3 g, 7,03 mmol, 1,00 equiv.), THF (50 ml), imidazol (0,72 g, 10,5 mmol, 1,50 equiv.) y TBDPSCI (2,9 g, 10,5 mmol, 1,50 equiv.). La solución resultante fue agitada durante 4 h a temperatura ambiente. Los sólidos fueron extraídos por filtración y la mezcla se concentró bajo vacío. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash en columna para proporcionar 2,7 g (68%) del compuesto **1.7** como un sólido blanco.

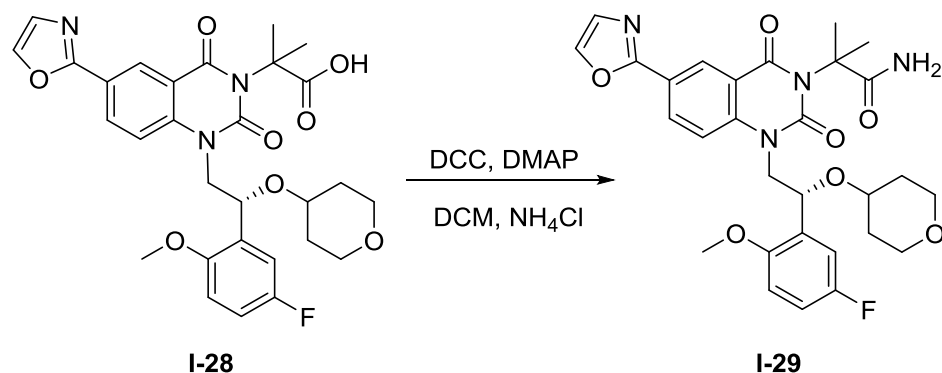
Síntesis de compuesto 1.8. En un matraz de tres bocas de fondo redondo de 100 ml se colocó el compuesto **1.7** (2,8 g, 4,95 mmol, 1,00 equiv.), THF (60 ml) (2R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(oxan-4-iloxi)etan-1-ol (2 g, 7,40 mmol, 1,49 equiv.), DIAD (1,5 g, 7,42 mmol, 1,50 equiv.) y PPh₃ (1,94 g, 7,40 mmol, 1,49 equiv.). La reacción fue agitada durante la noche a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, los solventes fueron extraídos bajo presión reducida y el producto crudo

resultante fue purificado mediante cromatografía flash en columna, para obtener 4 g del compuesto **1.8** como un sólido blanco.

Síntesis de compuesto 1.9. Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con 2-(tributilestanil)-1,3-oxazol (2,56 g, 7,15 mmol, 1,50 equiv.), tolueno (50 ml), Pd(PPh₃)₄ (500 mg, 0,43 mmol, 0,09 equiv.) y el compuesto **1.8** (3,9 g, 4,77 mmol, 1,00 equiv.). La reacción fue agitada durante la noche a 110°C y la mezcla resultante fue concentrada bajo vacío. El producto crudo fue purificado empleando cromatografía flash en columna, para obtener 700 mg (18%) del compuesto **1.9** como un sólido blanco.

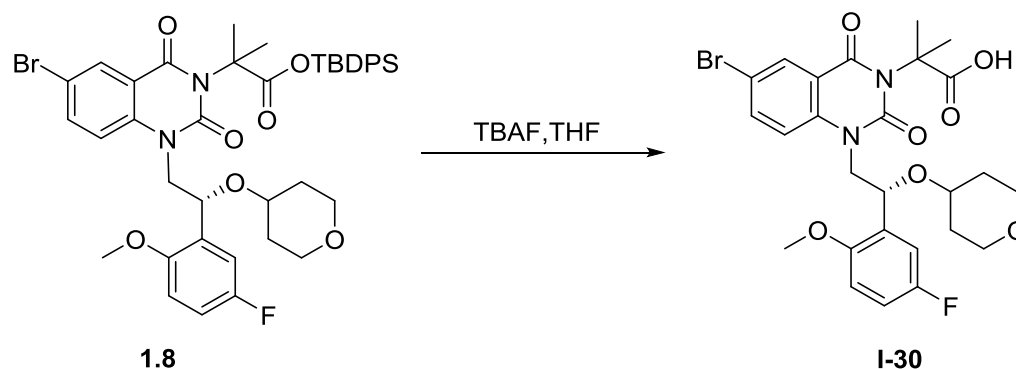
Síntesis de compuesto I-28. Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 ml con el compuesto **1.9** (700 mg, 0,87 mmol, 1,00 equiv.), THF (10 ml) y TBAF (700 mg, 2,68 mmol, 3,08 equiv.). La solución resultante fue agitada durante la noche a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, los solventes fueron removidos bajo vacío y el producto crudo resultante fue purificado empleando cromatografía flash en columna para obtener 0,3 g (61%) del compuesto ácido (R)-2-(1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)etil)-6-(oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilpropanoico, **I-28** como un sólido blanco. LCMS (ES, *m/z*): 568 [M+H]⁺; ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ1.13-1.33(m, 2H), 1.54-1.72(m, 8H), δ3.15-3.31(m, 2H), δ3.42-3.50(m, 1H), δ3.53-3.75(m, 2H), δ3.85(s, 3H), δ4.11-4.49(m, 2H), δ5.15(m, 1H), δ6.93-7.18(m, 2H), δ7.30-7.36(m, 1H), δ7.42(s, 1H), δ7.70-7.73(m, 1H), δ8.15-8.37(m, 2H), δ8.48(s, 1H).

Ejemplo 2. Síntesis de (R)-2-(1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)etil)-6-(oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilpropanamida, I-29.



Un vial de 8 ml fue cargado con el compuesto **I-28** (150 mg, 0,26 mmol, 1,00 equiv.), DCC (108 mg, 0,52 mmol, 1,98 equiv), 4-dimetilaminopiridina (65 mg, 0,53 mmol, 2,01 equiv.), diclorometano (3 mL) y NH₄Cl (28 mg, 0,52 mmol, 1,98 equiv.). La reacción fue agitada durante la noche a 50°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró bajo vacío y el producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash en columna para obtener 61,5 mg de (R)-2-(1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)etil)-6-(oxazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilpropanamida, **I-29**, como un sólido blanco. LCMS (ES, *m/z*): 589 [M+Na]⁺; ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ1.11-1.14(m, 1H), δ1.28-1.31(m, 1H), 1.54-1.69(m, 8H), δ3.16-3.29(m, 2H), δ3.46-3.47(m, 1H), δ3.46-3.68(m, 2H), δ3.71(s, 3H), δ4.11-4.21(m, 1H), δ4.23-4.41(m, 1H), δ5.14-5.15(m, 1H), δ6.71-6.81(brs, 1H), δ6.82-6.91(m, 1H), δ6.93-7.25(m, 2H), δ7.30-7.41(m, 1H), δ7.42(s, 1H), δ7.66-7.69(m, 1H), δ8.22-8.25(m, 2H), δ8.46(s, 1H).

Ejemplo 3. Síntesis del ácido (R)-2-(6-bromo-1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)etil)-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilpropanoico, I-30.



Un matraz de fondo redondo de 25 ml fue cargado con el compuesto **1.8** (100 mg, 0,12 mmol, 1,00 equiv.), THF (5 ml) y TBAF (100 mg, 0,38 mmol, 3,13 equiv.). La solución resultante fue agitada durante la noche a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, fue desactivada mediante la adición de 10 ml de agua y se extrajo con 2x10 ml de etilacetato. Las capas orgánicas fueron combinadas y los solventes bajo vacío. El producto crudo se purificó usando HPLC preparativa para obtener 64 mg (90%) de ácido (R)-2-(6-bromo-1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)etil)-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)-2-metilpropanoico, **1-3**, como un sólido blanco. LCMS (ES, *m/z*): 579 [M+H]⁺ 601 [M+Na]⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ1.11-1.32(m, 2H), 1.54-1.69(m, 8H), δ3.12-3.32(m, 3H), δ3.43-3.56(m, 2H), δ3.74(s, 3H), δ4.05-4.42(m, 2H), δ5.09-5.13(m, 1H), δ6.94-6.98(m, 1H) , δ7.07-7.14(m, 1H) ,δ7.24-7.28(m, 1H), δ7.53-7.56(m, 1H), δ7.92-7.95(m, 1H), δ8.02(s, 1H).

Compuestos de fórmula I adicionales fueron preparados de manera sustancialmente similar a la descrita anteriormente.

En determinadas formas de realización, los compuestos de la presente invención son sometidos a ensayos como inhibidores de ACC, empleando los métodos conocidos en la técnica, que incluyen los que se encuentran en Harwood et al. Isozyme—nonselective N-Substituted Bipiperidylcarboxamide Acetyl-CoA Carboxylase Inhibitors Reduce Tissue Malonyl-CoA Concentrations, Inhibit Fatty

Acid Synthesis, and Increase Fatty Acid Oxidation in Cultured Cells and in Experimental Animals, J. Biol. Chem., 2003, vol. 278, 37099–37111. En algunas formas de realización, los ensayos usados se han seleccionado de ensayos de inhibición de enzimas ACC *in vitro*, ensayos de cultivo celular *in vitro*, y ensayos de eficacia *in vivo* en animales. En algunas formas de realización, los resultados de los ensayos de los compuestos de la presente invención se comparan con los resultados obtenidos para inhibidores de ACC o enzimas relacionadas conocidos. En algunas formas de realización, el inhibidor de ACC usado para la comparación es CP–640186 o sorafeno A.

Los compuestos de la presente invención están evaluados en un ensayo de inhibición de ACC *in vitro*, como describen Harwood, et al, 2003, cuya totalidad se incorpora al presente documento en calidad de referencia.

Ejemplo 4.

Ensayo de inhibición de Acetil–CoA Carboxilasa (ACC) *in Vitro*

A continuación se presenta un ejemplo de procedimiento para el ensayo de inhibición de ACC *in vitro*, que puede ser empleado para determinar la acción inhibidora de los compuestos de la invención hacia ACC1 o ACC2. Se utiliza el kit de ensayo con quinasas ADP–Glo™ de Promega. El kit de ensayo con quinasas ADP–Glo™ es un ensayo de detección de ADP luminiscente para medir la actividad enzimática cuantificando la cantidad de ADP producido durante una reacción enzimática. El ensayo se lleva a cabo en dos etapas; en primer lugar, después de la reacción enzimática, se añade un volumen igual del reactivo ADP–Glo™ para finalizar la reacción y que desaparezca el ATP remanente. En segundo lugar, se añade el reactivo de detección de quinasas para convertir simultáneamente ADP en ATP y poder medir el ATP recién sintetizado usando una reacción de luciferasa/luciferina. La luminiscencia puede ser correlacionada con las

concentraciones de ADP, empleando una curva de conversión de ATP a ADP. El procedimiento en detalle es el siguiente. Se añaden 50 µl del compuesto puesto a prueba (600 µM en DMSO) a una placa de dilución de 384 pocillos. El compuesto es diluido 1:3 sucesivamente en DMSO por cada fila y 11 pocillos. Se agregan 0,5 µl de solución de trabajo con ACC2 a una placa de ensayo blanca de 384 pocillos Optiplat. Se agregan 0,5 µl de solución de compuesto diluido en cada columna de la etapa 2 a la placa de ensayo, cada fila contiene 2 réplicas. En las 2 últimas filas, se agregan 0,5 µl de control negativo (DMSO) en una fila y 0,5 µl de control positivo (compuesto I-97) en la otra. Las placas son incubadas a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregan 5 µl de solución de trabajo con sustrato a cada pocillo para dar comienzo a la reacción. Las concentraciones finales de la reacción de ACC2 consisten en: 5 nM de ACC2, 20 µM de ATP, 20 µM de acetil-CoA, 12 mM de NaHCO₃, 0,01% de Brij35, 2 mM de DTT, 5% de DMSO, concentraciones del compuesto de prueba: 30 µM, 10 µM, 3,33 µM, 1,11 µM, 0,37 µM, 0,123 µM, 0,0411 µM, 0,0137 µM, 0,00457 µM, 0,00152 µM y 0,00051 µM. Las placas son incubadas a temperatura ambiente durante 60 minutos. Se agregan 10 µl de reactivo ADP-glo. Las placas son incubadas a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añaden 20 µl de reactivo de detección de quinasas. Las placas son incubadas a temperatura ambiente durante 40 minutos, entonces son leídas en una lectora de placas Perkin Elmer EnVision 2104 para la luminiscencia en Unidades Relativas de Luz (RLU).

Se promedian los datos de cada concentración, al igual que los controles positivos y negativos, y se calcula la desviación estándar. Se calcula el porcentaje de inhibición mediante la fórmula: $100 \times (\text{promedio control negativo} - \text{compuesto}) / (\text{promedio control negativo} - \text{promedio control positivo})$. La IC₅₀ para cada compuesto se calcula ajustando los datos con una ecuación de regresión no lineal: $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope}))}$ (Y=Inferior + (Superior-

Inferior)/ $(1+10^{((\text{LogIC}_{50}-X)*\text{Pendiente de Hill}))}$), donde X es el logaritmo de la concentración de compuesto e Y es el porcentaje de inhibición.

En algunas formas de realización, los compuestos tienen una IC_{50} de 5–20 μM . En algunas formas de realización, los compuestos tienen una $\text{IC}_{50} \leq 5 \mu\text{M}$. En algunas formas de realización, los compuestos tienen una $\text{IC}_{50} \leq 1 \mu\text{M}$. En algunas formas de realización, los compuestos tienen una $\text{IC}_{50} \leq 0,1 \mu\text{M}$. En algunas formas de realización, los compuestos tienen una $\text{IC}_{50} \leq 0,01 \mu\text{M}$. En algunas formas de realización, los compuestos tienen una $\text{IC}_{50} \leq 0,001 \mu\text{M}$.

Los resultados del ensayo de inhibición de ACC2 *in vitro* están indicados en la **Tabla 2**. Los números de los compuestos corresponden a los números de los compuestos en la **Tabla 1**. Los compuestos que tienen una actividad designada como “AAA” dieron una $\text{IC}_{50} \leq 0,1 \mu\text{M}$; los compuestos que tienen una actividad designada como “AA” dieron una $\text{IC}_{50} \leq 1 \mu\text{M}$; los compuestos que tienen una actividad designada como “A” dieron una $\text{IC}_{50} \leq 5 \mu\text{M}$; los compuestos que tienen una actividad designada como “B” dieron una IC_{50} de 5–20 μM ; los compuestos que tienen una actividad designada como “C” dieron una IC_{50} de 20–50 μM ; y los compuestos que tienen una actividad designada como “D” dieron una $\text{IC}_{50} \geq 50 \mu\text{M}$.

Tabla 2. Resultados del ensayo de inhibición de ACC2 *in vitro*

Comp. #	ACC2 IC_{50}
I-28	C
I-29	C
I-30	C

Ejemplo 5

Ensayo de desplazamiento térmico

Los compuestos de la presente invención son evaluados en un ensayo de desplazamiento térmico, usando métodos sustancialmente similares a los descritos por Vedadi *et al.* "Chemical screening methods to identify ligands that promote protein stability, protein crystallization, and structure determination". PNAS (2006) vol. 103, 43, 15835–15840, cuya totalidad se incorpora a la presente a título de referencia.

El ensayo de desplazamiento térmico prueba la capacidad de los compuestos de la invención para ligarse eficazmente a la proteína y disparar un cambio de conformación en la misma, dando lugar así a su mecanismo de inhibición alostérico.

Ejemplo 6

Ensayo de incorporación de [^{14}C] acetato

Los compuestos de la presente invención son evaluados en un ensayo de incorporación de [^{14}C] acetato. A continuación se brinda un ejemplo de procedimiento para el ensayo, que mide la incorporación de acetato marcado isotópicamente en ácidos grasos. Se conservan células HepG2 en matraces T-75 que contienen DMEM suplementado con 2 mM de l-glutamina, penicilina G (100 unidades/ml), estreptomycin 100 $\mu\text{g/ml}$ con 10% de FBS, y se incuban en una incubadora humidificada, con 5% de CO_2 a 37 °C. Las células son alimentadas cada 2–3 días. El Día 1, las células son sembradas en placas de 24 pocillos a una densidad de $1,2 \times 10^5$ células/ml/pocillo con el medio de crecimiento. El Día 3, se recambia el medio con medio fresco que contiene 10% de FBS. El Día 4, el medio se recambia con 0,5 ml de medio fresco que contiene compuesto de prueba (en DMSO; [DMSO] final es 0,5 %) y las células son incubadas a 37 °C durante 1 hora. A una copia de placa, se agregan 4 μl de [$2\text{-}^{14}\text{C}$] acetato (56 mCi/mmol; 1 mCi/ml; PerkinElmer) y las células son incubadas a 37 °C, 5% de CO_2 durante 5 horas. A una segunda copia de placa,

se agregan 4 ul de acetato frío y las células son incubadas a 37 °C, 5% de CO₂ durante 5 horas. Esta placa es utilizada para medir la concentración de proteína. Se retira el medio y se coloca en un tubo de centrifuga de 15 ml (BD, Falcon/352096). Las células son enjuagadas con 1 ml de PBS, entonces son aspiradas y se repiten las etapas de enjuague y aspiración. Se añaden 0,5 ml de NaOH 0,1N a cada pocillo y se deja asentar a TA para que se disuelva la monocapa celular. El resto de la suspensión celular se junta con el medio. Para la placa de determinación de la proteína, se extrae una alícuota para determinar la proteína (25 ul). Se añaden 1,0 ml de EtOH y 0,17 ml de KOH al 50% a los tubos que contienen medio y suspensiones celulares. Las células son incubadas a 90 °C durante 1 hora, entonces son enfriadas hasta temperatura ambiente. Se agregan 5 ml de éter de petróleo por tubo, se agita con energía, se centrifuga a 1000 rpm durante 5 minutos y se transfieren 500 ul de la capa de éter de petróleo a tubos para lectura Microbeta, luego se añaden 2 ml de Aquasol-2 a cada tubo y los tubos son sometidos a agitación y luego se hace el recuento con un contador de centelleo líquido Microbeta (Perkin Elmer).

El remanente de la capa de éter de petróleo se descarta y se reserva la fase acuosa para las extracciones de ácidos grasos. La fase acuosa es acidificada con 1 ml de HCl concentrado, verificando el pH de uno o dos extractos para asegurarse de que el pH está por debajo de 1. Se añaden 5 ml de éter de petróleo por tubo, se agita con energía, se centrifuga a 1000 rpm durante 5 minutos y se transfieren 4 ml de la capa de éter de petróleo a un nuevo tubo de vidrio (10*18 mm). Se agregan 5 ml de éter de petróleo por tubo, se agita con energía, se centrifuga a 1000 rpm durante 5 minutos y se transfieren 5 ml de la capa de éter de petróleo al tubo de vidrio, y se vuelve a repetir la extracción. Los extractos de éter de petróleo son agrupados y evaporados hasta la sequedad de un día para el siguiente. El Día 5, el residuo de las fracciones de éter de petróleo se resuspende en 120 ul de cloroformo–hexano (1:1)

que contiene 200 ug de ácido linoleico como portador. Se hacen transferencias puntuales de 5 ul de lo anterior sobre láminas de gel de sílice y se desarrollan las placas usando heptano–éter dietílico–ácido acético (90:30:1) como eluyente. La banda de ácidos grasos es visualizada con vapor de yodo y se recortan las bandas correspondientes para introducir en viales de centelleo. Se agregan 2 ml de Aquasol–2 a cada vial y los viales son agitados y recontados en un contador de centelleo.

El ensayo de incorporación de [^{14}C] acetato muestra la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la incorporación de acetato marcado isotópicamente en los ácidos grasos. En algunas formas de realización, la inhibición ocurre con una IC_{50} de menos de 100 nM.

Ejemplo 7

Ensayo sobre actividad antifúngica

Los compuestos de la presente invención son evaluados en un ensayo de actividad antifúngica. A continuación se brinda un ejemplo de procedimiento del ensayo, que mide la sensibilidad de varias especies de *Candida* a compuestos antifúngicos. Los compuestos para la prueba (que incluyen fluconazol y anfotericina B) son disueltos en DMSO, para lograr una solución con una concentración de 1 mg/ml. Estas soluciones madre son filtradas en condiciones de esterilidad, usando un filtro de jeringa de nailon de 0,22 μm , luego son diluidas en agua estéril, para alcanzar una concentración final de 128 ug/ml.

Todas las especies son desarrolladas a partir de stocks congelados, plaqueando directamente sobre agar de dextrosa recién preparado Sabouraud (BD, Difco) y son incubadas hasta el día siguiente en aire ambiente a 35 °C durante 24 horas. Se prepara una suspensión directa en RPMI 1640 + MOPS (Lonza, Biowhittaker), tomando colonias individuales de los cultivos de la noche anterior,

empleando hisopos estériles empapados en solución salina estéril. La concentración de la suspensión se determina utilizando curvas estándares predeterminadas. Estas suspensiones son diluidas entonces hasta 5×10^3 CFU/ml, para alcanzar una concentración final de $2,5 \times 10^3$ CFU/ml, una vez agregadas a la placa de microtitulación, siguiendo los lineamientos del CLSI (M27–A3, Vol. 28, N° 14).

Se preparan placas para desafío de MIC de microtítulo con caldo, siguiendo los lineamientos del CLSI (M27–A3, Vol. 28, N° 14). Los lineamientos originales del CLSI se enfocan en la lectura de las MIC de *Candida* después de 48 horas de incubación. Dado que la lectura después de solo 24 horas ofrece una clara ventaja para el cuidado del paciente, se están estableciendo límites de QC para todos los fármacos a las 24 horas. Aclarado esto, no hay puntos de interrupción interpretativos conocidos para anfotericina B a las 24 horas y los puntos de interrupción interpretativos actuales para fluconazol se basan en una lectura a las 48 horas. Los puntos de interrupción de MIC para los compuestos de prueba son registrados a las 48 horas y se agrega el punto de tiempo de 24 horas para el control de sorafeno. Todas las determinaciones de MIC se consiguen comparando visualmente el crecimiento que se encuentra en los pocillos con desafío de antibiótico, con el del crecimiento control. El primer pocillo encontrado en el esquema de dilución, que no muestra crecimiento (o inhibición completa) es registrado como la MIC.

En algunas formas de realización, el ensayo de actividad antifúngica ilustra que los compuestos de la invención tienen MIC de actividad antifúngica en el rango de ug/ml inferior.

Ejemplo 8

Ensayo sobre viabilidad de células cancerosas

Los compuestos de la invención también han sido probados en un ensayo de viabilidad de células cancerosas, como está descrito por Beckers et al. "Chemical Inhibition of Acetyl-CoA Carboxylase Induces Growth Arrest and Cytotoxicity Selectively in Cancer Cells" Cancer Res. (2007) 67, 8180–8187. A continuación se brinda un ejemplo de procedimiento del ensayo, que mide el porcentaje de células cancerosas que sobreviven a la administración de compuestos inhibidores.

Se incuban células LNCaP (línea de células cancerosas de próstata) plaqueadas a razón de 4×10^5 por 6 cm de placa a 37 °C, y al día siguiente, son tratadas con concentraciones crecientes de compuestos inhibidores e incubadas. Se hace el recuento de células viables y el porcentaje de células muertas y se calculan cada día durante 5 días, desde el día 0, usando tinción con azul de tripano.

En algunas formas de realización, el ensayo de viabilidad de células cancerosas muestra la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir completamente el crecimiento de la población celular a una concentración de 5 uM.

Ejemplo 9

Estudio sobre síntesis de ácidos grasos *in vivo*

Los compuestos de la presente invención también son puestos a prueba en un estudio de síntesis de ácidos grasos *in vivo*, como describen Harwood et al. "Isozyme–nonselective N–Substituted Bipiperidylcarboxamide Acetyl–CoA Carboxylase Inhibitors Reduce Tissue Malonyl–CoA Concentrations, Inhibit Fatty Acid Synthesis, and Increase Fatty Acid Oxidation in Cultured Cells and in Experimental Animals" Journal of Biological Chemistry (2008) 278, 37099–37111. A continuación se brinda un ejemplo de procedimiento para el ensayo, que mide la cantidad de $[C^{14}]$ –acetato radioactivo incorporado en el tejido hepático de ratas.

Animales con alimento y agua *ad libitum* son tratados oralmente a un volumen de 1,0 ml/200 g de peso corporal (rata) con una solución acuosa que contiene 0,5% de metilcelulosa (vehículo) o bien una solución acuosa que contiene 0,5% de metilcelulosa más compuesto de prueba. Una a cuatro horas después de la administración del compuesto, los animales reciben una inyección intraperitoneal de 0,5 ml de $[C^{14}]$ -acetato (64 uCi/ml; 56 uCi/ml). Una hora después de la administración de acetato radiomarcado, los animales son sacrificados por asfixia con CO_2 y se extraen dos pedazos de hígado de 0,75 g y se saponifican a 70 °C durante 120 minutos en 1,5 ml de NaOH 2,5M. Luego de la saponificación, se añaden 2,5 ml de etanol absoluto a cada muestra y las soluciones son mezcladas y se dejan en reposo hasta el día siguiente. Entonces se añade éter de petróleo (4,8 ml) a cada muestra, y las mezclas se agitan primero en forma enérgica durante 2 minutos y luego se centrifugan a razón de 1000 x g en un aparato Sorvall de mesa durante 5 minutos. Las capas de éter de petróleo resultantes, que contienen lípidos no saponificables, son extraídas y descartadas. La capa acuosa remanente es acidificada hasta un pH < 2 mediante la adición de HCl 12M y extraída dos veces con 4,8 ml de éter de petróleo. Las fracciones orgánicas agrupadas son transferidas a viales de centelleo líquido, secadas bajo nitrógeno, disueltas en 7 ml de fluido de centelleo líquido Aquasol y sometidas a examen de radioactividad usando un contador de centelleo líquido Beckman 6500. Los resultados se registran como desintegraciones por minuto (DPM) por miligramo de tejido.

En algunas formas de realización, el estudio de síntesis de ácidos grasos *in vivo* muestra que la ED_{50} de los compuestos de la invención es inferior a 0,3 mg/kg de peso corporal.

Ejemplo 10

Ensayos sobre medición del cociente respiratorio

Los compuestos de la presente invención también son puestos a prueba en un ensayo de medición del cociente respiratorio, como describen Harwood *et al.* “Isozyme–nonselective N–Substituted Bipiperidylcarboxamide Acetyl–CoA Carboxylase Inhibitors Reduce Tissue Malonyl–CoA Concentrations, Inhibit Fatty Acid Synthesis, and Increase Fatty Acid Oxidation in Cultured Cells and in Experimental Animals” *Journal of Biological Chemistry* (2008) 278, 37099–37111. A continuación se brinda un ejemplo de procedimiento del ensayo, que mide la relación de producción de dióxido de carbono a consumo de oxígeno en ratas.

Ratas macho Sprague–Dawley (350–400 g) alojadas en condiciones típicas de laboratorio, alimentadas con comida balanceada, o en ayunas o en ayunas y realimentadas con dieta alta en sacarosa durante 2 días antes de la experimentación, son sacadas de sus jaulas, pesadas y colocadas en cámaras selladas (43 x 43 x 10 cm) del calorímetro (una rata por cámara). Las cámaras son colocadas en monitores de actividad. El calorímetro es calibrado antes de cada uso, la tasa de flujo de aire es ajustada a 1,6 litros/minuto y se configuran los tiempos de fijación y muestreo del sistema a 60 y 15 segundos, respectivamente. Se mide el consumo de oxígeno, la producción de CO₂ y la actividad ambulatoria de línea basal cada 10 minutos y hasta 3 horas antes del tratamiento. Después de recolectar los datos de referencia, se abren las cámaras y las ratas reciben un bolo oral de 1,0 ml de una solución de metilcelulosa acuosa al 0,5% (vehículo control) o una solución de metilcelulosa acuosa al 0,5% con contenido de compuesto de prueba, y finalmente vuelven a las cámaras Oxymax. Las mediciones se hacen cada 30 minutos durante otras 3–6 horas posteriores a la dosis. Los controles con vehículo y alimento se usan para comprobar los efectos provocados por la administración del vehículo y por el desplazamiento en la medición de RQ durante la experimentación (si hubiere). Los

controles con ayuno de una noche, tratados con vehículo se utilizan para determinar la reducción máxima del RQ potencial. Los resultados están graficados como su valor de RQ absoluto ($\pm$ SEM) en función del tiempo.

En algunas formas de realización, el estudio de la síntesis de ácidos grasos *in vivo* muestra que los compuestos de la invención disminuyen el RQ hasta aproximadamente 80–90% de su valor basal y muestran disminuciones dependientes de la dosis en el RQ.

Ejemplo 11

Ensayo sobre muerte celular con yoduro de propidio

Los compuestos de la presente invención también son puestos a prueba en un ensayo de muerte celular con yoduro de propidio (PI), basado en el procedimiento descrito por van Engeland *et al.* “A novel ensayo to measure loss of plasma membrane asymmetry during apoptosis of adherent cells in culture” *Cytometry* (1996) 24 (2), 131–139. A continuación se brinda un ejemplo de procedimiento para el ensayo, que mide el número de células mitóticas intactas luego de la aplicación del fármaco.

Se siembran células de carcinoma hepatocelular (tales como HepG2 o Hep3B) en una placa de 24 pocillos a una densidad de 1,106/ml (*sic*) en 0,5 ml de medio de cultivo, y se incuban durante 3 horas para dar tiempo a las células para adherirse. Las células son tratadas con los compuestos experimentales, 1 μ M de doxorubicina (1,2) o control con vehículo (DMSO) durante 120 horas después del tratamiento. a) Primero se extrae el sobrenadante del cultivo en tubos de polipropileno de 2 ml y se colocan sobre hielo; b) Se lavan los pocillos con 0,5 ml de PBS y se transfiere el volumen de lavado al tubo de 2 ml que contiene el sobrenadante del cultivo (células en flotación). Las células son mantenidas sobre hielo. Se cosechan agregando en los

pocillos 200 ul de acutasa durante 5 minutos. Se desactivan con 300 ul de medio. Se mezcla pipeteando arriba y abajo y se transfieren las células tripsinizadas desde el pocillo al tubo de 2 ml con las células flotantes (volumen total: 1,5 ml). Las células son mantenidas sobre hielo. Las células son centrifugadas a 0,6 rcf durante 10 minutos a 4 grados. Se aspira el medio. Se resuspende en 500 ul de medio, con agitación vorticial en impulsos durante aproximadamente 15 segundos. Las células son mantenidas sobre hielo.

Para el recuento celular, se agregan 20 ul de células a una placa después de la agitación vorticial en impulsos durante aproximadamente 15 segundos. La placa se mantiene sobre hielo. Luego se añaden 20 ul de azul de tripano, justo antes del recuento. Se cuentan las células con contador de células TC10 biorad. Se centrifugan las células a 0,6 rcf durante 10 minutos a 4 grados. El medio se aspira cuidadosamente. Se resuspende en 500 ul de tampón de unión a anexina 1X mediante agitación vorticial. Se transfiere la suspensión celular a un tubo de 5 ml FACS y luego se agregan 5 ul de yoduro de propidio. Las células son mezcladas suavemente y se incuban durante 15 minutos a TA en oscuridad.

Para el análisis citométrico de flujo, se usan muestras sin tintura/sin tratamiento en cada punto de tiempo como control negativo y se utilizan muestras tratadas con doxorrubicina en cada punto de tiempo como control positivo. Se usa un citómetro de flujo FACScan y se analizan los histogramas de FL2–A con software FlowJo.

Ejemplo 12

Estudios sobre obesidad inducida por dieta

Los compuestos de la presente invención también son puestos a prueba en estudios de obesidad inducida por dieta alta en grasas (DIO). A continuación se brinda un protocolo representativo para el ensayo.

Los compuestos de la presente invención se adaptan sin problemas al uso clínico como agentes antiobesidad, agentes sensibilizadores a la insulina, agentes reversores de la hiperinsulinemia y agentes reversores de la esteatosis hepática. Dicha actividad es determinada comprobando la cantidad de compuesto de prueba que reduce el peso corporal y el porcentaje de grasa corporal, reduce los niveles de insulina en plasma, corta la subida y/o acelera la reducción de los niveles de insulina y glucosa plasmáticos en respuesta a un desafío oral con glucosa y reduce el contenido hepático de lípidos respecto de un control con vehículo sin compuesto de prueba en mamíferos. Se alimentan ratas Sprague Dawley con alimento balanceado, una dieta alta en sacarosa (por ejemplo dieta para roedores AIN76A; Research diets Inc. Cat #10001) o una dieta alta en grasas (por ejemplo Research diets Inc. Cat #12451), durante 3–8 semanas antes de la administración del compuesto de prueba y durante la misma.

El potencial como agentes antiobesidad, sensibilizadores a la insulina, reversores de hiperinsulinemia y reversores de la esteatosis hepática, de los compuestos de la presente invención, queda demostrado evaluando modificaciones a una variedad de parámetros del metabolismo de lípidos y carbohidratos, empleando métodos basados en procedimientos estándares conocidos por las personas capacitadas en la técnica. Por ejemplo, después de un periodo de 3–8 semanas de alimentación *ad libitum* con una dieta a base de alimento balanceado o alta en grasas o alta en sacarosa, los animales que siguen recibiendo la dieta son tratados durante 1–8 semanas con compuesto de prueba administrado por sonda nasogástrica en agua o solución salina o agua o solución salina que contiene 0,5% de metilcelulosa, según un calendario de dosificación Q.D., B.I.D. o T.I.D. En varias ocasiones durante el estudio y en el momento del sacrificio (por asfixia con CO₂), se recolecta sangre de la vena caudal de una rata sin anestesia o de la vena cava de

los animales en el momento del sacrificio en tubos que contienen heparina o EDTA para la separación centrífuga y preparar el plasma. Los niveles plasmáticos de los parámetros del metabolismo de lípidos y carbohidratos conocidos por las personas capacitadas en la técnica que han de ser alterados en coincidencia con las acciones de antiobesidad, de sensibilización a la insulina, de reversión de la hiperinsulinemia y de reversión de la esteatosis hepática, que incluyen, sin constituir limitaciones, colesterol y triglicéridos, glucosa, insulina, leptina, adiponectina, cuerpos de cetona, ácidos grasos libres y glicerol, se miden usando métodos conocidos por las personas capacitadas en la técnica.

El potencial antiobesidad de los compuestos de la presente invención también puede demostrarse evaluando su potencial para producir una reducción del peso corporal, una reducción del porcentaje de grasa corporal (medida, por ejemplo, con análisis de absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA)) y una reducción de los niveles de leptina en plasma. El potencial antiobesidad y de reversión de la esteatosis hepática, de los compuestos de la presente invención, también puede ser demostrado evaluando su potencial para reducir la concentración de triglicéridos en el hígado, usando procedimientos de extracción y cuantificación conocidos por las personas capacitadas en la técnica. El potencial de sensibilización a la insulina y de reversión de la hiperinsulinemia, de los compuestos de la presente invención, también puede ser demostrado evaluando su potencial para cortar la subida y/o acelerar la reducción de los niveles de insulina y glucosa en plasma, en respuesta a un desafío oral con glucosa, usando procedimientos conocidos por las personas capacitadas en la técnica.

El potencial como agentes antiobesidad, sensibilizadores a la insulina, reversores de hiperinsulinemia y reversores de la esteatosis hepática, de los compuestos de la presente invención se somete a ensayo, administrando los

compuestos de la invención una vez por día por sonda nasogástrica en 0,5% de metilcelulosa en solución salina en dosis de 0, 3, 10 y 30 mg/kg, a ratas Sprague Dawley que han estado consumiendo una dieta alta en grasas durante 4 semanas antes de iniciarse la aplicación de las dosis y que siguen consumiendo la misma dieta alta en grasas a lo largo de las 2 semanas de la administración del compuesto de prueba. En algunas formas de realización, los compuestos de la invención producen una reducción dependiente de la dosis, del peso corporal total respecto de los animales de control tratados con vehículo, sin reducción concomitante del consumo de comida. El grado de reducción del peso corporal y los niveles de fármaco en plasma se miden al final del estudio. Los niveles de leptina en plasma, conocidos como un indicador de la masa de grasa corporal total y que se incrementan con la administración de la dieta alta en grasas, resultan disminuidos por los compuestos de la invención. Los niveles de leptina en plasma de los animales que reciben la dieta típica de alimento balanceado (controles magros) también son evaluados para determinar el alcance de la normalización de parámetros producidos por los compuestos de la invención. Los niveles de insulina en plasma, que son incrementados por una dieta alta en grasas, resultan reducidos hasta casi los niveles de control magros por los compuestos de la invención, sin reducción concomitante de los niveles de glucosa en plasma, lo cual indica una mejora de la sensibilidad a la insulina luego del tratamiento. Los triglicéridos hepáticos, elevados por una dieta alta en grasas, resultan disminuidos de manera dependiente de la dosis, después de la administración de los compuestos de la invención y, en algunas formas de realización, son normalizados hasta los niveles de control magros por la dosis más alta evaluada. En algunas formas de realización, el tratamiento con compuestos de la invención no aumenta el peso del hígado ni los marcadores de la función hepática ALT y AST.

Si bien se ha descrito una cantidad de formas de realización de esta invención, es obvio que nuestros ejemplos básicos pueden llegar a ser modificados, para proporcionar otras formas de realización que utilizan los compuestos y métodos de esta invención. Por lo tanto, se observará que el alcance de esta invención habrá de quedar definido por las reivindicaciones, más que por las formas de realización específicas que han sido representadas a modo de ejemplo.

TITULO

INHIBIDORES DE ACC Y USOS DE LOS MISMOS