

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 855 348**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

A01N 43/90 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.11.2016** **PCT/US2016/063388**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.06.2017** **WO17091602**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.11.2016** **E 16808884 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.12.2020** **EP 3380478**

54 Título: **Inhibidores de éster ACC y usos de los mismos**

30 Prioridad:

25.11.2015 US 201562259975 P

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

23.09.2021

73 Titular/es:

GILEAD APOLLO, LLC (100.0%)

**333 Lakeside Drive
Foster City CA 94404, US**

72 Inventor/es:

**GHOSH, SHOMIR;
GREENWOOD, JEREMY ROBERT;
HARRIMAN, GERALDINE C. y
LEIT DE MORADEI, SILVANA MARCEL**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 855 348 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de éster ACC y usos de los mismos

5 REFERENCIA CRUZADA A APLICACIONES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio bajo 35 USC § 119(e) a la Solicitud Provisional de EE.UU. Número 62/259,975, presentada el 25 de noviembre de 2015.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] La obesidad es una crisis de salud de proporciones épicas. La carga sanitaria de la obesidad, medida por años de vida ajustados por calidad perdidos por adulto, ha superado la del tabaquismo para convertirse en la causa de muerte más grave y evitable. En los EE. UU., alrededor del 34% de los adultos tienen obesidad, frente al 31% en 1999 y alrededor del 15% en los años 1960 a 1980. La obesidad aumenta la tasa de mortalidad por todas las causas tanto para hombres como para mujeres en todas las edades y en todos los y grupos étnicos. La obesidad también conduce a la estigmatización social y la discriminación, lo que reduce drásticamente la calidad de vida. Las enfermedades crónicas que resultan de la obesidad le cuestan a la economía estadounidense más de \$ 150 mil millones en facturas médicas relacionadas con el peso cada año. Además, aproximadamente la mitad de la población obesa y el 25% de la población general tienen síndrome metabólico, una afección asociada con obesidad abdominal, hipertensión, aumento de los triglicéridos plasmáticos, disminución del colesterol HDL y resistencia a la insulina, lo que aumenta el riesgo de padecer diabetes tipo 2 (TDM2), accidente cerebrovascular y enfermedad coronaria. [Harwood, Expert Opin. Ther. Targets 9: 267, 2005].

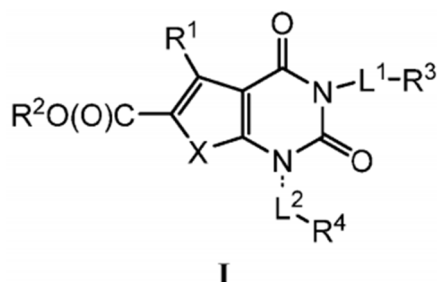
[0003] La dieta y el ejercicio, incluso cuando se usan junto con la farmacoterapia actual, no proporcionan la pérdida de peso sostenible necesaria para el beneficio de salud a largo plazo. Actualmente, solo unos pocos medicamentos contra la obesidad están aprobados en los EE. UU., el inhibidor de la absorción de grasas orlistat (Xenical®), el antagonista de 5-HT_{2C} lorcaserina (Belviq®) y la terapia de combinación fentermina/topiramato (Qsymia®). Desafortunadamente, la escasa eficacia y los efectos secundarios gastrointestinales poco atractivos limitan el uso de orlistat. La cirugía puede ser eficaz, pero se limita a pacientes con índices de bajos corporales (IMC) extremadamente altos y el bajo rendimiento de la cirugía limita el impacto de esta modalidad a unos 200.000 pacientes por año. La mayoría de los medicamentos para la obesidad en desarrollo clínico están diseñados para reducir la ingesta calórica a través de una acción central en el SNC (p. ej., agentes anoréxicos y de saciedad). Sin embargo, la FDA ha adoptado una posición desfavorable contra los agentes activos en el SNC, debido a su modesta eficacia y los perfiles de efectos secundarios observados/potenciales.

[0004] El constante y creciente problema de la obesidad y la falta actual de medicamentos seguros y eficaces para el tratamiento, resaltan la abrumadora necesidad de nuevos fármacos para el tratamiento de esta enfermedad y sus causas subyacentes.

[0005] Otro problema continuo es la falta de fármacos antifúngicos con actividad contra una amplia gama de patógenos fúngicos. A menudo, un fármaco antimicótico determinado tendrá actividad contra una especie de hongo pero carecerá de actividad contra otras especies, incluso estrechamente relacionadas, como *Candida albicans*, *Candida krusei* y *Candida parapsilosis*.

45 RESUMEN DE LA INVENCION

[0006] Ahora se ha encontrado que los compuestos de esta invención, y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son eficaces como inhibidores de la acetil-CoA carboxilasa. Estos compuestos de la invención se definen en las reivindicaciones adjuntas. A continuación, se enumeran otros compuestos con fines ilustrativos. Dichos compuestos tienen la fórmula general I:



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

[0007] Los compuestos de la presente invención, y sus composiciones farmacéuticamente aceptables, son útiles para tratar una variedad de enfermedades, trastornos o condiciones, asociados con la regulación de la producción o la oxidación de grasos ácidos. Tales enfermedades, trastornos o afecciones incluyen las descritas en el presente documento.

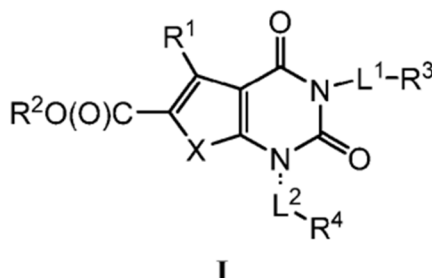
[0008] Los compuestos de la presente invención, y composiciones agrícolaemente aceptables de los mismos, son útiles para el control de hongos patógenos en la agricultura.

[0009] Los compuestos proporcionados por esta invención también son útiles para el estudio de las enzimas del CAC en fenómenos biológicos y patológicos; el estudio de las vías de transducción de señales intracelulares que ocurren en 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 CIERTAS REALIZACIONES

1. Descripción general de compuestos de la descripción

[0010] En ciertas realizaciones, se describe un compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable o sal agrícolamente aceptable del mismo, en donde:

X es -O-, -S- o -NR-;

R¹ es hidrógeno, C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido con 1-4 halógeno, -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)O, -OC(O)N(R)₂, -N(R)S(O)₂R, -S(O)₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, o -S(O)₂R;

R² es R^a;

cada R⁶, R⁷, R⁸ y R¹⁰ es independientemente oxo, halógeno, -CN, -R^a, -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)O, -OC(O)N(R)₂, -N(R)S(O)₂R, -S(O)₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)O, -OC(O)R, -S(O)R o -S(O)₂R;

cada R es hidrógeno o R^a;

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

L¹ es un enlace covalente, una cadena hidrocarbonada bivalente lineal o ramificada de 1 a 6 miembros, ciclopropilenilo, ciclobutilenilo u oxetanilenilo;

L² es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada bivalente lineal o ramificada de 1-6 miembros, en la que L² está sustituido con n instancias de R⁹;

R³ es -OR, -C(O)O, -N(R)C(O)O, -OC(O)N(R)₂, -C(O)N(R)O, -C(O)NH₂, -C(O)NHR^a, -C(O)N(R^a)₂ o -C(O)Hy;

Hy es un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre o un anillo heteroaromático bicíclico de 8 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde Hy está sustituido por p casos de R⁶;

R⁴ se selecciona de un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado monocíclico de 3-8 miembros, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado monocíclico 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 entre nitrógeno, oxígeno o azufre, y un anillo de heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o

azufre, en donde R^4 está sustituido con q casos de R^7 ;

cada R^5 se selecciona independientemente de hidrógeno, C_{1-4} alifático, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado monocíclico de 3-8 miembros, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado monocíclico 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 entre 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 los que cada R^5 está sustituido con r

casos de R^8 ;

cada R^9 es independientemente R^{10} o $-OR^5$;

n es 0, 1 o 2;

p es 0, 1, 2, 3 o 4;

q es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

r es 0, 1, 2, 3, o 4.

2. Compuestos y definiciones:

[0011] Los compuestos de esta descripción incluyen los descritos en general anteriormente, y se ilustran adicionalmente mediante las clases, subclases, y especies descritas aquí. Como se usa en este documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique lo contrario. Para los propósitos de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª Ed. Además, los principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª Ed., Ed.: Smith, MB y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001, cuyo contenido completo se incorpora aquí como referencia.

[0012] El término "alifático" o "grupo alifático", como se usa aquí, significa una cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, cadena de hidrocarburo sustituida o sin sustituir que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o hidrocarburo bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (también denominado aquí como "carbociclo", "cicloalifático" o "cicloalquilo"), que tiene un solo punto de unión al resto de la molécula. A menos que se especifique lo contrario, los grupos alifáticos contienen de 1 a 6 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen de 1 a 5 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen de 1 a 4 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen 1-3 átomos de carbono alifáticos, y en otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen 1-2 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, "cicloalifático" (o "carbociclo" o "cicloalquilo") se refiere a un C_3-C_6 hidrocarburo monocíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un solo punto de unión al resto de la molécula. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero no se limitan a grupos alquilo, alquenilo, alquinilo lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos e híbridos de los mismos, tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo.

[0013] El término "alquilo inferior" se refiere a un grupo C_{1-4} alquilo lineal o ramificado. Ejemplos de grupos alquilo inferior son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y terc-butilo.

[0014] El término "haloalquilo inferior" se refiere a un grupo C_{1-4} alquilo lineal o ramificado que está sustituido con uno o más átomos de halógeno.

[0015] El término "heteroátomos" significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, o silicio (incluyendo, cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo, o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o; un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR^+ (como en pirrolidinilo Sustituido en N)).

[0016] El término "insaturado", como se usa aquí, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación.

[0017] Como se usa en este documento, el término "bivalente C_{1-8} (o C_{1-6}) saturado o insaturado, lineal o ramificada, de hidrocarburo de cadena", se refiere a alquilenos bivalentes, alquenilenos, y alquinilenos cadenas que son lineales o ramificados como se define aquí.

[0018] El término "alquilenos" se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una "cadena de alquilenos" es un grupo polimetileno, es decir, $-(CH_2)_n-$, 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 polimetileno en donde uno o más átomos de hidrógeno de metileno están reemplazados por un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los descritos a continuación para un grupo alifático sustituido.

[0019] El término "alquenilenos" se refiere a un grupo bivalente alquenilo. Una cadena de alquenilenos sustituido es un grupo polimetileno que contiene al menos un doble enlace en donde uno o más átomos de hidrógeno están

reemplazados por un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los descritos a continuación para un grupo alifático sustituido.

[0020] El término "halógeno" significa F, Cl, Br o I.

[0021] El término "arilo" usado 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 miembros del anillo, en los que al menos un anillo del sistema es aromático y en los que cada anillo del sistema contiene de 3 a 7 miembros del anillo. El término "arilo" puede usarse indistintamente con el término "anillo de arilo".

[0022] El término "arilo" usado solo o como parte de un resto mayor como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos y sistemas de anillos bicíclicos que tienen un total de cinco a 10 miembros en el anillo, en donde al menos un anillo del sistema es aromático y cada anillo del sistema contiene de tres a siete miembros del anillo. El término "arilo" puede usarse indistintamente con el término "anillo de arilo". En determinadas realizaciones de la presente invención, "arilo" se refiere a un sistema de anillo aromático que incluye, pero no se limita a, fenilo, bifenilo, naftilo, antracilo y similares, que pueden tener uno o más sustituyentes. También se incluye dentro del alcance del término "arilo", como se usa en este documento, un grupo en donde un anillo aromático se fusiona con uno o más anillos no aromáticos, tales como indanilo, ftalimidilo, naftimidilo, fenantridinilo o tetrahidronaftilo, y similares.

[0023] Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", usados solo o como parte de un resto más grande, por ejemplo, "heteroaralquilo" o "heteroaralcoxi", se refieren a grupos que tienen 5 a 10 átomos en el anillo, preferiblemente 5, 6, o 9 átomos de anillo; teniendo 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una matriz cíclica; y que tiene, además de los átomos de carbono, de uno a cinco heteroátomos. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizínilo, purínilo, naftiridinilo y pteridinilo. Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", como se usan en este documento, también incluyen grupos en los que un anillo heteroaromático está condensado con uno o más anillos de arilo, cicloalifático o heterocíclico, donde el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático. Ejemplos no limitantes incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4H-quinolizínilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, y pirido[2.3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona. Un grupo heteroarilo puede ser mono o bicíclico. El término "heteroarilo" puede usarse indistintamente con los términos "anillo de heteroarilo", "grupo heteroarilo" o "heteroaromático", cualquiera de los cuales incluye anillos que están opcionalmente sustituidos. El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heteroarilo, en donde las porciones alquilo y heteroarilo, independientemente, están opcionalmente sustituidas.

[0024] Como se usa en este documento, los términos "heterociclo", "heterociclilo", "radical heterocíclico", y "anillo heterocíclico" se utilizan indistintamente y se refieren a un resto heterocíclico estable de 5 a 7 miembros monocíclico o de 7-10-miembros bicíclico que está saturado o parcialmente insaturado y que tiene, además de los átomos de carbono, uno o más, preferiblemente de uno a cuatro heteroátomos, como se definió anteriormente. Cuando se usa en referencia a un átomo de anillo de un heterociclo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno sustituido. Como ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o *NR (como en pirrolidinilo sustituido en N).

[0025] Un anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulte en una estructura estable y cualquiera de los átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos de tales radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilpirrolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxofoepinilo, quinuazepinilo, quinoxanilo, diazepinilino, quinuazepinilo. Los términos "heterociclo", "heterociclilo", "anillo heterocíclico", "grupo heterocíclico", "resto heterocíclico" y "radical heterocíclico" se usan indistintamente en este documento, y también incluyen grupos en los que un anillo heterocíclico está fusionado con uno o más anillos de arilo, heteroarilo o cicloalifáticos, tales como indolinilo, 3H-indolilo, cromanilo, fenantridinilo, o tetrahidroquinolinilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo heterocíclico. Un grupo heterocíclico puede ser mono o bicíclico. El término "heterociclilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heterociclilo, en donde las porciones alquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidas independientemente.

[0026] Como se usa en este documento, el término "parcialmente insaturado" se refiere a un resto de anillo que incluye al menos un doble o triple enlace. El término "parcialmente insaturado" pretende abarcar anillos que tienen múltiples sitios de insaturación, pero no pretende incluir restos arilo o heteroarilo, como se define aquí.

[0027] Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden contener restos "opcionalmente sustituidos". En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, significa que uno o más hidrógenos del resto designado se reemplazan por un sustituyente adecuado. A menos que

se indique lo contrario, un grupo "opcionalmente sustituido" puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada puesto. Las combinaciones de sustituyentes contempladas por esta invención son preferiblemente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles. El término "estable", como se usa en este documento, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones que permitan su producción, detección y, en ciertas realizaciones, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los propósitos divulgados en este documento.

[0028] Sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" son independientemente halógeno; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, que puede estar sustituido con R° ; $-(CH_2)_{0-4}O$ $(CH_2)_{0-1}Ph$ que puede estar sustituido con R° ; $-CH=CHPh$, que puede estar sustituido con R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -piridilo que puede estar sustituido con R° ; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(C_{1-4}$ alquileo lineal o ramificado) $ON(R^\circ)_2$; o $-(C_{1-4}$ lineal o ramificado) $C(O)ON(R^\circ)_2$, en donde cada R° puede estar sustituido como se define a continuación y es independientemente hidrógeno, C_{1-6} alifático, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$ -(anillo de heteroarilo de 5-6 miembros), o un anillo de arilo parcialmente insaturado o saturado de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o, con independencia de la definición anterior, dos apariciones independientes de R° , tomadas junto con sus átomos intermedios, forman un anillo mono o bicíclico de arilo saturado o parcialmente insaturado de 3-12 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, que pueden estar sustituidos como se define a continuación.

[0029] Sustituyentes monovalentes adecuados sobre R° (o el anillo formado tomando dos apariciones independientes de R° , junto con sus átomos intermedios), son halógeno independientemente, $-(CH_2)_{0-2}R^\circ$, $-(haloR^\circ)$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\circ)_2$, $-O(haloR^\circ)$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-2}SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^\circ$, $-(CH_2)_{0-2}NR^\circ_2$, $-NO_2$, $-SiR^\circ_3$, $-OSiR^\circ_3$, $-C(O)SR^\circ$, $-(C_{1-4}$ alquileo recto o ramificado) $C(O)OR^\circ$, o $-SSR^\circ$; en donde cada R° no está sustituido o cuando está precedido por "halo" está sustituido solo con uno o más halógenos, y se selecciona independientemente entre C_{1-4} alifático, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo de arilo saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de R° incluyen $=O$ y $=S$.

[0030] Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un grupo "opcionalmente sustituido" se incluyen los siguientes: $=O$, $=S$, $=NNR^\circ_2$, $=NNHC(O)R^\circ$, $=NNHC(O)OR^\circ$, $=NNHS(O)_2R^\circ$, $=NR^\circ$, $=NOR^\circ$, $-O(C(R^\circ)_2)_{2-3}O-$, o $-S(C(R^\circ)_2)_{2-3}S-$, en donde cada ocurrencia independiente de R° se selecciona de hidrógeno, C_{1-6} alifático que puede estar sustituido como se define a continuación, o un anillo de arilo no sustituido, saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados que están unidos a carbonos sustituibles vecinos de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen: $-O(CR^\circ_2)_{2-3}O-$, en donde cada aparición independiente de R° se selecciona de hidrógeno, C_{1-6} alifático que puede ser sustituido como se define a continuación, o un anillo de arilo saturado, parcialmente insaturado o no sustituido de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0031] Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R° incluyen halógeno, $-R^\circ$, $-(haloR^\circ)$, $-OH$, $-OR^\circ$, $-O(haloR^\circ)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\circ$, $-NH_2$, $-NHR^\circ$, $-NR^\circ_2$, o $-NO_2$, en donde cada R° no está sustituido o cuando está precedido por "halo" está sustituido solo con uno o más halógenos, y es independientemente C_{1-4} alifático, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo de arilo, parcialmente insaturado o saturado de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0032] Los sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen $-R^\dagger$, $-NR^\dagger_2$, $-C(O)R^\dagger$, $-C(O)OR^\dagger$, $-C(O)C(O)R^\dagger$, $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$, $-S(O)_2R^\dagger$, $-S(O)_2NR^\dagger_2$, $-C(S)NR^\dagger_2$, $-C(NH)NR^\dagger_2$, o $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$; donde cada $R^\dagger$ es independientemente hidrógeno, C_{1-6} alifático que puede estar sustituido como se define a continuación, $-OPh$ no sustituido, o un anillo de arilo, parcialmente insaturado o saturado de 5-6 miembros no sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o, no obstante la definición anterior, dos apariciones independientes de $R^\dagger$, tomadas junto con sus átomos intermedios forman un anillo mono o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 3-12 miembros insustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

[0033] Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de $R^\dagger$ son independientemente halógeno, $-R^\dagger$, $-(haloR^\dagger)$, $-OH$, $-OR^\dagger$, $-O(haloR^\dagger)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $+C(O)OR^\dagger$, $-NH_2$, $-NHR^\dagger$, $-NR^\dagger_2$, o $-NO_2$, en donde cada $R^\dagger$ no está sustituido o, cuando

está precedido por "halo", está sustituido sólo con uno o más halógenos, y es independientemente C₁₋₄ alifático, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, o un anillo saturado, parcialmente insaturado de 5-6 miembros o de arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

5 **[0034]** Tal como se utiliza aquí, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuadas para uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin indebida toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, SM Berge et al., describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, incorporadas aquí como referencia. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas y farmacéuticamente aceptables son 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 usando otros métodos usados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, gliceroconato, fumarato, hemisulfato de glucoheptonato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, 3-fenilpropionato, fosfato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, sales de valerato y similares.

25 **[0035]** Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y sales de N⁺(C₁₋₄ alquilo)₄. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Además sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, amonio no tóxico, amonio cuaternario, y cationes de amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilo inferior sulfonato y arilo sulfonato.

30 **[0036]** A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas isómeras (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace Z y E e isómeros conformacionales Z y E. Por tanto, los isómeros estereoquímicos únicos así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se indique lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Además, a menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en este documento también pretenden incluir compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras que incluyen la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido con ¹³C o ¹⁴C están dentro del alcance de esta invención. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas, como sondas en ensayos biológicos o como agentes terapéuticos de acuerdo con la presente invención.

45 **[0037]** La frase "onicomicosis candidiásica" tal como se utiliza aquí se refiere a una infección por hongos de las uñas y/o uñas de los pies causadas por un *Candida spp.*, incluyendo, por ejemplo, *Candida albicans* y *Candida parapsilosis*.

[0038] Como se usa en este documento, el término "dermatomicosis" se refiere a una infección fúngica de la piel causada por un dermatofito.

50 **[0039]** Como se usa en este documento, la frase "infección fúngica" se refiere a cualquier infección fúngica superficial, incluyendo, por ejemplo, una o más de una infección fúngica superficial de la piel, la onicomicosis, y una infección fúngica de un folículo piloso, cada una de las cuales es como se define aquí. Tales infecciones fúngicas pueden incluir infecciones fúngicas superficiales de la piel, que incluyen, por ejemplo, una o más de Tinea cruris, Tinea corporis, Tinea pedis interdigital, Tinea pedis de tipo mocasín, Tinea manuum, Tinea versicolor (pitiriasis), Tinea nigra, candidiasis cutánea, Tinea faciei y piedra blanca y negra; infecciones fúngicas del folículo piloso que incluyen una o más de Tinea capitis, Tinea Favose (favus) y Tinea barbae; y onicomicosis, una infección fúngica de uno o más del lecho ungueal, la matriz y la placa ungueal, causada, por ejemplo, por dermatofitos, levaduras y mohos no dermatofitos.

60 **[0040]** Como se usa en este documento, la frase "infección por hongos del folículo piloso" se refiere a una infección por hongos de al menos la invaginación tubular de la epidermis (piel) que contiene la raíz de un cabello de uno cualquiera o más del cuero cabelludo, las cejas, pestañas y área barbuda de un individuo. La frase "infección por hongos del folículo piloso" también se refiere a una infección por hongos del pliegue tubular de la epidermis (piel) que contiene la raíz de un cabello de uno o más del cuero cabelludo, las cejas, las pestañas y el área de la barba, junto con una infección por hongos del tallo del cabello, de un individuo. Tales infecciones fúngicas pueden incluir, por ejemplo, una o más de Tinea capitis, Tinea favosa y Tinea Barbae. El término "folículo piloso" se refiere a un pliegue

tubular de la epidermis (piel) que contiene la raíz de un cabello. El folículo está revestido por células derivadas de la capa epidérmica de la piel. La tiña de la cabeza (o casos muy inflamatorios graves a veces denominados Kerion) es una infección micótica superficial (dermatofitosis) de la piel del cuero cabelludo, las cejas y las pestañas, que ataca los folículos pilosos y el tallo. La enfermedad es causada principalmente por dermatofitos de los géneros *Trichophyton* y *Microsporum*, incluidos, por ejemplo, *Microsporum audouinii*, *Microsporum canis*, *Microsporum distorsionum*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton megninii*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton schoenleinii*, *Trichophyton tonsurans* y *Trichophyton tonsurans*. La presentación clínica suele ser uno o varios parches de pérdida de cabello, a veces con un patrón de "puntos negros" (a menudo con pelos rotos), que puede ir acompañada de inflamación, descamación, pústulas y picazón. La tiña favosa se puede considerar una variedad de tiña de la cabeza porque afecta el cuero cabelludo; sin embargo, también puede afectar piel y uñas glabras. La tiña favosa está causada principalmente por dermatofitos de los géneros *Trichophyton* y *Microsporum*, incluidos, por ejemplo, *Microsporum gypseum* y *Trichophyton schoenleinii*. La tiña de la barba es una dermatofitosis superficial que se limita a las áreas barbudas de la cara, el cuello, el mentón, las mejillas y/o los labios y ocurre casi exclusivamente en adolescentes mayores y varones adultos. La presentación clínica de Tinea barbae incluye placas inflamatorias, profundas, similares a kerion y parches superficiales no inflamatorios que se asemejan a Tinea corporis o foliculitis bacteriana. El mecanismo que causa Tinea barbae es similar al de Tinea capitis, y con frecuencia es el resultado de una infección por *Trichophyton rubrum* (*T. rubrum*), pero también puede ser el resultado de *Trichophyton mentagrophytes* var *granulosum* y *Trichophyton verrucosum*. Finalmente, se sabe que *Microsporum canis* y *Trichophyton mentagrophytes* var *erinacei* causan Tinea barbae, pero son relativamente raras.

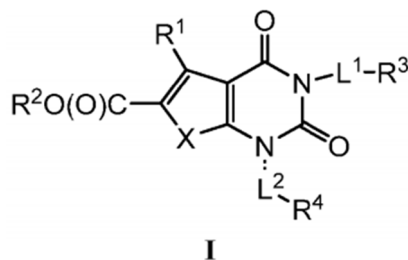
[0041] Tal como se utiliza aquí, el término "infección" se refiere a la invasión, el desarrollo y/o la multiplicación de un microorganismo dentro o en otro organismo. Una infección puede localizarse en una región específica de un organismo o sistémica.

[0042] El término "onicomicosis" tal como se utiliza aquí se refiere a una infección micótica de la uña, matriz, y/o la placa de uñas. La onicomcosis es causada por tres clases principales de hongos: dermatofitos, levaduras (onicomicosis candidiásica) y mohos no dermatofitos. Los dermatofitos son la causa más común de onicomcosis. La onicomcosis causada por hongos no dermatofitos se está volviendo más común en todo el mundo. La onicomcosis por *Candida* es menos común. Los dermatofitos que pueden causar onicomcosis incluyen uno o más de *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton interdigitale*, *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton violaceum*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton soudanense* y *Trichophyton verrucosum*, y dicha enfermedad a menudo también se conoce como Tinea. La onicomcosis por *Candida* incluye candidiasis cutánea y candidiasis mucocutánea que son causadas por una o más especies de *Candida*, incluidas, por ejemplo, *Candida albicans* y *Candida parapsilosis*. Los mohos no dermatofitos que pueden causar onicomcosis pueden incluir uno o más de, por ejemplo, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Fusarium spp.*, *Aspergillus spp.*, *Alternaria*, *Acremonium*, *Scytalidium dimidiatum* y *Scytalidium hyalinum*. Hay cuatro tipos clásicos de onicomcosis, incluidos los siguientes: onicomcosis subúngica distal y lateral (OSDL) que es la forma más común de onicomcosis y generalmente es causada por *Trichophyton rubrum* y/o *Trichophyton interdigitale*, que invade el lecho ungueal y la parte inferior de la la placa de la uña; la onicomcosis superficial blanca (OSB) es causada por la invasión de hongos (p. ej., *T. mentagrophytes*) de las capas superficiales de la placa ungueal para formar "islas blancas" en la placa, los mohos no dermatofitos causan onicomcosis superficial blanca profunda; la onicomcosis subungueal proximal (OSP) es la penetración de hongos de la placa ungueal recién formada a través del pliegue ungueal proximal y es la forma menos común de onicomcosis en personas sanas, pero se encuentra más comúnmente cuando el paciente está inmunodeprimido; onicomcosis endonix (OE) y onicomcosis candidiásica (OC), que es la invasión de las uñas de las especies de *Candida*.

[0043] Como se usa en este documento, el término "infección fúngica superficial de la piel" se refiere a una infección por hongos presentes en la capa exterior de la piel, incluyendo Tinea cruris (tiña inguinal), Tinea corporis (tiña), tiña pedis, Tinea pedis interdigital, Tinea pedis tipo mocaín, Tinea manuum, Tinea versicolor (piiriasis), Tinea nigra, candidiasis cutánea, Tinea faciei (tiña facial) y piedra blanca y negra. Tinea corporis (tiña corporal), Tinea cruris (tiña inguinal) y Tinea faciei (tiña facial), pueden ser causadas por *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *T. rubrum*, *T. tonsurans*, *T. verrucosum* y/o *T. violaceum*. La tiña pedis (pie de atleta) o la tiña manuum (infección por hongos en la mano) son causadas por *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *T. rubrum*, *T. tonsurans*, *T. verrucosum* y/o *T. violaceum*. Candidiasis cutánea puede ser causada por *C. albicans*.

3. Descripción de ejemplos de realización:

[0044] En ciertas realizaciones, se describe un compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable o sal agrícolamente aceptable del mismo, en donde:

X es -O-, -S-, o -NR-;

R¹ es hidrógeno, C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido con 1-4 halógeno, -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)O, -OC(O)N(R)₂, -N(R)S(O)₂R, -S(O)₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, o -S(O)₂R;

R² es R^a;

cada R⁶, R⁷ y R⁸ es independientemente oxo, halógeno, -CN, -R^a, -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)O, -OC(O)N(R)₂, -N(R)S(O)₂R, -S(O)₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, o -S(O)₂R;

cada R es independientemente hidrógeno o R^a;

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

L¹ es un enlace covalente, una cadena hidrocarbonada bivalente lineal o ramificada de 1 a 6 miembros, ciclopropilenilo, ciclobutilenilo u oxetanilenilo;

L² es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente lineal o ramificada de 1-6 miembros, en la que L² está sustituido con n instancias de R⁹;

R³ es -OR, -C(O)O, -N(R)C(O)O, -OC(O)N(R)₂, -C(O)N(R)O, -C(O)NH₂, -C(O)NHR^a, -C(O)N(R^a)₂ o -C(O)Hy;

Hy es un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde Hy está sustituido con p casos de R⁶;

R⁴ se selecciona de un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado monocíclico de 3-8 miembros, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado monocíclico 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 entre nitrógeno, oxígeno o azufre, y un anillo de heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde R⁴ está sustituido con q casos de R⁷;

cada R⁵ se selecciona independientemente de hidrógeno, C₁₋₄ alifático, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado monocíclico de 3-8 miembros, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado monocíclico 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 entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo de heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en los que cada R⁵ está sustituido con r casos de R⁸;

cada R⁹ es independientemente oxo o -OR⁵;

n es 0, 1 o 2;

p es 0, 1, 2, 3 o 4;

q es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

r es 0, 1, 2, 3, o 4.

[0045] Como se ha definido en general anteriormente, X es -O-, -S-, o -N(R)-. En algunas realizaciones, X es -O-. En algunas realizaciones, X es -S-. En algunas realizaciones, X es -N(R)-.

[0046] Como se ha definido en general anteriormente, R¹ es hidrógeno, C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido con 1-

4 halógeno, -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)O, -OC(O)N(R)₂, -N(R)S(O)₂R, -S(O)₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)O, -OC(O)R, -S(O)R, o -S(O)₂R.

[0047] En algunas realizaciones, R¹ es hidrógeno. En algunas realizaciones, R¹ es C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido con 1-4 halógeno. En algunas realizaciones, R¹ es -OR. En algunas realizaciones, R¹ es -SR. En algunas realizaciones, R¹ es -N(R)₂. En algunas realizaciones, R¹ es -N(R)C(O)R. En algunas realizaciones, R¹ es -C(O)N(R)₂. En algunas realizaciones, R¹ es N(R)C(O)N(R)₂. En algunas realizaciones, R¹ es -N(R)C(O)OR. En algunas realizaciones, R¹ es -OC(O)N(R)₂. En algunas realizaciones, R¹ es -N(R)S(O)₂R. En algunas realizaciones, R¹ es -S(O)₂N(R)₂. En algunas realizaciones, R¹ es -C(O)R. En algunas realizaciones, R¹ es -C(O)OR. En algunas realizaciones, R¹ es -OC(O)R. En algunas realizaciones, R¹ es -S(O)R. En algunas realizaciones, R¹ es -S(O)₂R.

[0048] En algunas realizaciones, R¹ es metilo.

[0049] Tal como se define general anteriormente, R² es R^a. En algunas realizaciones, R² es C₁₋₆ alifático opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R² es C₁₋₆ alquilo. En algunas realizaciones, R² es etilo. En algunas realizaciones, R² es metilo. En algunas realizaciones, R² es propilo. En algunas realizaciones, R² es isopropilo.

[0050] Tal como se define en general anteriormente, R⁶ es oxo, halógeno, -CN, -R^a, -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)S(O)₂R, -S(O)₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R o -S(O)₂R.

[0051] En algunas realizaciones, R⁶ es oxo. En algunas realizaciones, R⁶ es halógeno. En algunas realizaciones, R⁶ es -CN. En algunas realizaciones, R⁶ es -R^a. En algunas realizaciones, R⁶ es -OR. En algunas realizaciones, R⁶ es -SR. En algunas realizaciones, R⁶ es -N(R)₂. En algunas realizaciones, R⁶ es -N(R)C(O)R. En algunas realizaciones, R⁶ es -C(O)N(R)₂. En algunas realizaciones, R⁶ es -N(R)C(O)N(R)₂. En algunas realizaciones, R⁶ es -N(R)C(O)OR. En algunas realizaciones, R⁶ es -OC(O)N(R)₂. En algunas realizaciones, R⁶ es -N(R)S(O)₂R. En algunas realizaciones, R⁶ es -S(O)₂N(R)₂. En algunas realizaciones, R⁶ es -C(O)R. En algunas realizaciones, R⁶ es -C(O)OR. En algunas realizaciones, R⁶ es -OC(O)R. En algunas realizaciones, R⁶ es -S(O)R. En algunas realizaciones, R⁶ es -S(O)₂R. En algunas realizaciones, R⁶ es C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido con uno o más 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)S(O)₂R, -S(O)₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, o -S(O)₂R.

[0052] En algunas realizaciones, R⁶ es hidroxilo.

[0053] En algunas realizaciones, R⁶ se selecciona de los representados en la Tabla 1, a continuación.

[0054] Como se ha definido en general anteriormente, R⁷ es oxo, halógeno, -CN, -R^a, -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)S(O)₂R, -S(O)₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R o -S(O)₂R.

[0055] En algunas realizaciones, R⁷ es oxo. En algunas realizaciones, R⁷ es halógeno. En algunas realizaciones, R⁷ es -CN. En algunas realizaciones, R⁷ es -R^a. En algunas realizaciones, R⁷ es -OR. En algunas realizaciones, R⁷ es -SR. En algunas realizaciones, R⁷ es -N(R)₂. En algunas realizaciones, R⁷ es -N(R)C(O)R. En algunas realizaciones, R⁷ es -C(O)N(R)₂. En algunas realizaciones, R⁷ es -N(R)C(O)N(R)₂. En algunas realizaciones, R⁷ es -N(R)C(O)OR. En algunas realizaciones, R⁷ es -OC(O)N(R)₂. En algunas realizaciones, R⁷ es -N(R)S(O)₂R. En algunas realizaciones, R⁷ es -S(O)₂N(R)₂. En algunas realizaciones, R⁷ es -C(O)R. En algunas realizaciones, R⁷ es -C(O)OR. En algunas realizaciones, R⁷ es -OC(O)R. En algunas realizaciones, R⁷ es -S(O)R. En algunas realizaciones, R⁷ es -S(O)₂R. En algunas realizaciones, R⁷ es C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido con uno o más 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)S(O)₂R, -S(O)₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, o -S(O)₂R.

[0056] En algunas realizaciones, R⁷ es fluoro. En algunas realizaciones, R⁷ es metoxilo.

[0057] En algunas formas de realización, R⁷ se selecciona de entre los que se representan en la Tabla 1, a continuación.

[0058] Como se ha definido en general anteriormente, R⁸ es oxo, halógeno, -CN, -R^a, -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)S(O)₂R, -S(O)₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R o -S(O)₂R.

[0059] En algunas realizaciones, R⁸ es oxo. En algunas realizaciones, R⁸ es halógeno. En algunas realizaciones, R⁸ es -CN. En algunas realizaciones, R⁸ es -R^a. En algunas realizaciones, R⁸ es -OR. En algunas realizaciones, R⁸ es -SR. En algunas realizaciones, R⁸ es -N(R)₂. En algunas realizaciones, R⁸ es -N(R)C(O)R. En algunas realizaciones, R⁸ es -C(O)N(R)₂. En algunas realizaciones, R⁸ es -N(R)C(O)N(R)₂. En algunas realizaciones, R⁸ es -N(R)C(O)OR. En algunas realizaciones, R⁸ es -OC(O)N(R)₂. En algunas realizaciones, R⁸ es -N(R)S(O)₂R. En algunas realizaciones, R⁸ es -S(O)₂N(R)₂. En algunas realizaciones, R⁸ es -C(O)R. En algunas realizaciones, R⁸ es -C(O)OR. En algunas

realizaciones, R^8 es $-\text{OC(O)R}$. En algunas realizaciones, R^8 es $-\text{S(O)R}$. En algunas realizaciones, R^8 es $-\text{S(O)}_2\text{R}$. En algunas realizaciones, R^8 es C_{1-4} alifático opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, $-\text{OR}$, $-\text{SR}$, $-\text{N(R)}_2$, $-\text{N(R)C(O)R}$, $-\text{C(O)N(R)}_2$, $-\text{N(R)C(O)N(R)}_2$, $-\text{N(R)C(O)OR}$, $-\text{OC(O)N(R)}_2$, $-\text{N(R)S(O)}_2\text{R}$, $-\text{S(O)}_2\text{N(R)}_2$, $-\text{C(O)R}$, $-\text{C(O)OR}$, $-\text{OC(O)R}$, $-\text{S(O)R}$, o $-\text{S(O)}_2\text{R}$.

[0060] En algunas realizaciones, R^8 es hidroxilo. En algunas realizaciones, R^8 es oxo. En algunas realizaciones, R^8 es metoxilo.

[0061] En algunas realizaciones, R^8 se selecciona de entre los que se representan en la Tabla 1, a continuación.

[0062] Como se define generalmente por encima, L^1 es un enlace covalente, una cadena de hidrocarburo de 1-6 miembros bivalente lineal o ramificada, ciclopropilenilo, ciclobutilenilo, o oxetanilenilo.

[0063] En algunas realizaciones, L^1 es un enlace covalente. En algunas realizaciones, L^1 es una cadena hidrocarbonada bivalente lineal o ramificada de 1 a 6 miembros. En algunas realizaciones, L^1 es ciclopropilenilo. En algunas realizaciones, L^1 es ciclobutilenilo. En algunas realizaciones, L^1 es un oxetanilenilo.

[0064] En algunas realizaciones, L^1 es $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. En algunas realizaciones, L^1 es $-\text{CH}_2-$. En algunas realizaciones, L^1 es $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$. En algunas realizaciones, L^1 es $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ con configuración (S) en el centro quiral. En algunas realizaciones, L^1 es $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ con una configuración (R) en el centro quiral.

[0065] En algunas realizaciones, L^1 se selecciona de las representadas en la Tabla 1, a continuación.

[0066] Como se define generalmente por encima, L^2 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente de 1-6 miembros lineal o ramificada; donde L^2 está sustituido con n casos de $-\text{OR}^5$.

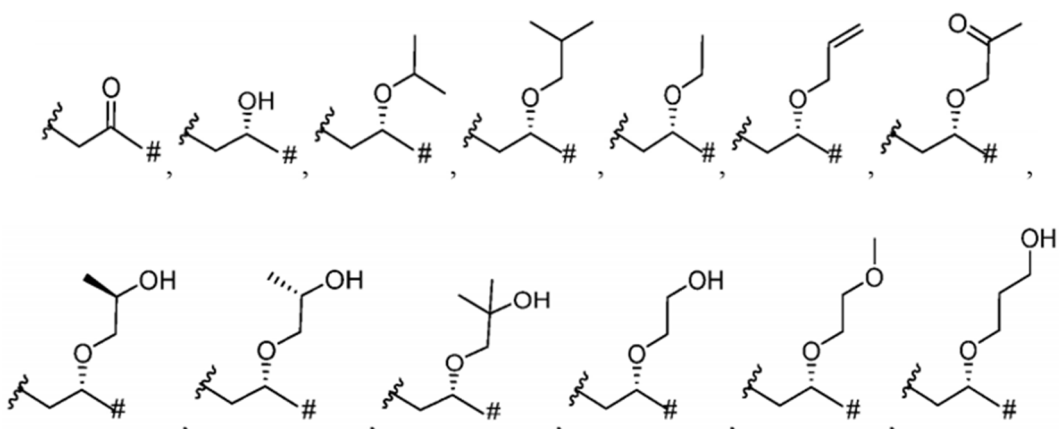
[0067] En algunas formas de realización, L^2 es un enlace covalente. En algunas realizaciones, L^2 es una cadena de hidrocarburo bivalente lineal o ramificada de 1 a 6 miembros; donde L^2 está sustituido con n casos de R^9 .

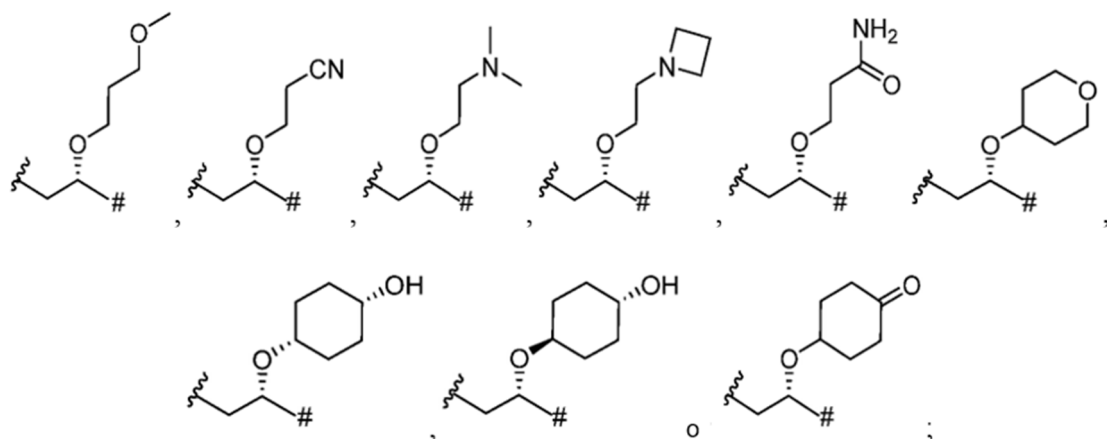
[0068] En algunas formas de realización, L^2 es una cadena de hidrocarburo bivalente lineal de 2 miembros; donde L^2 está sustituido con n casos de R^9 . En algunas realizaciones, L^2 es etileno, sustituido con 1-2 casos de R^9 .

[0069] Como se ha definido en general anteriormente, cada R^9 es independientemente R^{10} o $-\text{OR}^5$. En algunas realizaciones, cada R^9 es independientemente oxo o $-\text{OR}^5$. En algunas realizaciones, al menos un R^9 es oxo. En algunas realizaciones, al menos un R^9 es $-\text{OR}^5$. En algunas realizaciones, R^9 es R^{10} . En algunas realizaciones, R^{10} es $\text{C}_1\text{-C}_6$ alifático opcionalmente sustituido.

[0070] En algunas realizaciones, L^2 es $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^5)-$. En algunas realizaciones, L^2 es $-\text{CH}_2\text{C(O)}-$.

[0071] En algunas realizaciones, $L^2(\text{R}^9)_n$, en conjunto, es:





en donde # es el punto de unión a R⁴.

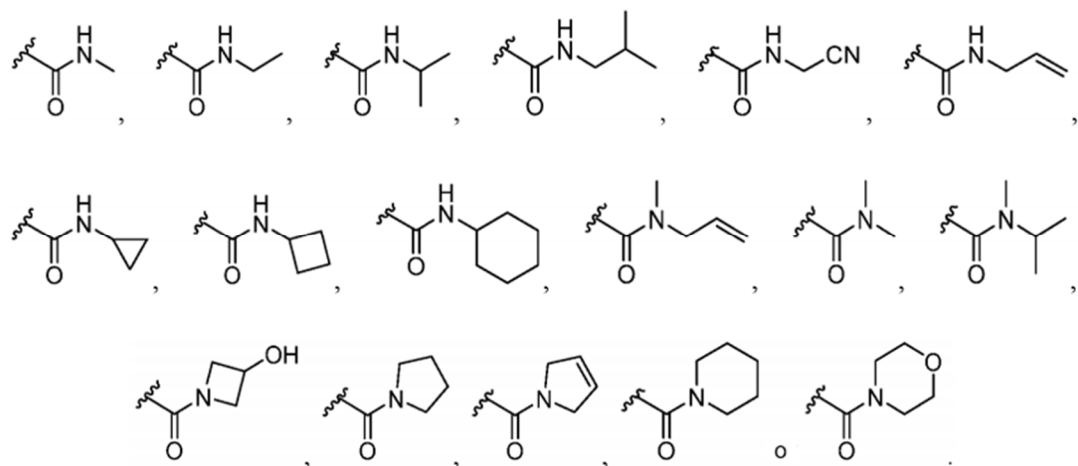
[0072] En algunas realizaciones, L² se selecciona entre los que se representan en la Tabla 1, a continuación.

[0073] Como se define generalmente por encima, R³ es -OR, -C(O)OR, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -C(O)N(R)O, -C(O)NH₂, -C(O)NHR^a, -C(O)NR^a₂ o -C(O)Hy.

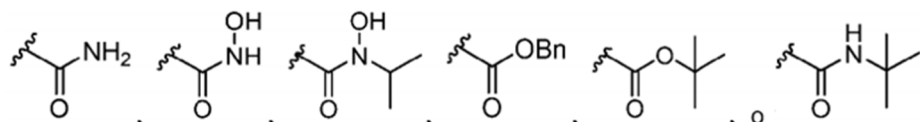
[0074] En algunas realizaciones, R³ es -C(O)NHR, -C(O)NR^a₂, o -C(O)Hy.

[0075] En algunas realizaciones, R³ es -OR. En algunas realizaciones, R³ es -C(O)OR. En algunas realizaciones, R³ es -C(O)N(R)OR. En algunas realizaciones, R³ es -C(O)NH₂. En algunas realizaciones, R³ es -C(O)NHR^a. En algunas realizaciones, R³ es -C(O)N(R)₂. En algunas realizaciones, R³ es -C(O)Hy.

[0076] En algunas realizaciones, R³ es -C(O)NH₂. En algunas realizaciones, R³ es -C(O)NHR^a, donde R^a es C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R³ es:

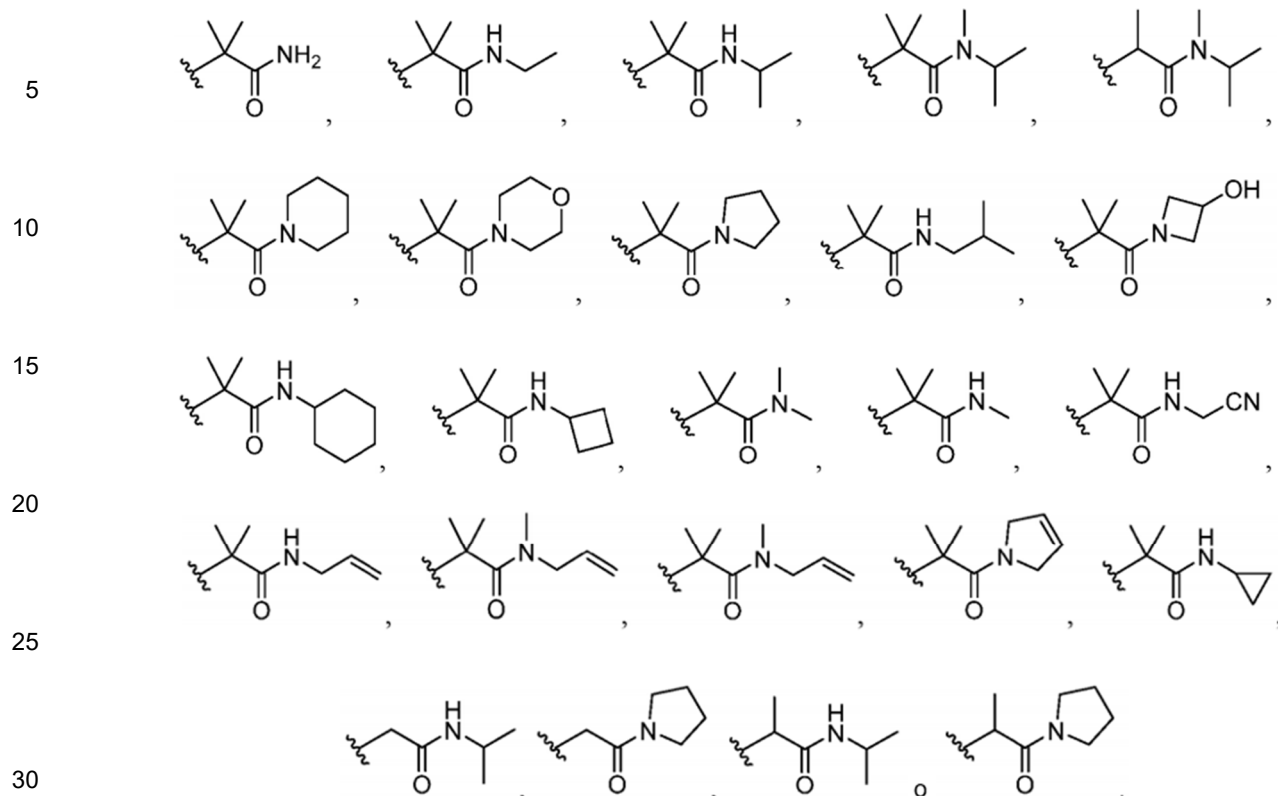


[0077] En algunas realizaciones, R³ es:

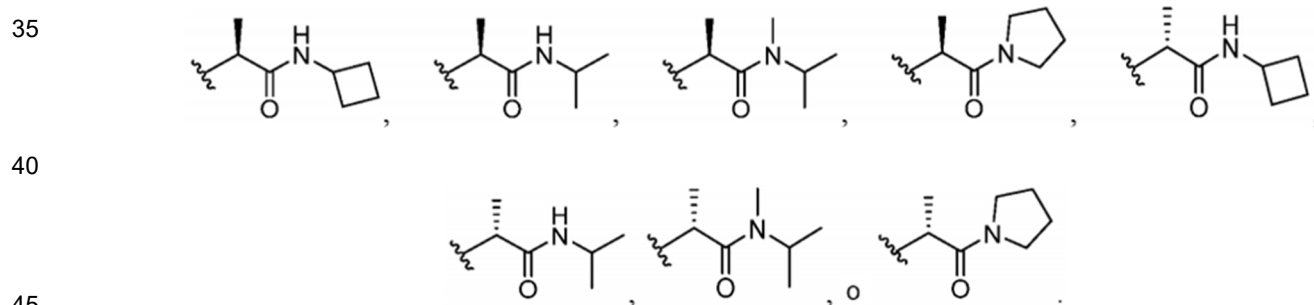


[0078] En algunas realizaciones, R³ se selecciona de los que se muestran en la Tabla 1, a continuación.

[0079] En algunas realizaciones, -L¹-R³, tomados juntos, es decir:



[0080] En algunas realizaciones, $-L^1-R^3$, tomados en conjunto, es decir:

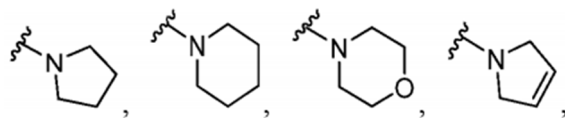


[0081] En algunas realizaciones, L^1-R^3 se selecciona de los representados en la Tabla 1, a continuación.

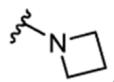
[0082] Como se ha definido en general anteriormente, Hy es un anillo heterocíclico monocíclico de 3-8 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde Hy está sustituido con p casos de R^6 .

[0083] En algunas realizaciones, Hy es un anillo heterocíclico monocíclico de 3-8 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre; en donde Hy está sustituido con p casos de R^6 . En algunas realizaciones, Hy es un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde Hy está sustituido con p casos de R^6 . En algunas realizaciones, Hy es un anillo heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde Hy está sustituido con p casos de R^6 .

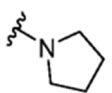
[0084] En algunas realizaciones, Hy es



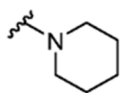
o



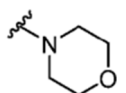
[0085] En algunas realizaciones, Hy es



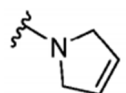
En algunas realizaciones, Hy es



En algunas realizaciones, Hy es



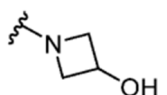
En algunas realizaciones, Hy es



En algunas realizaciones, Hy es



[0086] En algunas realizaciones, $\text{Hy}(\text{R}^6)_p$, tomados en conjunto, es



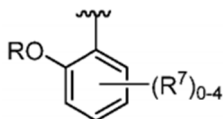
[0087] En algunas realizaciones, Hy se selecciona de las representadas en la Tabla 1, a continuación.

[0088] Tal como se define en general anteriormente, R^4 es un anillo seleccionado de un anillo carbocíclico monocíclico de 3-8 miembros saturado o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico de 4-8 miembros monocíclico saturado o parcialmente insaturado 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 entre nitrógeno, oxígeno o azufre, y un anillo de heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en los que R^4 está sustituido por q casos de R^7 .

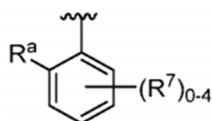
[0089] En algunas realizaciones, R^4 es un anillo seleccionado de un anillo monocíclico de 3-8 miembros saturado o parcialmente insaturado de anillo carbocíclico; en donde R^4 está sustituido por q casos de R^7 . En algunas realizaciones, R^4 es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado monocíclico de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde R^4 está sustituido

por q casos de R^7 . En algunas realizaciones, R^4 es fenilo; en donde R^4 está sustituido con q casos de R^7 . En algunas realizaciones, R^4 es un anillo de arilo bicíclico de 8-10 miembros; en donde R^4 está sustituido por q casos de R^7 . En algunas realizaciones, R^4 es un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde R^4 está sustituido por q casos de R^7 . En algunas realizaciones, R^4 es un anillo de heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde R^4 está sustituido por q casos de R^7 .

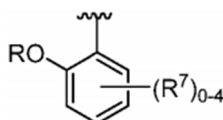
[0090] En algunas realizaciones, $R^4(R^7)_q$, en conjunto, es



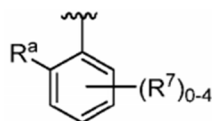
o



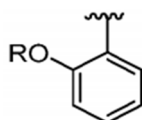
En algunas realizaciones, $R^4(R^7)_q$, en conjunto, es



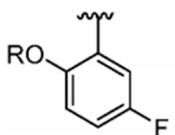
En algunas realizaciones, $R^4(R^7)_q$, en conjunto, es



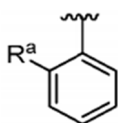
En algunas realizaciones, $R^4(R^7)_q$, en conjunto, es



En algunas realizaciones, $R^4(R^7)_q$, en conjunto,, es

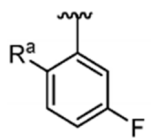


En algunas realizaciones, $R^4(R^7)_q$, en conjunto, es



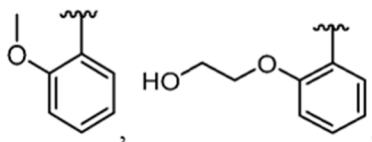
En algunas realizaciones, $R^4(R^7)_q$, en conjunto, es

5

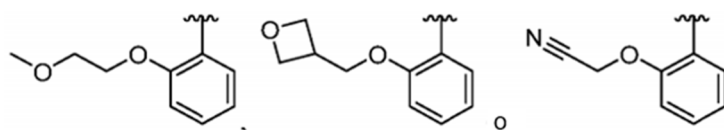


[0091] En algunas realizaciones, $R^4(R^7)_q$, en conjunto, es

10



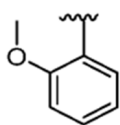
15



20

En algunas realizaciones, $R^4(R^7)_q$, en conjunto, es

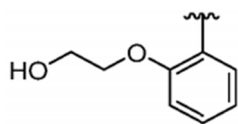
25



30

En algunas realizaciones, $R^4(R^7)_q$, en conjunto, es

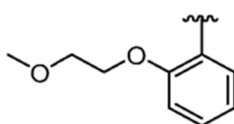
35



40

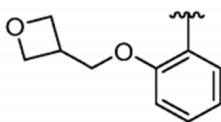
En algunas realizaciones, $R^4(R^7)_q$, en conjunto, es

45



En algunas realizaciones, $R^4(R^7)_q$, en conjunto, es

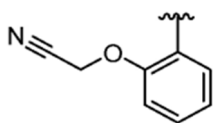
50



55

En algunas realizaciones, $R^4(R^7)_q$, en conjunto, es

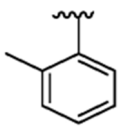
60



En algunas realizaciones, $R^4(R^7)_q$, en conjunto, es

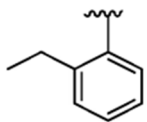
65

5



En algunas realizaciones, $R^4(R^7)_q$, en conjunto, es

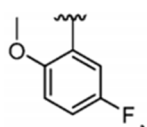
10



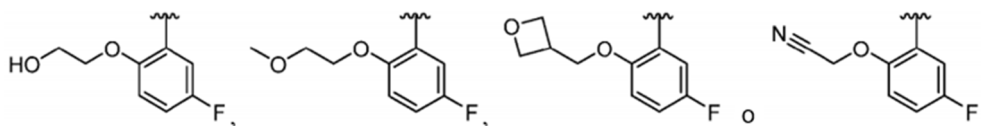
15

[0092] En algunas realizaciones, $R^4(R^7)_q$, en conjunto, es

20

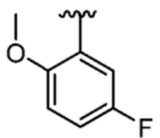


25



En algunas realizaciones, $R^4(R^7)_q$, en conjunto, es

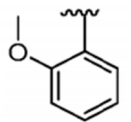
30



35

En algunas realizaciones, $R^4(R^7)_q$, en conjunto, es

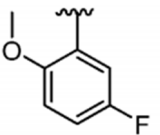
40



45

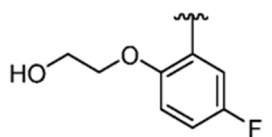
En algunas realizaciones, $R^4(R^7)_q$, en conjunto, es

50



En algunas realizaciones, $R^4(R^7)_q$, en conjunto, es

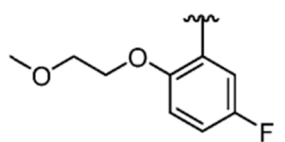
55



60

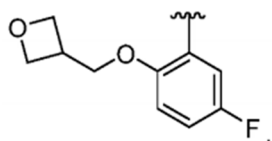
En algunas realizaciones, $R^4(R^7)_q$, en conjunto, es

65



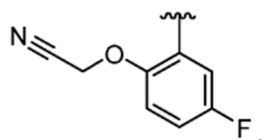
En algunas realizaciones, $R^4(R^7)_q$, en conjunto, es

5



En algunas realizaciones, $R^4(R^7)_q$, en conjunto, es

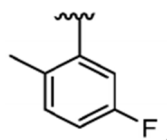
10



15

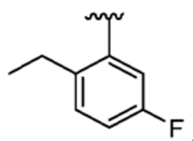
En algunas realizaciones, $R^4(R^7)_q$, en conjunto, es

20



En algunas realizaciones, $R^4(R^7)_q$, en conjunto, es

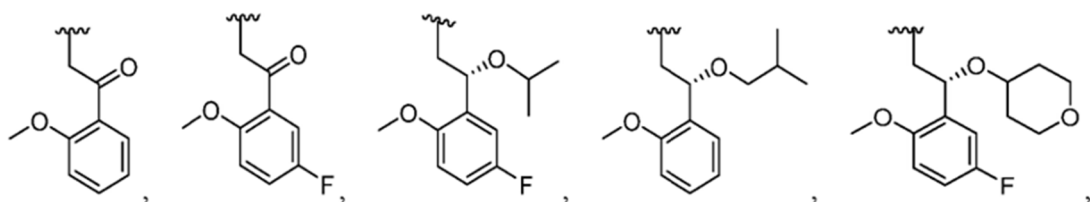
30



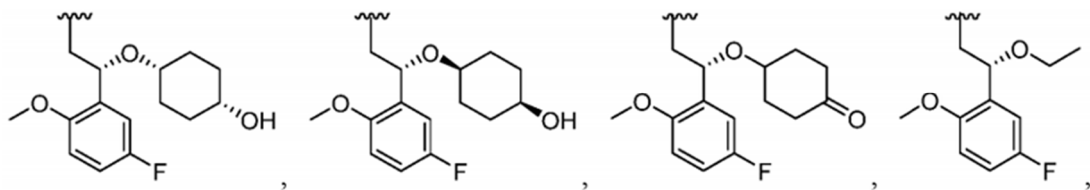
[0093] en algunas realizaciones, R^4 se selecciona de los representados en la Tabla 1, a continuación.

[0094] En algunas realizaciones, $-L^2-R^4$ se selecciona entre los siguientes:

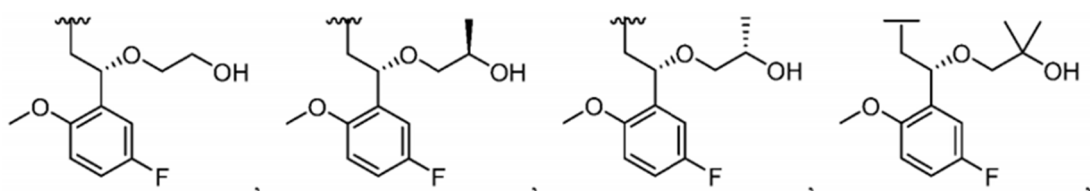
40



45

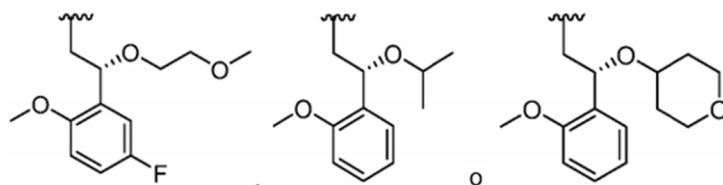


50



60

65



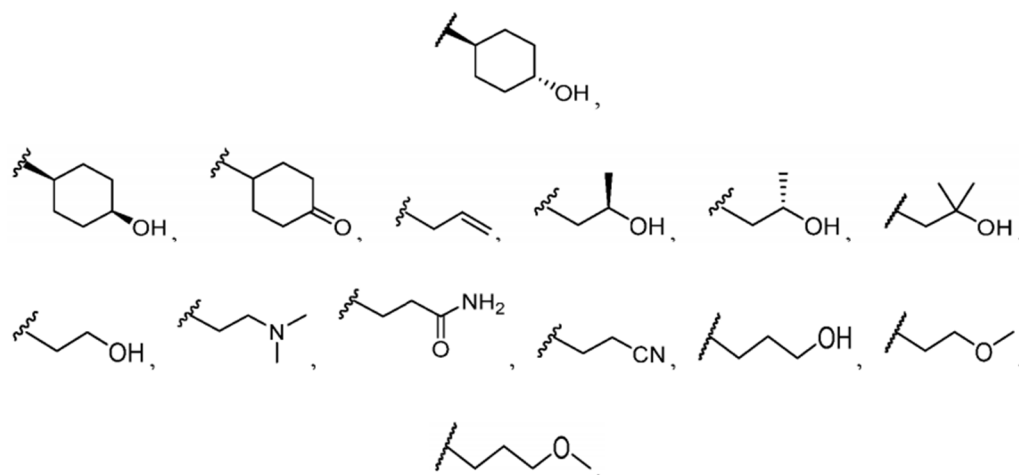
[0095] En algunas realizaciones, L²-R⁴ se selecciona de las representadas en la Tabla 1, a continuación.

[0096] Como se ha definido en general anteriormente, cada R⁵ es independientemente hidrógeno, C₁₋₄ alifático, un anillo carbocíclico monocíclico de 3-8 miembros saturado o parcialmente insaturado, un anillo heterocíclico de 4-8 miembros monocíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionado 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 entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde cada R⁵ está sustituido con r casos de R⁸.

[0097] En algunas realizaciones, R⁵ es hidrógeno. En algunas realizaciones, R⁵ es un C₁₋₄ alifático; en donde cada R⁵ está sustituido con r casos de R⁸. En algunas realizaciones, R⁵ es un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado monocíclico de 3-8 miembros, en donde cada R⁵ está sustituido con r casos de R⁸. En algunas realizaciones, R⁵ es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado monocíclico de 4-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde cada R⁵ está sustituido con r casos de R⁸. En algunas realizaciones, R⁵ es fenilo, en donde cada R⁵ está sustituido con r casos de R⁸. En algunas realizaciones, R⁵ es un anillo de arilo bicíclico de 8-10 miembros, en donde cada R⁵ está sustituido con r casos de R⁸. En algunas realizaciones, R⁵ es un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde cada R⁵ está sustituido con r casos de R⁸. En algunas realizaciones, R⁵ es un anillo de heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde cada R⁵ está sustituido con r casos de R⁸.

[0098] En algunas realizaciones, R⁵ es isopropilo. En algunas realizaciones, R⁵ es 4-tetrahidropiraniilo. En algunas realizaciones, R⁵ es isobutilo. En algunas realizaciones, R⁵ es ciclohexilo en donde R⁸ es oxo. En algunas realizaciones, R⁵ es ciclohexilo en donde R⁸ es hidroxilo. En algunas realizaciones, R⁵ es etilo.

[0099] En algunas realizaciones, R⁵ se selecciona de entre los siguientes:



[0100] En algunas realizaciones, R³ se selecciona de las representadas en la Tabla 1, a continuación.

[0101] Como se define generalmente arriba, m es 0-3. En algunas realizaciones, m es 0. En algunas realizaciones, m es 1. En algunas realizaciones, m es 2. En algunas realizaciones, m es 3.

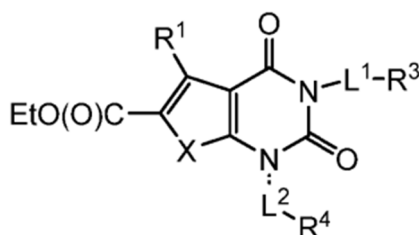
[0102] Tal como se define en general anteriormente, n es 0-2. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, n es 1-2. En algunas realizaciones, n es 1. En algunas realizaciones, n es 2.

[01033] Como se define generalmente arriba, p es 0-4. En algunas realizaciones, p es 0. En algunas realizaciones, p es 1. En algunas realizaciones, p es 2. En algunas realizaciones, p es 3. En algunas realizaciones, p es 4.

[0104] Como se define en general anteriormente, q es 0-5. En algunas realizaciones, q es 0. En algunas realizaciones, q es 1. En algunas realizaciones, q es 2. En algunas realizaciones, q es 3. En algunas realizaciones, q es 4. En algunas realizaciones, q es 5.

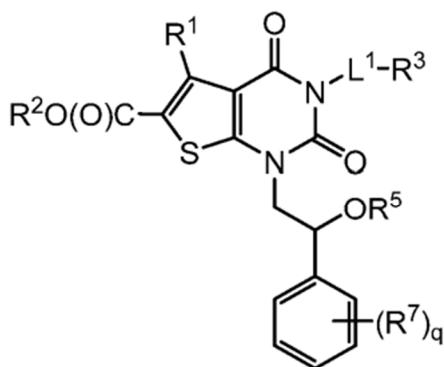
5 **[0105]** Como se define en general anteriormente, r es 0-4. En algunas realizaciones, r es 0. En algunas realizaciones, r es 1. En algunas realizaciones, r es 2. En algunas realizaciones, r es 3. En algunas realizaciones, r es 4.

[0106] En algunas realizaciones, se describe un compuesto de fórmula I':

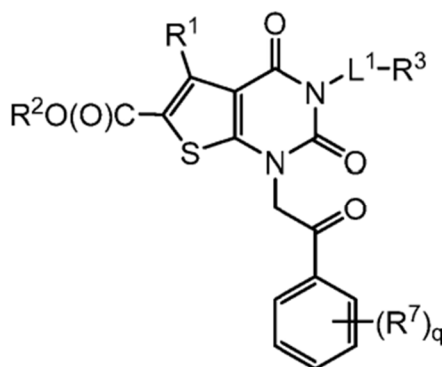


20 o una sal farmacéuticamente aceptable o una sal agrícolamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R¹, R³, R⁴, L¹ y L² es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones de la presente, tanto individualmente como en combinación.

25 **[0107]** En algunas realizaciones, se describe un compuesto de las fórmulas II-a o II-b:



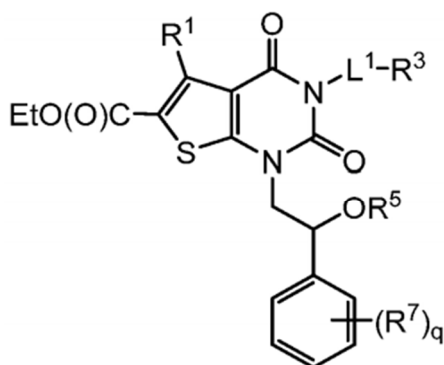
II-a



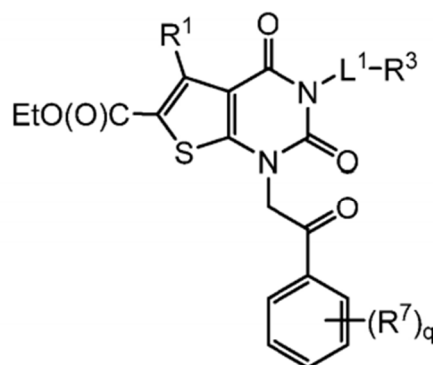
II-b

40 o una sal farmacéuticamente aceptable o sal agrícolamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R¹, R², R³, R⁵, R⁷, q, y L¹, es como se definió anteriormente y se describe en realizaciones en este documento, tanto individualmente como en combinación.

45 **[0108]** En algunas realizaciones, se describe un compuesto de las fórmulas II-a' o II-b':



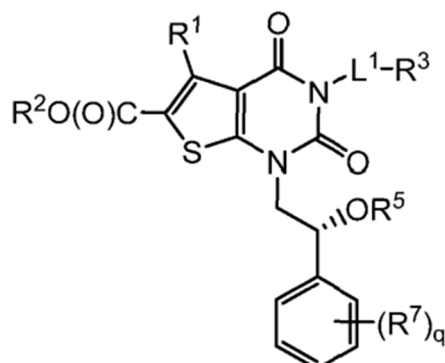
II-a'



II-b'

65 o una sal farmacéuticamente aceptable o sal agrícolamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R¹, R³, R⁵, R⁷, q, y L¹, es como se define anteriormente y se describe en realizaciones en este documento, tanto individualmente como en combinación.

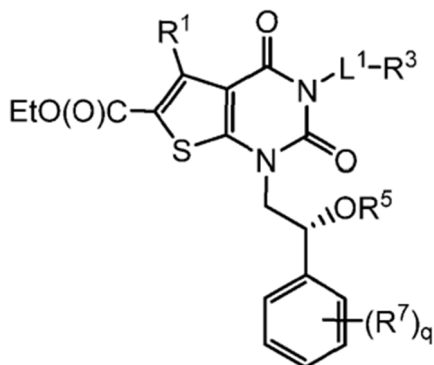
[0109] En algunas realizaciones, se describe un compuesto de las fórmulas II-a-i:



II-a-i

o una sal farmacéuticamente aceptable o sal agrícolamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R^a, R¹, R³, R⁵, R⁷, q, y L¹ es tan definido anteriormente y descrito en realizaciones aquí, tanto individualmente como en combinación.

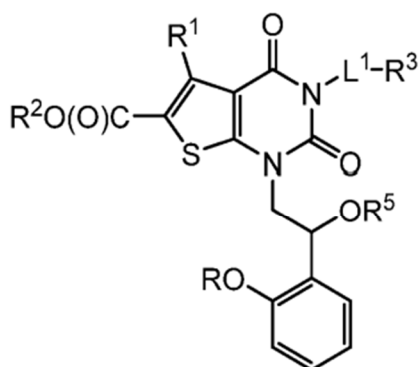
[0110] En algunas realizaciones, se describe un compuesto de fórmulas II-a-i':



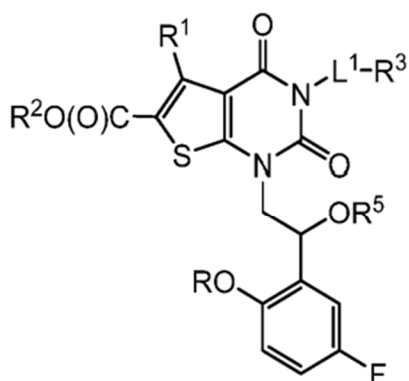
II-a-i'

o una sal farmacéuticamente aceptable o sal agrícolamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R¹, R³, R⁵, R⁷, q, y L¹ es como se definió anteriormente y se describe en las realizaciones de la presente, tanto individualmente como en combinación.

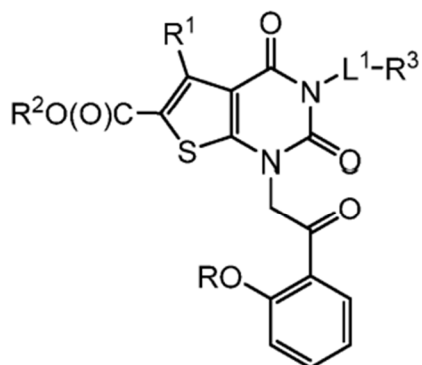
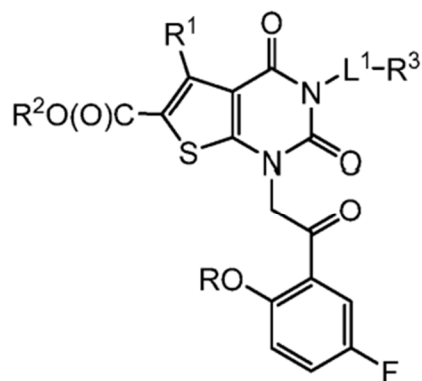
[0111] En algunas realizaciones, se describe un compuesto de fórmulas III-a, III-b, III-c, o III-d:



III-a

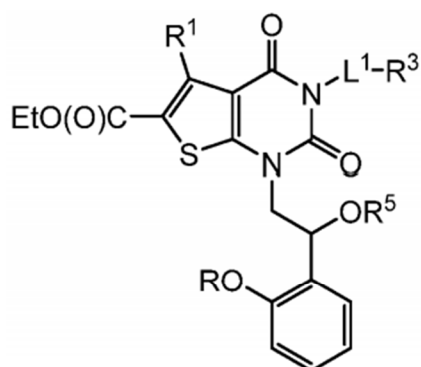
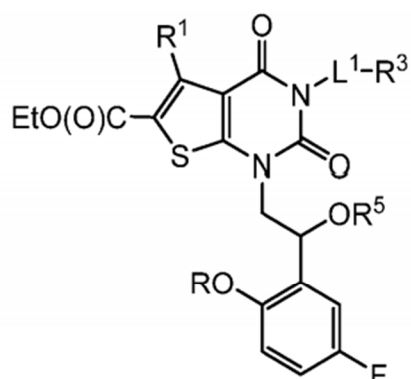
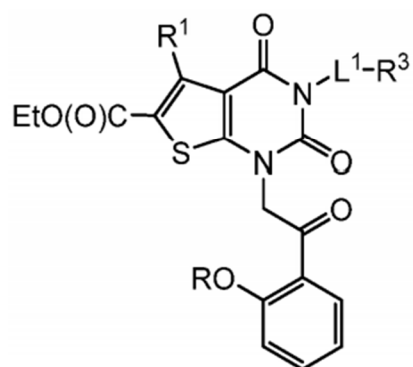
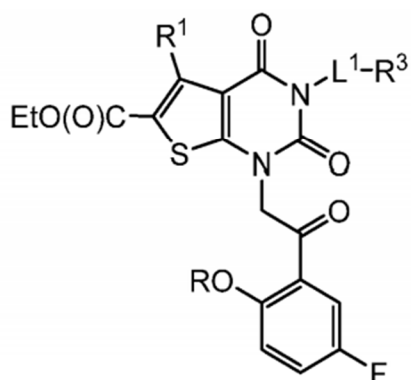


III-b

**III-c****III-d**

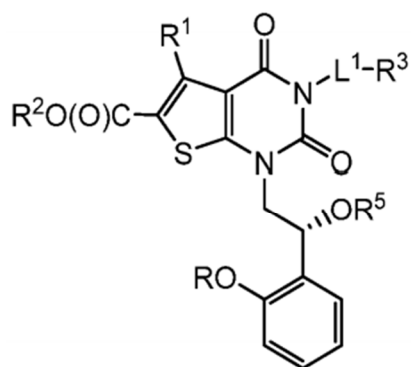
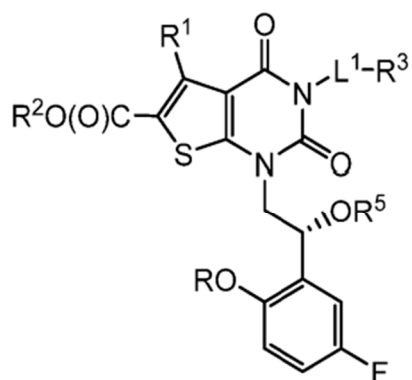
o una sal farmacéuticamente aceptable o una sal agrícolamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R¹, R², R³, R⁵, R⁷ y L¹ es como se definió anteriormente y se describe en realizaciones en este documento, tanto individualmente como en combinación.

[0112] En algunas realizaciones, se describe un compuesto de las fórmulas **III-a'**, **III-b'**, **III-c'** o **III-d'**:

**III-a'****III-b'****III-c'****III-d'**

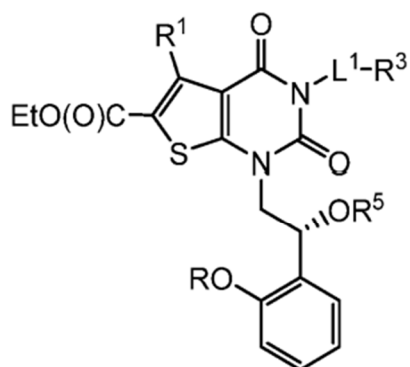
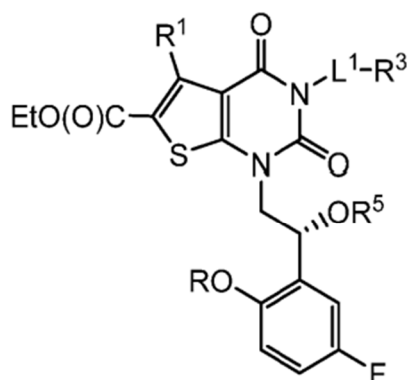
o una sal farmacéuticamente aceptable o sal agrícolamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R, R¹, R³, R⁵ y L¹ es como se definió anteriormente y se describe en realizaciones en este documento, tanto individualmente como en combinación.

[0113] En algunas realizaciones, se describe un compuesto de las fórmulas **III-a-i**, o **III-b-i**:

**III-a-i****III-b-i**

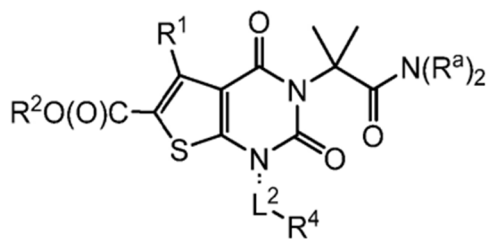
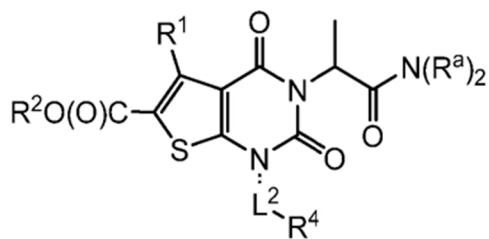
o una sal farmacéuticamente aceptable o sal agrícolamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R, R¹, R², R³, R⁵ y L¹ es como se definió anteriormente y se describe en realizaciones en este documento, tanto individualmente como en combinación.

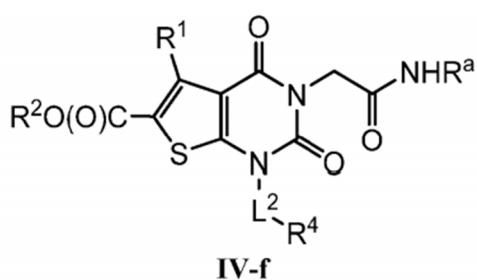
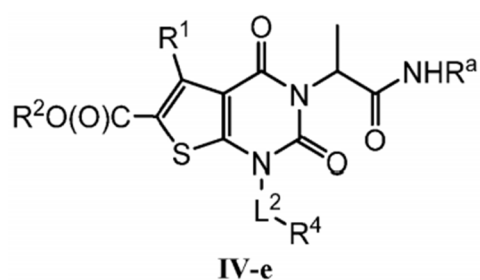
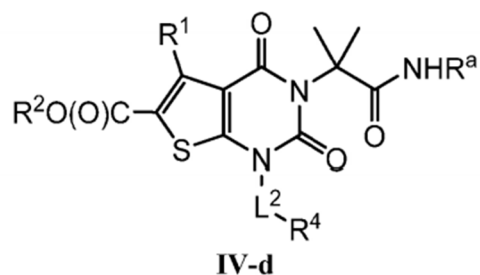
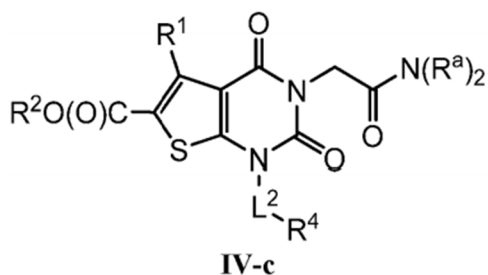
[0114] En algunas realizaciones, se describe un compuesto de las fórmulas **III-a-i'** o **III-b-i'**:

**III-a-i'****III-b-i'**

o una sal farmacéuticamente aceptable o sal agrícolamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R, R¹, R³, R⁵ y L¹ es como se definió anteriormente y se describe en realizaciones en este documento, tanto individualmente como en combinación.

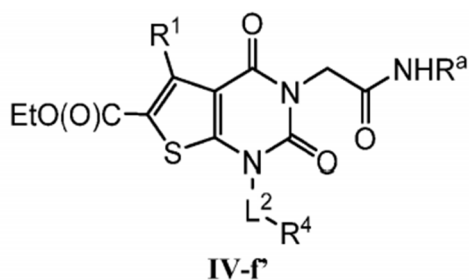
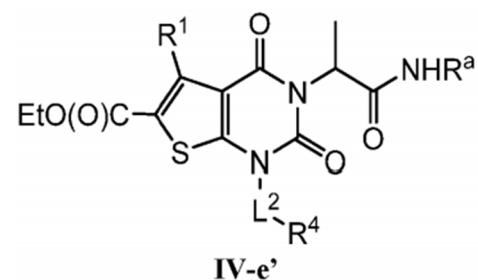
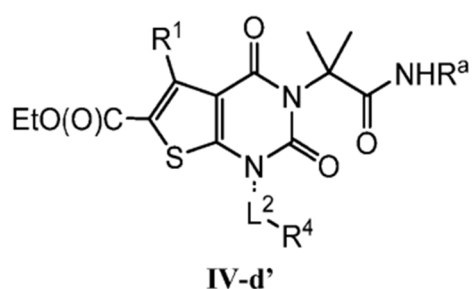
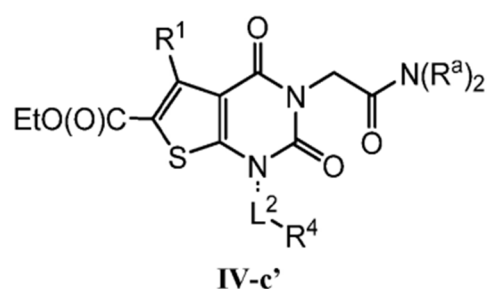
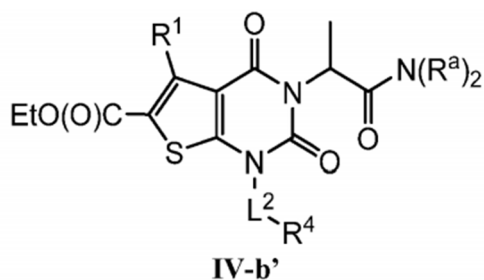
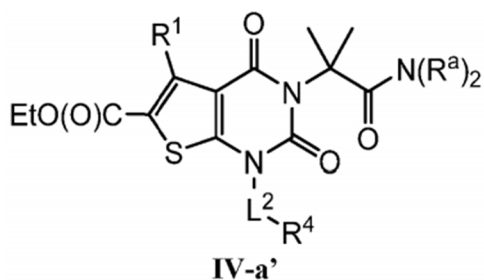
[0115] En algunas realizaciones, se describe un compuesto de fórmula **IV-a**, **IV-b**, **IV-c**, **IV-d**, **IV-e**, o **IV-f**:

**IV-a****IV-b**



o una sal farmacéuticamente aceptable o sal agrícolamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R^a , R^1 , R^2 , R^4 y L^2 es como se definió anteriormente y se describe en realizaciones en este documento, tanto individualmente como en combinación.

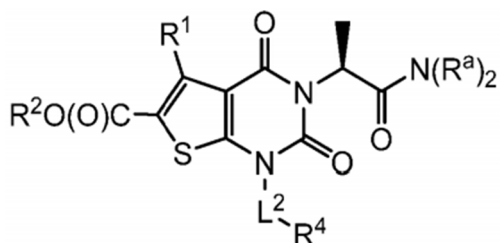
[0116] En algunas realizaciones, se describe un compuesto de fórmula **IV-a'**, **IV-b'**, **IV-c'**, **IV-d'**, **IV-e'** o **IV-f'**:



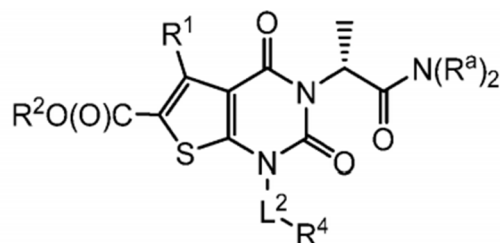
o una sal farmacéuticamente aceptable o sal agrícolamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R^a , R^1 , R^4 y L^2 es como se definió anteriormente y se describe en realizaciones en este documento, tanto individualmente como

en combinación.

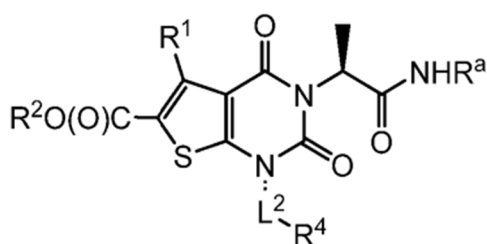
[0117] En algunas realizaciones, se describe un compuesto de fórmula **IV-b-i**, **IV-b-ii**, **IV-e-i**, o **IV-e-ii**:



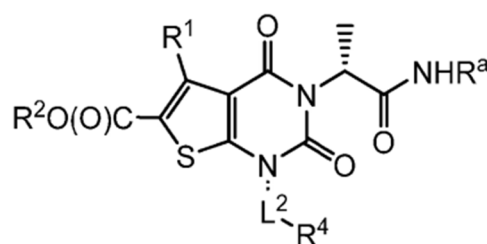
IV-b-i



IV-b-ii



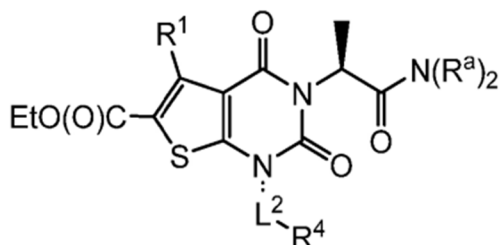
IV-e-i



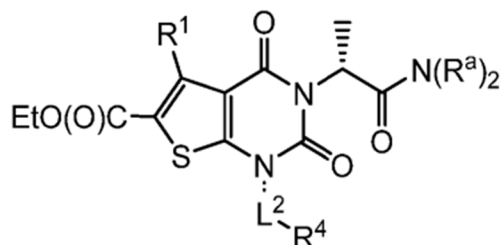
IV-e-ii

o una sal farmacéuticamente aceptable o sal agrícolamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R^a , R^1 , R^2 , R^4 y L^2 es como se definió anteriormente y se describe en realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

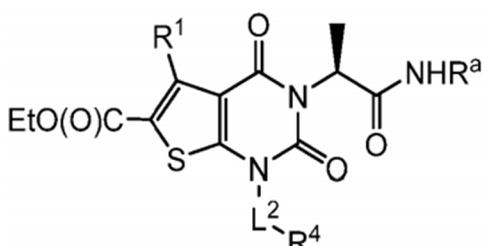
[0118] En algunas realizaciones, se describe un compuesto de fórmula **IV-b-i'**, **IV-b-ii'**, **IV-e-i'** o **IV-e-ii'**:



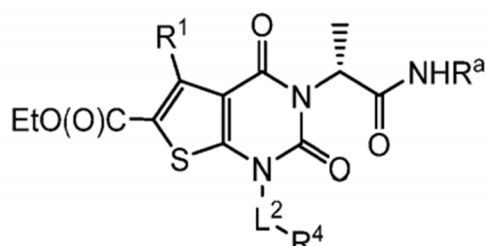
IV-b-i'



IV-b-ii'



IV-e-i'

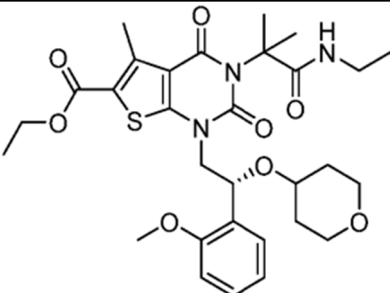
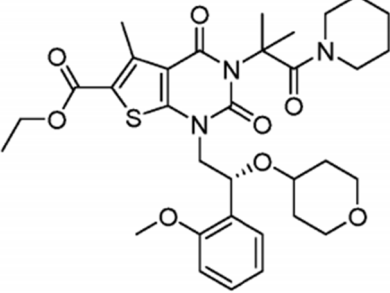


IV-e-ii'

o una sal farmacéuticamente aceptable o sal ruralmente aceptable del mismo, en donde cada uno de R^a , R^1 , R^4 y L^2 es como se definió anteriormente y se describe en realizaciones en este documento, tanto individualmente como en combinación.

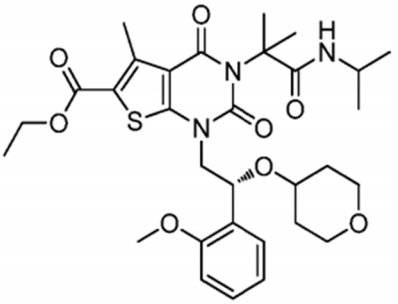
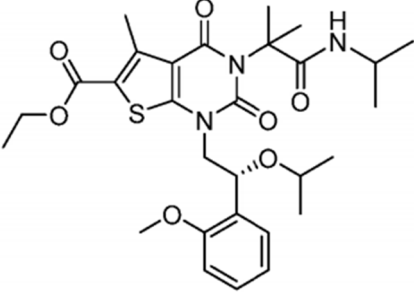
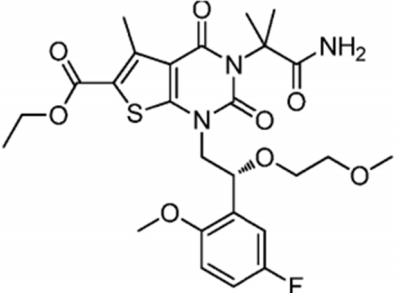
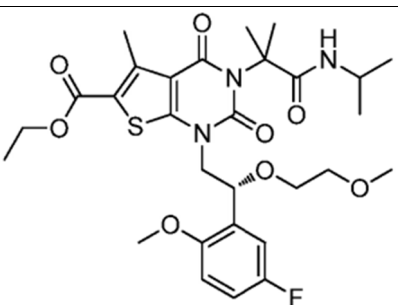
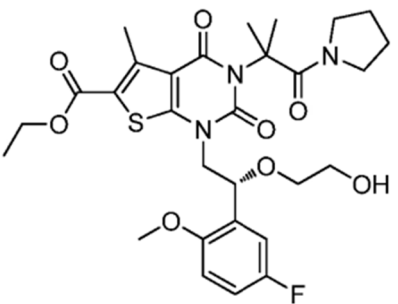
[0119] Los compuestos ejemplares de fórmula **I** se muestran en la **Tabla 1**, a continuación:

Tabla 1. Compuestos ejemplares de fórmula I

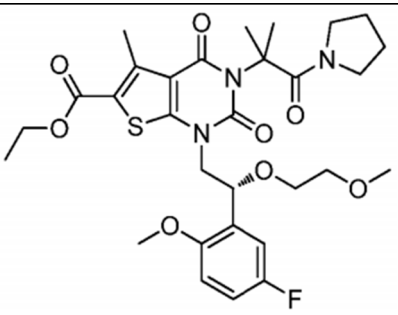
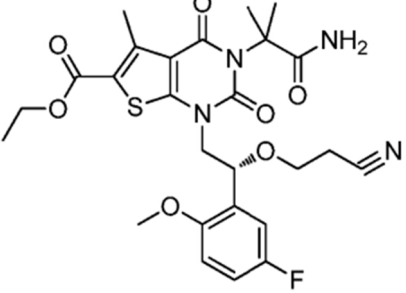
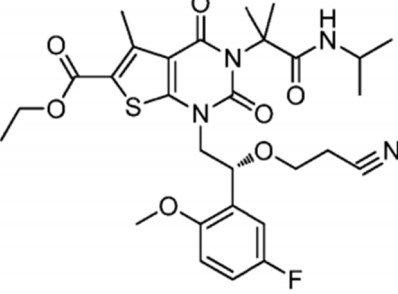
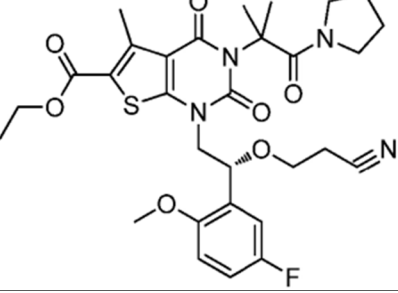
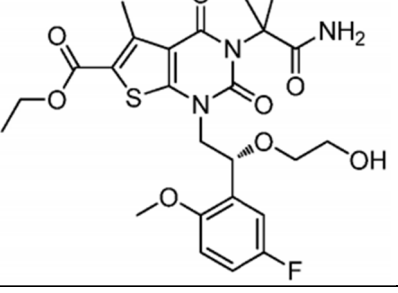
Comp.	Estructura
I-1	
I-2	

Comp.	Estructura
I-3	
I-4	
I-5	
I-6	
I-7	

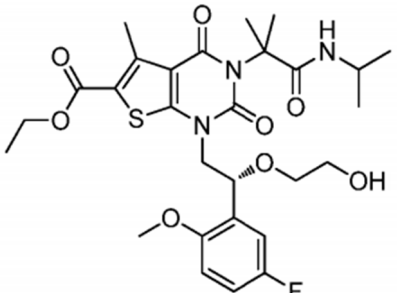
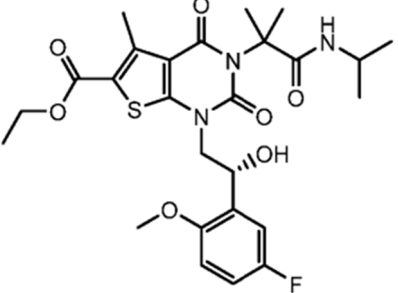
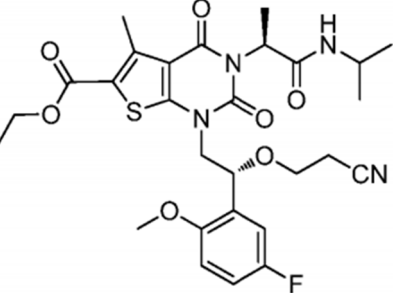
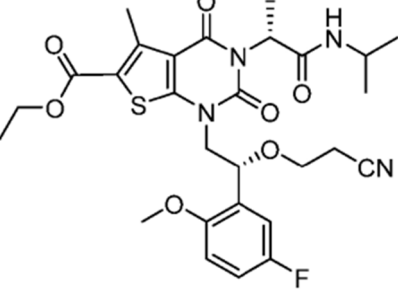
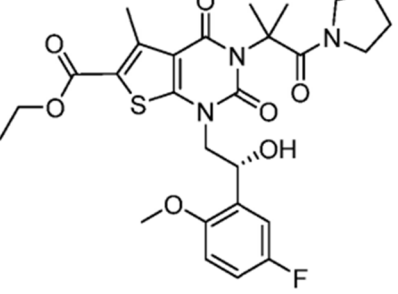
(Continuación)

Comp.	Estructura
I-8	
I-9	
I-10	
I-11	
I-12	

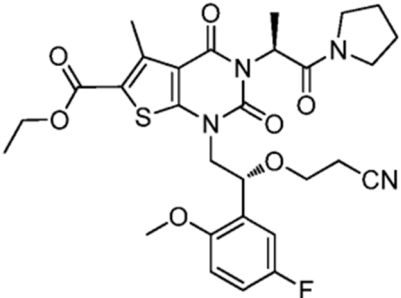
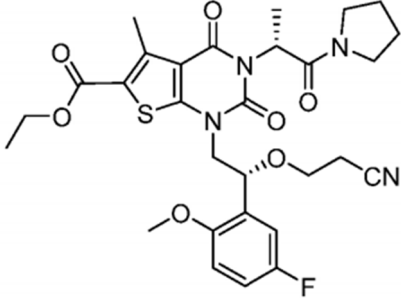
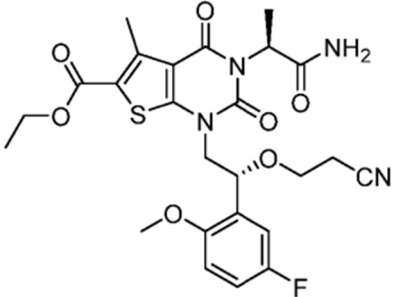
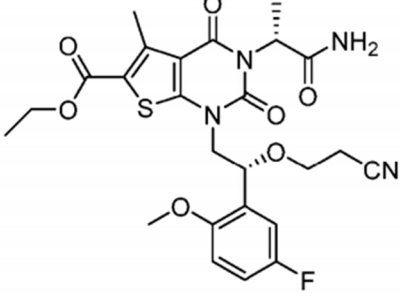
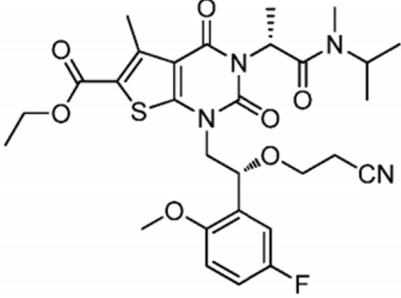
(Continuación)

Comp.	Estructura
I-13	
I-14	
I-15	
I-16	
I-17	

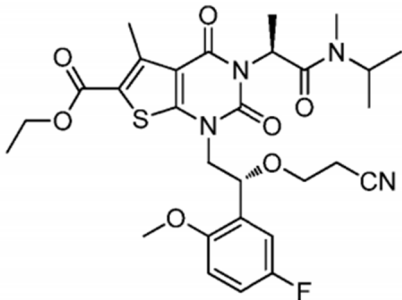
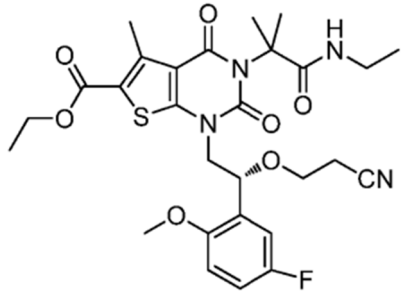
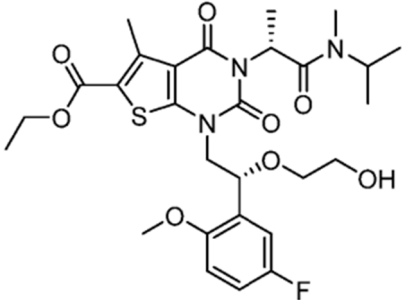
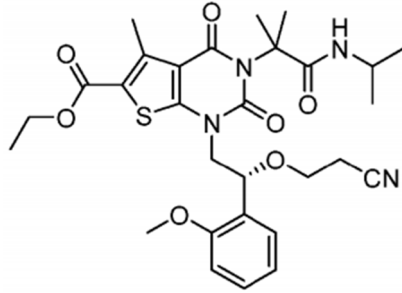
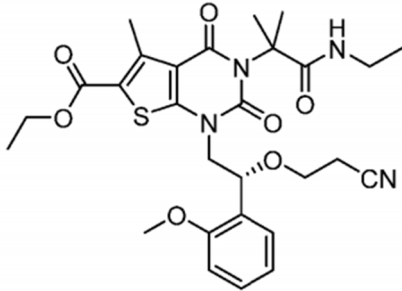
(Continuación)

Comp.	Estructura
I-18	
I-19	
I-20	
I-21	
I-22	

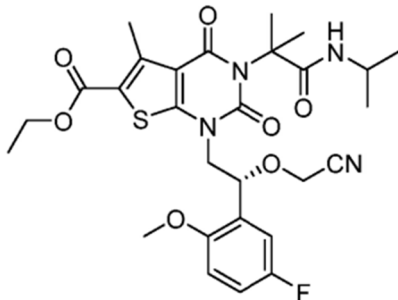
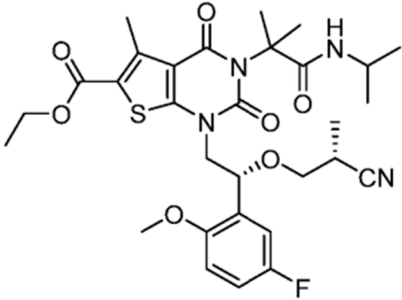
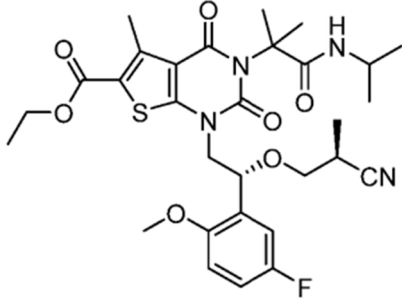
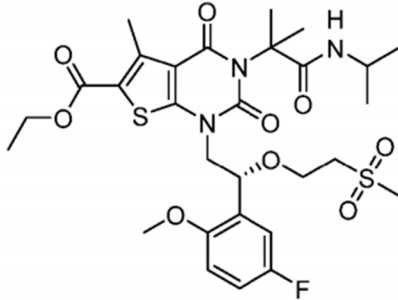
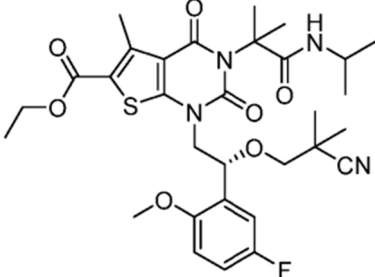
(Continuación)

Comp.	Estructura
I-23	
I-24	
I-25	
I-26	
I-27	

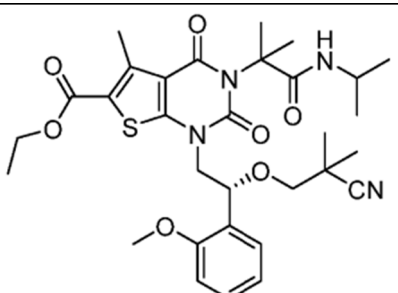
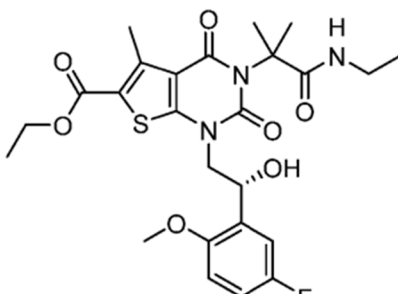
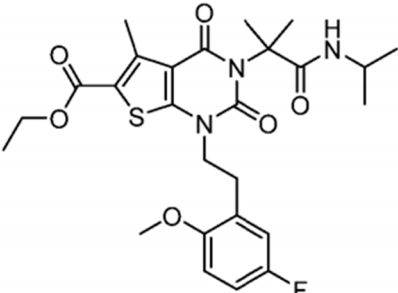
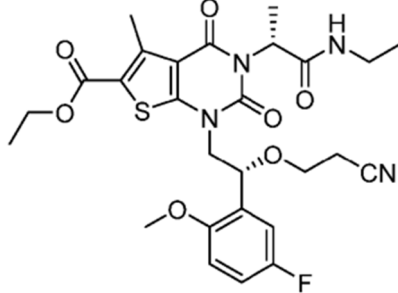
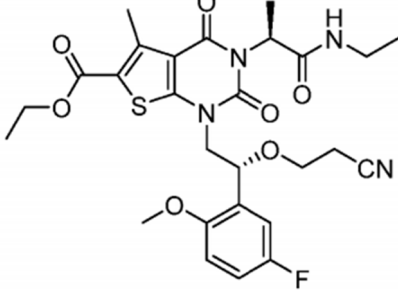
(Continuación)

Comp.	Estructura
I-28	
I-29	
I-30	
I-31	
I-32	

(Continuación)

Comp.	Estructura
I-33	
I-34	
I-35	
I-36	
I-37	

(Continuación)

Comp.	Estructura
I-38	
I-39	
I-40	
I-41	
I-42	

(Continuación)

Comp.	Estructura
I-43	
I-44	
I-45	

[0120] En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona cualquier compuesto seleccionado de las representadas en la Tabla 1, anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable o sal agrícolamente aceptable del mismo.

[0121] En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto como se ha descrito anteriormente, en donde el compuesto está presente como una sal farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto como se describe anteriormente, en donde el compuesto está presente como una sal agrícolamente aceptable.

4. Métodos generales para la prestación de los presentes compuestos

[0122] Los compuestos de fórmula I pueden prepararse o aislarse en general por métodos sintéticos y/o semi-sintéticos conocidos por los expertos en la técnica para compuestos análogos y por métodos descritos en detalle en los Ejemplos, en este documento.

[0123] En los Esquemas a continuación, donde un grupo protector particular ("PG"), grupo saliente ("LG"), o está representada la condición de transformación, una persona de experiencia ordinaria en la técnica apreciará que los otros grupos protectores, los grupos salientes, y las condiciones de transformación también son adecuadas y se contemplan. Dichos grupos y transformaciones se describen en detalle en March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, MB Smith y J. March, 5ª edición, John Wiley & Sons, 2001, Comprehensive Organic Transformations, RC Larock, 2ª edición, John Wiley y Sons, 1999, y Protecting Groups in Organic Synthesis, TW Greene y PGM Wuts, 3ª edición, John Wiley & Sons, 1999.

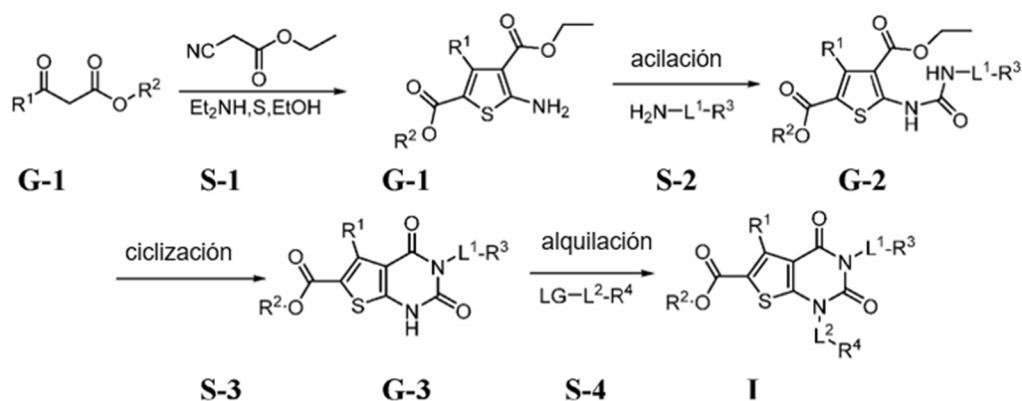
[0124] Como se usa en el presente documento, la frase "grupo saliente" (LG) incluye, pero no se limita a, halógenos (por ejemplo, fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro), sulfonatos (por ejemplo, mesilato, tosilato, bencenosulfonato, brosilato, nosilato, triflato), diazonio y similares.

[0125] Como se usa en este documento, la frase "grupo protector de oxígeno" incluye, por ejemplo, los grupos protectores de carbonilo, grupos protectores de hidroxilo, etc. Los grupos protectores de hidroxilo son bien conocidos en la técnica e incluyen los descritos en detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, TW Greene y PGM Wuts, 3ª edición, John Wiley & Sons, 1999, la totalidad de los cuales está incorporada aquí como referencia. Los ejemplos de grupos protectores de hidroxilo adecuados incluyen, pero no se limitan a ésteres, aliléteres, éteres, sililéteres, alquiléteres, arilalquiléteres y alcoxilalquiléteres. Los ejemplos de tales ésteres incluyen formiatos, acetatos, carbonatos y sulfonatos. Los ejemplos específicos incluyen formiato, formiato de benzoilo, cloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, *p*-clorofenoxiacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato, 4,4-(etilenditio) pentanoato, pivaloato(trimetilacetilo), crotonato benzoato, *p*-bencilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato, carbonatos como metilo, 9-fluorenilmetilo, etilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(fenilsulfonil)etilo, vinilo, alilo y *p*-nitrobencilo. Ejemplos de tales éteres de sililo incluyen éteres de trimetilsililo, trietilsililo, *t*-butildimetilsililo, *t*-butildifenilsililo, triisopropilsililo y otros éteres de trialkilsililo. Los éteres de alquilo incluyen éteres o derivados de metilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, tritilo, *t*-butilo, alilo y aliloxicarbonilo. Los alcoxilalquiléteres incluyen acetales tales como metoximetilo, metiltiometo, (2-metoxietoxi)metilo, benciloximetilo, beta-(trimetilsililo)etoximetilo y tetrahidropiraniléteres. Ejemplos de éteres de arilalquilo incluyen bencilo, *p*-metoxibencilo (MPM), 3,4-dimetoxibencilo, *O*-nitrobencilo, *p*-nitrobencilo, *p*-halobencilo, 2,6-diclorobencilo, *p*-cianobencilo y 2- y 4-picolilo.

[0126] Los grupos amino protectores son bien conocidos en la técnica e incluyen los descritos en detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, TW Greene y PGM Wuts, 3ª edición, John Wiley & Sons, 1999, la totalidad de los cuales se incorporan aquí por referencia. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen, pero no se limitan a aralquilaminas, carbamatos, imidas cíclicas, alilaminas, amidas y similares. Los ejemplos de dichos grupos incluyen *t*-butiloxicarbonilo (BOC), etiloxicarbonilo, metiloxicarbonilo, tricloroetiloxicarbonilo, aliloxicarbonilo (Alloc), benciloxicarbonilo (CBZ), alilo, ftalimida, bencilo (Bn), fluorenilmetilcarbonilo, fluorenilmetilcarbonilo tricloroacetilo, fenilacetilo, trifluoroacetilo, benzoilo y similares.

[0127] En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula I donde X es -S- se preparan generalmente de acuerdo con el Esquema I que se establece a continuación:

Esquema I



[0128] En el Esquema I anterior, cada uno de LG, R¹, R², R³, R⁴, L¹, y L² es como se define arriba y abajo y en clases y subclases como se describe en este documento. En algunas realizaciones, la etapa S-1 comprende la ciclocondensación de un beta-cetoéster de fórmula G-1 con cianoacetato de etilo, formando así un compuesto de tiofeno de fórmula G-2.

[0129] En algunas realizaciones, la etapa S-2 comprende la acilación del grupo 2-amino de un compuesto de fórmula G-2, formando de este modo un compuesto de fórmula G-3. En algunas realizaciones, el reactivo utilizado es trifosgeno. En algunas realizaciones, el reactivo es carbonato de bis-triclorometilo.

[0130] En algunas realizaciones, la etapa S-3 comprende la ciclocondensación intramolecular de un compuesto de fórmula G-3, formando de este modo un compuesto de fórmula G-4. En algunas realizaciones, el acoplamiento es promovido por una base. En algunas realizaciones, la base es hidruro de sodio. En algunas realizaciones, la base es terc-butóxido de potasio.

[0131] En algunas realizaciones, la etapa S-4 comprende la N-alquilación de un compuesto de fórmula G-4, formando de este modo un compuesto de fórmula G-5. En algunas realizaciones, LG es hidroxilo. En algunas realizaciones, LG es halógeno. En algunas realizaciones, LG es bromuro. En algunas realizaciones, LG es cloruro. En algunas realizaciones, LG es un sulfonato. En algunas realizaciones, la alquilación es una alquilación de Mitsunobu. En algunas realizaciones, la alquilación es promovida por bases. En algunas realizaciones, la base es carbonato de potasio. En

algunas realizaciones, la base es carbonato de cesio. En algunas realizaciones, el disolvente es un disolvente aprótico polar. En algunas realizaciones, el disolvente es DMF. En algunas realizaciones, el disolvente es NMP.

[0132] Un experto en la materia apreciará que los diversos grupos funcionales presentes en los compuestos de fórmula I tal como grupos alifáticos, alcoholes, ácidos carboxílicos, ésteres, amidas, aldehídos, halógenos y nitrilos se pueden interconvertir por técnicas bien conocidas en la técnica que incluye, pero no se limita a, reducción, oxidación, esterificación, hidrólisis, oxidación parcial, reducción parcial, halogenación, deshidratación, hidratación parcial e hidratación. Véase, por ejemplo, "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª Ed., Ed.: Smith, MB y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001, la totalidad de la cual se incorpora aquí como referencia. Dichas interconversiones pueden requerir una o más de las técnicas mencionadas anteriormente, y ciertos métodos para sintetizar compuestos de la invención se describen a continuación en la Ejemplificación.

5. Usos, formulación y administración y composiciones farmacéuticamente aceptables

[0133] Según otra 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 vehículo farmacéuticamente aceptable, adyuvante, o vehículo. La cantidad de compuesto en las composiciones de esta invención es tal que es eficaz para inhibir de forma mensurable la ACC, en una muestra biológica o en un paciente. En determinadas realizaciones, la cantidad de compuesto en las composiciones de esta invención es tal que es eficaz para inhibir de forma mensurable la ACC, en una muestra biológica o en un paciente. En determinadas realizaciones, se formula una composición de esta invención para la administración a un paciente que necesita dicha composición. En algunas realizaciones, se formula una composición de esta invención para la administración oral a un paciente.

[0134] El término "paciente", como se usa aquí, significa un animal, preferiblemente un mamífero, y lo más preferiblemente un ser humano.

[0135] El término "portador, adyuvante, o vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo no tóxico, adyuvante o vehículo que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el que se formula. Los portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones de esta invención incluyen, pero no se limitan a intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas del suero, como albúmina de suero humano, sustancias tampón como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

[0136] Un "derivado farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal no tóxica, éster, sal de un éster u otro derivado de un compuesto de esta invención que, tras administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de esta invención o un metabolito inhibidor activo o residuo del mismo.

[0137] Como se usa en este documento, el término "metabolito inhibitoriamente activo o residuo del mismo" significa que un metabolito o residuo del mismo es también un inhibidor de la ACC.

[0138] Las composiciones de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, por pulverización de inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado. El término "parenteral", tal como se utiliza en la presente memoria, incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intra-sinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. Preferiblemente, las composiciones se administran 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 se pueden formular de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un medio disolvente o de suspensión.

[0139] Para este propósito, cualquier aceite suave fijo puede ser empleado incluyendo mono- o di-glicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, como el ácido oleico y sus derivados glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, al igual que los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxiethyladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante alcohólico de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, incluidas emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos comúnmente usados, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan comúnmente en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas u otras farmacéuticamente aceptables, también pueden usarse para los propósitos de formulación.

[0140] Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse oralmente en cualesquiera formas de dosificación oralmente aceptables incluyendo, pero no limitadas a, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de las tabletas para uso oral, los vehículos comúnmente usados incluyen lactosa y almidón de maíz. También se añaden típicamente agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

[0141] Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal. Estos pueden prepararse mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Estos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

[0142] Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también pueden administrarse tópicamente, especialmente cuando el objetivo del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica, incluyendo enfermedades de los ojos, la piel, o el tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

[0143] La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior puede efectuarse en una formulación de supositorio rectal (véase anteriormente) o en una formulación de enema adecuada. También se pueden usar parches transdérmicos tópicos.

[0144] Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas se pueden formular en un ungüento apropiado que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los vehículos para la administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas se pueden formular en una loción o crema adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

[0145] Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas se pueden formular como suspensiones micronizadas en solución salina isotónica, de pH ajustado, estéril, o, preferiblemente, como soluciones en solución salina isotónica, de pH ajustado, estéril, ya sea con o sin un conservante tal como cloruro de benzalconio. Alternativamente, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden formular en un ungüento tal como vaselina.

[0146] Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también pueden administrarse por aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan según técnicas bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

[0147] Más preferiblemente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se formulan para administración oral. Estas formulaciones se pueden administrar con o sin alimentos. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran sin alimentos. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran con alimentos.

[0148] 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 proporcionadas deben formularse de modo que se pueda administrar una dosis de entre 0,01 - 100 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor a un paciente que recibe estas composiciones.

[0149] También debe entenderse que una dosificación específica y pauta de tratamiento para cualquier paciente particular dependerán de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos y el criterio del médico tratante y la gravedad de la enfermedad particular que se está 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 de los mismos

Usos farmacéuticos

[0150] La acetil-CoA carboxilasa (ACC) cataliza la carboxilación dependiente de ATP de acetil-CoA para formar malonil-CoA. Esta reacción, que se desarrolla en dos semirreacciones, una reacción de biotina carboxilasa (BC) y una reacción de carboxiltransferasa (CT), es el primer paso comprometido en la biosíntesis de ácidos grasos (FA) y es la reacción que limita la velocidad de la vía. Además de su papel como sustrato en la biosíntesis de FA, la malonil-CoA, el producto de la reacción catalizada por ACC, también juega un papel regulador importante en el control de la captación de FA mitocondrial a través de la inhibición alostérica de la carnitina palmitoiltransferasa I (CPT-I), la enzima que cataliza el primer paso comprometido en la oxidación de FA mitocondrial. Malonil-CoA, por lo tanto, es una señal metabólica clave para el control de la producción y utilización de AG en respuesta a cambios en la dieta y requerimientos nutricionales alterados en animales, por ejemplo durante el ejercicio, y por lo tanto juega un papel clave en el control del cambio entre utilización de carbohidratos y grasas en hígado y músculo esquelético [Harwood, 2005].

[0151] En los mamíferos, ACC existe en forma de dos isoenzimas específicas de tejidos, ACC1 que está presente en los tejidos lipogénicos (hígado, tejido adiposo) y ACC2, que está presente en los tejidos oxidativos (hígado, corazón, músculo esquelético). ACC1 y ACC2 están codificados por genes separados, muestran distribuciones celulares distintas y comparten una identidad de secuencia de aminoácidos global del 75%, excepto por una extensión en el extremo N-terminal de ACC2 que dirige ACC2 a la membrana mitocondrial. ACC1, que carece de esta secuencia de dirección, se localiza en el citoplasma. En el corazón y el músculo esquelético, que tienen una capacidad limitada para sintetizar ácidos grasos, la malonil-CoA formada por ACC2 funciona para regular la oxidación de FA. En el hígado, el malonil-CoA formado en el citoplasma a través de las acciones de ACC1 se utiliza para la síntesis y elongación de FA que conduce a la formación de triglicéridos y la producción de VLDL, mientras que el malonil-CoA formado en la superficie mitocondrial por ACC2 actúa para regular la oxidación de FA [Tong y Harwood, J. Cellular Biochem. 99: 1476, 2006]. Esta compartimentación de malonil-CoA resulta de una combinación de proximidad de síntesis [Abu-Elheiga et al., PNAS (USA) 102: 12011, 2005] y la acción rápida de malonil-CoA descarboxilasa [Cheng et al., J. Med. Chem. 49: 1517, 2006].

[0152] La inhibición simultánea de las actividades enzimáticas de ACC1 y ACC2 ofrece la capacidad de inhibir la producción *de novo* de FA en los tejidos lipogénicos (por ejemplo, hígado y tejido adiposo), mientras que al mismo tiempo la estimulación de la oxidación de FA en los tejidos oxidativos (por ejemplo, hígado y músculo esquelético) y por tanto, ofrece una modalidad atractiva para afectar favorablemente, de manera concertada, una multitud de factores de riesgo cardiovascular asociados con la obesidad, la diabetes, la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico.

[0153] Varias líneas de evidencia apoyan firmemente el concepto de la inhibición directa de la actividad de ACC como una importante diana terapéutica para el tratamiento de la obesidad, diabetes, resistencia a la insulina y el síndrome metabólico.

[0154] Abu-Elheiga et al. [Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 100: 10207-10212, 2003] demostraron que los ratones knock-out ACC2 presentan una reducción de la malonil-CoA del músculo esquelético y cardíaco, un aumento de la oxidación de FA muscular, una reducción de la grasa hepática, una reducción de la grasa corporal total, un aumento de la proteína 3 de desacoplamiento del músculo esquelético (UCP3) que es indicativo de un aumento del gasto energético, reducción del peso corporal, reducción de los AG libres en plasma, reducción de la glucosa plasmática y reducción del glucógeno tisular, y están protegidos de la diabetes y la obesidad inducidas por la dieta.

[0155] Savage et al. [J. Clin. Invest. 116: 817, 2006], utilizando oligonucleótidos antisentido ACC1 y ACC2, se demostró la estimulación de la oxidación de FA en hepatocitos aislados de rata y en ratas alimentadas con dietas ricas en grasas, y disminución de los triglicéridos hepáticos, mejoras en la sensibilidad a la insulina, reducciones en la producción de glucosa hepática y aumentos en el ARNm de UCP1 en ratas con alto contenido de grasa. Estos efectos fueron mayores cuando se suprimieron tanto la expresión de ACC1 como la de ACC2 que cuando se suprimió la expresión de ACC1 o ACC2 sola.

[0156] Harwood et al. [J. Biol. Chem. 278: 37099, 2003] demostró que el inhibidor de ACC no selectivo de isoenzimas, CP-640186, que inhibe igualmente ACC1 y ACC2 ($IC_{50} = \sim 60$ nM) aislado de rata, ratón, mono y humano sin inhibir ni la piruvato carboxilasa ni la propionil-CoA carboxilasa, síntesis reducida de FA, síntesis y secreción de triglicéridos en las células Hep-G2 sin afectar la síntesis de colesterol, y secreción reducida de apoB sin afectar la secreción de apoA1. CP-640186 también estimuló la oxidación de FA en células C2C12 y en cortes de músculo de rata y aumentó la actividad de CPTI en células Hep-G2. En animales de experimentación, CP-640186 redujo de forma aguda la concentración de malonil-CoA en los tejidos tanto lipogénicos como oxidativos tanto en estado de alimentación como en ayunas, redujo la síntesis de FA en el hígado y el tejido adiposo y aumentó la oxidación de FA en todo el cuerpo. En ratas alimentadas con sacarosa tratadas con CP-640186 durante tres semanas, CP-640186 redujo en función del tiempo y de la dosis los triglicéridos hepáticos, musculares y adiposos, peso corporal reducido debido a la reducción selectiva de grasa sin reducir la masa corporal magra, niveles reducidos de leptina, reducción la hiperinsulinemia producida por la dieta alta en sacarosa sin cambiar los niveles de glucosa plasmática y una mejor sensibilidad a la insulina.

[0157] Saha et al. [Diabetes 55: A288, 2006] demostró la estimulación de la sensibilidad a la insulina en tejido muscular de rata resistente a la insulina por CP-640186 dentro de los 30 minutos de la administración del compuesto, y los

estudios de Furler et al. [Diabetes 55: A333, 2006] utilizó un análisis de doble trazador para mostrar que el tratamiento agudo (46 min) de ratas con CP-640186 estimuló el aclaramiento de FA sin disminuir el aclaramiento de glucosa.

[0158] La ACC es la enzima limitante de la velocidad en la síntesis de ácidos grasos y su producto, malonil CoA, sirve como un importante regulador de la oxidación de ácidos grasos. Por lo tanto, los inhibidores de ACC reducen la síntesis de lípidos *de novo* y promueven la oxidación de la grasa existente. Este doble efecto sobre el metabolismo de los lípidos plantea la posibilidad de que los inhibidores de ACC sean sustancialmente más eficaces para reducir el exceso de grasa que otros mecanismos. Además, los inhibidores de ACC afectarán a la sensibilidad a la insulina, los triglicéridos plasmáticos y tisulares y la glucosa plasmática en ayunas como consecuencia de la reducción de la masa grasa específica de todo el cuerpo y tejido sin necesidad de polifarmacia.

[0159] Los inhibidores de ACC solo necesitan acceder al hígado y al músculo en el compartimento periférico. Evitar el SNC abordará muchos de los efectos secundarios asociados con los programas de obesidad en etapa tardía dirigidos a los receptores del SNC. También se espera que los inhibidores de ACC tengan perfiles de seguridad superiores a los agentes de enfermedades metabólicas existentes. Por ejemplo, es poco probable que un inhibidor de ACC precipite hipoglucemia potencialmente mortal, como se observa a menudo con miméticos de insulina, secretagogos de insulina e inhibidores de la degradación de insulina. Además, dado que los inhibidores de la ACC reducirán la masa grasa de todo el cuerpo, serán superiores a las glitazonas que aumentan la masa de grasa de todo el cuerpo como parte de su mecanismo de acción.

[0160] Un agente que causa la pérdida de peso significativa y mejora otros ajustes puntos finales metabólicos así de acción periférica dentro de los requisitos de la FDA de Estados Unidos para la aprobación de un nuevo agente de obesidad. Sin embargo, si una aprobación para la obesidad continúa siendo un desafío en 5-7 años, los inhibidores de ACC podrían aprobarse para la hiperlipidemia combinada familiar y la esteatohepatitis no alcohólica (NASH). Actualmente no hay inhibidores de ACC comercializados, por lo que un inhibidor de ACC no selectivo de isoenzimas representaría la primera terapia en su clase para tratar la obesidad y el síndrome metabólico.

[0161] La actividad de un compuesto proporcionado como un inhibidor de la ACC o tratamiento para la obesidad o el síndrome metabólico, se puede ensayar *in vitro* o *in vivo*. Se puede realizar una evaluación *in vivo* de la eficacia de los compuestos de la invención usando un modelo animal de obesidad o síndrome metabólico, por ejemplo, un modelo de roedor o primate. Los ensayos basados en células se pueden realizar usando, por ejemplo, una línea celular aislada de un tejido que expresa ACC. Además, se pueden realizar ensayos bioquímicos o basados en mecanismos, por ejemplo, ensayos de transcripción usando una proteína purificada, transferencia Northern, RT-PCR, etc. Ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la morfología celular, expresión de la proteína, y/o la citotoxicidad, actividad de enzima inhibidora, y/o las consecuencias funcionales subsiguientes de 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 dentro de la célula. La unión del inhibidor puede medirse radiomarcando el inhibidor antes de la unión, aislando el complejo inhibidor/molécula diana y determinando la cantidad de radiomarcaje unido. Alternativamente, la unión del inhibidor se puede determinar realizando un experimento de competición en donde se incuban nuevos inhibidores con proteínas purificadas o ácidos nucleicos unidos a radioligandos conocidos. Las condiciones detalladas para analizar un compuesto utilizado en esta invención como inhibidor de ACC se establecen en los Ejemplos siguientes. Los ensayos mencionados anteriormente son ejemplares y no pretenden limitar el alcance de la invención. El médico experto puede apreciar que se pueden realizar modificaciones en los ensayos convencionales para desarrollar ensayos equivalentes que obtengan el mismo resultado.

[0162] Como se usa en este documento, los términos "tratamiento", "tratar" y "tratado" se refieren a invertir, aliviar, retrasar la aparición de, o inhibir el progreso de una enfermedad o trastorno, o uno o más síntomas del mismo, como se ha descrito aquí. En algunas realizaciones, el tratamiento puede administrarse después de que se hayan desarrollado uno o más síntomas. En otras realizaciones, el tratamiento puede administrarse en ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento puede administrarse a un individuo susceptible antes de la aparición de los síntomas (por ejemplo, a la luz de un historial de síntomas y/o a la luz de factores genéticos u otros factores de susceptibilidad). El tratamiento también puede continuarse después de que los síntomas se hayan resuelto, por ejemplo, para prevenir o retrasar su recurrencia.

[0163] Un compuesto proporcionado o composición del mismo se puede administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de un trastorno metabólico o afección, cáncer, una infección bacteriana, una infección fúngica, una infección parasitaria (por ejemplo, malaria), un trastorno autoinmunitario, un trastorno neurodegenerativo o neurológico, esquizofrenia, un trastorno relacionado con los huesos, una enfermedad hepática o un trastorno cardíaco.

[0164] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o composición del mismo puede administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad asociada con 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).

[0165] En algunas realizaciones, un compuesto o composición proporcionada de los mismos se pueden administrar

usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de un trastorno metabólico, enfermedad o condición. En algunas realizaciones, el trastorno metabólico es obesidad, síndrome metabólico, diabetes o trastornos relacionados con la diabetes que incluyen diabetes tipo 1 (diabetes mellitus insulino dependiente, IDDM) y diabetes tipo 2 (diabetes mellitus no insulino dependiente, NIDDM), tolerancia a glucosa alterada, resistencia a la insulina, hiperglucemia, complicaciones diabéticas, que incluyen, pero no se limitan a aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, nefropatía, hipertensión, neuropatía y nefropatía; comorbilidades de obesidad que incluyen, entre otras, síndrome metabólico, dislipidemia, hipertensión, resistencia a la insulina, diabetes (incluida la diabetes tipo 1 y tipo 2), enfermedad de las arterias coronarias e insuficiencia cardíaca. En algunas realizaciones, el trastorno, enfermedad o afección metabólica es la enfermedad del hígado graso no alcohólico o la resistencia a la insulina hepática.

[0166] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método de tratamiento de un trastorno metabólico, enfermedad o condición descrita en el presente documento, que comprende administrar un compuesto de la invención junto con uno o más agentes farmacéuticos. Agentes farmacéuticos adecuados que se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agentes anti-obesidad (incluyendo supresores del apetito), agentes anti-diabéticos, agentes antihiperglucémicos, agentes reductores de lípidos y agentes antihipertensivos.

[0167] Agentes de reducción de lípidos adecuados que se pueden utilizar en conjunción con un compuesto o composición del mismo proporcionada incluyen, pero no se limitan a secuestrantes de ácidos biliares, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, inhibidores de HMG-CoA, inhibidores de la sintasa de los inhibidores de absorción de colesterol, acil coenzima A inhibidores de colesterol acil transferasa (ACAT), inhibidores de CETP, inhibidores de escualeno sintetasa, agonistas de PPAR-alfa, moduladores de receptor de FXR, moduladores de receptor de LXR, inhibidores de la síntesis de lipoproteínas, inhibidores del sistema renina-angiotensina, agonistas parciales de PPAR-delta, inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares, Agonistas de PPAR-gamma, inhibidores de la síntesis de triglicéridos, inhibidores del transporte de triglicéridos microsomaes, moduladores de la transcripción, inhibidores de la escualeno epoxidasa, inductores del receptor de lipoproteínas de baja densidad, inhibidores de la agregación plaquetaria, inhibidores de 5-LO o FLAP, niacina y cromo unido a niacina.

[0168] Los agentes anti-hipertensivos adecuados que se pueden utilizar en conjunción con un compuesto proporcionado en o composición del mismo incluyen pero no se limitan a los diuréticos, bloqueadores beta-adrenérgicos, bloqueadores de canales de calcio, inhibidores enzimáticos de conversión de la angiotensina (ACE), inhibidores de la endopeptidasa neutral, antagonistas de endotelina, vasodilatadores, antagonistas del receptor de angiotensina II, bloqueadores alfa/beta adrenérgicos, bloqueadores alfa 1, agonistas alfa 2, inhibidores de la aldosterona, inhibidores del receptor de mineralocorticoides, inhibidores de la renina y agentes de unión a la angiotensina 2.

[0169] Los agentes anti-diabéticos adecuados que se pueden utilizar en conjunción con un compuesto o composición proporcionada de los mismos incluyen, pero no se limitan a otro acetil-CoA carboxilasa (ACC), inhibidores de DGAT-1, inhibidores de AZD7687, LCQ908, inhibidores 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, gliquidamida, toglitilamida, alfa-amilamida) inhibidores (por ejemplo, tendamistat, testatina, AL-3688), inhibidores de alfa-glucósido hidrolasa (por ejemplo, acarbosa), inhibidores de alfa-glucosidasa (por ejemplo, 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, LRP-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 (trodesquemin, extracto de hirtiosal), inhibidores de SIRT-1 (p. ej., resveratrol, GSK₂245840, GSK184072), inhibidores de DPP-IV (p. ej., sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, dutogliptina, linagliptina), secretagogos de insulina, inhibidores de la oxidación de ácidos grasos, antagonistas de A2, inhibidores de JNK, activadores de glucocinasa (p. ej., TTP-399, TTP-355, TTP-547, AZD1656, ARRY403, MK-0599, TAK-329, AZD5658, GKM-001), insulina, miméticos de insulina, inhibidores de la glucógeno fosforilasa (p. ej., GSK1362885), agonistas del receptor VPAC2, inhibidores de SGLT2 (dapagliflozina, canagliflozina, BI-10733, tofogliflozina, ASP-1941, THR¹474, TS-071, moduladores ISISPR118626, receptor de glucosilina 42) moduladores (p. ej., MBX-2982, GSK1292263, APD597, PSN821), derivados de FGF21, agonistas del receptor TGR5 (GPBAR1) (p. ej. INT777), agonistas de GPR40 (p. ej., TAK-875), agonistas de GPR120, activadores del receptor 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 del receptor de aldosa reductasa, mineralocorticoides inhibidores, 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 ácidos grasos, inhibidores de la 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 al retinol 4, moduladores del receptor de glucocorticoides, inhibidores del receptor de somatostatina (p. ej., SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR5), inhibidores de PDHK₂, inhibidores de PDHK4, inhibidores de MAP4K4, moduladores de IL1-beta y RXR-alfa moduladores.

[0170] Los agentes anti-obesidad adecuados incluyen pero no se limitan a inhibidores de deshidrogenasa 11-beta-hidroxiesteroide 1, inhibidores estearoil-CoA desaturasa (SCD-1), agonistas de MCR-4, agonistas de CCK-A, inhibidores de la recaptación de monoamina (por ejemplo, sibutramina), agentes simpaticomiméticos, agonistas del receptor beta-3-adrenérgico, agonistas del receptor de la dopamina (por ejemplo, bromocriptina), hormona estimulante de los melanocitos y análogos de la misma, agonistas de 5-HT2C (por ejemplo, lorcaserina/Belviq), antagonistas de la hormona concentradora de melanina, leptina, análogos de leptina, agonistas de leptina, antagonistas de galanina, inhibidores de lipasa (por ejemplo, tetrahidrolipstatina/orlistat), agentes anoréxicos (por ejemplo, agonistas de bombesina), antagonistas de NPY (por ejemplo, velneperit), PYY3-36 (y análogos de los mismos), moduladores de BRS3, antagonistas mixtos de receptores opioides, agentes tiromiméticos, dehidroepiandrosterona, agonistas o antagonistas de glucocorticoides, antagonistas de orexina, agonistas de GLP-1, factores neurotróficos ciliares (p. ej., axokina), inhibidores de la proteína relacionada con agutí humana (AGRP), antagonistas de H3 o agonistas inversos, agonistas de neuromedina U, inhibidores de MTP/ApoB (p. ej., inhibidores de MTP selectivos para el intestino como dirlotapida, JTT130, Usistapida, SLX4090), inhibidores de MetAp2 (p. ej., ZGN-433), agentes con actividad moduladora mixta en dos o más de glucagón, GIP y receptores GLP1 (por ejemplo, MAR-701, ZP2929), inhibidores de la recaptación de noradrenalina, antagonistas de opioides (por ejemplo, naltrexona), antagonistas del receptor CB1 o agonistas inversos, agonistas o antagonistas de grelina, oxintomodulina y análogos, inhibidores de la absorción de monoaminas (por ejemplo, tesofensina) agentes combinados (por ejemplo, bupropión más zonisamida (Empatic), pramlintida más metreleptina, bupropión más naltrexona (Contrave), fentermina más topiramato (Qsymia).

[0171] En algunas realizaciones, los agentes antiobesidad usados en combinación con un compuesto o composición proporcionada de los mismos se seleccionan de inhibidores de MTP intestinal selectivo (por ejemplo Dirlotapida, mitratapida, implitapida, R56918), agonistas de CCK-A, agonistas de 5-HT2C (p. ej., lorcaserina/Belviq), agonistas de MCR4, inhibidores de lipasa (p. ej., cetilistat), PYY3-36 (incluidos análogos y análogos pegilados de los mismos), antagonistas opioides (p. ej., naltrexona), oleoil estrona, obinepitida, pramlintida, tesofensina, leptina, bristatíptida, AOD-9604 y sibutramina.

[0172] En algunas realizaciones, un compuesto o composición proporcionada, de acuerdo con el método de la presente invención, puede administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de un LKB1 o enfermedad asociada Kras. En algunas realizaciones, la enfermedad asociada a LKB1 o Kras se selecciona de carcinoma hepatocelular, cánceres mutantes LKB1, cánceres impulsados por pérdida de heterocigosidad (LOH) LKB1, cánceres mutantes Kras, síndrome de Peutz-Jeghers (PJS), enfermedad de Cowden (EC) y esclerosis (TS) (Makowski et al. "Role of LKB1 in Lung Cancer Development" British Journal of Cancer (2008) 99, 683-688). En algunas realizaciones, la enfermedad asociada a LKB1 o Kras es un tumor de pulmón Kras positivo/deficiente en LKB1.

[0173] En algunas realizaciones, un compuesto o composición proporcionada, de acuerdo con el método de la presente invención, puede administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de un cáncer, o inhibir el crecimiento de o inducir apoptosis en células cancerosas (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 AcetylCoA-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 y col. "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).

[0174] En algunas realizaciones, un compuesto o composición proporcionada, de acuerdo con el método de la presente invención, puede administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de un melanoma. En algunas realizaciones, el melanoma es uno que lleva una ruta MAPK activada (Petti et al. "AMPK activators inhibit the proliferation of human melanomas bearing the activated MAPK pathway" Melanoma Research (2012) 22, 341-350).

[0175] Un compuesto proporcionado encuentra utilidad especial en el cáncer de mama negativo triple, como la proteína supresora del tumor se une BRCA1 y estabiliza la forma inactiva de ACC, por lo tanto la regulación al alza de síntesis de lípidos de novo, resultando en células de cáncer de proliferación Brunet et al. "BRCA1 and acetyl-CoA carboxylase: the metabolic syndrome of breast cancer" Mol. Carcinog. (2008) 47 (2), 157-163.

[0176] En algunas realizaciones, un compuesto o composición proporcionada, de acuerdo con el método de la presente invención, puede administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de un liposarcoma. Se ha demostrado que los liposarcomas dependen de la síntesis de ácidos grasos de cadena larga *de novo* para el crecimiento, y la inhibición de la ACC por lipogénesis inhibida por sorafeno A y 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).

[0177] En algunas realizaciones, un compuesto o composición proporcionada, de acuerdo con el método de la presente invención, puede administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad del hígado. En algunas realizaciones, la enfermedad hepática se selecciona de hepatitis C, carcinoma hepatocelular, hiperlipidemia combinada familiar y esteatohepatitis no alcohólica (NASH), cáncer de hígado, colangiocarcinoma, angiosarcoma, hemangiosarcoma y colestasis intrahepática familiar progresiva.

[0178] En algunas realizaciones, un compuesto o composición proporcionada, de acuerdo con el método de la presente invención, puede administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de una infección bacteriana o inhibir el crecimiento de bacterias.

[0179] En algunas realizaciones, un compuesto o composición proporcionada, de acuerdo con el método de la presente invención, puede administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de una infección fúngica o inhibir el crecimiento de hongos células (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).

[0180] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado inhibe una o más especies de hongos en una MIC de 2 mg/ml o menos. En algunas realizaciones, un compuesto de la presente invención inhibe al menos uno de *C. albicans*, *C. krusei* y *C. parapsilosis* a una concentración de 2 µg/ml o menos. En algunas realizaciones, un compuesto de la presente invención inhibe al menos uno de *C. albicans*, *C. krusei* y *C. parapsilosis* a una concentración de 1 µg/ml o menos. En algunas realizaciones, un compuesto de la presente invención inhibe al menos dos de *C. albicans*, *C. krusei* y *C. parapsilosis* a una concentración de 2 µg/ml o menos. En algunas realizaciones, un compuesto de la presente invención inhibe al menos dos de *C. albicans*, *C. krusei* y *C. parapsilosis* a una concentración de 1 µg/ml o menos. En algunas realizaciones, un compuesto de la presente invención inhibe cada uno de *C. albicans*, *C. krusei* y *C. parapsilosis* a una concentración de 2 µg/ml o menos. En algunas realizaciones, un compuesto de la presente invención inhibe cada uno de *C. albicans*, *C. krusei* y *C. parapsilosis* a una concentración de 1 mg/ml. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado inhibe al menos uno de *Botrytis cinerea*, *Collectotrichum graminicola*, *Diplodia maydis*, *Fusarium moniliforme*, *Fusarium virguliforme*, *Phytophthora capsici*, *Rhizoctonia solani* y *Septoria* a una concentración de 2 µg/ml o menos.

[0181] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado inhibe al menos uno de *Botrytis cinerea*, *Collectotrichum graminicola*, *Diplodia maydis*, *Fusarium moniliforme*, *Fusarium virguliforme*, *Phytophthora capsici*, *Rhizoctonia solani* y *Septoria* a una concentración de 1 µg/ml o menos. En algunas realizaciones, un compuesto de la presente invención inhibe al menos dos de *Botrytis cinerea*, *Collectotrichum graminicola*, *Diplodia maydis*, *Fusarium moniliforme*, *Fusarium virguliforme*, *Phytophthora capsici*, *Rhizoctonia solani* y *Septoria* a una concentración de 2 µg/ml o menos. En algunas realizaciones, un compuesto de la presente invención inhibe al menos dos de *Botrytis cinerea*, *Collectotrichum graminicola*, *Diplodia maydis*, *Fusarium moniliforme*, *Fusarium virguliforme*, *Phytophthora capsici*, *Rhizoctonia solani* y *Septoria* a una concentración de 1 µg/ml o menos. En algunas realizaciones, un compuesto de la presente invención inhibe al menos tres de *Botrytis cinerea*, *Collectotrichum graminicola*, *Diplodia maydis*, *Fusarium moniliforme*, *Fusarium virguliforme*, *Phytophthora capsici*, *Rhizoctonia solani* y *Septoria* a una concentración de 2 µg/ml o menos. En algunas realizaciones, un compuesto de la presente invención inhibe al menos tres de *Botrytis cinerea*, *Collectotrichum graminicola*, *Diplodia maydis*, *Fusarium moniliforme*, *Fusarium virguliforme*, *Phytophthora capsici*, *Rhizoctonia solani* y *Septoria* a una concentración de 1 µg/ml o menos.

[0182] En algunas realizaciones, un compuesto o composición proporcionada, de acuerdo con el método de la presente invención, puede administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de una infección bacteriana (Tong, L. et al. J. Cell. Biochem. (2006) 99, 1476-1488).

[0183] En algunas realizaciones, un compuesto o composición proporcionada, de acuerdo con el método de la presente invención, puede administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de una infección viral (Munger et al. Nat Biotechnol. (2008) 26, 1179-1186). En algunas realizaciones, la infección viral es la hepatitis C.

[0184] En algunas realizaciones, un compuesto o composición proporcionada, de acuerdo con el método de la presente invención se pueden administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad neurológica (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).

[0185] En algunas realizaciones, un compuesto o composición proporcionada, de acuerdo con el método de la presente invención, puede administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz 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).

[0186] En algunas realizaciones, un compuesto o composición proporcionada, de acuerdo con el método de la presente invención, puede administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de un trastorno cardíaco. En algunas realizaciones, el trastorno cardíaco es la hipertrofia cardíaca. En algunas realizaciones, el trastorno cardíaco se trata o su gravedad se reduce mediante el mecanismo cardioprotector resultante del aumento de la oxidación de 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).

[0187] En ciertas realizaciones, un compuesto o composición proporcionada, de acuerdo con el método de la presente invención, puede utilizarse como herbicidas. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para inhibir el crecimiento o la viabilidad de plantas que comprende tratar plantas con compuestos de la presente invención. En algunas realizaciones de la presente invención, se puede usar un compuesto o composición proporcionados para inhibir el crecimiento o la viabilidad de las plantas inhibiendo la ACC. En algunas realizaciones, el método de la presente invención comprende usar un compuesto o composición proporcionados para inhibir la producción de ácidos grasos o aumentar la oxidación de ácidos grasos en plantas.

[0188] La cantidad exacta requerida variará de sujeto a sujeto, dependiendo de la especie, la edad, y en general el estado del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración, y similares. Un compuesto o composición proporcionados de la invención se formula preferiblemente en forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación. La expresión "forma de unidad de dosificación" como se usa en este documento se refiere a una unidad de agente físicamente discreta apropiada para el paciente a tratar. Sin embargo, se entenderá que el médico tratante decidirá el uso diario total de un compuesto o composición proporcionados de la presente invención dentro del alcance del buen juicio médico. El nivel de dosis eficaz específico para cualquier paciente u organismo particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el momento de administración, la vía de administración y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o coincidentemente con el compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos en la técnica médica.

[0189] Una composición farmacéuticamente aceptable de esta invención puede administrarse a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como mediante polvos, ungüentos, o gotas), bucal, como un spray oral o nasal, o similar, dependiendo de la gravedad de la infección que se esté tratando. En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado de la invención puede administrarse por vía oral o parenteral a 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, del peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

[0190] Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, pero no se limitan a emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica tales 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 semilla de algodón, maní, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

[0191] Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer, la USP y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo suave incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos como el ácido oleico se utilizan en la preparación de inyectables.

[0192] Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden ser disueltas o dispersadas en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su utilización.

[0193] Con el fin de prolongar el efecto de un compuesto proporcionado, a menudo es deseable ralentizar la absorción de un compuesto por inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión

líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de compuesto administrada por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo un compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices de microencapsuladas de un compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactidapoliglicólido. Dependiendo de la relación de compuesto a 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 inyectables de depósito también se preparan atrapando un compuesto en liposomas o microemulsiones que sean compatibles con los tejidos corporales.

[0194] Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o cera para supositorios que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y por lo tanto se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

[0195] Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o portador inerte, farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) cargas o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes como glicerol, d) agentes desintegrantes como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardadores de la solución como la parafina, f) aceleradores de la absorción como los compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes como caolín y arcilla de bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponadores.

[0196] Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas 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 formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que liberen el ingrediente o ingredientes activos solo, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de incrustación que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

[0197] Un compuesto proporcionado también puede estar en forma micro-encapsulada con uno o más excipientes como se ha indicado anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con revestimientos y cubiertas tales como revestimientos entéricos, revestimientos de control de liberación y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte, tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para comprimidos y otros coadyuvantes de formación de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponadores. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que liberen el ingrediente o ingredientes activos solo, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de forma retardada. Los ejemplos de composiciones de incrustación que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

[0198] Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario que pueda ser necesario. La formulación oftálmica, las gotas para los oídos y las gotas para los ojos también se contemplan dentro del alcance de esta invención. Además, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar una administración controlada de un compuesto al cuerpo. Dichas formas de dosificación se pueden preparar disolviendo o distribuyendo el compuesto en el medio apropiado. También se pueden usar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad se puede controlar proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz de polímero o gel.

[0199] Según una realización, la invención se refiere a un método de inhibición de ACC en una muestra biológica que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto proporcionado, o una composición que comprende dicho compuesto.

[0200] En ciertas realizaciones, la invención se refiere a un método de modulación de los niveles de ácidos grasos en una muestra biológica que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto proporcionado, o una composición que comprende dicho compuesto.

[0201] El término "muestra biológica", como se usa en este documento, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material biopsiado obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

[0202] La inhibición de enzimas en una muestra biológica es útil para una variedad de propósitos que son conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos de tales propósitos incluyen, pero no se limitan a ensayos biológicos, estudios de expresión génica e identificación de diana biológica.

[0203] Otra realización de la presente invención se refiere a un método de inhibición de ACC en un paciente que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto proporcionado, o una composición que comprende dicho compuesto.

[0204] De acuerdo con otra realización, la invención se refiere a un método de inhibición de la producción de ácidos grasos, la estimulación de la oxidación de ácidos grasos, o ambos, en un paciente que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto proporcionado, o una composición que comprende dicho compuesto. Según ciertas realizaciones, la invención se refiere a un método para inhibir la producción de ácidos grasos, estimular la oxidación de ácidos grasos, o ambos en un paciente, que conduce a la disminución de la obesidad o al alivio de los síntomas del síndrome metabólico, que comprende el paso de administrar a dicho paciente un compuesto proporcionado, o una composición que comprende dicho compuesto. En otras realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno mediado por ACC, en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto proporcionado o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo. Dichos trastornos se describen en detalle en este documento.

[0205] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una composición del mismo se puede usar en un método para tratar la obesidad u otro trastorno metabólico. En determinadas realizaciones, un compuesto proporcionado o una composición del mismo puede usarse para tratar la obesidad u otro trastorno metabólico en un mamífero. En determinadas formas de realización, el mamífero es un paciente humano. En determinadas realizaciones, un compuesto proporcionado o una composición del mismo puede usarse para tratar la obesidad u otro trastorno metabólico en un paciente humano.

[0206] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método de tratamiento de la obesidad o de otro trastorno metabólico, que comprende administrar un compuesto o composición proporcionada del mismo a un paciente con obesidad u otro trastorno metabólico. En determinadas realizaciones, el método para tratar la obesidad u otro trastorno metabólico comprende administrar un compuesto proporcionado o una composición del mismo a un mamífero. En determinadas formas de realización, el mamífero es un ser humano. En algunas realizaciones, el trastorno metabólico es dislipidemia o hiperlipidemia. En algunas realizaciones, la obesidad es un síntoma del síndrome de Prader-Willi, síndrome de Bardet-Biedl, síndrome de Cohen o síndrome MOMO. En algunas realizaciones, la obesidad es un efecto secundario de la administración de otra medicación, que incluye pero no se limita a insulina, sulfonilureas, tiazolidinedionas, antipsicóticos, antidepresivos, esteroides, anticonvulsivos (que incluyen fenitoína y valproato), pizotifeno o anticonceptivos hormonales.

[0207] En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar el cáncer u otro trastorno proliferativo, que comprende administrar un compuesto o composición proporcionada del mismo a un paciente con cáncer o en otro trastorno proliferativo. En determinadas realizaciones, el método para tratar el cáncer u otro trastorno proliferativo comprende administrar un compuesto proporcionado o una composición del mismo a un mamífero. En determinadas formas de realización, el mamífero es un ser humano.

[0208] Como se usa en este documento, los términos "inhibición de cáncer" e "inhibición de la proliferación de células de cáncer" se refiere a la inhibición de crecimiento, división, maduración o la viabilidad de las células cancerosas, y/o causar la muerte de las células cancerosas, de forma individual o en conjunto con otras células cancerosas, por citotoxicidad, agotamiento de nutrientes o inducción de apoptosis.

[0209] Los ejemplos de tejidos que contienen células cancerosas cuya proliferación es inhibida por un compuesto proporcionado o composición del mismo descrito en este documento y contra los cuales los métodos descritos en este documento son útiles incluyen, pero no se limitan a 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, glándula salival, glándula suprarrenal, garganta, esófago, ganglios linfáticos, glándulas sudoríparas, glándulas sebáceas, músculos, corazón y estómago.

[0210] En algunas realizaciones, el cáncer tratado por un compuesto proporcionado o una composición del mismo 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 realizaciones, el cáncer es un linfoma de derrame primario (PEL). En determinadas realizaciones preferidas, el cáncer que se va a tratar con un compuesto proporcionado o una composición del mismo es uno que lleva una ruta de MAPK activada. En algunas realizaciones, el cáncer que lleva una vía MAPK activada es un melanoma. En ciertas realizaciones preferidas, el cáncer tratado por un compuesto proporcionado o una composición del mismo es uno asociado con la mutación BRCA1. En una realización especialmente preferida, el cáncer tratado por un compuesto proporcionado o una composición del mismo es un cáncer de mama triple negativo.

[0211] En ciertas realizaciones, las enfermedades que se pueden tratar mediante un compuesto o composición proporcionada de los mismos son los trastornos neurológicos. En algunas realizaciones, 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 deficiente en GLUT1, leprechaunismo, síndrome de Rabson-Mendenhall, demencia por injerto de derivación arterial coronaria, anestesia, demencia inducida por la memoria, pérdida, esclerosis lateral amiotrófica, glioma o enfermedad de Huntington.

[0212] En ciertas realizaciones, la enfermedad que puede ser tratada por un compuesto o composición proporcionada del mismo es una enfermedad infecciosa. En algunas realizaciones, la enfermedad infecciosa es una infección viral. En algunas realizaciones la infección viral es infección por citomegalovirus o infección por influenza. En algunas realizaciones, la enfermedad infecciosa es una infección por hongos. En algunas realizaciones, la enfermedad infecciosa es una infección bacteriana.

[0213] Dependiendo de la condición particular, o la enfermedad, a ser tratada, agentes terapéuticos adicionales, que se administran normalmente para tratar esa condición, se pueden administrar en combinación con un compuesto proporcionado o composición del mismo. Como se usa en este documento, los agentes terapéuticos adicionales que normalmente se administran para tratar una enfermedad o afección particular, se conocen como "apropiados para la enfermedad o afección que se está tratando".

[0214] En ciertas realizaciones, un compuesto o composición proporcionada del mismo se administra en combinación con uno o más agentes adicionales antifúngicos (antimicóticos) para el tratamiento de una infección fúngica. En algunas realizaciones, el uno o más agentes antifúngicos (antimicóticos) adicionales se seleccionan entre antifúngicos poliénicos (que incluyen, entre otros, anfotericina B (como desoxicolato de anfotericina B, complejo lipídico de anfotericina B o anfotericina B liposomal), candicidina, filipina, hamicina, natamicina, nistatina y rimocidina), antifúngicos azólicos (incluidos, entre otros, abafungina, albaconazol, bifonazol, butoconazol, clotrimazol, econazol, efinaconazol, epoxiconazol, fenticonazol, fluconaconazol, isavuconazol, itorazol oxiconazol, posaconazol, propiconazol, ravuconazol, sertaconazol, sulconazol, terconazol, tioconazol, y voriconazol), alilaminas (incluyendo pero no limitado a amorolfina, butenafina, naftifina, y terbinafina), equinocandinas (incluyendo pero no limitado a anidulafungina, caspofungina, y micafungina), ácido benzoico, ciclopirox, flucitosina, griseofulvina, haloprogina, tolnaftato, undecilénico ácido y violeta cristal.

[0215] En ciertas realizaciones, un compuesto o composición proporcionada del mismo se administra en combinación con otro inhibidor de la ACC o agente antiobesidad. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una composición del mismo se administra en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos. Dichos agentes terapéuticos incluyen, pero no se limitan a agentes tales como orlistat (Xenical), estimulantes del SNC, Qsymia o Belviq.

[0216] En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado o una composición del mismo se administra en combinación con otro anti-cáncer, citotoxina o agente quimioterapéutico, a un paciente en necesidad del mismo.

[0217] En ciertas realizaciones, los agentes anti-cáncer o quimioterapéuticos utilizados en combinación con un compuesto o composición proporcionada de los mismos incluyen, pero no se limitan a 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, vinilofosfamida, eupposistinaxel docetaxel, irinotecán, topotecán, amsacrina, actinomicina, doxorubicina, daunorubicina, valrubicina, idarrubicina, epirubicina, plicamicina, mitomicina, mitoxantrona, melfalán, busulfán, capecitabina, pemetrexed, epotilonas, ácido 13-cis-retinoico, 2-CdA, 2-Clorodeoxiadenosina, 5-Azacitidina, 5-Fluorouracilo, 5-FU, 6-Mercaptopurina, 6-MP, 6-TG, 6-Tioguanina, Abraxane®, Accutane®, Actinomicina-D, Adriamycin®, Adrucil®, Afinitor®, Agrylin®, Ala-Cort®, Aldesleucina, Alemtuzumab, ALIMTA, Alitretinoin, Alkaban-AQ®, Alkeran®, ácido transretinoico, Alfa Interferón, Altretamina, Ametopterina, Amifostina, Aideminoglutetina, Anandron®, Anastrozol, Arabinosilcitosina, AraC, Aranesp®, Aredia®, Arimidex®, Aromasin®, Arranon®, Trióxido de arsénico, Arzerra™, Asparaginasa, ATRA, Avastin®, Azacitidina, BCG, BCNU, Bendamustina, Bevacarizina BEXXAR®, Bicalutamida, BiCNU, Bleomicina, Bortezomib, Busulfán, Busulfex®, C225, Leucovorina cálcica, Campath®, Campsar®, Campotecina-11, Capecitabina, Carac™, Carboplatino, Carmustina, obleas de carmustina, Casodex®, CC-5013, CCI-779, CCNU, CDDP, CeeNU, Cerubidine®, Cetuximab, Clorambucilo, Factor de Citrovorum, Cladribina, Cortisona, Cosmegen®, CPT-11, Cytadren®, Cytosar-U®, Cytoxan®, Dacarbazina, Dacocingeno, Dactinomia, Darbepoetina Alfa, Dasatinib, Daunomicina, Clorhidrato de daunorubicina, Daunorubicina Liposomal, DaunoXome®, Decadron, Decitabina, Delta-

Cortef®, Deltasone®, Denileucina, Diftitox, DepoCyt™, Dexametasona, Acetato de dexametasona, Fosfato de sodio de dexametasona, Dexasona, Dexrazoxano, DHAD, DIC, Dodexilic, Doinecetaxano Doxorubicin Liposomal, Droxia™, DTIC, DTIC-Dome®, Duralone®, Efudex®, Eligard™, Ellence™, Eloxatin™, Elspar®, Emcyt®, Epirubicin, Epoetin Alfa, Erbitux, Erlotinib, Erwinia L-asparaginasa, Estramustina, Ethyol, Etopophos®, Etopósido, Fosfato de etopósido, Eulexin®, Everolimus, Evista®, Exemestano, Fareston®, Faslodex®, Femara®, Filgrastim, Floxuridina, Fludara®, Fludarabina, Fluoroplex®, Fluorouracilo, Fluorouracilo (crema), Fluorouracilo (crema) Flutamida, Ácido Folinico, FUDR®, Fulvestrant, G-CSF, Gefitinib, Gemcitabina, Gemtuzumab, ozogamicina, Gemzar Gleevec™, oblea de Gliadel 9, GM-CSF, Goserelina, Granulocitos - Factor estimulante de colonias, Granulocitos, factor de estímulo de colonias®, Herceptin®, Hexadrol, Hexalen®, Hexametilmelamina, HMM, Hycamtin®, Hydrea®, Hydrocort Acetate®, Hidrocortisona, Hidrocortisona de fosfato sódico, Hidrocortisona Succinato sódico, Hidrocortona Fosfato, Hidroxiurea, Ibritumomab, Ibritumomadarb, Tiuxein®-Ifexide, alfa, IL-11, IL-2, Mesilato de Imatinib, Imidazol Carboxamida, Interferón alfa, Interferón Alfa-2b (Conjugado de PEG), Interleucina-2, Interleucina-11, Intron A® (interferón alfa-2b), Iressa®, Irinotecan, Isotretinoína, Ixabepilona, Ixempra™, Kidrolase®, Lanacort®, Lapatinib, Lasparaginasa, LCR, Lenalidomida, Letrozol, Leucovorina, Leukeran, Leukine™, Leuprolide, Leurocristina, Leustatin™, Ara-C Liposomal, Lelid® Pred®, Lomustina, L-PAM, L-Sarcolisina, Lupron®, Lupron Depot®, Matulane®, Maxidex, Mecloretamina, Clorhidrato de mecloretamina, Medralone®, Medrol®, Megace®, Megestrol, Acetato de megestrol, Melfalán, Mercaptopurina, Mesna, Mesnex™, Metotrexato de sodio, metotio, 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 nitrogenada, Novaldex®, Novantrone®, Nplate, Octreotida, Acetato de octreotida, Ofatumumab, Oncospar®, Oncovin®, Ontak®, Onxal™, Oprelvecina, Orapred®, Orasone®, Oxaliplatino, Paclitaxel, Paclitaxel unida a proteínas, 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®, procarbazona, PROCRIT®, Proleukin®, Prolifeprospan 20 con implante de carmustina, Purinethol®, raloxifeno, Revlimid®, Rheumatrex®, Rituxan®, Rituximab, Roferon-A® (Interferón Alfa-2a), Romiplostim, Rubex®, Clorhidrato de rubidomicina, Sandostatin®, Sandostatin LAR®, Sargramostim, Solu-Cortef®, Solu-Medrol®, Sorafenib, SPRYCEL™, STI-571, Estreptozocina, SU11248, Sunitinib, Sutent®, Tamoxifen, Tarceva®, Targretin®, Tassigna®, Taxol®, Taxotere®, Temodar®, Temozolomida, Temsirolimus, Tenipósido, TESP, Talidomida, Thalomid®, TheraCys®, Tioguanina, Thioguanine Tabloid®, Tiofosfoamida, Thioplex®, Tiotepa, TICE®, Topositaris®, Topoloma®, Trastuzumab, Treanda®, Tretinoína, Trexall™, Trisenox®, TSPA, TYKERB®, VCR, Vectibix™, Velban®, Velcade®, VePesid®, Vesanoide®, Viadur™, Vidaza®, Vinblastina, Sulfato de vinblastina, Vincasar Pfs®, Vincristina, Vinorelbina, Tartrato de vinorelbina, VLB, VM-26, Vorinostat, Votrient, VP-16, Vumon®, Xeloda®, Zanosar®, Zevalin™, Zinecard®, Zoladex®, Ácido zoledrónico, Zolanza, Zometa® o combinaciones de cualquiera de los anteriores.

[0218] En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado se puede administrar junto con una biguanida seleccionada de metformina, fenformina o buformina, a un paciente en necesidad del mismo. En determinadas realizaciones, el paciente al que se le administra una combinación de un compuesto proporcionado y una biguanida padece cáncer, obesidad, enfermedad hepática, diabetes o dos o más de los anteriores.

[0219] En ciertas realizaciones, una combinación de 2 o más agentes terapéuticos puede administrarse junto con un compuesto proporcionado. En determinadas realizaciones, se puede administrar una combinación de 3 o más agentes terapéuticos con un compuesto proporcionado.

[0220] Otros ejemplos de agentes con los que también se pueden combinar inhibidores de esta invención incluyen, sin limitación: vitaminas y suplementos nutricionales, vacunas contra el cáncer, los tratamientos para neutropenia (por ejemplo, G-CSF, filgrastim, lenograstim), tratamientos para la trombocitopenia (por ejemplo, transfusión de sangre, eritropoyetina), inhibidores de la PI3 quinasa (PI3K), inhibidores de MEK, 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 del receptor 5-HT3, antagonistas de la dopamina, antagonistas del receptor NK1, antagonistas del receptor 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 el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM), tales como interferón beta (por ejemplo, Avonex® y Rebif®), Copaxone® y mitoxantrona; tratamientos para el asma como albuterol y Singular®; 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 de mofetilo, interferones, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina y sulfasalazina; factores neurotróficos tales como inhibidores de acetilcolinesterasa, inhibidores de MAO, interferones, anticonvulsivos, bloqueadores de canales iónicos, riluzol y agentes antiparkinsonianos; agentes para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como betabloqueantes, inhibidores de la ECA, diuréticos, nitratos, bloqueadores de los canales de calcio y estatinas, fibratos, inhibidores de la absorción de colesterol, secuestrantes de ácidos biliares y niacina; agentes para tratar enfermedades del hígado tales como corticosteroides, colestiramina, interferones y agentes antivirales; agentes para el tratamiento de trastornos de la sangre tales como corticosteroides, agentes antileucémicos y factores de crecimiento; agentes para el tratamiento de trastornos de inmunodeficiencia tales como gammaglobulina; y agentes antidiabéticos como

biguanidas (metformina, fenformina, buformina), tiazolidinadionas (rosiglitazona, pioglitazona, troglitazona), sulfonilureas (tolbutamida, acetohexamida, tolazamida, clorpropamida, glipizida, nagliburida, glicinidazida), inhibidores de la 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 insulina y pramlintida y análogos de insulina.

[0221] En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con agentes antisentido, un anticuerpo monoclonal o policlonal o un terapéutico ARNip.

[0222] Esos agentes adicionales pueden administrarse por separado de un compuesto o composición proporcionada de los mismos, como parte de un régimen de dosificación múltiple. Alternativamente, esos agentes pueden ser parte de una única forma de dosificación, mezclados junto con un compuesto proporcionado en una única composición. Si se administra como parte de un régimen de dosificación múltiple, los dos agentes activos pueden administrarse simultáneamente, secuencialmente o dentro de un período de tiempo entre sí, normalmente dentro de cinco horas entre sí.

[0223] Como se usa en este documento, el término "combinación", "combinado", y términos relacionados se refiere a la administración simultánea o administración secuencial de agentes terapéuticos de acuerdo con esta invención. Por ejemplo, un compuesto proporcionado puede administrarse con otro agente terapéutico de forma simultánea o secuencial en formas de dosificación unitarias separadas o juntas en una forma de dosificación unitaria única. Por consiguiente, la presente invención proporciona una forma de dosificación de una sola unidad que comprende un compuesto proporcionado, un agente terapéutico adicional, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, adyuvante, o vehículo.

[0224] La cantidad de ambos, un compuesto proporcionado y el agente terapéutico adicional (en aquellas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional como se describe anteriormente) que se puede combinar con los materiales portadores para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y el modo particular de administración. Preferiblemente, las composiciones de esta invención deben formularse de manera que se pueda administrar una dosis de entre 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal/día de un compuesto proporcionado.

[0225] En aquellas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional, ese agente terapéutico adicional y un compuesto proporcionado pueden actuar sinérgicamente. Por lo tanto, la cantidad de agente terapéutico adicional en tales composiciones será menor que la requerida en una monoterapia que utilice solo ese 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.

[0226] La cantidad de agente terapéutico adicional presente en una composición que comprende un compuesto proporcionado será no más que la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende ese agente terapéutico como el único agente activo. Preferiblemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en una composición proporcionada variará de aproximadamente 50% a 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como el único agente terapéuticamente activo.

Usos agrícolas

[0227] La invención se refiere además a una composición agrícola que comprende al menos un compuesto proporcionado como se define anteriormente o una sal agrícolamente aceptable del mismo y un vehículo líquido o sólido. Los vehículos adecuados, así como los auxiliares y otros principios activos que también pueden estar contenidos en la composición de la invención se definen a continuación.

[0228] "Sales agrícolamente aceptables" adecuadas incluyen pero no se limitan a las sales de aquellos cationes o las sales de adición de ácido de aquellos ácidos cuyos cationes y aniones, respectivamente, no tienen ningún efecto adverso sobre la acción fungicida de un compuesto proporcionado. Así, cationes adecuados son en particular 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, así como el ion amonio que, si se desea, puede llevar de uno a cuatro sustituyentes C₁-C₄ alquilo y/o un sustituyente fenilo o bencilo, preferiblemente diisopropilamonio, tetrametilamonio, tetrabutylamonio, trimetilbencilamonio. Sales agrícolamente aceptables adicionales incluyen iones fosfonio, iones sulfonio, preferiblemente iones tri(C₁-C₄ alquilo)sulfonio y sulfoxonio, preferiblemente tri(C₁-C₄ alquilo)sulfoxonio. Los aniones de sales de adición de ácido útiles son principalmente cloruro, bromuro, fluoruro, hidrogenosulfato, sulfato, dihidrogenofosfato, hidrogenofosfato, fosfato, nitrato, bicarbonato, carbonato, hexafluorosilicato, hexafluorofosfato, benzoato y también los aniones de los ácidos C₁-C₄ alcanóicos. preferiblemente formiato, acetato, propionato y butirato. Estas sales de adición de ácido agrícolamente aceptables se pueden formar haciendo reaccionar un compuesto proporcionado que lleva un grupo ionizable básico con un ácido del anión correspondiente, preferiblemente ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido nítrico.

[0229] Un compuesto o composición proporcionada del mismo es adecuado como fungicidas. Se distinguen por una eficacia sobresaliente contra un amplio espectro de hongos fitopatógenos, incluidos los hongos del suelo, que se derivan especialmente de las clases de Plasmodioforomicetos, Peronosporomicetos (sin. Oomicetos), Quiridiomicetos, Zigomicetos, Ascomicetos, Basidiomicetos y Deuteromicetos (sin. Hongos imperfectos). Algunos son sistémicamente efectivos y se pueden utilizar en la protección de cultivos como fungicidas foliares, fungicidas para desinfección de semillas y fungicidas de suelo. Además, son adecuados para combatir hongos nocivos que, entre otros, se encuentran en la madera o en las raíces de las plantas.

[0230] En algunas realizaciones, un compuesto o composición proporcionada del mismo es particularmente importante en el control de hongos fitopatógenos en diversas plantas cultivadas, tales como cereales, por ejemplo trigo, centeno, cebada, triticale, avena o arroz; remolacha, por ejemplo, remolacha azucarera o remolacha forrajera; frutas, tales como pepitas, frutas de hueso o frutos rojos, por ejemplo, manzanas, peras, ciruelas, melocotones, almendras, cerezas, fresas, frambuesas, moras o grosellas; plantas leguminosas, como lentejas, guisantes, alfalfa o soja; plantas oleaginosas, tales como colza, mostaza, aceitunas, girasoles, coco, semillas de cacao, plantas de ricino, palma aceitera, nueces molidas o soja; cucurbitáceas, como calabazas, pepinos o melones; plantas de fibras, como algodón, lino, cáñamo o yute; frutas cítricas, como naranjas, limones, pomelos o mandarinas; verduras, como espinacas, lechugas, espárragos, coles, zanahorias, cebollas, tomates, patatas, cucurbitáceas o pimentón; plantas lauráceas, como aguacates, canela o alcanfor; plantas energéticas y de materias primas, como maíz, soja, colza, caña de azúcar o palma aceitera; maíz; tabaco; nueces; café; té; plátanos; vides (vides para uvas de mesa y zumo de uva); lúpulo; hierba; plantas de caucho natural o plantas ornamentales y forestales, tales como flores, arbustos, árboles de hoja ancha o siemprevivas, p. ej. coníferas; y sobre el material de propagación de la planta, como semillas, y el material de cultivo de estas plantas.

[0231] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o composiciones del mismo se usa para controlar una multitud de hongos en cultivos de campo, tales como patatas, remolacha azucarera, tabaco, trigo, centeno, cebada, avena, arroz, maíz, algodón, soja, colza, legumbres, girasoles, café o caña de azúcar; frutas; vides; ornamentales; o verduras, como pepinos, tomates, frijoles o calabazas.

[0232] El término "material de propagación vegetal" debe entenderse para denotar todas las partes generativas de la planta, como semillas y material vegetal vegetativo, como esquejes y tubérculos (por ejemplo, patatas), que se pueden utilizar para la multiplicación de la planta. Esto incluye semillas, raíces, frutos, tubérculos, bulbos, rizomas, brotes y otras partes de las plantas, incluidas las plántulas y las plantas jóvenes, que se trasplantarán después de la germinación o después de emerger del suelo. Estas plantas jóvenes también pueden protegerse antes del trasplante mediante un tratamiento total o parcial por inmersión o vertido.

[0233] En algunas realizaciones, el tratamiento de materiales de propagación vegetal con un compuesto o composiciones proporcionadas del mismo se usa para el control de una multitud de hongos en cereales, tales como trigo, centeno, cebada y avena; arroz, maíz, algodón y soja.

[0234] El término "plantas cultivadas" debe entenderse que incluye plantas que han sido modificadas por mejoramiento, mutagénesis o ingeniería genética, incluyendo pero sin limitarse a productos biotecnológicos agrícolas en el mercado o en desarrollo. Las plantas modificadas genéticamente son plantas cuyo material genético ha sido modificado de tal modo mediante el uso de técnicas de ADN recombinante que, en circunstancias naturales, no se pueden obtener fácilmente mediante cruzamiento, mutaciones o recombinación natural. Normalmente, se han integrado uno o más genes en el material genético de una planta modificada genéticamente para mejorar determinadas propiedades de la planta. Dichas modificaciones genéticas también incluyen, pero no se limitan a modificación postraducciona dirigida de proteína(s), oligo o polipéptidos, por ejemplo, mediante glicosilación o adiciones de polímeros tales como restos prenilados, acetilados o farnesilados o restos PEG.

[0235] Las plantas que se han modificado mediante reproducción, mutagénesis o ingeniería genética, por ejemplo, se han vuelto tolerantes a las aplicaciones de clases específicas de herbicidas, tales como inhibidores de la hidroxifenilpiruvato dioxigenasa (HPPD); inhibidores de acetolactato sintasa (ALS), tales como sulfonilureas (ver, por ejemplo, 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 (ver, por ejemplo, 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 la enolpiruvilshikimato-3-fosfato sintasa (EPSPS), tales como glifosato (véase, por ejemplo, el documento WO 92/00377); inhibidores de glutamina sintetasa (GS), tales como glufosinato (ver, por ejemplo, EP-A 242 236, EP-A 242 246) o herbicidas de oxinilo (ver, por ejemplo, US 5.559.024) como resultado de métodos convencionales de reproducción o ingeniería genética. Varias plantas cultivadas se han vuelto tolerantes a herbicidas mediante métodos convencionales de reproducción (mutagénesis), por ejemplo, colza de verano Clearfield® (Canola, BASF SE, Alemania) que es tolerante a imidazolinonas, por ejemplo imazamox. Se han utilizado métodos de ingeniería genética para hacer que las plantas cultivadas, como la soja, el algodón, el maíz, la remolacha y la colza, sean tolerantes a herbicidas como el glifosato y el glufosinato, algunos de los cuales están disponibles comercialmente con los nombres comerciales RoundupReady® (tolerantes al glifosato, Monsanto, EE. UU.) y LibertyLink® (tolerante al glufosinato, Bayer CropScience, Alemania).

[0236] Por otra parte, también se refiere a plantas que, por el uso de técnicas de ADN recombinante, son capaces de sintetizar una o más proteínas de insecticidas, especialmente aquellas conocidas del género *Bacillus* bacteriana, especialmente a partir de *Bacillus thuringiensis*, tales como δ -endotoxinas, por ejemplo, CryIA (b), CryIA (c), CryIF, CryIF (a2), CryIIA (b), CryIIIA, CryIIIB (bi) o CryIc; proteínas insecticidas vegetativas (VIP), por ejemplo, VIP1, VIP2, VIP3 o VIP3A; proteínas insecticidas de bacterias que colonizan nematodos, p. ej. *Photorhabdus* spp. o *Xenorhabdus* spp.; toxinas producidas por animales, tales como toxinas de escorpión, toxinas de arácnidos, toxinas de avispas u otras neurotoxinas específicas de insectos; toxinas producidas por hongos, tales como toxinas de *Streptomyces*, lectinas de plantas, tales como lectinas de guisante o cebada; aglutininas; inhibidores de proteinasas, tales como inhibidores de tripsina, inhibidores de serina proteasa, patatina, cistatina o inhibidores del dolor; proteínas inactivadoras de ribosomas (RIP), tales como ricina, maíz-RIP, abrina, luffin, saporina o briodina; enzimas del metabolismo de esteroides, tales como 3-hidroxiesteroide oxidasa, ecdiesteroide-IDP-glicosil-transferasa, oxidasas de colesterol, inhibidores de ecdisona o HMG-CoA-reductasa; bloqueadores de los canales iónicos, como bloqueadores de los canales de sodio o calcio; esterasa de hormona juvenil; receptores de hormonas diuréticas (receptores de helicoquinina); estilbena sintasa, bibencil sintasa, quitinasas o glucanases. En el contexto de la presente invención, estas proteínas o toxinas insecticidas deben entenderse expresamente también como pre-toxinas, proteínas híbridas, proteínas truncadas o modificadas de otro modo. Las proteínas híbridas se caracterizan por una nueva combinación de dominios proteicos (véase, por ejemplo, WO 02/015701). Otros ejemplos de dichas toxinas o plantas modificadas genéticamente capaces de sintetizar dichas toxinas se describen, por ejemplo, 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 tales plantas modificadas genéticamente son generalmente conocidos por el experto en la técnica y se describen, por ejemplo, en las publicaciones mencionadas anteriormente. Estas proteínas insecticidas contenidas en las plantas modificadas genéticamente imparten a las plantas productoras de estas proteínas tolerancia a plagas nocivas de todos los grupos taxonómicos de artrópodos, especialmente a los escarabajos (coleópteros), insectos de dos alas (dípteros), polillas (lepidópteros) y nematodos. (Nematoda). Las plantas genéticamente modificadas capaces de sintetizar una o más proteínas insecticidas se describen, por ejemplo, en las publicaciones mencionadas anteriormente, y algunas de ellas están disponibles comercialmente, como YieldGard® (cultivares de maíz que producen la toxina CryiAb), YieldGard® Plus (cultivares de maíz que producen Cry1 Toxinas Ab y Cry3Bb1), Starlink® (cultivares de maíz que producen la toxina Cry9c), Herculex® RW (cultivares de maíz que producen Cry34Ab1, Cry35Ab1 y la enzima fosfotricina-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 patata que producen la toxina Cry3A); Bt-Xtra®, NatureGard®, KnockOut®, BiteGard®, Protecta®, Bt 1 1 (por ejemplo, Agrisure® CB) y Bt176 de Syngenta Seeds SAS, Francia, (cultivares de maíz que producen la toxina CryiAb y enzima PAT), MIR604 de Syngenta Seeds SAS, Francia (cultivares de maíz que producen una versión modificada de la toxina Cry3A, cf WO 03/018810), MON 863 de Monsanto Europe SA, Bélgica (cultivares de maíz que producen la toxina Cry3Bb1), IPC 531 de Monsanto Europe SA, 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).

[0237] Por otra parte, se refiere también a plantas que, por el uso de técnicas de ADN recombinante, son capaces de sintetizar una o más proteínas para aumentar la resistencia o tolerancia de las plantas a los patógenos bacterianos, virales o fúngicos. Ejemplos de tales proteínas son las denominadas "proteínas relacionadas con la patogénesis" (proteínas PR, véase, por ejemplo, EP-A 392225), genes de resistencia a enfermedades de las plantas (por ejemplo, cultivares de patata, que expresan genes de resistencia que actúan contra *Phytophthora infestans* derivados de la patata silvestre mexicana *Solanum bulbocastanum*) o T4-lisozima (por ejemplo, cultivares de patata capaces de sintetizar estas proteínas con mayor resistencia contra bacterias como *Erwinia amylovora*). Los métodos para producir tales plantas modificadas genéticamente son generalmente conocidos por el experto en la técnica y se describen, por ejemplo, en las publicaciones mencionadas anteriormente.

[0238] Por otra parte, también se refiere a plantas que, por el uso de técnicas de ADN recombinante, son capaces de sintetizar una o más proteínas para aumentar la productividad (por ejemplo, la producción de biomasa, rendimiento de grano, contenido de almidón, contenido de aceite o contenido de proteínas), la tolerancia a la sequía, la salinidad u otros factores ambientales que limitan el crecimiento o la tolerancia a plagas y patógenos fúngicos, bacterianos o virales de esas plantas.

[0239] Por otra parte, también se refiere a plantas que, por el uso de técnicas de ADN recombinante, contienen una modificación de cantidad de sustancias de contenido o nuevas sustancias de contenido, específicamente para mejorar la nutrición humana o animal, por ejemplo cultivos de aceite que producen ácidos grasos omega-3 de cadena larga que promueven la salud o ácidos grasos omega-9 insaturados (por ejemplo, colza Nexera®, DOW Agro Sciences, Canadá).

[0240] Por otra parte, también se refiere a plantas que, por el uso de técnicas de ADN recombinante, contienen una modificación de cantidad de sustancias de contenido o nuevas sustancias de contenido, específicamente para mejorar la producción de materias primas, por ejemplo patatas que producen mayores cantidades de amilopectina (por ejemplo, patata Amflora®, BASF SE, Alemania).

[0241] Un compuesto proporcionado y composiciones del mismo es particularmente adecuado para el control de las enfermedades de plantas siguientes.

- 5 **[0242]** *Albugo* spp. (roya blanca) en ornamentales, hortalizas (por ejemplo, *A. Candida*) y girasoles (por ejemplo, *A. tragopogonis*); *Alternaria* spp. (mancha foliar por Alternaria) en hortalizas, colza (*A. brassicola* o *brassicae*), remolacha azucarera (*A. tenuis*), frutas, arroz, soja, patatas (por ejemplo, *A. solani* o *A. alternata*), tomates (por ejemplo, *A. solani* o *A. alternata*) y trigo; *Aphanomyces* spp. en remolacha azucarera y verduras; *Ascochyta* spp. en cereales y hortalizas, por ejemplo *A. tritici* (antracnosis) en trigo y *A. hordei* en cebada; *Bipolaris* y *Drechslera* spp. (teleomorfo: *Cochliobolus* spp.), por ejemplo, tizón de la hoja del sur (*D. maydis*) o tizón de la hoja del norte (*β. zeicola*) en el maíz, por ejemplo, mancha (*β. sorokiniana*) en cereales y por ejemplo, *B. oryzae* en arroz y césped; *Blumeria* (antes *Erysiphe*) *graminis* (mildíu polvoriento) en cereales (por ejemplo, trigo o cebada); *Botrytis cinerea* (teleomorfo: *Botryotinia fuckeliana*: moho gris) en frutas y bayas (p. ej. fresas), verduras (p. ej. lechuga, zanahorias, apio y coles), colza, flores, vides, plantas forestales y trigo; *Bremia lactucae* (mildíu veloso) en lechuga; *Ceratocystis* (sin. *Ophiostoma*) spp. (descomposición o marchitamiento) en los árboles y árboles de hoja perenne de hoja ancha-amplio, por ejemplo *C. ulmi* (enfermedad del olmo holandés) en olmos; *Cercospora* spp. (manchas en hojas *Cercospora*) en maíz (por ejemplo, mancha en hojas gris: *C. zeaemaydis*), arroz, remolacha (por ejemplo *C. beticola*), caña de azúcar, hortalizas, café, soja (por ejemplo, *C. sojina* o *C. Kikuchii*) y arroz; *Cladosporium* spp. en tomates (por ejemplo, *C. fulvum*: moho de las hojas) y cereales, por ejemplo, *C. herbarum* (espiga negra) en trigo; *Claviceps purpurea* (cornezuelo de centeno) en cereales; *Cochliobolus* (anamorfo: *Helminthosporium* of *Bipolaris*) spp. (manchas de hoja) en maíz (*C. carbonum*), cereales (por ejemplo *C. sativus*, anamorfo: *B. sorokiniana*) y arroz (por ejemplo, *C. miyabeanus*, anamorfo: *H. oryzae*); *Colletotrichum* (teleomorfo: *Glomerella*) spp. (antracnosis) en el algodón (por ejemplo, *C. gossypii*), maíz (por ejemplo *C. graminicola*: descomposición en tallos de antracnosis), frutas blandas, patatas (por ejemplo *C. coccodes*: punto negro), judías (por ejemplo *C. lindemuthianum*) y la soja (por ejemplo, *C. truncatum* o *C. gloeosporioides*); *Corticium* spp., p. ej. *C. sasakii* (vaina de la plaga) en el arroz; *Corynespora cassiicola* (manchas foliares) en soja y plantas ornamentales; *Spp. Cicloconium*, Por ejemplo *C. oleaginum* en olivos; *Cylindrocarpon* spp. (por ejemplo, chancro de árboles frutales o declive de vid joven, teleomorfo: *Nectria* o *Neonectria* spp.) en árboles frutales, vides (por ejemplo, *C. liriiodendri*, teleomorfo: *Neonectria liriiodendri*. Enfermedad del pie negro) y ornamentales; *Dematophora* (teleomorfo: *Rosellinia*) necatrix (pudrición de raíz y tallo) en soja; *Diaporthe* spp., p. ej. *D. phaseolorum* (amortiguación) en semillas de soja; *Drechslera* (sin. *Helminthosporium*, teleomorfo: *Pyrenophora*) spp. en maíz, cereales, como cebada (por ejemplo, *D. teres*, mancha neta) y trigo (por ejemplo, *D. tritici-repentis*: mancha tostada), arroz y césped; Esca (muerte regresiva, apoplejía) en las vides, causada por *Formitiporia* (sin. *Phellinus*) *punctata*, *F. mediterranea*, *Phaeoemoniella chlamydospora* (*Phaeoacremonium chlamydosporum* anterior), *Phaeoacremonium aleophilum* y/o *Botryosphaeria obtusa*; *Elsinoe* spp. en frutos de pepita (*E. pyri*), frutos rojos (*E. veneta*: antracnosis) y vides (*E. ampelina*: antracnosis); *Entyloma oryzae* (carbón vegetal) en arroz; *Epicoccum* spp. (moho negro) en trigo; *Erysiphe* spp. (mildíu polvoriento) en remolacha azucarera (*E. betae*), hortalizas (por ejemplo, *E. pisi*), tales como cucurbitáceas (por ejemplo, *E. cichoracearum*), coles, colza (por ejemplo, *E. cruciferarum*); *Eutypa lata* (*Eutypa* cancro o muerte regresiva, anamorfo: *Cytosporina lata*, sin. *Libertella blepharis*) en árboles frutales, vides y maderas ornamentales; *Exserohilum* (sin. *Helminthosporium*) spp. en maíz (por ejemplo, *E. turcicum*); *Fusarium* (teleomorfo: *Gibberella*) spp. (marchitamiento, pudrición de raíz o tallo) en varias plantas, tales como *F. graminearum* o *F. culmorum* (pudrición de la raíz, sarna o tizón de la cabeza) en cereales (por ejemplo, trigo o cebada), *F. oxysporum* en tomates, *F. solani* en soja y *F. verticillioides* en maíz; *Gaeumannomyces graminis* en cereales (por ejemplo, trigo o cebada) y maíz; *Gibberella* spp. en cereales (por ejemplo, *G. zeae*) y arroz (por ejemplo, *G. fujikuroi*: enfermedad de Bakanae); *Glomerella cingulata* en vides, frutas de pepita y otras plantas y *G. gossypii* sobre algodón; complejo colorante de granos en arroz; *Guignardia bidwellii* (podredumbre negra) en vides; *Gymnosporangium* spp. en plantas rosáceas y enebros, p. ej. *G. sabinae* (óxido) en las peras; *Helminthosporium* spp. (sin. *Drechslera*, teleomorfo: *Cochliobolus*) en maíz, cereales y arroz; *Hemileia* spp., p. ej. *H. vastatrix* (roya del café) en el café; *Isariopsis clavispora* (sin. *Cladosporium vitis*) en vides; *Macrophomina phaseolina* (syn. *Phaseoli*) (pudrición de raíces y tallos) en soja y algodón; *Microdochium* (sin. *Fusarium*) *nivale* (moho rosado de la nieve) en cereales (por ejemplo, trigo o cebada); *Microsphaera diffusa* (mildíu polvoriento) en la soja; *Monilinia* spp., Por ejemplo, *M. laxa*, *M. fructicola* y *M. fructigena* (tizón de las flores y de las ramitas, pudrición parda) en frutos de hueso y otras plantas rosáceas; *Mycosphaerella* spp. en cereales, plátanos, frutos rojos y nueces molidas, como por ejemplo *M. graminicola* (anamorfo: *Septoria tritici*, *Septoria mancha*) en trigo o *M. fijiensis* (enfermedad de Sigatoka negra) en plátanos; *Peronospora* spp. (mildíu veloso) en repollo (por ejemplo, *P. brassicae*), colza (por ejemplo, *P. parasitica*), cebollas (por ejemplo, *P. destructor*), tabaco (*P. tabacina*) y soja (por ejemplo, *P. manshurica*); *Phakopsora pachyrhizi* y *P. meibomia* (roya de la soja) en semillas de soja; *Phialophora* spp. por ejemplo, en vides (por ejemplo, *P. tracheiphila* y *P. tetraspora*) y soja (por ejemplo, *P. gregata*: pudrición del tallo); *Phoma lingam* (pudrición de raíz y tallo) en colza y repollo y *P. betae* (pudrición de raíz, mancha foliar y humectación) en remolacha azucarera; *Phomopsis* spp. en girasoles, vides (p. ej. *P. viticola*: mancha foliar y en lata) y soja (p. ej. pudrición del tallo: *P. phaseoli*, teleomorfo: *Diaporthe phaseolorum*); *Physoderma maydis* (manchas marrones) en maíz; *Phytophthora* spp. (marchitez, raíz, hoja, fruto y raíz del tallo) en diversas plantas, como pimentón y cucurbitáceas (p. ej., *P. capsici*), soja (p. ej., *P. megasperma*, sin. *P. sojiae*), patatas y tomates (p. ej., *P. infestans*): tizón tardío) y árboles de hoja ancha (p. ej. *P. ramorum*: muerte súbita del roble); *Plasmidiophora brassicae* (raíz de club) en repollo, colza, rábano y otras plantas; *Plasmopara* spp., Por ejemplo, *P. viticola* (mildíu veloso de la vid) en vides y girasoles *P. halstedii*; *Podosphaera* spp. (mildíu polvoriento) en plantas rosáceas, lúpulo, pepita y frutos rojos, por ejemplo *P. leucotricha* en manzanas; *Polymyxa* spp., Por ejemplo, en cereales, como cebada y trigo (*P. graminis*) y remolacha azucarera (*P. betae*) y, por tanto, enfermedades virales transmitidas; *Pseudocercospora*

herpotrichoides (mancha ocular, teleomorfo: *Tapesia yallundae*) en cereales, por ejemplo, trigo o cebada; *Pseudoperonospora* (mildíu vellosa) en varias plantas, por ejemplo *P. cubensis* en cucurbitáceas o *P. humili* en lúpulo; *Pseudopezizica tracheiphila* (enfermedad del fuego rojo o, rotbrenner, anamorfo: *Phialophora*) en vides; *Puccinia* spp. (royas) en varias plantas, por ejemplo, *P. triticina* (roya marrón o de las hojas), *P. Striiformis* (roya rayada o amarilla), *P. hordei* (roya enana), *P. graminis* (tallo o roya negra) o *P. recondita* (roya marrón o de la hoja) en cereales, como p. ej. trigo, cebada o centeno, y espárragos (p. ej. *P. asparagi*); *Pyrenophora* (anamorfo: *Drechslera*) *tritici-repentis* (mancha bronceada) en trigo o *P. feres* (mancha neta) en cebada; *Pyricularia* spp., por ejemplo, *P. oryzae* (teleomorfo: *Magnaporthe grisea*, tizón del arroz) en arroz y *P. grisea* en césped y cereales; *Pythium* spp. (amortiguación) en césped, arroz, maíz, trigo, algodón, colza, girasoles, soja, remolacha azucarera, hortalizas y varias otras plantas (por ejemplo, *P. ultimum* o *P. aphanidermatum*); *Ramularia* spp., por ejemplo, *R. collo-cygni* (manchas foliares de Ramularia, manchas foliares fisiológicas) en la cebada y *R. beticola* en la remolacha azucarera; *Rhizoctonia* spp. en algodón, arroz, patatas, césped, maíz, colza, patatas, remolacha azucarera, verduras y otras plantas, por ejemplo, *R. solani* (pudrición de raíces y tallos) en soja, *R. solani* (tizón de la vaina) en arroz o *R. cerealis* (tizón primaveral por Rhizoctonia) en trigo o cebada; *Rhizopus stolonifer* (moho negro, podredumbre blanda) en fresas, zanahorias, repollo, vides y tomates; *Rhynchosporium secalis* (escaldado) en cebada, centeno y triticale; *Sarocladium oryzae* y *S. attenuatum* (pudrición de la vaina) en arroz; *Sclerotinia* spp. (pudrición del tallo o moho blanco) en hortalizas y cultivos de campo, como colza, girasoles (por ejemplo, *S. sclerotiorum*) y soja (por ejemplo, *S. rolfsii* o *S. sclerotiorum*); *Septoria* spp. en diversas plantas, por ejemplo, *S. glycines* (mancha marrón) en la soja, *S. tritici* (Septoria blotch) en trigo y *S. (sin. Stagonospora) nodorum* (mancha de Stagonospora) en cereales; *Uncinula* (sin. *Erysiphe*) *necator* (mildíu polvoriento, anamorfo: *Oidium tuckeri*) en vides; *Setosphaeria* spp. (tizón de las hojas) en maíz (por ejemplo, *S. turcicum*, sin. *Helminthosporium turcicum*) y césped; *Sphacelotheca* spp. (carbón) en maíz, (por ejemplo, *S. miliaria*: carbón vegetal), sorgo y caña de azúcar; *Sphaerotheca fuliginea* (mildíu polvoriento) en cucurbitáceas; *Spongospora subterranea* (sarna polvoriento) en las patatas y, por tanto, transmitió enfermedades virales; *Stagonospora* spp. en cereales, por ejemplo, *S. nodorum* (mancha de Stagonospora, teleomorfo: *Leptosphaeria* [sin. *Phaeosphaeria*] *nodorum*) en trigo; *Synchytrium endobioticum* en patatas (enfermedad de la verruga de la patata); *Taphrina* spp., por ejemplo, *T. deformans* (enfermedad del enrollamiento de las hojas) en melocotones y *T. pruni* (bolsa de ciruela) en ciruelas; *Thielaviopsis* spp. (pudrición de la raíz negra) en tabaco, frutas de pepita, verduras, soja y algodón, por ejemplo, *T. basicola* (sin. *Chalara elegans*); *Tilletia* spp. (tizón común o tizón apestoso) en cereales, tales como, por ejemplo, *T. tritici* (sin. *T. caries*, tizón del trigo) y *T. controversa* (tizón enano) en el trigo; *Typhula incarnata* (moho gris de la nieve) en cebada o trigo; *Urocystis* spp., por ejemplo, *U. occulta* (carbonilla del tallo) en el centeno; *Uromyces* spp. (roya) en verduras, como frijoles (por ejemplo, *U. appendiculatus*, sin. *U. phaseoli*) y remolacha (por ejemplo, *U. betae*); *Ustilago* spp. (carbón suelto) en cereales (por ejemplo, *U. nuda* y *U. avenae*), maíz (por ejemplo, *U. maydis*: carbón de maíz) y caña de azúcar; *Venturia* spp. (sarna) en manzanas (por ejemplo, *V. inaequalis*) y peras; y *Verticillium* spp. (marchitez) en diversas plantas, como frutas y ornamentales, vides, frutos rojos, hortalizas y cultivos de campo, p. ej. *V. dahliae* en fresas, colza, patatas y tomates.

[0243] Un compuesto proporcionado o composiciones del mismo también es adecuado para controlar hongos nocivos en la protección de productos o cosecha almacenados y en la protección de materiales. Se entiende por "protección de materiales" la protección de materiales técnicos y no vivos, tales como adhesivos, colas, madera, papel y cartón, textiles, cuero, dispersiones de pintura, plásticos, lubricantes para colling, fibras o tejidos, contra la infestación y destrucción por microorganismos nocivos, como hongos y bacterias. En cuanto a la protección de la madera y otros materiales, se presta especial atención a los siguientes hongos nocivos: Ascomycetos como *Ophiostoma* spp., *Ceratocystis* spp., *Aureobasidium pullulans*, *Sclerophoma* spp., *Chaetomium* spp., *Humicola* spp., *Petriella* spp., *Trichurus* spp.; Basidiomycetos tales como *Coniophora* spp., *Coriolus* spp., *Gloeophyllum* spp., *Lentinus* spp., *Pleurotus* spp., *Poria* spp., *Serpula* spp. y *Tyromyces* spp., Deuteromycetos tales como *Aspergillus* spp., *Cladosporium* spp., *Penicillium* spp., *Trichormia* spp., *Altemaria* spp., *Paecilomyces* spp. y cigomicetos como *Mucor* spp., y además en la protección de productos almacenados y cosecha son dignos de mención los siguientes hongos de levadura: *Candida* spp. y *Saccharomyces cerevisiae*.

[0244] Se puede usar un compuesto proporcionado o composiciones del mismo para mejorar la salud de una planta. La invención también se refiere a un método para mejorar la sanidad vegetal mediante el tratamiento de una planta, su material de propagación y/o el lugar donde la planta está creciendo o va a crecer con una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado o composición del mismo.

[0245] El término "sanidad vegetal" debe entenderse que denota una condición de la planta y/o sus productos que está determinada por varios indicadores solos o en combinación entre sí, como el rendimiento (por ejemplo, aumento de biomasa y/o aumento de contenido de ingredientes valiosos), vigor de la planta (por ejemplo, crecimiento vegetal mejorado y/o hojas más verdes ("efecto reverdecimiento")), calidad (por ejemplo, contenido o composición mejorados de ciertos ingredientes) y tolerancia al estrés abiótico y/o biótico. Los indicadores identificados anteriormente para el estado de salud de una planta pueden ser interdependientes o pueden resultar unos de otros.

[0246] Un compuesto proporcionado puede estar presente en diferentes modificaciones cristalinas cuya actividad biológica puede diferir. Son también materia objeto de la presente invención.

[0247] Un compuesto proporcionado se emplea como tal o en forma de una composición mediante el tratamiento de los hongos o las plantas, materiales de propagación de plantas, tales como semillas, suelo, superficies, materiales o

habitaciones a ser protegidas de ataque de los hongos con una cantidad fungicidamente eficaz de las sustancias activas. La aplicación se puede realizar tanto antes como después de la infección de las plantas, materiales de propagación de plantas, como semillas, suelo, superficies, materiales o habitaciones por los hongos.

5 **[0248]** Materiales de propagación de plantas pueden tratarse con un compuesto proporcionado o composición del mismo que comprende al menos un compuesto proporcionado profilácticamente en o antes de plantar o trasplantar.

[0249] La invención también se refiere a composiciones agroquímicas que comprenden un disolvente o portador sólido y al menos un compuesto proporcionado en y para el uso para controlar hongos nocivos.

10 **[0250]** Una composición agroquímica comprende una cantidad fungicidamente eficaz de un compuesto proporcionado. El término "cantidad eficaz" indica una cantidad de un compuesto proporcionado o composición del mismo, que es suficiente para controlar hongos dañinos en plantas cultivadas o en la protección de materiales y que no da como resultado un daño sustancial a las plantas tratadas. Dicha cantidad puede variar en un amplio rango y depende de
15 varios factores, tales como la especie de hongos a controlar, la planta o material cultivado tratado, las condiciones climáticas y el compuesto específico utilizado.

[0251] Un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede convertir en tipos habituales de composiciones agroquímicas, por ejemplo soluciones, emulsiones, suspensiones, polvos, pastas y
20 granulados. El tipo de composición depende del propósito particular pretendido; en cada caso, debe garantizar una distribución fina y uniforme del compuesto proporcionado.

[0252] Ejemplos de tipos de composición son suspensiones (SC, OD, FS), concentrados emulsionables (EC), emulsiones (EW, EO, ES), pastas, pastillas, polvos humectables o polvos (WP, SP, SS, WS, DP, DS) o granulados
25 (GR, FG, GG, MG), que pueden ser hidrosolubles o humectables, así como formulaciones en gel para el tratamiento de materiales de propagación de plantas como semillas (GF).

[0253] Por lo general se emplean diluidos los tipos de composición (por ejemplo SC, OD, FS, EC, WG, SG, WP, SP, SS, WS, GF). Los tipos de composición como DP, DS, GR, FG, GG y MG se suelen utilizar sin diluir.

30 **[0254]** Las composiciones se preparan de una manera conocida (cf. US 3.060.084, EP-A 707 445 (para concentrados líquidos), Browning: "Agglomeration", Chemical Engineering, 4 de diciembre de 1967, 147-48, Perry's Chemical Engineer's Handbook, 4a Ed., McGraw-Hill, Nueva York, 1963, págs. 8-57 y siguientes, 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:
35 Weed Control as a Science (J. Wiley & Sons, Nueva York, 1961), Hance et al.: Weed Control Handbook (8ª edición, Blackwell Scientific, Oxford, 1989) y Mollet, H. y Grubemann, a.: Formulation technology (Wiley VCH Verlag, Weinheim, 2001).

[0255] Las composiciones agroquímicas también pueden comprender auxiliares que son habituales en composiciones agroquímicas. Los auxiliares utilizados dependen de la forma de aplicación particular y la sustancia activa,
40 respectivamente.

[0256] Ejemplos de auxiliares adecuados son disolventes, vehículos sólidos, dispersantes o emulsionantes (como
45 otros solubilizantes, coloides protectores, tensioactivos y agentes de adherencia), espesantes orgánicos e inorgánicos, bactericidas, agentes anticongelantes, agentes antiespumantes, si son colorantes y resinas o aglutinantes apropiados (por ejemplo, para formulaciones de tratamiento de semillas). Los disolventes adecuados son agua, disolventes orgánicos como fracciones de aceite mineral de punto de ebullición medio a alto, como queroseno o gasóleo, además
50 aceites de alquitrán de hulla y aceites de origen vegetal o animal, hidrocarburos alifáticos, cíclicos y aromáticos, por ejemplo, tolueno, xileno, parafina, tetrahidronaftaleno, naftaleno alquilados o sus derivados, alcoholes como metanol, etanol, propanol, butanol y ciclohexanol, glicoles, cetonas como ciclohexanona y gammabutirolactona, dimetilamidas de ácidos grasos, ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos y disolventes fuertemente polares, por ejemplo, aminas como N-metilpirrolidona.

[0257] Los portadores sólidos son tierras minerales tales como silicatos, geles de sílice, talco, caolines, piedra caliza,
55 cal, tiza, bole, loess, arcilla, dolomita, tierra de diatomeas, sulfato de calcio, sulfato de magnesio, óxido de magnesio, materiales sintéticos molturados, fertilizantes, tales como, por ejemplo, sulfato de amonio, fosfato de amonio, nitrato de amonio, ureas y productos de origen vegetal, tales como harina de cereales, harina de corteza de árbol, harina de madera y harina de cáscara de nuez, polvos de celulosa y otros vehículos sólidos.

[0258] Los tensioactivos adecuados (adyuvantes, humectantes, adherentes, dispersantes o emulsionantes) son de
60 metal alcalino, metales alcalinotérreos y sales de amonio de ácidos sulfónicos aromáticos, tales como ácido ligninsulfónico (tipos Borresperse®, Borregard, Noruega) ácido fenolsulfónico, ácido naftalenosulfónico (tipos Morwet®, Akzo Nobel, EE. UU.), ácido dibutilnaftalenosulfónico (tipos Nekal®, BASF, Alemania) y ácidos grasos, alquilsulfonatos, alquil-arilsulfonatos, alquilsulfatos, lauriletersulfatos, sulfatos de alcoholes grasos y hexa- hepta- y
65 octadecanolatos, éteres de glicol de alcohol graso sulfatado, además condensados de naftaleno o de ácido naftalenosulfónico con fenol y formaldehído, polioxi-etileno octilfenil éter, isooctilfenol etoxilado, octilfenol, nonilfenol,

éteres de alquilfenil poliglicol, tributilfenil poliglicol éter, tristearil-fenil poliglicol éter, alcoholes de alquilaril poliéter, condensados de alcohol y alcohol graso/óxido de etileno, aceite de ricino etoxilado, éteres polioxi de etileno alquílico, polioxipropileno etoxilado, acetal de éter de poliglicol de alcohol laurílico, ésteres de sorbitol, licores y proteínas de desecho de lignina-sulfito, proteínas desnaturalizadas, polisacáridos (por ejemplo, metilcelulosa), almidones modificados hidrofóbicamente, alcoholes polivinílicos (tipos Mowiol®, Clariant, Suiza), (tipos Sokolan®, BASF, Alemania), polialcoxilatos, polivinilaminas (tipos Lupasol®, BASF, Alemania), polivinilpirrolidona y los copolímeros de las mismas.

[0259] Los ejemplos de espesantes (es decir, compuestos que imparten una fluidez modificada a las composiciones, es decir, alta viscosidad en condiciones estáticas y baja viscosidad durante la agitación) son 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.).

[0260] Los bactericidas se pueden añadir para la conservación y la estabilización de la composición. Ejemplos de bactericidas adecuados son los basados en diclorofeno y bencilalcohol hemi formal (Proxel® de ICI o Acticide® RS de Thor Chemie y Kathon® MK de Rohm & Haas) y derivados de isotiazolinona tales como alquilisotiazolinonas y benzisotiazolinonas (Acticide® MBS de Thor Chemie).

[0261] Los ejemplos de agentes anticongelantes adecuados son etilenglicol, propilenglicol, urea y glicerina.

[0262] Los ejemplos de agentes antiespumantes son emulsiones de silicona (tales como, por ejemplo, Silikon® SRE, Wacker, Alemania o Rhodorsil®, Rhodia, Francia), alcoholes de cadena larga, ácidos grasos, sales de ácidos grasos, compuestos fluoroorgánicos y mezclas de los mismos.

[0263] Los colorantes adecuados son pigmentos de baja solubilidad en agua y colorantes solubles en agua. Ejemplos a mencionar y las denominaciones rodamina B, C. I. pigmento rojo 112, solvente C. I. rojo 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 naranja 43, pigmento naranja 34, pigmento naranja 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.

[0264] Ejemplos de agentes de pegajosidad o aglutinantes son polivinilpirrolidonas, acetatos de polivinilo, alcoholes polivinílicos y éteres de celulosa (Tylose®, Shin-Etsu, Japón).

[0265] Los polvos, los materiales para esparcir y los polvos se pueden preparar mezclando o triturando concomitantemente un compuesto proporcionado y, si es apropiado, otras sustancias activas, con al menos un vehículo sólido.

[0266] Los gránulos, por ejemplo gránulos revestidos, gránulos impregnados y gránulos homogéneos, pueden prepararse uniendo las sustancias activas a vehículos sólidos. Ejemplos de vehículos sólidos son tierras minerales tales como geles de sílice, silicatos, talco, caolín, arcilla, piedra caliza, cal, creta, tronco, loess, arcilla, dolomita, tierra de diatomeas, sulfato de calcio, sulfato de magnesio, óxido de magnesio, materiales sintéticos molidos, fertilizantes, tales como, por ejemplo, sulfato de amonio, fosfato de amonio, nitrato de amonio, ureas y productos de origen vegetal, tales como harina de cereales, harina de corteza de árbol, harina de madera y de cáscara de nuez, polvos de celulosa y otros vehículos sólidos.

[0267] Los ejemplos de tipos de composición incluyen, pero no se limitan a: 1. Tipos de composición para dilución con agua, i) Concentrados solubles en agua (SL, LS): 10 partes en peso de un compuesto proporcionado se disuelven en 90 partes por peso de agua o en un disolvente soluble en agua. Como alternativa, se añaden agentes humectantes u otros auxiliares. El principio activo se disuelve al diluirlo con agua. De esta forma se obtiene una composición con un contenido del 10% en peso de sustancia activa. ii) Concentrados dispersables (DC): se disuelven 20 partes en peso de un compuesto proporcionado en 70 partes en peso de ciclohexanona con la adición de 10 partes en peso de un dispersante, por ejemplo polivinilpirrolidona. La dilución con agua produce una dispersión. El contenido de sustancia activa es del 20% en peso. iii) Concentrados emulsionables (EC): se disuelven 15 partes en peso de un compuesto proporcionado en 75 partes en peso de xileno con adición de dodecibencenosulfonato de calcio y etoxilato 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 del 15% en peso. iv) Emulsiones (EW, EO, ES): se disuelven 25 partes en peso de un compuesto proporcionado en 35 partes en peso de xileno con adición de dodecibencenosulfonato de calcio y etoxilato de aceite de ricino (en cada caso 5 partes en peso). Esta mezcla se introduce en 30 partes en peso de agua mediante una máquina emulsionante (Ultraturrax) y se convierte en una emulsión homogénea. La dilución con agua da una emulsión. La composición tiene un contenido de sustancia activa del 25% en peso. v) Suspensiones (SC, OD, FS): En un molino de bolas agitado, se trituran 20 partes en peso de un compuesto proporcionado con la adición de 10 partes en peso de dispersantes y agentes humectantes y 70 partes en peso de agua o un disolvente orgánico para dar una suspensión de sustancia activa fina. La dilución con agua produce una suspensión estable del principio activo. El contenido de sustancia activa en la composición es del 20% en peso. vi) Gránulos dispersables en agua y gránulos solubles en

agua (WG, SG) se muelen finamente 50 partes en peso de un compuesto proporcionado con la adición de 50 partes en peso de dispersantes y agentes humectantes y se preparan como gránulos dispersables o solubles en agua por medio de aparatos técnicos (p. ej. extrusión, torre de pulverización, lecho fluidizado). La dilución con agua produce una dispersión o solución estable del principio activo. La composición tiene un contenido de sustancia activa del 50% en peso. vii) Polvos dispersables en agua y polvos solubles en agua (WP, SP, SS, WS) se muelen 75 partes en peso de un compuesto proporcionado en un molino de rotor-estator con la adición de 25 partes en peso de dispersantes, agentes humectantes y gel de sílice. La dilución con agua produce una dispersión o solución estable del principio activo. El contenido de sustancia activa de la composición es del 75% en peso. viii) Gel (GF): En un molino de bolas agitado, se trituran 20 partes en peso del compuesto proporcionado con la adición de 10 partes en peso de dispersantes, 1 parte en peso de un agente gelificante humectante y 70 partes en peso de agua o de un disolvente orgánico para dar una suspensión fina de la sustancia activa. La dilución con agua da una suspensión estable de la sustancia activa, por lo que se obtiene una composición con 20% (p/p) de sustancia activa.

[0268] 2. Tipos de composición a aplicar sin diluir: ix) polvos espolvoreables (DP, DS): 5 partes en peso de un compuesto proporcionado se muelen finamente y se mezclan íntimamente con 95 partes en peso de caolín finamente dividido. Esto da una composición espumosa que tiene un contenido de sustancia activa del 5% en peso. x) Gránulos (GR, FG, GG, MG): se muelen finamente 0,5 partes en peso de un compuesto proporcionado y se asocian con 99,5 partes en peso de vehículos. Los métodos actuales son la extrusión, el secado por pulverización o el lecho fluidizado. Se obtienen gránulos para aplicar sin diluir con un contenido de sustancia activa del 0,5% en peso. xi) Soluciones ULV (UL) Se disuelven 10 partes en peso de un compuesto proporcionado en 90 partes en peso de un disolvente orgánico, por ejemplo, xileno. Esto da una composición a aplicar sin diluir con un contenido de sustancia activa del 10% en peso.

[0269] Las composiciones agroquímicas comprenden generalmente entre 0,01 y 95%, preferentemente entre 0,1 y 90%, más preferiblemente entre 0,5 y 90%, en peso de sustancia activa. Las sustancias activas se emplean con una pureza del 90% al 100%, preferiblemente del 95% al 100% (según el espectro de RMN).

[0270] Concentrados solubles en agua (LS), concentrados fluidos (FS), polvos para tratamiento en seco (DS), polvos dispersables en agua para tratamiento en suspensión (WS), polvos solubles en agua (SS), emulsiones (ES) concentrados emulsionables (EC) y geles (GF) se emplean generalmente para el tratamiento de materiales de propagación de plantas, particularmente semillas. Estas composiciones se pueden aplicar a materiales de propagación de plantas, particularmente semillas, diluidas o sin diluir. Las composiciones en cuestión dan, después de una dilución de dos a diez veces, concentraciones de sustancia activa de 0,01 a 60% en peso, preferiblemente de 0,1 a 40% en peso, en las preparaciones listas para el uso. La aplicación se puede realizar antes o durante la siembra. Los métodos para aplicar o tratar un compuesto agroquímico proporcionado o una composición del mismo sobre material de propagación de plantas, especialmente semillas, son conocidos en la técnica e incluyen métodos de preparación, recubrimiento, granulación, espolvoreado, remojo y aplicación en surcos del material de propagación. En una realización preferida, un compuesto proporcionado o una composición del mismo se aplica sobre el material de propagación de la planta mediante un método tal que no se induce la germinación, p. ej., mediante tratamiento de semillas, granulación, recubrimiento y espolvoreado.

[0271] En una realización preferida, se usa una composición de tipo suspensión (FS) para el tratamiento de semillas. Normalmente, una composición de FS puede comprender 1-800 g/l de sustancia activa, 1-200 g/l de tensioactivo, 0 a 200 g/l de agente anticongelante, 0 a 400 g/l de aglutinante, 0 a 200 g/l de un pigmento y hasta 1 litro de disolvente, preferiblemente agua.

[0272] Las sustancias activas se pueden utilizar como tales o en forma de sus composiciones, por ejemplo, en la forma de soluciones directamente pulverizables, polvos, suspensiones, dispersiones, emulsiones, dispersiones, pastas, productos espolvoreables, materiales para esparcir, o gránulos, mediante pulverización, atomización, espolvoreo, esparcimiento, cepillado, inmersión o vertido. Los formularios de solicitud dependen completamente de los propósitos previstos; se pretende garantizar en cada caso la distribución más fina posible de las sustancias activas según la invención. Se pueden preparar formas de aplicación acuosas a partir de concentrados en emulsión, pastas o polvos humectables (polverizables, dispersiones de aceite) mediante la adición de agua. Para preparar emulsiones, pastas o dispersiones oleosas, las sustancias, como tales o disueltas en un aceite o disolvente, pueden homogeneizarse en agua mediante un humectante, pegajoso, dispersante o emulsionante. Alternativamente, es posible preparar compuestos concentrados de sustancia activa, humectante, pegajoso, dispersante o emulsionante y, si es apropiado, disolvente o aceite, y tales concentrados son adecuados para diluir con agua.

[0273] Las concentraciones de principio activo en las preparaciones listas para usar pueden variar dentro de intervalos relativamente amplios. En general, son del 0,0001 al 10%, preferiblemente del 0,001 al 1% en peso de sustancia activa.

[0274] Los principios activos también pueden ser utilizados con éxito en el proceso de volumen ultra bajo (ULV), siendo posible aplicar composiciones que comprenden más del 95% en peso de sustancia activa, o incluso para aplicar la sustancia activa sin aditivos.

[0275] Cuando se emplea en la protección de plantas, las cantidades de sustancias activas aplicadas son,

dependiendo del tipo de efecto deseado, de 0,001 a 2 kg por ha, preferentemente 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.

[0276] En el tratamiento de materiales de propagación de plantas tales como semillas, por ejemplo mediante espolvoreo, revestimiento o humedectación de la semilla, las cantidades de sustancia activa de 0,1 a 1000 g, preferiblemente de 1 a 1.000 g, más preferiblemente de 1 a 100 g y lo más preferiblemente generalmente se requieren de 5 a 100 g por 100 kilogramos de material de propagación de plantas (preferiblemente semillas).

[0277] Cuando se utiliza en la protección de materiales o productos almacenados, la cantidad de sustancia activa aplicada depende del tipo de área de aplicación y del efecto deseado. Las cantidades habitualmente aplicadas en la protección de materiales son, por ejemplo, 0,001 g a 2 kg, preferiblemente 0,005 g a 1 kg, de sustancia activa por metro cúbico de material tratado.

[0278] Diversos tipos de aceites, humectantes, adyuvantes, herbicidas, bactericidas, otros fungicidas y/o pesticidas pueden añadirse a las sustancias activas o las composiciones que los comprenden, en su caso no hasta inmediatamente antes del uso (mezcla en tanque). Estos agentes pueden mezclarse con las composiciones según la invención en una relación en peso de 1:100 a 100:1, preferiblemente de 1:10 a 10:1.

[0279] Los adyuvantes que se pueden utilizar son en particular polisiloxanos modificados orgánicos tales como Break Thru S 240®; alcoxilatos de alcohol tales como Atplus 245®, Atplus MBA 1303®, Plurafac LF 300® y Lutensol ON 30®; Polímeros de bloques de EO/PO, por ejemplo, Pluronic RPE 2035® y Genapol B®; etoxilatos de alcohol tales como Lutensol XP 80®; y dioctilsulfosuccinato sódico como Leophen RA®.

[0280] Las composiciones de acuerdo con la invención pueden, en la forma de aplicación como fungicidas, también estar presentes junto con otras sustancias activas, por ejemplo con pesticidas, reguladores del crecimiento, fungicidas o también con fertilizantes, como premezcla o, si procede, no hasta inmediatamente antes de su uso (mezcla en tanque). El pesticida puede ser, por ejemplo, un insecticida, un fungicida, un herbicida o un nematocida adicional. La composición también puede comprender una o más sustancias activas adicionales, incluidos agentes de control biológico, extractos microbianos, productos naturales, activadores del crecimiento de las plantas y/o agentes de defensa de las plantas.

[0281] La mezcla de un compuesto proporcionado o composiciones del mismo en la forma de uso como fungicidas con otros fungicidas da como resultado en muchos casos una expansión del espectro de actividad fungicida que se obtiene o en una prevención del desarrollo de resistencia a fungicidas. Además, en muchos casos se obtienen efectos sinérgicos.

[0282] La lista de sustancias activas, junto con la cual los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser utilizados, pretende ilustrar las posibles combinaciones, pero no las limita:

A) estrobilurinas azoxistrobina, coumoxistrobina, dimoxistrobina, enestrobina, enoxastrobina, fenaministrobina, fluoxastrobina, flufenoxistrobina, cresoxim-metilo, mandestrobina, metoministrobina, orisastrobina, picoxistrobina, piraclostrobina, pirametostrobin, piraoxistrobina, piribencarb, trifloxistrobina, 2-(2-(6-(3-cloro-2-metilo-fenilo)-5-fluoropirimidina-4-iloxi)-fenilo)-2-metoxiimino-N-metilo-acetamida, éster metílico de ácido 3-metoxi-2-(2-(N-(4-metoxi-fenilo)-ciclopropano-carboximido)sulfanilmetilo)-fenilo)-acrílico, (2-cloro-5-[1-(3-metilbenciloxiimino)etilo]bencilo)carbamato de metilo y 2-(2-(3-(2,6-diclorofenilo)-1-metilo-alilidenaminoximetilo)-fenilo)-2-metoxiimino-N-metilacetamida;

B) carboxamidas y carboxanilidas: benalaxilo, benalaxilo-M, benodanilo, benzovindiflupir, bixafen, boscalid, carboxina, fenfuram, fenhexamid, fluindapir, flutolanilo, fluxapiraxad, furametpir, metalaxilam-kiralaxil, isotianilo, ofurace, oxadixilo, oxicarboxina, oxatiapiprolina, penflufen, pentiopirad, pidiflumetofen, sedaxano, tecloftalam, tifluzamida, tiadinilo, 2-amino-4-metilo-tiazol-5-carboxanilida, 2-cloro-N-(1,1,3-trimetilo-indan-4-ilo)-nicotinamida, N-(3',4',5'-trifluorobifenil-2-ilo)-3-difluorometilo-1-metilo-1H-pirazol-4-carboxamida, N-(4'-trifluorometiltiobifenil-2-ilo)-3-difluorometilo-1-metilo-1H-pirazol-4-carboxamida, N-(2-(1,3-dimetilo-butilo)-fenilo)-1,3-dimetilo-5-fluoro-1H-pirazol-4-carboxamida y N-(2-(1,3,3-trimetilo-butilo)-fenilo)-1,3-dimetilo-5-fluoro-1H-pirazol-4-carboxamida; morfólos carboxílicos: dimetomorfo, flumomorfo, pirimomorfo; amidas de ácido benzoico: flumetover, fluopicolida, fluopiram, zoxamida, N-(3-etilo-3,5,5-trimetilciclohexilo)-3-formilamino-2-hidroxi-benzamida; otras carboxamidas: carpropamida, diciclotmet, mandiproamida, oxitetraciclina, siltiofam y amida del ácido N-(6-metoxi-piridin-3-ilo)ciclopropanocarboxílico;

C) azoles y triazoles: ametoctadina, azaconazol, bitertanol, bromuconazol, ciproconazol, difenoconazol, diniconazol, diniconazol-M, epoxiconazol, fenbuconazol, fluquinconazol, flusilaconazol, flutriafol, fluquinconazol, flusilaconazol, flutriafol, flutriazol, mixazol, hexazolconazol penconazol, propiconazol, prothioconazol, simeconazol, tebuconazol, tetraconazol, triadimefon, triadimenol, triticonazol, uniconazol, 1-(4-cloro-fenilo)-2-([1,2,4]triazol-1-ilo)-cicloheptanol; imidazoles: ciazofamida, imazalilo, pefurazoato, procloraz, triflumizol; bencimidazoles: benomil, carbendazim, fuberidazol, tiabendazol; - otros: etaboxam, etridiazol, himexazol y 2-(4-cloro-fenilo)-N-[4-(3,4-dimetoxi-fenilo)-isoxazol-5-ilo]-2-prop-2-iniloxiacetamida;

D) compuestos heterocíclicos piridinas: fluzinam, pirifenox, triclopircarb, 3-[5-(4-cloro-fenilo)-2,3-dimetilo-isoxazolidina-3-ilo]-piridina, 3-[5-(4-metilo-fenilo)-2,3-dimetilo-isoxazolidina-3-ilo]-piridina, 2,3,5,6-tetra-cloro-

4-metanosulfonil-piridina, 3,4,5-tricloropiridina-2,6-di-carbonitrilo, N-(1-(5-bromo-3-cloro-piridin-2-ilo)-etilo)-2,4-dicloronicotinamida, N-[(5-bromo-3-cloro-piridin-2-ilo)-metilo]-2,4-dicloro-nicotinamida; pirimidinas: bupirinato, ciprodinilo, diflumetorim, fenarimol, ferimzona, mepanipirim, nitrapirina, nuarimol, pirimetanilo; piperazinas: triforina; pirroles: fenciclonilo, fludioxonilo; morfollinas: aldimorfo, dodemorfo, dodemorfo-acetato, fenpropimorfo, tridemorfo; piperidinas: fenpropidina; - dicarboximidas: fluoroimida, iprodiona, procimidona, vinclozolina; - heterociclos no aromáticos de 5 miembros: famoxadona, fenamidona, flutianilo, octiliona, probenazol, éster de S-alilo de 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, captan, chinometionat, dazomet, debacarb, diclomezina, difenzoquat, difenzoquatmetilsulfato, fenoxanilo, Folpet, ácido oxolínico, pipexiroquinazidralina, proquilonzoxido, triciclazol, 2-butoxi-6-yodo-3-propilcromen-4-ona, 5-cloro-1-(4,6-dimetoxi-pirimidina-2-ilo)-2-metilo-1H-bencimidazol, 5-cloro-7-(4-metilpiperidin-1-ilo)-6-(2,4,6-trifluorofenilo)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina y 5-etilo-6-octilo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7-ilamina; E) carbamatos tio- y ditiocarbamatos: ferbam, mancozeb, maneb, metam, metasulfocarb, metasulfocarb, metiram, propineb, protiocarb, tiram, zineb, ziram; carbamatos: bentiavalicarb, dietofencarb, iprovalicarb, propamocarb, hidrocloruro de propamocarb, valifenal y éster de (4-fluorofenilo) de ácido N-(1-(4-ciano-fenilo)etanosulfonilo)-but-2-ilo)carbámico; F) otras sustancias activas - guanidinas: guanidina, dodina, base libre de dodina, guazatina, guazatina-acetato, iminocadina, iminocadina-triacetato, iminocadina-tris(albésilato); - antibióticos: kasugamicina, hidrocloruro-hidrato de kasugamicina, estreptomycin, polioxina, validamicina A; derivados de nitrofenilo: binapacril, dinobutón, dinocap, nitraltisopropilo, tecnazeno, compuestos organometálicos: sales de fentina, como acetato de fentina, cloruro de fentina o hidróxido de fentina; - compuestos heterociclicos que contienen azufre: ditanona, isoprotilano; compuestos organofosforados: edifenfos, fosetilo, fosetilo-aluminio, iprobenfos, ácido fosforoso y sus sales, pirazofos, tolclorfos-metilo; compuestos organoclorados: clorotalonilo, diclofluanida, diclorofeno, flusulfamida, hexaclorobenceno, pencicuron, pentaclorfenol y sus sales, ftalida, quintoceno, tiofanato, tiofanato-metilo, tolilfluanida, N-(4-cloro-2-nitro-fenol)-N-etilo-4-metilo-bencenosulfonamida; sustancias activas inorgánicas: mezcla de Burdeos, acetato de cobre, hidróxido de cobre, oxiclururo de cobre, sulfato de cobre básico, azufre; bifenilo, bronopol, ciflufenamida, cimoxanilo, difenilamina, metrafenona, mildiomicina, oxina-cobre, prohexadiona-calcio, espiroxamina, tolilfluanida, N-(ciclopropilmetoxiimino-(6-difluorometoxi-2,3-difluoro-fenilo)-2-fenilacetamida, N'-(4-(4-cloro-3-trifluorometilofenoxi)-2,5-dimetilo-fenilo)-N-etilo-N-metilformamidina, N'-(4-(4-fluoro-3-trifluorometilofenoxi)-2,5-dimetilo-fenilo)-N-etilo-N-metilformamidina, N'-(2-metilo-5-trifluorometilofenilo)-N-etilo-N-metilformamidina, N'-(5-difluorometilofenilo)-N-etilo-N-metilformamidina, ácido 2-{1-[2-(5-metilo-3-trifluorometilofenilo)-pirazol-1-ilo]-acetil}-piperidina-4-ilo)-tiazol-4-carboxílico metilo-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilo)-amida, ácido 2-{1-[2-(5-metilo-S-trifluorometilofenilo)-pirazol-1-ilo]-acetil}-piperidina-4-ilo)-tiazol-4-carboxílico metilo-(R)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilo-amida, éster de ácido acético 6-terc-butilo-8-fluoro-2,3-dimetilo-quinolin-4-ilo y éster 6-terc-butilo-8-fluoro-2,3-dimetilquinolin-4-ilo del ácido metoxiacético. G) reguladores del crecimiento de ácido abscísico, amidoclor, ancimidol, 6-bencilaminopurina, brassinólida, butralina, cloromequat (cloruro de clorocuat), cloruro de colina, ciclanilida, daminozida, dikegulac, dimetipina, 2,6-dimetilpuridina, etefón, flumecetol, flurprialmidol, forclorfenuron, ácido giberélico, inabencif, ácido indol-3-acético, hidrazida maleica, mefluidida, mepiquat (cloruro de mepiquat), ácido naftalenacético, N-6-benciladenina, paclobutrazol, prohexadiona (prohexadiona-calcio, tributidazuronasol), triahidrojasol fosforotritioato, ácido 2,3,5-triyodobenzoico, trinexapac-etilo y uniconazol; H) herbicidas - acetoclor, alaclor, butaclor, dimetaclo, dimetenamida, flufenacet, mefenacet, metolaclo, metazaclor, napropamida, naproanilida, petoxamida, pretilaclor, propacloro, tenilclor; - derivados de aminoácidos: bilanafos, glifosato, glufosinato, sulfosato; - ariloxifenoxipropionatos: clorazifop, clodinafop, clofop, cihalofop, diclofop, cihalofop-butilo, fenoxaprop, fenoxaprop-P, fentiafop, fluzifop, fluzifop-P, haloxifop, haloxifop-P, quizofopifop, quizalofop-P-tefurilo, trifop; - bipiridilos: diquat, paraquat; (tio)carbamatos: asulam, butilato, carbetamida, desmedifam, dimepiperato, eptam (EPTC), esprocarb, molinato, orbencarb, fenmedifam, prosulfocarb, piributicarb, tiobencarb, triallato; - ciclohexanodionas: aloxidim, butroxidim, cletodim, cloproxidim, cicloxidim, pinoxaden; profoxidim, setoxidim, tepaloxidim, tralcoxidim; - dinitroanilinas: benfluralina, etalfluralin, orizalina, pendimetalina, prodiamina, trifluralina; - éteres de difenilo: acifluorfenol, aclonifeno, bifenox, diclofop, etoxifeno, fomesafeno, lactofeno, oxifluorfenol; - hidroxibenzonitrilos: bomoxinilo, diclobenilo, ioxinilo; - imidazolinonas: imazametabenz, imazamox, imazapic, imazapir, imazaquin, imazetapir; - ácidos fenoxiacéticos: clomeprop, ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D), 2,4-DB, dicloroprop, MCPA, MCPA-tioetilo, MCPB, Mecoprop; pirazinas: cloridazona, flufenpir-etilo, flutiacet, norflurazona, piridato; - piridinas: aminopiridil, clopiridil, diflufenican, ditiopir, fluridona, fluroxipir, picloram, picolinafen, tiazopir, tricopir; - ureas de sulfonilo: amidosulfuron, azimsulfuron, bensulfuron, clorimuron-etilo, clorsulfuron, cinosulfuron, ciclosulfamuron, etoxisulfuron, flazasulfuron, flucetosulfuron, flupirsulfuron, foramsulfuron, halosulfuron, imazosulfuron, yodosulfuron, mesosulfuron, metsulfuron-metilo, nicosulfuron, oxasulfuron, primisulfuron, prosulfuron, pirazosulfuron, rimsulfuron, sulfometuron, sulfosulfuron, tifensulfuron, triasulfuron, tribenurón, trifloxisulfuron, triflusulfuron, tritosulfuron, 1-((2-cloro-6-propil-imidazo[1,2-b]piridazina-3-sulfonilo)-3)-(4,6-dimetoxi-piridin-2-ilo)urea; - triazinas: ametrina, atrazina, cianazina, dimetametrina, etiozina, hexazinona, metamitrón, metribuzina, prometrina, simazina, terbutilazina, terbutrina, triaziflam; - ureas: clorotolurón, daimurón, diurón, flumeturón, isoproturón, linurón, metabenziazurón, tebutiurón; - otros inhibidores de la acetolactato sintasa: bispiribac-sodio, cloransulam-metilo, diclosulam,

florasulam, flucarbazona, flumetsulam, metosulam, orto-sulfamuron, penoxsulam, propoxycarbazona, piribambenz-propilo, piribentalidio-metilo, piriminobaimitio, piribazul, pirimina-azufre piroxasulfona, piroxsulam; - otros: amicarbazona, aminotriazol, anilofos, beflubutamida, benazolina, bencarbazona, benfluresato, benzofenap, bentazona, benzobiciclón, bromacilo, bromobutida, butafenacilo, butamifos, cafenstrol, carfentrazona, cinidon-etilo, clortal-dimetilo, cinmetilina, clormazona, cumiluron, cipsulfamida, dicamba, difenzoquat, diflufenzopir, Drechslera *monoceras*, endotal, etofumesato, etobenzanid, fentrazamida, flumiclorac-pentilo, flumioxazina, flupoxam, flurocloridona, flurtamona, halauxifeno, indanofan, isoxabeno, isoxaflutol, lenacilo, propanilo, propizamida, quincloclorac, quinmerac, mesotriona, ácido arsónico de metilo, naptalam, oxadiargilo, oxadiazón, oxaziclomefona, pentoxazona, pinoxaden, piraclonilo, piraflufen-etilo, pirazulfotol, pirazoxifeno, pirazolinato, quincloclorac, saflufenacilo, sulcotriona, sulfentrazona, tervacilo, tefuriltriona, tembotriona, tiencarbazona, topramezona, 4-hidroxi-3-[2-(2-metoxi-etoximetilo)-6-trifluorometilo-piridina-3-carbonilo]-biciclo[3,2,1]oct-3-en-2-ona, (3-[2-cloro-4-fluoro-5-(3-metilo-2,6-dioxo-4-trifluorometilo-3,6-dihidro-2H-pirimidina-1-ilo)-fenoxi]-piridina-2-iloxi)-éster etílico del ácido acético, 1,5-dimetilo-6-tioxo-3-(2,2,7-trifluoro-3,4-dihidro-3-oxo-4-prop-2-inil-2H-1,4-benzoxazin-6-ilo)-1,3,5-triazinano-2,4-diona (trifludimoxazin), éster metílico del ácido 6-amino-5-cloro-2-ciclopropilpirimidina-4-carboxílico, ácido 6-cloro-3-(2-ciclopropilo-6-metilo-fenoxi)-piridazina-4-ol, ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-fenilo)-5-fluoro-piridina-2-carboxílico, éster metílico del ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilo)-piridina-2-carboxílico y éster metílico del ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-dimetilamino-2-fluoro-fenilo)-piridina-2-carboxílico.

I) insecticidas y nematocidas - organo(tio)fosfatos: acefato, azametifos, azinfos-metilo, clorpirifos, clorpirifos-metilo, clorfenvinfos, diazinon, diclorvos, dicrotofos, dimetoato, disulfoton, etion, fenamifos, fentionrotion, metamidofos, metidación, metilo-paratión, mevinfos, monocrotofos, oxidemetón-metilo, paraoxón, paratión, fentoato, fosadona, fosmet, fosfamidón, forato, foxim, pirimifos-metilo, profenofos, protiofos, sulfosprofos, trifoscloruro, tetrafosvin; - carbamatos: alanicarb, aldicarb, bendiocarb, benfuracarb, carbarilo, carbofurano, carbosulfán, 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, lambda-pirotina, pirotin, pirotin y pirotin II, resmetrina, silafluofeno, taufluvalinato, teflutrina, tetrametrina, tralometrina, transflutrina, proflutrina, dimeflutrina; - reguladores del crecimiento de insectos: a) inhibidores de la síntesis de quitina: benzoilureas: clorfluazurón, cirmazina, diflubenzurón, flucicloxurón, flufenoxurón, hexaflumurón, lufenurón, novalurón, teflubenzurón, triflumurón; buprofezina, diofenolán, hexitiazox, etoxazol, clofentazina; b) antagonistas de la ecdisona: halofenozida, metoxifenozida, tebufenozida, azadiractina; c) juvenoides: piriproxifeno, metopreno, fenoxicarb; d) inhibidores de la biosíntesis de lípidos: espiroclorfenol, espiromesifeno, espirotetramat; - compuestos agonistas/antagonistas de los receptores nicotínicos: clotianidina, dinotefurano, imidacloprid, tiametoxam, nitenpiram, acetamiprid, tiacloprid, 1-(2-clorotiazol-5-ilmetilo)-2-nitrimino-3,5-dimetilo-[1,3,5]triazinano; - compuestos antagonistas de GABA: amida del ácido endosulfán, etiprol, fipronil, ipronilol, vaniliprol, pirafluprol, piriprol, 5-amino-1-(2,6-dicloro-4-metilo-fenilo)-4-sulfinaoil-1H-pirazol-3-carbotioico; insecticidas de lactona macrocíclica: abamectina, emamectina, milbemectina, lepimectina, espinosad, espinetoram; - acaricidas de inhibidores del transporte de electrones mitocondriales (METI) I: fenazaquin, piridaben, tebufenpirad, tolfenpirad, flufenimer; - compuestos METI II y III: acequinocilo, fluaciprim, hidrametilnon; - desacopladores: clorfenapir; - inhibidores de la fosforilación oxidativa: cihexatina, diafenturón, 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, piridililo, pimetrozina, azufre, tiociclam, flubendiamida, clorantraniliprol, ciazipir (HGW86), cienopirafeno, flupirazofos, ciflometofen, amidifluonmetofos, bistrifluometofen, amidifluonmetofluquina, - otros insecticidas y nematocidas: broflanilida, ciclaniliprol, sulfoxaflor, flupiradifurona, amitraz, pirimidifeno, ciantraniliprol, fluaizaindolizina, tetraniliprol y tioazafeno.

J) Agentes de control biológico: - género de bacterias: *Actinomycetes*, *Agrobacterium*, *Arthrobacter*, *Alcaligenes*, *Aureobacterium*, *Azobacter*, *Bacillus*, *Beijerinckia*, *Bradyrhizobium*, *Brevibacillus*, *Burkholderia*, *Chromobacterium*, *Clostridium*, *Clavibacter*, *Comamonas*, *Corynebacterium*, *Curtobacterium*, *Enterobacter*, *Flavobacterium*, *Gluconobacter*, *Hydrogenophaga*, *Klebsiella*, *Metarhizium*, *Methylobacterium*, *Paenibacillus*, *Pasteuria*, *Photorhabdus*, *Phyllobacterium*, *Pseudomonas*, *Rhizobium*, *Serratia*, *Sphingobacterium*, *Stenotrophomonas*, *Streptomyces*, *Variovax*, and *Xenorhabdus*; - género de hongos: *Alternaria*, *Ampelomyces*, *Aspergillus*, *Aureobasidium*, *Beauveria*, *Colletotrichum*, *Coniothyrium*, *Gliocladium*, *Metarhizium*, *Muscador*, *Paecilomyces*, *Penicillium*, *Trichoderma*, *Typhula*, *Ulocladium*, y *Verticillium*; - activadores del crecimiento vegetal o agentes de defensa de las plantas: harpin, *Reynoutria sachalinensis*, jasmonato, lipoquitooligosacáridos, ácido salicílico e isoflavonas.

[0283] La presente invención se refiere además a composiciones agroquímicas que comprenden una mezcla de al menos un compuesto proporcionado en (componente 1) y al menos otro principio activo útil para la protección de plantas, por ejemplo, seleccionado de los grupos A) a J) (componente 2), en particular otro fungicida, por ejemplo, uno o más fungicidas de los grupos A) a F), como se describió anteriormente, y si se desea un disolvente o vehículo sólido adecuado. Esas mezclas son de particular interés, ya que muchas de ellas a la misma tasa de aplicación muestran mayores eficiencias contra hongos dañinos. Además, combatir los hongos dañinos con una mezcla de un compuesto proporcionado y al menos un fungicida de los grupos A) a F), como se describió anteriormente, es más eficaz que combatir esos hongos con un compuesto proporcionado solo o fungicidas de los grupos A) a F) solo. Aplicando un

compuesto proporcionado junto con al menos una sustancia activa de los grupos A) a J) se puede obtener un efecto sinérgico, es decir, se obtiene más que una simple adición de los efectos individuales (mezclas sinérgicas).

[0284] Según la presente invención, la aplicación de un compuesto proporcionado junto con al menos una sustancia activa adicional ha de entenderse para denotar que al menos un compuesto proporcionado y al menos una sustancia activa adicional se producen simultáneamente en el sitio de acción (es decir, los hongos perjudiciales a controlar o sus hábitats, como plantas infectadas, materiales de propagación de plantas, en particular semillas, superficies, materiales o el suelo, así como plantas, materiales de propagación de plantas, en particular semillas, suelo, superficies, materiales o habitaciones que deben protegerse del ataque de hongos) en una cantidad eficaz como fungicida. Esto se puede obtener aplicando un compuesto proporcionado y al menos una sustancia activa adicional simultáneamente, ya sea de forma conjunta (por ejemplo, como mezcla en tanque) o por separado, o en sucesión, en donde el intervalo de tiempo entre las aplicaciones individuales se selecciona para asegurar que la sustancia activa aplicada primero todavía ocurre en el sitio de acción en una cantidad suficiente en el momento de la aplicación de la sustancia o sustancias activas adicionales. El orden de aplicación no es esencial para el funcionamiento de la presente invención.

[0285] En las mezclas binarias, es decir, las composiciones según la invención que comprende un compuesto proporcionado (componente 1) y una sustancia activa adicional (componente 2), por ejemplo una sustancia activa de los grupos A) a J), la relación en peso de componente 1 y el componente 2 depende generalmente de las propiedades de las sustancias activas utilizadas, normalmente se encuentra 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.

[0286] En las mezclas ternarias, es decir, las composiciones según la invención que comprende un compuesto proporcionado en (componente 1) y una primera sustancia activa adicional (componente 2) y una segunda sustancia activa adicional (componente 3), por ejemplo, dos sustancias activas de los grupos A) a J), la relación en peso del componente 1 y del componente 2 depende de las propiedades de las sustancias activas utilizadas, preferiblemente en el intervalo de 1:50 a 50:1 y particularmente en el intervalo de 1:10 a 10:1, y la relación en peso del componente 1 y el componente 3 está preferiblemente en el intervalo de 1:50 a 50:1 y particularmente en el intervalo de 1:10 a 10:1.

[0287] Los componentes se pueden utilizar individualmente o mezclarse ya parcial o completamente uno con el otro para preparar la composición según la invención. También es posible empaquetarlos y utilizarlos como composición de combinación, como un kit de piezas.

[0288] En una realización de la invención, los kits pueden incluir uno o más, incluyendo todos los componentes que se pueden utilizar para preparar una composición objeto de agroquímicos. Por ejemplo, los kits pueden incluir uno o más 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 más de los componentes ya pueden estar combinados o formulados previamente. En aquellas realizaciones en las que se proporcionan más de dos componentes en un kit, los componentes ya pueden estar combinados entre sí y, como tales, están empaquetados en un único recipiente tal como un vial, botella, lata, bolsa, bolsa o bote. En otras realizaciones, dos o más componentes de un kit pueden empaquetarse por separado, es decir, no formularse previamente. Como tales, los kits pueden incluir uno o más recipientes separados tales como viales, latas, botellas, bolsitas, bolsas o botes, conteniendo cada recipiente un componente separado para una composición agroquímica. En ambas formas, un componente del kit se puede aplicar por separado o junto con los componentes adicionales o como un componente de una composición de combinación según la invención para preparar la composición según la invención.

[0289] El usuario aplica la composición según la invención por lo general de un dispositivo de predosificación, un pulverizador de mochila, un depósito de pulverización o un plano de rociado. En este caso, la composición agroquímica se prepara con agua y/o tampón a la concentración de aplicación deseada, pudiendo eventualmente añadir otros auxiliares, y el licor de pulverización listo para usar o la composición agroquímica según la invención así obtenida. En algunas realizaciones, se aplican de 50 a 500 litros del licor de pulverización listo para usar por hectárea de área útil agrícola. En algunas realizaciones, se aplican por hectárea de 100 a 400 litros del licor de pulverización listo para usar. En algunas realizaciones, la invención proporciona un kit para la aplicación en invernadero de una composición de la invención lista para usar.

[0290] Según una realización, los componentes individuales de la composición de acuerdo con la invención, tales como partes de un kit o partes de un binario o de la mezcla ternaria se pueden mezclar por el propio usuario en un tanque de pulverización y otras sustancias auxiliares se pueden añadir, si apropiado (mezcla de tanque). En una realización adicional, el usuario puede mezclar componentes individuales de la composición de acuerdo con la invención o componentes parcialmente premezclados, por ejemplo, componentes que comprenden un compuesto proporcionado y/o sustancias activas de los grupos A) a J) en un tanque de pulverización y se pueden añadir otros auxiliares y aditivos, si procede (mezcla de tanque).

[0291] En una realización adicional, ya sea los componentes individuales de la composición según la invención o parcialmente los componentes premezclados, por ejemplo, componentes que comprenden un compuesto proporcionado y/o sustancias activas de los grupos A) a J), se pueden aplicar conjuntamente (por ejemplo, después

de mezcla de tanque) o consecutivamente.

[0292] En algunas realizaciones, la invención proporciona una mezcla que comprende un compuesto proporcionado en (componente 1) y al menos una sustancia activa seleccionada entre las estrobilurinas de grupo A) (componente 2) y en particular seleccionado de azoxistrobina, dimoxistrobina, fluoxastrobina, cresoxim-metilo, orisastrobina, picoxistrobina, piraclostrobina y trifloxistrobina.

[0293] En algunas formas de realización la invención proporciona una mezcla que comprende un compuesto proporcionado en (componente 1) y al menos una sustancia activa seleccionada entre las carboxamidas de grupo B) (componente 2). En algunas realizaciones, la carboxamida se selecciona del grupo que consiste en bixafen, boscalid, sedaxano, fenhexamid, metalaxilo, isopirazam, mefenoxam, ofurace, dimetomorfo, flumorfo, fluopicolid (picobenzamid), zoxamida, carpropamid, mandipropamid, y N-(3',4',5'-trifluorobifenilo-2-ilo)-3-difluorometilo-1-metilo-1H-pirazol-4-carboxamida.

[0294] En algunas realizaciones, la invención proporciona una mezcla que comprende un compuesto proporcionado en (componente 1) y al menos una sustancia activa seleccionada entre los azols del grupo C) (componente 2). En algunas realizaciones, el azol se selecciona del grupo que consiste en ciproconazol, difenoconazol, epoxiconazol, fluquinconazol, flusilazol, flutriafol, metconazol, myclobutanilo, penconazol, propiconazol, prothioconazol, triadimefoncon, triadimenol, terazonazol, tetracomiazol, tetracomloconazol, carbendazim y etaboxam.

[0295] En algunas realizaciones, la invención proporciona una mezcla que comprende un compuesto proporcionado en (componente 1) y al menos una sustancia activa seleccionada entre los compuestos heterocíclicos de grupo D) (componente 2). En algunas realizaciones, los compuestos heterocíclicos del grupo D) se seleccionan del grupo que consiste en fluazinam, ciprodinilo, fenarimol, mepanipirim, pirimetanilo, triforina, fludioxonilo, dodemorfo, fenpropimorfo, tridemorfo, fenpropidina, iprodiona, vinclobolina, fenamleoxadona, proquinazida, acibenzolar-S-metilo, captafol, folpet, fenoxanilo, quinoxifeno y 5-etilo-6-octilo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-7-ilamina.

[0296] En algunas realizaciones, la invención proporciona una mezcla que comprende un compuesto proporcionado en (componente 1) y al menos una sustancia activa seleccionada entre los carbamatos de grupo E) (componente 2). En algunas realizaciones, los carbamatos se seleccionan del grupo que consiste en mancozeb, metiram, propineb, tiram, iprovalicarb, bentiavalicarb y propamocarb.

[0297] En algunas formas de realización la invención proporciona una mezcla que comprende un compuesto proporcionado en (componente 1) y al menos una sustancia activa seleccionada entre los fungicidas que figuran en el grupo F) (componente 2). En algunas realizaciones, los fungicidas del grupo F) se seleccionan del grupo que consiste en ditianona, sales de fentina, como acetato de fentina, fosetilo, fosetilo-aluminio, H₃PO₃ y sus sales, clortalonilo, diclofluanida, tiofanat-metilo, acetato de cobre, cobre hidróxido, oxiclورو de cobre, sulfato de cobre, azufre, cimoxanilo, metrafenona y espiroamina.

[0298] En algunas formas de realización la invención proporciona una mezcla que comprende un compuesto proporcionado en (componente 1) y al menos una sustancia activa seleccionada entre los herbicidas dados en grupo H) (componente 2). En algunas realizaciones, los herbicidas del grupo H) se seleccionan del grupo que consiste en acetoclor, cletodim, dicamba, 1,5-dimetilo-6-tioxo-3-(2,2,7-trifluoro-3,4-dihidro-3-oxo-4-prop-2-ino-2H-1,4-benzoxazin-6-ilo)-1,3,5-triazinano-2,4-diona (trifludimoxazina), 2-((3-(2-cloro-4-fluoro-5-(3-metilo-2,6-dioxo-4-(trifluorometilo)-2,3-dihidropirimidina-1(6H)-ilo)fenoxi)piridina-2-ilo)oxi)acetato de etilo, flumioxazina, fomesafen, glifosato, glufosinato, halauxifeno, isoxaflutol, mesotriona, metolaclor, quizalofop, saflufenacilo, sulcotriona, tembotriona, topramezona y 2,4-D. En algunas realizaciones, los herbicidas del grupo H) se seleccionan del grupo que consiste en clorazifop, clodinafop, clofop, cihalofop, diclofop, fenoxaprop, fenoxaprop-P, fentiaprop, fluaizifop, fluaizifop-P, haloxifop, haloxifop-P, metaxapirifop, kumifopifop, propaquizafop, quizalofop, quizalofop-P, trifop, alloxidim, butroxiidim, cletodim, cloproxiidim, cicloxiidim, profoxiidim, sethoxidim, tepraloxidim, tralkoxidim y pinoxaden.

[0299] En algunas formas de realización la invención proporciona una mezcla que comprende un compuesto proporcionado en (componente 1) y al menos una sustancia activa seleccionada entre los insecticidas y nematocidas que figuran en el grupo I) (componente 2). En algunas realizaciones, los insecticidas y nematocidas del grupo I) se seleccionan del grupo que consiste en abamectina, aldicarb, aldoxicarb, bifentrina, broflanilida, carbofurano, clorantraniliprol, clotianidina, ciantraniliprol, ciclaniliprol, ciflutrin, ciflutrina, ciflutrina, cilupermethaltrina, ciflutrina, etiprol, fenamifos, fipronilo, flubendiamida, fostiazato, imidacloprid, ivermectina, lambda-cihalotrina, milbemectina, 3-fenilo-5-(2-tienilo)-1,2,4-oxadiazol, nitenpiram, oxamil, permetrina, espinetoram, espirodiclofeno, espirotetramat, teflutrina, tetraniliprol, tiacloprid, tiametoxam, tiodicarb y tioazafeno.

[0300] En algunas formas de realización la invención proporciona una mezcla que comprende un compuesto proporcionado en (componente 1) y al menos una sustancia activa seleccionada entre los agentes de control biológicos dados en grupo J) (componente 2). En algunas formas de realización, las bacterias de los agentes de control biológico del grupo J) se seleccionan del grupo que consiste en *Bacillus amyloliquefaciens*, *Bacillus cereus*, *Bacillus firmus*, *Bacillus*, *lichenformis*, *Bacillus pumilus*, *Bacillus sphaericus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus thuringiensis*, *Bradyrhizium japonicum*, *subtsugae*, *Metarhizium anisopliae*, *Pasteuria nishizawae*, *Pasteuria penetrans*, uso de *Pasteuria*,

Pseudomonas fluorescens y *Streptomyces lydicus*. En algunas realizaciones, los hongos de los agentes de control biológico del grupo J) se seleccionan del grupo que consiste en *Beauveria bassiana*, *Coniothyrium minitans*, *Gliocladium virens*, *Muscodora albus*, *Paecilomyces lilacinus*, *Trichoderma polysporum* y *Trichoderma virens*.

[0301] Las sustancias activas contempladas como componente 2, su preparación y su actividad contra los hongos dañinos se conocen en la técnica. En algunas realizaciones, estas sustancias están disponibles comercialmente. Los compuestos descritos por nomenclatura 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 152031; EP-A 226 917; EP-A 243 970; EP-A 256503; EP-A 428 941; EP-A 532022; EP-A 1028125; EP-A 1035122; EP-A 1 201 648; EP-A 1122244, 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; WO 12/030887).

[0302] Las mezclas de sustancias activas se pueden preparar como composiciones que comprenden, además de los ingredientes activos al menos un ingrediente inerte por medios usuales, por ejemplo por los medios dados para un compuesto proporcionado o composición del mismo.

[0303] En cuanto a los ingredientes habituales de tales composiciones se hace referencia a las explicaciones dadas para las composiciones que contienen un compuesto proporcionado.

[0304] Las mezclas de sustancias activas de acuerdo con la presente invención son adecuadas como fungicidas, como es un proporcionado compuesto. En algunas realizaciones, las mezclas y composiciones de la presente invención son útiles para la protección de plantas contra un amplio espectro de hongos fitopatógenos. En algunas realizaciones, los hongos fitopatógenos son de las clases de Ascomycetos, Basidiomycetos, Deuteromycetos y Peronosporomycetos (sin. Oomycetos).

Usos antimicrobianos

[0305] Un compuesto proporcionado o una composición del mismo también es adecuado para tratar enfermedades en hombres y animales, especialmente como antimicrobianos, para tratar el cáncer y para tratar infecciones por virus. El término "antimicrobiano", a diferencia del término "fungicida", se refiere a un medicamento para combatir hongos zoopatógenos o patógenos humanos, es decir, para combatir hongos en animales, especialmente en mamíferos (incluidos humanos) y aves.

[0306] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un medicamento que comprende al menos un compuesto o composición proporcionada del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0307] En algunas realizaciones, la invención se refiere al uso de un compuesto o composición proporcionada del mismo para la preparación de un medicamento antimicrobiano; es decir, para preparar un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones con hongos patógenos y/o zoopatógenos humanos.

[0308] Un compuesto o composiciones de los mismos tiene actividad fungicida contra los organismos, incluyendo pero no limitado proporcionado a, dermatofitos, incluyendo por ejemplo, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton interdigitale*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton megninii*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton schoenleinii*, *Trichophyton soudanense*, *Trichophyton violaceum*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum audouinii*, *Microsporum canis*, *Microsporum distortum*, *Microsporum gypseum*; mohos no dermatofitos que incluyen, por ejemplo, *Scopulariopsis spp.* incluyendo, por ejemplo, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Fusarium spp* incluyendo, por ejemplo, *Fusarium solani*, *Aspergillus spp.* incluyendo, por ejemplo, *Aspergillus flavus*, *Acremonium spp.* incluyendo, por ejemplo, *Acremonium hyalinum*, *Alternaria*, *Scytalidium dimidiatum* y *Scytalidium hyalinum*; *Candida spp.* incluyendo, por ejemplo, *Candida albicans* y *Candida parapsilosis*; *Malassezia spp.* incluyendo, por ejemplo, *Malassezia furfur*; *Cryptococcus*; *Blastomyces*; *Histoplasma*; y *Sporothrix schenckii*.

[0309] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar una infección microbiana en un sujeto, que comprende: administrar por vía tópica a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado o composición del mismo útil en el tratamiento de una infección microbiana.

[0310] En algunas realizaciones, la administración de un compuesto o composición proporcionada del mismo reduce el número de microbios, los microbios preferiblemente patógenos, en o sobre el mamífero al que se administra. Los microbios sobre los que pueden actuar las presentes composiciones se seleccionan del grupo que consiste en hongos, mohos, levaduras y combinaciones de los mismos.

[0311] En algunas realizaciones, la materia descrita actualmente se refiere a un método para tratar una afección,

enfermedad o trastorno en un sujeto, en donde la afección, enfermedad o trastorno es una infección fúngica. En determinadas realizaciones, la infección por hongos es una infección por hongos de la piel. En determinadas formas de realización, la infección por hongos es una infección por hongos de la uña. En determinadas realizaciones, la infección por hongos es una infección por hongos del folículo piloso.

[0312] En algunas realizaciones, la materia objeto descrita actualmente se refiere al uso de un compuesto proporcionado o una composición del mismo para tratar una infección microbiana en un sujeto mediante la administración por vía tópica el compuesto o composición para el sujeto en necesidad del mismo.

[0313] En algunas realizaciones, la materia descrita actualmente se refiere al uso de un compuesto proporcionado o composición del mismo para tratar una infección fúngica en un sujeto administrando tópicamente el compuesto o composición al sujeto que lo necesita.

[0314] En algunas realizaciones, la materia descrita actualmente se refiere al uso de un agente antifúngico o una sal farmacéutica del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección por hongos.

[0315] En algunas realizaciones, la materia objeto descrita actualmente se refiere al uso de un compuesto o composición proporcionada del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección fúngica.

[0316] En algunas realizaciones, las afecciones tratadas mediante la administración de un compuesto proporcionado o composición del mismo incluyen infecciones fúngicas superficiales de la piel que aparecen en la capa externa de la piel y pueden causar Tinea cruris (tiña inguinal), Tinea corporis (tiña), Tinea pedis, Tinea pedis interdigital, Tinea pedis tipo mocasín, Tinea manuum, Tinea versicolor (piiriasis), Tinea nigra, candidiasis cutánea, Tinea faciei (tiña facial) y piedra blanca y negra.

[0317] Tinea corporis (tiña corporal), Tinea cruris (tiña inguinal) y Tinea faciei (tiña facial), pueden estar causadas por *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *T. rubrum*, *T. tonsurans*, *T. verrucosum*, y/o *T. violaceum*, y se pueden tratar mediante la administración de un compuesto proporcionado o composición del mismo.

[0318] Tinea pedis (pie de atleta) o Tinea manuum (infección fúngica de la mano), que pueden ser causadas por *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *T. rubrum*, *T. tonsurans*, *T. verrucosum* y/o *T. violaceum*, son tratables mediante la administración de un compuesto proporcionado o composición del mismo.

[0319] Candidiasis cutánea, que puede ser causada por *Candida albicans*, también puede ser tratable mediante la administración de un compuesto proporcionado o composición del mismo.

[0320] Un compuesto proporcionado o composición del mismo tiene actividad fungicida contra varios organismos. Por consiguiente, la administración de las presentes composiciones puede tratar, por ejemplo, infecciones fúngicas superficiales de la piel relacionadas o causadas por *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *T. interdigitale*, *T. rubrum*, *T. soudanense*, *T. tonsurans*, *T. verrucosum*, *T. violaceum* y *Candida albicans*.

[0321] En algunas realizaciones, la presente materia también se refiere a un método para tratar y/o prevenir una infección fúngica del folículo piloso, incluyendo por ejemplo, uno o más de Tinea capitis, Tinea favosa, y Tinea barbae, en un mamífero que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado o composición del mismo.

[0322] En algunas realizaciones, las afecciones tratadas mediante la administración de un compuesto o composición proporcionados incluyen Tinea capitis y/o Tinea favosa y/o Tinea barbae.

[0323] La tiña de la cabeza y/o la tiña favosa y/o la tiña de la barba se pueden tratar mediante la administración de un compuesto proporcionado o una composición del mismo.

[0324] La tinea capitis es una infección fúngica superficial (dermatofitosis) de la piel del cuero cabelludo, las cejas y las pestañas que ataca el tallo del cabello y los folículos. La enfermedad es causada principalmente por dermatofitos de los géneros *Trichophyton* y *Microsporum*, incluidos, por ejemplo, *Microsporum audouinii*, *Microsporum canis*, *Microsporum distorsionum*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton megninii*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton schoenleinii*, *Trichophyton tonsurans* y *Trichophyton tonsurans*. La presentación clínica suele ser una o varias parches de pérdida de cabello, a veces con un patrón de "puntos negros" (a menudo con pelos rotos), que puede ir acompañada de inflamación, descamación, pústulas y picazón. La tiña favosa puede considerarse una variedad de tiña de la cabeza porque afecta el cuero cabelludo. La tiña favosa está causada principalmente por dermatofitos de los géneros *Trichophyton* y *Microsporum*, incluidos, por ejemplo, *Microsporum gypseum* y *Trichophyton schoenleinii*. La tiña de la barba es una dermatofitosis superficial que se limita a las áreas

barbudas de la cara y el cuello y ocurre casi exclusivamente en adolescentes mayores y varones adultos. La presentación clínica de Tinea barbae incluye placas inflamatorias, profundas, similares a kerion y parches superficiales no inflamatorios que se asemejan a Tinea corporis o foliculitis bacteriana. El mecanismo que causa Tinea barbae es similar al de Tinea capitis, y con frecuencia es el resultado de una infección por *Trichophyton rubrum* (*T. rubrum*), pero también puede ser el resultado de *Trichophyton mentagrophytes* var *granulosum* y *Trichophyton verrucosum*. Finalmente, se sabe que *Microsporum canis* y *Trichophyton mentagrophytes* var *erinacei* causan Tinea barbae, pero son relativamente raras.

[0325] Tinea capitis que puede ser causado por uno o más de *Microsporum audouini*, *Microsporum canis*, *Microsporum distortum*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton megninii*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton schoenleinii*, *Trichophyton tonsurans*, y/o *Trichophyton verrucosum*, y Tinea favosa que puede ser causado por uno o más de *Microsporum gypseum* y/o *Trichophyton schoenleinii*, y Tinea barbae que puede ser causado por uno o más de *Trichophyton rubrum* (*T. rubrum*), *Trichophyton mentagrophytes* var *granulosum*, *Trichophyton verrucosum*, *Microsporum canis* y *Trichophyton mentagrophytes* var *erinacei*, son tratables mediante la administración de un compuesto proporcionado o composición del mismo.

[0326] Un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene actividad fungicida contra varios organismos. En consecuencia, la administración de las presentes composiciones puede tratar, por ejemplo, afecciones relacionadas con o causadas por *Microsporum audouini*, *Microsporum canis*, *Microsporum distortum*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton megninii*, *Trichophyton mentagrophytes* var *granulosum*, *Trichophyton mentagrophytes* var *erinacei*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton schoenle*, *Trichophyton tonsurans* y/o *Trichophyton verrucosum*.

[0327] En algunas realizaciones, la presente materia se refiere a un método para tratar y/o prevenir la onicomiosis en un sujeto que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado o composición de los mismos.

[0328] Las afecciones no limitantes que se tratan mediante la administración de un compuesto proporcionado o una composición del mismo incluyen onicomiosis que incluye onicomiosis causada por uno o más de los dermatofitos, levaduras (onicomiosis candidiásica) y mohos no dermatofitos.

[0329] La onicomiosis se puede tratar mediante la administración de un compuesto proporcionado o composición del mismo.

[0330] La onicomiosis es una infección fúngica del lecho ungueal, la matriz y/o la placa ungueal. Es causada por 3 clases principales de hongos: dermatofitos, levaduras (onicomiosis candidiásica) y mohos no dermatofitos. Los dermatofitos son la causa más común de onicomiosis, pero la onicomiosis causada por mohos no dermatofitos se está volviendo más común en todo el mundo. La onicomiosis por *Candida* es menos común. Los dermatofitos que pueden causar onicomiosis incluyen uno o más de *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton interdigitale*, *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton violaceum*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton soudanense* y *Trichophyton verrucosum*, y el dermatofito también se conoce como tinea onychomycosis. La onicomiosis por *Candida* incluye candidiasis cutánea y candidiasis mucocutánea que son causadas por una o más especies de *Candida*, que incluyen, por ejemplo, *Candida albicans* y *Candida parapsilosis*. Los mohos no dermatofitos que pueden causar onicomiosis pueden incluir uno o más de, por ejemplo, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Fusarium* spp., *Aspergillus* spp., *Alternaria*, *Acremonium*, *Scytalidium dimidiatum* y *Scytalidium hyalinum*.

[0331] Hay cuatro tipos clásicos de onicomiosis que incluyen los siguientes: onicomiosis subungueal distal (DLSO) que es la forma más común de onicomiosis, y generalmente es causada por *Trichophyton rubrum* y/o *Trichophyton interdigitale*, que invade el lecho ungueal y la parte inferior de la placa de la uña; la onicomiosis superficial blanca (WSO) es causada por la invasión de hongos (p. ej., *T. mentagrophytes*) de las capas superficiales de la placa ungueal para formar "islas blancas" en la placa, los mohos no dermatofitos causan onicomiosis superficial blanca profunda; La onicomiosis subungueal proximal (PSO) es la penetración de hongos de la placa ungueal recién formada a través del pliegue ungueal proximal y es la forma menos común de onicomiosis en personas sanas, pero se encuentra más comúnmente cuando el paciente está inmunodeprimido; onicomiosis endonix (EO) y onicomiosis candidiásica (CO), que es la invasión de las uñas de la especie *Candida*.

[0332] Un compuesto proporcionado o composición del mismo tiene actividad fungicida contra varios organismos. En consecuencia, la administración de un compuesto o composición proporcionados puede tratar, por ejemplo, afecciones, que incluyen, por ejemplo, onicomiosis, relacionadas o causadas por uno o más dermatofitos, que incluyen, por ejemplo, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton interdigitale*, *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton violaceum*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton soudanense* y *Trichophyton verrucosum*; causada por una o más especies de *Candida*, que incluyen, por ejemplo, *Candida albicans* y *Candida parapsilosis*; y/o causada por uno o más mohos, incluyendo por ejemplo, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Fusarium* spp., *Aspergillus* spp., *Alternaria*, *Acremonium*, *Scytalidium dimidiatum* y *Scytalidium hyalinum*.

[0333] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto proporcionado o composición del

mismo, donde la composición se combina con un potenciador de la penetración física/mecánica que, por ejemplo, actúa aumentando la permeabilidad al dañar reversible o alterar la naturaleza fisicoquímica del estrato córneo o superficie de la uña para reducir su resistencia a la difusión. Tal mejora mecánica puede incluir aquellas conocidas en la técnica tales como abrasión de uñas manual y eléctrica, grabado ácido, ablación por láser, microporación, iontoforesis o aplicación de ultrasonidos de baja frecuencia, calor o corrientes eléctricas sobre/a través de la uña o piel para hacer la difusión de restos tópicos más eficaz.

[0334] Un compuesto proporcionado o composiciones del mismo se puede administrar por vía tópica en cualquier formulación, incluyendo un gel. Se puede frotar suavemente una cantidad suficiente de la preparación tópica sobre el área afectada y la piel circundante, por ejemplo, en una cantidad suficiente para cubrir un área afectada más un margen de piel o tejido sano que rodea el área afectada, por ejemplo, un margen de aproximadamente 5 pulgadas. Una composición proporcionada se puede aplicar a cualquier superficie corporal, incluyendo, por ejemplo, la superficie de la piel, el cuero cabelludo, las cejas, las pestañas, las áreas barbudas, la superficie de la uña, el lecho de la uña, la matriz de la uña y el pliegue de la uña, así como en la boca, la vagina, ojos, nariz u otras membranas mucosas.

[0335] Para la mayoría de las infecciones fúngicas superficiales de la piel, un compuesto proporcionado o composición del mismo se puede aplicar en una sola aplicación, de una sola vez, una vez a la semana, una vez a la bi-semana, una vez al mes, o de una a cuatro veces diariamente, durante un período de tiempo suficiente para aliviar los síntomas o eliminar la infección por hongos, por ejemplo, durante un período de tiempo de una semana, de 1 a 12 semanas o más, de 1 a 10 semanas, de 1 a 8 semanas, de 2 a 12 semanas, de 2 a 10 semanas, de 2 a 8 semanas, de 2 a 6 semanas, de 2 a 4 semanas, de 4 a 12 semanas, de 4 a 10 semanas, de 4 a 8 semanas, de 4 a 6 semanas. Un compuesto proporcionado o una composición del mismo se puede administrar, por ejemplo, con una frecuencia de una vez al día o dos veces al día. Un compuesto proporcionado o una composición del mismo se puede administrar tópicamente una vez al día durante un período de tiempo de 1 semana a 8 semanas, de 1 semana a 4 semanas, durante 1 semana, durante 2 semanas, durante 3 semanas, durante 4 semanas, durante 5 semanas, durante 6 semanas, durante 7 semanas o durante 8 semanas.

[0336] Un compuesto proporcionado o composiciones del mismo pueden ser aplicados en una cantidad terapéuticamente eficaz, por ejemplo, una cantidad suficiente para cubrir un área afectada más un margen de piel sana o tejido que rodea el área afectada, por ejemplo, un margen de aproximadamente 5 pulgadas. Cantidades adecuadas, por ejemplo, por aplicación por área afectada o dosis diaria acumulativa por área afectada (por ejemplo, dos aplicaciones en un período de 24 horas), pueden incluir, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 gramos a aproximadamente 8 gramos; desde aproximadamente 0,2 gramos hasta aproximadamente 4,5 gramos; de aproximadamente 0,3 gramos a aproximadamente 4 gramos; de aproximadamente 0,4 gramos a aproximadamente 3,5 gramos; de aproximadamente 0,4 gramos a aproximadamente 3 gramos; de aproximadamente 0,4 gramos a aproximadamente 2,5 gramos; de aproximadamente 0,4 gramos a aproximadamente 2 gramos; de aproximadamente 0,4 gramos a aproximadamente 1,5 gramos; de aproximadamente 0,5 gramos a aproximadamente 8 gramos; de aproximadamente 0,5 gramos a aproximadamente 6 gramos; de aproximadamente 0,5 gramos a aproximadamente 5 gramos; de aproximadamente 0,5 gramos a aproximadamente 4,5 gramos; de aproximadamente 0,5 gramos a aproximadamente 4 gramos; de aproximadamente 0,5 gramos a aproximadamente 3,5 gramos; de aproximadamente 0,5 gramos a aproximadamente 3 gramos; de aproximadamente 0,5 gramos a aproximadamente 2,5 gramos; de aproximadamente 0,5 gramos a aproximadamente 2 gramos; desde aproximadamente 0,5 gramos hasta aproximadamente 1,5 gramos; de aproximadamente 0,5 gramos a aproximadamente 1 gramo; de aproximadamente 1 gramo a aproximadamente 8 gramos; de aproximadamente 1 gramo a aproximadamente 8 gramos; de aproximadamente 1 gramo a aproximadamente 7 gramos; de aproximadamente 1 gramo a aproximadamente 6 gramos; de aproximadamente 1 gramo a aproximadamente 5 gramos; de aproximadamente 1 gramo a aproximadamente 4,5 gramos; de aproximadamente 1 gramo a aproximadamente 4 gramos; de aproximadamente 1 gramo a aproximadamente 3,5 gramos; de aproximadamente 1 gramo a aproximadamente 3 gramos; desde aproximadamente 1 gramo hasta aproximadamente 2,5 gramos; de aproximadamente 1 gramo a aproximadamente 2 gramos; de aproximadamente 1 gramo a aproximadamente 1,5 gramos; de aproximadamente 1,5 gramos a aproximadamente 8 gramos; de aproximadamente 1,5 gramos a aproximadamente 7 gramos; de aproximadamente 1,5 gramos a aproximadamente 6 gramos; de aproximadamente 1,5 gramos a aproximadamente 5 gramos; de aproximadamente 1,5 gramos a aproximadamente 4,5 gramos; de aproximadamente 1,5 gramos a aproximadamente 4 gramos; de aproximadamente 1,5 gramos a aproximadamente 3,5 gramos; de aproximadamente 1,5 gramos a aproximadamente 3 gramos; de aproximadamente 1,5 gramos a aproximadamente 2,5 gramos; de aproximadamente 1,5 gramos a aproximadamente 2 gramos; de aproximadamente 2 gramos a aproximadamente 8 gramos; de aproximadamente 2 gramos a aproximadamente 7 gramos; de aproximadamente 2 gramos a aproximadamente 6 gramos; de aproximadamente 2 gramos a aproximadamente 5 gramos; desde aproximadamente 2 gramos hasta aproximadamente 4,5 gramos; de aproximadamente 2 gramos a aproximadamente 4 gramos; desde aproximadamente 2 gramos hasta aproximadamente 3,5 gramos; de aproximadamente 2 gramos a aproximadamente 3 gramos; desde aproximadamente 2 gramos hasta aproximadamente 2,5 gramos; de aproximadamente 2,5 gramos a aproximadamente 8 gramos; de aproximadamente 2,5 gramos a aproximadamente 7 gramos; de aproximadamente 2,5 gramos a aproximadamente 6 gramos; de aproximadamente 2,5 gramos a aproximadamente 5 gramos; de aproximadamente 2,5 gramos a aproximadamente 4,5 gramos; de aproximadamente 2,5 gramos a aproximadamente 4 gramos; de aproximadamente 2,5 gramos a aproximadamente 3,5 gramos; de aproximadamente 2,5 gramos a aproximadamente 3 gramos; de aproximadamente 3 gramos a aproximadamente 8 gramos; de aproximadamente 3

gramos a aproximadamente 7 gramos; de aproximadamente 3 gramos a aproximadamente 6 gramos; de aproximadamente 3 gramos a aproximadamente 5 gramos; desde aproximadamente 3 gramos hasta aproximadamente 4,5 gramos; de aproximadamente 3 gramos a aproximadamente 4 gramos; desde aproximadamente 3 gramos hasta aproximadamente 3,5 gramos; de aproximadamente 3,5 gramos a aproximadamente 8 gramos; de aproximadamente 3,5 gramos a aproximadamente 7 gramos; de aproximadamente 3,5 gramos a aproximadamente 6 gramos; de aproximadamente 3,5 gramos a aproximadamente 5 gramos; de aproximadamente 3,5 gramos a aproximadamente 4,5 gramos; de aproximadamente 3,5 gramos a aproximadamente 4 gramos; de aproximadamente 4 gramos a aproximadamente 8 gramos; de aproximadamente 4 gramos a aproximadamente 7 gramos; de aproximadamente 4 gramos a aproximadamente 6 gramos; de aproximadamente 4 gramos a aproximadamente 5 gramos; desde aproximadamente 4 gramos hasta aproximadamente 4,5 gramos; desde aproximadamente 4,5 gramos hasta aproximadamente 8 gramos; desde aproximadamente 4,5 gramos hasta aproximadamente 7 gramos; desde aproximadamente 4,5 gramos hasta aproximadamente 6 gramos; desde aproximadamente 4,5 gramos hasta aproximadamente 5 gramos; de aproximadamente 5 gramos a aproximadamente 8 gramos; de aproximadamente 5 gramos a aproximadamente 7 gramos; de aproximadamente 5 gramos a aproximadamente 6 gramos; de aproximadamente 6 gramos; de aproximadamente 5,5 gramos a aproximadamente 8 gramos; de aproximadamente 5,5 gramos a aproximadamente 7 gramos; de aproximadamente 5,5 gramos a aproximadamente 6 gramos; de aproximadamente 6 gramos a aproximadamente 8 gramos; de aproximadamente 6 gramos a aproximadamente 7 gramos; de aproximadamente 6,5 gramos a aproximadamente 8 gramos; de aproximadamente 6,5 gramos a aproximadamente 7 gramos; de aproximadamente 7 gramos a aproximadamente 8 gramos; de aproximadamente 7,5 gramos a aproximadamente 8 gramos; alrededor de 0,2 gramos; alrededor de 0,5 gramos; alrededor de 1 gramo; aproximadamente 1,5 gramos; alrededor de 2 gramos; aproximadamente 2,5 gramos; aproximadamente 3 gramos; aproximadamente 3,5 gramos; aproximadamente 4 gramos; aproximadamente 4,5 gramos; aproximadamente 5 gramos; aproximadamente 5,5 gramos; alrededor de 6 gramos; alrededor de 6,5 gramos; alrededor de 7 gramos; alrededor de 7,5 gramos; o unos 8 gramos.

[0337] En ciertos casos graves, por ejemplo, de Tinea pedis y/o Tinea cruris, un máximo por aplicación, por área afectada, dosis de 8 gramos de la composición actualmente descrita puede ser aplicada a una zona afectada, por ejemplo, una vez o dos veces al día.

[0338] Por ejemplo, generalmente para Tinea corporis o Tinea cruris o Tiña de la cara, la presente composición se puede aplicar, por ejemplo una vez o dos veces al día, por ejemplo, por la mañana y por la noche, durante aproximadamente 2-4 semanas. Generalmente, para la aplicación de Tinea pedis, la presente composición se puede aplicar una vez al día, durante 2 semanas o más. Por ejemplo, un compuesto proporcionado o una composición del mismo puede aplicarse tópicamente en una cantidad suficiente para cubrir un área afectada más un margen de piel o tejido sano que rodea el área afectada, por ejemplo, un margen de aproximadamente 0,5 pulgadas, con una frecuencia, por ejemplo, una vez al día, durante un período de tiempo, por ejemplo, de aproximadamente dos semanas.

[0339] Si se desea, otros agentes terapéuticos se pueden emplear en combinación con un compuesto proporcionado o composición del mismo. La cantidad de ingredientes farmacéuticamente activos que se pueden combinar con los materiales de vehículo para producir una única forma de dosificación variará dependiendo del hospedador tratado, la naturaleza de la enfermedad, trastorno o afección y la naturaleza de los ingredientes activos.

[0340] En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o composición farmacéutica del mismo se da en una sola o múltiples dosis por periodo de tiempo, por ejemplo, diaria, semanal, bisemanal o mensualmente. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una composición farmacéutica del mismo se administra de una a cuatro veces por período.

[0341] En algunas realizaciones, para las infecciones fúngicas superficiales de la piel, un compuesto proporcionado o composición del mismo se administra una vez por semana, durante un periodo de desde una a seis semanas, por ejemplo durante una semana, durante dos semanas, durante tres semanas, durante cuatro semanas, cinco semanas o seis semanas.

[0342] En algunas realizaciones, para las infecciones de onicomicosis, un compuesto proporcionado o composición del mismo se aplica a una frecuencia de una a cuatro veces al día, incluyendo por ejemplo, una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, o cuatro veces al día, una de forma diaria o semanal, o de forma mensual o cada dos meses, durante un período de tiempo suficiente para aliviar los síntomas o eliminar la infección por hongos, por ejemplo, durante un período de tiempo de 1 a 52 semanas, de 1 a 26 semanas, de 26 a 52 semanas, de 13 a 39 semanas, de 20 a 40 semanas, de 20 a 48 semanas, de 5 a 50 semanas, de 10 a 45 semanas, de 15 a 40 semanas, de 20 a 35 semanas, de 25 a 30 semanas, durante aproximadamente 30 semanas; de 28 semanas a 50 semanas, de 30 semanas a 48 semanas, de 32 a 46 semanas, de 34 a 44 semanas, de 36 a 42 semanas, de 38 a 40 semanas, de 2 a 24 semanas, de 2 a 22 semanas, de 2 a 20 semanas, de 2 a 18 semanas, de 2 a 16 semanas, de 2 a 14 semanas, de 2 a 12 semanas, de 2 a 10 semanas, de 2 a 8 semanas, de 2 a 6 semanas, de 2 a 4 semanas, de 10 a 48 semanas, de 12 a 48 semanas, de 14 a 48 semanas, de 16 a 48 semanas, de 18 a 48 semanas, de 20 a 48 semanas, de 22 semanas a 48 semanas, de 24 semanas a 48 semanas, de 26 a 48 semanas, de 28 a 48 semanas, de 30 a 48 semanas, de 32 a 48 semanas, de 34 a 48 semanas, de 36 a 48 semanas, de 38 a 48 semanas, de 40 a 48 semanas, de 42 a 48 semanas, de 44 a 48 semanas, de 46 a 48 semanas, durante 1 semana, durante 2

semanas, durante 4 semanas, durante 6 semanas, durante 8 semanas, durante 10 semanas, durante 12 semanas, durante 24 semanas, durante 26 semanas, durante 28 semanas, durante 30 semanas, durante 32 semanas, durante 34 semanas, durante 36 semanas, durante 38 semanas, durante 40 semanas, durante 42 semanas, durante 44 semanas, durante 46 semanas, durante 48 semanas, durante 50 semanas, durante 50 semanas o durante 52 semanas. Por ejemplo, las presentes composiciones se pueden administrar tópicamente, con una frecuencia de una vez al día durante un período de tiempo de 1 semana a 52 semanas, por ejemplo durante aproximadamente 24 semanas a 48 semanas.

[0343] En algunas realizaciones, para las infecciones de onicomicosis las composiciones actualmente descritas se aplican en una cantidad terapéuticamente eficaz, por ejemplo, una cantidad suficiente para cubrir un área afectada más un margen de saludable de la piel y/o de la uña que rodea el área afectada, por ejemplo, un margen de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5 pulgadas. Cantidades adecuadas, por ejemplo, por aplicación por área afectada o dosis diaria acumulada por área afectada (una o más uñas y, por ejemplo, una o dos aplicaciones en un período de 24 horas), pueden incluir, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 gramos a alrededor de 8 gramos; desde aproximadamente 0,2 gramos hasta aproximadamente 4,5 gramos; de aproximadamente 0,3 gramos a aproximadamente 4 gramos; de aproximadamente 0,4 gramos a aproximadamente 3,5 gramos; de aproximadamente 0,4 gramos a aproximadamente 3 gramos; de aproximadamente 0,4 gramos a aproximadamente 2,5 gramos; de aproximadamente 0,4 gramos a aproximadamente 2 gramos; de aproximadamente 0,4 gramos a aproximadamente 1,5 gramos; de aproximadamente 0,5 gramos a aproximadamente 8 gramos; de aproximadamente 0,5 gramos a aproximadamente 6 gramos; de aproximadamente 0,5 gramos a aproximadamente 5 gramos; de aproximadamente 0,5 gramos a aproximadamente 4,5 gramos; de aproximadamente 0,5 gramos a aproximadamente 4 gramos; de aproximadamente 0,5 gramos a aproximadamente 3,5 gramos; de aproximadamente 0,5 gramos a aproximadamente 3 gramos; de aproximadamente 0,5 gramos a aproximadamente 2,5 gramos; de aproximadamente 0,5 gramos a aproximadamente 2 gramos; de aproximadamente 0,5 gramos a aproximadamente 1,5 gramos; de aproximadamente 0,5 gramos a aproximadamente 1 gramo; de aproximadamente 1 gramo a aproximadamente 8 gramos; de aproximadamente 1 gramo a aproximadamente 8 gramos; de aproximadamente 1 gramo a aproximadamente 7 gramos; de aproximadamente 1 gramo a aproximadamente 6 gramos; de aproximadamente 1 gramo a aproximadamente 5 gramos; de aproximadamente 1 gramo a aproximadamente 4,5 gramos; de aproximadamente 1 gramo a aproximadamente 4 gramos; de aproximadamente 1 gramo a aproximadamente 3,5 gramos; de aproximadamente 1 gramo a aproximadamente 3 gramos; desde aproximadamente 1 gramo hasta aproximadamente 2,5 gramos; de aproximadamente 1 gramo a aproximadamente 2 gramos; de aproximadamente 1 gramo a aproximadamente 1,5 gramos; de aproximadamente 1,5 gramos a aproximadamente 8 gramos; de aproximadamente 1,5 gramos a aproximadamente 7 gramos; de aproximadamente 1,5 gramos a aproximadamente 6 gramos; de aproximadamente 1,5 gramos a aproximadamente 5 gramos; de aproximadamente 1,5 gramos a aproximadamente 4 gramos; de aproximadamente 1,5 gramos a aproximadamente 3,5 gramos; de aproximadamente 1,5 gramos a aproximadamente 3 gramos; de aproximadamente 1,5 gramos a aproximadamente 2,5 gramos; de aproximadamente 1,5 gramos a aproximadamente 2 gramos; de aproximadamente 2 gramos a aproximadamente 8 gramos; de aproximadamente 2 gramos a aproximadamente 7 gramos; de aproximadamente 2 gramos a aproximadamente 6 gramos; de aproximadamente 2 gramos a aproximadamente 5 gramos; desde aproximadamente 2 gramos hasta aproximadamente 4,5 gramos; de aproximadamente 2 gramos a aproximadamente 4 gramos; desde aproximadamente 2 gramos hasta aproximadamente 3,5 gramos; de aproximadamente 2 gramos a aproximadamente 3 gramos; desde aproximadamente 2 gramos hasta aproximadamente 2,5 gramos; de aproximadamente 2,5 gramos a aproximadamente 8 gramos; de aproximadamente 2,5 gramos a aproximadamente 7 gramos; de aproximadamente 2,5 gramos a aproximadamente 6 gramos; de aproximadamente 2,5 gramos a aproximadamente 5 gramos; de aproximadamente 2,5 gramos a aproximadamente 4,5 gramos; de aproximadamente 2,5 gramos a aproximadamente 4 gramos; de aproximadamente 2,5 gramos a aproximadamente 3,5 gramos; de aproximadamente 2,5 gramos a aproximadamente 3 gramos; de aproximadamente 3 gramos a aproximadamente 8 gramos; de aproximadamente 3 gramos a aproximadamente 7 gramos; de aproximadamente 3 gramos a aproximadamente 6 gramos; de aproximadamente 3 gramos a aproximadamente 5 gramos; desde aproximadamente 3 gramos hasta aproximadamente 4,5 gramos; de aproximadamente 3 gramos a aproximadamente 4 gramos; desde aproximadamente 3 gramos hasta aproximadamente 3,5 gramos; de aproximadamente 3,5 gramos a aproximadamente 8 gramos; de aproximadamente 3,5 gramos a aproximadamente 7 gramos; de aproximadamente 3,5 gramos a aproximadamente 6 gramos; de aproximadamente 3,5 gramos a aproximadamente 5 gramos; de aproximadamente 3,5 gramos a aproximadamente 4,5 gramos; de aproximadamente 3,5 gramos a aproximadamente 4 gramos; de aproximadamente 4 gramos a aproximadamente 8 gramos; de aproximadamente 4 gramos a aproximadamente 7 gramos; de aproximadamente 4 gramos a aproximadamente 6 gramos; de aproximadamente 4 gramos a aproximadamente 5 gramos; desde aproximadamente 4 gramos hasta aproximadamente 4,5 gramos; desde aproximadamente 4,5 gramos hasta aproximadamente 8 gramos; desde aproximadamente 4,5 gramos hasta aproximadamente 7 gramos; desde aproximadamente 4,5 gramos hasta aproximadamente 6 gramos; desde aproximadamente 4,5 gramos hasta aproximadamente 5 gramos; de aproximadamente 5 gramos a aproximadamente 8 gramos; de aproximadamente 5 gramos a aproximadamente 7 gramos; de aproximadamente 5 gramos a aproximadamente 6 gramos; de aproximadamente 5,5 gramos a aproximadamente 8 gramos; de aproximadamente 5,5 gramos a aproximadamente 7 gramos; de aproximadamente 5,5 gramos a aproximadamente 6 gramos; de aproximadamente 6 gramos a aproximadamente 8 gramos; de aproximadamente 6 gramos a aproximadamente 7 gramos; de aproximadamente 6,5 gramos a aproximadamente 8 gramos; de aproximadamente 6,5 gramos a

aproximadamente 7 gramos; de aproximadamente 7 gramos a aproximadamente 8 gramos; de aproximadamente 7,5 gramos a aproximadamente 8 gramos; aproximadamente 0,2 gramos; aproximadamente 0,5 gramos; aproximadamente 1 gramo; aproximadamente 1,5 gramos; aproximadamente 2 gramos; aproximadamente 2,5 gramos; aproximadamente 3 gramos, aproximadamente 3,5 gramos; aproximadamente 4 gramos, aproximadamente 4,5 gramos; aproximadamente 5 gramos, aproximadamente 5,5 gramos; aproximadamente 6 gramos, aproximadamente 6,5 gramos; aproximadamente 7 gramos, aproximadamente 7,5 gramos; o aproximadamente 8 gramos.

[0344] En ciertos casos de onicomicosis, un máximo por aplicación, por área afectada, dosis de 8 gramos de un proporcionado compuesto o composición del mismo se aplica a una zona afectada (todos los clavos), por ejemplo, una o dos veces al día. En algunas realizaciones, se aplica un compuesto proporcionado o una composición del mismo, por ejemplo, una o dos veces al día, por ejemplo, por la mañana y/o por la noche, durante aproximadamente 1-52 semanas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un compuesto proporcionado o una composición del mismo se aplica tópicamente en una cantidad suficiente para cubrir un área afectada más un margen de piel sana y/o uña que rodea el área afectada, por ejemplo, un margen de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5 pulgadas, con una frecuencia, por ejemplo, de una vez al día, durante un período de tiempo, por ejemplo de aproximadamente 24 a aproximadamente 48 semanas.

EJEMPLIFICACIÓN

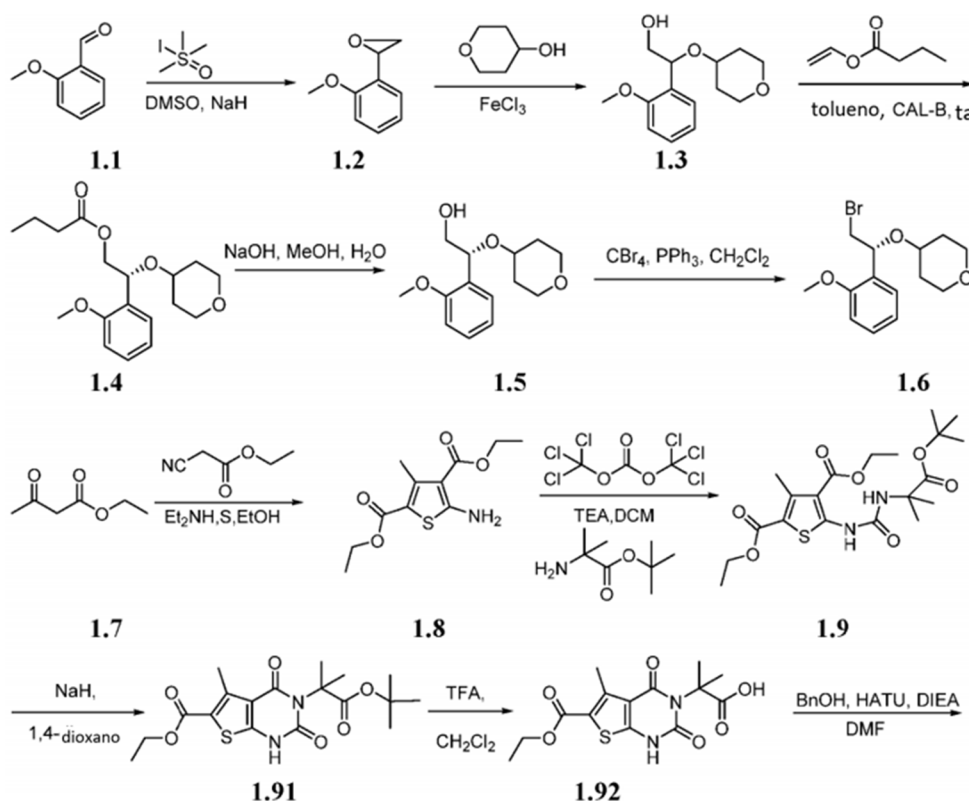
[0345] Como se representa en los ejemplos a continuación, en ciertas realizaciones ejemplares, los compuestos se preparan de acuerdo con los siguientes procedimientos generales. Se apreciará que, si bien los métodos generales describen la síntesis de ciertos compuestos de la presente invención, los siguientes métodos generales, y otros métodos conocidos por uno de experiencia ordinaria en la técnica, se puede aplicar a todos los compuestos y subclases y especies de cada uno de estos compuestos, como se describe en este documento.

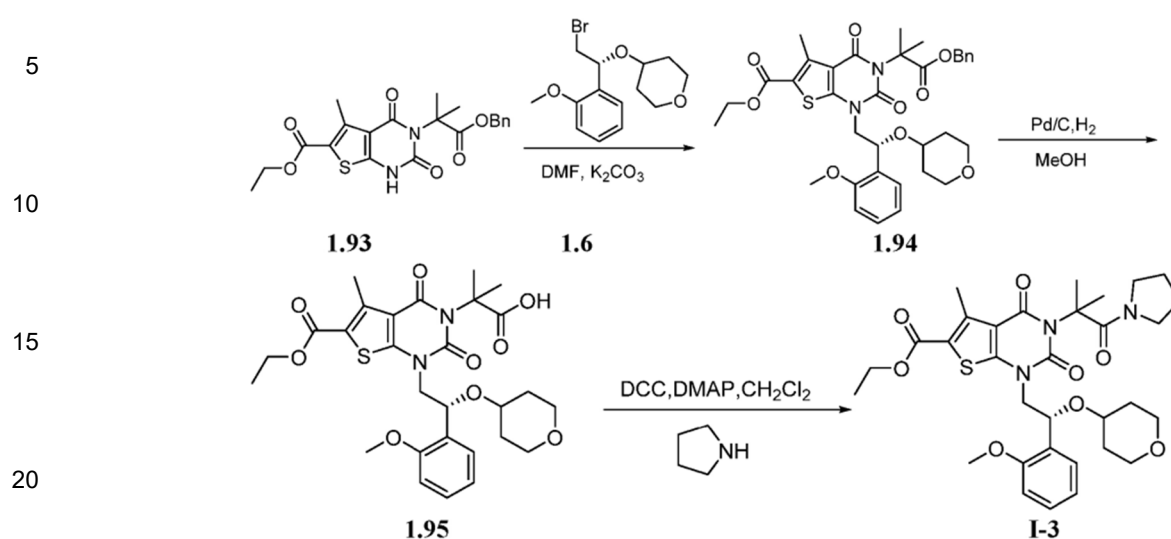
[0346] Los ejemplos, que no se incluyen en las reivindicaciones adjuntas, no forman parte de la invención, pero se incluyen como referencia.

Procedimientos experimentales:

Ejemplo 1. Síntesis de (R)-1-(2-(2-metoxifenilo)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-ilo)oxi)etilo)-5-metilo-3-(2-metilo-1-oxo-1-(pirrolidina-1-ilo)propan-2-ilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2.3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo, 1-3

[0347]





[0348] Síntesis del compuesto 1.2. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 3000 ml bajo nitrógeno, se colocó DMSO (1400 ml). A esto le siguió la adición de NaH (25,0 g, 625,0 mmol, 1,22 equiv, 60%). La mezcla se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. A esto se le añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (136,0 g, 617,9 mmol, 1,2 equiv.). En porciones a temperatura ambiente durante 30 min. La solución resultante se agitó durante 3 horas a 40°C. A la mezcla se le añadió el compuesto **1.1** (70,0 g, 514,2 mmol, 1,00 equiv.) gota a gota con agitación a 15°C. La reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, luego se inactivó mediante la adición de 1500 ml de NH₄Cl (ac.). La solución resultante se extrajo con 2 x 1000 ml de EtOAc y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar 63,0 g (82%) de **1.2** como un aceite amarillo.

[0349] Síntesis del compuesto 1.3. En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml bajo nitrógeno se colocó oxan-4-ol (86,0 g, 842,1 mmol, 2,01 equiv) y FeCl₃ (10 g). A esto le siguió la adición de **1.2** (63,0 g, 419,5 mmol, 1,00 equiv.) Gota a gota a 0°C. La reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 500 ml de H₂O y luego se extrajo con 3 x 1000 ml de EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y los disolventes se eliminaron al vacío. El crudo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 22,0 g (21%) de **1.3** como un sólido blanco.

[0350] Síntesis del compuesto 1.4. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml, se colocaron **1.3** (58,0 g, 229,9 mmol, 1,00 equiv.), tolueno (290 ml), CAL-B (4,35 g) y butanoato de etenilo (14,4 g, 126,16 mmol, 0,55 equiv.). La reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 31,0 g (42%) de **1.4** en forma de aceite incoloro.

[0351] Síntesis del compuesto 1.5. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1000 ml, se colocó **1.4** (31,0 g, 96,2 mmol, 1,0 equiv.), Metanol (350 ml), agua (350 ml), NaOH (7,7 g, 192,5 mmol, 2,0 equiv.). La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, luego se inactivó mediante la adición de 15,0 g de ácido acético. La mezcla resultante se concentró al vacío, luego se extrajo con 2 x 300 mL de EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 23,0 g (95%) de **1.5** como un sólido blanco.

[0352] Síntesis del compuesto 1.6. En un matraz de fondo redondo de 50 ml bajo nitrógeno, se colocó **1.5** (1 g, 3,96 mmol, 1,00 equiv), CBr₄ (1,7 g), CH₂Cl₂ (20 ml), PPh₃ (1,35 g, 5,15 mmol, 1,30 equiv). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 855,0 mg (68%) de **1.6** en forma de aceite amarillo.

[0353] Síntesis del compuesto 1.8. En un matraz de fondo redondo de 2000 mL se colocó una solución de **1.7** (320,0 g, 2,46 mol, 1,00 equiv) en etanol (600 mL), azufre (80 g, 1,00 equiv) y 2-cianoacetato de etilo (280 g, 2,48 mol, 1,00 equiv.). A esto le siguió la adición de morfolina (235,0 g, 1,0 equiv.) gota a gota con agitación a 45°C durante 30 min. La solución resultante se agitó durante 5 horas a 60°C. Se filtraron los sólidos. La solución se diluyó con 3000 mL de H₂O. Los sólidos se recogieron por filtración y la torta del filtro se lavó con 1 l de EtOH para proporcionar 380,0 g (60 %) de **1.8** como un sólido amarillo.

[0354] Síntesis del compuesto 1.9. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 2000 ml bajo nitrógeno, se colocó **1.8** (200,0 g, 777,3 mmol, 1,00 equiv), CH₂Cl₂ (1000 ml). Esto fue seguido por la adición de carbonato de ditriclorometilo (76,9 g, 259,14 mmol, 0,33 equiv.) con agitación a 0°C seguido de la adición de Et₃N (314 g, 3,10 mol, 3,99 equiv.)

gota a gota con agitación a 0°C en 2 h. La reacción se agitó durante 3 horas a 0°C. A la reacción se le añadió 2-amino-2-metilpropanoato de terc-butilo (152,0 g, 776,7 mmol, 1,00 equiv.) a 0°C. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se inactivó mediante la adición de 1 l de agua. La mezcla resultante se concentró al vacío y el crudo se recrystalizó para proporcionar 105,0 g (31%) de **1.9** como un sólido amarillo.

[0355] Síntesis del compuesto 1.91. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1 l bajo nitrógeno, se colocaron **1.9** (42 g, 94,9 mmol, 1,00 equiv) y 1,4-dioxano (400 ml). A esto le siguió la adición de NaH (5,7 g, 142,50 mmol, 1,50 equiv.) a 10°C. La reacción se agitó durante 2 horas a 110°C, luego se inactivó mediante la adición de 500 ml de NH₄Cl (ac.). La solución resultante se extrajo con 3 x 200 ml de EtOAc, las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El producto crudo se recrystalizó para proporcionar 24,4 g (65%) de **1.91** como un sólido blanco.

[0356] Síntesis del compuesto 1.92. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1000 ml bajo argón, se colocaron **1.91** (15,0 g, 37,8 mmol, 1,00 equiv), CH₂Cl₂ (250 ml) y ácido trifluoroacético (50 ml). La reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío y luego se diluyó con 100 ml de éter de petróleo. Los sólidos se recogieron por filtración para proporcionar 12,0 g (93%) de **1.92** como un sólido blanco.

[0357] Síntesis del compuesto 1.93. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de argón, se colocaron **1.92** (5 g, 14,69 mmol, 1,00 equiv), DMF (20 ml), DIEA (3,8 g, 29,40 mmol, 2,00 equiv), HATU (8,4 g, 22,09 mmol, 1,50 equiv) y BnOH (2,4 g). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se inactivó mediante la adición de 20 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 50 mL de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 3,5 g (55%) de **1.93** como un sólido blanco.

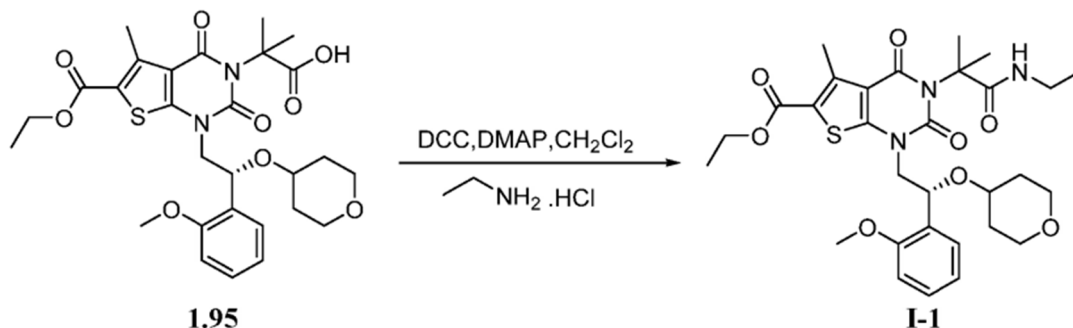
[0358] Síntesis del compuesto 1.94. En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml, se colocaron **1.93** (4,3 g, 9,99 mmol, 1,00 equiv), **1.6** (4,4 g, 13,96 mmol, 1,40 equiv), K₂CO₃ (2,8 g, 20,26 mmol, 2,03 equiv) y DMF (100 ml). La reacción se agitó durante la noche a 100°C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 3,8 g (57%) de **1.94** en forma de un sólido blanco.

[0359] Síntesis del compuesto 1.95. En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron **1.94** (3,8 g, 5,72 mmol, 1,00 equiv), MeOH (50 ml) y Pd/C (0,4 g). A la suspensión se le añadió H₂ (g). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se filtraron los sólidos. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar 2,9 g (88%) de **1.95** como un sólido blanco.

[0360] Síntesis del compuesto 1-3. En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se colocó **1.95** (150 mg, 0,35 mmol, 1,00 equiv), DCC (215 mg, 1,04 mmol, 2,99 equiv), DMAP (85 mg, 0,70 mmol, 2,00 equiv), CH₂Cl₂ (4 ml), pirrolidina (50 mg, 0,70 mmol, 2,02 equiv.). La reacción se agitó durante la noche a 50°C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 145,3 mg (89%) de **1-3** como un sólido blanco. LC-MS (EN, *m/z*) [M-C₄H₈N]⁺ 557; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 1,37-1,42 (m, 4H), 1,49-1,52 (m, 1H), 1,78-1,90 (m, 12H), 2,79 (s, 3H), 3,09-3,30 (m, 2 H), 3,33-3,55 (m, 5H), 3,65-3,85 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,05-4,30 (m, 2H), 4,34-4,40 (m, 2H), 5,47 (t, 1H), 6,69-7,06 (m, 2H), 7,31-7,35 (m, 1H), 7,51-7,52 (m, 1 H).

Ejemplo 2. Síntesis de (R)-3-(1-(etilamino)-2-metilo-1-oxopropan-2-ilo)-1-(2-(2-metoxifenilo)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-ilo)oxi)etilo)-5-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo, I-1

[0361]

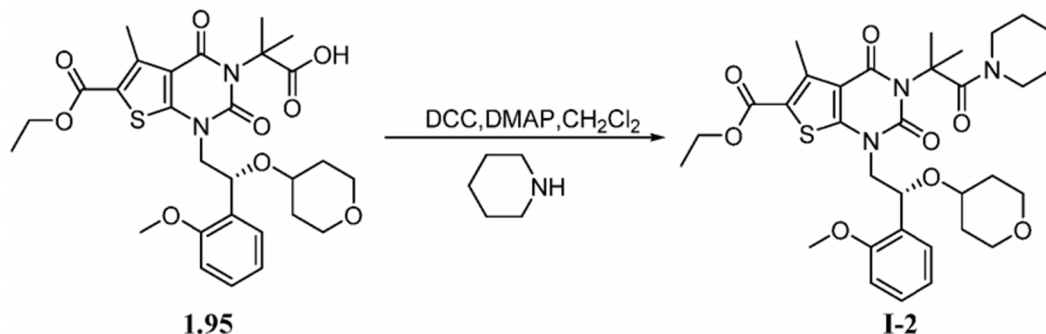


[0362] El compuesto **I-1** se sintetizó a partir del compuesto **1.95** y el clorhidrato de etilamina usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. LC-MS (ES, *m/z*): [M-C₂H₆N]⁺ 557, [M+Na]⁺ 624; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,95-1,05 (t, 3H), 1,15-1,30 (m, 1H), 1,33-1,35 (t, 3H), 1,64-1,67 (m, 8H), 2,74 (s, 3H), 3,05-3,08 (m, 2H), 3,24-3,33 (m, 3H), 3,48-3,65 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,90-4,10 (m, 2H), 4,29-4,34 (m, 2H), 5,26-5,29 (t, 1H), 7,00-7,07 (m, 2H), 7,33-7,35 (m, 1H), 7,48-7,55 (m, 2H).

Ejemplo 3. Síntesis de (R)-1-(2-(2-metoxifenilo)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-ilo)oxi)etilo)-5-metilo-3-(2-metilo-1-

oxo-1-(piperidina-1-ilo)propan-2-ilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo, I-2

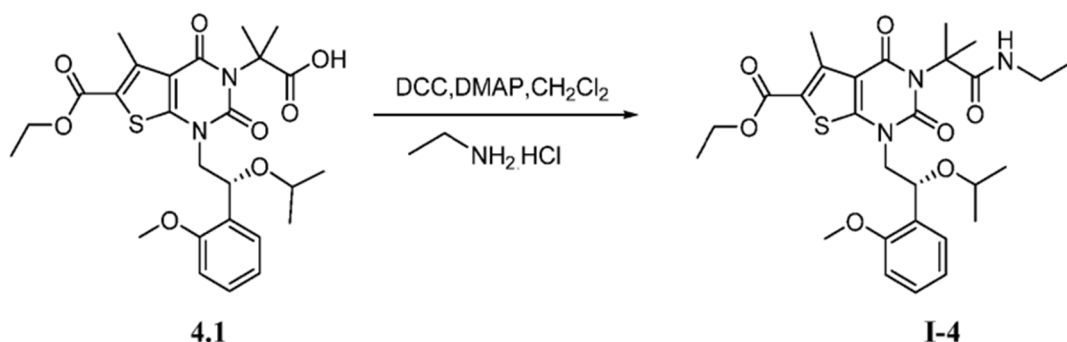
[0363]



[0364] El compuesto **1-2** se sintetizó a partir del compuesto 1,95 y piperidina usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. LC-MS (ES, m/z): $[M-C_5H_{10}N]^+$ 557; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,35-1,42 (m, 6H), 1,46-1,82 (m, 13H), δ 2,80 (s, 3H), 3,33-3,81 (m, 9H), 3,88 (s, 3 H), 4,00-4,25 (m, 1H), 4,34-4,40 (m, 2H), 5,40 (t, 1H), 7,02-7,06 (m, 2H), 7,31-7,35 (m, 1H), 7,51-7,52 (m, 1H).

Ejemplo 4. Síntesis de 3-(1-(etilamino)-2-metilo-1-oxopropan-2-ilo)-1-(2-isopropoxi-2-(2-metoxifenilo)etilo)-5-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de(R)-etilo, I-4

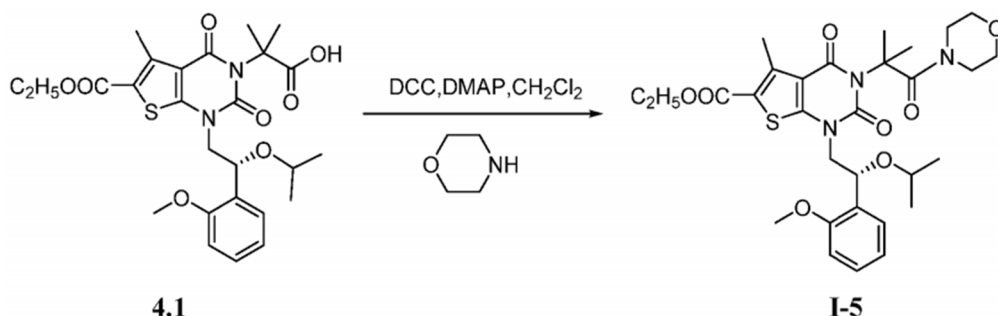
[0365]



[0366] El compuesto **1-4** se preparó a partir del compuesto **4.1** (preparado según el método descrito en el documento WO2013/071169, cuya totalidad se incorpora aquí como referencia) y clorhidrato de etilamina usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. LC-MS (ES, m/z) $[M-C_2H_6N]^+$ 51, $[M+Na]^+$ 582; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,00-1,12 (dd, 6H), 1,13-1,15 (t, 3H), 1,37-1,41 (t, 3H), 1,77-1,79 (d, 6H), δ 2,78 (s, 3H), 3,20-3,26 (m, 2H), 3,47-3,53 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,95-4,17 (m, 2H), 4,32-4,38 (m, 2H), 5,31 (t, 1H), 6,91-6,93 (m, 1H), 7,01-7,05 (m, 1H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,52-7,54 (m, 1H).

Ejemplo 5. Síntesis de 1-(2-isopropoxi-2-(2-metoxifenilo)etilo)-5-metilo-3-(2-metilo-1-morfolino-1-oxopropan-2-ilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de (R)-etilo, I-5

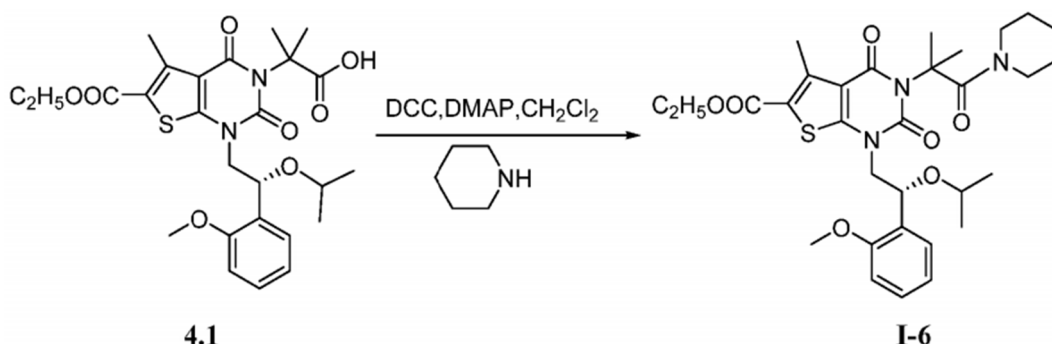
[0367]



[0368] El compuesto **1-5** se preparó a partir del compuesto **4.1** y morfolina usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. LC-MS (ES, *m/z*): $[M-C_4H_8NO]^+$ 515, $[M+Na]^+$ 624; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,00-1,15 (dd, 6H), 1,38-1,44 (t, 3H), 1,77-1,98 (m, 6H), 2,81 (s, 3H), 3,34-3,75 (m, 9H), 3,85 (s, 3H), 3,95-4,12 (m, 2H), 4,31-4,40 (m, 2H), 5,37 (t, 1H), 6,98-7,04 (m, 2H), 7,29-7,33 (m, 1H), 7,49-7,51 (m, 1H).

Ejemplo 6. Síntesis de 1-(2-isopropoxi-2-(2-metoxifenilo)etilo)-5-metilo-3-(2-metilo-1-oxo-1-(piperidina-1-ilo)propan-2-ilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de (R)-etilo, I-6

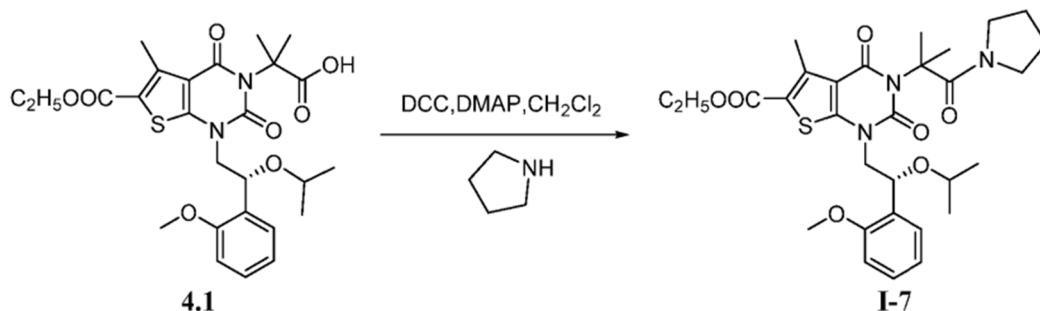
[0369]



[0370] El compuesto **1-6** fue preparado a partir del compuesto **4.1** y piperidina usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. LCMS (ES, *m/z*): $[M-C_5H_{10}N]^+$ 515, $[M+Na]^+$ 622; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,00-1,15 (dd, 6H), 1,28-1,98 (m, 15H), 2,79 (s, 3H), 3,46-3,64 (m, 5H), δ 3,87 (s, 3H), 3,95-4,21 (m, 2H), 4,34-4,38 (m, 2H), 5,36 (t, 1H), 6,97-7,04 (m, 2H), 7,29-7,33 (m, 1H), 7,49-7,51 (m, 1H).

Ejemplo 7. Síntesis de 1-(2-isopropoxi-2-(2-metoxifenilo)etilo)-5-metilo-3-(2-metilo-1-oxo-1-(pirrolidina-1-ilo)propan-2-ilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de(R)-etilo, I-7

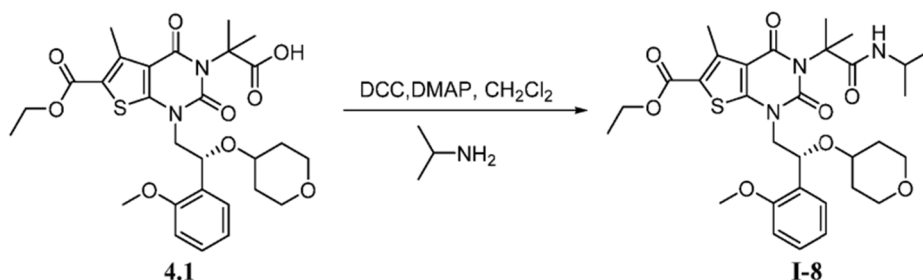
[0371]



[0372] Compuesto **1-7** se sintetizó a partir del compuesto **4.1** y pirrolidina usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. LC-MS (ES, *m/z*): $[M-C_4H_8N]^+$ 515, $[M+Na]^+$ 608; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,00-1,15 (dd, 6H), 1,39-1,42 (t, 3H), 1,77-1,83 (m, 10H), δ 2,78 (s, 3H), 3,08-3,28 (m, 2H), 3,47-3,55 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,00-4,25 (m, 2H), 4,32-4,42 (m, 2H), 5,34 (t, 1H), 6,96-7,04 (m, 2H), 7,29-7,33 (m, 1H), 7,49-7,51 (m, 1H).

Ejemplo 8. Síntesis de 3-(1-(isopropilamino)-2-metilo-1-oxopropan-2-ilo)-1-(2-(2-metoxifenilo)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-ilo)oxi)etilo)-5-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de(R)-etilo, I-8

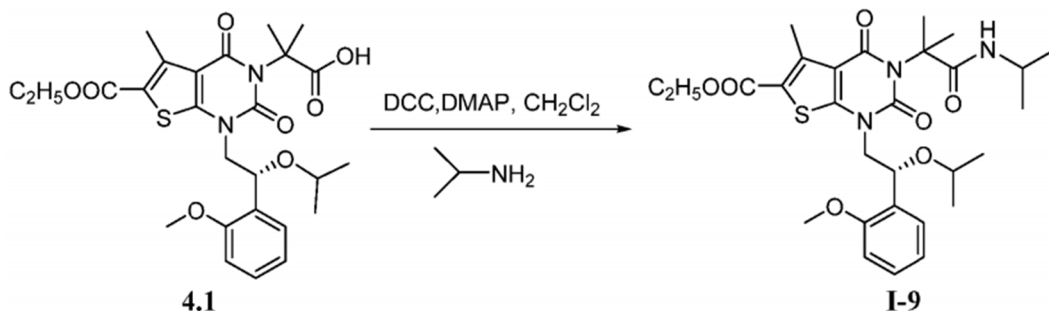
[0373]



[0374] El compuesto **1-8** se sintetizó a partir de **4.1** y propan-2-amina usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2. LCMS (ES, m/z): $[M-C_3H_8N]^+$ 557, $[M+H]^+$ 616, $[M+Na]^+$ 638; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,14-1,16 (dd, 6H), 1,38-1,52 (m, 5H), 1,73-1,79 (m, 8H), δ 2,79 (s, 3H), 3,34-3,48 (m, 3H), 3,66-3,73 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,90-4,15 (m, 3H), 4,33-4,39 (m, 2H), 5,41 (t, 1H), 6,94-7,03 (d, 1H), 7,03-7,06 (t, 1H), 7,31-7,33 (t, 1H), 7,53-7,60 (m, 1H).

Ejemplo 9. Síntesis de 1-(2-isopropoxi-2-(2-metoxifenilo)etilo)-3-(1-(isopropilamino)-2-metilo-1-oxopropan-2-ilo)-5-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de (R)-etilo, I-9

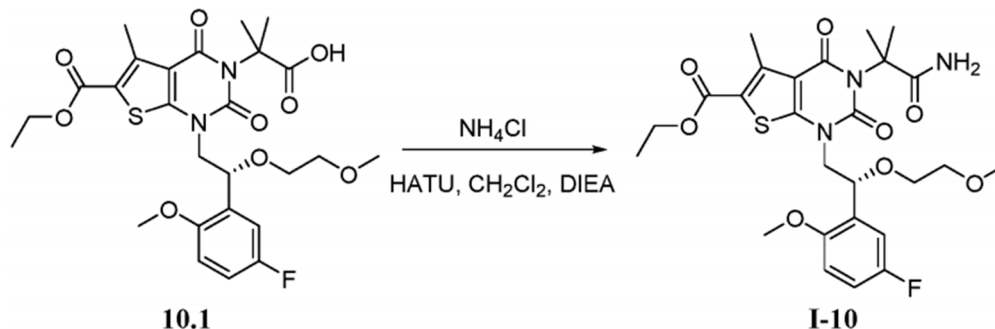
[0375]



[0376] El compuesto **I-9** se preparó a partir del compuesto **4.1** y propan-2 -amina usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. LCMS (ES, m/z): $[M-C_3H_8N]^+$ 515, $[M+Na]^+$ 596; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 0,99-1,11 (dd, 6H), 1,13-1,15 (d, 6H), 1,37-1,40 (t, 3H), 1,76-1,83 (d, 6H), 2,77 (s, 3H), 3,46-3,52 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,99-4,13 (m, 3H), 4,31-4,38 (m, 2H), 5,35 (t, 1H), 6,90-6,92 (m, 1H), 6,98-7,04 (m, 1H), 7,26-7,31 (m, 1H), 7,52-7,54 (m, 1H).

Ejemplo 10. Síntesis de 3-(1-amino-2-metilo-1-oxopropan-2-ilo)-1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenilo)-2-(2-metoxietoxi)etilo)-5-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de (R)-etilo, I-10

[0376]

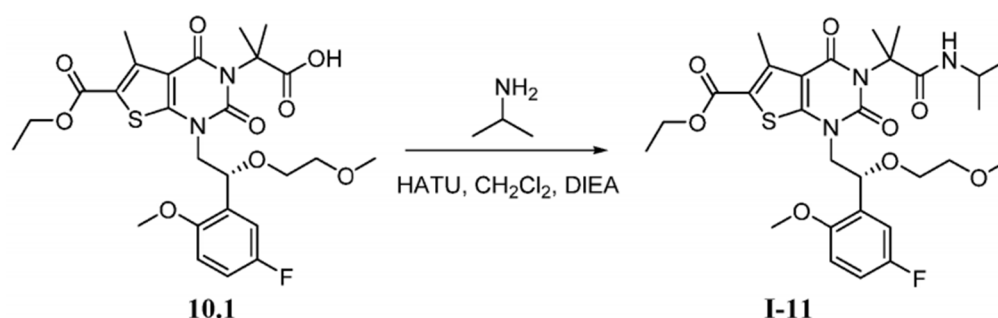


[0377] En un vial de 8 mL, se colocó **10.1** (200 mg, 0,35 mmol, 1,00 equiv), CH_2Cl_2 (3 mL), NH_4Cl (37,7 mg, 0,71 mmol, 2,0 equiv), DIEA (91,2 mg, 0,71 mmol, 2,0 equiv) y HATU (160,8 mg, 0,42 mmol, 1,20 equiv.). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se lavó con 2 x 30 mL de H_2O y se extrajo con 2 x 30 mL de CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El crudo se purificó mediante TLC

preparativa para proporcionar 145,9 mg (73%) del compuesto **1-10** en forma de un sólido blanco. LC-MS (EN, m/z): $[M-NH_2]^+$ 549; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,27-1,32 (t, 3H), 1,61-1,62 (d, 6H), 2,68-2,71 (d, 4H), 3,11 (s, 3H), 3,33-3,38 (m, 2H), 3,46-3,51 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,90-3,96 (m, 1H), 4,12-4,17 (m, 1H), 4,24-4,32 (m, 2H), 5,06-5,11 (t, 1H), 6,72 (sa, 1H), 6,94-6,98 (m, 1H), 7,08-7,20 (m, 3H).

Ejemplo 11. Síntesis de 1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenilo)-2-(2-metoxi-etoxi)etilo)-3-(1-(isopropilamino)-2-metilo-1-oxopropan-2-ilo)-5-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de (R)-etilo, I-11

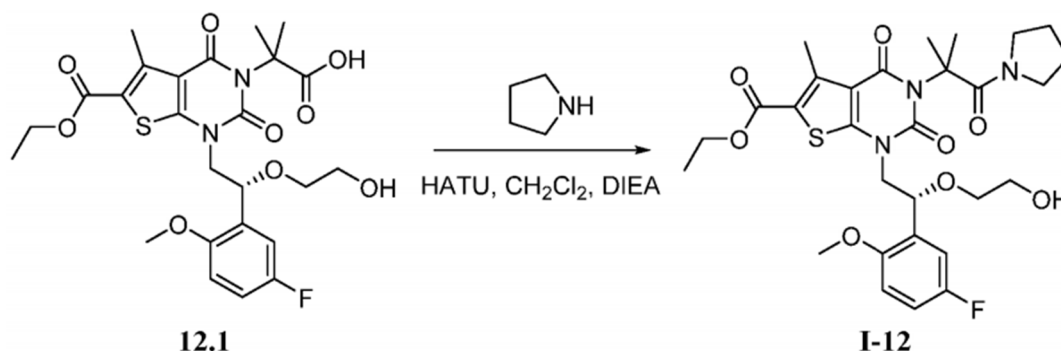
[0378]



[0379] El compuesto **1-11** se preparó a partir de **10,1** y propan-2-amina usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 10. LC-MS (ES, m/z): $[M-C_3H_8N]^+$ 549; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0,97-1,0 (m, 6H), 1,27-1,32 (t, 3H), 1,59-1,61 (d, 6H), 2,69-2,70 (d, 4H), 3,11 (s, 3H), 3,41-3,48 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,78-3,84 (m, 1H), 3,89-4,01 (m, 1H), 4,03-4,12 (m, 1H), 4,26-4,30 (m, 2H), 5,08-5,11 (t, 1H), 6,89-6,96 (m, 1H), 7,20-7,27 (m, 3H).

Ejemplo 12. Síntesis de 1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenilo)-2-(2-hidroxi-etoxi)etilo)-5-metilo-3-(2-metilo-1-oxo-1-(pirrolidina-1-ilo)propan-2-ilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de (R)-etilo, I-12

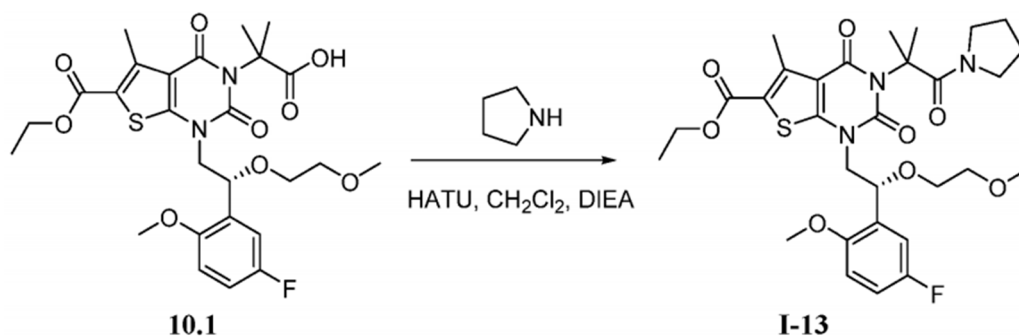
[0380]



[0381] compuesto **1-12** se preparó a partir del compuesto **12,1** y pirrolidina usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 10. LC-MS: (ES, m/z): $[M-C_4H_8N]^+$ 535; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,23-1,30 (t, 3H), 1,59 (s, 6H), 1,60-1,68 (m, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,92-2,94 (m, 1H), 3,02-3,04 (m, 1H), 3,28-3,33 (m, 3H), 3,33-3,35 (m, 1H), 3,35-3,37 (m, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,98-4,0 (m, 1H), 4,23-4,34 (m, 2H), 4,55-4,59 (t, 1H), 5,08-5,13 (t, 1H), 6,96-7,0 (m, 1H), 7,08-7,15 (m, 1H), 7,19-7,23 (dd, 1H).

Ejemplo 13. Síntesis de 1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenilo)-2-(2-metoxi-etoxi)etilo)-5-metilo-3-(2-metilo-1-oxo-1-(pirrolidina-1-ilo)propan-2-ilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de (R)-etilo, I-13

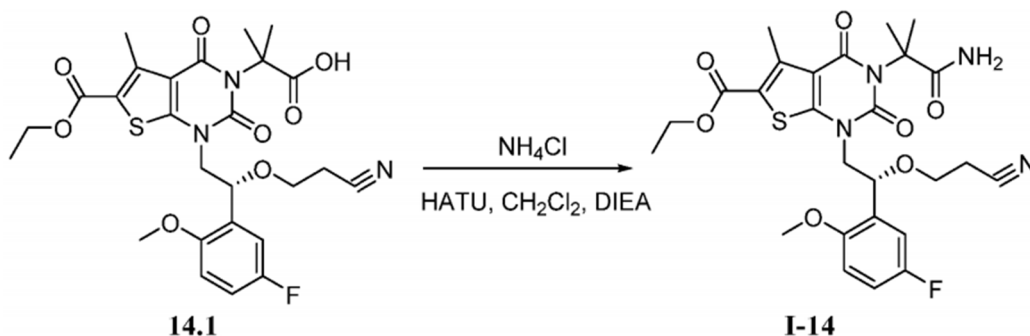
[0382]



[0383] El compuesto **1-13** se preparó a partir de **10.1** y pirrolidina usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 10. LCMS (ES, m/z): $[M-C_4H_8N]^+$ 549; ^1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 1,27-1,33 (t, 3H), 1,60-1,68 (m, 10H), 2,69-2,70 (d, 4H), 2,92-2,95 (m, 1H), 3,11 (s, 4H), 3,23-3,30 (m, 2H), 3,34-3,40 (m, 2H), 3,43-3,50 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,98-4,02 (m, 1H), 4,24-4,33 (m, 3H), 5,08-5,12 (t, 1H), 6,98-7,03 (m, 1H), 7,09-7,16 (m, 2H).

Ejemplo 14. Síntesis de 3-(1-amino-2-metilo-1-oxopropan-2-ilo)-1-(2-(2-cianoetoxi)-2-(5-fluoro-2-metoxifenilo)etilo)-5-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de (R)-etilo, I-14

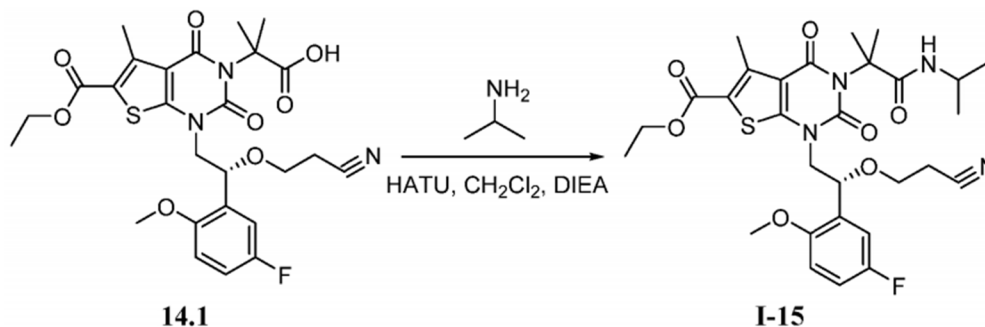
[0384]



[0385] Compuesto **1-14** se preparó a partir del compuesto **14.1** y NH_4Cl usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 10. LC-MS (ES, m/z): $[M-NH_2]^+$ 544; ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 1,23-1,32 (m, 3H), 1,62 (s, 6H), 2,68-2,70 (m, 5H), 3,43-3,50 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,93-3,98 (m, 1H), 4,13-4,20 (m, 1H), 4,20-4,29 (m, 2H), 5,10-5,13 (m, 1H), 6,72-6,80 (m, 1H), 6,97-7,01 (m, 2H), 7,12-7,17 (m, 1H), 7,21-7,24 (m, 1H).

Ejemplo 15. Síntesis de 1-(2-(2-cianoetoxi)-2-(5-fluoro-2-metoxifenilo)etilo)-3-(1-(isopropilamino)-2-metilo-1-oxopropan-2-ilo)-5-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de (R)-etilo, I-15

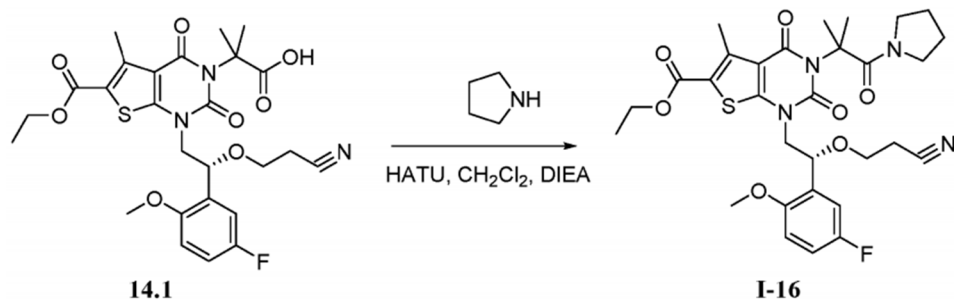
[0386]



[0387] Compuesto **I-15** se preparó a partir de **14.1** y propan-2-amina usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 10. LC-MS $[M-C_3H_8N]^+$ 544; ^1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 0,96-1,00 (m, 6H), 1,27-1,32 (t, 3H), 1,59-1,62 (d, 6H), 2,66-2,69 (m, 5H), 3,45-3,51 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,72-3,88 (m, 1H), 3,96-4,14 (m, 2H), 4,25-4,29 (m, 2H), 5,10-5,13 (t, 1H), 6,97-7,0 (m, 2H), 7,14-7,19 (m, 2H), 7,22-7,26 (m, 1H).

Ejemplo 16. Síntesis de 1-(2-(2-cianoetoxi)-2-(5-fluoro-2-metoxifenilo)etilo)-5-metilo-3-(2-metilo-1-oxo-1-(pirrolidina-1-ilo)propan-2-ilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de (R)-etilo, I-16

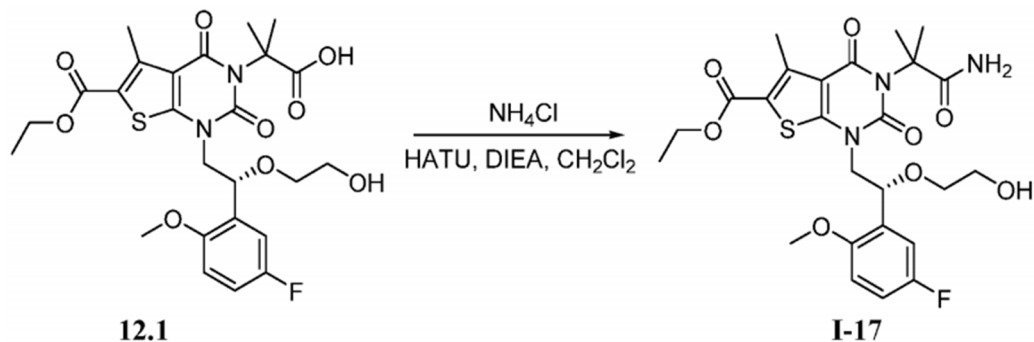
[0388]



[0389] El compuesto **1-16** se preparó a partir de **14,1** y pirrolidina usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 10. LCMS (ES, m/z): $[M-C_4H_8N]^+$ 544; ^1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 1,27-1,32 (t, 3H), 1,60-1,69 (m, 10H), 2,68 (s, 5H), 2,92-3,10 (m, 2H), 3,33-3,49 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 4,02-4,28 (m, 4H), 5,13-5,15 (m, 1H), 7,03-7,05 (m, 1H), 7,12-7,16 (m, 2H).

Ejemplo 17. Síntesis de 3-(1-amino-2-metilo-1-oxopropan-2-ilo)-1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenilo)-2-(2-hidroxietoxi)etilo)-5-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de (R)-etilo, I-17

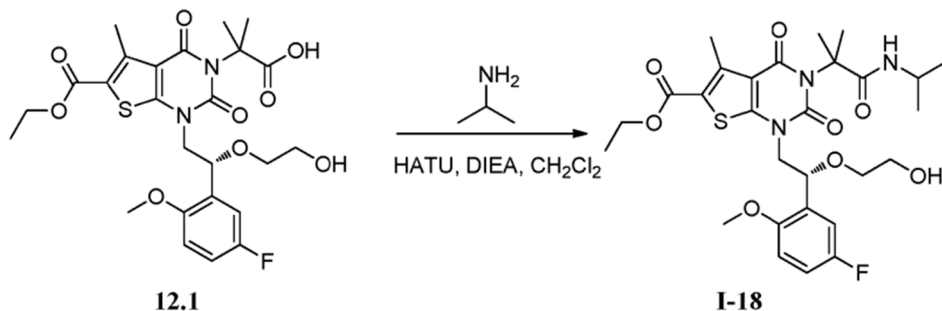
[0390]



[0391] Compuesto **1-17** se preparó a partir de **12,1** y NH_4Cl usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 10. LC-MS (ES, m/z): $[M-NH_2]^+$ 535; ^1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 1,28-1,32 (t, 3H), 1,61-1,63 (d, 6H), 2,71 (s, 3H), 3,28-3,31 (m, 1H), 3,34-3,46 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,88-3,93 (m, 1H), 4,14-4,17 (m, 1H), 4,23-4,33 (m, 2H), 4,59-4,62 (t, 1H), 5,07-5,10 (t, 1H), 6,72 (sa, 1H), 6,92-6,98 (m, 1H), 7,08-7,13 (m, 2H), 7,23-7,25 (m, 1H).

Ejemplo 18. Síntesis de 1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenilo)-2-(2-hidroxi-etoxi)etilo)-3-(1-(isopropilamino)-2-metilo-1-oxopropan-2-ilo)-5-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de (R)-etilo, I-18

[0392]

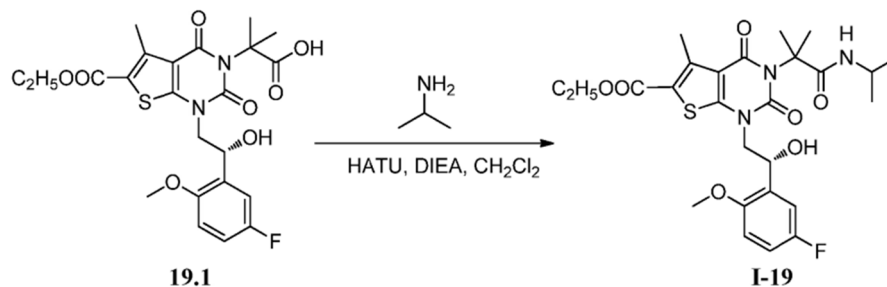


[0393] El compuesto **1-18** se preparó a partir de **12,1** y propan-2-amina usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 10. LCMS (ES, m/z): $[M-C_3H_8N]^+$ 535; ^1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 0,98-1,01 (t, 6H), 1,29-1,32 (t, 3H), 1,59-1,62

(d, 6H), 2,70 (s, 3H), 3,27-3,30 (m, 1H), 3,34-3,45 (m, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,82-3,84 (m, 1H), 3,92-3,97 (m, 1H), 4,09-4,13 (m, 1H), 4,25-4,30 (m, 2H), 4,59-4,62 (t, 1H), 5,08-5,10 (t, 1H), 6,91-6,95 (m, 1H), 7,08-7,11 (t, 1H), 7,24-7,28 (m, 2H).

Ejemplo 19. Síntesis de 1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenilo)-2-hidroxietilo)-3-(1-(isopropilamino)-2-metilo-1-oxopropan-2-ilo)-5-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de (R)-etilo, I-19

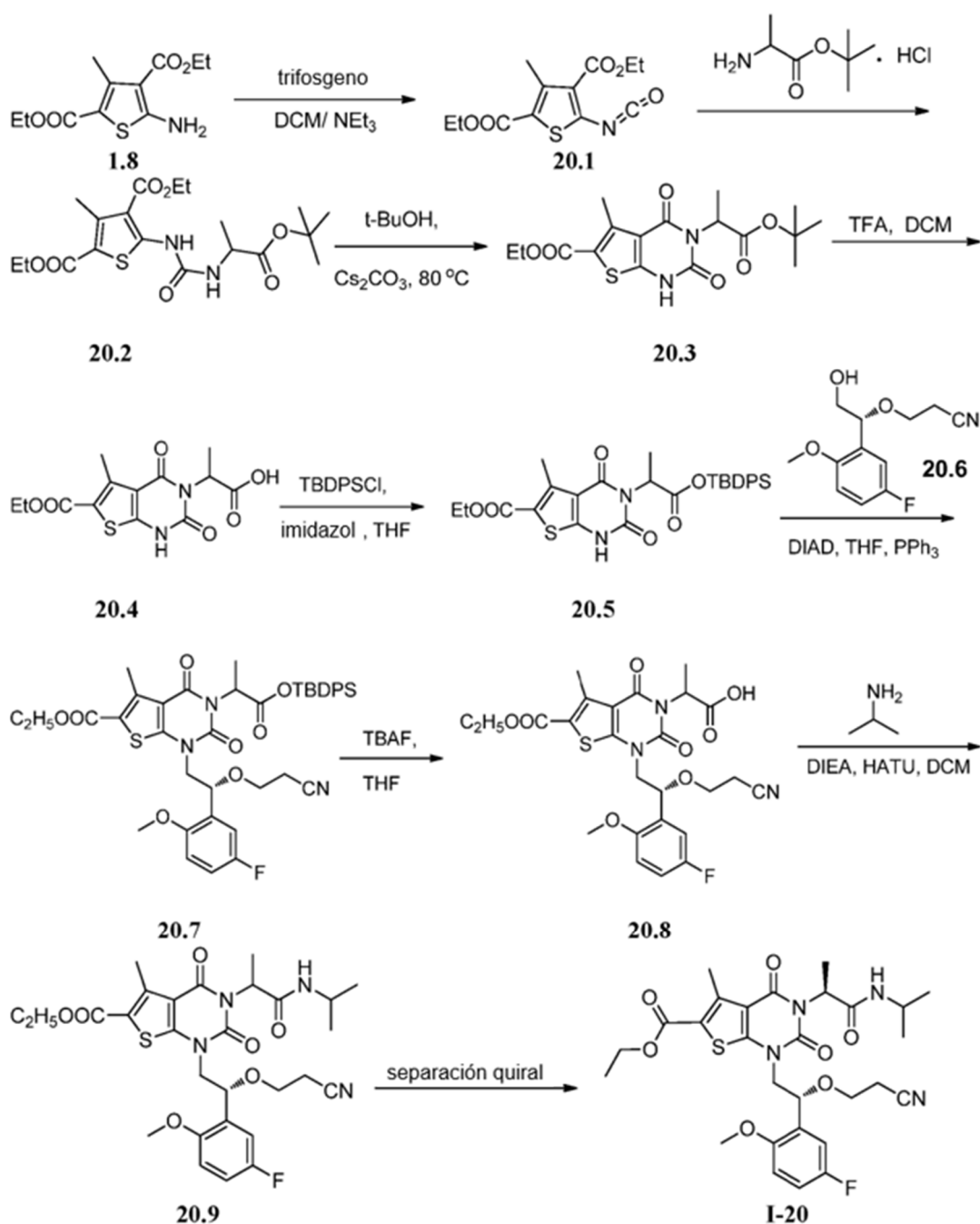
[0394]



[0395] El compuesto **1-19** se preparó a partir de compuesto **19,1** y propan-2-amina usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 10. LC-MS: (ES, m/z): $[M-C_3H_8N]^+$ 491; ^1H RMN: (300 MHz, DMSO- d_6): 0,97-0,99 (d, 6H), 1,23-1,30 (t, 3H), 1,60 (s, 6H), 2,70 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,81-3,86 (m, 1H), 3,93-3,95 (d, 2H), 4,23-4,29 (m, 2H), 5,27-5,29 (m, 1H), 5,78-5,80 (d, 1H), 6,89-6,94 (m, 1H), 7,04-7,10 (m, 1H), 7,22-7,29 (m, 2H).

Ejemplo 20. Síntesis de 1-((R)-2-(2-cianoetoxi)-2-(5-fluoro-2-metoxifenilo)etilo)-3-((S)-1-(isopropilamino)-1-oxopropan-2-ilo)-5-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo, I-20

[0396]



[0397] Síntesis del compuesto 20.2. En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 5 L bajo nitrógeno, se colocó **1.8** (80,0 g, 310,9 mmol, 1,00 equiv), CH₂Cl₂ (2400 ml), BTC (37,0 g, 0,40 equiv). A esto le siguió la adición de Et₃N (126,0 g, 1,25 mol, 4,00 equiv.) gota a gota con agitación a -20°C. La mezcla se agitó durante 30 min a -20°C. A esto se le añadió hidrócloruro de 2-aminopropanoato de terc-butilo (56,5 g, 1,00 equiv.) a 0-5°C. La reacción se agitó durante 40 min a 0°C. Después, la reacción se detuvo mediante la adición de 1000 ml de NH₄Cl (ac.). La solución resultante se extrajo con 2 x 1000 ml de CH₂Cl₂, las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El producto bruto se recrystalizó en CH₂Cl₂/éter de petróleo para proporcionar 129,0 g (97,0%) de **20.2**.

[0398] Síntesis del compuesto 20.3. En un fondo redondo de 4 bocas de 5000 ml bajo nitrógeno, se colocó **20.2** (129,0 g, 301,05 mmol, 1,00 equiv), t-BuOH (2500 ml), Cs₂CO₃ (392,8 g, 1,21 mol, 4,00 equiv). La reacción se agitó durante la noche a 80°C. La reacción se detuvo mediante la adición de 1000 ml de NH₄Cl (ac.). La mezcla resultante se concentró al vacío, se extrajo con 2 x 1000 ml de EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El producto bruto se recrystalizó en EtOAc: PE para proporcionar 100,5 g (87,0%) de **20.3** en forma de un sólido blanco.

[0399] Síntesis del compuesto 20.4. En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 3000 ml bajo nitrógeno, se colocó **20.3** (100,5 g, 262,8 mmol, 1,00 equiv), CH₂Cl₂ (1000 ml), TFA (400 ml). La reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto bruto se recrystalizó en CH₂Cl₂/PE para proporcionar 84,0 g (98,0%) de **20.4** en forma de un sólido blanco.

[0400] Síntesis del compuesto 20.5. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 2000 ml bajo nitrógeno, se colocó **20.4** (20,0 g, 61,29 mmol, 1,00 equiv.), THF (400 ml), imidazol (8,4 g, 2,00 equiv.) y TBDPSCl (33,6 g, 2,00 equiv.). La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 32,0 g (92,0%) de **20.5** en forma de un sólido blanco.

[0401] Síntesis del compuesto 20.7. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 mL bajo nitrógeno, se colocó **20.5** (3 g, 5,31 mmol, 1,00 equiv.), THF (45 mL), **20.6** (1,53 g, 6,40 mmol, 1,20 equiv.), DIAD (1,62 g, 8,01 mmol, 1,50 equiv.), seguido de la adición de PPh₃ (2,79 g, 10,64 mmol, 2,00 equiv.) en porciones. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 4,8 g (crudo) de **20.7** en forma de un sólido amarillo.

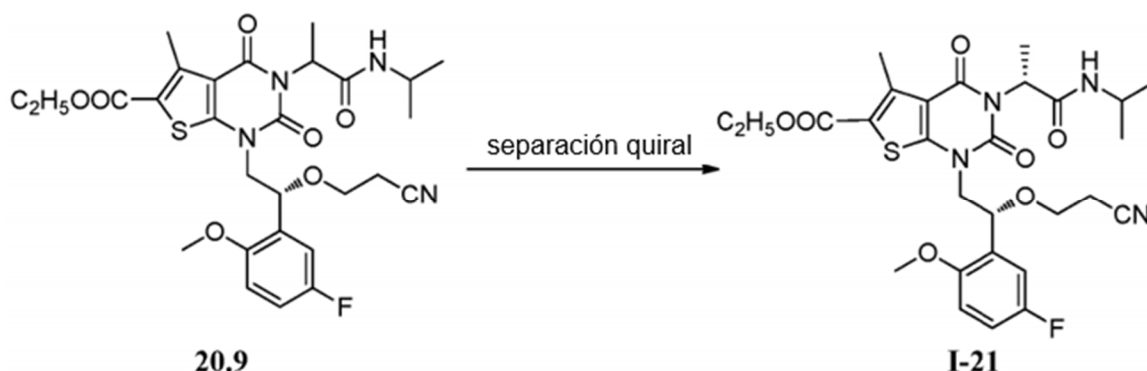
[0402] Síntesis del compuesto 20.8. En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron **20.7** (4,8 g, 6,11 mmol, 1,00 equiv), THF (50 ml) y TBAF (4,8 g, 15,24 mmol, 2,50 equiv). La reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Una vez completada, la reacción se inactivó mediante la adición de 50 ml de NaCl (ac.). La solución resultante se extrajo con 2 x 50 ml de EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 2,5 g (75,0%) de **20.8** como un sólido blanco.

[0403] Síntesis del compuesto 20.9. En un matraz de fondo redondo de 25 ml bajo nitrógeno, se colocó **20.8** (500 mg, 0,91 mmol, 1,00 equiv), CH₂Cl₂ (5,0 ml), propan-2-amina (107,9 mg, 1,82 mmol, 2,00 equiv), DIEA (236,3 mg, 1,83 mmol, 2,00 equiv.), HATU (521,3 mg, 1,37 mmol, 1,50 equiv.). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se inactivó mediante la adición de 50 ml de NaCl (ac.). La solución resultante se extrajo con 2 x 30 ml de CH₂Cl₂, las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El crudo se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar 300,0 mg (56,0%) de **20.9** como un sólido blanco.

[0404] Síntesis del compuesto I-20. Se purificó **20.9** bruto (300,0 mg) mediante HPLC preparativa quiral para proporcionar 127,6 mg (43,0%) de **I-20** en forma de un sólido blanco. LC-MS: (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 589; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,98-1,04 (dd, 6H), 1,28-1,33 (t, 3H), 1,38-1,41 (d, 3H), 2,60-2,65 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 3,33-3,44 (m, 1H), 3,45-3,53 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,86-3,92 (m, 1H), 4,08-4,11 (d, 2H), 4,26-4,32 (m, 2H), 5,10-5,14 (t, 1H), 5,19-5,23 (m, 1H), 7,01-7,06 (m, 1H), 7,13-7,26 (m, 2H), 7,44-7,46 (d, 1H).

Ejemplo 21. Síntesis del compuesto 1-((R)-2-(2-cianoetoxi)-2-(5-fluoro-2-metoxifenilo)etilo)-3-((R)-1-(isopropilamino)-1-oxopropan-2-ilo)-5-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo, I-21

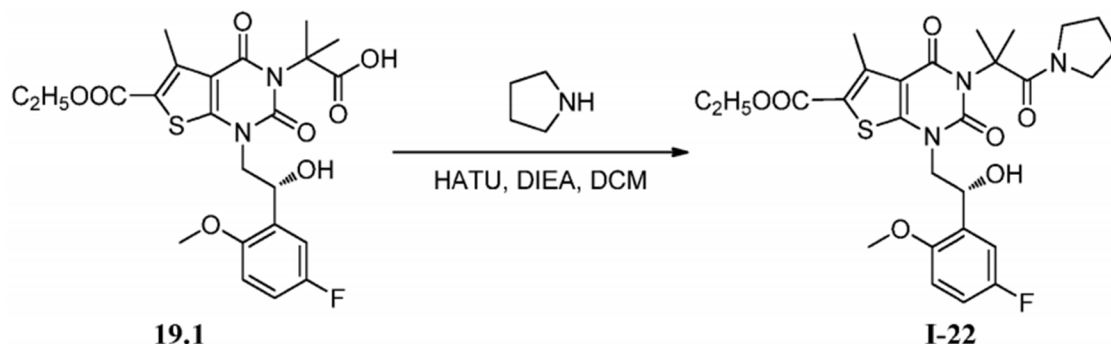
[0405]



[0406] Compuesto **I-21** se obtuvo mediante separación quiral del compuesto **20.9**. LC-MS: (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 589; ¹H RMN: (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,96-1,04 (dd, 6H), 1,29-1,34 (t, 3H), 1,37-1,40 (d, 3H), 2,65-2,69 (t, 2H), 2,75 (s, 3H), 3,41-3,49 (m, 1H), 3,50-3,55 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,82-3,90 (m, 1H), 4,02-4,07 (m, 1H), 4,17-4,32 (m, 3H), 5,15-5,20 (m, 2H), 7,0-7,05 (m, 1H), 7,13-7,25 (m, 2H), 7,40-7,42 (d, 1H).

Ejemplo 22. Síntesis de 1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenilo)-2-hidroxietilo)-5-metilo-3-(2-metilo-1-oxo-1-(pirrolidina)-1-ilo)propan-2-ilo)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de (R)-etilo, I-22

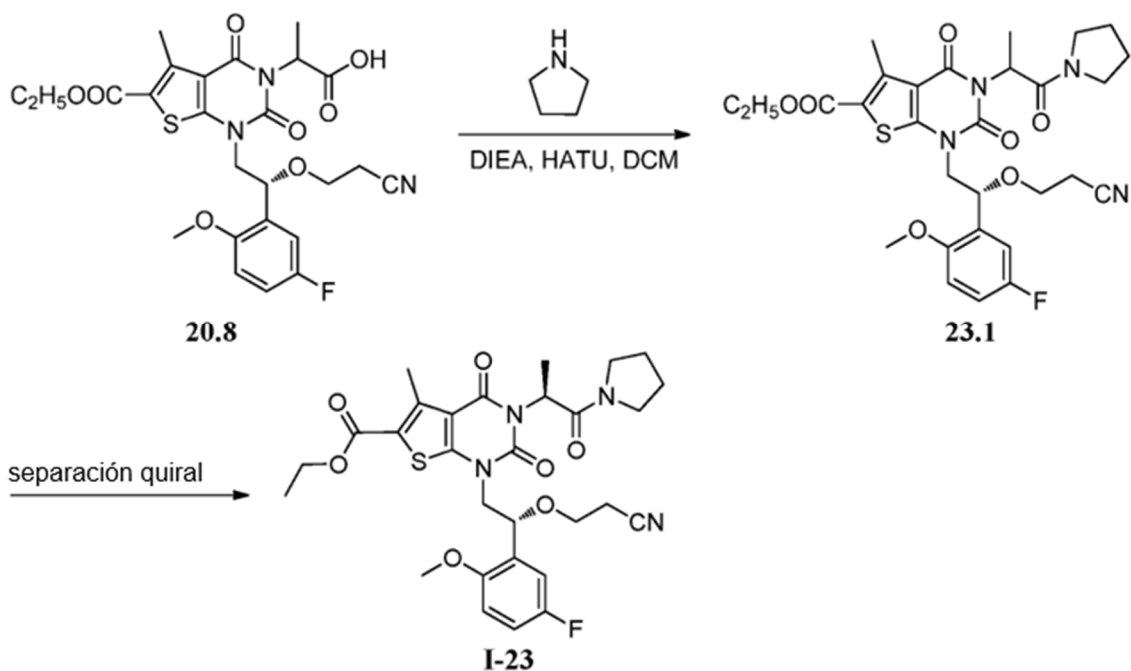
[0407]



[0408] Compuesto **I-22** se preparó a partir de **19.1** y pirrolidina usando el procedimiento descrito en el ejemplo 10. LC-MS: (ES, m/z): $[M-C_4H_8N]^+$ 491; ^1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 1,27-1,32 (t, 3H), 1,61-1,72 (m, 10H), 2,70 (s, 3H), 2,99-3,08 (m, 2H), 3,27-3,30 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,92-3,96 (m, 1H), 4,00-4,08 (m, 1H), 4,24-4,32 (m, 2H), 5,27-5,30 (m, 1H), 5,83-5,85 (m, 1H), 6,92-6,97 (m, 1H), 7,04-7,12 (m, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H).

Ejemplo 23. Síntesis de 1-((R)-2-(2-cianoetoxi)-2-(5-fluoro-2-metoxifenilo)etilo)-5-metilo-2,4-dioxo-3-((S)-1-oxo-1-(pirrolidina-1-ilo)propan-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo, I-23

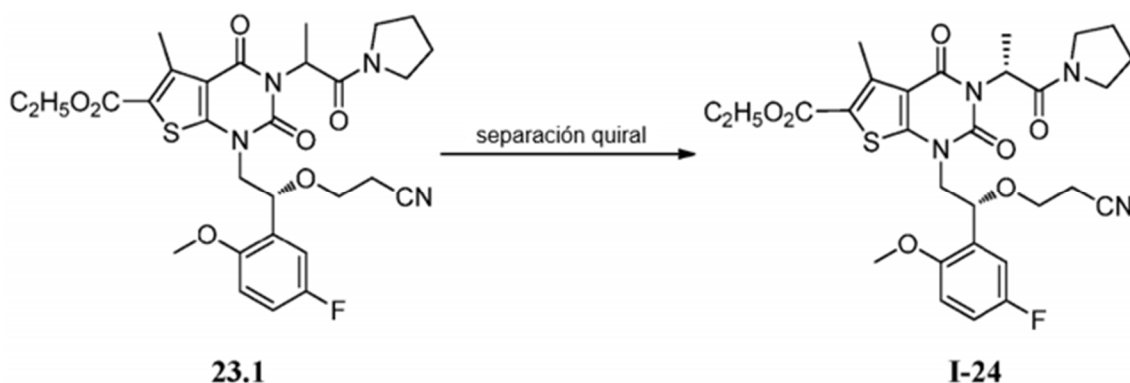
[0409]



[0410] Compuesto **I-23** se preparó a partir de **20.8** y pirrolidina usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 20. LC-MS: (ES, m/z): $[M+H]^+$ 601; ^1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 1,28-1,36 (m, 6H), 1,52-1,61 (m, 1H), 1,74-1,77 (m, 3H), 2,61-2,66 (m, 2H), 2,75-2,81 (m, 4H), 3,20-3,25 (m, 2H), 3,32-3,38 (m, 2H), 3,40-3,52 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,02-4,08 (m, 1H), 4,18-4,26 (m, 1H), 4,27-4,32 (m, 2H), 5,11-5,16 (m, 1H), 5,36-5,41 (m, 1H), 7,03-7,07 (m, 1H), 7,14-7,22 (m, 2H).

Ejemplo 24. Síntesis de 1-((R)-2-(2-cianoetoxi)-2-(5-fluoro-2-metoxifenilo)etilo)-5-metilo-2,4-dioxo-3-((R)-1-oxo-1-(pirrolidina-1-ilo)propan-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo, I-24

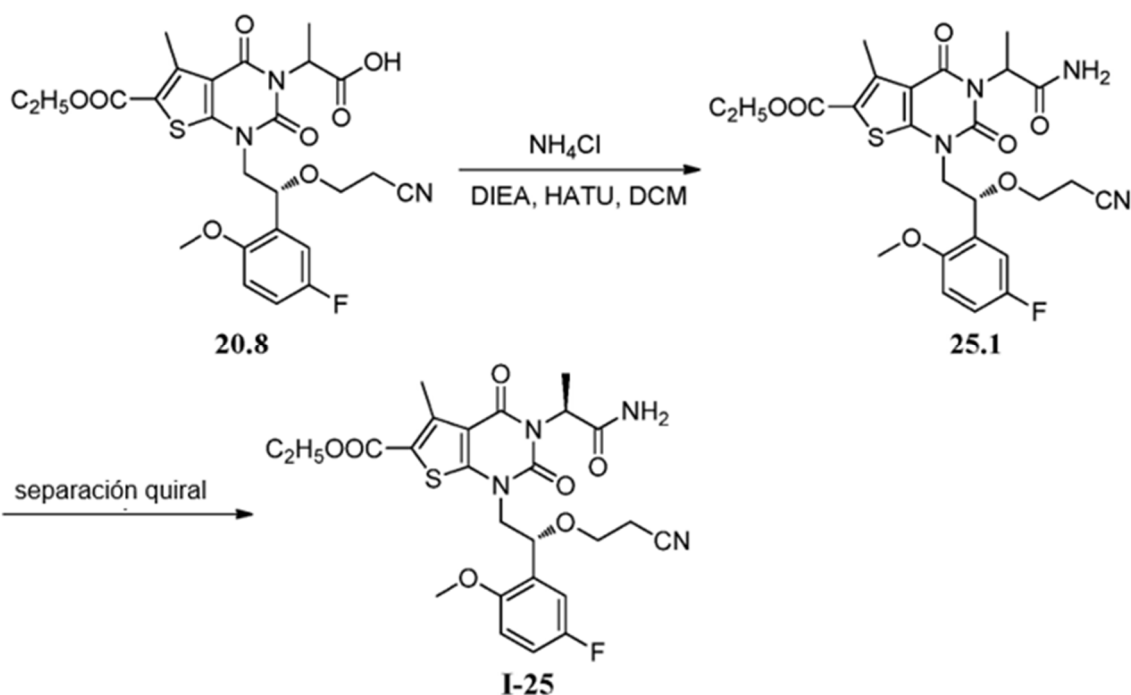
[0411]



[0412] Compuesto **I-24** se preparó mediante separación quiral del compuesto **23.1**. LC-MS: (ES, m/z): $[M+H]^+$ 601; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,28-1,35 (m, 6H), 1,52-1,61 (m, 1H), 1,74-1,77 (m, 3H), 2,62-2,67 (m, 2H), 2,74- 2,83 (m, 4H), 3,22-3,28 (m, 2H), 3,31-3,41 (m, 2H), 3,51-3,57 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,03-4,46 (m, 2H), 4,22-4,33 (m, 2H), 5,14-5,18 (m, 1H), 5,33-5,38 (m, 1H), 7,02-7,07 (m, 1H), 7,13-7,23 (m, 2H).

Ejemplo 25. Síntesis de 3-((S)-1-amino-1-oxopropan-2-ilo)-1-((R)-2-(2-cianoetoxi)-2-(5-fluoro-2-metoxifenilo)etilo)-5-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo, I-25

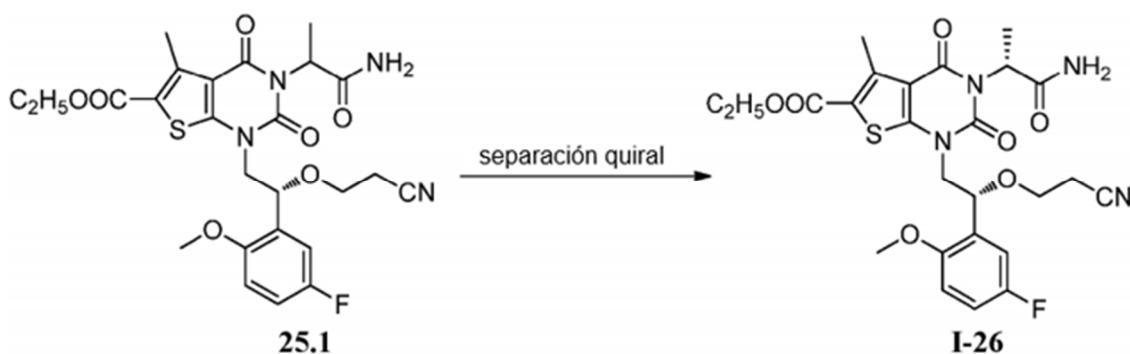
[0413]



[0414] Compuesto **I-25** se preparó a partir de **20.8** y NH_4Cl usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 20. LC-MS: (ES, m/z): $[M-NH_2]^+$ 530; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,29-1,33 (t, 3H), 1,41-1,43 (d, 3H), 2,62-2,65 (t, 2H), 2,76 (s, 3H), 3,40-3,45 (m, 1H), 3,50-3,55 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,02-4,18 (m, 2H), 4,26-4,32 (m, 2H), 5,13-5,17 (t, 1H), 5,24- 5,27 (m, 1H), 6,95-6,97 (m, 1H), 7,04-7,06 (m, 1H), 7,14-7,19 (m, 2H), 7,20-7,24 (m, 1H).

Ejemplo 26. Síntesis de 3-((R)-1-amino-1-oxopropan-2-ilo)-1-((R)-2-(2-cianoetoxi)-2-(5-fluoro-2-metoxifenilo)etilo)-5-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo, I-26

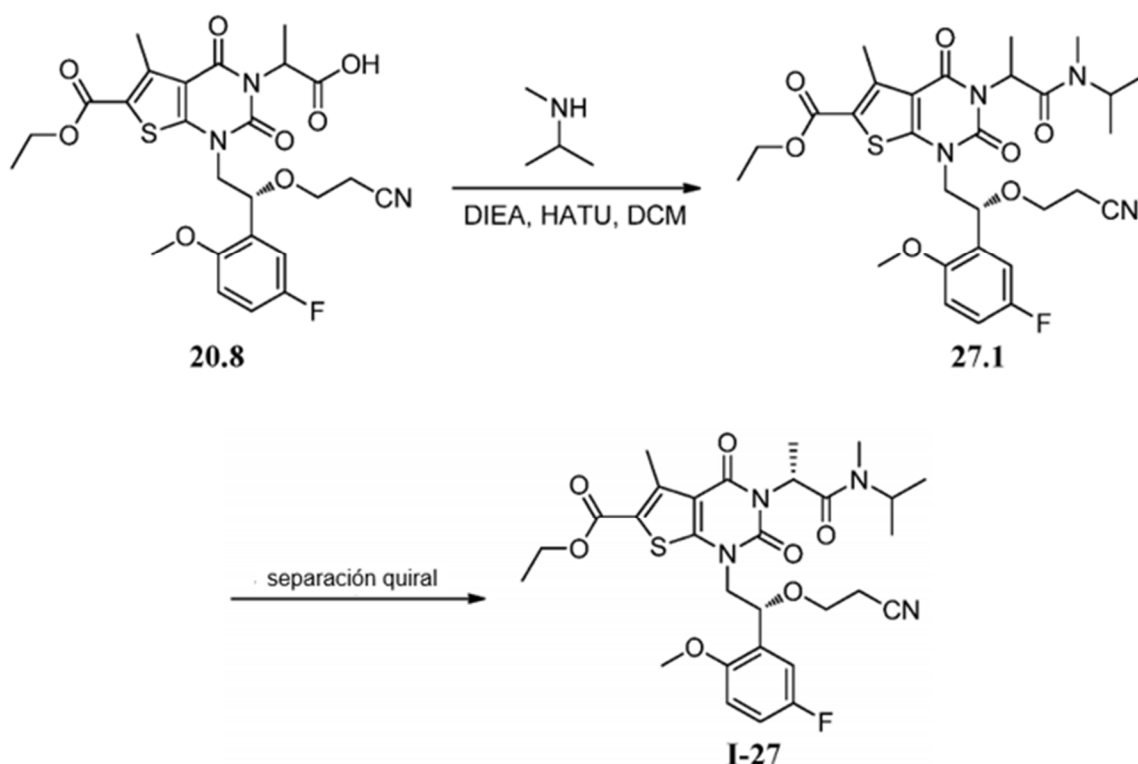
[0415]



[0416] Compuesto **I-26** se preparó mediante separación quiral de **25.1**. LC-MS: (ES, m/z): $[M-NH_2]^+$ 530; ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 1,30-1,34 (t, 3H), 1,39-1,41 (d, 3H), 2,64-2,68 (t, 2H), 2,77 (s, 3H), 3,42-3,49 (m, 1H), 3,50-3,53 (m, 1H), δ 3,77 (s, 3H), 3,98-4,03 (m, 1H), 4,18-4,22 (m, 1H), 4,26-4,33 (m, 2H), 5,13-5,17 (t, 1H), 5,23-5,25 (m, 1H), 6,98-6,99 (m, 1H), 7,02-7,06 (m, 1H), 7,14-7,19 (m, 1H), 7,20-7,23 (m, 1H), 7,24-7,26 (m, 1H).

Ejemplo 27. Síntesis de 1-((R)-2-(2-cianoetoxi)-2-(5-fluoro-2-metoxifenilo)etilo)-3-((R)-1-(isopropilo(metilo)amino)-1-oxopropan-2-ilo)-5-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo, I-27

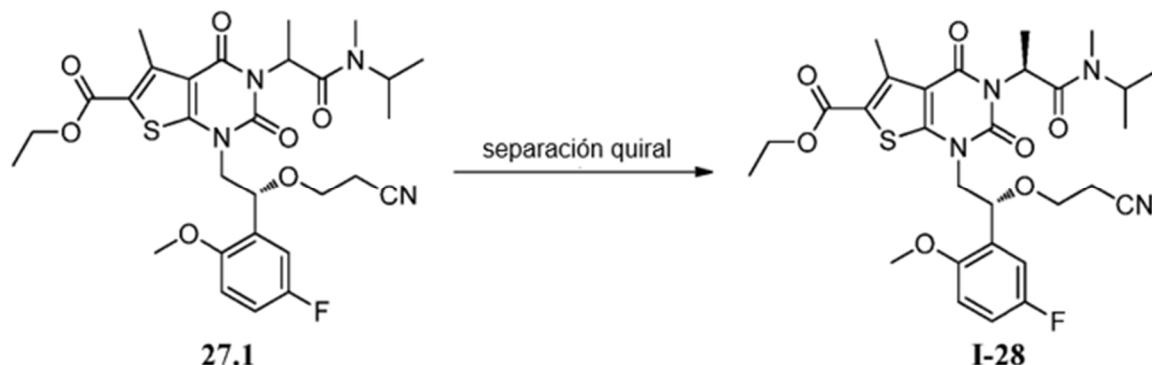
[0417]



[0418] El compuesto **I-27** se sintetizó a partir de **20.8** y metilo(propan-2-ilo)amina usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 20. LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+$ 603; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0,92-1,18 (m, 6H), 1,40-1,44 (t, 3H), 1,60-1,63 (d, 3H), 2,52-2,56 (t, 2H), 2,63 (s, 2H), 2,78 (s, 1H), 2,87-2,88 (d, 3H), 3,46-3,51 (m, 1H), 3,64-3,68 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,14-4,23 (m, 2H), 4,35-4,42 (m, 2H), 4,88-4,92 (m, 1H), 5,29-5,31 (m, 1H), 5,54-5,71 (m, 1H), 6,82-6,86 (m, 1H), 7,0-7,06 (m, 1H), 7,20-7,23 (m, 1H).

Ejemplo 28. Síntesis de 1-((R)-2-(2-cianoetoxi)-2-(5-fluoro-2-metoxifenilo)-etilo)-3-((S)-1-(isopropilo(metilo)amino)-1-oxopropan-2-ilo)-5-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo, I-28

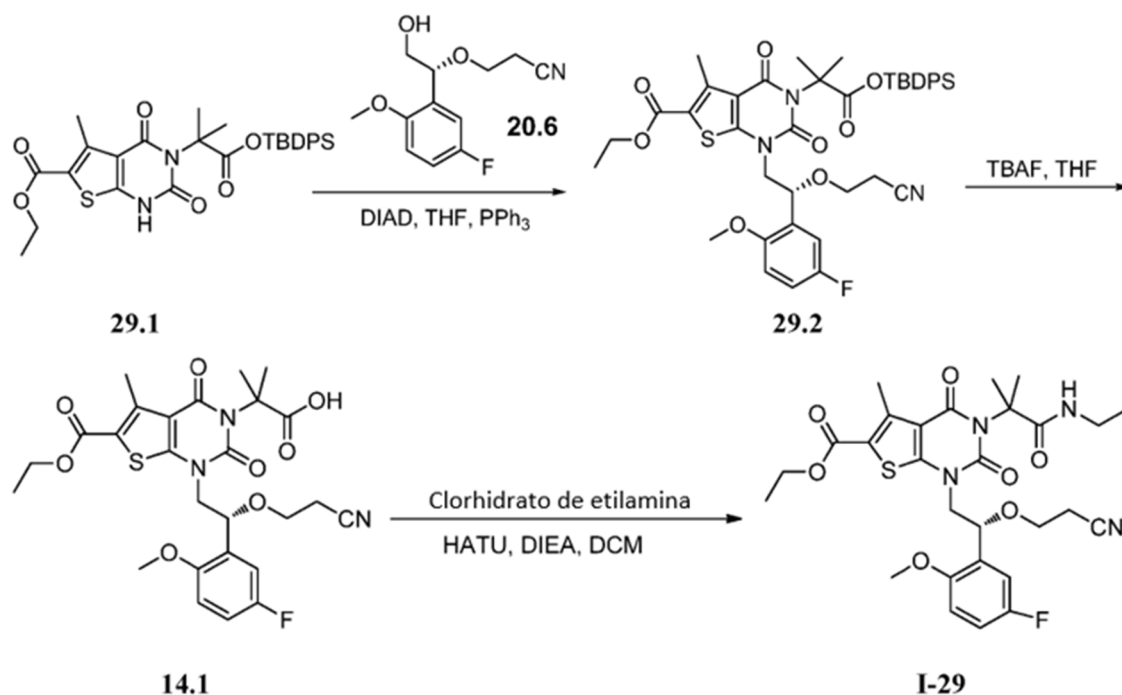
[0419]



[0420] El compuesto **I-28** se preparó mediante separación quiral de **27.1**. LC-MS-PH-NAM-2546-0: (EN, m/z): $[M+H]^+$ 603; ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 0,88-0,90 (m, 1H), 0,95-1,04 (m, 4H), 1,05-1,10 (m, 1H), 1,31-1,36 (m, 6H), 2,47-2,50 (m, 2H), 2,60-2,64 (m, 3H), 2,76 (s, 3H), 3,33-3,36 (m, 1H), 3,48-3,52 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,11-4,17 (m, 2H), 4,28-4,62 (m, 3H), 5,11-5,13 (t, 1H), 5,38-5,50 (m, 1H), 7,08-7,11 (m, 1H), 7,18-7,29 (m, 2H).

Ejemplo 29. Síntesis de 1-(2-(2-cianoetoxi)-2-(5-fluoro-2-metoxifenilo)etilo)-3-(1-(etilamino)-2-metilo-1-oxopropan-2-ilo)-5-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de (R)-etilo, I-29

[0421]



[0422] **Síntesis del compuesto 29.2.** En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml bajo nitrógeno, se colocó **29.1** (1,0 g, 1,73 mmol, 1,00 equiv), THF (10 ml), DIAD (524 mg, 2,59 mmol, 1,50 equiv) y **20.6** (620 mg, 2,59 mmol, 1,50 equiv). A esto le siguió la adición de PPh_3 (680 mg, 2,59 mmol, 1,50 equiv.) En porciones. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 1,6 g de **29.2** en forma de un sólido blanco.

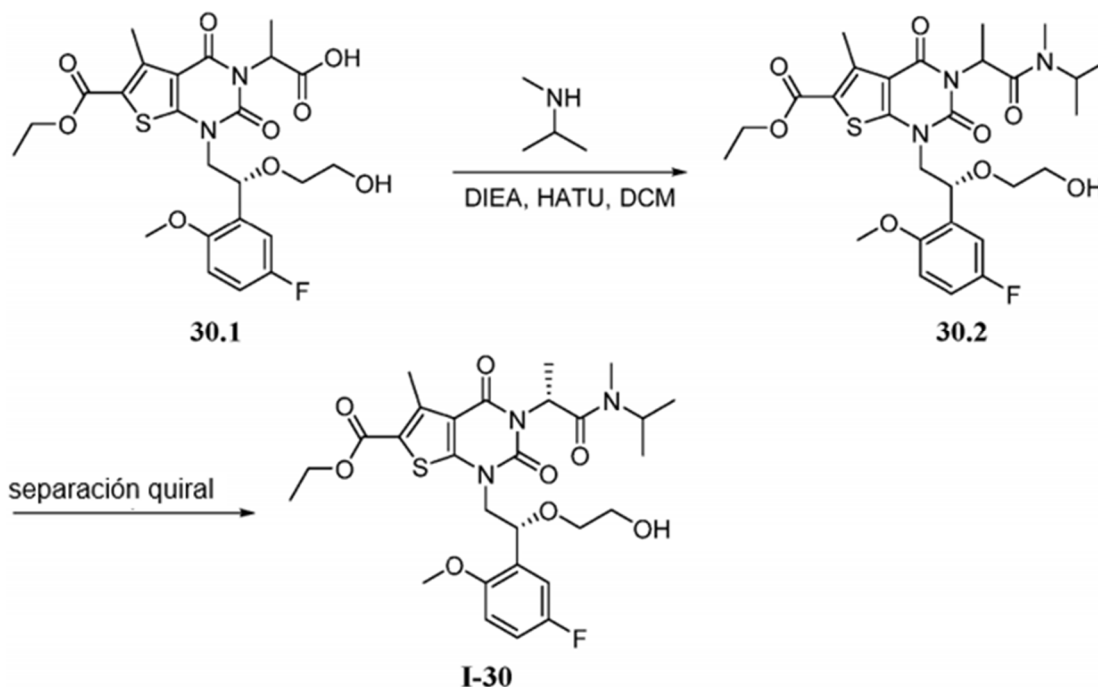
[0423] **Síntesis del compuesto 14.1.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó **29.2** (1,6 g, 2,00 mmol, 1,00 equiv.), THF (10 ml), TBAF (1,89 g, 6,0 mmol, 3,0 equiv.). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se lavó con 2 x 50 mL de agua y se extrajo con 2 x 50 mL de EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 425 mg (38,0 %) de **14.1** como un sólido blanco.

[0424] **Síntesis del compuesto 1-29.** El compuesto **1-29** se preparó a partir del compuesto **14.1** y el clorhidrato de

etilamina usando el procedimiento del Ejemplo 10. LC-MS: (ES, m/z): $[M-C_2H_6N]^+$ 544, $[M+Na]^+$: 611; ^1H RMN: (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0,93-0,98 (t, 3H), 1,27-1,32 (t, 3H), 1,60-1,62 (d, 6H), 2,66-2,69 (m, 5H), 3,0-3,05 (m, 2H), 3,44-3,54 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,94-4,01 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 1H), 4,24-4,30 (m, 2H), 5,09-5,14 (t, 1H), 6,96-7,01 (m, 1H), 7,10-7,17 (m, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,41-7,44 (t, 1H).

Ejemplo 30. Síntesis de 1-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenilo)-2-(2-hidroxi-etoxi)etilo)-3-((R)-1-(isopropilo(metilo)amino)-1-oxopropan-2-ilo)-5-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo, I-30

[0425]

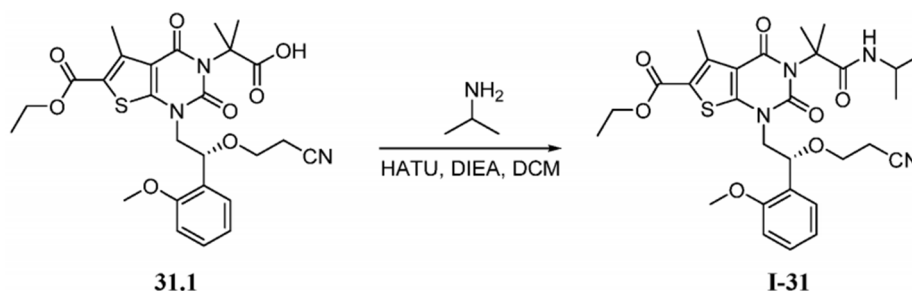


[0426] Síntesis del compuesto 30.2. En un matraz de fondo redondo de 25 ml bajo nitrógeno, se colocó 30,1 (500 mg, 0,93 mmol, 1,00 equiv.), CH_2Cl_2 (5,0 ml), metilo(propan-2-ilo)amina (135,4 mg, 1,85 mmol, 2,00 equiv.), DIEA (239,8 mg, 1,86 mmol, 2,00 equiv.) y HATU (529,1 mg, 1,39 mmol, 1,50 equiv.). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se lavó con 2 x 25 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 2 x 25 ml de CH_2Cl_2 , las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante FlashPrep-HPLC para proporcionar 310 mg (56,0%) de etilo **30.2** en forma de un sólido blanco.

[0427] Síntesis del compuesto I-30. El compuesto I-30 se preparó mediante separación quiral del compuesto **30.2**. LC-MS: (ES, m/z): $[M+H]^+$ 594; ^1H RMN: (400 MHz, CD_3OD): δ 0,87-0,89 (d, 1H), 1,06-1,20 (m, 5H), 1,41-1,48 (m, 6H), 2,61 (s, 2H), δ 2,76-2,85 (m, 4H), 3,32-3,34 (m, 1H), 3,49-3,62 (m, 3H), 3,78-3,83 (d, 3H), 4,12-4,20 (m, 1H), 4,34-4,40 (m, 3H), 4,78-4,82 (m, 1H), 5,29-5,32 (m, 1H), 5,52-5,69 (m, 1H), 6,95-7,04 (m, 2H), 7,28-7,31 (m, 1H).

Ejemplo 31. Síntesis de (R)-1-(2-(2-cianoetoxi)-2-(2-metoxifenilo)etilo)-3-(1-(isopropilamino)-2-metilo-1-oxopropan-2-ilo)-5-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo, I-31

[0428]



[0429] El compuesto **I-31** fue preparado a partir de **31.1** y propan-2-amina usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 10. LCMS: (ES, m/z): $[M-C_3H_8N]^+$ 526, $[M+Na]^+$: 607; ^1H RMN: (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0,97-1,01 (dd, 6H), 1,27-1,33 (t, 3H), 1,59-1,63 (d, 6H), 2,62-2,70 (m, 5H), 3,35-3,43 (m, 1H), 3,46-3,52 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,80-3,85 (m, 1H), 4,0-4,11 (m, 2H), 4,24-4,31 (m, 2H), 5,14-5,19 (t, 1H), 6,98-7,06 (m, 2H), δ 7,13-7,16 (d, 1H), 7,29-7,33 (t, 1H), 7,42-7,43 (d, 1H).

Ejemplo 32. Síntesis de (R)-1-(2-(2-cianoetoxi)-2-(2-metoxifenilo)etilo)-3-(1-(etilamino)-2-metilo-1-oxopropan-2-ilo)-5-nietil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo, I-32

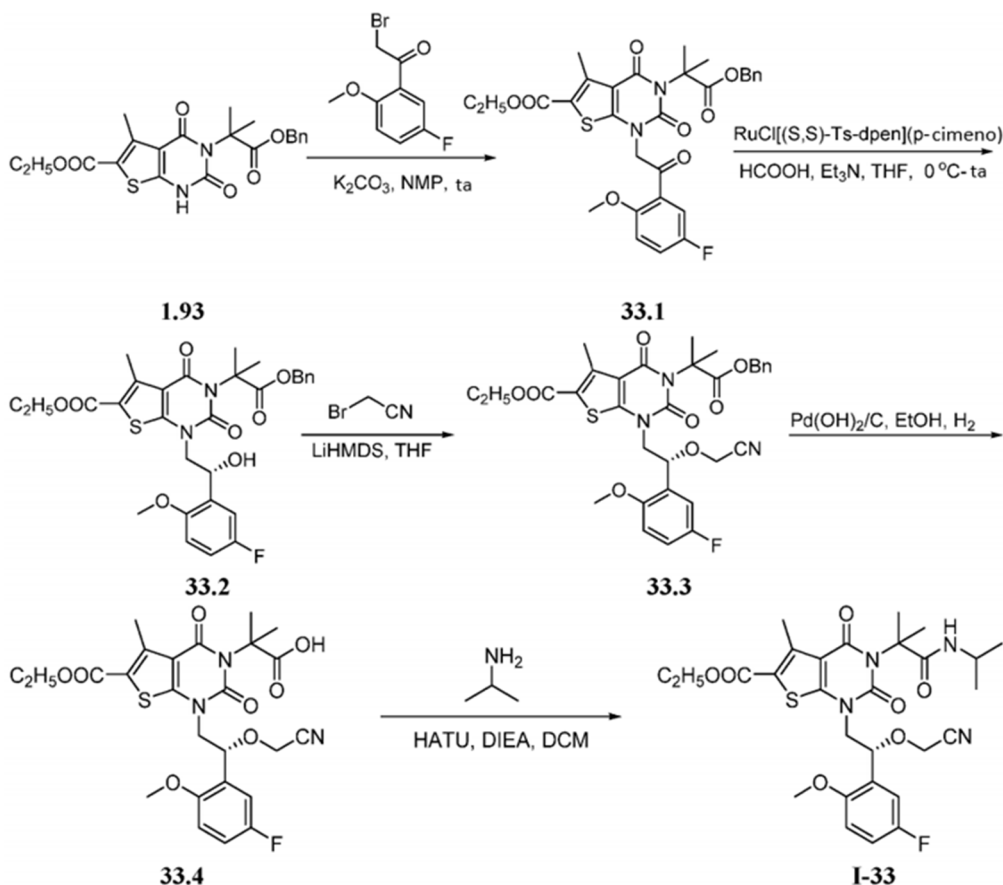
[0430]



[0431] Se preparó el compuesto **I-32** de **31.1** e hidrocloreuro de etilamina usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 10. LC-MS: (ES, m/z): $[M-C_2H_6N]^+$ 526, $[M+Na]^+$: 593; ^1H RMN: (300 MHz, DMSO- d_6): 0,93-0,98 (t, 3H), 1,27-1,33 (t, 3H), 1,61-1,63 (d, 6H), 2,62-2,73 (m, 5H), 3,01-3,05 (m, 2H), 3,38-3,51 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,95-3,99 (m, 1H), 4,07-4,12 (m, 1H), 4,24-4,31 (m, 2H), 5,12-5,17 (m, 1H), 6,98-7,06 (m, 2H), 7,32-7,35 (m, 1H), 7,40-7,42 (m, 2H).

Ejemplo 33. Síntesis de (R)-1-(2-(cianometoxi)-2-(5-fluoro-2-metoxifenilo)etilo)-3-(1-(isopropilamino)-2-metilo-1-oxopropan-2-ilo)-5-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo, I-33

[0432]



[0433] Síntesis del compuesto 33.1. En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml bajo nitrógeno, se colocaron 1,93 (3,0 g, 6,97 mmol, 1,00 equiv), NMP (30,0 ml), 2-bromo-1-(5-fluoro-2-metoxifenilo)etan-1-ona (2,1 g, 8,50 mmol, 1,20 equiv.), K_2CO_3 (2,9 g, 20,9 mmol, 3,00 equiv.). La reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, luego se inactivó mediante la adición de 100 ml de NH_4Cl (ac.). La solución resultante se extrajo con 2 x 100 mL de EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 3,95 g (95,0%) de **33.1** como un sólido amarillo.

[0434] Síntesis del compuesto 33.2. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml bajo nitrógeno, se colocó **33.1** (3,95 g, 6,62 mmol, 1,00 equiv), THF (12,0 ml), $RuCl[(S,S)\text{-}Ts\text{-}dpen](p\text{-}cimeno)$ (85 mg) y Et_3N (20 ml). A esto le siguió la adición de $HCOOH$ (5,1 ml) gota a gota con agitación a $0^\circ C$ en un baño de agua/hielo. La reacción se agitó durante 3 días a $0^\circ C$ y luego se inactivó mediante la adición de 150 ml de NH_4Cl (ac.). La solución resultante se extrajo con 2 x 150 ml de EtOAc, las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 3,85 g (97,0%) de **33.2** en forma de un sólido blanco.

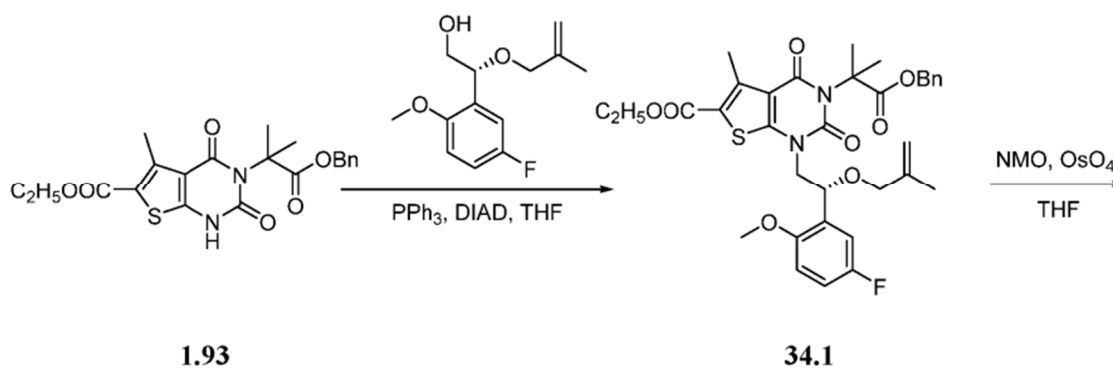
[0435] Síntesis del compuesto 33.3. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml bajo nitrógeno, se colocó **33.2** (1,0 g, 1,67 mmol, 1,00 equiv.) en THF (10 ml). A esto le siguió la adición de $LiHMDS$ (3,34 ml, 3,34 mmol, 2,00 equiv, 1 M) gota a gota con agitación a $0^\circ C$ en un baño de agua/hielo. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A esto se le añadió 2-bromoacetonitrilo (801,5 mg, 6,68 mmol, 4,00 equiv.). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se inactivó mediante la adición de 50 ml de NH_4Cl (ac.). La solución resultante se extrajo con 2 x 50 ml de EtAOc, las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El crudo se purificó por TLC preparativa para proporcionar 320 mg (30%) de **33.3** como un sólido blanco.

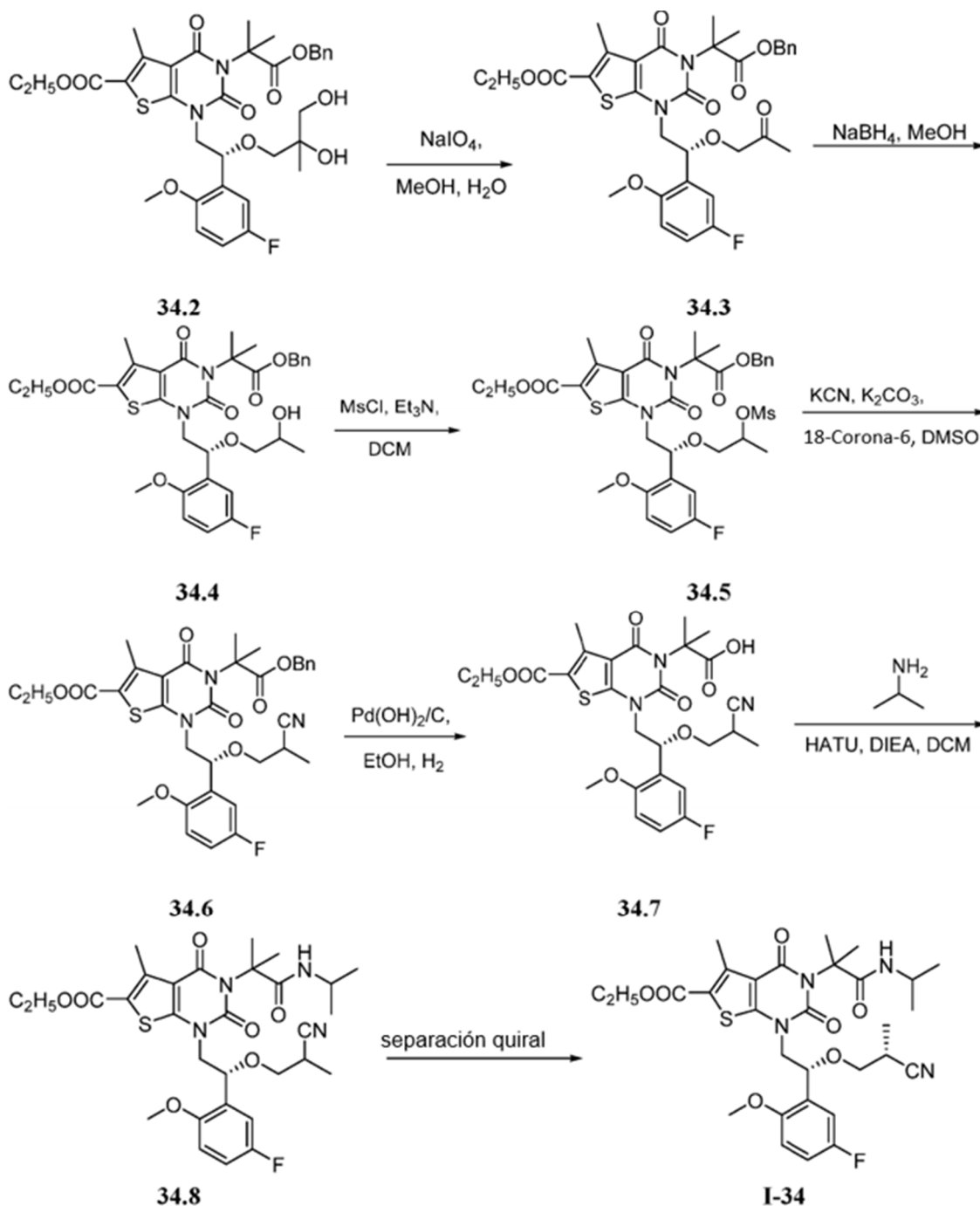
[0436] Síntesis del compuesto 33.4. Se cargó un matraz de fondo redondo de 25 ml con **33.3** (320 mg, 0,50 mmol, 1,00 equiv.), Metanol (5 ml), $Pd(OH)_2/C$ (60,0 mg). La suspensión se purgó con gas H_2 . La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron y la mezcla se concentró al vacío. El crudo se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar 110 mg (40,0%) de **33.4** como un sólido blanco.

[0437] Síntesis del compuesto 1-33. El compuesto 1-33 se preparó a partir de propan-2-amina y 33,4 usando el procedimiento del Ejemplo 10. LC-MS: (ES, m/z): $[M+H]^+$ 589; ^1H RMN: (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 0,97-1,0 (dd, 6H), 1,27-1,33 (t, 3H), δ , 59-1,62 (d, 6H), 2,70 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,79-3,87 (m, 1H), 4,04-4,19 (m, 2H), 4,23-4,34 (m, 3H), 4,47-4,53 (d, 1H), 5,19-5,24 (t, 1H), 7,0-7,05 (m, 1H), 7,16-7,32 (m, 3H).

Ejemplo 34. Síntesis de 1-((R)-2-((R)-2-cianopropoxi)-2-(5-fluoro-2-metoxifenilo)etilo)-3-(1-(isopropilamino)-2-metilo-1-oxopropan-2-ilo)-5-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo, 1-34

[0438]





[0439] Síntesis del compuesto 34.1. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml bajo nitrógeno, se colocaron **1.93** (5,0 g, 11,62 mmol, 1,00 equiv.), THF (50 ml), (2R)-2-(5-fluoro-2-metoxifenilo)-2-[(2-metilprop-2-en-1-ilo)oxi]etan-1-ol (3,35 g, 13,94 mmol, 1,20 equiv.), DIAD (4,7 g, 23,24 mmol, 2,00 equiv.). A esto siguió la adición de PPh_3 (6,09 g, 23,22 mmol, 2,00 equiv.) en porciones a 0°C en un baño de agua/hielo. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 8,0 g (crudo) de **34.1** como un sólido blanco.

[0440] Síntesis del compuesto 34.2. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml, se colocaron **34.1** (8,0 g, 12,26 mmol, 1,00 equiv.), THF (150 ml), agua (5 ml), NMO (4,3 g, 36,71 mmol, 3,00 equiv.) y OsO_4 (155,7 mg). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después se inactivó por la adición de 150 ml de NH_4Cl (ac.). La solución resultante se extrajo con 2 x 150 ml de EtAOc y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar 8,8 g (en bruto) de **34.2** como un sólido blanco.

[0441] Síntesis del compuesto 34.3. En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 ml, se colocaron **34.2** (8,8 g, 12,81 mmol, 1,00 equiv.), MeOH (160 ml), agua (40 ml) y NaIO_4 (6,03 g, 2,20 equiv.). La reacción se agitó durante

2 horas a temperatura ambiente, luego se inactivó mediante la adición de 200 ml de NH_4Cl (ac.). La solución resultante se extrajo con 2 x 200 ml de EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. Esto dio como resultado 7,8 g (en bruto) de **34,3** como un sólido blanco.

[0442] Síntesis del compuesto 34,4. En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml bajo nitrógeno, se colocaron **34,3** (7,8 g, 11,91 mmol, 1,00 equiv), metanol (150 ml), NaBH_4 (679,1 mg, 17,95 mmol, 1,50 equiv). La reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, luego se inactivó mediante la adición de 150 ml de NH_4Cl (ac.). La mezcla resultante se concentró al vacío y luego se extrajo con 2 x 150 ml de EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío, para proporcionar 3,5 g (45,0%) de **34,4** como un sólido blanco.

[0443] Síntesis del compuesto 34,5. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml bajo nitrógeno, se colocaron **34,4** (1,8 g, 2,74 mmol, 1,00 equiv), CH_2Cl_2 (15 ml), Et_3N (415 mg, 4,10 mmol, 1,50 equiv) y MsCl (376,8 mg, 1,20 equiv.). La reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se lavó con 2 x 100 mL de H_2O , se extrajo con 2 x 100 mL de CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El crudo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 2,0 g (crudo) de **34,5** como un sólido blanco.

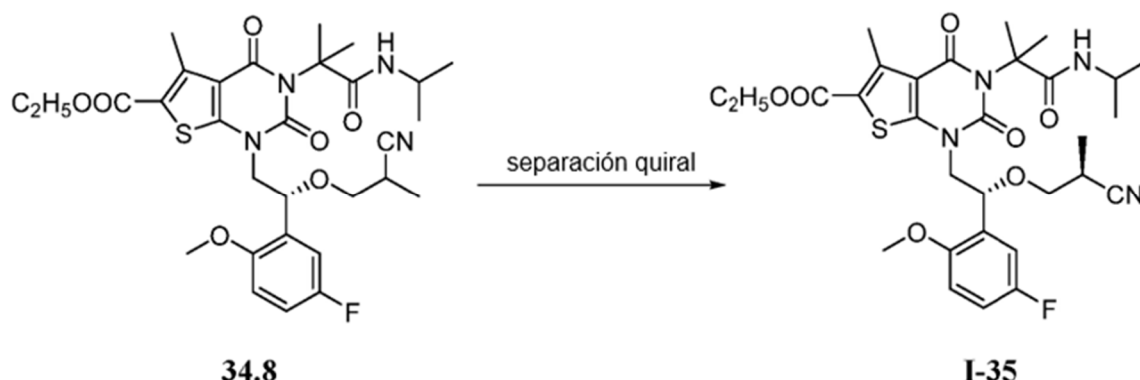
[0444] Síntesis del compuesto 34,6. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 mL bajo nitrógeno, se colocaron **34,5** (2,0 g, 2,72 mmol, 1,00 equiv), DMSO (20 mL), KCN (531,3 mg, 8,16 mmol, 3,00 equiv), 18-Corona-6 (719,3 mg, 2,72 mmol, 1,00 equiv). La reacción se agitó durante la noche a 60°C . Una vez completada la reacción, la mezcla se lavó con 2 x 100 ml de NaHCO_3 (ac.). La solución resultante se extrajo con 2 x 100 mL de EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 660 mg (36%) de **34,6** en forma de un sólido blanco.

[0445] Síntesis del compuesto 34,7. En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se colocaron **34,6** (660 mg, 0,99 mmol, 1,00 equiv), etanol (10 ml), $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (240 mg). La mezcla se purgó con gas H_2 . La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se filtraron los sólidos. La mezcla resultante se concentró al vacío y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 650 mg de **34,7** en forma de un sólido blanco.

[0446] Síntesis del compuesto 34,8. El compuesto **34,8** se preparó a partir del compuesto **34,7** y propan-2-amina usando el procedimiento ejemplificado en el Ejemplo 10. **Síntesis del compuesto 1-34.** El compuesto **1-34** se preparó mediante separación quiral del compuesto **34,8**. LC-MS: (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 617; ^1H NNM (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0,96-1,00 (dd, 6H), 1,08-1,11 (d, 3H), 1,27-1,32 (t, 3H), 1,59-1,62 (d, 6H), 2,70 (s, 3H), 2,96-3,01 (m, 1H), 3,31-3,33 (m, 1H), 3,46-3,50 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,79-3,84 (m, 1H), 3,98-4,09 (m, 1H), 4,11-4,21 (m, 1H), 4,24-4,31 (m, 2H), 5,12-5,16 (t, 1H), 6,98-7,01 (m, 1H), 7,12-7,25 (m, 3H).

Ejemplo 35. Síntesis de 1-((R)-2-((S)-2-cianopropoxi)-2-(5-fluoro-2-metoxifenilo)etilo)-3-(1-(isopropilamino)-2-metilo-1-oxopropan-2-ilo)-5-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo, I-35

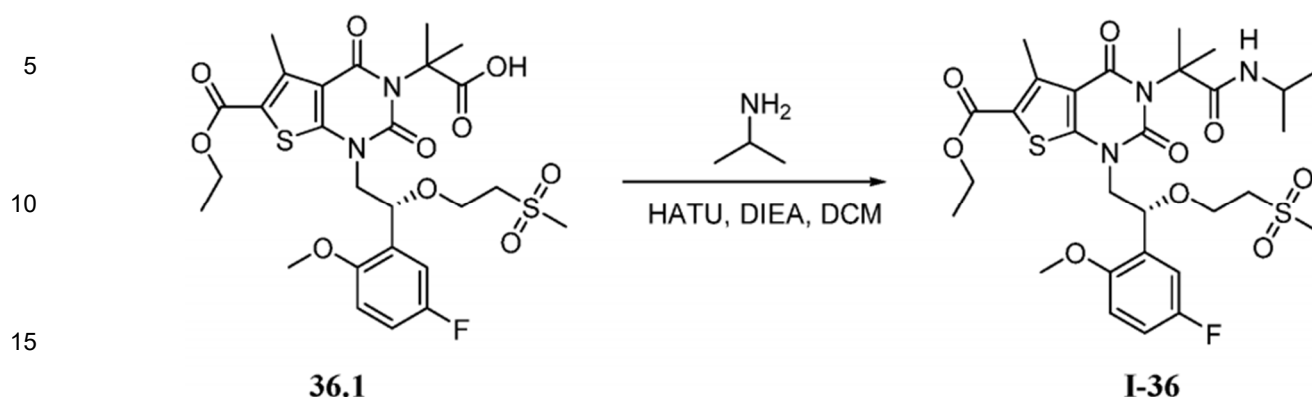
[0448]



[0449] El compuesto **I-35** se preparó mediante separación quiral del compuesto **34,8**. LC-MS: (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 617; ^1H RMN: (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0,96-1,00 (dd, 6H), 1,06-1,10 (d, 3H), 1,27-1,32 (t, 3H), 1,59-1,62 (d, 6H), 2,69 (s, 3H), 2,95-3,02 (m, 1H), 3,39-3,45 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,81-3,86 (m, 1H), 3,98-4,13 (m, 2H), 4,24-4,31 (m, 2H), 5,13-5,17 (t, 1H), 6,98-7,04 (m, 1H), 7,12-7,24 (m, 3H).

[Ejemplo 36. Síntesis de (R)-1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenilo)-2-(2-(metilsulfonilo)etoxi)etilo)-3-(1-(isopropilamino)-2-metilo-1-oxopropan-2-ilo)-5-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo, I-36

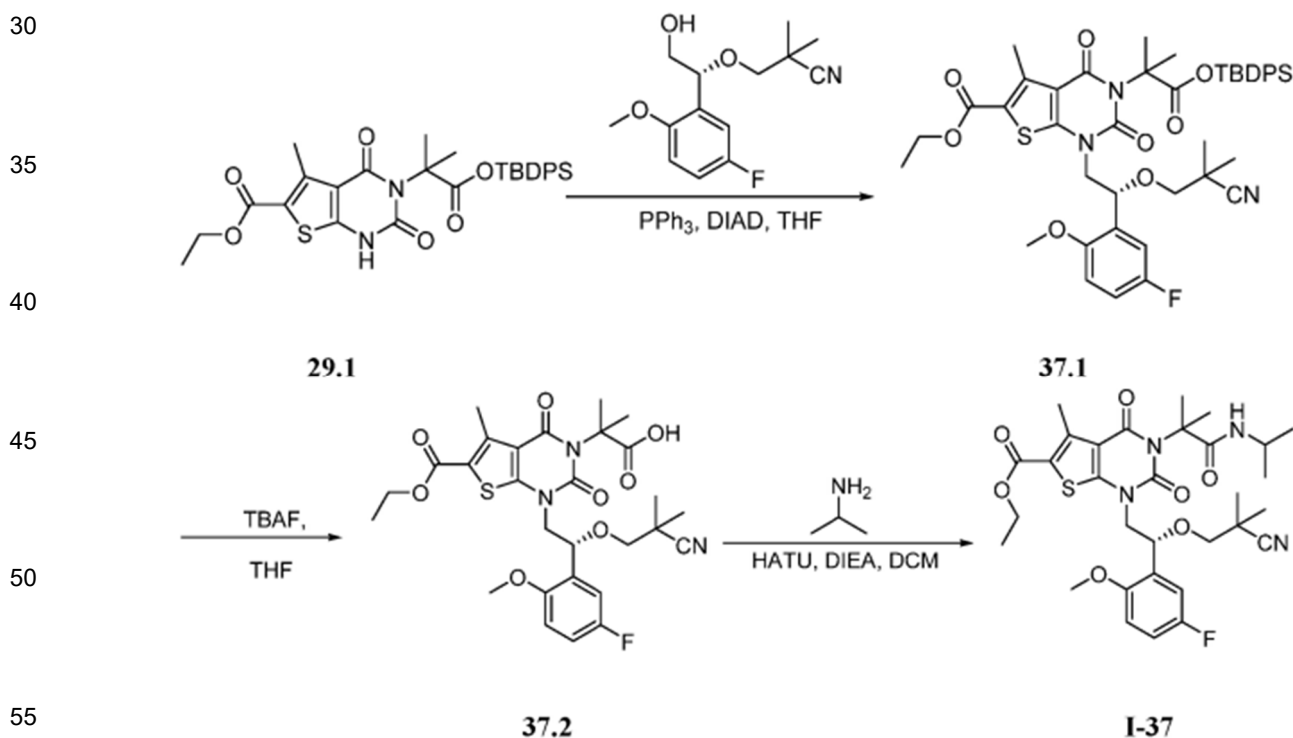
[0450]



20 **[0451]** El compuesto **1-36** se preparó a partir del compuesto **36,1** usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 10. LC-MS: (ES, m/z): $[M+H]^+$ 656; ^1H RMN: (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.0-1.02 (d, 6H), 1.30-1.32 (t, 3H), 1.60-1.62 (d, 6H), 2.70 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 3.32-3.40 (m, 2H), 3.63-3.69 (m, 5H), 3.83-3.96 (m, 2H), 4.17-4.29 (m, 3H), 5.12-5.14 (m, 1H), 6.96-6.99 (m, 1H), 7.11-7.17 (m, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H).

25 **Ejemplo 37. Síntesis de (R)-1-(2-(2-ciano-2-metilpropoxi)-2-(5-fluoro-2-metoxifenilo)etilo)-3-(1-(isopropilamino)-2-metilo-1-oxopropan-2-ilo)-5-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo, I-37**

[0452]



60 **[0453] Síntesis del compuesto 37,1.** Se cargó un matraz de fondo redondo de 25 ml bajo nitrógeno con **29,1** (500 mg, 0.86 mmol, 1.00 equiv.), THF (5 ml), 3-[(1R)-1-(5-fluoro-2-metoxifenilo)-2-hidroxietoxi]-2,2-dimetilpropanonitrilo (277 mg, 1.04 mmol, 1.20 equiv.) y DIAD (262 mg, 1.30 mmol, 1.50 equiv.), seguido de la adición de PPh_3 (453 mg, 1.73 mmol, 2.00 equiv.) en porciones. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 860 mg (en bruto) de **37,1** en forma de un sólido blanco.

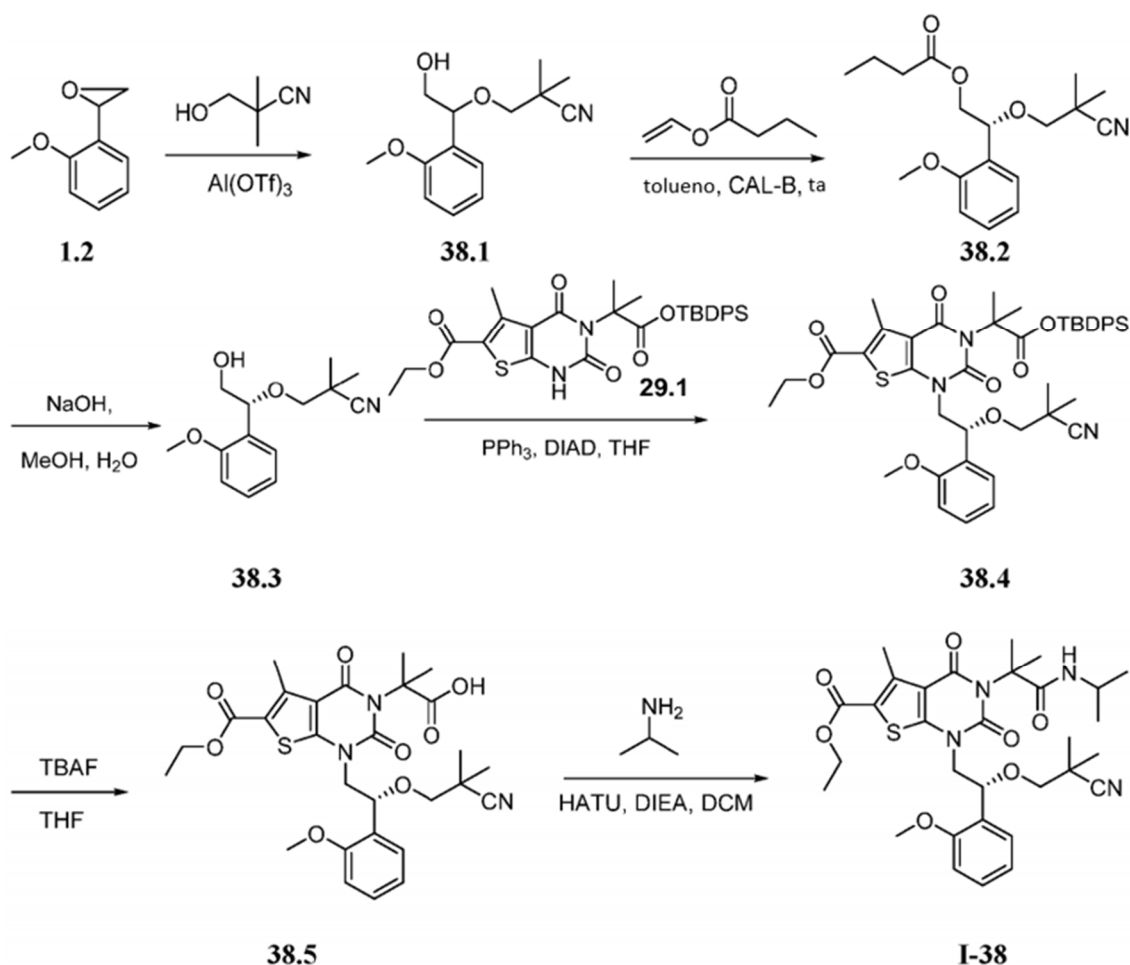
65 **[0454] Síntesis del compuesto 37,2.** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó **37,1** (860 mg, 1.04 mmol, 1.00 equiv), THF (10 ml) y TBAF (981.5 mg, 3.12 mmol, 3.00 equiv). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se lavó con 2 x 50 mL de H_2O . La solución resultante se extrajo con 2 x

30 ml de EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de 620 mg de **37,2** como un sólido blanco.

[0455] Síntesis del compuesto 1-37. El compuesto **1-37** se preparó a partir de propan-2-amina y el compuesto **37,2** usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 10. LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+$ 631; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0,96-0,98 (dd, 6H), 1,15-1,18 (d, 6H), 1,28-1,32 (t, 3H), 1,60-1,61 (d, 6H), 2,69 (s, 3H), 3,21-3,24 (d, 1H), 3,32-3,35 (m, 1H), 3,77-3,88 (m, 4H), 3,95-4,00 (m, 1H), 4,12-4,20 (m, 1H), 4,20-4,33 (m, 2H), 5,15-5,19 (m, 1H), 7,01-7,05 (m, 1H), 7,14-7,20 (m, 3H).

Ejemplo 38. Síntesis de (R)-1-(2-(2-ciano-2-metilpropoxi)-2-(2-metoxifenilo)etilo)-3-(1-(isopropilamino)-2-metilo-1-oxopropan-2-ilo)-5-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo, I-38

[0456]



[0457] Síntesis del compuesto 38,1. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml bajo nitrógeno, se colocó 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanonitrilo (20 g, 201,75 mmol, 3,00 equiv.), $Al(OTf)_3$ (3,19 g, 6,73 mmol, 0,10 equiv.). A esto le siguió **1,2** (10 g, 66,59 mmol, 1,00 equiv.) gota a gota con agitación a 0-5°C. La solución resultante se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se detuvo mediante la adición de 100 ml de $NaHCO_3$ (ac.). La solución resultante se extrajo con 3 x 100 ml de MTBE y las capas orgánicas se combinaron. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 4,3 g (26,0%) de **38,1** en forma de aceite amarillo.

[0458] Síntesis del compuesto 38,2. En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocaron **38,1** (4,3 g, 17,25 mmol, 1,00 equiv.), tolueno (20 mL), butanoato de etenilo (984 mg, 8,62 mmol, 0,50 equiv.) y CAL-B (640 mg). La reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se filtraron los sólidos. La mezcla resultante se concentró al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 1,8 g (33,0%) de **38,2** en forma de aceite amarillo.

[0459] Síntesis del compuesto 38,3. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml, se colocó **38,2** (1,8 g, 5,64 mmol, 1,00 equiv.), MeOH (20 ml), una solución de NaOH (248 mg, 6,20 mmol, 1,10 equiv.) en agua (2,0 ml). La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El valor de pH de la solución se ajustó a 7,0 con ácido

acético y la mezcla se concentró al vacío. La solución resultante se extrajo con 2 x 50 ml de EtOAc y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 2 x 50 mL de Na₂CO₃ (ac.). La mezcla resultante se lavó con 2 x 50 ml de NaCl (acuoso), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para proporcionar 1,4 g (99,0%) de **38,3** como un aceite amarillo.

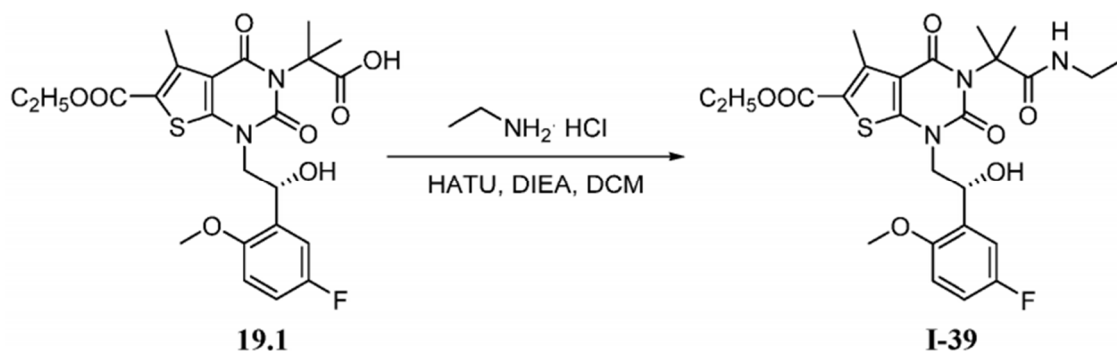
[0460] Síntesis del compuesto 38,4. En un matraz de fondo redondo de 25 ml bajo nitrógeno, se colocó **29,1** (500 mg, 0,86 mmol, 1,00 equiv.), THF (5 ml), **38,3** (258 mg, 1,03 mmol, 1,20 equiv.) y DIAD (262 mg, 1,30 mmol, 1,50 equiv.). A esto le siguió la adición de PPh₃ (340 mg, 1,30 mmol, 1,50 equiv.) en porciones. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 840 mg de **38,4** en forma de un aceite amarillo.

[0461] Síntesis del compuesto 38,5. En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se colocó **38,4** (840 mg, 1,04 mmol, 1,00 equiv.), THF (5 ml) y TBAF (980 mg, 3,11 mmol, 3,00 equiv.). La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la mezcla se lavó con 2 x 50 ml de H₂O. La solución resultante se extrajo con 2 x 50 ml de EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 210 mg (35,0%) de **38,5** en forma de un sólido blanco.

[0462] Síntesis del compuesto I-38. El compuesto **I-38** se preparó a partir de **38,5** y propan-2-amina usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 10. LC-MS (ES, *m/z*): [M+H]⁺ 613; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,97-0,99 (d, 6H), 1,17-1,20 (d, 6H), 1,28-0,33 (t, 3H), 1,60-1,62 (d, 6H), 2,70 (s, 3H), 3,16-3,19 (d, 1H), 3,26-3,29 (d, 1H), 3,80-3,90 (m, 4H), 3,95-4,08 (m, 1H), 4,11-4,25 (m, 1H), 4,25-4,32 (q, 2H), 5,19-5,23 (m, 1H), 7,02-7,08 (m, 2H), 7,11-7,14 (d, 1H), 7,31-7,34 (m, 1H), 7,37-7,42 (m, 1H).

Ejemplo 39. Síntesis de (R)-3-(1-(etilamino)-2-metilo-1-oxopropan-2-ilo)-1-(2-(5-fluoro-2-metoxifenilo)-2-hidroxietilo)-5-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2.3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo, I-39

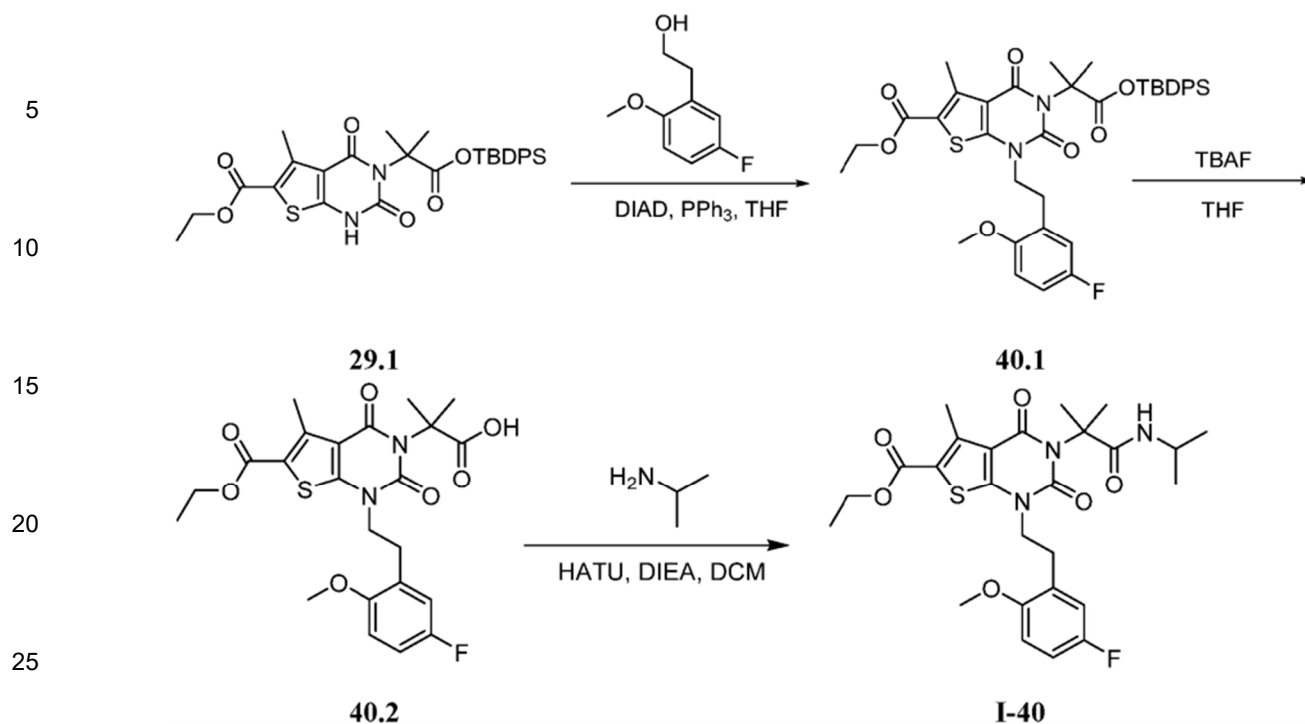
[0463]



[0464] El compuesto **I-39** se preparó a partir de compuesto **19,1** e hidrocloreuro de etilamina usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 19. LC-MS (EN, *m/z*): [M+Na]⁺ 558; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,96-0,98 (t, 3H), 1,31-1,33 (t, 3H), 1,62 (s, 6H), 2,71 (s, 3H), 3,01-3,06 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,91-3,97 (m, 2H), 4,24-4,33 (m, 2H), 5,28-5,32 (m, 1H), 5,79-5,80 (d, 1H), 6,91-6,94 (m, 1H), 7,05-7,10 (m, 1H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,48-7,50 (t, 1H).

Ejemplo 40. Síntesis de 1-(5-fluoro-2-metoxifenetilo)-3-(1-(isopropilamino)-2-metilo-1-oxopropan-2-ilo)-5-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2.3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo, I-40

[0465]



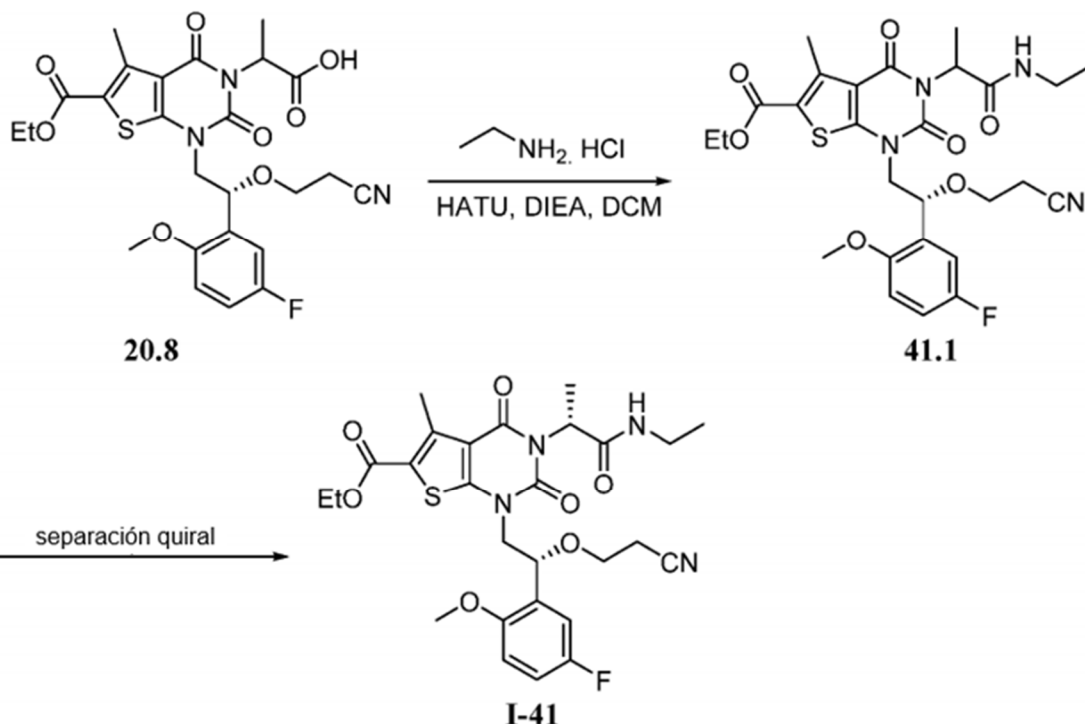
[0466] Síntesis del compuesto 40,1. Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml bajo nitrógeno, se cargó con 29,1 (1,5 g, 2,59 mmol, 1,00 equiv.), THF (15 ml), 2-(5-fluoro-2-metoxi-fenilo)etan-1-ol (529,4 mg, 3,11 mmol, 1,20 equiv) y DIAD (786,3 mg, 3,89 mmol, 1,50 equiv). A esto siguió la adición de PPh₃ (1,36 g, 5,19 mmol, 2,00 equiv.) en porciones. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 2,1 g de **40,1** en forma de un sólido blanco.

[0467] Síntesis del compuesto 40,2. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml bajo nitrógeno, se colocó **40,1** (2,1 g, 2,87 mmol, 1,00 equiv.), THF (15 ml), TBAF (2,72 g, 8,63 mmol, 3,00 equiv.) y H₂O (1 mL). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se lavó con 2 x 100 mL de H₂O. La solución resultante se extrajo con 2 x 100 ml de EtOAc, las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 1,2 g (85,0%) de **40,2** en forma de un sólido blanco.

[0468] Síntesis del compuesto 1-40. Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml bajo nitrógeno con **40,2** (1,2 g, 2,44 mmol, 1,00 equiv), CH₂Cl₂ (12,0 ml), propan-2-amina (287,2 mg, 4,86 mmol, 2,00 equiv), DIEA (628 mg, 4,86 mmol, 2,00 equiv) y HATU (1,39 g, 3,66 mmol, 1,50 equiv). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se lavó con 2 x 100 ml de H₂O. La solución resultante se extrajo con 2 x 50 ml de EtOAc y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 730 mg (56,0 %) de **1-40** en forma de un sólido blanco. LC-MS (EN, *m/z*): [M-C₃H₈N]⁺ 475; ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,98-1,01 (d, 6H), 1,28-1,33 (t, 3H), 1,60 (s, 6H), 2,70 (s, 3H), 2,93-2,98 (t, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,80-3,89 (m, 1H), 4,01-4,04 (t, 2H), 4,24-4,31 (q, 2H), 6,89-6,94 (m, 1H), 7,00-7,09 (m, 2H), 7,29-7,32 (d, 1H).

Ejemplo 41. Síntesis de 1-((R)-2-(2-cianoetoxi)-2-(5-fluoro-2-metoxi-fenilo)etilo)-3-((R)-1-(etilamino)-1-oxopropan-2-ilo)-5-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo, 1-41

[0469]



[0470] El compuesto **I-41** se preparó a partir del compuesto **20.8**, hidrocloreto de etanamina usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 20. LC-MS: (ES, m/z): $[M+H]^+$ 575; ^1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 0,95-1,00 (t, 3H), 1,29-1,34 (t, 3H), 1,42-1,44 (d, 3H), 2,62-2,66 (t, 2H), 2,77 (s, 3H), 3,03-3,11 (m, 2H), 3,41-3,49 (m, 1H), 3,51-3,54 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,01-4,21 (m, 2H), 4,27-4,33 (m, 2H), 5,12-5,15 (m, 1H), 5,24-5,32 (m, 1H), 7,02-7,06 (m, 1H), 7,13-7,25 (m, 2H), 7,68-7,71 (t, 1H).

Ejemplo 42. Síntesis del compuesto etilo 1-((R)-2-(2-cianoetoxi)-2-(5-fluoro-2-metoxifenilo)etilo)-3-((S)-1-(etilamino)-1-oxopropan-2-ilo)-5-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2.3-d]pirimidina-6-carboxilato, I-42

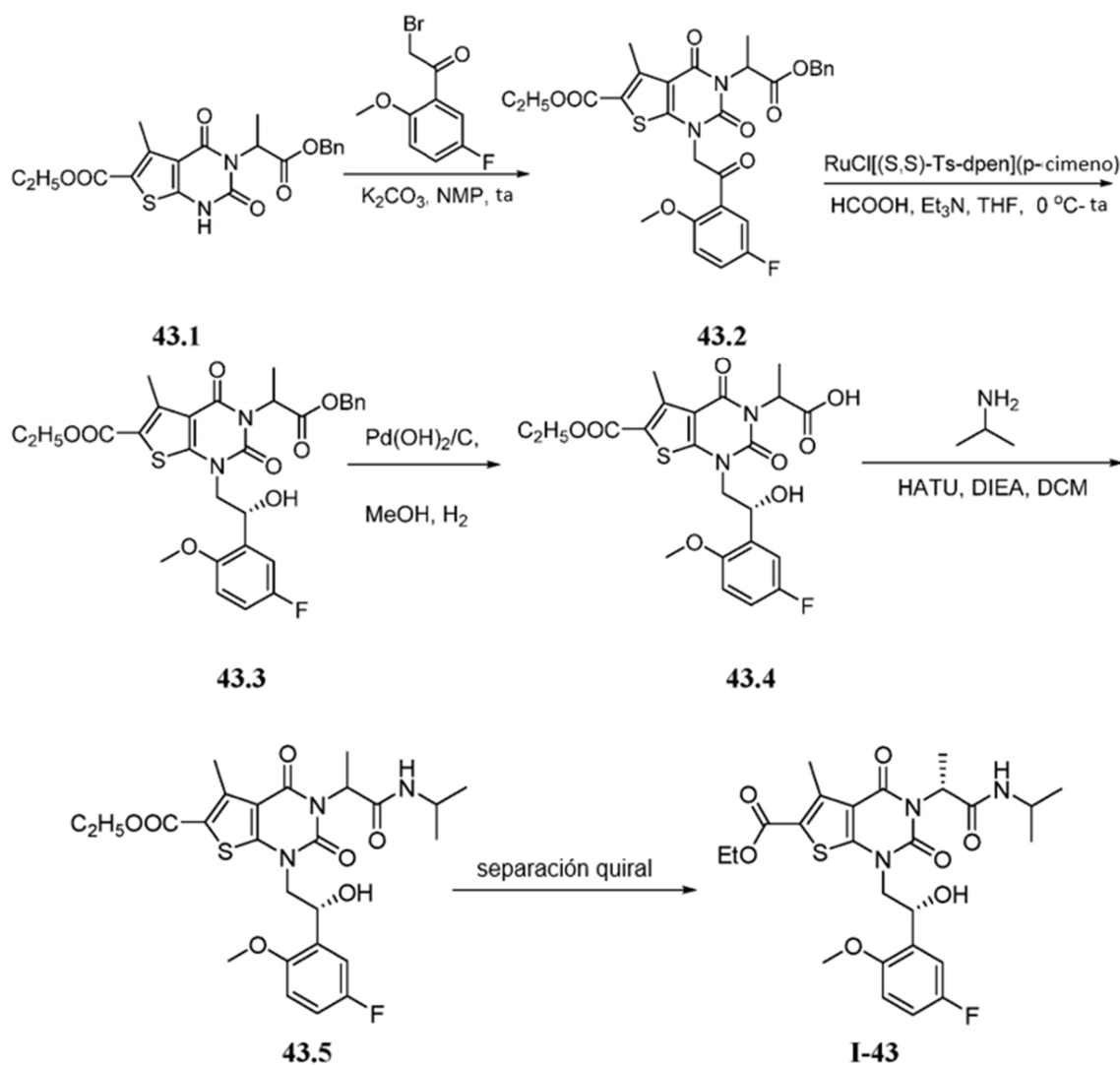
[0471]



[0472] Compuesto **EI I-42** se preparó mediante separación quiral del compuesto **41.1**. LC-MS (EN, m/z): $[M+H]^+$ 575; ^1H RMN: (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 0,94-0,99 (t, 3H), 1,29-1,34 (t, 3H), 1,39-1,42 (d, 3H), 2,65-2,69 (t, 2H), 2,76 (s, 3H), 3,03-3,07 (m, 2H), 3,42-3,54 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,99-4,06 (m, 1H), 4,18-4,33 (m, 3H), 5,14-5,26 (m, 2H), 7,01-7,05 (m, 1H), 7,14-7,28 (m, 2H), 7,67-7,70 (t, 1H).

Ejemplo 43. Síntesis de 1-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxipbenil)-2-hidroxietilo)-3-((R)-1-(isopropilamino)-1-oxopropan-2-ilo)-5-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2.3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo, I-43

[0473]



[0474] Síntesis del compuesto 43.2. Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml bajo nitrógeno se cargó con **43.1** (3,0 g, 7,20 mmol, 1,00 equiv.), NMP (15 ml), K_2CO_3 (2,99 g, 21,63 mmol, 3,00 equiv.) y 2-bromo-1-(5-fluoro-2-metoxifenilo)etan-1-ona (1,87 g, 7,57 mmol, 1,05 equiv.). La reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, luego se inactivó mediante la adición de 100 ml de agua. Se filtraron los sólidos. La solución resultante se extrajo con 2 x 100 mL de EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 3,5 g (83,0%) de **43.2** como un sólido blanco.

[0475] Síntesis del compuesto 43.3. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml bajo nitrógeno, se colocó **43.2** (3,4 g, 5,84 mmol, 1,00 equiv), THF (10 ml) y $RuCl[(S,S)\text{-Ts-dpen}](p\text{-cimeno})$ (68 mg), seguido de la adición de Et_3N (17,0 ml) y $HCOOH$ (4,4 ml) a $0^\circ C$. La reacción se agitó durante 3 días a temperatura ambiente, luego se inactivó mediante la adición de 100 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 2 x 100 mL de EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 3,3 g (97,0 %) de **43.3** en forma de un sólido blanco.

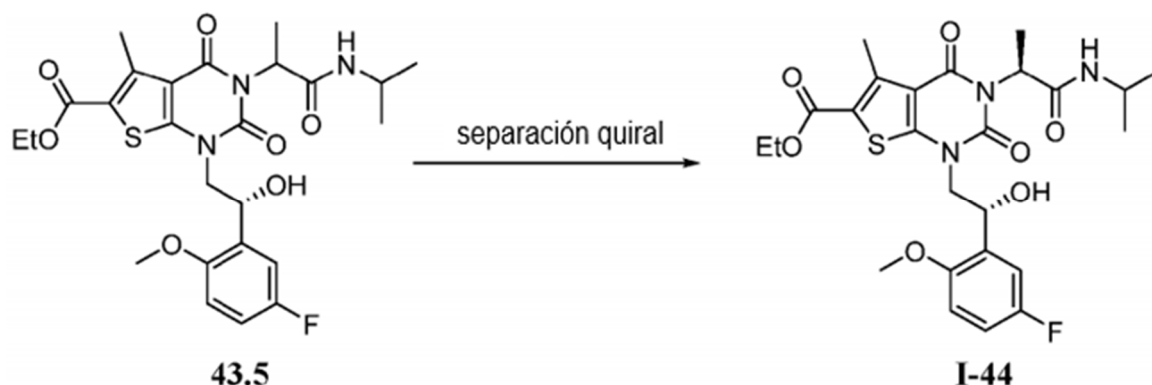
[0476] Síntesis del compuesto 43.4. En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron **43.3** (3,3 g, 5,64 mmol, 1,00 equiv.), metanol (50,0 ml) y $Pd(OH)_2/C$ (660 mg). La mezcla se purgó con gas H_2 . La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se eliminaron por filtración y la mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar 2,8 g (en bruto) de **43.4** como un sólido blanco.

[0477] Síntesis del compuesto 43.5. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó **43.4** (2,8 g, 5,66 mmol, 1,00 equiv), CH_2Cl_2 (30,0 ml), propan-2-amina (669 mg, 11,32 mmol, 2,00 equiv.), DIEA (2,92 g, 22,59 mmol, 4,00 equiv.). A esto le siguió la adición de HATU (4,3 g, 11,31 mmol, 2,00 equiv.) en porciones. La reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y luego se lavó con 2 x 150 ml de H_2O . La solución resultante se extrajo con 2 x 100 mL de CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna y HPLC preparativa para proporcionar 2,5 g (82,0%) de **43.5** como un sólido blanco.

[0478] Síntesis del compuesto I-43. El compuesto **I-43** se preparó mediante purificación quiral de **43.5**. LC-MS (EN, m/z): $[M+H]^+$ 536; ^1H RMN: (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 0,97-0,99 (d, 3H), 1,03-1,04 (d, 3H), 1,31-1,38 (m, 6H), 2,78 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,86-3,99 (m, 2H), 4,04-4,08 (m, 1H), 4,28-4,33 (m, 2H), 5,18-5,22 (m, 1H), 5,30-5,35 (m, 1H), 5,78-5,79 (d, 1H), 6,94-6,98 (m, 1H), 7,06-7,12 (m, 1H), 7,25-7,28 (m, 1H), 7,40-7,41 (d, 1H).

Ejemplo 44. Síntesis de 1-((R)-2-(5-fluoro-2-metoxipbenil)-2-hidroxietilo)-3-((S)-1-(isopropilamino)-1-oxopropan-2-ilo)-5-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2.3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo, I-44

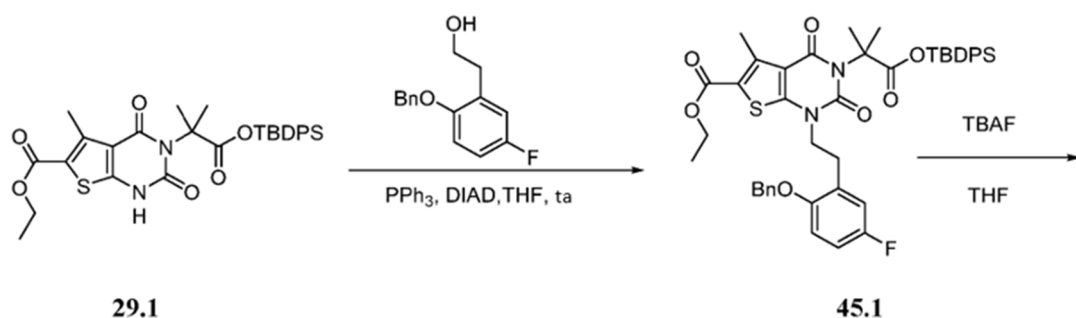
[0479]

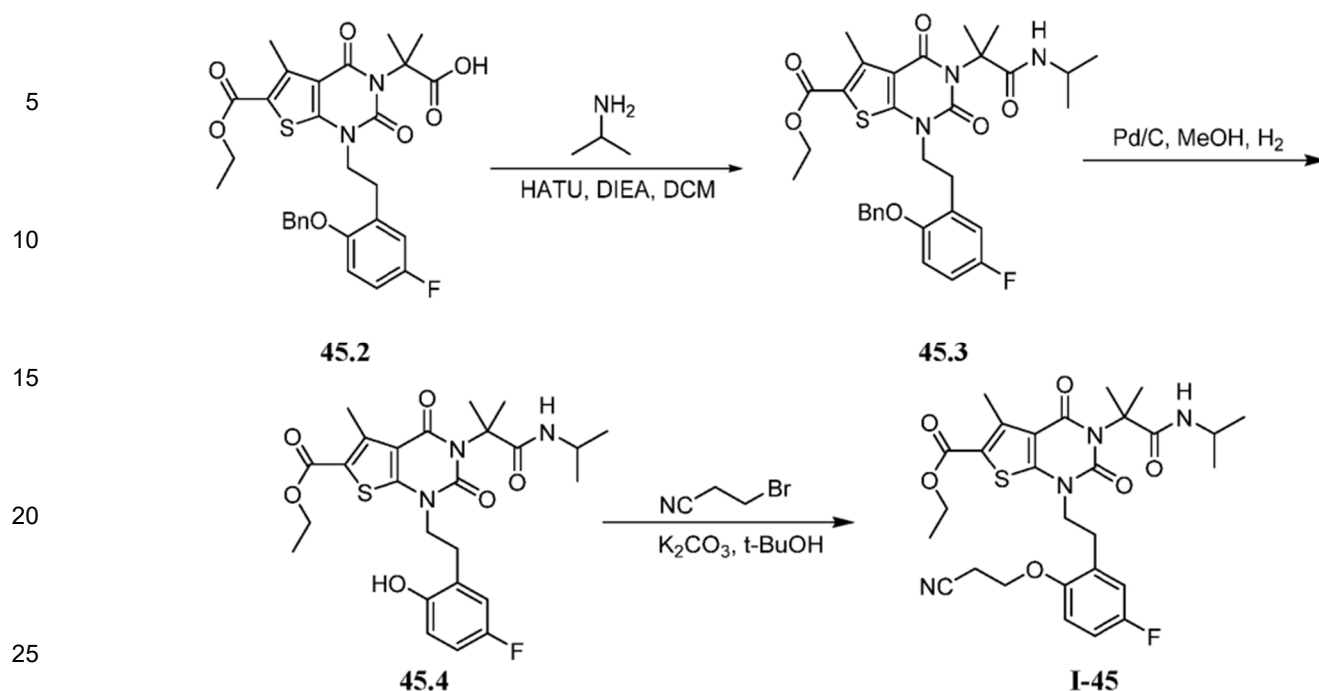


[0480] El compuesto **I-44** se preparó mediante purificación quiral del compuesto **43.5**. LC-MS (EN, m/z): $[M+H]^+$ 536; ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 0,97-0,99 (d, 3H), 1,02-1,04 (d, 3H), 1,30-1,33 (t, 3H), 1,39-1,41 (d, 3H), 2,78 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,87-3,96 (m, 2H), 4,04-4,08 (m, 1H), 4,27-4,33 (m, 2H), 5,19-5,21 (m, 1H), 5,30-5,32 (m, 1H), 5,77-5,78 (d, 1H), 6,95-6,98 (m, 1H), 7,07-7,12 (m, 1H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,40-7,41 (d, 1H).

Ejemplo 45. Síntesis de 1-(2-(2-cianoetoxi)-5-fluorofenetilo)-3-(1-(isopropilamino)-2-metilo-1-oxopropan-2-ilo)-5-metilo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-tieno[2.3-d]pirimidina-6-carboxilato de etilo, I-45

[0481]





[0482] Síntesis del compuesto 45.1. Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 ml bajo nitrógeno con **29.1** (1,0 g, 1,73 mmol, 1,00 equiv.), THF (10 ml), 2-[2-(benciloxi)-5-fluorofenil]etan-1-ol (640 mg, 2,60 mmol, 1,50 equiv.), DIAD (524 mg, 2,59 mmol, 1,50 equiv.) y PPh_3 (1,0 g, 3,81 mmol, 2,00 equiv.). La reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 500 mg (36,0%) de **45.1** como un sólido blanco.

[0483] Síntesis del compuesto 45.2. En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se colocaron **45.1** (500 mg, 0,62 mmol, 1,00 equiv.), THF (10 ml) y TBAF (500 mg, 1,91 mmol, 3,00 equiv.). La reacción se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 20 ml de EtOAc. La mezcla resultante se lavó con 2 x 10 mL de agua y 2 x 20 mL de salmuera y luego se concentró al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 390 mg (95,0%) de **45.2** en forma de un sólido blanco.

[0484] Síntesis del compuesto 45.3. En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocaron **45.2** (390 mg, 0,69 mmol, 1,00 equiv.), CH_2Cl_2 (10,0 mL), propan-2-amina (81 mg, 1,37 mmol, 2,00 equiv.), DIEA (180 mg, 1,39 mmol, 2,00 equiv.) y HATU (520 mg, 1,37 mmol, 2,00 equiv.). La solución de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 330 mg (79,0 %) de **45.3** en forma de un sólido blanco.

[0485] Síntesis del compuesto 45.4. En un matraz de fondo redondo de 100 ml bajo nitrógeno, se colocaron **45.3** (330 mg, 0,54 mmol, 1,00 equiv.), MeOH (20 ml) y Pd/C (100 mg). La suspensión se purgó con gas H_2 . La reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron y la mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar 300 mg (92,0%) de **45.4** como un sólido blanco.

[0486] Síntesis del compuesto 1-45. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 25 ml bajo nitrógeno, se colocaron **45.4** (260 mg, 0,5 mmol, 1,00 equiv.), terc-butanol (44 mg, 1,00 equiv.), K_2CO_3 (80 mg, 0,5 mmol, 1,00 equiv.), but-3-enonitrilo (5 ml). La reacción se agitó durante la noche a 80°C . La mezcla resultante se concentró al vacío. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 36,3 mg (11,0%) de **I-45** en forma de un sólido blanco. LC-MS (EN, m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 595; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0,97-0,99 (d, 6H), 1,28-1,33 (t, 3H), 1,58 (s, 6H), 2,71 (s, 3H), 2,96-3,05 (m, 4H), 3,82-3,85 (m, 1H), 4,03-4,08 (t, 2H), 4,20-4,32 (m, 4H), 7,01-7,07 (m, 3H), 7,29-7,32 (d, 2H).

Ejemplo 46

Ensayo de inhibición de carboxilasa de acetil-CoA *In Vitro* (ACC)

[0487] Un procedimiento ejemplar para el ensayo de inhibición *in vitro* de la ACC, que se puede utilizar para determinar la acción inhibidora de los compuestos de la invención ya sea hacia ACC2 humana (hACC₂) o fúngica (fACC₂), sigue. Se utilizó el kit de ensayo de quinasa ADP-Glo™ de Promega. El ensayo de quinasa 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 realiza en dos pasos; primero, después de la reacción enzimática, se agrega un volumen igual de reactivo ADP-Glo™ para terminar la reacción y agotar el ATP restante. En segundo lugar, se agrega el reactivo de detección de quinasa para convertir simultáneamente ADP en ATP y permitir que se mida el ATP recién sintetizado mediante una reacción de luciferasa/luciferina. La luminiscencia se puede correlacionar con las concentraciones de ADP utilizando una curva de conversión de ATP a ADP. El procedimiento detallado es el siguiente. Se añadieron 50 µL del compuesto que se estaba probando (600 µM en DMSO) a una placa de dilución de 384 pocillos. El compuesto se diluyó 1:3 sucesivamente en DMSO para cada fila para 11 pocillos. Se añadieron 0,5 µL de solución de trabajo de ACC2 a una placa de ensayo Optiplate blanca de 384 pocillos. Se añadieron 0,5 µL de solución de compuesto diluido en cada columna del paso 2 a la placa de ensayo, y cada fila contenía 2 repeticiones. Para las últimas 2 filas, se agregaron 0,5 µL de control negativo (DMSO) en una fila y 0,5 µL de control positivo (compuesto 1-97) en la otra. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadieron 5 µL de solución de trabajo de sustrato a cada pocillo para iniciar la reacción. Las concentraciones finales de la reacción de ACC2 consisten en: ACC2 5 nM, ATP 20 µM, acetyl-CoA 20 µM, NaHCO₃ 12 µM, Brij35 al 0.01%, DTT 2 µM, DMSO al 5%, 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 se incubaron a temperatura ambiente durante 60 minutos. Se añadieron 10 µL de reactivo ADP glo. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadieron 20 µL de reactivo de detección de quinasa. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 40 minutos y luego se leyeron en un lector de placas Perkin Elmer EnVision 2104 para determinar la luminiscencia como unidades de luz relativa (RLU).

[0488] Se promediaron los datos para cada concentración, así como los controles positivo y negativo, y se calculó la desviación estándar. El porcentaje de inhibición se calculó mediante la fórmula: $100 \times (\text{control negativo promedio} - \text{compuesto}) / (\text{control negativo promedio} - \text{control positivo promedio})$. El CI_{50} para cada compuesto se calculó ajustando los datos con una ecuación de regresión no lineal: $Y = \text{Inferior} + (\text{Superior} - \text{Inferior}) / (1 + 10^{-(\text{Log}CI_{50} - X \cdot \text{HillSlope})})$, donde X es el log de la concentración de compuesto e Y es el porcentaje de inhibición.

[0489] Los resultados de los ensayos de inhibición *in vitro* de ACC2 se exponen en la **Tabla 2a**. Los números de los compuestos corresponden a los números de los compuestos en la **Tabla 1**. Los compuestos que tienen una actividad designada como "AA" proporcionaron una CI_{50} 0,0006-0,003 mM; proporcionaron una "A" proporcionaron un CI_{50} 0,003-0,01 mM; los compuestos que tienen una actividad designada como "B" proporcionaron un CI_{50} de 0,01-0,04 mM; y los compuestos que tienen una actividad designada como "C" proporcionaron un $CI_{50} \geq 0,04 \mu\text{M}$ CI_{50} . "NA" significa "no ensayado".

Tabla 2a. Resultados del ensayo de inhibición *in vitro* de ACC2

Compuesto	hACC2	fACC2
I-1	A	AA
I-2	B	AA
I-3	B	AA
I-4	B	A
I-5	B	A
I-6	B	AA
I-7	B	AA
I-8	B	AA
I-9	B	AA
I-10	C	A
I-11	B	AA
I-12	A	AA
I-13	B	AA
I-14	A	AA
I-15	B	AA
I-16	A	AA
I-17	B	AA
I-18	B	AA

[0490] Los resultados adicionales de los ensayos de inhibición *in vitro* de ACC2 se exponen en la **Tabla 2b**. Los números de los compuestos corresponden a los números de los compuestos en la **Tabla 1**. Los compuestos que tienen una actividad designada como "AA" proporcionaron una CI_{50} 0,0003-0,003 mM; proporcionaron una "A" proporcionaron un CI_{50} 0,003-0,01 mM; los compuestos que tienen una actividad designada como "B" proporcionaron un CI_{50} de 0,01-0,04 mM; y los compuestos que tienen una actividad designada como "C" proporcionaron un $CI_{50} \geq 0,04 \text{ mM}$ CI_{50} . "NA" significa "no ensayado".

Tabla 2b. Resultados del ensayo de inhibición de ACC2 *in vitro*

Compuesto	hACC2	fACC2
I-1	A	AA
I-2	B	AA
I-3	B	AA
I-4	B	A
I-5	B	A
I-6	B	AA
I-7	B	AA
I-8	B	AA
I-9	B	AA
I-10	C	A
I-11	B	AA
I-12	A	AA
I-13	N/A	N/A
I-14	N/A	AA
I-15	A	AA
I-16	N/A	AA
I-17	N/A	AA
I-18	N/A	N/A
I-19	A	N/A
I-20	A	AA
I-21	AA	AA
I-22	B	AA
I-23	A	UN
I-24	A	AA
I-25	A	AA
I-26	A	AA
I-27	AA	AA
I-28	A	AA
I-29	A	AA
I-30	B	AA
I-31	A	AA
I-32	A	AA
I-33	A	AA
I-34	B	AA
I-35	A	AA
I-36	B	AA
I-37	B	AA
I-38	B	AA
I-39	B	AA
I-40	B	A
I-41	B	AA
I-42	A	AA
I-43	C	AA
I-44	C	B
I-45	C	A

Ejemplo 47**Ensayo de cambio térmico**

[0491] Los compuestos de la presente invención se evaluaron en un ensayo de desplazamiento térmico usando procedimientos 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, la totalidad de los cuales se incorpora aquí como referencia.

Ejemplo 48**[¹⁴C] Ensayo de incorporación de acetato**

[0492] Los compuestos de la presente invención se evalúan en un ensayo de incorporación de acetato [¹⁴C]. A continuación se muestra un procedimiento ejemplar para el ensayo, que mide la incorporación de acetato marcado isotópicamente en ácidos grasos. Las células HepG2 se mantienen en matraces T-75 que contienen DMEM suplementado con 1-glutamina 2 mM, penicilina G (100 unidades/ml), estreptomicina 100 µg/ml con FBS al 10% y se incuban en una incubadora humidificada con 5% de CO₂ a 37°C. Las células se alimentaron cada 2-3 días. El día 1, las células se siembran en placas de 24 pocillos a una densidad de 1,2 x 10⁵ células/ml/pocillo con el medio de crecimiento. El día 3, el medio se reemplaza con medio fresco que contiene 10% de FBS. El día 4, el medio se reemplaza con 0,5 ml de medio fresco que contiene el compuesto de prueba (en DMSO; el [DMSO] final es 0,5%) y las células se incuban a 37°C durante 1 hora. A una copia de la placa, se añaden 4 µl de acetato de [2-¹⁴C] (56 mCi/mmol; 1 mCi/ml; PerkinElmer) y las células se incuban a 37°C, CO₂ al 5% durante 5 horas. A una segunda copia de la placa, se añaden 4 µl de acetato frío y las células se incuban a 37°C, CO₂ al 5% durante 5 h. Esta placa se utiliza para medir la concentración de proteínas. El medio se retira y se coloca en un tubo de centrifuga de 15 ml (BD, Falcon/352096). Las células se enjuagan con 1 ml de PBS, luego se aspiran y se repiten los pasos de enjuague y aspiración. Se añaden 0,5 ml de NaOH 0,1 N a cada pocillo y se deja reposar a temperatura ambiente para disolver la monocapa celular. La suspensión celular restante se mezcla con medio. Para la placa de determinación de proteínas, se extrae una alícuota para la determinación de proteínas (25 µl). 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 se incuban a 90°C durante 1 hora, luego se enfrían a temperatura ambiente. Se añaden 5 ml de éter de petróleo por tubo, se agita vigorosamente, se centrifuga a 1000 rpm durante 5 min y se transfieren 500 µl de la capa de éter de petróleo a los tubos para la lectura de Microbeta, luego se añaden 2 ml de Aquasol-2 a cada tubo y se Los tubos se agitan y se cuentan con un contador de centelleo líquido Microbeta (Perkin Elmer).

[0493] La capa de éter de petróleo restante se desecha y la fase acuosa se reserva para extracciones de ácido graso. La fase acuosa se acidificó con 1 ml de HCl concentrado, verificando el pH de uno o dos extractos para asegurarse de que el pH estuviera por debajo de 1. Se agregan 5 ml de éter de petróleo por tubo, se agita vigorosamente, se centrifuga a 1000 rpm durante 5 min, y 4 Se transfieren ml de la capa de éter de petróleo a un nuevo tubo de vidrio (10 x 18 mm). Se añadieron 5 ml de éter de petróleo por tubo, se agitó vigorosamente, se centrifugó a 1000 rpm durante 5 min, y se transfirieron 5 ml de la capa de éter de petróleo al tubo de vidrio y se repitió la extracción. Los extractos de éter de petróleo se combinan y se evaporan hasta sequedad durante la noche. El día 5, el residuo de las fracciones de éter de petróleo se resuspende en 120 µl de cloroformo-hexano (1:1) que contiene 200 µg de ácido linoleico como vehículo. Se vierten 5 µl de esto sobre láminas de gel de sílice y las placas se revelan usando heptano-éter dietílico-ácido acético (90:30:1) como eluyente. La banda de ácidos grasos se visualiza con vapor de yodo y las bandas correspondientes se cortan en viales de centelleo. Se añaden 2 ml de Aquasol-2 a cada vial, y los viales se agitan y se cuentan en un contador de centelleo.

Ejemplo 49

[0494] Los compuestos de la presente invención se evaluaron en un ensayo de la actividad anti-hongos. A continuación se muestra un procedimiento ejemplar para el ensayo, que mide la susceptibilidad de diversas especies de *Candida* a compuestos antifúngicos. Los compuestos a ensayar (incluidos fluconazol y anfotericina B) se disolvieron en DMSO para obtener una solución con una concentración de 1 mg/ml. Estas soluciones madre se filtraron de forma estéril usando un filtro de jeringa de nailon de 0,22 µm, luego se diluyeron en agua estéril para lograr una concentración final de 128 µg/ml.

[0495] Todas las especies se hicieron crecer a partir de material congelado en placas directamente en agar Sabouraud Dextrosa recién preparado (BD, Difco) y se incubaron durante la noche en aire ambiente a 35°C durante 24 h. Se preparó una suspensión directa en RPMI 1640 + MOPS (Lonza, Biowhittaker) tomando colonias individuales de los cultivos durante la noche utilizando hisopos estériles empapados en solución salina estéril. La concentración de la suspensión se determinó usando curvas estándar predeterminadas. A continuación, estas suspensiones se diluyeron hasta 5 x 10³ UFC/ml para lograr una concentración final de 2,5 x 10³ UFC/ml una vez añadidas a la placa de microtitulación según las pautas de CLSI (M27-A3, Vol.28 N° 14).

[0496] Las placas de reto de MIC del caldo de microtitulación se prepararon siguiendo las directrices CLSI (M27-A3, Vol. 28 N° 14). Las pautas originales de CLSI se centraron en la lectura de las CMI de *Candida* después de 48 h de incubación. Dado que la lectura después de solo 24 h ofrece una clara ventaja de la atención al paciente, se establecen límites de CC para todos los fármacos a las 24 h. Dicho esto, no hay puntos de corte interpretativos conocidos para la anfotericina B a las 24 horas y los puntos de corte interpretativos actuales del fluconazol se basan en una lectura de 48 horas. La CIM de los compuestos de prueba se registró a las 48 h. Todas las determinaciones de MIC se lograron comparando visualmente el crecimiento encontrado en los pocillos desafiados con antibiótico con el del control de crecimiento. El primer pocillo encontrado en el esquema de dilución que no mostró crecimiento (o inhibición completa) se registró como MIC.

[0497] Los resultados del ensayo de actividad anti-fúngica se muestran en la **Tabla 3a**. Los compuestos que tienen una actividad designada como "AA" proporcionaron una CIM de 0,08-0,24 mg/ml; "A" proporcionó una CIM de 0,25-1,0 µg/ml; los compuestos que tienen una actividad designada como "B" proporcionaron una CIM de 1,1 a 2,0 µg/ml; los compuestos que tienen una actividad designada como "C" proporcionaron una CIM de 2,1-4,0 mg/ml; y los

compuestos que tienen una actividad designada como "D" proporcionaron una MIC de > 4,1 µg/ml.

Tabla 3a. Resultados ejemplares del ensayo de actividad antifúngica (Candida)

Nº compuesto	Especies de Candida (MIC, mg/mL, 3 repeticiones)		
	C. albicans ATCC 90028	C. krusei ATCC 6258	C. parapsilosis ATCC 22019
I-1	A	A	B
I-2	A	A	A
I-3	A	A	A
I-4	C	C	D
I-5	D	D	D
I-6	C	C	D
I-7	C	C	C
I-8	B	A	B
I-9	B	C	C
I-10	D	D	D
I-11	C	C	C
I-12	D	C	D
I-13	D	D	D
I-14	D	D	D
I-15	A	A	A
I-16	D	D	D
I-17	D	D	D
I-18	B	A	C

[0498] En la Tabla 3b se muestran resultados adicionales del Ensayo de actividad antifúngica. Los compuestos que tienen una actividad designada como "AA" proporcionaron una CIM de 0,08-0,24 µg/ml; "A" proporcionó una CIM de 0,25-1,0 µg/ml; los compuestos que tienen una actividad designada como "B" proporcionaron una CIM de 1,1 a 2,0 µg/ml; los compuestos que tienen una actividad designada como "C" proporcionaron una CIM de 2,1-4,0 mg/ml; y los compuestos que tienen una actividad designada como "D" proporcionaron una MIC de > 4,1 µg/ml.

Tabla 3b. Resultados ejemplares del ensayo de actividad antifúngica (Candida)

Nº compuesto	Especies de Candida (MIC, mg/mL, 3 repeticiones)		
	C. albicans ATCC 90028	C. krusei ATCC 6258	C. parapsilosis ATCC 22019
I-1	A	C	C
I-2	A	A	A
I-3	A	C	A
I-4	C	C	C
I-5	D	C	C
I-6	C	C	C
I-7	C	C	C
I-8	B	C	C
I-9	B	C	C
I-10	C	C	C
I-11	C	C	B
I-12	C	C	A
I-13	C	C	C
I-14	C	C	B
I-15	A	A	C
I-16	C	C	A
I-17	C	C	B
I-18	B	A	B
I-19	A	A	C
I-20	C	B	C
I-21	B	C	C
I-22	C	C	A
I-23	C	A	D
I-24	C	C	A

(Continuación)

Especies de Candida (MIC, mg/mL, 3 repeticiones)			
Nº compuesto	C. albicans ATCC 90028	C. krusei ATCC 6258	C. parapsilosis ATCC 22019
5	I-25	C	B
	I-26	C	A
	I-27	C	A
	I-28	C	A
	I-29	B	C
10	I-30	B	A
	I-31	A	A
	I-32	A	B
	I-33	C	D
	I-34	A	C
15	I-35	A	C
	I-36	A	A
	I-37	A	C
	I-38	A	C
	I-39	A	D
20	I-40	C	A
	I-41	C	C
	I-42	C	C
	I-43	C	C
25	I-44	C	C

[0499] Los compuestos de la presente invención se evaluaron en un ensayo de inhibición del crecimiento para determinar la capacidad de controlar el crecimiento de patógenos fúngicos, tales como *Botrytis cinerea* (Bc), *Collectotrichum graminicola* (Cg), *Diplodia maydis* (Dm), *Fusarium moniliforme* (Fm), *Fusarium virguliforme* (Fv), *Phytophthora capsici* (Pc), *Rhizoctonia solani* (Rs) y *Septoria tritici* (St).

[0500] Los compuestos a ensayar se disolvieron en DMSO a 2,5 mg/ml para producir soluciones madre de compuestos ("stocks"). Los stocks se diluyeron con DMSO mediante una dilución de cinco veces en una placa madre de 96 pocillos, y se obtuvieron dos conjuntos de concentraciones finales de 50, 10 y 2 ppm o 2, 0,4 y 0,08 ppm *in vitro*. También se preparó un conjunto de controles positivos, con varias concentraciones de Soraphen (2, 0,4 y 0,08 ppm), Metalaxilo (1,1, 0,22 y 0,04 ppm) y Metconazol (2, 0,4 y 0,08 ppm o 0,2, 0,04, y 0,008 ppm) después de las diluciones de cinco veces. Los controles negativos en cada placa incluían DMSO al 2%, agua y un blanco (medio + DMSO al 2%).

[0501] Las esporas de hongos fueron aisladas a partir de placas previamente sub-cultivadas de *Botrytis cinerea* (BC), *Collectotrichum graminicola* (CG), *Diplodia maydis* (DM), *Fusarium moniliforme* (Fm), *Fusarium virguliforme* (Fv), *Phytophthora capsici* (Pc), y *Septoria tritici* (St). Las esporas aisladas se diluyeron a concentraciones individuales con un medio líquido V8 al 17%. Para *Rhizoctonia solani* (Rs) y *Pythium irregulare*, se utilizaron tapones miceliales de 1,5 mm en lugar de esporas y se utilizó ¼ caldo de dextrosa de patata (PDB) para la dilución. Las concentraciones de esporas y los tamaños de los tapones se basaron en las curvas de crecimiento generadas a las 48 horas para cada patógeno.

[0502] En una segunda placa de 96 pocillos, se combinaron las esporas o enchufes de micelio, medios, soluciones de compuesto diluido, y controles. Una vez que se añadió el compuesto, se midió una concentración final real de compuesto en cada pocillo mediante una lectura de DO600, que se ajustó para cualquier precipitación de compuesto que pudiera haber ocurrido en el pocillo. Las lecturas de las placas se repitieron tanto a las 24 como a las 48 horas. El control negativo en blanco se utilizó como sustracción de fondo. Se realizaron valoraciones visuales adicionales a las 24 y 48 horas para comprobar la precipitación y confirmar la eficacia. Las calificaciones visuales y de DO600 de los compuestos a las 48 horas se compararon con el control negativo de DMSO al 2%, y el porcentaje de inhibición del crecimiento de patógenos se determinó en base a esos valores.

[0503] Los resultados del ensayo de inhibición del crecimiento se muestran en la **Tabla 4a y 4b**. Los compuestos que tienen una actividad designada como "AA" proporcionaron una concentración de compuesto de 0,08 ppm con una inhibición del 90% de patógenos fúngicos; los compuestos que tienen una actividad designada como "A" proporcionaron una concentración de compuesto de 0,4 ppm con una inhibición del 90% de patógenos fúngicos; los compuestos que tienen una actividad designada como "B" proporcionaron una concentración de compuesto de 2,0 ppm con una inhibición del 90% de patógenos fúngicos; los compuestos que tienen una actividad designada como "C" proporcionaron una concentración de compuesto de 10,0 ppm con una inhibición del 90% de patógenos fúngicos; y los compuestos que tienen una actividad designada como "D" proporcionaron un compuesto centrado de ≥ 50 ppm al 90% de inhibición de patógenos fúngicos.

Tabla 4a. Resultados ejemplares de un ensayo de actividad antifúngica

Nº compuesto	Concentración al 90% de inhibición							
	Bc	Cg	Dm	Fm	Fv	Pc	Rs	St
I-1	N/A	N/A	N/A	D	N/A	N/A	N/A	N/A
I-2	A	A	B	A	A	D	B	D
I-3	B	A	B	AA	A	D	A	D
I-4	B	D	D	A	B	D	D	D
I-5	A	D	B	A	D	D	D	D
I-6	A	A	A	AA	A	D	A	C
I-7	A	A	A	AA	A	D	AA	C
I-8	A	B	B	AA	B	D	D	D
I-9	A	B	A	AA	A	D	D	D
I-10	D	D	D	D	D	D	D	D
I-11	B	B	B	AA	A	D	D	D
I-12	B	A	B	A	B	D	A	D
I-13	B	B	D	A	B	D	D	D
I-14	B	D	D	A	D	D	D	D
I-15	A	AA	AA	AA	A	D	AA	D
I-16	B	B	B	AA	B	D	A	D
I-17	D	D	D	B	D	D	B	D
I-18	B	A	A	AA	B	D	AA	D
I-19	A	B	B	AA	AA	D	A	D

Bc = *Botrytis cinerea*; Cg = *Collectotrichum graminicola*; Dm = *Diplodia maydis*; Fm = *Fusarium moniliforme*; Fv = *Fusarium virguliforme*; Pc = *Phytophthora capsici*; Rs = *Rhizoctonia solani*; St = *Septoria*

Tabla 4b. Resultados ejemplares del ensayo de actividad antifúngica

Nº compuesto	Concentración al 90% de inhibición							
	Bc	Cg	Dm	Fm	Fv	Pc	Rs	St
I-1	N/A	N/A	N/A	D	N/A	N/A	N/A	N/A
I-2	A	A	B	A	A	D	A	C
I-3	B	A	B	AA	A	D	A	D
I-4	B	C	C	A	B	D	D	D
I-5	A	C	B	A	C	D	D	D
I-6	A	A	A	AA	A	D	A	B
I-7	A	A	A	AA	A	D	AA	B
I-8	A	B	B	AA	B	D	C	D
I-9	A	B	A	AA	A	D	C	D
I-10	D	D	D	C	D	D	D	D
I-11	B	B	B	AA	A	D	C	D
I-12	B	A	B	A	B	D	A	D
I-13	B	B	C	A	B	D	C	D
I-14	B	D	D	A	C	D	C	D
I-15	A	AA	AA	AA	A	C	AA	C
I-16	B	B	B	AA	B	D	A	D
I-17	C	D	D	B	D	D	B	D
I-18	B	A	A	AA	B	D	AA	D
I-19	A	B	B	AA	AA	D	A	D
I-20	B	C	C	A	C	D	D	D
I-21	A	A	A	AA	A	C	AA	D
I-22	B	C	D	B	B	D	AA	D
I-23	C	D	C	B	D	D	C	D
I-24	B	B	B	AA	B	D	AA	D
I-25	D	D	D	C	D	D	A	D
I-26	C	D	D	C	D	D	B	D
I-27	B	B	B	AA	A	D	B	D
I-28	B	C	C	A	A	D	AA	C
I-29	B	A	A	AA	B	D	AA	C

(Continuación)

Nº compuesto	Concentración al 90% de inhibición							
	Bc	Cg	Dm	Fm	Fv	Pc	Rs	St
I-30	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
I-31	A	A	A	AA	A	B	B	C
I-32	B	B	B	AA	B	D	B	C
I-33	A	B	B	AA	A	D	A	C
I-34	A	AA	A	AA	A	C	AA	B
I-35	A	AA	A	AA	A	D	AA	C
I-36	B	A	B	A	B	D	A	D
I-37	A	A	A	AA	A	D	B	D
I-38	A	B	B	AA	B	D	B	D
I-39	C	D	D	B	B	D	AA	D
I-40	B	C	C	B	B	D	D	D
I-41	C	C	D	B	D	D	D	D
I-42	A	B	B	AA	A	D	B	D
I-43	B	C	C	AA	A	D	B	D
I-44	C	D	D	D	C	D	D	D
I-45	C	D	D	B	B	D	D	D

[0504] Los resultados del ensayo de actividad **antifúngica** (*Candida*) indican que muchos compuestos de la invención inhiben cada *C. albicans*, *C. krusei* y *C. parapsilosis* a una concentración de menos de 2 µg/ml, y algunos compuestos inhiben cada uno de esos organismos a una concentración de menos de 1 µg/mL. Además, los resultados indican que los compuestos de la invención inhiben de forma potente una amplia variedad de otros organismos fúngicos de importancia agrícola.

Ejemplo 50

[0505] Los compuestos de la invención también se ensayan en un ensayo de viabilidad de célula de cáncer tal como se ha 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 muestra un procedimiento ejemplar para el ensayo, que mide el porcentaje de células cancerosas que sobreviven después de la administración de compuestos inhibidores.

[0506] Las células LNCaP (línea celular de cáncer de próstata) sembradas en placa a 4×10^5 por placa de 6 cm se incuban a 37°C y al día siguiente se tratan con concentraciones crecientes de compuestos inhibidores y se incuban. Las células viables y el porcentaje de células muertas se cuentan y calculan todos los días durante 5 días a partir del día 0, utilizando tinción con azul tripán.

Ejemplo 51

[0507] Los compuestos de la presente invención también se ensayan en un Estudio de Síntesis de Ácido Graso *In Vivo* como se describe por 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 muestra un procedimiento ejemplar para el ensayo, que mide la cantidad de acetato de [C^{14}] radiactivo incorporado en el tejido de hígado de rata.

[0508] Los animales que reciben alimento y agua *ad libitum* se tratan por vía oral 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 una solución acuosa que contiene 0,5% de metilcelulosa más compuesto de prueba. De una a cuatro horas después de la administración del compuesto, los animales reciben una inyección intraperitoneal de 0,5 ml de acetato de [C^{14}] (64 uCi/ml; 56 uCi/ml). Una hora después de la administración de acetato radiomarcado, los animales se sacrifican mediante asfixia con CO_2 y se extraen dos trozos de hígado de 0,75 g y se saponifican a 70 grados C durante 120 minutos en 1,5 ml de NaOH 2,5 M. Después de la saponificación, se añaden 2,5 ml de etanol absoluto a cada muestra y las soluciones se mezclan y se dejan reposar durante la noche. A continuación, se añade éter de petróleo (4,8 ml) a cada muestra, y las mezclas se agitan vigorosamente durante 2 minutos y luego se centrifugan a 1000 x g en un Sorvall de sobremesa durante 5 minutos. Las capas de éter de petróleo resultantes, que contienen lípidos no saponificables, se eliminan y desechan. La capa acuosa restante se acidifica a pH < 2 mediante la adición de 12 M HCl y se extrae dos veces con 4,8 ml de éter de petróleo. Las fracciones orgánicas reunidas se transfieren a viales de centelleo líquido, se secan bajo nitrógeno, se disuelven en 7 ml de líquido de centelleo líquido Aquasol y se evalúa la radioactividad usando un contador de centelleo líquido Beckman 6500. Los resultados se registran como desintegraciones por minuto (DPM) por miligramo de tejido.

Ejemplo 52

[0509] Los compuestos de la presente invención también se ensayan en un ensayo de medición de cociente respiratorio, como descrito por Harwood et al. "Isozyme-nonspecific 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 muestra un procedimiento ejemplar para el ensayo, que mide la relación entre la producción de dióxido de carbono y el consumo de oxígeno en ratas.

[0510] Ratas macho Sprague-Dawley (350-400 g) alojadas en condiciones de laboratorio estándar, ya sea alimentadas, en ayunas, o ayunadas y realimentadas con una dieta alta en sacarosa durante 2 días antes de la experimentación se retiran de sus jaulas, se pesan, y se colocan en cámaras selladas (43 " 43 " 10 cm) del calorímetro (una rata por cámara). Las cámaras se colocan en monitores de actividad. El calorímetro se calibra antes de cada uso, el caudal de aire se ajusta a 1,6 litros/min y los tiempos de sedimentación y muestreo del sistema se establecen en 60 y 15 s, respectivamente. El consumo de oxígeno de referencia, la producción de CO₂ y la actividad ambulatoria se miden cada 10 min hasta 3 h antes del tratamiento. Después de recopilar los datos de referencia, se abren las cámaras y se administra a las ratas un bolo oral de 1,0 ml de una solución acuosa de metilcelulosa al 0,5% (control de vehículo) o una solución acuosa de metilcelulosa al 0,5% que contiene el compuesto de prueba y luego se devuelve a las cámaras Oximax. Las mediciones se realizan cada 30 minutos durante 3-6 h adicionales después de la dosis. Los controles de vehículos alimentados se utilizan para evaluar los efectos producidos por la administración del vehículo y por la desviación en la medición de RQ durante el curso de la experimentación (si corresponde). Se utilizan controles tratados con vehículo en ayunas durante la noche para determinar la reducción potencial máxima de RQ. Los resultados se representan como su valor absoluto de RQ ($\pm$ SEM) a lo largo del tiempo.

Ejemplo 53

[0511] Los compuestos de la presente invención también se ensayan en un ensayo de muerte celular (PI) de yoduro de propidio, basado en el procedimiento descrito por 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. Un procedimiento ejemplar para el ensayo, que mide el número de células mitóticas intactas después de la aplicación del fármaco.

[0512] Células de carcinoma hepatocelular (tales como HepG2 o Hep3B) se siembran en una placa de 24 pocillos a una densidad de 1,106/ml en 0,5 ml de medio de cultivo, y se incubaron durante 3 horas para dar tiempo a que las células se adhieran. Las células se tratan con compuestos experimentales, doxorubicina (1,2) 1 μ M o control de vehículo (DMSO) durante 120 horas después del tratamiento: a. El sobrenadante del primer cultivo se retira en un tubo de polipropileno de 2 ml y se coloca en hielo; b. Luego, los pocillos se lavan con 0,5 ml de PBS, transfiriendo el volumen de lavado al tubo de 2 ml que contiene el sobrenadante del cultivo (células flotantes). Las células se mantienen en hielo. La recolección se logra agregando a los pocillos 200 μ L de accutase durante 5 min. Luego, la accutase se inactiva con 300 μ L de medio. La niebla se pipetea hacia arriba y hacia abajo y las células tripsinizadas se transfieren del pocillo al tubo de 2 ml con las células flotantes (volumen total: 1,5 ml). Las células se mantienen en hielo. Las células se centrifugan a 0,6 rcf durante 10 min a 4 grados C. Después de la centrifugación, el medio se aspira y las células se resuspenden en 500 μ L de medio agitando en vórtex en pulsos durante aproximadamente 15 segundos. Las células se mantienen en hielo.

[0513] Para el recuento celular: 20 μ L de células se añaden a una placa después de agitación con vórtex en pulsos durante 15 s, y la placa se mantuvo en hielo. Luego se añaden 20 μ L de azul tripán inmediatamente antes de contar. Las células se cuentan con un contador de células TC10 Biorad. Las células se centrifugan a 0,6 rcf durante 10 min a 4 grados C. El medio se aspira con cuidado y las células se resuspenden en 500 μ L de tampón IX de unión a anexina mediante agitación con vórtex. La suspensión celular se transfiere a un tubo FACS de 5 ml y luego se añaden 5 μ L de yoduro de propidio. Las células se mezclan suavemente y se incuban durante 15 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad.

[0514] Para el análisis de citometría de flujo, las muestras no teñidas/sin tratar se utilizan en cada punto de tiempo como un control negativo, y las muestras tratadas con doxorubicina se utilizan en cada punto de tiempo como un control positivo. Se utiliza un citómetro de flujo FACScan y los histogramas FL2-A se analizan con el software FlowJo.

Ejemplo 54

[0515] Los compuestos de la presente invención también se ensayan en estudios de obesidad inducida por dieta rica en grasas (DIO). A continuación, se muestra un protocolo representativo para el ensayo.

[0516] Los compuestos de la presente invención se adaptan fácilmente al uso clínico como agentes contra la obesidad, agentes sensibilizantes a insulina, agentes de reversión de hiperinsulinemia, y agentes de reversión de esteatosis hepática. Dicha actividad se determinó evaluando la cantidad de compuesto de prueba que reduce el peso corporal y el porcentaje de grasa corporal, reduce los niveles de insulina en plasma, atenúa el aumento y/o acelera la reducción

de los niveles de insulina y glucosa en plasma en respuesta a una prueba de glucosa oral, y reduce el contenido de lípidos hepáticos en relación con un vehículo de control sin compuesto de prueba en mamíferos. Las ratas Sprague Dawley fueron alimentadas con comida, 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), por 3-8 semanas antes y durante la administración del compuesto de prueba.

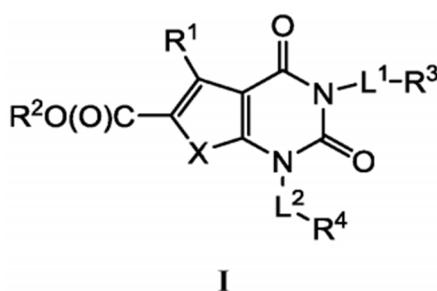
[0517] El potencial anti-obesidad, sensibilizante a la insulina, de reversión de la hiperinsulinemia y reversión de la esteatosis hepática de los compuestos de la presente invención se demuestra mediante la evaluación de modificaciones en una variedad de parámetros del metabolismo de lípidos y carbohidratos usando métodos basados en procedimientos estándar conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, después de un período de 3-8 semanas de alimentación ad libitum con pienso, una dieta rica en grasas o en sacarosa, los animales que continuaron recibiendo la dieta se tratan durante 1-8 semanas con el compuesto de prueba administrado por vía oral. sonda en agua o solución salina o agua o solución salina que contenga 0,5% de metilcelulosa usando un régimen de dosificación QD, BID o TID. En varios momentos durante el estudio y en el sacrificio (por asfixia con CO₂), se extrae sangre de la vena de la cola de una rata no anestesiada o de la vena cava de los animales en el sacrificio en tubos que contienen heparina o EDTA para separación centrífuga para preparar plasma. Niveles plasmáticos de parámetros del metabolismo de lípidos y carbohidratos conocidos por los expertos en la técnica que se alteran coincidiendo con acciones contra la obesidad, sensibilización a la insulina, de reversión de la hiperinsulinemia y de reversión de la esteatosis hepática, que incluyen pero no se limitan a colesterol y triglicéridos, glucosa, La insulina, leptina, adiponectina, cuerpos cetónicos, ácidos grasos libres y glicerol se miden usando métodos conocidos por los expertos en la técnica.

[0518] El potencial anti-obesidad de los compuestos de la presente invención puede también ser demostrado por la evaluación de su potencial para producir una reducción en el peso corporal, una reducción en porcentaje de grasa corporal (medida, por ejemplo, por análisis de absorciometría de rayos x de dualenergy (DEXA)) y una reducción de los niveles plasmáticos de leptina. El potencial anti-obesidad y reversión de la esteatosis hepática de los compuestos de la presente invención también se puede demostrar evaluando su potencial para reducir la concentración de triglicéridos en el hígado, usando procedimientos de extracción y cuantificación conocidos por los expertos en la técnica. El potencial de sensibilización a la insulina y de reversión de la hiperinsulinemia de los compuestos de la presente invención también se puede demostrar mediante la evaluación de su potencial para mitigar el aumento y/o acelerar la reducción de los niveles de insulina y glucosa en plasma en respuesta a un desafío de glucosa oral, utilizando procedimientos conocidos los expertos en la técnica.

[0519] Aunque hemos descrito varias realizaciones de esta invención, es evidente que nuestros ejemplos básicos pueden modificarse para proporcionar otras realizaciones que utilizan los compuestos y métodos de esta invención. Por tanto, se apreciará que el alcance de esta invención se definirá mediante las reivindicaciones adjuntas.

[0520] La invención se establece ahora con referencia a las siguientes cláusulas:

1. Un compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable o sal agrícolamente aceptable del mismo, en donde:

X es -O-, -S-, o -NR-;

R¹ es hidrógeno o C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido con 1-4 grupos seleccionados independientemente entre halógeno, -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)S(O)₂R, -S(O)₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R, o -S(O)₂R;

R² es R^a;

cada R⁶, R⁷ y R⁸ es independientemente oxo, halógeno, -CN, -R^a, -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)S(O)₂R, -S(O)₂N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -S(O)R o -S(O)₂R;

cada R es independientemente hidrógeno o R^a;

cada R^a es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre C₁₋₆ alifático,

un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, fenilo, un anillo carbocíclico aromático bicíclico de 8-10 miembros, un anillo carbocíclico aromático bicíclico de 8-10 miembros, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-8 miembros anillo heterocíclico que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroaromático bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

L¹ es un enlace covalente, una cadena hidrocarbonada bivalente lineal o ramificada de 1 a 6 miembros, ciclopropilenilo, ciclobutilenilo u oxetanilenilo;

L² es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo bivalente lineal o ramificada de 1-6 miembros, en la que L² está sustituido con n casos de R⁹;

R³ es -OR, -C(O)O, -N(R)C(O)OR, -OC(O)N(R)₂, -C(O)N(R)O, -C(O)NH₂, -C(O)NHR^a, -C(O)N(R^a)₂ o -C(O)Hy;

Hy es un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroaromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre o un anillo heteroaromático bicíclico de 8 a 10 miembros que tiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde Hy está sustituido por p casos de R⁶;

R⁴ se selecciona de un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado monocíclico de 3-8 miembros, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado monocíclico 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 entre nitrógeno, oxígeno o azufre, y un anillo de heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde R⁴ está sustituido con q casos de R⁷;

cada R⁵ se selecciona independientemente de hidrógeno, C₁₋₄ alifático, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado monocíclico de 3-8 miembros, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado monocíclico 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 entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo de heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en los que cada R⁵ está sustituido con r casos de R⁸;

cada R⁹ es independientemente oxo o -OR⁵;

n es 0, 1 o 2;

p es 0, 1, 2, 3 o 4;

q es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

r es 0, 1, 2, 3, o 4.

2. El compuesto de la cláusula 1, en donde X es -S-.

3. El compuesto de cualquiera de las cláusulas 1-2, en donde R¹ es metilo.

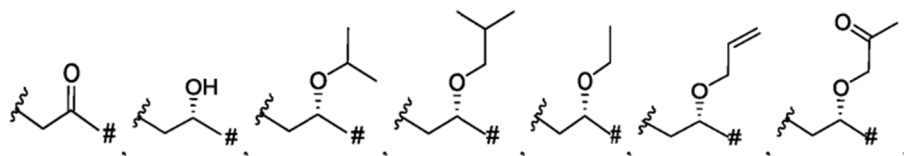
4. El compuesto de cualquiera de las cláusulas 1-3, en donde R² es etilo.

5. El compuesto de cualquiera de las cláusulas 1-4, en donde L¹ es -CH₂-, -C(CH₃)₂- o -CH(CH₃)-.

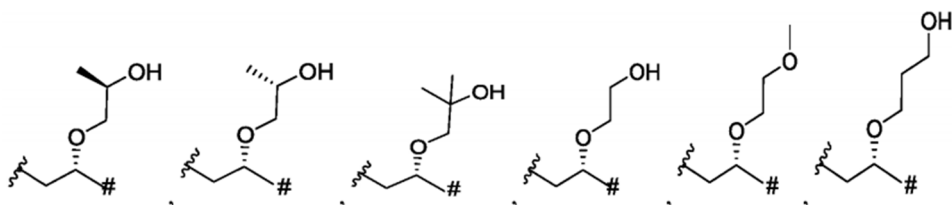
6. El compuesto de una cualquiera de las cláusulas 1-5, en donde L² es -CH₂C(O)- o -CH₂CH(OR⁵)-.

7. El compuesto de cualquiera de las cláusulas 1-5, en donde L²(R⁹)_n, en conjunto es:

5

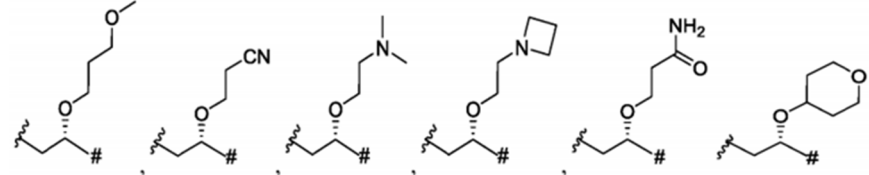


10

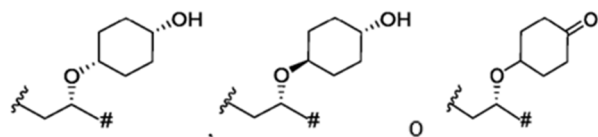


15

20



25



30

en donde # es el punto de unión a R⁴.

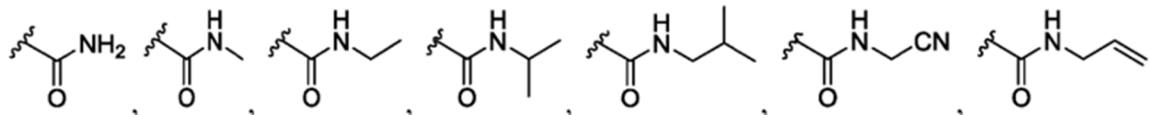
8. El compuesto de cualquiera de las cláusulas 1-7, donde R³ es -C(O)NHR^a o -C(O)N(R^a)₂.

35

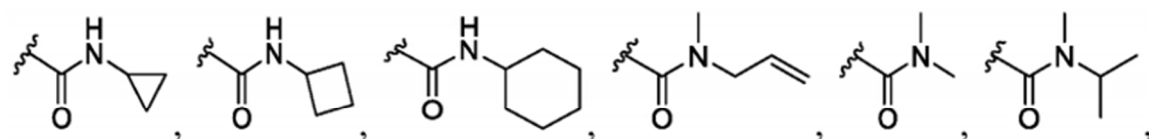
9. El compuesto de cualquiera de las cláusulas 1-7, donde R³ es -C(O)Hy.

10. El compuesto de cualquiera de las cláusulas 1-7, en donde R³ es

40

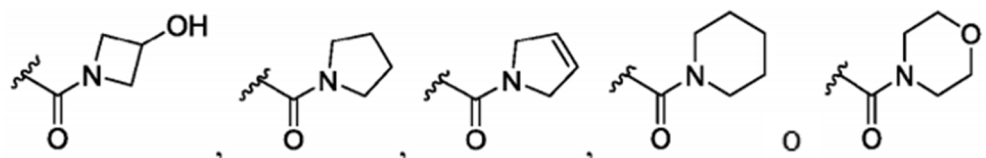


45



50

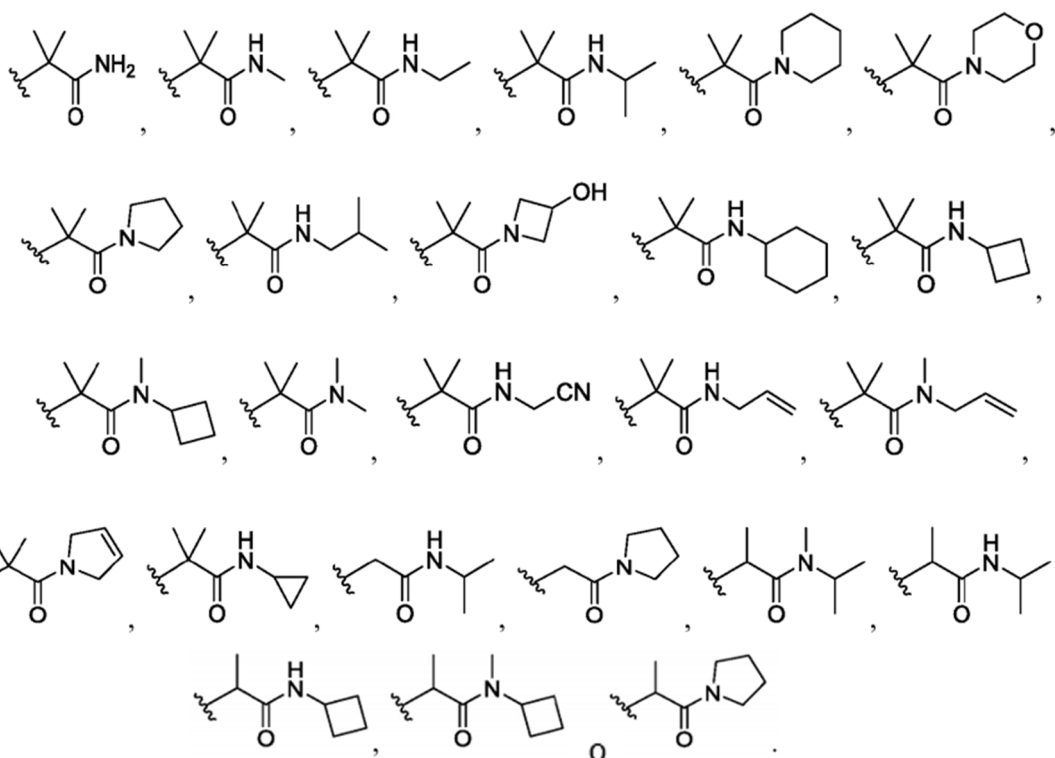
55



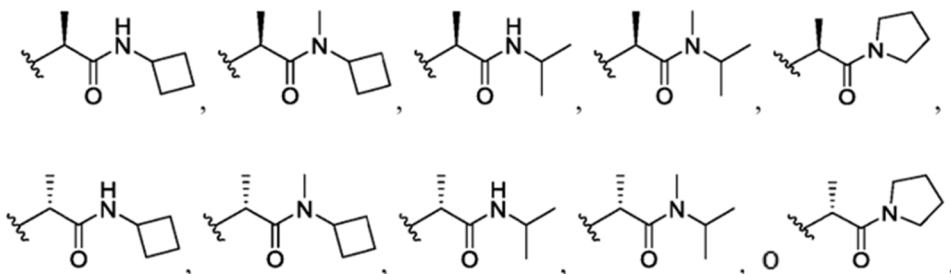
11. El compuesto de cualquiera de las cláusulas 1-7 en donde -L¹-R³, en conjunto, es:

60

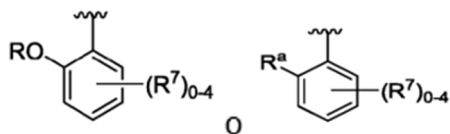
65



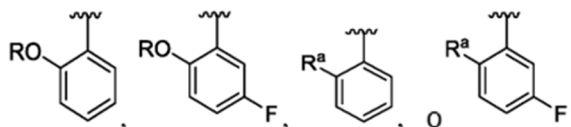
12. El compuesto de cualquiera de las cláusulas 1-11, L^1-R^3 , en conjunto, es:



13. El compuesto de cualquiera de las cláusulas 1-12, en donde $R^4(R^7)_q$, en conjunto, es:



14. El compuesto de cualquiera de las cláusulas 1-13, en donde $R^4(R^7)_q$, en conjunto, es:



15. El compuesto de la cláusula 1, en donde el compuesto se selecciona entre los representados en la Tabla 1 de la especificación.

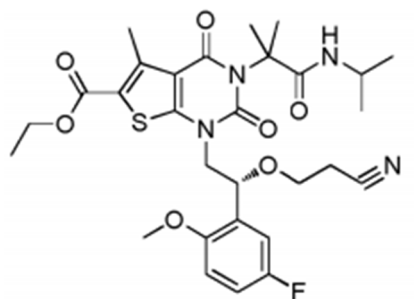
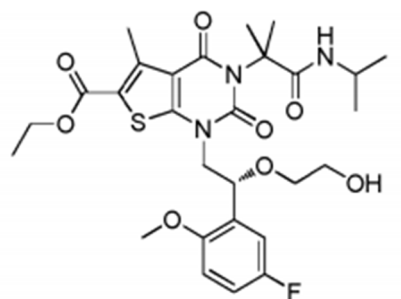
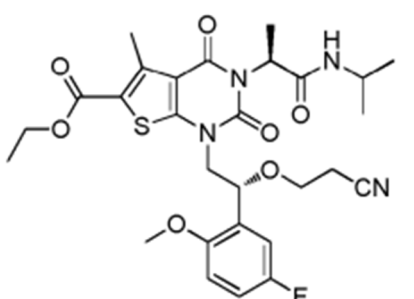
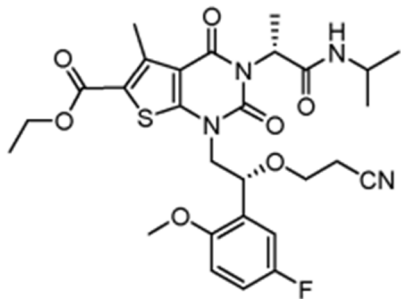
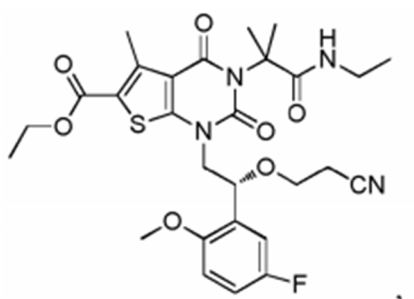
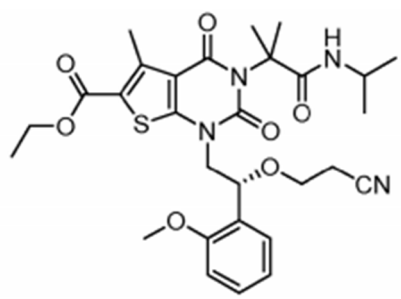
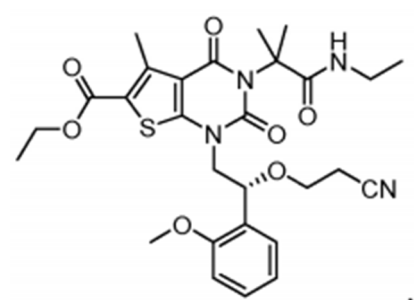
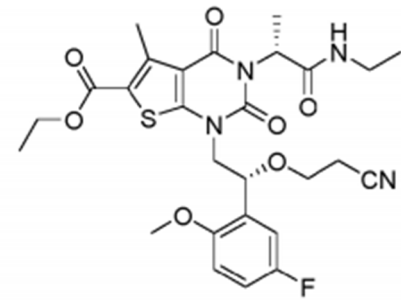
16. El compuesto de cualquiera de las cláusulas 1-15, en donde el compuesto se proporciona como una sal farmacéuticamente aceptable.

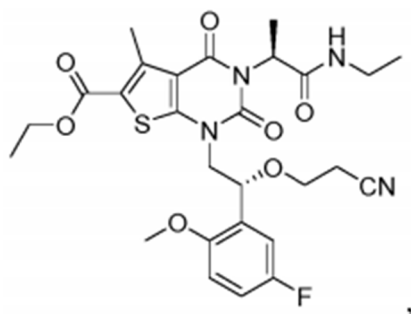
17. El compuesto de cualquiera de las cláusulas 1-15, en donde el compuesto se proporciona como una sal agrícolamente aceptable.

18. Una composición que comprende un compuesto según cualquiera de las cláusulas 1-16 y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 5 19. Un método para inhibir la ACC en un paciente que lo necesita, que comprende administrar a dicho paciente la composición según la cláusula 18.
20. Un método para inhibir la ACC en una muestra biológica, que comprende poner en contacto la muestra biológica con el compuesto según cualquiera de las cláusulas 1-17.
- 10 21. Un método para tratar una infección fúngica, parasitaria o bacteriana en un paciente que lo necesita, que comprende administrar a dicho paciente la composición según la cláusula 18.
22. El método de la cláusula 21, en donde la infección es una infección fúngica.
- 15 23. El método de la cláusula 22, en donde la infección por hongos es una infección por una o más de *Candida albicans*, *Candida krusei* o *Candida parapsilosis*.
24. Una composición para uso agrícola que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-15 o 17 y un portador agrícolamente aceptable, que comprende opcionalmente un adyuvante, que comprende opcionalmente uno o más pesticidas adicionales y que comprende opcionalmente uno o más agentes de control biológico, extractos microbianos, productos naturales, activadores del crecimiento vegetal o agentes de defensa vegetal o mezclas de los mismos.
- 20 25. Un método para controlar patógenos fúngicos agrícolas, comprendiendo el método administrar una composición de la cláusula 24 a una planta, una semilla o suelo.
- 25 26. Un método para inhibir la ACC en una planta, que comprende poner en contacto la planta con el compuesto según cualquiera de las cláusulas 1-15 o 17 o la composición de la cláusula 22.
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de los siguientes compuestos:

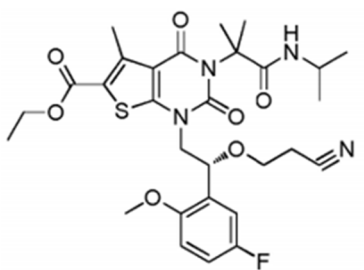
**I-15****I-18****I-20****I-21****I-29****I-31****I-32****I-41**



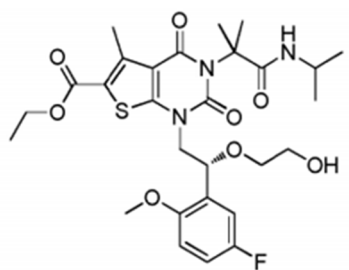
I-42

o una sal farmacéuticamente aceptable o una sal agrícolamente aceptable del mismo.

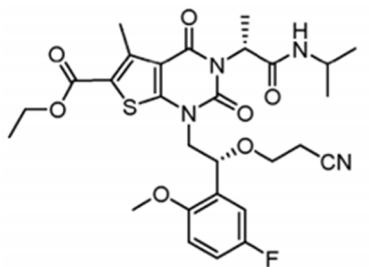
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de los siguientes compuestos:



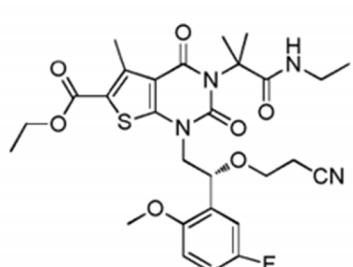
I-15



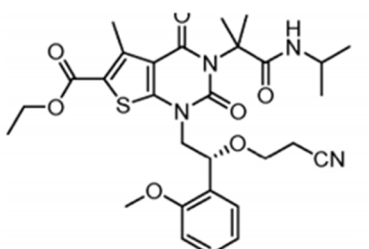
I-18



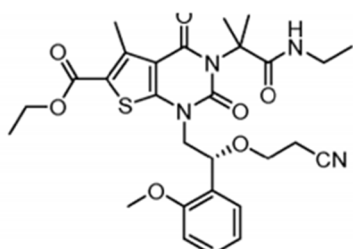
I-21



I-29



I-31



I-32

o una sal farmacéuticamente aceptable o una sal agrícolamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el compuesto se proporciona como una sal farmacéuticamente aceptable.

4. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el compuesto se proporciona como una sal agrícolamente aceptable.

5. Una composición que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 **6.** Una composición de acuerdo con la reivindicación 5 para su uso en un método para tratar o disminuir la gravedad de un trastorno o afección metabólica, cáncer, una infección bacteriana, una infección por hongos, una infección parasitaria, un trastorno autoinmune, un trastorno neurodegenerativo o neurológico, esquizofrenia, un trastorno relacionado con los huesos, una enfermedad hepática o un trastorno cardíaco en un paciente que lo necesite, comprendiendo el método administrar a dicho paciente una composición según la reivindicación 5.
- 10 **7.** Un método para inhibir la ACC en una muestra biológica, que comprende poner en contacto la muestra biológica con un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4.
- 8.** Una composición de acuerdo con la reivindicación 5 para su uso en un método de tratamiento de una infección fúngica, parasitaria o bacteriana en un paciente que lo necesite, comprendiendo el método administrar a dicho paciente la composición de acuerdo con la reivindicación 5.
- 15 **9.** Una composición para su uso 9. según la reivindicación 8, en donde la infección es una infección por hongos.
- 10.** Una composición para su uso según la reivindicación 9, en la que la infección por hongos es una infección por una o más de *Candida albicans*, *Candida krusei* o *Candida parapsilosis*.
- 20 **11.** Una composición para uso agrícola que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 4 y un vehículo agrícolamente aceptable, que comprende opcionalmente un adyuvante, que comprende opcionalmente uno o más pesticidas adicionales, y que comprende opcionalmente uno o más agentes de control biológico, extractos microbianos, productos naturales, activadores del crecimiento vegetal o agentes de defensa vegetal o mezclas de los mismos.
- 25 **12.** Método para controlar patógenos fúngicos agrícolas, comprendiendo el método administrar una composición según la reivindicación 11 a una planta, una semilla o un suelo.
- 30 **13.** Un método para inhibir la ACC en una planta, que comprende poner en contacto la planta con un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 4 o una composición según la reivindicación 11.
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65