



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105358143 B

(45)授权公告日 2019.01.22

(21)申请号 201480036138.5

C07D 495/04(2006.01)

(22)申请日 2014.05.08

(56)对比文件

(65)同一申请的已公布的文献号

US 20080287465 A1,2008.11.20,

申请公布号 CN 105358143 A

US 20070208040 A1,2007.09.06,

(43)申请公布日 2016.02.24

EP 2351743 A1,2011.08.03,

(30)优先权数据

US 20080287465 A1,2008.11.20,

61/821,829 2013.05.10 US

US 20070208040 A1,2007.09.06,

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

EP 2351743 A1,2011.08.03,

2015.12.24

CN 104105485 A,2014.10.15,

(86)PCT国际申请的申请数据

US 20130116233 A1,2013.05.09,

PCT/US2014/037368 2014.05.08

US 20130116233 A1,2013.05.09,

(87)PCT国际申请的公布数据

CN 104105485 A,2014.10.15,

W02014/182950 EN 2014.11.13

Salvador Vega等.Synthesis of New

(73)专利权人 吉利德阿波罗公司

Hetero[1,2,4]thiadiazin-3-one S,S-

地址 美国特拉华州

Dioxides and Oxazolo[3,2-b]hetero[1,2,4]

(72)发明人 杰里米·罗伯特·格林伍德

thiadiazine S,S-Dioxides as Potential

杰拉尔丁·C·哈里曼

Psychotropic Drugs.《J. Heterocyclic

乔治·博格 克雷格·E·马斯

Chem.》.2005,第42卷(第5期),第763-773页.

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

Esther Arranz等.Novel 1,1,3-Trioxo-

11105

2H,4H-thieno[3,4-e][1,2,4]thiadiazine

代理人 邹宗亮

Derivatives as.《J. Med. Chem.》.1998,第41

(51)Int.Cl.

卷(第21期),第4109-4117页.

A61K 31/38(2006.01)

审查员 范鑫萌

权利要求书2页 说明书79页

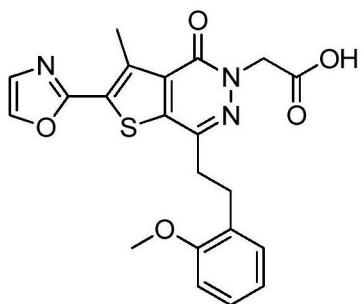
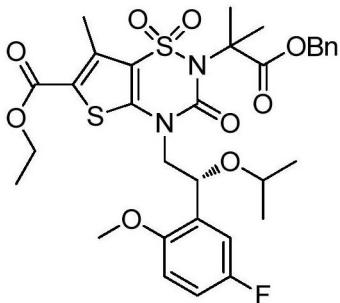
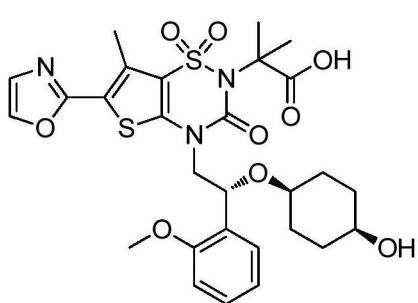
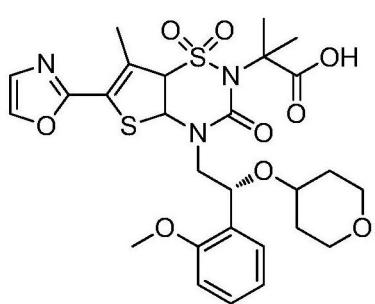
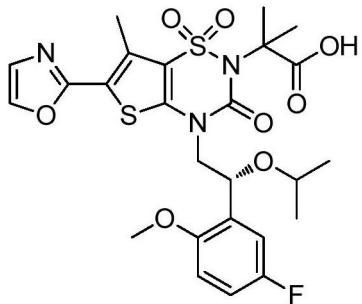
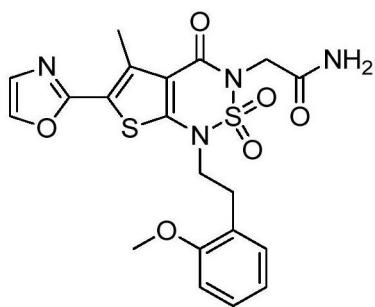
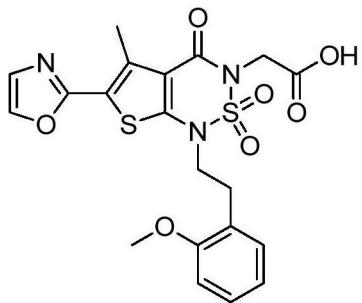
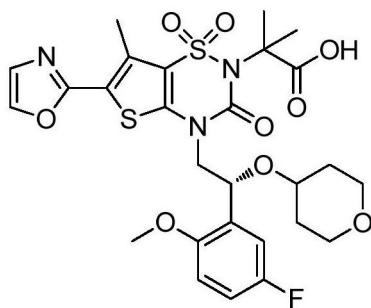
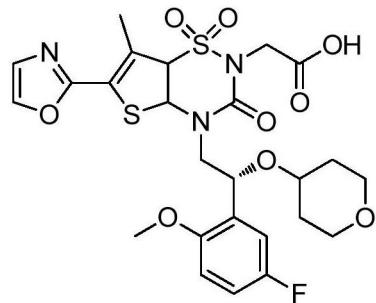
(54)发明名称

ACC抑制剂和其用途

(57)摘要

本发明提供可用作乙酰基CoA羧化酶ACC抑制剂的化合物、其组合物和其使用方法。

1. 下式化合物：



或

或其医药学上可接受的盐。

2. 一种组合物,其包含根据权利要求1所述的化合物和医药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂。

3.根据权利要求2所述的组合物在制备用于治疗有需要的患者的肥胖症的药物中的用

途。

4. 根据权利要求3所述的用途,其中所述肥胖症为普拉德-威利综合症、巴迪特-别铎综合症、柯亨综合症或MOMO综合症的症状。

5. 根据权利要求3所述的用途,其中所述肥胖症为给药另一种药物的副作用,所述另一种药物选自胰岛素、磺脲、噻唑烷二酮、抗精神病药、抗抑郁剂、类固醇、抗惊厥剂、苯噻啶或激素避孕药。

6. 根据权利要求5所述的用途,其中所述抗惊厥剂为苯妥英或丙戊酸盐。

7. 根据权利要求2所述的组合物在制备用于治疗有需要的患者的真菌感染的药物中的用途。

## ACC抑制剂和其用途

### 背景技术

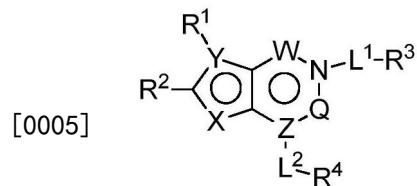
[0001] 肥胖症是巨大比例的健康危机。肥胖症的健康负荷(利用每个成人质量调节的寿命年数损失来测量)已超越吸烟的健康负荷,从而变成最严重的、可预防的死亡原因。在美国,约34%的成人患有肥胖症,1999年达31%,且在1960年到1980年约15%。肥胖症增加所有年龄以及所有人群和民族人群中男性和女性两者的所有病因的死亡率。肥胖症还产生社会耻辱和歧视,这会显著降低生活质量。由肥胖症引起的慢性疾病使美国经济每年在体重相关的医学账单方面花费超过1500亿美元。此外,约一半的肥胖人群和25%的普通人群具有代谢综合症,一种与腹部肥胖症、高血压、血浆甘油三酯增加、HDL胆固醇降低和胰岛素抵抗相关的病况,其增加2型糖尿病(T2DM)、中风和冠心病的风险。[哈伍德(Harwood),治疗目标专家意见(Expert Opin.Ther.Targets)9:267,2005]。

[0002] 饮食和运动甚至当与当前药物疗法结合使用时也并不提供长期健康益处所需的可持续的体重减轻。目前,在美国仅批准了几种抗肥胖症药物,脂肪吸收抑制剂奥利司他(orlistat, Xenical<sup>®</sup>)、5-HT<sub>2c</sub>拮抗剂氯卡色林(lorcaserin, Belviq<sup>®</sup>)和组合疗法苯丁胺/托吡酯(phentermine/topiramate, Qsymia<sup>®</sup>)。令人遗憾的是,较差功效和无吸引力的胃肠道副作用限制了奥利司他的使用。手术可为有效的,但限于身体质量指数(BMI)极高的患者,且手术的低通量将此模态的影响限制为每年约20万患者。大部分处于临床开发中的肥胖症药物被设计成用于经CNS的中枢作用来减少热量摄取(例如减食欲剂和饱腹感剂)。然而,FDA已采取对抗CNS活性剂的反对立场,归因于其不太大的功效和观察到的/潜在的副作用特征。

[0003] 持续和渐增的肥胖症问题以及当前用于其治疗的安全且有效的药物的缺乏突显了对治疗此病况和其潜在病因的新药物的势不可挡的需求。

### 发明内容

[0004] 现已发现,本发明化合物和其医药学上可接受的组合物作为乙酰基-CoA羧化酶(ACC)的抑制剂有效。所述化合物具有通式I:



I

[0006] 或其医药学上可接受的盐,其中每个变量如本文中所定义和描述。

[0007] 本发明的化合物和其医药学上可接受的组合物适用于治疗与脂肪酸制造或氧化的调节相关的多种疾病、病症或病况。所述疾病、病症或病况包括本文所述的那些疾病、病症或病况。

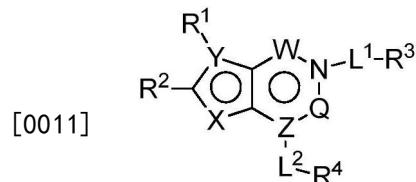
[0008] 由本发明提供的化合物还适用于ACC酶在生物和病理现象中的研究;在脂肪生成

组织中存在的胞内信号转导路径的研究;以及体外或体内新ACC抑制剂或其它脂肪酸层面调节剂的比较性评估。

### 具体实施方式

[0009] 1. 本发明化合物的一般描述:

[0010] 在某些实施例中,本发明提供ACC的抑制剂。在一些实施例中,所述化合物包括式I的化合物:



[0012] 或其医药学上可接受的盐,其中:

[0013] W为-C(0)-、-C(S)-或-S(0)2-;

[0014] Q为-C(0)-、-C(S)-、-S(0)2-或N;

[0015] X为-O-、-S-、-NR-或N;

[0016] Y为C或N;

[0017] Z为C或N;

[0018] R<sup>1</sup>为氢或C<sub>1-4</sub>脂肪族基团,任选地经一或多个卤素、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(0)R、-C(0)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(0)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(0)OR、-OC(0)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>RN(R)<sub>2</sub>、-C(0)R、-C(0)OR、-OC(0)R、-C(0)OR、-S(0)R或-SO<sub>2</sub>R取代;

[0019] R<sup>2</sup>为卤素、-R、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(0)R、-C(0)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(0)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(0)OR、-OC(0)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-C(0)R、-C(0)OR、-OC(0)R、-S(0)R,或-SO<sub>2</sub>R、-B(OR)<sub>2</sub>或Hy,其中Hy选自具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环、或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环;其中R<sup>2</sup>不为任选经取代的苯甲基;或

[0020] R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>连在一起以形成任选经取代的4-7元部分不饱和碳环基稠环、或杂环基稠环、苯并稠环或5-6元杂芳基稠环;

[0021] 每个R独立地为氢、氘或选自以下各者的任选经取代的基团:C<sub>1-6</sub>脂肪族基团、3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、8-10元双环芳香族碳环;具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环、或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环;

[0022] L<sup>1</sup>为共价键或任选地经R<sup>5</sup>和R<sup>5'</sup>取代的1-6元直链或支链二价烃链;

[0023] L<sup>2</sup>为共价键或任选地经R<sup>7</sup>和R<sup>7'</sup>取代的1-6元直链或支链二价烃链;

[0024] R<sup>3</sup>为卤素、-CN、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(0)R、-C(0)RN(R)<sub>2</sub>、-C(0)N(R)S(0)2R、-N(R)C(0)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(0)OR、-OC(0)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-C(0)R、-C(0)OR、-OC(0)R、-S(0)R、-SO<sub>2</sub>R、-B(OR)<sub>2</sub>、或选自苯基或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳基的任选经取代的环;

[0025]  $R^4$ 为氢或选自以下各者的环:3-8元单环饱和或部分不饱和碳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元单环饱和或部分不饱和杂环、苯基、8-10元双环芳基环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环、或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;其中所述环任选地经 $R^8$ 的n个实例取代;

[0026]  $R^5$ 和 $R^{5'}$ 中的每一者独立地为-R、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R或-SO<sub>2</sub>R;或 $R^5$ 和 $R^{5'}$ 连在一起以形成亚环丙基、亚环丁基或氧杂环丁基;

[0027]  $R^7$ 和 $R^{7'}$ 中的每一者独立地为-R、-OR<sup>6</sup>、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R或-B(OR)<sub>2</sub>;或 $R^7$ 和 $R^{7'}$ 连在一起以形成3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、或具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环;

[0028]  $R^6$ 为-R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>或-C(O)R;

[0029] 每个 $R^8$ 独立地选自卤素、-R、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>或氘;且

[0030] n为0-5。

## 2. 化合物和定义:

[0032] 本发明化合物包括在上文中一般描述,且通过本文所公开的类别、子类和种类进一步说明的那些化合物。如本文中所用,除非另外指明,否则以下定义应适用。出于本发明的目的,化学元素是根据元素周期表,CAS版本,化学与物理手册(Handbook of Chemistry and Physics),第75版来鉴别。另外,有机化学的一般原理描述于“有机化学(Organic Chemistry)”,托马斯索雷尔(Thomas Sorrell),大学科学书籍(University Science Books),索萨利托(Sausalito):1999和“马奇高等有机化学(March's Advanced Organic Chemistry)”,第5版,编辑:史密斯M.B.(Smith,M.B.)和马奇J.(March,J.),约翰·威利父子公司(John Wiley&Sons),纽约(New York):2001中,这些文献的全部内容特此以引用的方式并入。

[0033] 如本文中所用,术语“脂肪族”或“脂肪族基团”意指完全饱和或含有一或多个不饱和单元的直链(即,非支链)或支链的经取代或未经取代的烃链,或完全饱和或含有一或多个不饱和单元、但不是芳香族的单环烃或双环烃(在本文中也被称作“碳环”、“环脂族”或“环烷基”),其与分子剩余部分具有单一连接点。除非另外规定,否则脂肪族基团含有1-6个脂肪族碳原子。在一些实施例中,脂肪族基团含有1-5个脂肪族碳原子。在其它实施例中,脂肪族基团含有1-4个脂肪族碳原子。在其它实施例中,脂肪族基团含有1-3个脂肪族碳原子,并且在其它实施例中,脂肪族基团含有1-2个脂肪族碳原子。在一些实施例中,“环脂族”(或“碳环”或“环烷基”)是指完全饱和或含有一或多个不饱和单元、但不是芳香族的单环C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>烃,其与分子剩余部分具有单一连接点。适合的脂肪族基团包括(但不限于)直链或支链、经取代或未经取代的烷基、烯基、炔基和其混合物,如(环烷基)烷基、(环烯基)烷基或(环烷基)烯基。

[0034] 术语“低碳烷基”是指C<sub>1-4</sub>直链或支链烷基。示例性低碳烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基和叔丁基。

[0035] 术语“低碳卤烷基”是指经一或多个卤素原子取代的C<sub>1-4</sub>直链或支链烷基。

[0036] 术语“杂原子”意指氧、硫、氮、磷或硅中的一或者者(包括氮、硫、磷或硅的任何氧

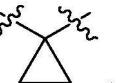
化形式；任何碱性氮的季铵化形式；或杂环的可取代氮，例如N(如3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如吡咯烷基中)或NR<sup>+</sup>(如N经取代吡咯烷基中))。

[0037] 如本文中所用，术语“不饱和”意指具有一或多个不饱和单元的部分。

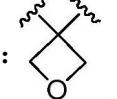
[0038] 如本文中所用，术语“二价C<sub>1-8</sub>(或C<sub>1-6</sub>)饱和或不饱和、直链或支链烃链”是指如本文中所定义的直链或支链的二价亚烷基、亚烯基和亚炔基链。

[0039] 术语“亚烷基”是指二价烷基。“亚烷基链”是聚亚甲基，即，-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-，其中n是正整数，优选是1到6、1到4、1到3、1到2或2到3。经取代亚烷基链为聚亚甲基，其中一或多个亚甲基氢原子由取代基置换。适合的取代基包括下文关于经取代的脂肪族基团所描述的取代基。

[0040] 术语“亚烯基”是指二价烯基。经取代亚烯基链为含有至少一个双键的聚亚甲基，其中一或多个氢原子经取代基置换。适合的取代基包括下文关于经取代的脂肪族基团所描述的取代基。

[0041] 如本文中所用，术语“亚环丙基”是指以下结构的二价环丙基：。

[0042] 如本文中所用，术语“亚环丁基”是指以下结构的二价环丁基：。

[0043] 如本文所用，术语“氧杂环丁基”是以下结构的二价氧杂环丁基：。

[0044] 术语“卤素”意指F、Cl、Br或I。

[0045] 如在“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”中单独或作为较大部分的一部分使用的术语“芳基”是指具有总共五到十四个环成员的单环或双环系统，其中系统中的至少一个环是芳香族并且其中系统中的每个环含有3到7个环成员。术语“芳基”可以与术语“芳基环”互换使用。

[0046] 如在“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”中单独或作为较大部分的一部分使用的术语“芳基”是指具有总共五到10个环成员的单环和双环系统，其中系统中的至少一个环是芳香族并且其中系统中的每个环含有三到七个环成员。术语“芳基”可以与术语“芳基环”互换使用。在本发明的某些实施例中，“芳基”是指芳环系统，其包括(但不限于)苯基、联苯基、萘基、蒽基等，其可以具有一或多个取代基。如本文中所用，在术语“芳基”范围内还包括芳环稠合到一或多个非芳香族环的基团，如茚满基、邻苯二甲酰亚胺基、萘酰亚胺基、啡啶基或四氢萘基等。

[0047] 单独或作为例如“杂芳烷基”或“杂芳烷氧基”的较大部分的一部分使用的术语“杂芳基”和“杂芳-”是指具有5到10个环原子、优选地5、6或9个环原子；在环阵列中共用6、10或14个π电子；并且除碳原子以外具有一到五个杂原子的基团。术语“杂原子”是指氮、氧或硫，并且包括氮或硫的任何氧化形式；和碱性氮的任何季铵化形式。杂芳基包括(但不限于)噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吲哚嗪基、嘌呤基、萘啶基和蝶啶基。如本文中所用，术语“杂芳基”和“杂芳-”还包括杂芳环稠合到一或多个芳基、环脂族基

或杂环基环的基团,其中自由基或连接点在杂芳环上。非限制性实例包括吲哚基、异吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、4H-喹嗪基、咔唑基、吖啶基、啡嗪基、啡噻嗪基、啡噁嗪基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基和吡啶并[2,3-b]-1,4-噁嗪-3(4H)-酮。杂芳基可以是单环或双环。术语“杂芳基(heteroaryl)”可以与术语“杂芳基环(heteroaryl ring)”、“杂芳基(heteroaryl group)”或“杂芳族基(heteroaromatic)”互换使用,所述术语中的任一者包括任选地经取代的环。术语“杂芳烷基”是指经杂芳基取代的烷基,其中烷基和杂芳基部分独立地任选被取代。

[0048] 如本文中所用,术语“杂环(heterocycle)”、“杂环基(heterocycl1)”、“杂环基(heterocyclic radical)”和“杂环(heterocyclic ring)”可互换使用并且是指稳定5到7元单环或7-10元双环杂环部分,其是饱和或部分不饱和的,并且除碳原子以外具有一或多个、优选地一到四个如上文所定义的杂原子。当关于杂环的环原子使用时,术语“氮”包括经取代的氮。作为一个实例,在具有0-3个选自氧、硫或氮的杂原子的饱和或部分不饱和环中,氮可以是N(如3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如吡咯烷基中)或<sup>+</sup>NR(如N经取代吡咯烷基中)。

[0049] 杂环可以在任何杂原子或碳原子处连接到其侧基,从而产生稳定结构,并且任何环原子可以任选地经取代。所述饱和或部分不饱和杂环基的实例包括(但不限于)四氢呋喃基、四氢噻吩基吡咯烷基、哌啶基、吡咯啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、噁唑烷基、哌嗪基、二氧杂环己烷基、二氧戊环基、二氮杂环基、噁氮杂环基、噁环氮己三烯基、吗啉基和奎宁环基。本文中术语“杂环(heterocycle)”、“杂环基(heterocycl1)”、“杂环基环(heterocycl1 ring)”、“杂环基(heterocyclic group)”、“杂环部分(heterocyclic moiety)”和“杂环基(heterocyclic radical)”可互换使用,且包括其中杂环基环稠合到一或多个芳基、杂芳基或环脂族环的基团,如吲哚啉基、3H-吲哚基、色满基、啡啶基或四氢喹啉基,其中自由基或连接点在杂环基环上。杂环基可以是单环或双环。术语“杂环基烷基”是指经杂环基取代的烷基,其中烷基和杂环基部分独立地任选经取代。

[0050] 如本文中所用,术语“部分不饱和”是指包括至少一个双键或三键的环部分。术语“部分不饱和”打算涵盖具有多个不饱和位点的环,但并不打算包括如本文所定义的芳基或杂芳基部分。

[0051] 如本文中所述,本发明的化合物可以含有“任选地被取代的”部分。一般来说,术语“经取代的”无论前面有还是没有术语“任选地”,都意指指定部分的一或多个氢经适合的取代基置换。除非另外指示,否则“任选经取代”基团可以在基团的每个可取代位置处具有适合的取代基,并且当任何既定结构中的一个以上位置可以经一个以上选自规定基团的取代基取代时,在每一位置处取代基可以是相同或不同的。本发明所预想的取代基的组合优选地是形成稳定或化学可行的化合物的组合。如本文中所用,术语“稳定”是指化合物在经历允许其产生、检测和在某些实施例中其回收、纯化和用于本文中所公开的一或多种目的的条件时实质上不发生改变。

[0052] “任选经取代”基团的可取代碳原子上的适合的单价取代基独立地为卤素;-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>R<sup>○</sup>;-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>OR<sup>○</sup>; -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>R<sup>○</sup>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>C(0)OR<sup>○</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>CH(OR<sup>○</sup>)<sub>2</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>SR<sup>○</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>Ph,其可经R<sup>○</sup>取代; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>Ph,其可经R<sup>○</sup>取代; -CH=CHPh,其可经R<sup>○</sup>取代; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-吡啶基,其可经R<sup>○</sup>取代; -NO<sub>2</sub>; -CN; -N<sub>3</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>N(R<sup>○</sup>)<sub>2</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>N(R<sup>○</sup>)<sub>2</sub>;

$\circlearrowright$  C (0) R $\circlearrowright$ ; -N (R $\circlearrowright$ ) C (S) R $\circlearrowright$ ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>N (R $\circlearrowright$ ) C (0) NR $\circlearrowright$ <sub>2</sub>; -N (R $\circlearrowright$ ) C (S) NR $\circlearrowright$ <sub>2</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>N (R $\circlearrowright$ ) C (0) OR $\circlearrowright$ ; -N (R $\circlearrowright$ ) N (R $\circlearrowright$ ) C (0) R $\circlearrowright$ ; -N (R $\circlearrowright$ ) N (R $\circlearrowright$ ) C (0) NR $\circlearrowright$ <sub>2</sub>; -N (R $\circlearrowright$ ) N (R $\circlearrowright$ ) C (0) OR $\circlearrowright$ ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>C (0) R $\circlearrowright$ ; -C (S) R $\circlearrowright$ ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>C (0) OR $\circlearrowright$ ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>C (0) SR $\circlearrowright$ ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>C (0) OSiR $\circlearrowright$ <sub>3</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>OC (0) R $\circlearrowright$ ; -OC (0) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>SR $\circlearrowright$ ; -SC (S) SR $\circlearrowright$ ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>SC (0) R $\circlearrowright$ ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>C (0) NR $\circlearrowright$ <sub>2</sub>; -C (S) NR $\circlearrowright$ <sub>2</sub>; -C (S) SR $\circlearrowright$ ; -SC (S) SR $\circlearrowright$ ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>OC (0) NR $\circlearrowright$ <sub>2</sub>; -C (0) N (OR $\circlearrowright$ ) R $\circlearrowright$ ; -C (0) C (0) R $\circlearrowright$ ; -C (0) CH<sub>2</sub>C (0) R $\circlearrowright$ ; -C (NOR $\circlearrowright$ ) R $\circlearrowright$ ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>SSR $\circlearrowright$ ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>S (0) <sub>2</sub>R $\circlearrowright$ ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>S (0) <sub>2</sub>OR $\circlearrowright$ ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>OS (0) <sub>2</sub>R $\circlearrowright$ ; -S (0) <sub>2</sub>NR $\circlearrowright$ <sub>2</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>S (0) R $\circlearrowright$ ; -N (R $\circlearrowright$ ) S (0) <sub>2</sub>NR $\circlearrowright$ <sub>2</sub>; -N (R $\circlearrowright$ ) S (0) <sub>2</sub>R $\circlearrowright$ ; -N (OR $\circlearrowright$ ) R $\circlearrowright$ ; -C (NH) NR $\circlearrowright$ <sub>2</sub>; -P (0) <sub>2</sub>R $\circlearrowright$ ; -P (0) R $\circlearrowright$ <sub>2</sub>; -OP (0) R $\circlearrowright$ <sub>2</sub>; -OP (0) (OR $\circlearrowright$ ) <sub>2</sub>; SiR $\circlearrowright$ <sub>3</sub>; -(C<sub>1-4</sub>直链或支链亚烷基) 0-N (R $\circlearrowright$ ) <sub>2</sub>; 或-(C<sub>1-4</sub>直链或支链亚烷基) C (0) 0-N (R $\circlearrowright$ ) <sub>2</sub>, 其中每个R $\circlearrowright$ 可如下所定义地经取代且独立地为氢、C<sub>1-6</sub>脂肪族基团、-CH<sub>2</sub>Ph、-O (CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>Ph、-CH<sub>2</sub>-(5-6元杂芳环) 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳环, 或不管以上定义, 两个独立出现的R $\circlearrowright$ 与其中间原子连在一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3至12元饱和、部分不饱和或芳基单环或双环, 其可如下所定义地经取代。

[0053] R $\circlearrowright$ (或由与其中间原子连在一起的两个独立出现的R $\circlearrowright$ 形成的环) 上的适合的单价取代基独立地为卤素、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>R $\bullet$ 、-(卤基R $\bullet$ )、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>OR $\bullet$ 、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>CH (OR $\bullet$ )<sub>2</sub>; -O (卤基R $\bullet$ )、-CN、-N<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>C (0) R $\bullet$ 、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>C (0) OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>C (0) OR $\bullet$ 、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>SR $\bullet$ 、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>SH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>NHR $\bullet$ 、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>NR $\bullet$ <sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SiR $\bullet$ <sub>3</sub>、-OSiR $\bullet$ <sub>3</sub>、-C (0) SR $\bullet$ 、-(C<sub>1-4</sub>直链或支链亚烷基) C (0) OR $\bullet$ 或-SSR $\bullet$ , 其中每个R $\bullet$ 未经取代或当前面有“卤基”时, 仅经一或多个卤素取代, 且独立地选自C<sub>1-4</sub>脂肪族基团、-CH<sub>2</sub>Ph、-O (CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>Ph或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。R $\circlearrowright$ 的饱和碳原子上的适合的二价取代基包括=O和=S。

[0054] “任选经取代”基团的饱和碳原子的适合的二价取代基包括以下:=O、=S、=NNR<sup>\*</sup><sub>2</sub>、=NNHC (0) R<sup>\*</sup>、=NNHC (0) OR<sup>\*</sup>、=NNHS (0) <sub>2</sub>R<sup>\*</sup>、=NR<sup>\*</sup>、=NOR<sup>\*</sup>、-O (C (R<sup>\*</sup><sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>0-或-S (C (R<sup>\*</sup><sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>S-, 其中每个独立出现的R<sup>\*</sup>选自氢、可如下所定义地经取代的C<sub>1-6</sub>脂肪族基团或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未经取代5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。结合到“任选经取代”基团的邻接可取代碳的适合的二价取代基包括:-O (CR<sup>\*</sup><sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>0-, 其中每个独立出现的R<sup>\*</sup>选自氢、可如下所定义地经取代的C<sub>1-6</sub>脂肪族基团或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未经取代5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0055] R<sup>\*</sup>的脂肪族基团的适合的取代基包括卤素、-R $\bullet$ 、-(卤基R $\bullet$ )、-OH、-OR $\bullet$ 、-O (卤基R $\bullet$ )、-CN、-C (0) OH、-C (0) OR $\bullet$ 、-NH<sub>2</sub>、-NHR $\bullet$ 、-NR $\bullet$ <sub>2</sub>或-NO<sub>2</sub>, 其中每个R $\bullet$ 未经取代或当前面有“卤基”时, 仅经一或多个卤素取代, 且独立地为C<sub>1-4</sub>脂肪族基团、-CH<sub>2</sub>Ph、-O (CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>Ph或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0056] “任选经取代”基团的可取代氮上的适合的取代基包括-R $\dagger$ 、-NR $\dagger$ <sub>2</sub>、-C(O)R $\dagger$ 、-C(O)OR $\dagger$ 、-C(O)O(O)R $\dagger$ 、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R $\dagger$ 、-S(O)<sub>2</sub>R $\dagger$ 、-S(O)<sub>2</sub>N R $\dagger$ <sub>2</sub>、-C(S)NR $\dagger$ <sub>2</sub>、-C(NH)NR $\dagger$ <sub>2</sub>或-N(R $\dagger$ )S(O)<sub>2</sub>R $\dagger$ ; 其中每个R $\dagger$ 独立地为氢、可如下文所定义地经取代的C<sub>1-6</sub>脂肪族基团、未经取代的-OPh、或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未经取代5-6元饱和、部分不饱和或芳基环; 或不管以上定义, 两个独立出现的R $\dagger$ 与其中间原子连在一起形成具有0-4个

独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未经取代3-12元饱和、部分不饱和或芳基单环或双环。

[0057]  $R^{\dagger}$ 的脂肪族基团的适合的取代基独立地为卤素、 $-R^{\bullet}$ 、 $-(\text{卤基}R^{\bullet})$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\bullet}$ 、 $-\text{O}(\text{卤基}R^{\bullet})$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\bullet}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{\bullet}$ 、 $-\text{NR}^{\bullet}R^{\bullet}_2$ 或 $-\text{NO}_2$ ，其中每个 $R^{\bullet}$ 未经取代或当前面有“卤基”时，仅经一或多个卤素取代，且独立地为 $C_{1-4}$ 脂肪族基团、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。

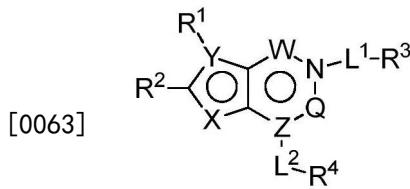
[0058] 如本文中所用，术语“医药学上可接受的盐”是指在合理医学判断范围内适用于与人类和低等动物的组织接触而无不当毒性、刺激、过敏反应等，并且与合理利益/风险比相称的那些盐。医药学上可接受的盐在本领域中众所周知。举例来说，S.M. 贝尔奇 (S.M.Berge) 等人在以引用的方式并入本文中的药物科学杂志 (J.Pharmaceutical Sciences), 1977, 66, 1-19中详细描述了医药学上可接受的盐。本发明化合物的医药学上可接受的盐包括那些从适合的无机酸和有机酸和无机碱和有机碱衍生的盐。医药学上可接受的无毒酸加成盐的实例为与无机酸形成的氨基盐，所述无机酸为如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸；或与有机酸形成的氨基盐，所述有机酸为如乙酸、乙二酸、顺丁烯二酸、酒石酸、柠檬酸、丁二酸或丙二酸，或通过使用所属领域中所用的其它方法(如离子交换)形成的氨基盐。其它医药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、甲酸盐、反丁烯二酸盐、葡萄糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙烷磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、顺丁烯二酸盐、丙二酸盐、甲烷磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟碱酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、丁二酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。

[0059] 衍生自适当碱的盐包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐和 $\text{N}^+(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。代表性碱金属或碱土金属盐包括钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、镁盐等。其它医药学上可接受的盐包括(适当时)使用平衡离子形成的无毒铵、季铵和胺阳离子，所述平衡离子为如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳烷基磺酸根和芳基磺酸根。

[0060] 除非另外说明，否则本文所描绘的结构也意图包括所述结构的所有异构(例如，对映异构、非对映异构和几何异构(或构象异构))形式，例如每个不对称中心的R和S构型，Z和E双键异构体以及Z和E构象异构体。因此，本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映异构、非对映异构以及几何异构(或构象异构)混合物都在本发明的范围内。除非另有说明，否则本发明化合物的所有互变异构形式都在本发明的范围内。另外，除非另有说明，否则本文所描绘的结构还意图包括不同之处仅在于存在一或多个同位素富集原子的化合物。举例来说，包括由氘或氚置换氢或由 $^{13}\text{C}$ 或 $^{14}\text{C}$ 富集的碳置换碳的具有本发明结构的化合物在本发明的范围内。所述化合物适用作(例如)分析工具，用作生物分析中的探针，或用作根据本发明的治疗剂。

[0061] 3.示例性实施例的描述：

[0062] 在某些实施例中，本发明提供ACC的抑制剂。在一些实施例中，所述化合物包括式I的化合物：

**I**

[0064] 或其医药学上可接受的盐,其中:

[0065] W为-C(0)-、-C(S)-或-S(0)2-;

[0066] Q为-C(0)-、-C(S)-、-S(0)2-或N;

[0067] X为-O-、-S-、-NR-或N;

[0068] Y为C或N;

[0069] Z为C或N;

[0070] R<sup>1</sup>为氢或C<sub>1-4</sub>脂肪族基团,任选地经一或多个卤素、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>RN(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-C(O)OR、-S(0)R或-SO<sub>2</sub>R取代;

[0071] R<sup>2</sup>为卤素、-R、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(0)R、或-SO<sub>2</sub>R、-B(OR)<sub>2</sub>或Hy,其中Hy选自具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环、或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环;其中R<sup>2</sup>不为任选经取代的苯甲基;或

[0072] R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>连在一起以形成任选经取代的4-7元部分不饱和碳环基稠环、或杂环基稠环、苯并稠环或5-6元杂芳基稠环;

[0073] 每个R独立地为氢、氘或选自以下各者的任选经取代的基团:C<sub>1-6</sub>脂肪族基团、3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、8-10元双环芳香族碳环;具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环、或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环;

[0074] L<sup>1</sup>为共价键或任选地经R<sup>5</sup>和R<sup>5'</sup>取代的1-6元直链或支链二价烃链;

[0075] L<sup>2</sup>为共价键或任选地经R<sup>7</sup>和R<sup>7'</sup>取代的1-6元直链或支链二价烃链;

[0076] R<sup>3</sup>为卤素、-CN、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)R、-C(O)RN(R)<sub>2</sub>、-C(O)N(R)S(O)<sub>2</sub>R、-N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(0)R、-SO<sub>2</sub>R、-B(OR)<sub>2</sub>、或选自苯基或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳基的任选经取代的环;

[0077] R<sup>4</sup>为氢或选自以下各者的环:3-8元单环饱和或部分不饱和碳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元单环饱和或部分不饱和杂环、苯基、8-10元双环芳基环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环、或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;其中所述环任选地经R<sup>8</sup>的n个实例取代;

[0078] R<sup>5</sup>和R<sup>5'</sup>中的每一者独立地为-R、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(0)R或-SO<sub>2</sub>R;或R<sup>5</sup>和R<sup>5'</sup>连在一起以形成亚环丙基、亚环丁基或氧杂环丁基;

[0079]  $R^7$  和  $R^{7'}$  中的每一者独立地为  $-R$ 、 $-OR^6$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$  或  $-B(OR)_2$ ；或  $R^7$  和  $R^{7'}$  连在一起以形成 3-8 元饱和或部分不饱和单环碳环、或具有 1-2 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 4-8 元饱和或部分不饱和单环杂环；

[0080]  $R^6$  为  $-R$ 、 $-C(O)N(R)_2$  或  $-C(O)R$ ；

[0081] 每个  $R^8$  独立地选自卤素、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$  或氘；且

[0082]  $n$  为 0-5。

[0083] 在某些实施例中，如果  $L^2$  为共价键，那么  $R^4$  不为氢。在某些实施例中，当  $R^2$  为未经取代的烷基时，基团  $-L^2-R^4$  不为烷基。在某些实施例中，连在一起的基团  $-L^1-R^3$  不为未经取代的烷基。在某些实施例中，当连在一起的  $-L^1-R^3$  为未经取代的烷基时， $R^1$  不为基团  $-CH_2C(O)N(R)V$ ，其中  $V$  为芳基或杂芳基环。

[0084] 如在上文中一般定义， $W$  为  $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$  或  $-S(O)_2-$ 。在一些实施例中， $W$  为  $-C(O)-$ 。在一些实施例中， $W$  为  $-C(S)-$ 。在一些实施例中， $W$  为  $-S(O)_2-$ 。在一些实施例中，当  $W$  为  $-S(O)_2-$  时， $Q$  不同样为  $-S(O)_2-$ 。

[0085] 如在上文中一般定义， $Q$  为  $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)_2-$  或  $N$ 。在一些实施例中， $Q$  为  $-C(O)-$ 。在一些实施例中， $Q$  为  $-C(S)-$ 。在一些实施例中， $Q$  为  $-S(O)_2-$ 。在一些实施例中， $Q$  为  $N$ 。

[0086] 如在上文中一般定义， $X$  为  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR-$  或  $N$ 。在某些实施例中， $X$  为  $-O-$ 。在某些实施例中， $X$  为  $-S-$ 。在一些实施例中， $X$  为  $-NR-$ 。在一些实施例中， $X$  为  $-NH-$ 。在一些实施例中， $X$  为  $N$ 。

[0087] 如在上文中一般定义， $Y$  为  $C$  或  $N$ 。在一些实施例中， $Y$  为  $C$ 。在一些实施例中， $Y$  为  $N$ 。

[0088] 如在上文中一般定义， $Z$  为  $C$  或  $N$ 。在一些实施例中， $Z$  为  $C$ 。在一些实施例中， $Z$  为  $N$ 。

[0089] 在一些实施例中，当  $W$  和  $Q$  均为  $-C(O)-$  时， $Z$  不为  $N$ 。在一些实施例中，当  $W$  和  $Q$  均为  $-C(O)-$  且  $Y$  为  $C$  时， $Z$  不为  $N$ 。

[0090] 如在上文中一般定义， $R^1$  是氢或  $C_{1-4}$  脂肪族基团，任选地经一或多个卤素、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$  或  $-B(OR)_2$  取代。在某些实施例中， $R^1$  为氢。在一些实施例中， $R^1$  为  $C_{1-4}$  脂肪族基团。在一些实施例中， $R^1$  为甲基。在一些实施例中， $R^1$  为三氟甲基。

[0091] 如在上文中一般定义， $R^2$  为卤素、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-B(OR)_2$  或  $Hy$ 。在某些实施例中， $R^2$  为卤素。在某些实施例中， $R^2$  为甲基。在某些实施例中， $R^2$  为三氟甲基。在某些实施例中， $R^2$  为氟。在某些实施例中， $R^2$  为氯。在某些实施例中， $R^2$  为溴。在某些实施例中， $R^2$  为碘。在某些实施例中， $R^2$  为  $-C(O)OR$  或  $-C(O)N(R)_2$ 。在一些实施例中， $R^2$  为  $Hy$ 。在一些实施例中， $R^2$  为 3-8 元饱和或部分不饱和单环碳环。在一些实施例中， $R^2$  为环丁基。

[0092] 如在上文中一般定义， $Hy$  选自具有 1-2 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 4-8 元饱和或部分不饱和单环杂环、具有 1-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5-6 元单环杂芳环、或具有 1-5 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 8-10 元双环杂芳环。在一些实施例中， $Hy$  为具有 1-2 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 4-8 元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些

实施例中,Hy为具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环。在一些实施例中,Hy为具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环。在一些实施例中,Hy为噁唑基。在一些实施例中,Hy为噻唑基。在一些实施例中,Hy为三唑基。

[0093] 在一些实施例中,R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>连在一起以形成任选经取代的4-7元部分不饱和碳环。在一些实施例中,R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>连在一起以形成任选经取代的4-7元部分不饱和碳环基稠环、或杂环基稠环、苯并稠环或5-6元杂芳基稠环;

[0094] 如在上文中一般定义,R<sup>3</sup>为卤素、-CN、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-C(O)N(R)S(O)<sub>2</sub>R、-N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-B(OR)<sub>2</sub>、或选自苯基和具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂环基或杂芳基的任选经取代的环。在某些实施例中,R<sup>3</sup>为-CN、-OR、-C(O)OR、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R、或选自苯基和具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂环基或杂芳基的任选经取代的环。在一些实施例中,R<sup>3</sup>为-OR。在一些实施例中,R<sup>3</sup>为-C(O)OR。在一些实施例中,R<sup>3</sup>为苯基或四唑基。在一些实施例中,R<sup>3</sup>为异噻唑烷-1,1-二氧化物。在一些实施例中,R<sup>3</sup>为吡咯烷基羰基。

[0095] 如在上文中一般定义,每个R独立地为氢或选自以下各者的任选经取代的基团:C<sub>1-6</sub>脂肪族基团、3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、8-10元双环芳香族碳环;具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳环、或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环。

[0096] 在某些实施例中,每个R独立地为氢或选自C<sub>1-6</sub>脂肪族基团、3-8元不饱和或部分不饱和单环碳环的任选经取代的基团。在一些实施例中,每个R独立地为氢或任选经取代的C<sub>1-6</sub>脂肪族基团。

[0097] 如在上文中一般定义,L<sup>1</sup>为共价键或任选地经R<sup>5</sup>和R<sup>5'</sup>取代的1-6元直链或支链二价烃链、或亚环丙基、亚环丁基或氧杂环丁基。在某些实施例中,L<sup>1</sup>为任选地经R<sup>5</sup>和R<sup>5'</sup>取代的C<sub>1-3</sub>直链或支链二价烃链。在一些实施例中,L<sup>1</sup>为直链或支链二价C<sub>2</sub>烃链。在一些实施例中,L<sup>1</sup>为直链或支链二价C<sub>3</sub>烃链。在某些实施例中,L<sup>1</sup>为经R<sup>5</sup>和R<sup>5'</sup>取代的C<sub>1</sub>二价烃链。在一些实施例中,L<sup>1</sup>为亚环丙基、亚环丁基或氧杂环丁基。

[0098] 如在上文中一般定义,在一些实施例中,L<sup>2</sup>为共价键或任选地经R<sup>7</sup>和R<sup>7'</sup>取代的1-6元直链或支链二价烃链。在一些实施例中,L<sup>2</sup>为任选经取代的C<sub>1-3</sub>直链或支链烃链。在一些实施例中,L<sup>2</sup>为任选经取代的C<sub>2</sub>直链烃链。在一些实施例中,L<sup>2</sup>为任选经取代的C<sub>3</sub>直链或支链烃链。

[0099] 在一些实施例中,L<sup>2</sup>为任选经取代的C<sub>1-3</sub>直链或支链烃链。在一些实施例中,L<sup>2</sup>为任选经取代的C<sub>2</sub>直链烃链。在一些实施例中,L<sup>2</sup>为任选经取代的C<sub>3</sub>直链或支链烃链。

[0100] 如在上文中一般定义,R<sup>4</sup>为氢或选自以下各者的环:3-8元单环饱和或部分不饱和碳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元单环饱和或部分不饱和杂环、苯基、8-10元双环芳基环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环、或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;其中所述环任选地经R<sup>8</sup>的n个实例取代。

[0101] 在某些实施例中,R<sup>4</sup>为氢。在一些实施例中,R<sup>4</sup>为5-6元单环饱和或部分不饱和环;

其中所述环任选地经R<sup>8</sup>的n个实例取代。在一些实施例中，R<sup>4</sup>为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环饱和或部分不饱和杂环；其中所述环任选地经R<sup>8</sup>的n个实例取代。在一些实施例中，R<sup>4</sup>为苯基；其中所述环任选地经R<sup>8</sup>的n个实例取代。在一些实施例中，R<sup>4</sup>为10元双环芳基环；其中所述环任选地经R<sup>8</sup>的n个实例取代。在一些实施例中，R<sup>4</sup>为具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环；其中所述环任选地经R<sup>8</sup>的n个实例取代。在一些实施例中，R<sup>4</sup>为具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环；其中所述环任选地经R<sup>8</sup>的n个实例取代。

[0102] 如在上文中一般定义，R<sup>5</sup>和R<sup>5'</sup>中的每一者独立地为-R、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R或-SO<sub>2</sub>R；或R<sup>5</sup>和R<sup>5'</sup>连在一起以形成亚环丙基、亚环丁基或氧杂环丁基。

[0103] 在一些实施例中，R<sup>5</sup>和R<sup>5'</sup>中的每一者为-R，其中-R不为氢。在一些实施例中，R<sup>5</sup>和R<sup>5'</sup>中的每一者为甲基。在一些实施例中，R<sup>5</sup>和R<sup>5'</sup>连在一起以形成亚环丙基、亚环丁基或氧杂环丁基。在一些实施例中，R<sup>5</sup>和R<sup>5'</sup>连在一起以形成亚环丁基。

[0104] 如在上文中一般定义，R<sup>7</sup>和R<sup>7'</sup>中的每一者独立地为氢、-R、-OR<sup>6</sup>、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R或-B(OR)<sub>2</sub>；或R<sup>7</sup>和R<sup>7'</sup>连在一起以形成3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、或具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环。

[0105] 在某些实施例中，R<sup>7</sup>和R<sup>7'</sup>中的一者为氢，且另一者为-OR<sup>6</sup>。在一些实施例中，R<sup>7</sup>和R<sup>7'</sup>中的一者为氢，且另一者为异丙氧基。在一些实施例中，R<sup>7</sup>和R<sup>7'</sup>连在一起以形成3-6元饱和或部分不饱和单环碳环。在一些实施例中，R<sup>7</sup>和R<sup>7'</sup>连在一起以形成具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-6元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施例中，R<sup>7</sup>和R<sup>7'</sup>中的一者为氢，且另一者为-OR<sup>6</sup>。

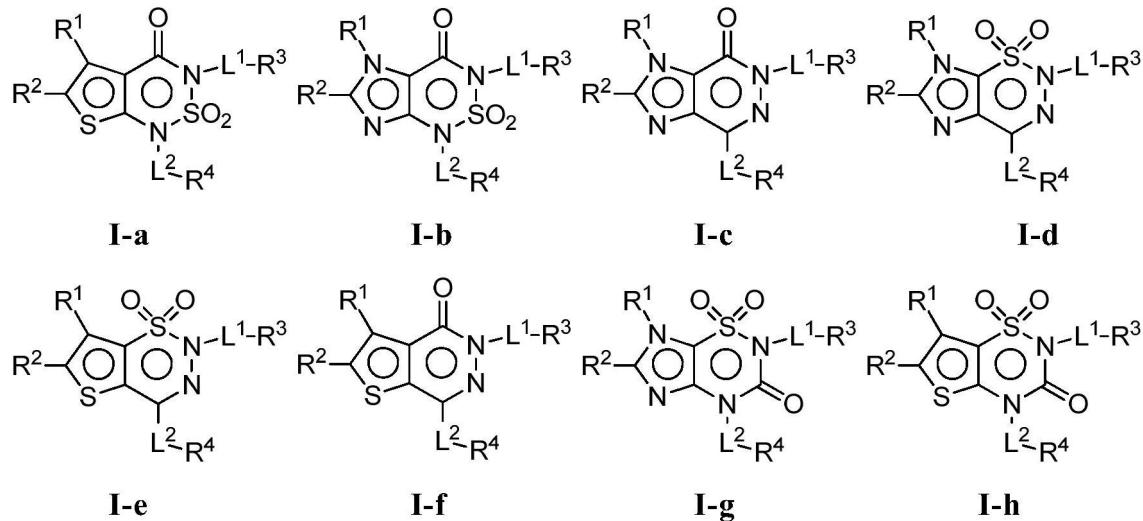
[0106] 如在上文中一般所述，R<sup>6</sup>为-R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>或-C(O)R。在某些实施例中，R<sup>6</sup>为-R。在某些实施例中，R<sup>6</sup>为氢。在某些实施例中，R<sup>6</sup>为异丙基。在某些实施例中，R<sup>6</sup>为四氢吡喃基。在某些实施例中，R<sup>6</sup>为四氢呋喃基。在某些实施例中，R<sup>6</sup>为四氢-2H-硫代吡喃-1,1-二氧化物。在某些实施例中，R<sup>6</sup>为4-羟基环己基。

[0107] 如在上文中一般定义，每个R<sup>8</sup>独立地选自卤素、-R、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>或氘。在某些实施例中，每个R<sup>8</sup>独立地选自卤素、-R和-OR。在某些实施例中，每个R<sup>8</sup>为卤素。在某些实施例中，R<sup>8</sup>为-OR。在某些实施例中，R<sup>8</sup>为甲氧基。

[0108] 如在上文中一般定义，n为0-5。在某些实施例中，n为0。在一些实施例中，n为1-2。在一些实施例中，n为1。在一些实施例中，n为5。

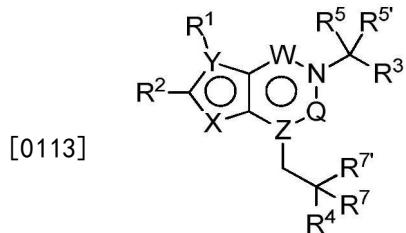
[0109] 在一些实施例中，本发明提供式I化合物，其选自式I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g和I-h：

[0110]



[0111] 或其医药学上可接受的盐；其中单独和呈组合形式的R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、L<sup>1</sup>和L<sup>2</sup>中的每一者均如关于上文式I的实施例中所述，或描述在本文中的实施例中。

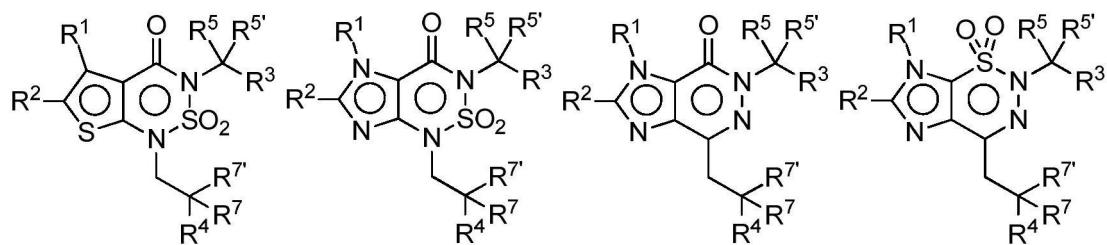
[0112] 在某些实施例中，本发明提供式II化合物：

**II**

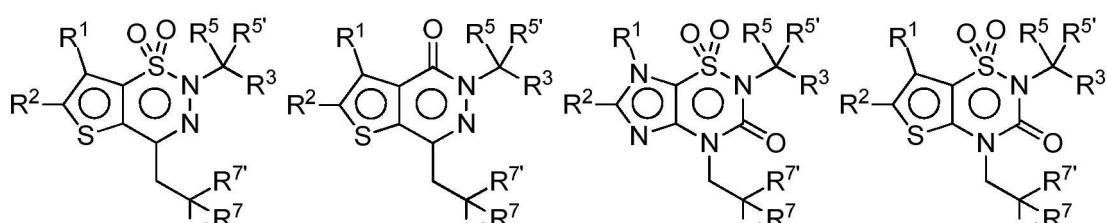
[0114] 或其医药学上可接受的盐，其中：

[0115] 单独和呈组合形式的Q、W、X、Y、Z、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>7</sup>和R<sup>7'</sup>中的每一者均如关于上文式I的实施例中所述，或描述在本文中的实施例中。

[0116] 在某些实施例中，本发明提供式II化合物，其选自式II-a、II-b、II-c、II-d、II-e、II-f、II-g和II-h：



[0117]



II-e

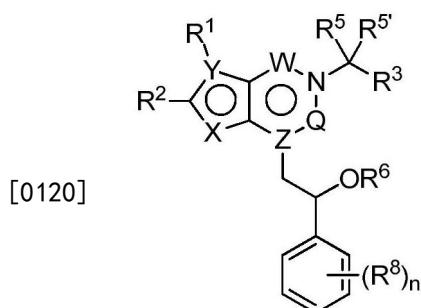
II-f

II-g

II-h

[0118] 或其医药学上可接受的盐；其中单独和呈组合形式的每个变量均如关于上文式II的实施例中所述，或描述在本文中的实施例中。

[0119] 在某些实施例中，本发明提供式III化合物：



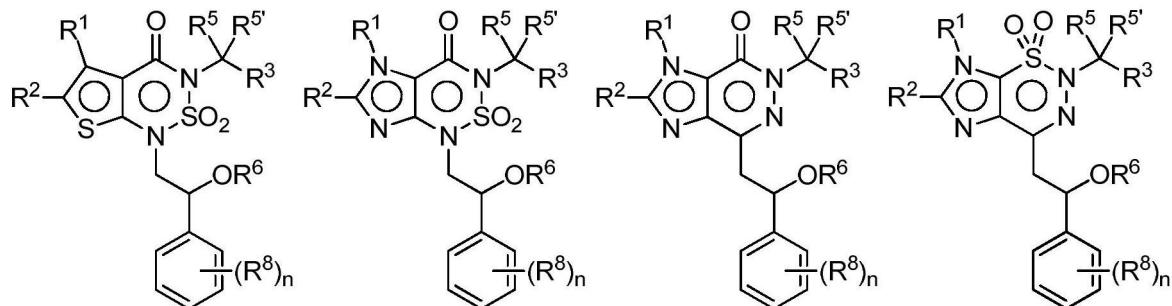
III

[0121] 或其医药学上可接受的盐，其中：

[0122] 单独和呈组合形式的Q、W、X、Y、Z、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>8</sup>和n中的每一者均如关于上文式I和II的实施例中所述，或描述在本文中的实施例中。

[0123] 在某些实施例中，本发明提供式III化合物，其选自式III-a、III-b、III-c、III-d、III-e、III-f、III-g和III-h：

[0124]



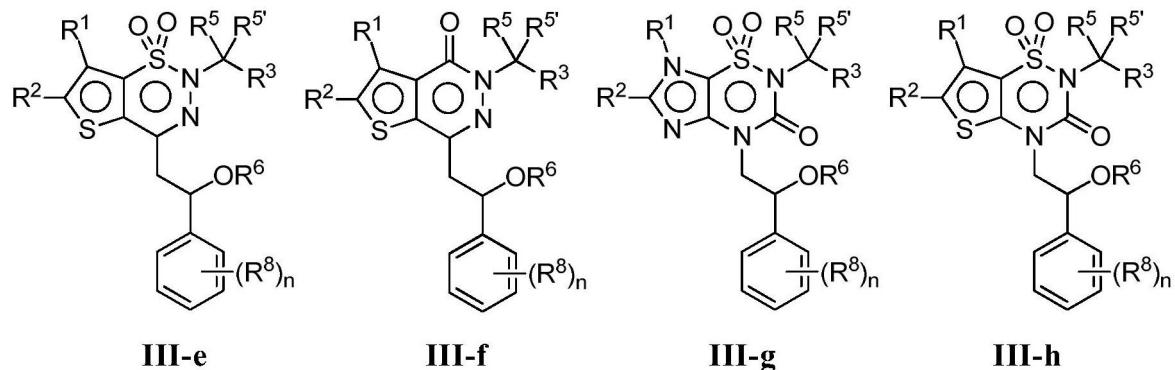
III-a

III-b

III-c

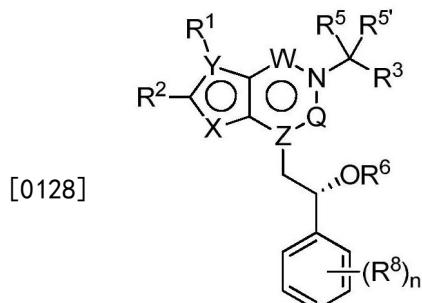
III-d

[0125]



[0126] 或其医药学上可接受的盐；其中单独和呈组合形式的每个变量均如关于上文式III的实施例中所述，或描述在本文中的实施例中。

[0127] 在某些实施例中，本发明提供式IV化合物：

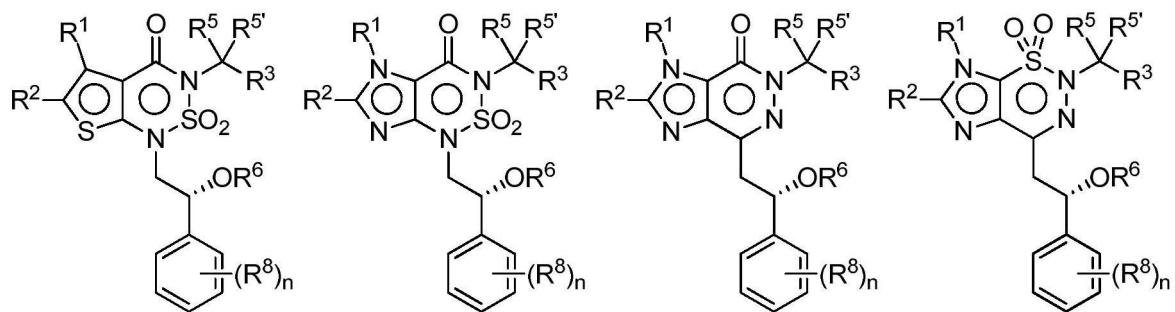
**IV**

[0129] 或其医药学上可接受的盐，其中：

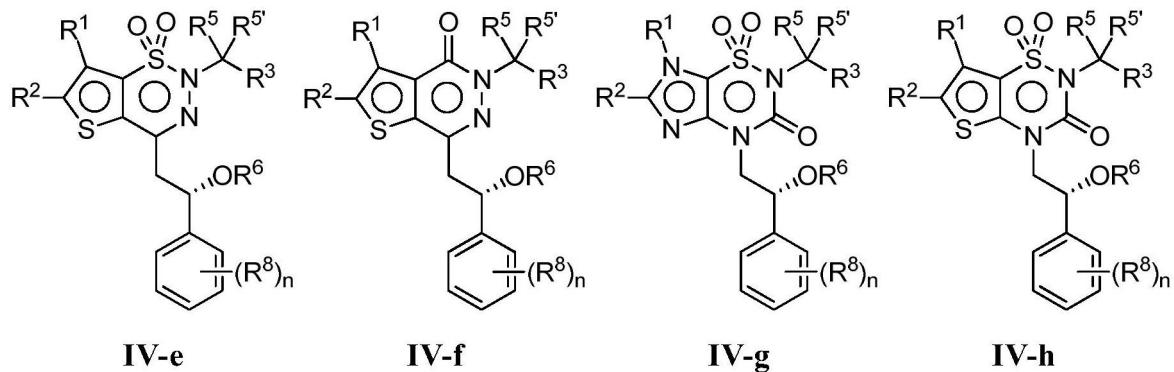
[0130] 单独和呈组合形式的W、X、Y、Z、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>8</sup>和n中的每一者均如关于上文式I、II和III的实施例中所述，或描述在本文中的实施例中。

[0131] 在某些实施例中，本发明提供式IV化合物，其选自式IV-a、IV-b、IV-c、IV-d、IV-e、IV-f和IV-g：

[0132]

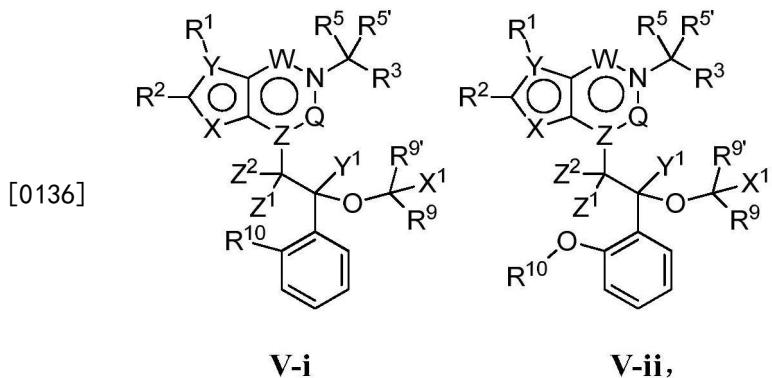


[0133]



[0134] 或其医药学上可接受的盐；其中单独和呈组合形式的每个变量均如关于上文式I、II和III的实施例中所述，或描述在本文中的实施例中。

[0135] 在某些实施例中，本发明提供式V-i或V-ii化合物：

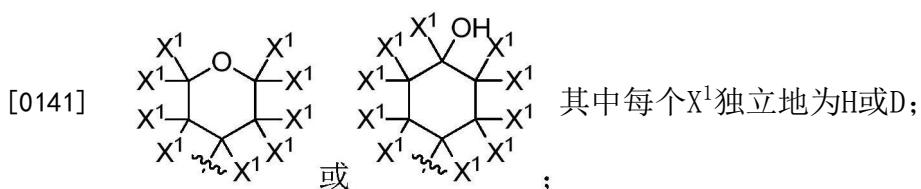


[0137] 或其医药学上可接受的盐，其中Q、W、X、Y、Z、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>5'</sup>如上文关于式I的实施例中所述；且

[0138] R<sup>1</sup>为H、D、CH<sub>3</sub>或CD<sub>3</sub>；

[0139] R<sup>5</sup>和R<sup>5'</sup>中的每一者独立地为CH<sub>3</sub>或CD<sub>3</sub>

[0140] R<sup>9</sup>为CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CH(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CD(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CD(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>或具有下式的基团：

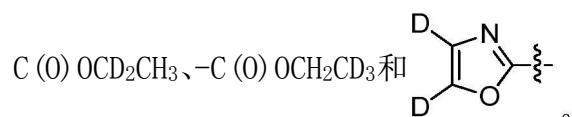


[0142] X<sup>2</sup>、Y<sup>1</sup>、Z<sup>1</sup>和Z<sup>2</sup>在每次出现时独立地为H或D；且

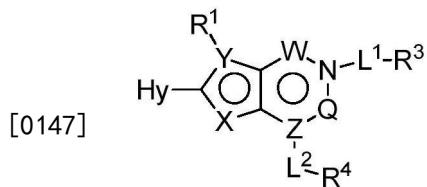
[0143] R<sup>10</sup>为CH<sub>3</sub>、CD<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>H、CH<sub>2</sub>CD<sub>3</sub>、CD<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>或CD<sub>2</sub>CD<sub>3</sub>。

[0144] 在一些实施例中，式V-i或V-ii化合物含有至少一个氘原子。在一些实施例中，式V-i或V-ii化合物含有至少两个氘原子。在一些实施例中，式V-i或V-ii化合物含有至少三个氘原子。

[0145] 在一些实施例中，本发明提供式V-i或V-ii化合物，其中R<sup>2</sup>选自溴、-C(O)OCD<sub>2</sub>CD<sub>3</sub>、-



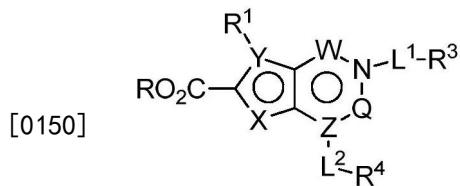
[0146] 在某些实施例中,本发明提供式I化合物,其中R<sup>2</sup>为Hy,由此形成式VI化合物:



### VI

[0148] 或其医药学上可接受的盐,其中单独和呈组合形式的Q、W、X、Y、Z、L<sup>1</sup>、L<sup>2</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>和Hy中的每一者在上文定义和描述在本文中的实施例中。

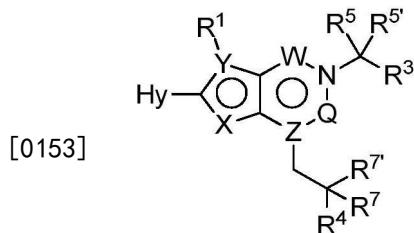
[0149] 在某些实施例中,本发明提供式I化合物,其中R<sup>2</sup>为-C(0)OR,由此形成式VII化合物:



### VII

[0151] 或其医药学上可接受的盐,其中单独和呈组合形式的Q、W、X、Y、Z、L<sup>1</sup>、L<sup>2</sup>、R、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>中的每一者在上文定义和描述在本文中的实施例中。

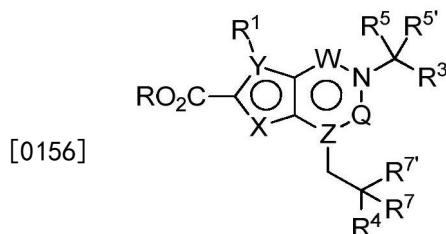
[0152] 在某些实施例中,本发明提供式II化合物,其中R<sup>2</sup>为Hy,由此形成式VIII化合物:



### VIII

[0154] 或其医药学上可接受的盐,其中单独和呈组合形式的Q、W、X、Y、Z、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>7'</sup>和Hy中的每一者在上文定义和描述在本文中的实施例中。

[0155] 在某些实施例中,本发明提供式II化合物,其中R<sup>2</sup>为-C(0)OR,由此形成式IX化合物:



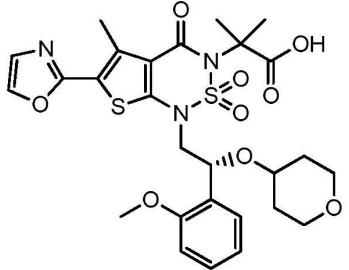
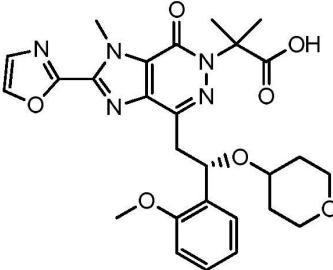
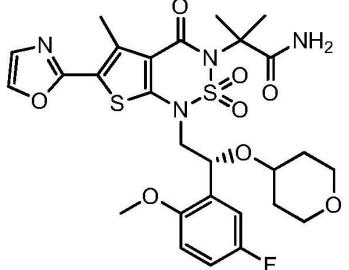
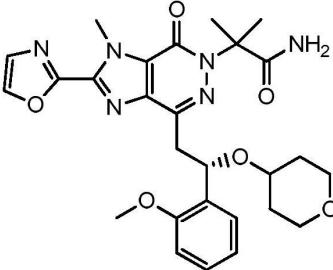
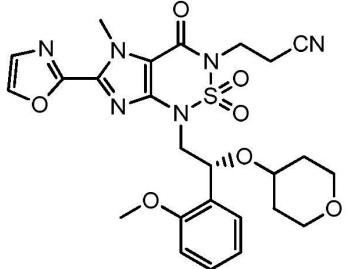
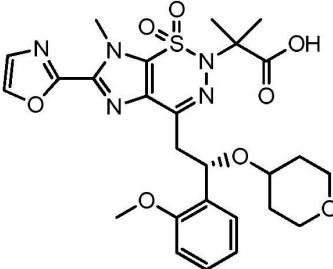
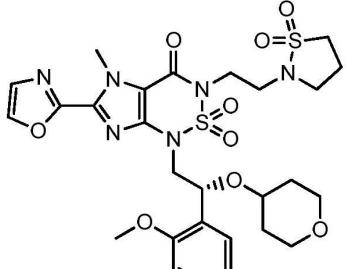
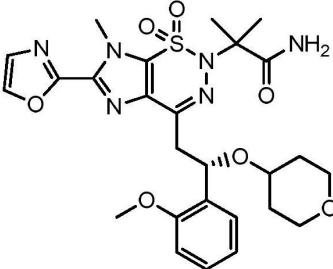
### IX

[0157] 或其医药学上可接受的盐,其中单独和呈组合形式的R、Q、W、X、Y、Z、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>5'</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>7'</sup>中的每一者在上文定义和描述在本文中的实施例中。

[0158] 示例性式I化合物列举在下表1中:

[0159] 表1.示例性式I化合物

[0160]

化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
I-1		I-5	
I-2		I-6	
I-3		I-7	
I-4		I-8	

[0161]

化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
I-9		I-15	
I-10		I-16	
I-11		I-17	
I-12		I-18	
I-13		I-19	
I-14		I-20	

[0162]

化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
I-21		I-27	
I-22		I-28	
I-23		I-29	
I-24		I-30	
I-25		I-31	
I-26		I-32	

[0163]

化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
I-33		I-39	
I-34		I-40	
I-35		I-41	
I-36		I-42	
I-37		I-43	
I-38		I-44	

[0164]

化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
I-45		I-48	
I-46		I-49	
I-47			

[0165] 在某些实施例中,本发明提供选自上表1中所描绘的化合物的任何化合物或其医学上可接受的盐。

[0166] 4. 用途、调配和投药和医学上可接受的组合物

[0167] 根据另一实施例,本发明提供一种组合物,其包含本发明化合物或其医学上可接受的盐、酯或酯的盐和医学上可接受的载剂、佐剂或媒剂。本发明组合物中的化合物的量使得有效可测量地抑制生物样品或患者中的ACC。在某些实施例中,本发明组合物中的化合物的量使得有效可测量地抑制生物样品或患者中的ACC。在某些实施例中,调配本发明组合物用于向需要所述组合物的患者投药。在一些实施例中,本发明的组合物经调配用于向患者经口投药。

[0168] 如本文中所用,术语“患者”意指动物,优选地是哺乳动物,并且最优选地是人类。

[0169] 术语“医学上可接受的载剂、佐剂或媒剂”是指不会破坏一起调配的化合物的药理学活性的无毒载剂、佐剂或媒剂。可以在本发明的组合物中使用的医学上可接受的载剂、佐剂或媒剂包括(但不限于)离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(如人血清白蛋白)、缓冲物质(如磷酸盐)、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质(如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐)、胶态二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物和羊毛脂。

[0170] “医学上可接受的衍生物”意指在向接受者投与后能够直接或间接提供本发明化合物或其抑制活性的代谢物或残余物的本发明化合物的任何无毒盐、酯、酯的盐或其它

衍生物。

[0171] 如本文中所用,术语“其抑制活性代谢物或残余物”意指也是ACC抑制剂的其代谢物或残余物。

[0172] 本发明的组合物可以经口、肠胃外、通过吸入喷雾、局部、经直肠、经鼻、经颊、经阴道或经由植入式贮器投与。如本文所用,术语“肠胃外”包括皮下、静脉内、肌肉内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、病灶内和颅内注射或输注技术。优选地,组合物为经口、腹膜内或静脉内投与。本发明组合物的无菌可注射形式可以是水性或油性悬浮液。这些悬浮液可以根据所属领域中已知的技术使用适合的分散剂或湿润剂和悬浮剂来调配。无菌可注射制剂还可以是于无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如呈于1,3-丁二醇中的溶液形式。在可接受的媒剂和溶剂中,可采用的是水、林格氏溶液(Ringer's solution)和等张氯化钠溶液。此外,通常使用无菌不挥发性油作为溶剂或悬浮介质。

[0173] 出于此目的,可以采用任何温和不挥发性油,包括合成的单酸甘油酯或二酸甘油酯。如油酸的脂肪酸和其甘油酯衍生物如同天然医药学上可接受的油(如橄榄油或蓖麻油,尤其呈其聚氧乙基化形式)般适用于制备可注射剂。这些油溶液或悬浮液还可以含有长链醇稀释剂或分散剂,如羧甲基纤维素或常用于调配医药学上可接受的剂型(包括乳液和悬浮液)的类似分散剂。出于调配的目的,还可以使用其它常用表面活性剂(如吐温(Tweens)、司盘(Spans))和其它常用于制造医药学上可接受的固体、液体或其它剂型的乳化剂或生物可用性增强剂。

[0174] 本发明的医药学上可接受的组合物可以按任何经口可接受剂型经口投与,所述剂型包括(但不限于)胶囊、片剂、水性悬浮液或溶液。在用于经口使用的片剂的情况下,常用载剂包括乳糖和玉米淀粉。还通常添加如硬脂酸镁的润滑剂。对于以胶囊形式经口投药,适用的稀释剂包括乳糖和干燥的玉米淀粉。当为了经口用途需要水性悬浮液时,将活性成分与乳化剂和悬浮剂组合。必要时,也可以添加某些甜味剂、调味剂或着色剂。

[0175] 或者,本发明的医药学上可接受的组合物可以按用于经直肠投药的栓剂形式投与。这些栓剂可以通过将药剂与适合的非刺激性赋形剂混合来制备,所述赋形剂在室温下为固体但在直肠温度下为液体且因此将在直肠中熔化以释放药物。此类物质包括可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0176] 本发明的医药学上可接受的组合物也可以局部投与,尤其当治疗目标包括通过局部施用容易达到的区域或器官(包括眼睛、皮肤或下部肠道的疾病)时。容易制备适合的局部调配物用于这些区域或器官中的每一者。

[0177] 下部肠道的局部施用可以直肠栓剂调配物(参见上文)形式或以适合的灌肠调配物形式实现。也可使用局部经皮贴片。

[0178] 对于局部施用来说,所提供的医药学上可接受的组合物可以按含有活性组分悬浮或溶解在一或多种载剂中的适合的软膏形式调配。用于本发明化合物的局部投药的载剂包括(但不限于)矿物油、液体矿脂、白矿脂、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蜡以及水。或者,所提供的医药学上可接受的组合物可以含有活性组分悬浮或溶解在一或多种医药学上可接受的载剂中的适合的洗剂或乳膏形式调配。适合的载剂包括(但不限于)矿物油、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、十六酯蜡、十六醇十八醇、2-辛基十二醇、苯甲醇和水。

[0179] 对于眼科使用,所提供的医药学上可接受的组合物可在有或无防腐剂(如氯苯甲烷铵)存在下,调配成在pH值经调整的等张无菌盐水中的微粉化悬浮液或优选调配成在pH值经调整的等张无菌盐水中的溶液。或者,对于眼科使用,医药学上可接受的组合物可调配于如矿脂的软膏中。

[0180] 本发明的医药学上可接受的组合物还可以通过鼻气雾剂或吸入投与。所述组合物根据药物调配领域中众所周知的技术制备,并且可以采用苯甲醇或其它适合的防腐剂、增强生物可用性的吸收促进剂、碳氟化合物和/或其它常规增溶剂或分散剂,以在盐水中的溶液形式制备。

[0181] 最优选地,调配本发明的医药学上可接受的组合物以用于经口投与。所述调配物可以在存在或不存在食品的情况下投与。在一些实施例中,本发明的医药学上可接受的组合物在不存在食品的情况下投与。在其它实施例中,本发明的医药学上可接受的组合物在存在食品的情况下投与。

[0182] 可以与载剂物质组合以产生呈单一剂型的组合物的本发明化合物的量将取决于所治疗的主体、特定投药模式而变化。优选地,应该调配所提供的组合物以使得可以向接受这些组合物的患者投与剂量介于0.01-100毫克/千克体重/天之间的抑制剂。

[0183] 还应了解,针对任何特定患者的具体剂量和治疗方案将取决于多种因素,包括所用特定化合物的活性、年龄、体重、整体健康状况、性别、饮食、投药时间、排泄率、药物组合以及治疗医师的判断和所治疗特定疾病的严重程度。组合物中本发明化合物的量也将取决于组合物中的特定化合物。

[0184] 化合物和医药学上可接受的组合物的用途

[0185] 乙酰基-CoA羧化酶(ACC)催化乙酰基-CoA的ATP依赖性羧化以形成丙二酰基-CoA。此反应(其以两个半反应进行,即生物素羧化酶(BC)反应和羧基转移酶(CT)反应)为脂肪酸(FA)生物合成中的第一个关键步骤,且为所述路径的限速反应。丙二酰基-CoA(ACC催化的反应的产物)除了其作为FA生物合成中的底物的作用之外,还在经由异位抑制肉碱棕榈酰基转移酶I(CPT-I,催化线粒体FA氧化中的第一个关键步骤的酶)控制线粒体FA摄取中起到重要调节作用。因此,丙二酰基-CoA对于控制FA制造和回应于动物中的饮食变化和改变的营养需求(例如在运动期间)的利用来说为关键的代谢信号,且因此在控制肝脏和骨骼肌中碳水化合物与脂肪利用之间转变中起到关键作用[哈伍德,2005]。

[0186] 在哺乳动物中,ACC以两种组织特异性同工酶形式存在,即存在于脂肪生成组织(肝脏、脂肪)中的ACC1和存在于氧化组织(肝脏、心脏、骨骼肌)中的ACC2。ACC1和ACC2由独立基因编码,展示不同细胞分布,且除了在ACC2的N端处将ACC2引导到线粒体膜的延伸部分,共有75%总体氨基酸序列一致性。缺乏此靶向序列的ACC1定位于细胞质。在合成脂肪酸能力有限的心脏和骨骼肌中,利用ACC2形成的丙二酰基-CoA用于调节FA氧化。在肝脏中,经由ACC1作用形成于细胞质中的丙二酰基-CoA用于FA合成和延伸,引起甘油三酯形成和VLDL制造,而在线粒体表面处利用ACC2形成的丙二酰基-CoA起到调节FA氧化的作用[唐(Tong)和哈伍德,细胞生物化学杂志(J. Cellular Biochem.) 99:1476,2006]。丙二酰基-CoA的此区室化由合成接近性[阿布-艾勒加(Abu-Elheiga)等人,美国国家科学院院刊(PNAS (USA))102:12011,2005]和丙二酰基-CoA脱羧酶的快速作用[郑(Cheng)等人,药物化学杂志(J. Med. Chem.) 49:1517,2006]的组合产生。

[0187] ACC1和ACC2的酶活性的同时抑制提供抑制脂肪生成组织(例如肝脏和脂肪)中的从头FA制造同时刺激氧化组织(例如肝脏和骨骼肌)中的FA氧化的能力,且因此提供以一致的方式有利地影响与肥胖症、糖尿病、胰岛素抵抗和代谢综合症相关的众多心血管风险因素的有吸引力的模态。

[0188] 若干条证据强有力地支持这一观念:直接抑制作为治疗肥胖症、糖尿病、胰岛素抵抗和代谢综合症的重要治疗目标的ACC活性。

[0189] 阿布-艾勒加等人[美国国家科学院院刊100:10207-10212,2003]证实了ACC2基因敲除小鼠展现出骨骼肌和心肌丙二酰基-CoA减少、肌肉FA氧化增加、肝脏脂肪减少、总体脂减少、骨骼肌解偶联蛋白-3(UCP3)升高(其指示能量消耗增加)、体重降低、血浆游离FA减少、血浆葡萄糖减少以及组织肝糖减少,且受到保护免于饮食诱发的糖尿病和肥胖症。

[0190] 萨维治(Savage)等人[临床研究杂志(J.Clin.Invest.)116:817,2006]使用ACC1和ACC2反义寡核苷酸展示了经分离大鼠肝细胞和喂饲高脂肪饮食的大鼠中的FA氧化的刺激、和肝脏甘油三酯降低、胰岛素敏感性改善、肝脏葡萄糖制造减少、以及喂饲高脂肪的大鼠中的UCP1mRNA增加。与当ACC1或ACC2表达单独受抑制时相比,当ACC1和ACC2两者表达受抑制时,这些作用较大。

[0191] 哈伍德等人[生物化学杂志(J.Biol.Chem.)278:37099,2003]展示了同等抑制从大鼠、小鼠、猴和人类中分离的ACC1和ACC2( $IC_{50}$ =约60nM)而不抑制丙酮酸羧化酶或丙酰-CoA羧化酶的同工酶非选择性ACC抑制剂CP-640186在不影响胆固醇合成的情况下减少Hep-G2细胞中的FA合成、甘油三酯合成和分泌,且在不影响apoA1分泌的情况下减少apoB分泌。CP-640186还刺激C2C12细胞和大鼠肌肉切片中的FA氧化且增加Hep-G2细胞中的CPT-I活性。在实验动物中,CP-640186急剧减少在喂饲和禁食两种状态下的脂肪生成组织和氧化组织两者中的丙二酰基-CoA浓度,减少肝脏和脂肪组织FA合成,且增加全身FA氧化。在用CP-640186处理三周的喂饲蔗糖的大鼠中,CP-640186时间依赖性地且剂量依赖性地减少肝脏、肌肉和脂肪甘油三酯,降低体重(归因于选择性脂肪减少且不减少瘦体质),减少瘦素水平,减轻由高蔗糖饮食产生的高胰岛素血症而不改变血浆葡萄糖水平,且改善胰岛素敏感性。

[0192] 萨哈(Saha)等人[糖尿病(Diabetes)55:A288,2006]展示了CP-640186在投与化合物的30分钟内对胰岛素抵抗大鼠肌肉组织的胰岛素敏感性的刺激,且富勒(Furler)等人[糖尿病55:A333,2006]的研究使用双重示踪剂分析展示出用CP-640186急性(46分钟)处理大鼠会刺激FA清除率且不减小葡萄糖清除率。

[0193] ACC在脂肪酸合成中是限速酶,且其产物丙二酰基CoA充当脂肪酸氧化的重要调节剂。因此,ACC抑制剂既减少从头脂质合成又促进现有脂肪的氧化。对脂质代谢的这一双重作用提高ACC抑制剂与其它机制相比将实质上更有效地减少过量脂肪的可能性。此外,ACC抑制剂将影响胰岛素敏感性、血浆和组织甘油三酯以及空腹血浆葡萄糖,因此全身和组织特异性脂肪质量减少且不需要多重用药。

[0194] ACC抑制剂仅需要在外周隔室中接近肝脏和肌肉。避开CNS将解决与靶向CNS受体的晚期肥胖症程序相关的许多副作用。还预期ACC抑制剂会具有优于现有代谢疾病药剂的安全性特征。举例来说,ACC抑制剂将不大可能促成如在胰岛素模拟物、胰岛素促分泌物和胰岛素降解抑制剂下通常可见的危及生命的低血糖。此外,由于ACC抑制剂将减少全身脂肪质量,故其将优于会增加全身脂肪质量作为其作用机制一部分的格列酮(glitazone)。

[0195] 引起显著体重减轻且改进其它代谢终点的外周起作用的药剂正好符合美国FDA批准新肥胖症药剂的要求。然而,如果对肥胖症的批准在5-7年内持续具挑战性,那么ACC抑制剂可被批准用于家族性联合高脂质血症和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。目前尚无市售的ACC抑制剂,因此同工酶非选择性ACC抑制剂将代表用于治疗肥胖症和代谢综合症的首创新药疗法。

[0196] 可在体外或体内分析在本发明中用作ACC的抑制剂或者肥胖症或代谢综合症治疗的化合物的活性。可使用肥胖症或代谢综合症的动物模型(例如啮齿动物或灵长类动物模型)进行本发明化合物功效的体内评估。可使用例如从表达ACC的组织中分离的细胞系执行基于细胞的分析。另外,可执行基于生物化学或机制的分析,例如使用经纯化蛋白的转录分析、RNA印迹(Northern blot)、RT-PCR等。体外分析包括测定经本发明化合物处理的细胞的细胞形态、蛋白质表达、和/或细胞毒性、酶抑制活性、和/或后续功能后果的分析。替代性体外分析定量抑制剂结合于细胞内的蛋白或核酸分子的能力。抑制剂结合可通过在结合之前放射性标记所述抑制剂、分离抑制剂/目标分子复合物以及测定所结合的放射性标记的量来测量。或者,抑制剂结合可以通过执行竞争实验来测定,其中将新抑制剂与结合到已知放射性配体的经纯化蛋白或核酸一起孵育。用于分析在本发明中用作ACC抑制剂的化合物的详细条件阐述于以下实例中。上述分析为示例性的且并不打算限制本发明的范围。熟练的从业者可了解,可对常规分析进行修改以开发会获得相同结果的等效分析。

[0197] 如本文中所用,术语“治疗(treatment)”、“治疗(treat)”和“治疗(treating)”是指逆转、减轻如本文中所述的疾病或病症或其一或多种症状,延迟其发作,或抑制其进展。在一些实施例中,治疗可在已出现一或多种症状后投与。在其它实施例中,治疗可在不存在症状下投与。举例来说,可以在症状发作之前向易感个体(例如根据症状病史和/或根据遗传学或其它易感性因素)投与治疗。还可以在症状已消退之后继续进行治疗,例如以预防或延迟其复发。

[0198] 根据本发明方法的化合物和组合物可使用有效治疗代谢病症或病况、癌症、细菌感染、真菌感染、寄生虫感染(例如疟疾)、自身免疫病症、神经退化性或神经病症、精神分裂症、骨相关病症、肝病或心肌病症或者减轻其严重度的任何量和任何投药途径投与。

[0199] 在一些实施例中,根据本发明方法的化合物和组合物可使用有效治疗与ACC相关的疾病或减轻其严重度的任何量和任何投药途径投与(唐等人“乙酰基-辅酶A羧化酶:关键的新陈代谢酶和对于药物发现来说有吸引力的目标(Acetyl-coenzyme A carboxylase: crucial metabolic enzyme and attractive target for drug discovery)”细胞和分子生命科学(Cell and Molecular Life Sciences) (2005) 62, 1784-1803)。

[0200] 在一些实施例中,根据本发明方法的化合物和组合物可使用有效治疗代谢病症、疾病或病况或减轻其严重度的任何量和任何投药途径投与。在一些实施例中,代谢病症为肥胖症;代谢综合症;糖尿病或糖尿病相关的病症,包括1型糖尿病(胰岛素依赖性糖尿病, IDDM)和2型糖尿病(非胰岛素依赖性糖尿病,NIDDM);葡萄糖耐受性异常;胰岛素抵抗;高血糖症;糖尿病并发症,包括(但不限于)动脉粥样硬化、冠心病、中风、外周血管疾病、肾病变、高血压、神经病变和肾病变;肥胖症并存病,包括(但不限于)代谢综合症、血脂异常、III型血脂异常、高血压、胰岛素抵抗、糖尿病(包括1型和2型糖尿病)、冠状动脉疾病和心脏衰竭。在一些实施例中,代谢病症、疾病或病况为非酒精性脂肪肝病或肝脏胰岛素抵抗。

[0201] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗本文中描述的代谢病症、疾病或病况的方法,其包含投与本发明化合物以及一或多种医药剂。可以与本发明化合物组合使用的适合的医药剂包括抗肥胖症药剂(包括食欲抑制剂)、抗糖尿病药剂、抗高血糖药剂、降脂剂和抗高血压药剂。

[0202] 可与本发明化合物结合使用的适合的降脂剂包括(但不限于)胆酸螯合剂、HMG-CoA还原酶抑制剂、HMG-CoA合成酶抑制剂、胆固醇吸收抑制剂、酰基辅酶A-胆固醇酰基转移酶(ACAT)抑制剂、CETP抑制剂、角鲨烯合成酶抑制剂、PPAR- $\alpha$ 激动剂、FXR受体调节剂、LXR受体调节剂、脂蛋白合成抑制剂、肾素-血管紧张素系统抑制剂、PPAR- $\delta$ 部分激动剂、胆酸再吸收抑制剂、PPAR- $\gamma$ 激动剂、甘油三酯合成抑制剂、微粒体甘油三酯转运抑制剂、转录调节剂、角鲨烯环氧酶抑制剂、低密度脂蛋白受体诱导剂、血小板凝集抑制剂、5-LO或FLAP抑制剂、烟碱酸和烟碱酸结合的铬。

[0203] 可与本发明化合物结合使用的适合的抗高血压药剂包括(但不限于)利尿剂、 $\beta$ -肾上腺素阻断剂、钙离子通道阻断剂、血管收缩素转化酶(ACE)抑制剂、中性内肽酶抑制剂、内皮素拮抗剂、血管扩张剂、血管紧张素II受体拮抗剂、 $\alpha$ / $\beta$ 肾上腺素阻断剂、 $\alpha$ 1阻断剂、 $\alpha$ 2激动剂、醛固酮抑制剂、盐皮质激素受体抑制剂、肾素抑制剂和血管生成素2结合剂。

[0204] 可与本发明化合物结合使用的适合的抗糖尿病药剂包括(但不限于)其它乙酰基-CoA羧化酶(ACC)抑制剂、DGAT-1抑制剂、AZD7687、LCQ908、DGAT-2抑制剂、单酰基甘油0-酰基转移酶抑制剂、PDE-10抑制剂、AMPK活化剂、磺酰脲(例如乙酰苯磺酰环己脲(acetohexamide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、氢磺丙脲(diabinese)、格列本脲(glibenclamide)、格列吡嗪(glipizide)、格列苯脲(glyburide)、格列美脲(blimipiride)、格列齐特(gliclazide)、格列太特(glipentide)、格列喹酮(gliquidone)、格列索脲(glisolamide)、甲磺毗庚脲(tolazamide)、甲苯磺丁脲(tolbutamide)、美格替耐(meglitinides)、 $\alpha$ -淀粉酶抑制剂(例如淀粉酶抑肽(tendamistat)、萃他丁(treastatin)、AL-3688)、 $\alpha$ -葡萄糖苷水解酶抑制剂(例如阿卡波糖(acarbose))、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂(例如脂解素(adiposine)、卡格列波糖(camiglibose)、乙格列酯(emiglitate)、米格列醇(miglitol)、伏格列波糖(voglibose)、普拉米星-Q(pradimicin-Q)、萨保菌素(sarbostatin))、PPAR- $\gamma$ 激动剂(例如巴拉列酮(balaglitazone)、环格列酮(ciglitazone)、达格列酮(darglitazone)、恩格列酮(englitazone)、伊萨列酮(isaglitazone)、吡格列酮(pioglitazone)、罗格列酮(rosiglitazone)、曲格列酮(troglitazone))、PPAR- $\alpha$ / $\gamma$ 激动剂(例如CLX-0940、GW-1536、GW-1929、GW-2433、KRP-297、L-796449、LR-90、MK-0767、SB-219994)、双胍(例如二甲双胍(metformin)、丁双胍(buformin))、GLP-1调节剂(肠促胰岛素类似物(exendin)-3、肠促胰岛素类似物-4)、利拉鲁肽(liraglutide)、阿必鲁肽(albiglutide)、艾塞那肽(exenatide, Byetta)、他司鲁肽(taspoglutide)、利司那肽(lixisenatide)、度拉糖肽(dulaglutide)、司美鲁肽(semaglutide)、N,N-9924、TPP-054、PTP-1B抑制剂(特罗杜明(trodesquemine)、西替欧醛萃取物(hyrtiosal extract))、SIRT-1抑制剂(例如白藜芦醇(resveratrol)、GSK2245840、GSK184072)、DPP-IV抑制剂(例如西他列汀(sitagliptin)、维格列汀(vildagliptin)、阿格列汀(alogliptin)、多格列汀(dutogliptin)、利拉利汀(linagliptin)、沙格列汀(saxagliptin))、胰岛素促分泌物、脂肪酸氧化抑制剂、A2拮抗剂、JNK抑制剂、葡萄糖激酶活

化剂(例如TTP-399、TTP-355、TTP-547、AZD1656、ARRY403、MK-0599、TAK-329、AZD5658、GKM-001)、胰岛素、胰岛素模拟物、肝糖磷酸化酶抑制剂(例如GSK1362885)、VPAC2受体激动剂、SGLT2抑制剂(达格列净(dapagliflozin)、卡格列净(canagliflozin)、BI-10733、托格列净(tofogliflozin)、ASP-1941、THR1474、TS-071、ISIS388626、LX4211)、升糖素受体调节剂、GPR119调节剂(例如MBX-2982、GSK1292263、APD597、PSN821)、FGF21衍生物、TGR5(GPBAR1)受体激动剂(例如INT777)、GPR40激动剂(例如TAK-875)、GPR120激动剂、烟酸受体(HM74A)活化剂、SGLT1抑制剂(例如GSK1614235)、肉碱棕榈酰基转移酶抑制剂、果糖1,6-二磷酸酶抑制剂、醛糖还原酶抑制剂、盐皮质激素受体抑制剂、TORC2抑制剂、CCR2抑制剂、CCR5抑制剂、PKC(例如PKC- $\alpha$ 、PKC- $\beta$ 、PKC- $\gamma$ )抑制剂、脂肪酸合成酶抑制剂、丝氨酸棕榈酰基转移酶抑制剂、GPR81调节剂、GPR39调节剂、GPR43调节剂、GPR41调节剂、GPR105调节剂、Kv1.3抑制剂、视黄醇结合蛋白4抑制剂、糖皮质激素受体调节剂、生长抑素受体(例如SSTR1、SSTR2、SSTR3、SSTR5)抑制剂、PDHK2抑制剂、PDHK4抑制剂、MAP4K4抑制剂、IL1- $\beta$ 调节剂和RXR- $\alpha$ 调节剂。

[0205] 适合的抗肥胖症药剂包括(但不限于)11- $\beta$ -羟基类固醇去氢酶1抑制剂、硬脂酰基-CoA去饱和酶(SCD-1)抑制剂、MCR-4激动剂、CCK-A激动剂、单胺再摄取抑制剂(例如西布曲明(sibutramine))、拟交感神经药药剂、 $\beta$ -3-肾上腺素受体激动剂、多巴胺受体激动剂(例如溴麦角环肽(bromocriptine))、黑色素细胞刺激激素和其类似物、5-HT2C激动剂(例如氯卡色林(lorcaserin)/百维克(Belviq))、黑色素浓集激素拮抗剂、瘦素、瘦素类似物、瘦素激动剂、甘丙胺素拮抗剂、脂肪酶抑制剂(例如四氢利普司他汀(tetrahydrolipstatin)/奥利司他)、厌食剂(例如铃蟾素(bombesin)激动剂)、NPY拮抗剂(例如韦利贝特(velneperit)、PYY<sub>3-36</sub>(和其类似物)、BRS3调节剂、类鸦片受体混合拮抗剂、拟甲状腺素药剂、脱氢表雄酮、糖皮质激素激动剂或拮抗剂、食欲素拮抗剂、GLP-1激动剂、睫状神经营养因子(例如阿索开(Axokine))、人类鼠灰色相关蛋白质(AGRP)抑制剂、H3拮抗剂或反向激动剂、神经介肽U激动剂、MTP/ApoB抑制剂(例如消化道选择性MTP抑制剂,如迪罗哌德(dirlotapide)、JTT130、优斯他派(Usistapide)、SLX4090)、MetAp2抑制剂(例如ZGN-433);在升糖素、GIP和GLP1受体中的两者或两者以上处具有混合调节活性的药剂(例如MAR-701、ZP2929);去甲肾上腺素再摄取抑制剂、类鸦片拮抗剂(例如纳曲酮(naltrexone))、CB1受体拮抗剂或反向激动剂、胃内激素激动剂或拮抗剂、胃泌酸调节素和其类似物、单胺摄取抑制剂(例如泰索酚辛(tesofensine))、和组合药剂(例如丁胺苯丙酮(bupropion)加唑尼沙胺(zonisamide)(恩派提克(Empatic))、普兰林肽(pramlintide)加美曲普汀(metreleptin)、丁胺苯丙酮(bupropion)加纳曲酮(肯特拉伍(Contrave))、苯丁胺加托吡酯(topiramate)(奎斯米亚(Qsymia))。

[0206] 在一些实施例中,与本发明化合物组合使用的抗肥胖症药剂选自消化道选择性MTP抑制剂(例如迪罗哌德、米瑞他匹(mitratapide)、英普他派(implitapide)、R56918)、CCK-A激动剂、5-HT<sub>2C</sub>激动剂(例如氯卡色林/百维克)、MCR4激动剂、脂肪酶抑制剂(例如赛利司他(Cetilistat))、PYY<sub>3-36</sub>(包括其类似物和聚乙二醇化类似物)、类鸦片拮抗剂(例如纳曲酮)、油酰基雌酮、奥尼匹肽(obinepitide)、普兰林肽、泰索酚辛、瘦素、溴麦角环肽、奥利司他、AOD-9604和西布曲明。

[0207] 在一些实施例中,根据本发明方法的化合物和组合物可使用有效治疗LKB1或Kras

相关疾病或减轻其严重度的任何量和任何投药途径投与。在一些实施例中, LKB1或Kras相关疾病是选自肝细胞癌、LKB1突变体癌症、LKB1杂合性缺失 (LOH) 驱动的癌症、Kras突变体癌症、普-杰二氏综合症 (Peutz-Jeghers syndrome, PJS) 、考登氏病 (Cowden's disease, CD) 和结节性脑硬化 (TS) (马科夫斯基 (Makowski) 等人 “LKB1在肺癌发展中的作用 (Role of LKB 1 in Lung Cancer Development)” 英国癌症杂志 (British Journal of Cancer) (2008) 99, 683-688)。在一些实施例中, LKB1或Kras相关疾病为Kras阳性/LKB1缺陷型肺肿瘤。

[0208] 在一些实施例中, 根据本发明方法的化合物和组合物可使用有效治疗癌症或减轻其严重度或抑制癌细胞生长或诱导其凋亡的任何量和任何投药途径投与 (王 (Wang) 等人 “乙酰基-CoA羧化酶- $\alpha$ 抑制剂TOFA诱导人类癌细胞凋亡 (Acetyl-CoA Carboxylase-alpha Inhibitor TOFA Induces Human Cancer Cell Apoptosis)” 生物化学与生物物理学研究通讯 (Biochem Biophys Res Commun) . (2009) 385 (3) , 302-306; 沙热 (Chajes) 等人 “乙酰基-CoA羧化酶 $\alpha$ 为乳癌细胞存活所必需的 (Acetyl-CoA Carboxylase alpha Is Essential to Breast Cancer Cell Survival)” 癌症研究 (Cancer Res.) (2006) 66, 5287-5294; 贝克尔斯 (Beckers) 等人 “乙酰基-CoA羧化酶的化学抑制诱导癌细胞中的生长停滞和细胞毒性选择性 (Chemical Inhibition of Acetyl-CoA Carboxylase Induces Growth Arrest and Cytotoxicity Selectivity in Cancer Cells)” 癌症研究 (2007) 8180-8187; 布鲁塞尔曼斯 (Brusselmans) 等人 “乙酰基-CoA-羧化酶- $\alpha$ 基因的RNA干扰介导的沉默诱导前列腺癌细胞的生长抑制和细胞凋亡 (RNA Interference-Mediated Silencing of the Acetyl-CoA-Carboxylase-alpha Gene Induces Growth Inhibition and Apoptosis of Prostate Cancer Cells)” 癌症研究 (2005) 65, 6719-6725; 布鲁奈特 (Brunet) 等人 “BRCA1 和乙酰基-CoA羧化酶: 乳癌的代谢综合症 (BRCA 1 and Acetyl-CoA Carboxylase: The Metabolic Syndrom of Breast Cancer)” 分子癌发生 (Molecular Carcinogenesis) (2008) 47, 157-163; 凯恩斯 (Cairns) 等人 “癌细胞代谢的调节 (Regulation of Cancer Cell Metabolism)” (2011) 11, 85-95; 基亚拉东纳 (Chiaradonna) 等人 “从癌症代谢到新生物标记物和药物目标 (From Cancer Metabolism to New Biomarkers and Drug Targets)” 生物技术进展 (BiotechnologyAdvances) (2012) 30, 30-51)。

[0209] 在一些实施例中, 根据本发明方法的化合物和组合物可使用有效治疗黑素瘤或减轻其严重度的任何量和任何投药途径投与。在一些实施例中, 黑素瘤为携有活化MAPK路径的黑素瘤 (派提 (Petti) 等人 “AMPK活化剂抑制携有活化MAPK路径的人类黑素瘤的增殖 (AMPK activators inhibit the proliferation of human melanomas bearing the activated MAPK pathway)” 黑素瘤研究 (Melanoma Research) (2012) 22, 341-350)。

[0210] 本发明化合物特别适用于三阴性乳癌, 因为肿瘤抑制因子蛋白BRCA1结合ACC的非活性形式且使其稳定, 由此上调从头脂质合成, 引起癌细胞增殖 (布鲁奈特等人 “BRCA1 和乙酰基-CoA羧化酶: 乳癌代谢综合症代谢综合症 (BRCA1 and acetyl-CoA carboxylase: the metabolic syndrome of breast cancer)” 分子癌发生 (2008) 47 (2) , 157-163)。

[0211] 在一些实施例中, 根据本发明方法的化合物和组合物可使用有效治疗脂肪肉瘤或减轻其严重度的任何量和任何投药途径投与。脂肪肉瘤已展示出依赖于从头长链脂肪酸合成以便生长, 且沙罗酚A (soraphen A) 对ACC的抑制会抑制脂肪生成以及肿瘤细胞生长 (奥

CN 105358143 B

尔森 (Olson) 等人“脂肪酸合成为人类脂肪肉瘤中的治疗目标 (Fatty acid synthesis is a therapeutic target in human liposarcoma)”国际肿瘤学杂志 (International J. of Oncology) (2010) 36, 1309–1314)。

[0212] 在一些实施例中,根据本发明方法的化合物和组合物可使用有效治疗肝病或减轻其严重度的任何量和任何投药途径投与。在一些实施例中,肝病是选自丙型肝炎、肝细胞癌、家族性联合高脂质血症和非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、肝癌、胆管癌、血管肉瘤、血管内皮瘤和进行性家族性肝内胆汁郁积。

[0213] 在一些实施例中,根据本发明方法的化合物和组合物可使用有效治疗细菌感染或减轻其严重度或抑制细菌生长的任何量和任何投药途径投与。

[0214] 在一些实施例中,根据本发明方法的化合物和组合物可使用有效治疗真菌感染或减轻其严重度或抑制真菌细胞生长的任何量和任何投药途径投与 (沈 (Shen) 等人“巨环聚酮天然产物沙罗酚A强力抑制真核乙酰基-辅酶A羧化酶的机制 (A Mechanism for the Potent Inhibition of Eukaryotic Acetyl-Coenzyme A Carboxylase by Soraphen A, a Macroyclic Polyketide Natural Product)”分子细胞 (Molecular Cell) (2004) 16, 881–891)。在一些实施例中,真菌感染出现在人类中。在一些实施例中,真菌感染为假丝酵母 (Candida) 感染。

[0215] 在一些实施例中,根据本发明方法的化合物和组合物可使用有效治疗细菌感染或减轻其严重度的任何量和任何投药途径投与 (唐, L. 等人细胞生物化学杂志 (2006) 99, 1476–1488)。

[0216] 在一些实施例中,根据本发明方法的化合物和组合物可使用有效治疗病毒感染或减轻其严重度的任何量和任何投药途径投与 (芒格 (Munger) 等人自然·生物技术 (Nat. Biotechnol.) (2008) 26, 1179–1186)。在一些实施例中,病毒感染为丙型肝炎。

[0217] 在一些实施例中,根据本发明方法的化合物和组合物可使用有效治疗神经疾病或减轻其严重度的任何量和任何投药途径投与 (亨德森 (Henderson) 等人神经病疗法 (Neurotherapeutics) (2008) 5, 470–480; 科斯坦蒂尼 (Costantini) 等人神经科学 (Neurosci.) (2008) 9 增刊2:S16; 巴拉南诺 (Baranano) 等人当前神经病学治疗观点 (Curr. Treat. Opin. Neurol.) (2008) 10, 410–419)。

[0218] 在一些实施例中,根据本发明方法的化合物和组合物可使用有效治疗寄生虫感染或减轻其严重度或抑制寄生虫生长的任何量和任何投药途径投与 (例如疟疾和弓虫: 格尔尼茨基 (Gornicki) 等人“顶体脂肪酸生物合成作为顶复门寄生虫中医学干预的目标 (Apicoplast fatty acid biosynthesis as a target for medical intervention in apicomplexan parasites)”国际寄生虫学杂志 (International Journal of Parasitology) (2003) 33, 885–896; 楚特 (Zuther) 等人“靶向乙酰基-CoA羧化酶的芳氧基苯氧基丙酸酯除草剂抑制刚地弓形虫的生长 (Growth of Toxoplasma gondii is inhibited by aryloxyphenoxypropionate herbicides targeting acetyl-CoA carboxylase)”美国国家科学院院刊 (1999) 96 (23) 13387–13392)。

[0219] 在一些实施例中,根据本发明方法的化合物和组合物可使用有效治疗心肌病症或减轻其严重度的任何量和任何投药途径投与。在一些实施例中,心肌病症为心脏肥大。在一些实施例中,心肌病症通过由经由ACC抑制增加脂肪酸氧化引起的心脏保护机制治疗或减

轻其严重度(珂勒维茨(Kolwicz)等人“乙酰基CoA羧化酶2(ACC2)的心肌特异性缺失预防压力过载肥大期间的代谢重构(Cardiac-specific deletion of acetyl CoA carboxylase 2(ACC2) prevents metabolic remodeling during pressure-overload hypertrophy)”循环研究(Circ.Res.)(2012);DOI:10.1161/CIRCRESAHA.112.268128)。

[0220] 在某些实施例中,根据本发明方法的化合物和组合物可以用作除草剂。在一些实施例中,本发明提供一种抑制植物生长或存活力的方法,其包含用本发明化合物处理植物。在本发明的一些实施例中,本发明化合物可以用于通过抑制ACC来抑制植物的生长或存活力。在一些实施例中,本发明的方法包含使用本发明化合物以在植物中抑制脂肪酸制造或增加脂肪酸氧化。

[0221] 所需的精确量将在个体之间变化,取决于个体的物种、年龄以及整体状况、感染的严重程度、特定药剂、其投药模式等。优选地按单位剂型调配本发明化合物以实现易于投药和剂量均一性。如本文中所用的表述“单位剂型”是指适于待治疗患者的药剂的物理不连续单位。然而,应了解,本发明的化合物和组合物的每日总用量将由主治医师在合理医学判断范围内来决定。针对任何特定患者或有机体的特定有效剂量水平将取决于多种因素,包括所治疗的病症和病症的严重程度;所用特定化合物的活性;所用特定组合物;患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;所用特定化合物的投药时间、投药途径和排泄率;治疗持续时间;与所用特定化合物组合或同时使用的药物;和医学领域中熟知的类似因素。如本文所用,术语“患者”意指动物,优选地是哺乳动物,并且最优选地是人类。

[0222] 本发明的医药学上可接受的组合物可以取决于所治疗感染的严重程度而经口、经直肠、肠胃外、脑池内、阴道内、腹膜内、局部(如通过散剂、软膏或滴剂)、经颊、作为经口或鼻喷雾等向人类和其它动物投与。在某些实施例中,本发明化合物可以每日每千克个体体重约0.01毫克到约50毫克且优选地每千克个体体重约1毫克到约25毫克,每日一或多次经口或肠胃外投与,以获得所要治疗效果。

[0223] 用于经口投药的液体剂型包括(但不限于)医药学上可接受的乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。除活性化合物外,液体剂型还可含有所属领域中常用的惰性稀释剂,例如水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂,诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油类(尤其是棉籽油、落花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇脂肪酸酯和其混合物。除惰性稀释剂外,口服组合物还可包括佐剂,如湿润剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。

[0224] 可根据已知技术使用适合的分散剂或湿润剂和悬浮剂来调配可注射制剂,例如无菌可注射水性或油性悬浮液。无菌可注射制剂也可以是在无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、悬浮液或乳液,例如呈在1,3-丁二醇中的溶液形式。可使用的可接受媒剂和溶剂包括水、林格氏溶液、U.S.P.和等张氯化钠溶液。另外,常规地采用无菌不挥发性油作为溶剂或悬浮介质。出于这个目的,可以使用任何温和不挥发性油,包括合成单酸甘油酯或二酸甘油酯。此外,在可注射剂制备中使用脂肪酸,如油酸。

[0225] 可注射调配物可例如通过经由截留细菌的过滤器过滤和/或通过并入杀菌剂来杀菌,所述调配物呈在使用之前可溶解或分散于无菌水或其它无菌可注射介质中的无菌固体组合物形式。

[0226] 为了延长本发明化合物的作用,通常需要减慢从皮下或肌肉内注射吸收化合物。这可以使用具有弱水溶性的结晶或非晶形物质的液体悬浮液来实现。化合物的吸收速率则取决于其溶解速率,溶解速率又可以取决于晶体尺寸和结晶形式。或者,通过将化合物溶解或悬浮于油媒剂中来延迟肠胃外投与的化合物形式的吸收。通过形成化合物在可生物降解聚合物(如聚丙交酯-聚乙交酯)中的微胶囊基质来制造可注射积存形式。取决于化合物与聚合物的比率和所用特定聚合物的性质,可以控制化合物的释放速率。其它可生物降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。还通过将化合物覆埋于与身体组织可相容的脂质体或微乳液中来制备积存可注射调配物。

[0227] 用于直肠或阴道投与的组合物优选是栓剂,其可通过混合本发明化合物与适合的无刺激性赋形剂或载剂(如可可脂、聚乙二醇)或栓剂蜡来制备,所述栓剂蜡在环境温度下是固体,但在体温下是液体,且因此在直肠或阴道腔中熔融并释放活性化合物。

[0228] 用于经口投药的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、散剂和颗粒。在所述固体剂型中,将活性剂与如以下至少一种惰性的医药学上可接受的赋形剂或载剂混合:柠檬酸钠或磷酸二钙;和/或a)填充剂或增量剂,如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸;b)粘合剂,如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶;c)保湿剂,如甘油;d)崩解剂,如琼脂-琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;e)溶解延迟剂,如石蜡;f)吸收加速剂,如季铵化合物;g)湿润剂,如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;h)吸附剂,如高岭土和膨润土;和i)润滑剂,如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠,和其混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型也可包含缓冲剂。

[0229] 也可使用相似类型的固体组合物作为使用如乳糖(lactose/milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等的赋形剂的软质和硬质填充明胶胶囊中的填充剂。片剂、糖衣药丸、胶囊、丸剂和颗粒的固体剂型可以用包衣和外壳(如肠溶包衣和医药调配技术中众所周知的其它包衣)来制备。它们可以任选地含有乳浊剂,并且也可以具有使其任选地以延迟方式仅或优先在肠道某一部分中释放活性成分的组成。可使用的包埋组合物的实例包括聚合物和蜡。也可使用相似类型的固体组合物作为使用如乳糖(lactose/milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等的赋形剂的软质和硬质填充明胶胶囊中的填充剂。

[0230] 活性化合物还可以呈与一或多种如上文所示的赋形剂的微囊封形式。片剂、糖衣药丸、胶囊、丸剂以及颗粒的固体剂型可以用包衣和外壳(如肠溶衣、释放控制包衣和药物调配技术中众所周知的其它包衣)来制备。在此类固体剂型中,活性化合物可以与至少一种惰性稀释剂(如蔗糖、乳糖或淀粉)混合。正常实践时,此类剂型还可以包含除惰性稀释剂以外的其它物质,例如压片润滑剂和其它压片助剂,如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,所述剂型还可包含缓冲剂。其可任选含有遮光剂,且也可具有使其任选地以延迟方式仅在或优先在肠道某一部分释放活性成分的组成。可使用的包埋组合物的实例包括聚合物和蜡。

[0231] 用于局部或经皮投与本发明化合物的剂型包括软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、散剂、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴片。在无菌条件下将活性组分与医药学上可接受的载剂和任何所需防腐剂或缓冲剂按要求混合。还预期眼用调配物、滴耳剂和滴眼剂处于本发明的范围内。此外,本发明涵盖使用经皮贴片,其具有提供化合物向身体的控制传递的额外优点。所述剂型可通过将化合物溶解或分散于适当介质中来制备。也可使用吸收增强剂来增加化

合物穿过皮肤的流量。速率可通过提供速率控制膜或将化合物分散于聚合物基质或凝胶中来控制。

[0232] 根据一个实施例,本发明涉及一种抑制生物样品中的ACC的方法,其包含以下步骤:使所述生物样品与本发明化合物或包含所述化合物的组合物接触。

[0233] 在某些实施例中,本发明涉及一种调节生物样品中的脂肪酸水平的方法,其包含以下步骤:使所述生物样品与本发明化合物或包含所述化合物的组合物接触。

[0234] 如本文中所用,术语“生物样品”包括(但不限于)细胞培养物或其提取物;由哺乳动物获得的活组织检查物质或其提取物;和血液、唾液、尿液、粪便、精液、眼泪或其它体液或其提取物。

[0235] 抑制生物样品中的酶适用于所属领域的技术人员已知的多种目的。所述目的的实例包括(但不限于)生物学分析、基因表达研究和生物目标鉴别。

[0236] 本发明的另一实施例涉及一种抑制患者的ACC的方法,其包含以下步骤:向所述患者投与本发明化合物或包含所述化合物的组合物。

[0237] 根据另一实施例,本发明涉及一种在患者中抑制脂肪酸制造、刺激脂肪酸氧化或两者皆有的方法,其包含以下步骤:向所述患者投与本发明化合物或包含所述化合物的组合物。根据某些实施例,本发明涉及一种在患者中抑制脂肪酸制造、刺激脂肪酸氧化或两者皆有使得减轻肥胖症或缓解代谢综合症的症状的方法,其包含以下步骤:向所述患者投与本发明化合物或包含所述化合物的组合物。在其它实施例中,本发明提供一种治疗有需要的患者的由ACC介导的病症的方法,其包含以下步骤:向所述患者投与根据本发明的化合物或其医药学上可接受的组合物。所述病症详细地描述在本文中。

[0238] 在一些实施例中,本发明的化合物和组合物可以用于治疗肥胖症或另一种代谢病症的方法。在某些实施例中,本发明的化合物和组合物可以用于治疗哺乳动物的肥胖症或其它代谢病症。在某些实施例中,哺乳动物为人类患者。在某些实施例中,本发明的化合物和组合物可以用于治疗人类患者的肥胖症或其它代谢病症。

[0239] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗肥胖症或另一种代谢病症的方法,其包含向患有肥胖症或另一种代谢病症的患者投与本发明的化合物或组合物。在某些实施例中,治疗肥胖症或另一种代谢病症的方法包含向哺乳动物投与本发明的化合物和组合物。在某些实施例中,哺乳动物为人类。在一些实施例中,代谢病症为血脂异常、III型血脂异常或高脂质血症。在一些实施例中,高脂质血症为高甘油三酯血症。在一些实施例中,肥胖症为普拉德-威利综合症(Prader-Willi syndrome)、巴迪特-别铎综合症(Bardet-Biedl syndrome)、柯亨综合症(Cohen syndrome)或MOMO综合症的症状。在一些实施例中,肥胖症为投与另一种药物的副作用,所述另一种药物包括(但不限于)胰岛素、磺脲、噻唑烷二酮、抗精神病药、抗抑郁剂、类固醇、抗惊厥剂(包括苯妥英(phenytoin)和丙戊酸盐)、苯噻啶(pizotifen)或激素避孕药。

[0240] 在某些实施例中,本发明提供一种治疗癌症或另一种增生性病症的方法,其包含向患有癌症或另一种增生性病症的患者投与本发明的化合物或组合物。在某些实施例中,治疗癌症或另一种增生性病症的方法包含向哺乳动物投与本发明的化合物和组合物。在某些实施例中,哺乳动物为人类。

[0241] 如本文所用,术语“抑制癌症”和“抑制癌细胞增殖”是指通过细胞毒性、营养物耗

乏或诱导细胞凋亡来抑制个别地或与其它癌细胞聚集的癌细胞的生长、分裂、成熟或存活力和/或引起癌细胞死亡。

[0242] 含有增殖受到本文所述的化合物和组合物抑制且本文所述的方法适用于对抗的癌细胞的组织的实例包括(但不限于)乳房、前列腺、脑、血液、骨髓、肝脏、胰脏、皮肤、肾脏、结肠、卵巢、肺、睾丸、阴茎、甲状腺、副甲状腺、垂体、胸腺、视网膜、葡萄膜、结膜、脾、头、颈、气管、胆囊、直肠、唾液腺、肾上腺、咽喉、食道、淋巴结、汗腺、皮脂腺、肌肉、心脏和胃。

[0243] 在一些实施例中,利用本发明的化合物或组合物治疗的癌症为黑素瘤、脂肪肉瘤、肺癌、乳癌、前列腺癌、白血病、肾癌、食道癌、脑癌、淋巴瘤或结肠癌。在某些实施例中,癌症为原发性渗出性淋巴瘤(PEL)。在某些优选实施例中,待利用本发明的化合物或组合物治疗的癌症为携有活化MAPK路径的癌症。在一些实施例中,携有活化MAPK路径的癌症为黑素瘤。在某些优选实施例中,利用本发明的化合物或组合物治疗的癌症为与BRCA1突变相关的癌症。在一个尤其优选的实施例中,利用本发明的化合物或组合物治疗的癌症为三阴性乳癌。在一些实施例中,肺癌为非小细胞肺癌(NSCLC)。

[0244] 在某些实施例中,可利用本发明化合物治疗的疾病为神经病症。在一些实施例中,所述神经病症为阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease)、帕金森病(Parkinson's Disease)、癫痫症、局部缺血、年龄相关的记忆损伤、轻度认知障碍、弗里德希氏共济失调(Friedreich's Ataxia)、GLUT1缺陷型癫痫症、矮妖精貌综合症(Leprechaunism)、拉布桑-门登霍尔综合症(Rabson-Mendenhall Syndrome)、冠状动脉旁路移植痴呆、麻醉诱发的记忆丢失、肌肉萎缩性侧索硬化、神经胶质瘤亨廷顿病(glioma or Huntington's Disease)。

[0245] 在某些实施例中,可利用本发明化合物治疗的疾病为感染性疾病。在一些实施例中,感染性疾病为病毒感染。在一些实施例中,病毒感染为巨细胞病毒感染或流感感染。在一些实施例中,感染性疾病为真菌感染。在一些实施例中,感染性疾病为细菌感染。

[0246] 在一些实施例中,本发明化合物可用于治疗。

[0247] 取决于待治疗的特定病况或疾病,通常投与以治疗所述病况的额外治疗剂可以与本发明的化合物和组合物组合投与。如本文所用,通常投与以治疗特定疾病或病状的额外治疗剂被称为“适于所治疗的疾病或病况”。

[0248] 在某些实施例中,所提供的化合物或其组合物与另一种ACC抑制剂或抗肥胖药剂组合投与。在一些实施例中,所提供的化合物或其组合物与一或多种其它治疗剂组合投与。所述治疗剂药剂包括(但不限于)如奥利司他(罗氏鲜(Xenical))、CNS刺激剂、奎斯米亚或百维克。

[0249] 在某些实施例中,所提供的化合物或其组合物与另一种抗癌药、细胞毒素或化学治疗剂组合投与有需要的患者。

[0250] 在某些实施例中,与本发明的化合物或组合物组合使用的抗癌药或化学治疗剂包括(但不限于)二甲双胍、苯乙双胍(phenformin)、丁双胍、伊马替尼(imatinib)、尼罗替尼(nilotinib)、吉非替尼(gefitinib)、舒尼替尼(sunitinib)、卡非唑米(carfilzomib)、盐孢菌素A(salinosporamide A)、视黄酸、顺铂(cisplatin)、卡铂(carboplatin)、奥沙利铂(oxaliplatin)、二氯甲二乙胺(mechlorethamine)、环磷酰胺(cyclophosphamide)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、异环磷酰胺(ifosfamide)、硫唑嘌呤(azathioprine)、巯嘌呤(mercaptopurine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、氟尿嘧啶(fluorouracil)、吉西他滨

(gemcitabine)、甲氨蝶呤 (methotrexate)、硫鸟嘌呤 (tioguanine)、长春新碱 (vincristine)、长春碱 (vinblastine)、长春瑞滨 (vinorelbine)、长春地辛 (vindesine)、鬼臼毒素 (podophyllotoxin)、依托泊苷 (etoposide)、替尼泊苷 (teniposide)、塔呋泊苷 (tafluposide)、太平洋紫杉醇 (paclitaxel)、多西他赛 (docetaxel)、伊立替康 (irinotecan)、拓扑替康 (topotecan)、安吖啶 (amsacrine)、放射菌素 (actinomycin)、多柔比星 (doxorubicin)、道诺霉素 (daunorubicin)、伐柔比星 (valrubicin)、艾达霉素 (idarubicin)、表柔比星 (epirubicin)、普卡霉素 (plicamycin)、丝裂霉素 (mitomycin)、米托蒽醌 (mitoxantrone)、美法仑 (melphalan)、白消安 (busulfan)、卡培他滨 (capecitabine)、培美曲塞 (pemetrexed)、埃博霉素 (epothilones)、13-顺式-视黄酸、2-CdA、2-氯去氧腺苷、5-阿扎胞苷 (Azacitidine)、5-氟尿嘧啶、5-FU、6-巯嘌呤、6-MP、6-TG、6-硫鸟嘌呤、阿布拉生 (Abraxane)、Accutane®、放射菌素D (Actinomycin-D)、Adriamycin®、Adrucil®、Afinitor®、Agrylin®、Ala-Cort®、阿地白介素 (Aldesleukin)、阿仑单抗 (Alemtuzumab)、ALIMTA、阿利维甲酸 (Alitretinoin)、Alkaban-AQ®、Alkeran®、全反式维甲酸、α干扰素、六甲蜜胺 (Altretamine)、氨甲蝶呤 (Amethopterin)、氨磷汀 (Amifostine)、氨鲁米特 (Aminoglutethimide)、阿那格雷 (Anagrelide)、Anandron®、阿那曲唑 (Anastrozole)、阿糖胞苷 (Arabinosylcytosine)、Ara-C、Aranesp®、Aredia®、Arimidex®、Aromasin®、Arranon®、三氧化二砷、Arzerra™、天冬酰胺酶、ATRA、Avastin®、阿扎胞苷 (Azacitidine)、BCG、BCNU、苯达莫司汀 (Bendamustine)、贝伐单抗 (Bevacizumab)、贝瑟罗汀 (Bexarotene)、BEXXAR®、比卡鲁胺 (Bicalutamide)、BiCNU、Blenoxane®、博莱霉素 (Bleomycin)、硼替佐米 (Bortezomib)、白消安 (Busulfan)、Busulfex®、C225、甲酰四氢叶酸钙 (Calcium Leucovorin)、Campath®、Camptosar®、喜树碱 (Camptothecin)-11、卡培他滨 (Capecitabine)、Carac™、卡铂、卡莫司汀 (Carmustine)、卡莫司汀晶片、Casodex®、CC-5013、CCI-779、CCNU、CDDP、CeeNU、Cerubidine®、西妥昔单抗 (Cetuximab)、苯丁酸氮芥 (Chlorambucil)、柠胶因子 (Citrovorum Factor)、克拉屈滨 (Cladribine)、可的松 (Cortisone)、Cosmegen®、CPT-11、Cytadren®、Cytosar-U®、Cytoxan®、达卡巴嗪 (Dacarbazine)、达克金 (Dacogen)、放线菌素 (Dactinomycin)、达贝泊汀α (Darbepoetin Alfa)、达沙替尼 (Dasatinib)、道诺霉素 (Daunomycin)、道诺霉素盐酸盐、道诺霉素脂质体、DaunoXome®、地卡特隆 (Decadron)、地西他滨 (Decitabine)、Delta-Cortef®、Deltasone®、地尼白介素 (Denileukin)、迪夫托斯 (Diftitox)、DepoCyt™、地塞米松 (Dexamethasone)、地塞米松乙酸酯、地塞米松磷酸钠、德克松 (Dexasone)、右雷佐生 (Dexrazoxane)、DHAD、DIC、迪欧戴克斯 (Diodes)、多西他赛 (Docetaxel)、Doxil®、多柔比星 (Doxorubicin)、多柔比星脂质体、Droxia™、DTIC、DTIC-Dome®、Duralone®、Efudex®、Eligard™、Elleance™、Eloxatin™、Elspar®、Emcyt®、表柔比星 (Epirubicin)、依伯汀α (Epoetin Alfa)、爱必妥 (Erbitux)、埃罗替尼 (Erlotinib)、欧文菌属 (Erwinia) L-天冬酰胺酶、雌莫司汀 (Estramustine)、益护

尔(Ethyol)、Etopophos®、依托泊苷(Etoposide)、磷酸依托泊苷、Eulexin®、依维莫司(Everolimus)、Evista®、依西美坦(Exemestane)、Fareston®、Faslodex®、Femara®、非格司亭(Filgrastim)、氟尿苷(Flouxuridine)、Fludara®、氟达拉宾(Fludarabine)、Fluoroplex®、氟尿嘧啶(Fluorouracil)、氟尿嘧啶(乳膏)、氟羟甲睾酮(Fluoxymesterone)、氟他胺(Flutamide)、亚叶酸、FUDR®、氟维司群(Fulvestrant)、G-CSF、吉非替尼(Gefitinib)、吉西他滨(Gemcitabine)、吉妥单抗(Gemtuzumab)、奥唑米星(ozogamicin)、Gemzar Gleevec™、Gliadel®晶片、GM-CSF、戈舍瑞林(Goserelin)、粒细胞群落刺激因子、颗粒球巨噬细胞群落刺激因子、Halotestin®、Herceptin®、甲氟烯索(Hexadrol)、Hexalen®、六甲蜜胺(Hexamethylmelamine)、HMM、Hycamtin®、Hydrea®、Hydrocort Acetate®、氢化可的松(Hydrocortisone)、氢化可的松磷酸钠(Hydrocortisone Sodium Phosphate)、氢化可的松琥珀酸钠、氢化可的松磷酸酯、羟基脲(Hydroxyurea)、异贝莫单抗(Ibritumomab)、异贝莫单抗、泰泽坦(Tiuxetan)、Idamycin®、Idarubicin Ifex®、IFN- $\alpha$ 、异环磷酰胺(Ifosfamide)、IL-11、IL-2、甲磺酸伊马替尼(Imatinib mesylate)、咪唑甲酰胺、干扰素 $\alpha$ 、干扰素 $\alpha$ -2b(PEG结合物)、白介素-2、白介素-11、Intron A®(干扰素 $\alpha$ -2b)、Iressa®、伊立替康(Irinotecan)、异维甲酸(Isotretinoin)、伊沙匹隆(Ixabepilone)、Ixempra™、Kidrolase®、Lanacort®、拉帕替尼(Lapatinib)、L-天冬酰胺酶、LCR、来那度胺(Lenalidomide)、来曲唑(Letrozole)、甲酰四氢叶酸(Leucovorin)、瘤可宁(Leukeran)、Leukine™、亮丙立德(Leuprolide)、新长春碱(Leurocristine)、Leustatin™、脂质体Ara-C、Liquid Pred®、洛莫司汀(Lomustine)、L-PAM、L-溶肉瘤素(L-Sarcolysin)、Lupron®、Lupron Depot®、Matulane®、玛西德克斯(Maxidex)、二氯甲二乙胺、二氯甲二乙胺盐酸盐、Medralone®、Medrol®、Megace®、甲地孕酮(Megestrol)、乙酸甲地孕酮、美法仑(Melphalan)、巯嘌呤(Mercaptopurine)、美司钠(Mesna)、Mesnex™、甲氨蝶呤(Methotrexate)、甲氨蝶呤钠、甲基泼尼松龙(Methylprednisolone)、Meticorten®、丝裂霉素(Mitomycin)、丝裂霉素-C、米托蒽醌(Mitoxantrone)、M-Prednisol®、MTC、MTX、Mustargen®、氮芥(Mustine)、Mutamycin®、Myleran®、Mylocef™、Mylotarg®、Navelbine®、奈拉滨(Nelarabine)、Neosar®、Neulasta™、Neumega®、Neupogen®、Nexavar®、Nilandron®、尼罗替尼(Nilotinib)、尼鲁米特(Nilutamide)、Nipent®、氮芥(Nitrogen Mustard)、Novaldex®、Novantrone®、奈普雷特(Nplate)、奥曲肽(Octreotide)、乙酸奥曲肽、奥法木单抗(Ofatumumab)、Oncospar®、Oncovin®、Ontak®、Onxal™、奥普瑞白介素(Oprelvekin)、Orapred®、Orasone®、奥沙利铂(Oxaliplatin)、太平洋紫杉醇、结合蛋白质的太平洋紫杉醇、帕米膦酸盐(Pamidronate)、帕尼单抗(Panitumumab)、Panretin®、Paraplatin®、帕唑帕尼(Pazopanib)、Pediapred®、PEG干扰素、培门冬酶(Pegaspargase)、乙二醇化非格司亭(Pegfilgrastim)、PEG-INTRON™、PEG-L-

天冬酰胺酶、培美曲塞 (PEMETREXED)、喷司他汀 (Pentostatin)、苯丙氨酸氮芥、Platinol®、Platinol-AQ®、泼尼松龙 (Prednisolone)、强的松 (Prednisone)、Prelone®、丙卡巴肼 (Procarbazine)、PROCRIT®、Proleukin®、Prolifeprospan 20与卡莫司汀插入物、Purinethol®、雷诺昔酚 (Raloxifene)、Revlimid®、Rheumatrex®、Rituxan®、利妥昔单抗 (Rituximab)、Roferon-A® (干扰素α-2a)、罗米司亭 (Romiprostim)、Rubex®、红比霉素盐酸盐 (Rubidomycin hydrochloride)、Sandostatin®、Sandostatin LAR®、沙格司亭 (Sargramostim)、Solu-Cortef®、Solu-Medrol®、索拉非尼 (Sorafenib)、SPRYCEL™、STI-571、链脲霉素 (Streptozocin)、SU11248、舒尼替尼 (Sunitinib)、Sutent®、他莫昔芬 (Tamoxifen)、Tarceva®、Targretin®、Tasigna®、Taxol®、Taxotere®、Temodar®、替莫唑胺 (Temozolomide)、坦罗莫司 (Tremelimumab)、替尼泊昔 (Teniposide)、TESPA、沙立度胺 (Thalidomide)、Thalomid®、TheraCys®、硫鸟嘌呤 (Thioguanine)、硫鸟嘌呤 Tabloid®、硫代磷酰胺 (Thiophosphoamide)、Thioplex®、噻替派 (Thiotepa)、TICE®、Toposar®、拓扑替康 (Topotecan)、托瑞米芬 (Toremifene)、Torisel®、托西莫单抗 (Tositumomab)、曲妥珠单抗 (Trastuzumab)、Treanda®、维甲酸 (Tretinoin)、Trexall™、Trisenox®、TSPA、TYKERB®、VCR、Vectibix™、Velban®、Velcade®、VePesid®、Vesanoid®、Viadur™、Vidaza®、长春碱 (Vinblastine)、硫酸长春碱、Vincasar Pfs®、长春新碱 (Vincristine)、长春瑞滨 (Vinorelbine)、酒石酸长春瑞滨、VLB、VM-26、伏立诺他 (Vorinostat)、维曲特 (Votrient)、VP-16、Vumon®、Xeloda®、Zanosar®、Zevalin™、Zinecard®、Zoladex®、唑来膦酸 (Zoledronic acid)、佐林扎 (Zolinza)、Zometa®或以上各者中的任一者的组合。

[0251] 在某些实施例中,本发明化合物可与选自二甲双胍、苯乙双胍或丁双胍的双胍一起投与有需要的患者。在某些实施例中,被投与本发明化合物和双胍的组合的患者罹患癌症、肥胖症、肝病、糖尿病或上述中的两者或两者以上。

[0252] 在某些实施例中,2种或2种以上治疗剂的组合可与本发明化合物一起投与。在某些实施例中,3种或3种以上治疗剂的组合可与本发明化合物一起投与。

[0253] 本发明抑制剂也可与之组合的药剂的其它实例包括(但不限于):维生素和营养补充剂;癌症疫苗;用于嗜中性白血球减少症的疗法(例如G-CSF、非格司亭 (filgrastim)、来格司亭 (lenograstim)) ;用于血小板减少的疗法(例如血液输液、促红细胞生成素);PI3激酶 (PI3K) 抑制剂;MEK抑制剂;mTOR抑制剂;CPT1抑制剂;AMPK活化剂;PCSK9抑制剂;SREBP位点1蛋白酶抑制剂;HMG CoA-还原酶抑制剂;止吐药(例如5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂、多巴胺拮抗剂、NK1受体拮抗剂、组胺受体拮抗剂、大麻素 (cannabinoid)、苯并二氮杂卓或抗胆碱激导性剂);用于阿尔茨海默病的疗法,如Aricept®和Excelon®;用于帕金森氏病的疗法,如L-DOPA/卡比多巴 (carbidopa)、恩他卡朋 (entacapone)、罗匹尼洛 (ropinirole)、普拉克索 (pramipexole)、溴麦角环肽 (bromocriptine)、培高利特 (pergolide)、三己芬迪 (trihexyphenidyl) 和金刚胺 (amantadine);用于治疗多发性硬化症 (MS) 的药剂,如β干扰素

(例如 Avonex<sup>®</sup> 和 Rebif<sup>®</sup>)、Copaxone<sup>®</sup> 和米托蒽醌 (mitoxantrone)；用于哮喘的疗法，如沙丁胺醇 (albuterol) 和 Singulair<sup>®</sup>；用于治疗精神分裂症的药剂，如再普乐 (zyprexa)、理斯必妥 (risperdal)、思瑞康 (seroquel) 和氟哌啶醇 (haloperidol)；消炎剂，如皮质类固醇、TNF阻断剂、IL-1 RA、硫唑嘌呤、环磷酰胺和柳氮磺胺吡啶 (sulfasalazine)；免疫调节剂和免疫抑制剂，如环孢素 (cyclosporin)、他克莫司 (tacrolimus)、雷帕霉素 (rapamycin)、霉酚酸吗啉乙酯 (mycophenolate mofetil)、干扰素、皮质类固醇、环磷酰胺、硫唑嘌呤和柳氮磺胺吡啶；神经营养因子，如乙酰胆碱酯酶抑制剂、MAO抑制剂、干扰素、抗惊厥剂、离子通道阻断剂、利鲁唑 (riluzole) 和抗帕金森氏病剂；用于治疗心血管疾病的药剂，如β-阻断剂、ACE抑制剂、利尿剂、硝酸盐、钙离子通道阻断剂和他汀类药 (statin)、贝特类药 (fibrate)、胆固醇吸收抑制剂、胆酸螯合剂和烟碱酸；用于治疗肝病的药剂，如皮质类固醇、消胆胺 (cholestyramine)、干扰素和抗病毒剂；用于治疗血液病症的药剂，如皮质类固醇、抗白血病药剂和生长因子；用于治疗免疫缺乏病症的药剂，如γ球蛋白；和抗糖尿病药剂，如双胍 (二甲双胍、苯乙双胍、丁双胍)、噻唑烷二酮 (罗格列酮、吡格列酮、曲格列酮)、磺酰脲 (甲苯磺丁脲、乙酰苯磺酰环己脲、甲磺吡嗪脲、氯磺丙脲、格列吡嗪、格列苯脲、格列美脲、格列齐特)、美格替耐 (瑞格列奈 (repaglinide)、那格列奈 (nateglinide))、α-葡萄糖苷酶抑制剂 (米格列醇、阿卡波糖)、肠促胰岛素模拟物 (艾塞那肽、利拉鲁肽、他司鲁肽)、胃抑制性肽类似物、DPP-4抑制剂 (维格列汀、西他列汀、沙格列汀、利拉利汀、阿格列汀)、淀粉素类似物 (普兰林肽) 以及胰岛素和胰岛素类似物。

[0254] 在某些实施例中，本发明化合物或其医药学上可接受的组合物与反义药剂、单克隆或多克隆抗体或 siRNA 治疗剂组合投与。

[0255] 那些额外的药剂可以与含有本发明化合物的组合物分开投与，作为多次给药方案的一部分。或者，那些药剂可以是单一剂型的一部分，在单一组合物中与本发明化合物一起混合。如果作为多次给药方案的一部分投与，那么两种活性剂可以同时、依次或彼此间隔一定时间段 (通常彼此间隔在五小时以内) 提供。

[0256] 如本文中所用，术语“组合 (combination)”、“组合 (combined)”和相关术语是指同时或依次投与根据本发明的治疗剂。举例来说，本发明化合物可以与另一治疗剂以独立单位剂型或共同呈单一单位剂型同时或依次投与。因此，本发明提供包含式 I 化合物、其它治疗剂和医药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂的单一单位剂型。

[0257] 可以与载剂物质组合产生单一剂型的本发明化合物和其它治疗剂两者 (在包含如上所述的其它治疗剂的那些组合物中) 的量将取决于所治疗的宿主和特定投药模式而变化。优选地，应该调配本发明组合物，使得可以投与介于每天每公斤体重 0.01mg 与 100mg 之间的剂量。

[0258] 在包含其它治疗剂的那些组合物中，所述其它治疗剂和本发明化合物可以协同地起作用。因此，这些组合物中其它治疗剂的量将低于仅使用所述治疗剂的单一疗法中所需的量。在这些组合物中，可以投与剂量介于每天每公斤体重 0.01μg 与 100μg 之间的其它治疗剂。

[0259] 存在于本发明组合物中的其它治疗剂的量将不大于通常在包含所述治疗剂作为唯一活性剂的组合物中所投与的量。优选地，本发明所公开的组合物中其它治疗剂的量将

在通常存在于包含所述药剂作为唯一治疗活性剂的组合物中的量的约50%到100%范围内。

[0260] 本发明进一步涉及一种农业组合物,其包含至少一种如上文所定义的式I化合物或其农业上可接受的盐和液体或固体载剂。下文定义适合的载剂以及也可含于本发明的组合物中的助剂和其它活性化合物。

[0261] 适合的“农业上可接受的盐”包括(但不限于)阳离子和阴离子分别对式I化合物的杀真菌作用无不良影响的那些阳离子的盐或那些酸的酸加成盐。因此,适合的阳离子尤其为碱金属的离子,优选是钠和钾;碱土金属的离子,优选是钙、镁和钡;和过渡金属的离子,优选是锰、铜、锌和铁;以及铵离子,其必要时可携带一到四个C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基取代基和/或一个苯基或苯甲基取代基,优选是二异丙基铵、四甲基铵、四丁基铵、三甲基苯甲基铵。其它农业上可接受的盐包括𬭸离子;硫鎓离子,优选是三(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)硫鎓;和锍氧离子,优选是三(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)锍氧。适用的酸加成盐的阴离子主要为氯离子、溴离子、氟离子、硫酸氢根、硫酸根、磷酸二氢根、磷酸氢根、磷酸根、硝酸根、碳酸氢根、碳酸根、六氟硅酸根、六氟磷酸根、苯甲酸根、以及C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷酸的阴离子(优选是甲酸根、乙酸根、丙酸根和丁酸根)。所述农业上可接受的酸加成盐可通过使携有碱性可电离基团的式I化合物与对应阴离子的酸(优选是盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸或硝酸)反应来形成。

[0262] 根据本发明的式I化合物和组合物分别适用作杀真菌剂。其特点为对广谱的植物病原性真菌具有显著有效性,所述真菌包括土传真菌,其尤其来源于以下纲:根肿菌纲(Plasmodiophoromycetes)、卵菌纲(Peronosporomycetes)(同义词:卵菌纲(Oomycetes))、壶菌纲(Chytridiomycetes)、接合菌纲(Zygomycetes)、子囊菌纲(Ascomycetes)、担子菌纲(Basidiomycetes)和半知菌纲(Deuteromycetes)(同义词:半知菌纲(Fungi imperfecti))。一些为系统地有效的且其可在作物保护中用作叶面杀真菌剂、拌种杀真菌剂和土壤杀真菌剂。此外,其适合于控制尤其存在于木材或植物根中的有害真菌。

[0263] 在一些实施例中,根据本发明的式I化合物和组合物在控制各种栽培植物和植物繁殖材料(如种子)和这些植物的作物材料上的植物病原性真菌方面尤其重要,所述栽培植物如谷物,例如小麦、黑麦、大麦、黑小麦、燕麦或稻米;甜菜,例如糖用甜菜或饲料甜菜;果实,如梨果、核果或软果,例如苹果、梨、李、桃、杏仁、樱桃、草莓、覆盆子、黑莓或醋栗;豆科植物,如扁豆、豌豆、苜蓿或大豆;含油植物,如油菜、芥菜、橄榄、向日葵、椰子、可可豆、蓖麻油植物、油棕、落花生或大豆;葫芦科植物,如南瓜、黄瓜或甜瓜;纤维植物,如棉花、亚麻、大麻或黄麻;柑橘果实,如柑橘、柠檬、葡萄柚或蜜橘;蔬菜,如菠菜、莴苣、芦笋、甘蓝、胡萝卜、洋葱、蕃茄、马铃薯、葫芦或红辣椒;月桂科植物,如鳄梨、肉桂或樟脑;能量和原料植物,如玉米、大豆、油菜、甘蔗或油棕;玉米;烟草;坚果;咖啡;茶;香蕉;藤本植物(餐桌葡萄和葡萄汁葡萄藤);蛇麻子;草皮;天然橡胶植物或观赏植物和林业植物,如花卉、灌木、阔叶树或常青树,例如针叶树。

[0264] 在一些实施例中,式I化合物和其组合物分别用于控制田间作物上的众多真菌,所述田间作物如马铃薯、糖甜菜、烟草、小麦、黑麦、大麦、燕麦、稻米、玉米、棉花、大豆、油菜、豆类、向日葵、咖啡或甘蔗;果实;藤本植物;观赏性植物;或蔬菜,如黄瓜、蕃茄、菜豆或南瓜。

[0265] 术语“植物繁殖材料”应理解为表示植物中可用于植物繁殖的所有有性部分(如种

子)和无性植物材料(如插条和块茎(例如马铃薯))。此植物繁殖材料包括种子、根、果实、块茎、鳞茎、根茎、芽、新枝和植物的其它部分,包括欲在发芽之后或自土壤中出苗之后移植的秧苗和幼小植物。这些幼小植物也可在移植之前通过用浸没或浇注进行整体或部分处理来保护。

[0266] 在一些实施例中,用式I化合物和其组合物分别处理植物繁殖材料用于控制谷类(如小麦、黑麦、大麦和燕麦)、稻米、玉米、棉花和大豆上的众多真菌。

[0267] 术语“栽培植物”应被理解为包括已通过育种、诱变或遗传工程改造而修饰的植物,包括(但不限于)市场上或研发中的农业生物技术产品。经基因修饰的植物为遗传物质已通过使用重组DNA技术进行修饰的在天然情形下不能轻易通过交叉育种、突变或天然重组获得的植物。通常,已将一或多种基因整合到遗传修饰植物的遗传物质中,以便改良植物的某些特性。所述基因修饰还包括(但不限于)例如通过糖基化或聚合物添加(如异戊二烯基化、乙酰基化或法呢基化部分或PEG部分)进行的蛋白质、寡肽或多肽的靶向翻译后修饰。

[0268] 作为常规育种或遗传工程改造方法的结果,已促使通过育种、诱变或遗传工程改造而修饰的植物耐受特定类别除草剂的施用,所述除草剂为如羟基苯基丙酮酸双加氧酶(HPPD)抑制剂;乙酰乳酸合成酶(ALS)抑制剂,如磺酰脲(参见例如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)或咪唑啉酮(参见例如US 6,222,100、WO 01/82685、WO 00/026390、WO 97/41218、WO 98/002526、WO 98/02527、WO 04/106529、WO 05/20673、WO 03/014357、WO 03/13225、WO 03/14356、WO 04/16073);烯醇丙酮酰莽草酸-3-磷酸酯合成酶(EPSPS)抑制剂,如草甘膦(glyphosate)(参见例如WO 92/00377);谷氨酰胺合成酶(GS)抑制剂,如草铵膦(glufosinate)(参见例如EP-A 242 236、EP-A 242 246)或苯腈除草剂(参见例如US 5,559,024)。通过常规育种(诱变)方法已促使数种栽培植物耐受除草剂,例如Clearfield®夏季油菜(芥花(Canola),德国巴斯夫股份公司(BASF SE,Germany))耐受咪唑啉酮,例如甲氧咪草烟(imazamox)。已使用遗传工程改造方法促使如大豆、棉花、玉米、甜菜和油菜的栽培植物耐受如草甘膦和草铵膦的除草剂,其中的一些以商品名RoundupReady®(耐草甘膦,美国孟山都(Monsanto, U.S.A.))和LibertyLink®(耐草铵膦,德国拜耳作物科学(CropScience,Germany))可购得。

[0269] 此外,还涵盖通过使用重组DNA技术而能够合成以下各者的植物:一或多种杀昆虫蛋白质,尤其已知来自芽孢杆菌属细菌,具体来说来自苏云金芽孢杆菌(*Bacillus thuringiensis*)的蛋白质,如δ-内毒素,例如Cry1A(b)、Cry1A(c)、Cry1F、Cry1F(a2)、Cry11A(b)、Cry11A、Cry11B(bi)和Cryθc;营养期杀昆虫蛋白质(VIP),例如VIP1、VIP2、VIP3或VIP3A;细菌定殖线虫的杀昆虫蛋白质,例如光杆状菌属(*Photorhabdus* spp.)或致病杆菌属(*Xenorhabdus* spp.);由动物产生的毒素,如蝎毒素、蜘蛛毒素、黄蜂毒素或其它昆虫特异性神经毒素;由真菌产生的毒素,如链霉菌毒素、植物凝集素,如豌豆或大麦凝集素;凝血素(agglutinin);蛋白酶抑制剂,如胰蛋白酶抑制剂、丝氨酸蛋白酶抑制剂、块茎储藏蛋白(patatin)、胱抑素(cystatin)或木瓜蛋白酶抑制剂;核糖体失活蛋白(RIP),如蓖麻毒素(ricin)、玉米RIP、相思豆毒素(abrin)、丝瓜毒素(luffin)、沙泊宁(saporin)或异株泻根毒蛋白(bryodin);类固醇代谢酶,如3-羟基类固醇氧化酶、蜕皮类固酸-IDP-糖基-转

移酶、胆固醇氧化酶、蜕皮激素抑制剂或HMG-CoA还原酶；离子通道阻断剂，如钠或钙通道阻断剂；保幼激素酯酶；利尿剂激素受体(异株泻根毒蛋白受体)；芪合成酶、联苯合成酶、几丁质酶或葡聚糖酶。在本发明的上下文中，这些杀昆虫蛋白质或毒素也应明确地理解为前毒素、杂交蛋白质、截短或以其它方式修饰的蛋白质。杂交蛋白质的特征为蛋白质域的新组合(参见例如WO 02/015701)。所述毒素或能够合成所述毒素的经基因修饰的植物的其它实例公开在例如EP-A 374 753、WO 93/007278、WO 95/34656、EP-A 427 529、EP-A 451 878、WO 03/18810和WO 03/52073中。产生所述经基因修饰植物的方法通常为所属领域的技术人员所已知并且描述于例如以上提及的出版物中。经基因修饰的植物中所含的这些杀昆虫蛋白质赋予产生这些蛋白质的植物对来自节肢动物的所有分类群的有害害虫，尤其对甲虫(鞘翅目)、双翅昆虫(双翅目)和蛾类(鳞翅目)和对线虫(线虫纲)的耐受性。能够合成一或多种杀昆虫蛋白质的经基因修饰的植物例如描述于上文所提及的出版物中，且其中一些可在市面上购得，如 YieldGard<sup>®</sup> (产生Cry1Ab毒素的玉米栽培品种)、YieldGard<sup>®</sup> Plus (产生Cry1Ab和Cry3Bb1毒素的玉米栽培品种)、Starlink<sup>®</sup> (产生Cry9c毒素的玉米栽培品种)、Her-culex<sup>®</sup> RW (产生Cry34Ab1、Cry35Ab1和酶(草胺膦-N-乙酰基转移酶[PAT])的玉米栽培品种)；NuCOTN<sup>®</sup> 33B (产生Cry1 Ac毒素的棉花栽培品种)、Bollgard<sup>®</sup> I (产生Cry1Ac毒素的棉花栽培品种)、Bollgard<sup>®</sup> I1 (产生Cry1Ac和Cry2Ab2毒素的棉花栽培品种)；VIPCOT<sup>®</sup> (产生VIP-毒素的棉花栽培品种)；NewLeaf<sup>®</sup> (产生Cry3A毒素的马铃薯栽培品种)；来自法国先正达种子公司(Syngenta Seeds SAS, France)的Bt-Xtra<sup>®</sup>、NatureGard<sup>®</sup>、KnockOut<sup>®</sup>、BiteGard<sup>®</sup>、Protecta<sup>®</sup>、Bt11(例如Agrisure<sup>®</sup> CB)和Bt176(产生Cry1Ab毒素和PAT酶的玉米栽培品种)、来自法国先正达种子公司的MIR604(产生Cry3A毒素的经修饰型式的玉米栽培品种，参看WO 03/018810)、来自比利时孟山都欧洲公司(Monsanto Europe S.A., Belgium)的MON 863(产生Cry3Bb1毒素的玉米栽培品种)、来自比利时孟山都欧洲公司的IPC 531(产生Cry1Ac毒素的经修饰型式的棉花栽培品种)和来自比利时先锋海外公司(Pioneer Overseas Corporation, Belgium)的1507(产生Cry1 F毒素和PAT酶的玉米栽培品种)。

[0270] 此外，还涵盖通过使用重组DNA技术而能够合成一或多种用于增加那些植物对细菌、病毒或真菌病原体的抗性或耐受性的蛋白质的植物。所述蛋白质的实例为所谓的“发病机制相关蛋白”(PR蛋白质，参见例如EP-A 392225)、植物疾病抗性基因(例如表达针对衍生自墨西哥野生型马铃薯球果薯(Solanum bulbocastanum)的致病疫霉(Phytophthora infestans)起作用的抗性基因的马铃薯栽培品种)或T4-溶菌酶(例如能够合成这些具有增加的针对如梨火疫病菌(Erwinia amylovora)的细菌的抗性的蛋白质的马铃薯栽培品种)。产生所述经基因修饰植物的方法通常为所属领域的技术人员所已知并且描述于例如以上提及的出版物中。

[0271] 此外，还涵盖通过使用重组DNA技术而能够合成一或多种用于增加那些植物的产率(例如生物质产量、谷粒产量、淀粉含量、油含量或蛋白质含量)；对干旱、盐度或其它限制生长的环境因素的耐受性；或对害虫和真菌性、细菌性或病毒性病原体的耐受性的蛋白质的植物。

[0272] 此外，还涵盖通过使用重组DNA技术而含有经改进量的物质含量或新物质含量确

切地说用以改善人类或动物营养的植物,例如产生促进健康的长链 $\omega$ -3脂肪酸或不饱和 $\omega$ -9脂肪酸的含油作物(例如Nexera<sup>®</sup>油菜,加拿大陶氏农业科学(DOW Agro Sciences, Canada))。

[0273] 此外,还涵盖通过使用重组DNA技术而含有经改进量的内含物物质或新内含物物质确切地说用以改善原料产量的植物,例如产生增加量的支链淀粉的马铃薯(例如Amflora<sup>®</sup>马铃薯,德国巴斯夫股份公司)。

[0274] 式I化合物和其组合物分别尤其适用于控制以下植物疾病:

[0275] 观赏植物、蔬菜(例如白锈菌(*A. Candida*)和向日葵(例如婆罗门参白锈菌(*A. tragopogonis*))上的白锈菌属(*Albugo* spp.);蔬菜、油菜(芸苔生链格孢菌(*A. brassicola*)或芸苔链格孢菌(*A. brassicae*))、糖用甜菜(极细链格孢菌(*A. tenuis*))、水果、稻米、大豆、马铃薯(例如立枯链格孢菌(*A. solani*)或赤星链格孢菌(*A. alternata*))、蕃茄(例如立枯链格孢菌或赤星链格孢菌)和小麦上的链格孢菌属(*Alternaria* spp.)(链格孢菌属叶斑病);糖用甜菜和蔬菜上的丝囊霉属(*Aphanomyces* spp.);谷物和蔬菜上的壳二孢属(*Ascochyta* spp.),例如小麦上的小麦壳二孢(*A. tritici*)(炭疽病)和大麦上的大麦壳二孢(*A. hordei*);平脐蠕孢属(*Bipolaris* spp.)和内脐蠕孢属(*Drechslera* spp.)(有性型:旋孢腔菌属(*Cochliobolus* spp.)),例如玉米上的南方叶枯病(玉蜀黍内脐蠕孢(*D. maydis*))或北方叶枯病(玉米生平脐蠕孢(*B. zeicola*)),例如谷物上的斑点病(麦根腐平脐蠕孢(*B. sorokiniana*))和例如稻米和草皮上的稻平脐蠕孢(*B. oryzae*);谷物上(例如小麦或大麦上)的布氏白粉菌(*Blumeria graminis*(先前为*Erysiphe*))(白粉病);水果和浆果(例如草莓)、蔬菜(例如莴苣、胡萝卜、芹菜和甘蓝)、油菜、花卉、葡萄藤、林业植物和小麦上的灰葡萄孢菌(*Botrytis cinerea*)(有性型:富氏葡萄孢盘菌(*Botryotinia fuckeliana*):灰色霉病);莴苣上的莴苣露菌病(*Bremia lactucae*)(霜霉病);阔叶树和常青树上的长喙壳属(*Ceratocystis* spp.)(同义词*Ophiostoma*)(枯病或萎蔫病),例如榆树上的榆长喙壳(*C. ulmi*)(荷兰榆树病);玉米上(例如灰色叶斑病:玉蜀黍尾孢菌(*C. zeaemaydis*))、稻米、糖用甜菜(例如甜菜尾孢菌(*C. beticola*))、甘蔗、蔬菜、咖啡、大豆(例如大豆尾孢菌(*C. soiina*)或菊池尾孢菌(*C. kikuchii*))和稻米的尾孢菌属(*Cercospora* spp.)(尾孢菌叶斑病);蕃茄(例如黄枝孢菌(*C. fulvum*):叶霉病)和谷物上的枝孢菌属(*Cladosporium* spp.),例如小麦上的草芽枝孢菌(*C. herbarum*)(黑穗病);谷物上的紫色麦角菌(*Claviceps purpurea*)(麦角病);玉米(灰色旋孢腔菌(*C. carbonum*))、谷物(例如禾旋孢腔菌(*C. sativus*,无性型):麦根腐平脐蠕孢(*B. sorokiniana*))和稻米(例如宫部旋孢腔菌(*C. miyabeanus*,无性型):稻长蠕孢(*H. oryzae*))上的旋孢腔菌属(无性型:(平脐蠕孢属的长蠕孢))(叶斑病);棉花(例如棉炭疽病菌(*C. gossypii*))、玉米(例如禾生炭疽病菌(*C. graminicola*):炭疽茎枯病)、软果、马铃薯(例如西瓜炭疽病菌(*C. coccodes*):黑斑病)、蚕豆(例如菜豆炭疽病菌(*C. lindemuthianum*))和大豆(例如大豆炭疽病菌(*C. truncatum*))或胶孢炭疽病菌(*C. gloeosporioides*))上的炭疽病菌属(*Colletotrichum*)(有性型:小丛壳(*Glomerella*)(炭疽病);伏革菌属(*Corticium* spp.),例如稻米上的筐木伏革菌(*C. sasakii*)(外皮枯萎病);大豆和观赏植物上的多主棒孢霉(*Corynespora cassiicola*)(叶斑病);锈斑病菌属(*Cycloconium* spp.),例如橄榄树上的橄榄锈斑病菌

(*C.oleaginum*) ; 果树、葡萄藤(例如鹅掌楸柱孢菌(*C.liriodendri*), 有性型: 鹅掌楸新丛赤壳菌(*Neonectria liriodendri*) : 乌脚病) 和观赏植物上的柱孢菌属(*Cylindrocarpon* spp.) (例如果树溃疡病或幼葡萄藤衰弱病, 有性型: 丛赤壳属(*Nectria* spp.) 或新丛赤壳属(*Neonectria* spp.); 大豆上的白纹羽束丝菌(*Dematophora necatrix* (有性型: 白纹病菌属(*Rosellinia*))) (根和茎枯病); 北茎溃疡菌属(*Diaporthe* spp.) , 例如大豆上的大豆北茎溃疡病菌(*D.phaseolorum*) (猝倒病); 玉米、谷物(如大麦(例如大麦网斑内脐蠕孢(*D.teres*), 网斑病) 和小麦(例如黄褐斑内脐蠕孢(*D.tritici-repentis*) : 黄褐斑病))、稻米和草皮上的内脐蠕孢属(同义词*Helminthosporium*, 有性型: 核腔菌属(*Pyrenophrora*)); 由斑褐孔菌(*Formitiporia punctata* (同义词*Phellinus*))、海洋孔菌(*F.mediterranea*)、根霉格孢菌(*Phaeomoniella chlamydospora*) (以前为*Phaeo-acremonium chlamydosporum*)、鸡腿蘑丝孢(*Phaeoacremonium aleophilum*) 和/或葡萄座腔菌(*Botryosphaeria obtusa*) 引起的葡萄藤上的埃斯卡病(*Esca*) (顶枯病、干枯病); 梨果(*E.pyri*) 和软果(覆盆子痂囊腔菌(*E.veneta*) : 炭疽病) 和葡萄藤(葡萄痂囊腔菌(*E.ampelina*) : 炭疽病) 上的痂囊腔菌属(*Elsinoe* spp.); 稻米上的稻叶黑粉菌(*Entyloma oryzae*) (叶黑粉病); 小麦上的附球菌属(*Epicoccum* spp.) (黑霉病); 糖用甜菜(甜菜白粉菌(*E.betae*))、蔬菜(例如豌豆白粉菌(*E.pisi*)) (如黄瓜(例如二孢白粉菌(*E.cichoracearum*))、甘蓝、油菜(例如十字花科白粉菌(*E.cruciferarum*)) 上的白粉菌属(*Erysiphe* spp.) (白粉病); 果树、葡萄藤和观赏树木上的侧弯孢菌(*Eutypa lata*) (侧弯孢菌溃疡病或顶枯病, 无性型: 长额囊孢菌(*Cytosporina lata*), 同义词(*Libertella blepharis*)); 玉米(例如玉米大斑病菌(*E.turcicum*)) 上的突脐蠕孢属(*Exserohilum* spp.) (同义词*Helminthosporium*); 各种植物上的镰刀菌属(*Fusarium* spp.) (有性型: 赤霉(*Gibberella*)) (枯萎病, 根或茎枯病), 如谷物(例如小麦或大麦) 上的禾谷镰刀菌(*F.graminearum*) 或黄色镰刀菌(*F.culmorum*) (根枯病、疮痂病或头枯萎病)、蕃茄上的尖镰刀菌(*F.oxysporum*)、大豆上的茄腐镰刀菌(*F.solani*) 和玉米上的轮枝镰刀菌(*F.verticillioides*); 谷物(例如小麦或大麦) 和玉米上的禾顶囊壳(*Gaeumannomyces graminis*) (全蚀病); 谷物(例如玉蜀黍赤霉(*G.zeae*)) 和稻米(例如藤仓赤霉(*G.fujikuroi*) : 恶苗病) 上的赤霉属(*Gibberella* spp.); 葡萄藤、梨果和其它植物上的围小丛壳菌(*Glomerella cingulata*) 和棉花上的棉小丛壳菌(*G.gossypii*); 稻米上的谷粒染色复合物; 葡萄藤上的葡萄球座菌(*Guignardia bidwellii*) (黑枯病); 蔷薇科植物和刺柏上的锈菌属(*Gymnosporangium* spp.), 例如梨上的圆柏锈菌(*G.sabinae*) (锈病); 玉米、谷物和稻米上的长蠕孢属(*Helminthosporium* spp.) (同义词*Drechslera*, 有性型: 旋孢腔菌属); 驼孢锈菌属(*Hemileia* spp.), 例如咖啡上的咖啡驼孢锈菌(*H.vastatrix*) (咖啡叶锈病); 葡萄藤上的揭斑拟棒束孢(*Isariopsis clavigpora*) (同义词*Cladosporium vitis*); 大豆和棉花上的菜豆壳球孢(*Macrophomina phaseolina*) (同义词*phaseoli*)) (根和茎枯病); 谷物(例如小麦或大麦) 上的雪腐镰刀菌(*Microdochium nivale*) (同义词*Fusarium*) (粉色雪霉病); 大豆上的扩散叉丝壳(*Microsphaera diffusa*) (白粉病); 链核盘菌属(*Monilinia* spp.), 例如核果和其它蔷薇科植物上的核果链核盘菌(*M.laxa*)、美澳型核果链核盘菌(*M.fructicola*) 和果生链核盘菌(*M.fructigena*) (花枝枯萎病, 褐枯病); 谷物、香蕉、软果和落花生上的球腔菌属(*Mycosphaerella* spp.), 如小麦上的禾生球腔菌

(*M.graminicola*) (无性型: 小麦壳针孢 (*Septoria tritici*) , 壳针孢叶斑病) 或香蕉上的斐济球腔菌 (*M.fijiensis*) (黑斑病); 甘蓝 (例如芸苔霜霉 (*P.brassicae*)) 、油菜 (例如寄生霜霉 (*P.parasitica*)) 、洋葱 (例如葱霜霉 (*P.destructor*)) 、烟草 (烟草霜霉 (*P.tabacina*)) 和大豆 (例如大豆霜霉 (*P.manshurica*)) 上的霜霉属 (*Peronospora* spp.) (霜霉病); 大豆上的豆薯层锈菌 (*Phakopsora pachyrhizi*) 和山马蝗层锈菌 (*P.meibomiae*) (大豆锈病); 例如葡萄藤 (例如维管束瓶霉菌 (*P.tracheiphila*) 和四孢瓶霉菌 (*P.tetraspora*)) 和大豆 (例如大豆蓬揭腐病菌 (*P.gregata*): 茎枯病) 上的瓶霉菌属 (*Phialophora* spp.); 油菜和甘蓝上的黑胫茎点霉 (*Phoma lingam*) (根和茎枯病) 以及糖用甜菜上的甜菜茎点霉 (*P.betae*) (根枯病、叶斑病和猝倒病); 向日葵、葡萄藤 (例如葡萄黑腐病菌 (*P.viticola*): 茎和叶斑病) 和大豆 (例如茎枯病: 菜豆疫霉病菌 (*P.phaseoli*), 有性型: 大豆北茎溃疡病菌 (*Diaporthe phaseolorum*)) 上的拟茎点霉属 (*Phomopsis* spp.); 玉米上的玉蜀黍褐斑病菌 (*Physoderma maydis*) (褐斑病); 各种植物 (如红辣椒和葫芦 (例如辣椒疫霉 (*P.capsici*))) 、大豆 (例如大豆疫霉 (*P.megasperma*), 同义词 *P.sojae*) 、马铃薯和蕃茄 (例如致病疫霉 (*P.infestans*): 晚疫病) 和阔叶树 (例如栎树猝死病菌 (*P.ramorum*): 橡树猝死病) 上的疫霉属 (*Phytophthora* spp.); 甘蓝、油菜、萝卜和其它植物上的芸苔根肿菌 (*Plasmiodiophora brassicae*) (根肿病); 单轴霉属 (*Plasmopara* spp.), 例如葡萄藤上的葡萄生单轴霉 (*P.viticola*) (葡萄藤霜霉病) 和向日葵上的霍尔斯单轴霉 (*P.halstediiou*); 蔷薇科植物、蛇麻子、梨果和软果上的叉丝单囊壳属 (*Podosphaera* spp.) (白粉病), 例如苹果上的苹果白粉病菌 (*P.leucotricha*); 谷物 (如大麦和小麦) (禾谷多粘菌 (*P.graminis*)) 和糖用甜菜 (甜菜多粘菌 (*P.betae*)) 上的多粘菌属 (*Polymyxa* spp.) 以及由此传播的病毒性病害; 谷物 (例如小麦或大麦) 上的铺毛拟小尾孢 (*Pseudocercospora herpotrichoides*) (眼斑病, 有性型: 塔普斯菌 (*Tapesia yallundae*)); 各种植物上的假霜霉属 (*Pseudoperonospora*) (霜霉病), 例如葫芦上的古巴假霜霉 (*P.cubensis*) 或蛇麻子上的葎草假霜 (*P.humili*); 葡萄藤上的维管束假无柄盘菌 (*Pseudopezicula tracheiphila*) (红火病 (red fire disease 或 *rotbrenner'*), 无性型: 瓶霉属 (*Phialo-phora*)); 各种植物上的柄锈菌属 (*Puccinia* spp.) (锈病), 例如谷物 (如小麦、大麦或黑麦) 和芦笋 (例如天门冬属柄锈病 (*P.asparagi*)) 上的小麦柄锈菌 (*P.triticina*) (褐锈病或叶锈病), 条形柄锈病 (*P.striiformis*) (条锈病或黄锈病), 大麦柄锈病 (*P.hordei*) (萎缩锈病), 禾柄锈菌 (*P.graminis*) (茎锈病或黑锈病) 或小麦叶锈菌 (*P.recondita*) (褐锈病或叶锈病); 小麦上的黄褐斑核腔菌 (*Pyrenophora tritici-repentis*) (无性型: 内脐蠕孢属) (黄褐斑病) 或大麦上的大麦网斑核腔菌 (*P.teres*) (网斑病); 梨孢属 (*Pyricularia* spp.), 例如稻米上的稻梨孢菌 (*P.oryzae*) (有性型: 稻瘟病菌 (*Magnaporthe grisea*), 稻热病) 和草皮谷物上的稻瘟梨孢菌 (*P.grisea*); 草皮、稻米、玉米、小麦、棉花、油菜、向日葵、大豆、糖用甜菜、蔬菜和各种其它植物上的腐霉属 (*Pythium* spp.) (猝倒病) (例如终极腐霉 (*P.ultimum*) 或瓜果腐霉 (*P.aphanidermatum*)); 柱隔孢属 (*Ramularia* spp.), 例如大麦上的大麦柱隔孢 (*R.collo-cygni*) (柱隔孢属叶斑病、生理叶斑病) 和糖用甜菜上的甜菜柱隔孢 (*R.beticola*); 棉花、稻米、马铃薯、草皮、玉米、油菜、马铃薯、糖用甜菜、蔬菜和各种其它植物上的丝核菌属 (*Rhizoctonia* spp.), 例如大豆上的立枯丝核菌 (*R.solani*) (根枯病和茎枯病)、稻米上的立枯丝核菌 (外皮枯萎病) 或小麦或大麦上的禾谷丝核菌 (*R.cerealis*) (丝核菌春季枯萎

病) ; 草莓、胡萝卜、甘蓝、葡萄藤和蕃茄上的葡枝根霉 (*Rhizopus stolonifer*) (黑霉病、软枯病) ; 大麦、黑麦和黑小麦上的黑麦喙孢 (*Rhynchosporium secalis*) (褐斑病) ; 稻米上的稻帚枝霉 (*Sarocladium oryzae*) 和渐狭帚枝霉 (*S.attenuatum*) (外皮枯病) ; 蔬菜和田间作物 (如油菜、向日葵 (例如向日葵核盘菌 (*S.sclerotiorum*)) 和大豆 (例如齐整核盘菌 (*S.rolfssii*) 或向日葵核盘菌)) 上的核盘菌属 (*Sclerotinia spp.*) (茎枯病或白霉病) ; 各种植物上的壳针孢属 (*Septoria spp.*) , 例如大豆上的大豆壳针孢 (*S.glycines*) (褐斑病) 、小麦上的小麦壳针孢 (*S.tritici*) (壳针孢叶斑病) 和谷物上的颖枯壳针孢 (*S.nodorum*) (同义词 *Stagonospora*) (叶花斑枯病) ; 葡萄藤上的葡萄钩丝壳菌 (*Uncinula necator*) (同义词 *Erysiphe*) (白粉病, 无性型: 葡萄粉孢 (*Oidium tuckeri*)) ; 玉米 (例如玉米大斑病菌 (*S.turcicum*) , 同义词 *Helminthosporium turcicum*) 和草皮上的大斑病菌属 (*Setosphaeria spp.*) (叶枯萎病) ; 玉米 (例如丝轴黑粉菌 (*S.reiliana*) : 头黑穗病) 、高粱和甘蔗上的轴黑粉菌属 (*Sphacelotheca spp.*) (黑穗病) ; 葫芦上的单丝壳白粉菌 (*Sphaerotheca fuliginea*) (白粉病) ; 马铃薯上的粉痴菌 (*Spongospora subterranea*) (粉痴病) 和由此传播的病毒性病害; 谷物上的壳多孢属 (*Stagonospora spp.*) , 例如小麦上的颖枯壳多孢 (*S.nodorum*) (叶花斑枯病, 有性型: 颖枯球腔菌 (*Leptosphaeria nodorum* [同义词 *Phaeosphaeria*])) ; 马铃薯上的内生集壶菌 (*Synchytrium endobioticum*) (马铃薯癌肿病) ; 外囊菌属 (*Taphrina spp.*) , 例如桃上的畸形外囊菌 (*T.deformans*) (缩叶病) 和李上的李外囊菌 (*T.pruni*) (李袋果病) ; 烟草、梨果、蔬菜、大豆和棉花上的根串珠霉属 (*Thielaviopsis spp.*) (黑色根枯病) , 例如黑色根串珠霉 (*T.basicola*) (同义词 *Chalara elegans*) ; 谷物上的腥黑粉菌属 (*Tilletia spp.*) (普通黑穗病 (common bunt) 或腥黑穗病 (stinking smut)) , 如小麦上的小麦腥黑粉菌 (*T.tritici*) (同义词 *T.caries* , 小麦黑穗病) 和小麦矮腥黑穗菌 (*T.controversa*) (萎缩黑穗病) ; 大麦或小麦上的肉孢核瑚菌 (*Typhula incarnata*) (灰雪霉病) ; 条黑粉菌属 (*Urocystis spp.*) , 例如黑麦上的隐条黑粉菌 (*U.occulata*) (茎黑穗病) ; 蔬菜 (如蚕豆 (例如疣顶单胞锈菌 (*U.appendiculatus*)) , 同义词 *U.phaseoli*) 和糖用甜菜 (例如甜菜单胞锈菌 (*U.betae*)) 上的单孢锈菌属 (*Uromyces spp.*) (锈病) ; 谷物 (例如裸单胞锈菌 (*U.nuda*) 和燕麦散黑粉菌 (*U.avaenae*)) 、玉米 (例如玉蜀黍黑粉菌 (*U.maydis*) : 玉米黑穗病) 和甘蔗上的黑粉菌属 (*Ustilago spp.*) (散黑穗病) ; 苹果 (例如苹果黑星病 (*V.inaequalis*)) 和梨上的黑星菌属 (*Venturia spp.*) (疮痂病) ; 和各种植物 (如果树和观赏植物、葡萄藤、软果、蔬菜和田间作物) 上的轮枝菌属 (*Verticillium spp.*) (萎蔫病) , 例如草莓、油菜、马铃薯和蕃茄上的大丽轮枝菌 (*V.dahliae*) 。

[0276] 式I化合物和其组合物分别也适用于在保护储藏产品或收获物时或在保护材料时控制有害真菌。术语“材料保护”应理解为表示保护工业材料和非生活材料, 如粘着剂、胶、木材、纸和纸板、织物、皮革、油漆分散液、塑料、冷却润滑剂、纤维或织物, 以防由有害微生物 (如真菌和细菌) 造成的侵袭和破坏。关于木材和其它材料的保护, 应特别注意以下有害真菌: 子囊菌纲, 如长喙霉属 (*Ophiostoma spp.*) 、长喙壳属 (*Ceratocystis spp.*) 、出芽短梗霉菌 (*Aureobasidium pullulans*) 、核茎点霉属 (*Sclerophoma spp.*) 、毛壳菌属 (*Chaetomium spp.*) 、腐殖菌属 (*Humicola spp.*) 、石座菌属 (*Petriella spp.*) 、毛束霉属 (*Trichurus spp.*) ; 担子菌纲, 如粉孢革菌属 (*Coniophora spp.*) 、革盖菌属 (*Coriolus*

spp.)、粘褶菌属(Gloeophyllum spp.)、香菇属(Lentinus spp.)、侧耳属(Pleurotus spp.)、卧孔菌属(Poria spp.)、蟠龙介属(Serpula spp.)和干酪菌属(Tyromyces spp.);半知菌纲,如曲霉菌属(Aspergillus spp.)、枝孢菌属(Cladosporium spp.)、青霉菌属(Penicillium spp.)、木霉菌属(Trichorma spp.)、链格孢菌属(Alternaria spp.)、拟青霉菌属(Paecilomyces spp.);和接合菌纲,如白霉菌属(Mucor spp.);且另外在储藏产品和收获物的保护中,值得注意的是以下酵母菌:假丝酵母属(Candida spp.)和酿酒酵母(Saccharomyces cerevisiae)。

[0277] 式I化合物和其组合物分别可以用于改良植物的健康状况。本发明还涉及一种通过以下方式改良植物健康状况的方法:用有效量的式I化合物或其组合物分别处理植物、其繁殖材料和/或植物正在生长或欲生长的地点。

[0278] 术语“植物健康”应理解为表示植物和/或其产品由若干指标单独或彼此组合所确定的状况,所述指标如产量(例如增加的生物质和/或增加的有价值成分含量)、植物活力(例如改良的植物生长和/或较绿的叶子(“绿化效应”))、质量(例如改良的某些成分的含量或组成)和对非生物胁迫和/或生物胁迫的耐受性。以上经鉴别用于植物健康状况的指标可相互依赖或可由彼此产生。

[0279] 式I化合物可以生物活性可不同的不同晶体变体形式存在。所述晶体变体同样为本发明的主题。

[0280] 式I化合物按原样或以组合物形式使用,以通过用杀真菌有效量的活性物质处理真菌或植物、植物繁殖材料(如种子)、土壤、表面、材料或空间而免受真菌攻击。可在真菌感染植物、植物繁殖材料(如种子)、土壤、表面、材料或空间之前与之后进行施用。

[0281] 可预防性地在种植或移植之时或之前用式I化合物按原样或包含至少一种式I化合物的组合物处理植物繁殖材料。

[0282] 本发明还涉及包含溶剂或固体载剂和至少一种式I化合物的农用化学组合物以及控制有害真菌的用途。

[0283] 农用化学组合物包含杀真菌有效量的化合物I和/或II。术语“有效量”表示足以控制栽培植物上或在保护材料时的有害真菌且对经处理植物不产生实质性破坏的组合物或式I化合物的量。所述量可在广泛范围内变化且取决于各种因素,如欲控制的真菌种类、所处理的栽培植物或材料、气候条件和所用的特定式I化合物。

[0284] 式I化合物和其盐可转化成惯用类型的农用化学组合物,例如溶液、乳液、悬浮液、撒粉、粉剂、糊剂和颗粒。组合物类型取决于特定预定目的;在各种情况下,应确保本发明化合物的精细且均匀的分布。

[0285] 组合物类型的实例为悬浮液(SC、OD、FS)、可乳化浓缩物(EC)、乳液(EW、EO、ES)、糊剂、片剂、可湿性粉剂或撒粉(WP、SP、SS、WS、DP、DS)或颗粒(GR、FG、GG、MG)(其可具水溶性或可湿性),以及用于处理如种子的植物繁殖材料的凝胶调配物(GF)。

[0286] 组合物类型(例如SC、OD、FS、EC、WG、SG、WP、SP、SS、WS、GF)通常在稀释后使用。如DP、DS、GR、FG、GG和MG的组合物类型通常未经稀释即使用。

[0287] 组合物以已知方式制备(参看US 3,060,084,EP-A 707 445(关于液体浓缩物),伯朗宁(Browning):“团聚作用(Agglomeration)”,化学工程(Chemical Engineering),1967年12月4日,147-48,佩里化学工程师手册(Perry's Chemical Engineer's Handbook),第4

版,纽约麦格劳-希尔公司(McGraw-Hill, New York),1963,第8-57页和以下各页,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,克林曼(Klingman):作为科学的杂草控制(Weed Control as a Science)(纽约威利父子出版公司(J.Wiley&Sons, New York),1961),汉斯(Hance)等人:杂草控制手册(Weed Control Handbook)(第8版,牛津布莱克威尔科学出版社(Blackwell Scientific, Oxford),1989)和摩勒H. (Mollet, H.) 和格鲁比曼A. (Grubemann, A.):调配技术(Formulation technology)(魏因海姆威利出版集团(Wiley VCH Verlag, Weinheim),2001)。

[0288] 农用化学组合物还可包含农用化学组合物中惯用的助剂。所用助剂分别取决于特定施用形式和活性物质。

[0289] 适合助剂的实例为溶剂、固体载剂、分散剂或乳化剂(如其它增溶剂、保护性胶体、表面活性剂和粘着剂)、有机和无机增稠剂、杀细菌剂、抗冻剂、消泡剂、(适当时)着色剂和增粘剂或粘合剂(例如用于种子处理调配物)。适合的溶剂为水;有机溶剂,如中沸点到高沸点矿物油部分,如煤油或柴油;此外为煤焦油和植物或动物来源的油;脂肪族、环状和芳香族烃,例如甲苯、二甲苯、石蜡、四氢萘、烷基化萘或其衍生物;醇,如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇和环己醇;二醇;酮,如环己酮;和 $\gamma$ -丁内酯;脂肪酸二甲基酰胺;脂肪酸和脂肪酸酯和强力极性溶剂,例如胺,如N-甲基吡咯烷酮。

[0290] 固体载剂为矿物土,如硅酸盐、二氧化硅凝胶、滑石、高岭土、石灰石、石灰、白垩、红玄武土、黄土、粘土、白云石、硅藻土、硫酸钙、硫酸镁、氧化镁;粉碎合成材料;肥料(如硫酸铵、磷酸铵、硝酸铵、脲);和植物来源的产品(如谷物粗粉、树皮粗粉、木材粗粉和坚果壳粗粉)、纤维素粉末和其它固体载剂。

[0291] 适合的表面活性剂(佐剂、湿润剂、增粘剂、分散剂或乳化剂)为芳香族磺酸(如木质素磺酸(Borresperse®型,挪威宝利葛公司(Borregard, Norway))、酚磺酸、萘磺酸(Morwet®型,美国阿克苏诺贝尔公司(Akzo Nobel, U.S.A.))、二丁基萘磺酸(Nekal®型,德国巴斯夫公司(BASF, Germany)))的碱金属、碱土金属和铵盐,和脂肪酸、烷基磺酸盐、烷基芳基磺酸盐、烷基硫酸盐、月桂基醚硫酸盐、脂肪醇硫酸盐和硫酸化己酸盐、硫酸化庚酸盐和硫酸化十八烷酸盐、硫酸化脂肪醇二醇醚,此外为萘或萘磺酸与苯酚和甲醛的缩合物、聚氧乙烯辛基苯基醚、乙氧基化异辛基苯酚、辛基苯酚、壬基苯酚、烷基苯基聚乙二醇醚、三丁基苯基聚乙二醇醚、三硬脂酰基苯基聚乙二醇醚、烷基芳基聚醚醇、醇与脂肪醇/环氧乙烷缩合物、乙氧基化蓖麻油、聚氧乙烯烷基醚、乙氧基化聚氧丙烯、月桂醇聚乙二醇醚缩醛、山梨糖醇酯、木质素亚硫酸盐废液和蛋白质、变性蛋白质、多糖(例如甲基纤维素)、疏水改性的淀粉、聚乙烯醇(Mowiol®型,瑞士科莱恩公司(Clariant, Switzerland))、聚羧酸酯(Sokolan®型,德国巴斯夫公司)、聚烷氧基化物、聚乙烯胺(Lupasol®型,德国巴斯夫公司)、聚乙烯吡咯烷酮和其共聚物。

[0292] 增稠剂(即赋予组合物改变的流动性,即在静态条件下具高粘度且在搅动期间具低粘度的化合物)的实例为多糖和有机与无机粘土,如黄原胶(Xanthan gum) (Kelzan®,美国斯比凯克公司(CP Kelco, U.S.A.))、Rhodopol®23(法国罗地亚公司(Rhodia, France))、

Veegum® (RT. 美国范德比尔特(Vanderbilt,U.S.A.)) 或 Attaclay® (美国新泽西州安格化工有限公司(Engelhard Corp., NJ, USA))。

[0293] 可添加杀细菌剂以保存组合物且使其稳定。适合的杀细菌剂的实例为基于双氯酚(dichlorophene)和苯甲醇半缩甲醛的杀细菌剂(来自ICI的Proxel®或来自索尔化学公司(Thor Chemie)的Acticide®RS和来自罗门哈斯公司(Rohm&Haas)的Kathon®MK)和异噻唑啉酮衍生物,如烷基异噻唑啉酮和苯并异噻唑啉酮(来自索尔化学公司的Acticide®MBS)。

[0294] 适合的抗冻剂的实例为乙二醇、丙二醇、脲和丙三醇。

[0295] 消泡剂的实例为硅酮乳液(如Silikon®SRE,德国瓦克公司(Wacker,Germany)或Rhodorsil®,法国罗地亚公司)、长链醇、脂肪酸、脂肪酸盐、有机氟化合物和其混合物。

[0296] 适合的着色剂为低水溶性颜料和水溶性染料。所提及的实例和名称为罗丹明B(rhodamin B)、C.I. 颜料红112、C.I. 溶剂红1、颜料蓝15:4、颜料蓝15:3、颜料蓝15:2、颜料蓝15:1、颜料蓝80、颜料黄1、颜料黄13、颜料红112、颜料红48:2、颜料红48:1、颜料红57:1、颜料红53:1、颜料橙43、颜料橙34、颜料橙5、颜料绿36、颜料绿7、颜料白6、颜料棕25、碱性紫10、碱性紫49、酸性红51、酸性红52、酸性红14、酸性蓝9、酸性黄23、碱性红10、碱性红108。

[0297] 增粘剂或粘合剂的实例为聚乙烯吡咯烷酮、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯醇和纤维素醚(Tylose®,日本信越公司(Shin-Etsu, Japan))。

[0298] 粉剂、撒布用材料和撒粉可通过混合或同时研磨式I化合物和(适当)其它活性物质与至少一种固体载剂来制备。

[0299] 颗粒,例如经涂布颗粒、经浸渍颗粒和均质颗粒可通过使活性物质结合于固体载剂来制备。固体载剂的实例为矿物土,如二氧化硅凝胶、硅酸盐、滑石、高岭土、美国活性白土(attaclay)、石灰石、石灰、白垩、红玄武土、黄土、粘土、白云石、硅藻土、硫酸钙、硫酸镁、氧化镁;粉碎合成材料;肥料(如硫酸铵、磷酸铵、硝酸铵、脲);和植物来源的产品(如谷物粗粉、树皮粗粉、木材粗粉和坚果壳粗粉)、纤维素粉末和其它固体载剂。

[0300] 组合物类型的实例包括(但不限于):1. 用于用水稀释的组合物类型,i) 水溶性浓缩物(SL、LS):将10重量份的本发明式I化合物溶解于90重量份的水或水溶性溶剂中。作为一个替代方案,添加湿润剂或其它助剂。在用水稀释时活性物质溶解。以此方式,获得活性物质含量为10重量%的组合物。ii) 可分散浓缩物(DC):将20重量份的本发明式I化合物溶解于70重量份的环己酮中,且添加10重量份的分散剂(例如聚乙烯吡咯烷酮)。用水稀释得到分散液。活性物质含量为20重量%。iii) 可乳化浓缩物(EC):将15重量份的本发明式I化合物溶解于75重量份的二甲苯中,且添加十二烷基苯磺酸钙和乙氧基化蓖麻油(各者为5重量份)。用水稀释得到乳液。组合物的活性物质含量为15重量%。iv) 乳液(EW、EO、ES):将25重量份的本发明式I化合物溶解于35重量份的二甲苯中,且添加十二烷基苯磺酸钙和乙氧基化蓖麻油(各者为5重量份)。此混合物借助于乳化机(Ultraturrax)引入到30重量份的水中且制成均质乳液。用水稀释得到乳液。组合物的活性物质含量为25重量%。v) 悬浮液(SC、OD、FS):在搅动式球磨机中,将20重量份的本发明式I化合物粉碎,且添加10重量份的分散剂和湿润剂和70重量份的水或有机溶剂,得到精细活性物质悬浮液。用水稀释得到活性物质的稳定悬浮液。组合物中的活性物质含量为20重量%。vi) 水分散性颗粒的水溶性颗粒(WG、SG),将50重量份的本发明式I化合物细磨,且添加50重量份的分散剂和湿润剂,且借助

于工业级设备(例如挤出机、喷雾塔、流体化床)制备为水分散性或水溶性颗粒。用水稀释得到活性物质的稳定分散液或溶液。组合物的活性物质含量为50重量%。vii) 水分散性粉剂和水溶性粉剂(WP、SP、SS、WS),将75重量份的本发明式I化合物在转子-定子研磨机中粉碎,且添加25重量份的分散剂、湿润剂和硅胶。用水稀释得到活性物质的稳定分散液或溶液。组合物的活性物质含量为75重量%。viii) 凝胶(GF):在搅动式球磨机中,将20重量份的本发明式I化合物粉碎,且添加10重量份的分散剂、1重量份的胶凝剂湿润剂和70重量份的水或有机溶剂,得到活性物质的精细悬浮液。用水稀释,得到活性物质的稳定悬浮液,借此获得具有20% (w/w) 活性物质的组合物。

[0301] 2. 未经稀释即施用的组合物类型:ix) 可粉化粉剂(DP、DS):将5重量份的本发明式I化合物细磨,且与95重量份的细粉状高岭土均匀混合。此举得到活性物质含量为5重量%的可粉化组合物。x) 颗粒(GR、FG、GG、MG):将0.5重量份的本发明式I化合物细磨且与99.5重量份的载剂缔合。当前方法为挤出、喷雾干燥或流体化床。此举得到活性物质含量为0.5重量%的未经稀释即施用的颗粒。xi) ULV溶液(UL),将10重量份的本发明式I化合物溶解于90重量份的有机溶剂(例如二甲苯)中。此举得到活性物质含量为10重量%的未经稀释即施用的组合物。

[0302] 农用化学组合物通常包含在0.01重量%与95重量%之间、优选在0.1重量%与90重量%之间、最优选在0.5重量%与90重量%之间的活性物质。活性物质以90%到100%、优选95%到100% (根据NMR光谱) 的纯度使用。

[0303] 出于处理植物繁殖材料、尤其种子的目的,通常采用水溶性浓缩物(LS)、可流动浓缩物(FS)、用于干燥处理的粉剂(DS)、用于浆料处理的水分散性粉剂(WS)、水溶性粉剂(SS)、乳液(ES)、可乳化浓缩物(EC)和凝胶(GF)。这些组合物可在稀释后或未经稀释即施用于植物繁殖材料,尤其种子。所讨论的组合物在两倍到十倍稀释之后在即用制剂中得到0.01重量%到60重量%、优选0.1重量%到40重量%的活性物质浓度。可在播种之前或期间进行施用。用于分别施用或处理农用化学化合物和组合物到植物繁殖材料、尤其种子上的方法为所属领域中已知的,且包括繁殖材料的敷裹、包覆、粒化、撒粉、浸泡和沟内施用方法。在一个优选实施例中,通过不会诱导萌芽的方法,例如通过拌种、粒化、包覆和除尘将化合物或其组合物分别施用到植物繁殖材料上。

[0304] 在一个优选实施例中,悬浮液型(FS)组合物用于种子处理。FS组合物通常可包含1-800g/1活性物质、1-200g/1表面活性剂、0到200g/1抗冻剂、0到400g/1粘合剂、0到200g/1颜料和最多1升溶剂(优选是水)。

[0305] 活性物质可以按原样或以其组合物形式使用,例如以可直接喷雾溶液、粉剂、悬浮液、分散液、乳液、分散液、糊剂、可粉化产品、用于撒布的材料或颗粒形式借助于喷雾、雾化、撒粉、撒布、刷拭、浸没或浇灌来使用。施用形式完全取决于预定目的;意欲确保在各种情况下本发明的活性物质尽可能的最精细地分布。水性施用形式可从乳液浓缩物、糊剂或可湿性粉剂(可喷雾粉剂、油分散液)通过添加水来制备。为了制备乳液、糊剂或油分散液,按原样或溶解于油或溶剂中的物质可在水中借助于湿润剂、增粘剂、分散剂或乳化剂均质化。或者,可制备由活性物质、湿润剂、增粘剂、分散剂或乳化剂以及(适当时)溶剂或油构成的浓缩物,且所述浓缩物适用于用水稀释。

[0306] 即用制剂中的活性物质浓度可在相对较宽范围内改变。一般来说,其为0.0001重

量%到10重量%、优选为0.001重量%到1重量%的活性物质。

[0307] 活性物质也可成功地用于超低体积工艺(ULV),可施用包含超过95重量%活性物质的组合物,或甚至施用无添加剂的活性物质。

[0308] 当用于植物保护时,取决于所需效果的种类,活性物质的施用量为每公顷0.001到2kg,优选是每公顷0.005到2kg,更优选是每公顷0.05到0.9kg,尤其是每公顷0.1到0.75kg。

[0309] 在植物繁殖材料(如种子)例如通过撒粉、包覆或浸湿种子的处理中,通常需要活性物质的量为每100千克植物繁殖材料(优选是种子)0.1到1000g、优选地1到1000g、更优选地1到100g且最优选地5到100g。

[0310] 当用于材料或储存产品的保护中时,活性物质的施用量取决于施用区域的种类和所要效果。在材料保护中惯常施用的量为例如每立方米所处理材料0.001g到2kg、优选是0.005g到1kg活性物质。

[0311] 可向活性物质或包含其的组合物中添加各种类型的油、湿润剂、佐剂、除草剂、杀细菌剂、其它杀真菌剂和/或农药,适当时直到在即将使用前才添加(槽混)。这些试剂可以1:100到100:1、优选1:10到10:1的重量比与本发明的组合物混合。

[0312] 可使用的佐剂尤其为有机改性型聚硅氧烷,如Break Thru S 240®;烷氧基化醇,如Atplus 245®、Atplus MBA1303®、PIurafac LF 300®和Lutensol ON 30®;EO/PO嵌段聚合物,例如Pluronic RPE 2035®和Genapol B®;乙氧基化醇,如Lutensol XP 80®;以及磺基丁二酸二辛钠,如Leophen RA®。

[0313] 本发明组合物以作为杀真菌剂的使用形式还可与其它活性物质一起,例如与除草剂、杀昆虫剂、生长调节剂、杀真菌剂一起或者与肥料一起以预混物形式存在,或适当时直到在即将使用前才混合(槽混)。

[0314] 将呈作为杀真菌剂的使用形式的式I化合物或包含其的组合物与其它杀真菌剂混合在许多情况下会扩大所获得活性的杀真菌范围或防止杀真菌剂抗性发展。此外,在许多情况下,获得协同效应。

[0315] 可与本发明化合物联合使用的活性物质的以下清单打算说明可能的组合,但并不限于此:

[0316] A) 嗜球果伞素类(strobilurin):亚托敏(azoxystrobin)、醚菌胺(dimoxystrobin)、烯肟菌酯(enestroburin)、氟嘧菌酯(fluoxastrobin)、克收欣(kresoxim-methyl)、苯氧菌胺(meto-minostrobin)、肟醚菌胺(orysastrobin)、啶氧菌酯(picoxystrobin)、百克敏(pyraclostrobin)、吡菌苯威(pyribencarb)、三氟敏(trifloxystrobin)、2-(2-(6-(3-氯-2-甲基-苯氧基)-5-氟-嘧啶-4-基氧基)-苯基)-2-甲氧基亚氨基-N-甲基-乙酰胺、3-甲氧基-2-(2-(N-(4-甲氧基-苯基)-环丙烷-羧亚胺酰基硫基甲基)-苯基)-丙烯酸甲酯、(2-氯-5-[1-(3-甲基苯甲氧基亚氨基)乙基]苯甲基)氨基甲酸甲酯和2-(2-(3-(2,6-二氯苯基)-1-甲基-亚烯丙基胺氧基甲基)-苯基)-2-甲氧基亚氨基-N-甲基-乙酰胺;

[0317] B) 羧酰胺和羧酰苯胺类:本达乐(benalaxy1)、右本达乐(benalaxy1-M)、麦锈灵(benodanil)、必杀吩(bixafen)、白克列(boscalid)、萎锈灵(carboxin)、甲呋酰胺(fenfuram)、环酰菌胺(fenhexamid)、氟酰胺(flutolani1)、福拉比(furametpyr)、异毗瑞

沙(isopyrazam)、异噻菌胺(isotianil)、克拉昔(kiralaxy1)、灭普宁(me-pronil)、灭达乐(metalaxy1)、右灭达乐(metalaxy1-M/mefenoxam)、呋酰胺(ofurace)、欧杀斯(oxadixyl)、萎锈散(oxycarboxin)、吡噻菌胺(penthiopyrad)、赛达森(sedaxane)、叶枯酞(tecloftalam)、噻氟菌胺(thifluzamide)、噻酰菌胺(tiadinil)、2-氨基-4-甲基-噻唑-5-甲酰苯胺、2-氯-N-(1,1,3-三甲基-茚满-4-基)-烟碱酰胺、N-(3',4',5'-三氟联苯-2-基)-3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺、N-(4'-三氟甲基硫代联苯-2-基)-3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺、N-(2-(1,3-二甲基-丁基)-苯基)-1,3-二甲基-5-氟-1H-吡唑-4-甲酰胺和N-(2-(1,3,3-三甲基-丁基)-苯基)-1,3-二甲基-5-氟-1H-吡唑-4-甲酰胺；羧吗啉类(carboxylic morpholide)：达灭芬(dimethomorph)、氟吗啉(flumorph)、丁吡吗啉(pyrimorph)；苯甲酸酰胺类：氟酰菌胺(flumetover)、氟吡菌胺(fluopicolide)、氟吡胺(fluopyram)、苯酰菌胺(zoxamide)、N-(3-乙基-3,5,5-三甲基-环己基)-3-甲酰胺基-2-羟基-苯甲酰胺；其它甲酰胺类：加普胺(carpropamid)、双环维林(dicyclomet)、双炔酰菌胺(mandiproamid)、土霉素(oxytetracyclin)、硅噻菌胺(silthiofarm)和N-(6-甲氨基-吡啶-3-基)环丙烷甲酸酰胺；

[0318] C) 咪唑和三唑类：阿扎康唑(azaconazole)、比多农(bitertanol)、溴克座(bromuconazole)、环克座(cyproconazole)、待克利(difenoconazole)、达克利(diniconazole)、右达克利(diniconazole-M)、依普座(epoxiconazole)、芬克座(fenbuconazole)、氟喹唑(fluquinconazole)、护硅得(flusilazole)、护汰芬(flutriafol)、菲克利(hexaconazole)、易胺座(imibenconazole)、种菌唑(ipconazole)、灭特座(metconazole)、迈克尼(myclobutanil)、噁咪唑(oxpoconazole)、巴克素(pacllobutrazole)、平克座(penconazole)、普克利(propiconazole)、丙硫菌唑(prothioconazole)、硅氟唑(simeconazole)、得克利(tebuconazole)、四克利(tetraconazole)、三泰芬(triadimefon)、三泰隆(triadimenol)、灭菌唑(triticonazole)、烯效唑(uniconazole)、1-(4-氯-苯基)-2-([1,2,4]三唑-1-基)-环庚醇；咪唑类：赛座灭(cyazofamid)、依灭列(imazalil)、披扶座(pefurazoate)、扑克拉(prochloraz)、赛福座(triflumizol)；苯并咪唑类：苯菌灵(benomyl)、贝芬替(carbendazim)、麦穗灵(fuberidazole)、噻苯达唑(thiabendazole)；-其它：噻唑菌胺(ethaboxam)、依得利(etridiazole)、杀纹宁(hymexazole)和2-(4-氯-苯基)-N-4-(3,4-二甲氨基-苯基)-异噁唑-5-基]-2-丙-2-炔氧基-乙酰胺；

[0319] D) 杂环化合物吡啶类：扶吉胺(fluazinam)、啶斑肟(pyrifenox)、3-[5-(4-氯-苯基)-2,3-二甲基-异噁唑烷-3-基]-吡啶、3-[5-(4-甲基-苯基)-2,3-二甲基-异噁唑烷-3-基]-吡啶、2,3,5,6-四-氯-4-甲磺酰基-吡啶、3,4,5-三氯吡啶-2,6-二-甲腈、N-(1-(5-溴-3-氯-吡啶-2-基)-乙基)-2,4-二氯-烟碱酰胺；嘧啶类：布瑞莫(bupirimate)、嘧菌环胺(cyprodinil)、二氟林(diflumetorim)、芬瑞莫(fenarimol)、嘧菌腙(ferimzone)、嘧菌胺(mepanipyrim)、氯啶(nitrapyrin)、尼瑞莫(nuarimol)、嘧霉胺(pyrimethanil)；哌嗪类：嗪氨灵(triforine)；吡咯类：拌种咯(fenpiclonil)、咯菌腈(fludioxonil)；吗啉类：阿迪吗啉(aldimorph)、吗菌灵(dodemorph)、吗菌灵乙酸酯(dodemorph-acetate)、丁苯吗啉(fenpropimorph)、克啉菌(tridemorph)；哌啶类：苯锈啶(fenpropidin)；-二羧酰亚胺类：氟菌安(fluoroimid)、依

普同(iprodione)、腐霉利(procymidone)、农利灵(vinclozolin);非芳香族5元杂环:凡杀同(famoxadone)、咪唑菌酮(fenamidone)、氟噻菌净(Flutianil)、辛噻酮(octhilinone)、噻菌灵(probenazole)、5-氨基-2-异丙基-3-氧代-4-邻-甲苯基-2,3-二氢-吡唑-1-硫代甲酸S-烯丙酯;其它:活化酯-S-甲基、吲唑磺菌胺(amisulbrom)、敌菌灵(anilazin)、杀稻瘟菌素-S(blasticidin-S)、四氯丹(captfol)、盖普丹(captan)、螨离丹(chinomethionat)、迈隆(dazomet)、咪菌威(debacarb)、哒菌酮(dicloomezine)、野燕枯(difenoquat)、野燕枯甲基硫酸酯(difenoquat-methylsulfate)、氰菌胺(fenoxyanil)、灭菌丹(Folpet)、欧索林酸(oxolinic acid)、粉病灵(piperalin)、丙氧喹啉(proquinazid)、咯喹酮(pyroquilon)、喹氧灵(quinoxyfen)、咪唑嗪(triazoxide)、三赛唑(tricyclazole)、2-丁氧基-6-碘-3-丙基苯并吡喃-4-酮、5-氯-1-(4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基)-2-甲基-1H-苯并咪唑、5-氯-7-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(2,4,6-三氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶和5-乙基-6-辛基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺;

[0320] E) 氨基甲酸酯类硫代氨基甲酸酯和二硫代氨基甲酸酯:福美铁(ferbam)、代森锰锌(mancozeb)、代森锰(maneb)、威百亩(metam)、磺菌威(methasulphocarb)、代森联(metiram)、甲基锌乃浦(propineb)、福美双(thiram)、代森锌(zineb)、福美锌(ziram);氨基甲酸酯类:苯噻菌胺(benthiavalicarb)、乙霉威(diethofencarb)、丙森锌(iprovalicarb)、霜霉威(propamocarb)、盐酸霜霉威(propamocarb hydrochlorid)、霜霉灭(valiphenal)和N-(1-(1-(4-氟基-苯基)乙烷磺酰基)-丁-2-基)氨基甲酸-(4-氟苯基)酯;

[0321] F) 其它活性物质-胍类:胍、多宁(dodine)、多宁游离碱(dodine free base)、双胍盐(guazatine)、双胍乙酸盐(guazatine-acetate)、双胍辛胺(iminoctadine)、双胍辛胺三乙酸酯(iminoctadine-triacetate)、双胍三辛烷基苯磺酸盐(iminoctadine-tris(albesilate));抗生素类:嘉赐霉素(kasugamycin)、水合盐酸嘉赐霉素(kasugamycin hydrochloride-hydrate)、链霉素(streptomycin)、保粒霉素(polyoxine)、有效霉毒A(validamycin A);硝基苯基衍生物:百螨克(binapacryl)、消螨通(dinobuton)、白粉克(dinocap)、酞菌酯(nitrthal-isopropyl)、四氯硝基苯(tecnazen),有机金属化合物:三苯锡盐(fentin salt),如三苯乙锡(fentin-acetate)、三苯氯锡(fentin chloride)或三苯羟锡(fentin hydroxide);含硫杂环基化合物:腈硫醍(dithianon)、稻瘟灵(isoprothiolane);有机磷化合物:护粒松(edifenphos)、福赛得(fosetyl)、福赛得铝(fosetyl-aluminum)、丙基喜乐松(iproben-fos)、亚磷酸和其盐、白粉松(pyrazophos)、脱克松(tolclofos-methyl);有机氯化合物:四氯异苯腈(chlorothalonil)、益发灵(dichlofluanid)、二氯酚(dichlorophen)、磺菌胺(flusulfamide)、六氯苯(hexachlorobenzene)、宾克隆(pencycuron)、五氯酚和其盐、热必斯(phthalide)、五氯硝基苯(quintozene)、甲基多保净(thiophanate-methyl)、甲基益发灵(tolylfluanid)、N-(4-氯-2-硝基-苯基)-N-乙基-4-甲基-苯磺酰胺;无机活性物质:波尔多混合物(Bordeaux mixture)、乙酸铜、氢氧化铜、氯化铜、碱性硫酸铜、硫;联苯、溴硝丙二醇(bronopol)、环氟菌胺(cyflufenamid)、克绝(cymoxanil)、二苯胺(diphenylamin)、灭芬农(metrafenone)、灭粉霉素(mildiomycin)、快得宁(oxin-copper)、调环酸钙(prohexadione-calcium)、螺恶茂胺(spiroxamine)、甲基益发灵、N-(环丙基甲氧基)亚氨基;

基-(6-二氟-甲氧基-2,3-二氟-苯基)-甲基)-2-苯基乙酰胺、N'--(4-(4-氯-3-三氟甲基-苯氧基)-2,5-二甲基-苯基)-N-乙基-N-甲基甲脒、N'--(4-(4-氟-3-三氟甲基-苯氧基)-2,5-二甲基-苯基)-N-乙基-N-甲基甲脒、N'--(2-甲基-5-三氟甲基-4-(3-三甲基硅烷基-丙氧基)-苯基)-N-乙基-N-甲基甲脒、N'--(5-二氟甲基-2-甲基-4-(3-三甲基硅烷基-丙氧基)-苯基)-N-乙基-N-甲基甲脒、2-{1-[2-(5-甲基-3-三氟甲基-吡唑-1-基)-乙酰基]-哌啶-4-基}-噻唑-4-甲酸甲基-(1,2,3,4-四氢-萘-1-基)-酰胺、2-{1-[2-(5-甲基-3-三氟甲基-吡唑-1-基)-乙酰基]-哌啶-4-基}-噻唑-4-甲酸甲基-(1,2,3,4-四氢-萘-1-基)-酰胺、乙酸6-叔丁基-8-氟-2,3-二甲基-喹啉-4-基酯和甲氧基-乙酸6-叔丁基-8-氟-2,3-二甲基-喹啉-4-基酯。

[0322] G) 生长调节剂脱落酸(abscisic acid)、先甲草胺(amidochlor)、环丙嘧啶醇(ancymidol)、6-苯甲基氨基嘌呤、芸苔素内酯(brassinolide)、比达宁(butralin)、克美素(chlormequat)(矮壮素(chlormequat chloride))、氯化胆碱(choline chloride)、环丙酸酰胺(cyclanilide)、亚拉生长素(daminozide)、调味酸(dikegulac)、获萎得(dimethipin)、2,6-二甲基嘌呤、益收生长素(ethephon)、氟节胺(flumetralin)、呋嘧醇(flurprimidol)、氟噻乙草酯(fluthiacet)、福芬素(forchlorfenuron)、赤霉酸(gibberellic acid)、依纳素(inabenfide)、吲哚-3-乙酸、顺丁烯二酰肼、氟磺酰草胺(mefluidide)、壮棉素(mepiquat)(缩节胺(mepiquat chloride))、萘乙酸、N-6-苯甲基腺嘌呤、巴克素(pacllobutrazol)、调环酸(prohexadione)(调环酸钙)、茉莉酸丙酯(prohydrojasmon)、噻苯隆(thidiazuron)、抑芽唑(triapenthenol)、三硫代磷酸三丁酯(tributyl phosphorotri thioate)、2,3,5-三碘苯甲酸、抗倒酯(trinexapac-ethyl)和烯效唑；

[0323] H) 除草剂乙酰胺类:乙草胺(acetochlor)、甲草胺(alachlor)、去草胺(butachlor)、二甲草胺(dimethachlor)、噻吩草胺(dimethenamid)、氟噻胺(flufeacet)、苯噻酰草胺(mefenacet)、异丙甲草胺(metolachlor)、吡草胺(metazachlor)、萘丙酰草胺(napropamide)、萘丙胺(naproanilide)、烯草胺(pethoxamid)、丙草胺(pretilachlor)、毒草胺(propachlor)、甲氧噻草胺(thenylchlor)；氨基酸衍生物:双丙氨酸(bilanafos)、草甘膦、草铵膦、草硫膦(sulfosate)；芳氧基苯氧基丙酸酯类:炔草酸(clodinafop)、丁基赛伏草(cyhalofop-butyl)、噁唑禾草灵(fenoxaprop)、吡氟禾草灵(fluazifop)、合氯氟(haloxyfop)、噁唑酰草胺(metamifop)、普拔草(propaquizafop)、快伏草(quizalofop)、喹禾糠酯(quizalofop-P-tefuryl)；联吡啶类:敌草快(diquat)、百草枯(paraquat)；(硫代)氨基甲酸酯类:黄草灵(asulam)、苏达灭(butylate)、草长灭(carbetamide)、甜菜安(desmedipham)、哌草丹(dimepiperate)、扑草灭(eptam,EPTC)、戊草丹(esprocarb)、得草灭(molinate)、坪草丹(orbencarb)、甜菜宁(phenmedipham)、苄草丹(prosulfocarb)、稗草丹(pyributicarb)、杀丹(thiobencarb)、野麦畏(triallate)；环己二酮类:丁苯草酮(butroxydim)、烯草酮(clethodim)、环杀草(cycloxydim)、环苯草酮(profoxydim)、稀禾定(sethoxydim)、吡喃草酮(tepraloxydim)、肟草酮(tralkoxydim)；-二硝基苯胺类:氟草胺(benfluralin)、乙丁烯氟灵(ethylfluralin)、氨磺乐灵(oryzalin)、二甲戊乐灵(pendimethalin)、氨基丙氟灵(prodiamine)、氟乐灵(trifluralin)；二苯基醚类:三氟羧草醚(acifluorfen)、苯草醚(aclonifen)、治草醚(bifenox)、禾草灵(diclofop)、氯氟草醚

(ethoxyfen)、氟磺胺草醚(fomesafen)、乳氟禾草灵(lactofen)、乙氧氟草醚(oxyfluorfen);羟基苯甲腈类:溴草腈(bomoxynil)、敌草腈(dichlobenil)、碘苯腈(ioxynil);-咪唑啉酮类:咪草酸(imazamethabenz)、甲氧咪草烟(imazamox)、甲基咪草烟(imazapic)、灭草烟(imazapyr)、灭草喹(imazaquin)、咪草烟(imazethapyr);苯氧基乙酸类:稗草胺(clomeprop)、2,4-二氯苯氧基乙酸(2,4-D)、2,4-DB、滴丙酸(dichlorprop)、MCPC、MCPC-硫基乙基、MCPB、甲氯丙酸(Mecoprop);吡嗪类:氯草敏(chloridazon)、氟哒嗪草乙酯(flufenpyr-ethyl)、氟噻乙草酯(fluthiacet)、达草灭(norflurazon)、哒草特(pyridate);吡啶类:氯氨吡啶酸(aminopyralid)、二氯吡啶酸(clopyralid)、吡氟草胺(diflufenican)、氟硫草定(dithiopyr)、氟啶草酮(Fluridone)、氟草定(Fluroxypyr)、毕克烂(picloram)、氟吡草胺(picolinafen)、噻草啶(thiazopyr);磺酰脲类:酰嘧磺隆(amidosulfuron)、四唑嘧磺隆(azimsulfuron)、苄嘧磺隆(bensulfuron)、乙基氯嘧磺隆(chlorimuron-ethyl)、氯磺隆(chlorsulfuron)、醚磺隆(cinosulfuron)、环磺隆(cyclosulfamuron)、乙氧嘧磺隆(ethoxysulfuron)、嘧啶磺隆(flasasulfuron)、氟吡磺隆(fluacetosulfuron)、氟啶嘧磺隆(flupyrssulfuron)、甲酰嘧磺隆(foramsulfuron)、氯吡嘧磺隆(halosulfuron)、唑吡嘧磺隆(imazosulfuron)、碘甲磺隆(iodosulfuron)、甲基二磺隆(mesosulfuron)、甲磺隆(metsulfuron-methyl)、烟嘧磺隆(nicosulfuron)、环氧嘧磺隆(oxasulfuron)、氟嘧磺隆(primsulfuron)、氟磺隆(prosulfuron)、吡嘧磺隆(pyrazosulfuron)、砜嘧磺隆(rimsulfuron)、甲嘧磺隆(sulfometuron)、磺酰磺隆(sulfosulfuron)、噻吩磺隆(thifensulfuron)、醚苯磺隆(triasulfuron)、苯磺隆(tribenuron)、三氟啶磺隆(trifloxysulfuron)、氟胺磺隆(triflusulfuron)、三氟甲磺隆(tritosulfuron)、1-((2-氯-6-丙基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)磺酰基)-3-(4,6-二甲氨基-嘧啶-2-基)脲;三嗪类:莠灭净(ametryn)、莠去津(atrazine)、氰草津(cyanazine)、异戊乙净(dimethametryn)、乙嗪草酮(ethiozin)、六嗪酮(hexazinone)、苯嗪草酮(metamitron)、赛克津(metribuzin)、扑草净(prometryn)、西玛津(simazine)、特丁津(terbutylazine)、去草净(terbutryn)、三嗪氟草胺(triaziflam);脲类:绿麦隆(chlorotoluron)、杀草隆(daimuron)、敌草隆(diuron)、伏草隆(fluometuron)、异丙隆(isoproturon)、利谷隆(linuron)、甲基苯噻隆(metha-benzthiazuron)、丁噻隆(tebuthiuron);其它乙酰乳酸合成酶抑制剂:双草醚钠(bispyribac-sodium)、氯酯磺草胺(cloransulam-methyl)、双氯磺草胺(diclosulam)、双氟磺草胺(florasulam)、氟酮磺隆(flucarbazone)、唑嘧磺草胺(flumetsulam)、磺草唑胺(metosulam)、唑嘧磺草胺(orthosulfamuron)、五氟磺草胺(penoxsulam)、丙苯磺隆(propoxycarbazone)、丙酯草醚(pyribambenz-propyl)、嘧啶肟草醚(pyribenzoxim)、环酯草醚(pyriftalid)、嘧草醚(pyriminobac-methyl)、嘧啶硫脲(pyrimisulfan)、嘧硫草醚(pyrithiobac)、吡咯磺隆(pyroxasulfone)、嘧氧磺胺(pyroxsulam);其它:氨唑草酮(amicarbazone)、氨基三唑(aminotriazole)、莎稗磷(anilofos)、氟丁酰草胺(beflubutamid)、草除灵(benazolin)、酰苯草酮(bencar-bazole)、吠草黄(benfluresate)、吡草酮(benzofenap)、灭草松(bentazone)、苯并双环酮(benzobicyclon)、除草定(bromacil)、溴丁酰草胺(bromo-butide)、氟丙嘧草酯(butafenacil)、抑草磷(butamifos)、唑草胺(cafenstrole)、唑草酮(carfentrazone)、吲哚酮草酯(cinidon-ethyl)、敌草索(chlor-thal)、环庚草醚

(cinmethylin)、异噁草酮 (clomazone)、苄草隆 (cumyluron)、可普磺酰胺 (cyprosulfamide)、麦草畏 (dicamba)、野燕枯 (difenoquat)、二氟吡隆 (diflufenenzopyr)、稗内脐蠕孢菌 (Drechslera monoceras)、草藻灭 (endothal)、乙呋草黄 (ethofumesate)、乙氧苯草胺 (etobenzanid)、四唑酰草胺 (fen-trazamide)、氟胺草酯 (flumiclorac-pentyl)、丙炔氟草胺 (flumioxazin)、氟胺草唑 (flupoxam)、氟咯草酮 (flurochloridone)、呋草酮 (flurtamone)、茚草酮 (indanofan)、异噁草胺 (isoxaben)、异噁唑草酮 (isoxaflutole)、环草定 (lenacil)、敌稗 (propanil)、戊炔草胺 (propyzamide)、二氯喹啉酸 (quinclorac)、喹草酸 (quinmerac)、甲基磺草酮 (mesotrione)、甲基胂酸、萘草胺 (naptalam)、丙炔噁草酮 (oxadiargyl)、噁草酮 (oxadiazon)、噁嗪草酮 (oxaziclofone)、环戊噁草酮 (pentoxazone)、唑啉草酯 (pinoxaden)、双唑草腈 (pyraclonil)、吡草醚 (pyraflufen-ethyl)、吡磺夫特 (pyrasulfo-tole)、苄草唑 (pyrazoxyfen)、吡唑特 (pyrazolynate)、灭藻酮 (quinoclamine)、索氟纳西 (saflufenacil)、磺草酮 (sulcotrione)、甲磺草胺 (sulfentrazone)、特草定 (terbacil)、特呋喃隆 (tefuryltrione)、环磺酮 (tembotrione)、噻酮磺隆 (thiencarbazone)、苯吡唑草酮 (topramezone)、4-羟基-3-[2-(2-甲氧基-乙氧基甲基)-6-三氟甲基-吡啶-3-羰基]-双环[3.2.1]辛-3-烯-2-酮、(3-[2-氯-4-氟-5-(3-甲基-2,6-二氧代-4-三氟甲基-3,6-二氢-2H-嘧啶-1-基)-苯氧基]-吡啶-2-基氧基)-乙酸乙酯、6-氨基-5-氯-2-环丙基-嘧啶-4-甲酸甲酯、6-氯-3-(2-环丙基-6-甲基-苯氧基)-哒嗪-4-醇、4-氨基-3-氯-6-(4-氯-苯基)-5-氟-吡啶-2-甲酸、4-氨基-3-氯-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基-苯基)-吡啶-2-甲酸甲酯和4-氨基-3-氯-6-(4-氯-3-二甲基氨基-2-氟-苯基)-吡啶-2-甲酸甲酯。

[0324] I) 杀昆虫剂-有机(硫代)磷酸酯类:高灭磷 (acephate)、甲基吡啶磷 (azamethiphos)、谷硫磷 (azinphos-methyl)、陶斯松 (chlorpyrifos)、甲基陶斯松 (chlorpyrifos-methyl)、克芬松 (chlorfenvinphos)、二嗪磷 (diazinon)、二氯松 (dichlorvos)、百治磷 (dicrotophos)、大灭松 (dimethoate)、二硫松 (disulfoton)、乙硫磷 (ethion)、杀螟硫磷 (fenitrothion)、倍硫磷 (fenthion)、异噁唑磷 (isoxathion)、马拉松 (malathion)、达马松 (methamidophos)、杀扑磷 (methidathion)、甲基巴拉松 (methyl-parathion)、速灭磷 (mevinphos)、久效磷 (monocrotophos)、亚砜磷 (oxydemeton-methyl)、巴拉奥克松 (paraoxon)、巴拉松 (parathion)、稻丰散 (phenthroate)、伏杀磷 (phosalone)、亚胺硫磷 (phosmet)、磷胺 (phosphamidon)、甲拌磷 (phorate)、巴赛松 (phoxim)、嘧啶磷 (pirimiphos-methyl)、丙溴磷 (profenofos)、丙硫磷 (prothiofos)、杀普松 (sulprophos)、乐本松 (tetrachlorvinphos)、特丁磷 (terbufos)、三唑磷 (triazophos)、三氯磷酸酯 (trichlorfon)；氨基甲酸酯类:棉灵威 (alanycarb)、得灭克 (aldicarb)、恶虫威 (bendiocarb)、丙硫克百威 (benfuracarb)、加保利 (carbaryl)、加保扶 (carbofuran)、丁基加保扶 (carbosulfan)、苯氧威 (fenoxy carb)、呋线威 (furathiocarb)、灭虫威 (methiocarb)、灭多虫 (methomyl)、草氨酰 (oxamyl)、抗蚜威 (pirimicarb)、残杀威 (propoxur)、硫敌克 (thiodicarb)、唑蚜威 (triazamate)；拟除虫菊酯类:丙烯菊酯 (allethrin)、联苯菊酯 (bifenthrin)、赛扶宁 (cyfluthrin)、赛洛宁 (cyhalothrin)、苯氰菊酯 (cyphenothrin)、赛灭宁 (cypermethrin)、 $\alpha$ -赛灭宁 (alpha-cypermethrin)、 $\beta$ -赛灭宁 (beta-cypermethrin)、 $\xi$ -赛灭宁 (zeta-cypermethrin)、第灭宁 (deltamethrin)、高氰戊菊

酯(esfenvalerate)、依芬宁(etofenprox)、甲氰菊酯(fenpropathrin)、氰戊菊酯(fenvalerate)、炔咪菊酯(imiprothrin)、 $\lambda$ -赛洛宁(lambda-cyhalothrin)、苄氯菊酯(permethrin)、炔丙菊酯(prallethrin)、除虫菊酯(pyrethrin) I和II、苄呋菊脂(resmethrin)、氟硅菊酯(silaflufen)、 $\tau$ -氟胺氰菊酯(tau-fluvalinate)、七氟菊酯(tefluthrin)、胺菊酯(tetramethrin)、四溴菊酯(tralomethrin)、四氟苯菊酯(transfluthrin)、丙氟菊酯(profluthrin)、四氟甲醚菊酯(dimefluthrin)；昆虫生长调节剂：a) 甲壳素合成抑制剂：苯甲酰基脲类：克福隆(chlorfluazuron)、赛灭净(cyramazin)、除虫脲(diflubenzuron)、氟环脲(Flucycloxuron)、氟芬隆(Flufenoxuron)、六伏隆(hexaflumuron)、禄芬隆(lufenuron)、诺伐隆(novaluron)、氟苯脲(teflubenzuron)、三福隆(triflumuron)；布芬净(buprofezin)、苯虫酰(diofenolan)、噻螨酮(hexythiazox)、依杀螨(etoxazole)、克芬螨(clofentazine)；b) 蜕皮激素拮抗剂：氯虫酰肼(halofenozide)、甲氧虫酰肼(methoxyfenozide)、虫酰肼(tebufenozide)、印楝素(azadirachtin)；c) 类幼年素：百利普芬(pyriproxyfen)、烯虫酯(methoprene)、苯氧威(fenoxy carb)；d) 脂质生物合成抑制剂：螺螨酯(spirodiclofen)、螺甲螨酯(spiromesifen)、螺虫乙酯(spirotetramat)；烟碱受体激动剂/拮抗剂化合物：可尼丁(clothianidin)、呋虫胺(dinotefuran)、益达胺(imidacloprid)、噻虫嗪(thiamethoxam)、烯啶虫胺(nitenpyram)、啶虫脒(acetamiprid)、噻虫啉(thiacloprid)、1-(2-氯-噻唑-5-基甲基)-2-硝基亚氨基-3,5-二甲基-[1,3,5]三嗪烷；GABA拮抗剂化合物：硫丹(endosulfan)、乙虫清(ethiprole)、氟虫腈(fipronil)、凡尼普罗(vaniliprole)、氟虫腈(pyrafluprole)、派瑞乐(pyriproxyfen)、5-氨基-1-(2,6-二氯-4-甲基-苯基)-4-胺亚磺酰基-1H-吡唑-3-硫代甲酸酰胺；巨环内酯杀虫剂：阿巴汀(abamectin)、因灭汀(emamectin)、密灭汀(milbemectin)、林皮没丁(lepimectin)、赐诺杀(spinosad)、斯平托兰(spinetoram)；线粒体电子传递抑制剂(METI) I杀螨剂：芬杀螨(fenazaquin)、毕达本(pyridaben)、吡螨胺(tebufenpyrad)、唑虫酰胺(tolfenpyrad)、嘧虫胺(flufenerim)；METI II和III化合物：亚酰螨(acequinocyl)、福瑞姆(fluacyprim)、爱美松(hydramethylnon)；去偶合剂：克凡派(chlorfenapyr)；-氧化磷酸化抑制剂：锡螨丹(cyhexatin)、丁醚脲(diafenthiuron)、苯丁锡(fenbutatin oxide)、克螨特(propargite)；蜕皮瓦解化合物：赛灭净(cryomazine)；混合功能氧化酶抑制剂：胡椒基丁醚(piperonyl butoxide)；钠通道阻断剂：因得克(indoxacarb)、氰氟虫腙(metaflumizone)；-其它：苯氯噻(benclothiaz)、毕芬载(bifenazate)、培丹(cartap)、氟尼胺(flonicamid)、啶虫丙脒(pyridalyl)、吡蚜酮(pymetrozine)、硫、杀虫环(thiocyclam)、氟虫双酰胺(flubendiamide)、氯虫苯甲酰胺(chlorantraniliprole)、斯阿皮(cyazypyr, HGW86)、腈吡螨酯(cyenopyrafen)、吡氟硫磷(flupyrazofos)、丁氟螨酯(cyflumetofen)、磺胺螨酯(amidoflumet)、新烟磷(imicyafos)、双三氟虫脲(bistrifluron)和吡氟喹腙(pyrifluquinazon)。

[0325] 此外，本发明涉及农用化学组合物，其包含以下的混合物：至少一种式I化合物(组分1)；和如上文所述的至少一种适用于植物保护的其它活性物质，例如选自群组A)到I)的活性物质(组分2)，尤其一种其它杀真菌剂，例如一或多种来自群组A)到F)的杀真菌剂；和必要时一种适合的溶剂或固体载体。由于那些混合物中有许多在相同施用量下对有害真菌展示出较高效率，故其备受关注。此外，以式I化合物与如上文所述的至少一种来自群组A)

到F)的杀真菌剂的混合物对抗有害真菌相较于以个别式I化合物或来自群组A)到F)的个别杀真菌剂对抗那些真菌更有效。通过将式I化合物与至少一种来自群组A)到I)的活性物质一起施用,可获得协同效应,即获得超过个别效应的简单相加(协同混合物)。

[0326] 根据本发明,将式I化合物与至少一种其它活性物质一起施用应理解为表示杀真菌有效量的至少一种式I化合物和至少一种其它活性物质同时出现在作用场所(即待控制的有害真菌或其生境,如经感染的植物、植物繁殖材料(尤其种子)、表面、材料或土壤以及欲免受真菌攻击的植物、植物繁殖材料(尤其种子)、土壤、表面、材料或空间)。此可通过同时联合(例如以槽混物形式)或独立施用或依次施用式I化合物和至少一种其它活性物质而获得,在依次施用时选择个别施用之间的时间间隔以确保在施用其它活性物质时首先施用的活性物质仍以足够的量出现在作用场所。施用次序对于本发明的操作并不重要。

[0327] 在二元混合物中,即包含一种化合物I(组分1)和一种其它活性物质(组分2)(例如一种来自群组A)到I)的活性物质)的本发明组合物中,组分1与组分2的重量比通常取决于所用活性物质的特性,其通常在1:100到100:1范围内,经常在1:50到50:1范围内,优选在1:20到20:1范围内,更优选地在1:10到10:1范围内,且尤其在1:3到3:1范围内。

[0328] 在三元混合物,即包含一种化合物I(组分1)和第一其它活性物质(组分2)和第二其它活性物质(组分3)(例如两种来自群组A)到I)的活性物质)的本发明组合物中,组分1与组分2的重量比取决于所用活性物质的特性,其优选在1:50到50:1范围内,且尤其在1:10到10:1范围内,且组分1与组分3的重量比优选在1:50到50:1范围内,且尤其在1:10到10:1范围内。

[0329] 组分可单独使用或已部分或完全彼此混合以制备本发明组合物。也可将所述组分包装且进一步作为如组成部分的试剂盒的组合型组合物使用。

[0330] 在本发明的一个实施例中,试剂盒可包括一或多种(包括所有)可以用于制备本发明农用化学组合物的组分。举例来说,试剂盒可包括一或多种杀真菌剂组分和/或佐剂组分和/或杀昆虫剂组分和/或生长调节剂组分和/或除草剂。组分中的一或者可能已组合在一起或经预调配。在试剂盒中提供两种以上组分的那些实施例中,组分可能已经组合在一起并且按原样包装在如小瓶、瓶、罐、囊、袋或小罐的单一容器中。在其它实施例中,试剂盒的两种或两种以上组分可单独地包装,即,未经预调配。因此,试剂盒可包括一或多个单独的容器,如小瓶、罐、瓶、囊、袋或小罐,每个容器含有农用化学组合物的单独组分。在两种形式中,试剂盒的一种组分可与其它组分分开放用或一起施用,或作为本发明的组合型组合物的组分来制备本发明组合物。

[0331] 使用者通常用预配药装置、背负式喷雾器、喷雾槽或喷雾机施用本发明组合物。此处,农用化学组合物是用水和/或缓冲液制成所需施用浓度,适当时可添加其它助剂,且由此获得本发明的即用喷雾液或农用化学组合物。在一些实施例中,每公顷农业上适用的区域施用50到500升即用喷雾液。在一些实施例中,每公顷施用100到400升即用喷雾液。在一些实施例中,本发明提供一种用于温室施用的本发明的即用组合物的试剂盒。

[0332] 根据一个实施例,本发明组合物的个别组分,如试剂盒的部分或二元或三元混合物的部分可由使用者本人在喷雾槽中混合且适当时可添加其它助剂(槽混)。在另一实施例中,本发明组合物的个别组分或部分预混合组分,例如包含式I化合物和/或来自群组A)到I)的活性物质的组分可由使用者在喷雾槽中混合且适当时可添加其它助剂和添加剂(槽

混)。

[0333] 在另一实施例中,本发明组合物的个别组分或部分预混合的组分,例如包含式I化合物和/或来自群组A)到I)的活性物质的组分可联合(例如在槽混之后)或相继施用。

[0334] 在一些实施例中,本发明提供一种混合物,其包含式I化合物(组分1)和至少一种选自群组A)的嗜球果伞素类且尤其选自亚托敏、醚菌胺、氟嘧菌酯、克收欣、肟醚菌胺、啶氧菌酯、百克敏和三氟敏的活性物质(组分2)。

[0335] 在一些实施例中,本发明提供一种混合物,其包含式I化合物(组分1)和至少一种选自群组B)的羧酰胺类的活性物质(组分2)。在一些实施例中,羧酰胺类选自由以下各者组成的群组:必杀粉、白克列、赛达森、环酰菌胺、灭达乐、异吡瑞沙、右灭达乐、呋酰胺、达灭芬、氟吗啉、氟吡菌胺(吡考苯胺(picobenzamid))、苯酰菌胺、加普胺、双炔酰菌胺和N-(3',4',5'-三氟联苯-2-基)-3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺。

[0336] 在一些实施例中,本发明提供一种混合物,其包含式I化合物(组分1)和至少一种选自群组C)的唑类的活性物质(组分2)。在一些实施例中,唑选自由以下各者组成的群组:环克座、待克利、依普座、氟喹唑、护硅得、护汰芬、灭特座、迈克尼、平克座、普克利、丙硫菌唑、三泰芬、三泰隆、得克利、四克利、灭菌唑、扑克拉、赛座灭、苯菌灵、贝芬替和噻唑菌胺。

[0337] 在一些实施例中,本发明提供一种混合物,其包含式I化合物(组分1)和至少一种选自群组D)的杂环化合物的活性物质(组分2)。在一些实施例中,群组D)的杂环化合物选自由以下各者组成的群组:扶吉胺、嘧菌环胺、芬瑞莫、嘧菌胺、嘧霉胺、嗪氨基、咯菌腈、吗菌灵、丁苯吗啉、克啉菌、苯锈啶、依普同、农利灵、凡杀同、咪唑菌酮、噻菌灵、丙氧喹啉、活化酯-S-甲基、四氯丹、灭菌丹、氰菌胺、喹氧灵和5-乙基-6-辛基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺。

[0338] 在一些实施例中,本发明提供一种混合物,其包含式I化合物(组分1)和至少一种选自群组E)的氨基甲酸酯类的活性物质(组分2)。在一些实施例中,氨基甲酸酯类选自由以下各者组成的群组:代森锰锌、代森联、甲基锌乃浦、福美双、丙森锌、苯噻菌胺和霜霉威。

[0339] 在一些实施例中,本发明提供一种混合物,其包含式I化合物(组分1)和至少一种选自在群组F)中给出的杀真菌剂的活性物质(组分2)。在一些实施例中,群组F)的杀真菌剂选自由以下各者组成的群组:腈硫醍、三苯锡盐(如三苯乙锡)、福赛得、福赛得铝、H3P03和其盐、四氯异苯腈、益发灵、甲基多保净、乙酸铜、氢氧化铜、氧氯化铜、硫酸铜、硫、克绝、灭芬农和螺恶茂胺。

[0340] 称为组分2的活性物质、其制备和其对抗有害真菌的活性为所属领域中已知的。在一些实施例中,这些物质为可商购的。由IUPAC命名法描述的化合物、其制备和其杀真菌活性也为所属领域中已知的(参看加拿大植物科学杂志(Can.J.Plant Sci.) 48 (6), 587-94, 1968:EP-A 141 317、EP-A 152 031、EP-A 226 917、EP-A 243 970、EP-A 256 503、EP-A 428 941、EP-A 532 022、EP-A 1 028 125、EP-A 1 035 122、EP-A 1 201 648、EP-A 1122 244、JP 2002316902、DE 19650197、DE 10021412、DE 102005009458、US 3,296,272、US 3,325,503、WO 98/46608、WO 99/14187、WO 99/24413、WO 99/27783、WO 00/29404、WO 00/46148、WO 00/65913、WO 01/54501、WO 01/56358、WO 02/22583、WO 02/40431、WO 03/10149、WO 03/11853、WO 03/14103、WO 03/16286、WO 03/53145、WO 03/61388、WO 03/66609、WO 03/74491、WO 04/49804、WO 04/83193、WO 05/120234、WO 05/123689、WO 05/

123690、WO 05/63721、WO 05/87772、WO 05/87773、WO 06/15866、WO 06/87325、WO 06/87343、WO 07/82098、WO 07/90624)。

[0341] 通过常用方式,例如通过针对式I化合物的组合物所给出的方式,可将活性物质的混合物制备成除活性成分以外还包含至少一种惰性成分的组合物。

[0342] 关于所述组合物的常用成分,提及针对含有式I化合物的组合物所给出的解释。

[0343] 本发明的活性物质的混合物如同式I化合物般适用作杀真菌剂。在一些实施例中,本发明的混合物和组合物适用于保护植物免于广谱植物病原性真菌。在一些实施例中,植物病原性真菌来自以下纲:子囊菌纲、担子菌、半知菌纲和卵菌纲(同义词:卵菌纲)。

[0344] 式I化合物和其医药学上可接受的盐也适用于治疗人类和动物的疾病,尤其作为抗霉菌剂用于治疗癌症和用于治疗病毒感染。术语“抗霉菌剂”不同于术语“杀真菌剂”,是指对抗动物病原性真菌或人类病原性真菌,即用于对抗动物、尤其哺乳动物(包括人类)和禽鸟中的真菌的药物。

[0345] 在一些实施例中,本发明提供一种药物,其包含至少一种式I化合物或其医药学上可接受的盐和医药学上可接受的载剂。

[0346] 在一些实施例中,本发明涉及式I化合物或其医药学上可接受的盐的用途,其用于制备抗霉菌药物;即,用于制备供治疗和/或预防人类病原性真菌和/或动物病原性真菌感染用的药物。

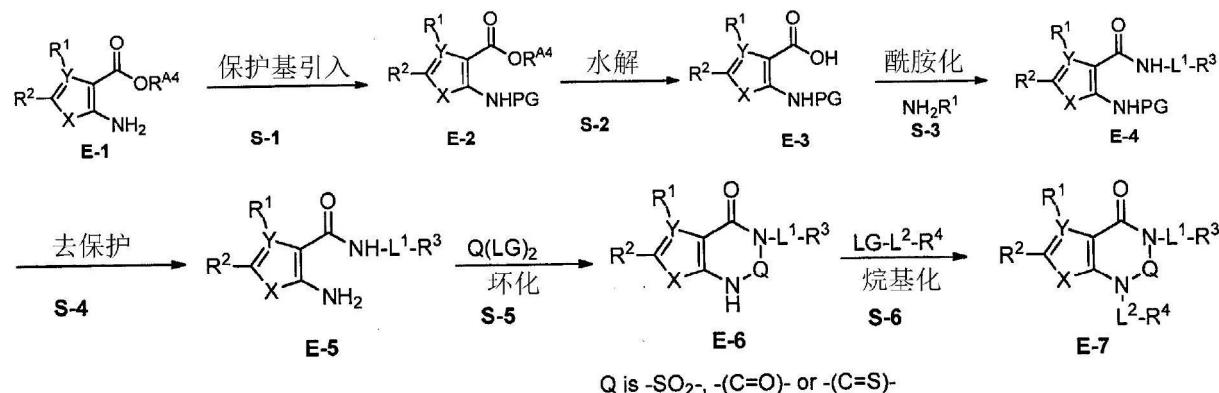
[0347] 范例

[0348] 如以下实例中所描绘,在某些示例性实施例中,化合物根据以下一般程序制备。应了解,虽然一般方法描绘了某些本发明化合物的合成,但以下一般方法和所属领域的技术人员已知的其它方法可以适用于如本文中所述的所有化合物和这些化合物中的每一者的子类和种类。

[0349] 在某些实施例中,本发明的化合物通常根据以下阐述的流程I制备:

[0350] 流程I

[0351]



[0352] 在以上流程I中,LG在每次出现时为离去基,PG为保护基,且 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^{\text{A}4}$ 、 $\text{L}^1$ 、 $\text{L}^2$ 、Q、X和Y中的每一者如在上文和下文中以及在如本文所述的类别和子类中所定义。适合的离去基LG包括(但不限于)羟基、卤素和磺酸酯。在某些实施例中,LG为卤素。在某些实施例中,LG为羟基。在某些实施例中,LG为氯。

[0353] 在一个方面中,本发明提供根据以上流程I中所描绘的步骤制备式E-2化合物的方

法。在一些实施例中,步骤S-1包含用保护胺部分的试剂处理式E-1的杂环氨基酯(其中许多为可商购的),以形成式E-2化合物。在一些实施例中,试剂为二碳酸二叔丁酯。在一些实施例中,添加催化剂。在一些实施例中,催化剂DMAP。在一些实施例中,溶剂为乙腈。在一些实施例中,  $R^{A4}$  为  $C_1-C_4$  烷基。在一些实施例中,  $R^{A4}$  为甲基、乙基或丙基。

[0354] 在一些实施例中,步骤S-2包含用碱水溶液处理式E-2化合物,以形成式E-3的羧酸。在一些实施例中,碱为氢氧化锂。在一些实施例中,步骤S-2在溶剂中执行。在一些实施例中,溶剂为THF和水的混合物。

[0355] 在一些实施例中,在步骤S-3处,式E-3的杂环羧酸与胺反应,以形成式E-4的酰胺。在某些实施例中,酰化反应在胺存在下执行。在一些实施例中,碱为TEA。在一些实施例中,反应在偶合剂存在下执行。在一些实施例中,偶合试剂为HATU。在一些实施例中,偶合试剂为EDC。在一些实施例中,反应在EDC在添加剂两者下执行。在一些实施例中,添加剂为HOBT。在一些实施例中,溶剂为DMF。

[0356] 在一些实施例中,步骤S-4包含用移除PG的试剂处理式E-4化合物,以形成式E-5化合物。在一些实施例中,如举例来说,当PG为叔丁氧基羰基时,试剂为三氟乙酸。在一些实施例中,当试剂为三氟乙酸时,溶剂为DCM。在一些实施例中,当PG为经氢解作用可移除的基团(如苯甲基或二苯甲基)时,试剂为氢和铂、镍或钯催化剂,且溶剂为醇或酯溶剂,如乙醇或乙酸乙酯。

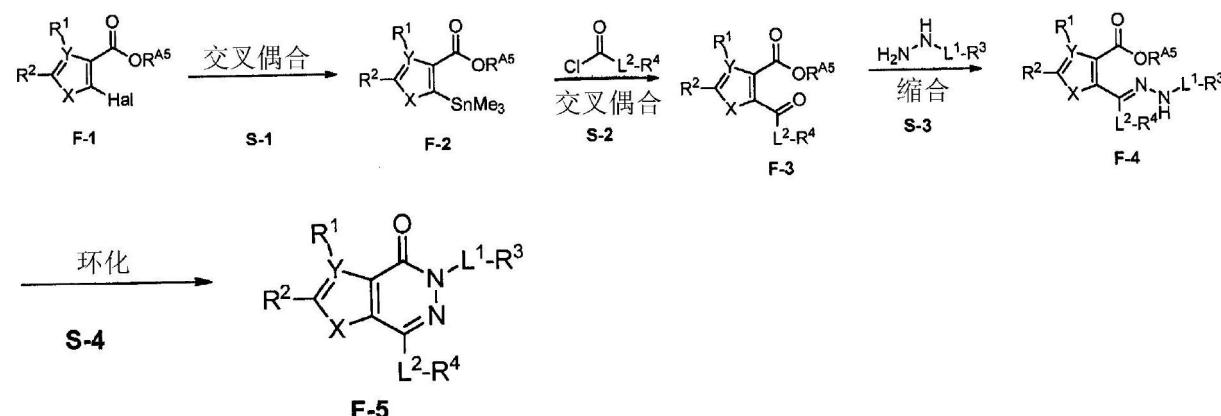
[0357] 在一些实施例中,步骤S-5包含用磺酰化、羰基化或硫代羰基化试剂处理式E-5化合物。在一些实施例中,磺酰化试剂为磺酰氯。在一些实施例中,羰基化试剂为光气。在一些实施例中,硫代羰基化试剂为硫光气。在一些实施例中,反应在碱存在下执行。在一些实施例中,碱为TEA。在一些实施例中,溶剂为DCM。在一些实施例中,溶剂为甲苯。

[0358] 在一些实施例中,步骤S-6包含用碱和烷化剂处理式E-6化合物,以形成式E-7化合物。在一些实施例中,碱为氢化钠。在一些实施例中,烷化剂为烷基卤化物。在一些实施例中,烷化剂为磺酸烷基酯。在一些实施例中,溶剂为THF。

[0359] 在某些实施例中,本发明的化合物通常根据以下阐述的流程II制备:

[0360] 流程II

[0361]



[0362] 在以上流程II中,  $Hal$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{A5}$ 、 $L^1$ 、 $L^2$ 、 $X$ 和 $Y$ 中的每一者如在上文和下文中以及在如本文所述的类别和子类中所定义。

[0363] 在一个方面中,本发明提供根据以上流程II中所描绘的步骤制备式F-5化合物的

方法。在一些实施例中,步骤S-1包含用催化剂和锡试剂处理式F-1的杂芳基卤化物(其中许多为可商购的),以形成锡烷F-2。在一些实施例中,催化剂为钯络合物。在一些实施例中,锡试剂为六甲基二锡。在一些实施例中,溶剂为二甲氧基乙烷。在一些实施例中,  $R^{A5}$  为  $C_1-C_4$  烷基。在一些实施例中,  $R^{A5}$  为甲基、乙基或丙基。在一些实施例中,  $Hal$  为卤素。在一些实施例中,  $Hal$  为氯、溴或碘。

[0364] 在一些实施例中,步骤S-2包含用催化剂和酰氯处理式F-2化合物,以形成酮酯F-3。在一些实施例中,催化剂为钯络合物。在一些实施例中,溶剂为THF。

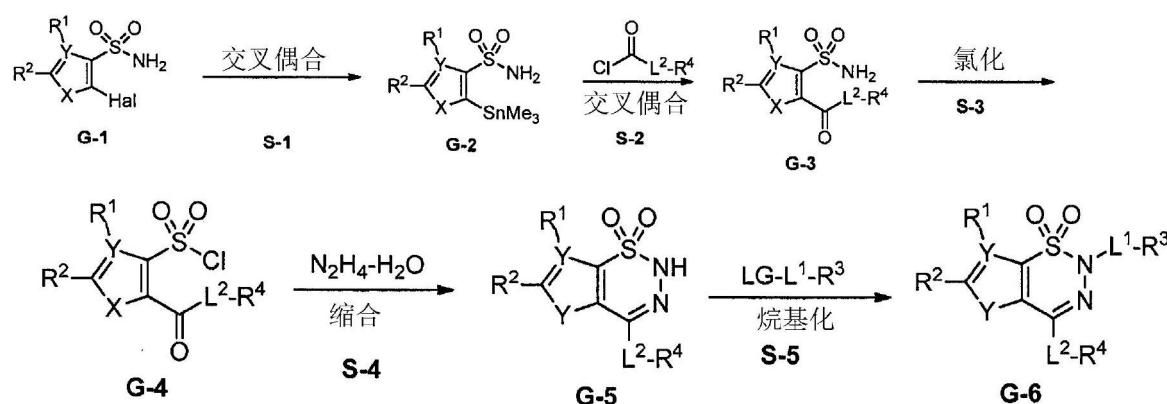
[0365] 在一些实施例中,步骤S-3包含用肼处理式F-3化合物,以形成式F-4化合物。在一些实施例中,溶剂为二氯甲烷。在一些实施例中,反应在干燥剂存在下执行。在一些实施例中,干燥剂为硫酸镁。

[0366] 在一些实施例中,步骤S-4包含环化式F-4化合物,以形成式F-5化合物。在一些实施例中,添加催化剂。在一些实施例中,催化剂为对甲苯磺酸。在一些实施例中,溶剂为甲苯。

[0367] 在某些实施例中,本发明的化合物通常根据以下阐述的流程III制备:

[0368] 流程III

[0369]



[0370] 在以上流程III中,  $Hal$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{A6}$ 、 $L^1$ 、 $L^2$ 、 $X$  和  $Y$  中的每一者如在上文和下文中以及在如本文所述的类别和子类中所定义。

[0371] 在一个方面中,本发明提供根据以上流程III中所描绘的步骤制备式G-6化合物的方法。在一些实施例中,步骤S-1包含用催化剂和锡试剂处理式G-1的杂芳基卤化物(其中数种为可商购的),以形成锡烷G-2。在一些实施例中,催化剂为钯络合物。在一些实施例中,锡试剂为六甲基二锡。在一些实施例中,溶剂为二甲氧基乙烷。在一些实施例中,  $R^{A6}$  为  $C_1-C_4$  烷基。在一些实施例中,  $R^{A6}$  为甲基、乙基或丙基。

[0372] 在一些实施例中,步骤S-2包含用催化剂和酰氯处理式G-2化合物,以形成酮酯G-3。在一些实施例中,催化剂为钯络合物。在一些实施例中,溶剂为THF。

[0373] 在一些实施例中,步骤S-3包含用氯化试剂处理式G-3化合物,以形成式G-4化合物。在一些实施例中,溶剂为二氯甲烷。在一些实施例中,氯化试剂为氯磺酸和亚硫酰氯(参见例如N.X.余(N.X.Yu)等人标记化合物放射性药剂杂志(J.Labelled Comp.Radiopharm)2004,27 (2),115-125)。

[0374] 在一些实施例中,步骤S-4包含使式G-4化合物与水合肼缩合,以形成式G-5化合

物。在一些实施例中，反应在酸存在下执行。在一些实施例中，催化剂为乙酸。在一些实施例中，溶剂为甲醇。

[0375] 在一些实施例中，步骤S-5包含用碱和烷化试剂处理式G-5化合物，以形成式G-6化合物。在一些实施例中，碱为氢氧化钠。在一些实施例中，烷化剂为烷基卤化物。在一些实施例中，添加相转移催化剂(例如H.何(H. He)等人有机化学通讯(Org.Lett.) 2008, 10 (12), 2421-2424)。

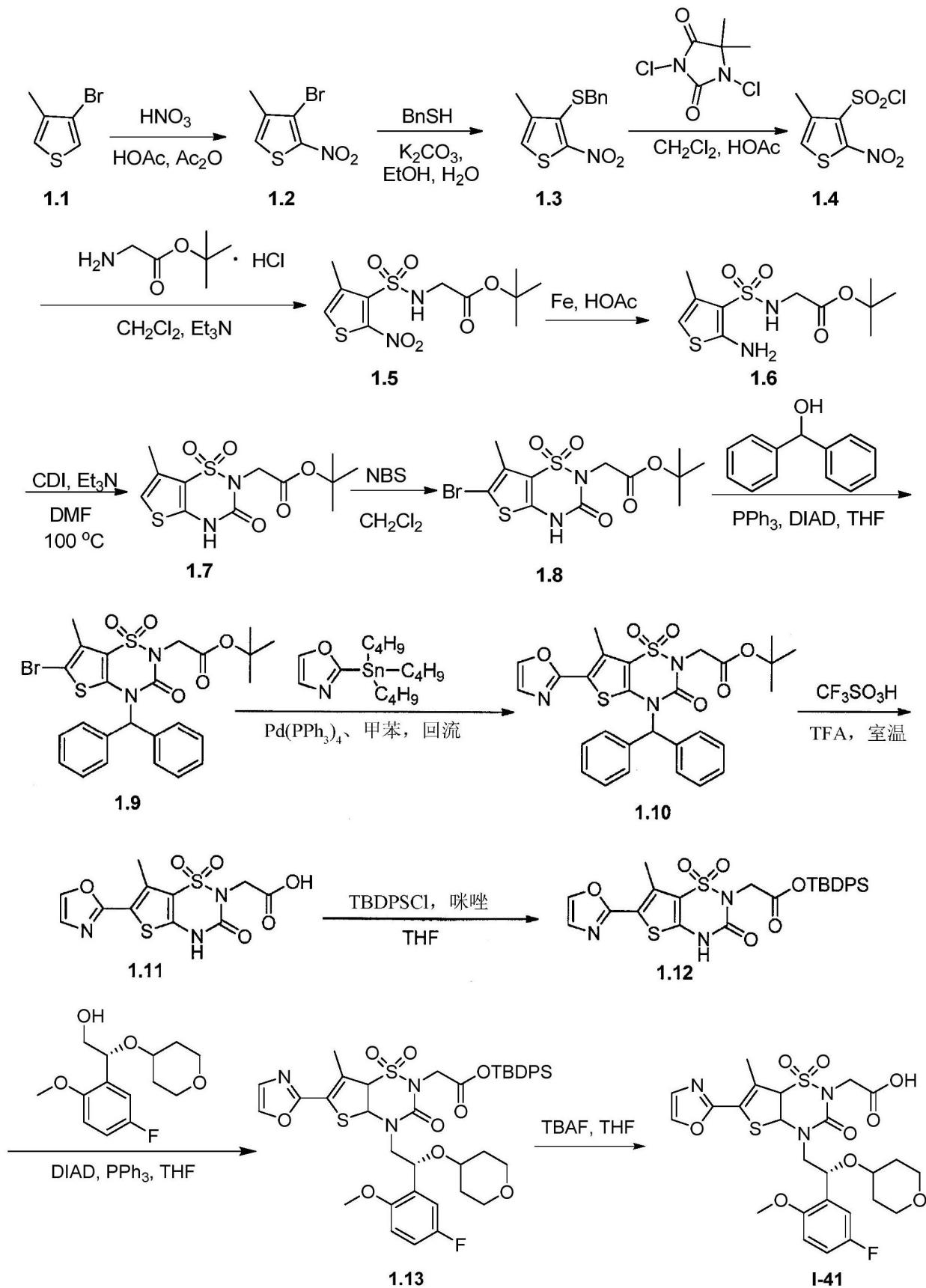
[0376] 其它式I化合物以与上文描述的方式实质上类似的方式制备。

[0377] 在某些实施例中，本发明的化合物使用所属领域中已知的方法(包括哈伍德等人同工酶非选择性N经取代的联哌啶基羧酰胺乙酰基-CoA羧化酶抑制剂在经培养细胞和实验动物中降低组织丙二酰基-CoA浓度、抑制脂肪酸合成且增加脂肪酸氧化(Isozyme-nonsel ective 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),生物化学杂志,2003,第278卷,37099-37111.中含有的方法)作为ACC抑制剂分析。在一些实施例中，所用分析选自体外ACC酶抑制分析、体外细胞培养物分析和动物中的体内功效分析。在一些实施例中，将本发明化合物的分析结果与针对ACC或相关酶的已知抑制剂获得的结果相比。在一些实施例中，用于比较的ACC抑制剂为CP-640186或沙罗酚A。

[0378] 本发明的化合物如由哈伍德等人,2003(其全部内容以引用的方式并入本文中)所述在体外ACC抑制分析中评估。

[0379] 实例1.合成2-((R)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)乙基)-7-甲基-6-(噁唑-2-基)-1,1-二氧离子基-3-氧代-3,4,4a,7a-四氢-2H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]噻二嗪-2-基)乙酸,I-41.

[0380]



[0381] 合成化合物1.2.250mL圆底烧瓶以乙酸(100mL)和HNO<sub>3</sub>(4g)进料,接着逐滴添加化

合物1.1 (10g, 56.48mmol, 1.00当量) 于Ac<sub>2</sub>O (14mL) 中的溶液。在25℃下搅拌反应物过夜。在完成后, 反应物通过添加400mL水/冰来淬灭。通过过滤收集固体, 得到呈黄色固体状的11g (88%) 化合物1.2。

[0382] 合成化合物1.3. 向25mL圆底烧瓶中放入化合物1.2 (11g, 49.54mmol, 1.00当量)、乙醇 (110mL)、碳酸钾 (6.8g, 49.20mmol, 1.04当量)、H<sub>2</sub>O (25mL) 以及BnSH (6.1g) 于乙醇 (10mL) 中的溶液。在室温下搅拌所得溶液4小时。在真空下浓缩所得混合物。粗物质使用快速柱色谱纯化, 得到呈黄色固体状的3.0g (25%) 化合物1.3。

[0383] 合成化合物1.4. 100mL圆底以化合物1.3 (3.3g, 12.44mmol, 1.00当量)、CH<sub>3</sub>CN (46mL)、水 (12mL)、乙酸 (6mL) 继而1,3-二氯-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮 (7.3g, 37.05mmol, 2.98当量) 进料。在室温下搅拌反应物3小时。在完成后, 在真空中移除溶剂, 且所得粗物质经由快速柱色谱纯化, 得到呈黄色固体状的2.2g (73%) 化合物1.4。

[0384] 合成化合物1.5. 向100mL 3颈圆底烧瓶放入化合物1.4 (2.2g, 9.10mmol, 1.00当量)、二氯甲烷 (30mL)、2-[ (2-氨基乙酰基) 氧基]-2-甲基丙基 (1.5g, 11.52mmol, 1.27当量) 和Et<sub>3</sub>N (1.84g, 18.18mmol, 2.00当量) 中。在室温下搅拌反应物1小时。在真空下浓缩所得混合物。粗物质使用快速柱色谱纯化, 得到3g (98%) 化合物1.5。

[0385] 合成化合物1.6. 向100mL圆底烧瓶中放入化合物1.5 (3g, 8.92mmol, 1.00当量)、乙酸 (60mL)、Fe (1.5g, 26.79mmol, 3.00当量)。在50℃油浴中搅拌反应物3小时。在真空下浓缩所得混合物。残余物经由快速柱色谱纯化, 得到呈黄色固体状的1.45g (53%) 化合物1.6。

[0386] 合成化合物1.7. 向50mL圆底烧瓶中放入化合物1.6 (1.4g, 4.57mmol, 1.00当量)、CDI (2.9g, 17.88mmol, 3.91当量)、Et<sub>3</sub>N (900mg, 8.89mmol, 1.95当量) 和DMF (20mL)。在100℃油浴中搅拌反应物4小时。在真空下浓缩所得混合物。粗物质经由快速柱色谱纯化, 得到呈白色固体状的672mg (44%) 化合物1.7。

[0387] 合成化合物1.8. 向100mL圆底烧瓶中放入化合物1.7 (672mg, 2.02mmol, 1.00当量)、二氯甲烷 (30mL) 和NBS (360mg, 2.02mmol, 1.00当量)。在室温下搅拌反应物2小时。在完成后, 在真空中移除溶剂, 且粗物质经由快速柱色谱纯化, 得到呈黄色固体状的658mg (79%) 化合物1.8。

[0388] 合成化合物1.9. 50mL 3颈圆底烧瓶以化合物1.8 (658mg, 1.60mmol, 1.00当量)、THF (10mL)、二苯基甲醇 (441mg, 2.39mmol, 1.50当量)、DIAD (458mg, 2.26mmol, 1.42当量) 和PPh<sub>3</sub> (633mg, 2.41mmol, 1.51当量) 进料。在室温下搅拌反应物过夜。在完成后, 在减压下移除溶剂, 且粗物质使用快速柱色谱纯化, 得到呈白色固体状的745mg (81%) 化合物1.9。

[0389] 合成化合物1.10. 50mL圆底烧瓶以2- (三丁基锡烷基) -1,3-噁唑 (693mg, 1.94mmol, 1.47当量)、化合物1.9 (745mg, 1.31mmol, 1.00当量)、甲苯 (10mL) 和Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (220mg, 0.19mmol, 0.15当量) 进料。在110℃油浴中搅拌反应物过夜。在反应完成后, 在真空中移除溶剂, 且粗物质使用快速柱色谱纯化, 得到呈白色固体状的420mg (57%) 化合物1.10。

[0390] 合成化合物1.11. 向50mL圆底烧瓶中放入化合物1.10 (420mg, 0.74mmol, 1.00当量) 和三氟乙酸 (10mL)、CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H (223mg, 1.49mmol, 2.00当量)。在室温下搅拌所得溶液2小时。反应物接着通过添加20mL碳酸氢钠水溶液淬灭且用3×20mL乙酸乙酯萃取。合并有机层, 且在真空中移除溶剂。粗物质使用快速柱色谱纯化, 得到呈白色固体状的120mg (47%)

化合物1.11。

[0391] 合成化合物1.12. 向50mL圆底烧瓶中放入化合物1.11(120mg, 0.35mmol, 1.00当量)、四氢呋喃(10mL)、TBDPSCl(138mg, 0.50mmol, 1.44当量)和咪唑(35mg, 0.51mmol, 1.47当量)。在室温下搅拌反应物2小时。在完成后, 在减压下移除溶剂, 且粗物质使用快速柱色谱纯化, 得到呈白色固体状的40mg(20%)化合物1.12。

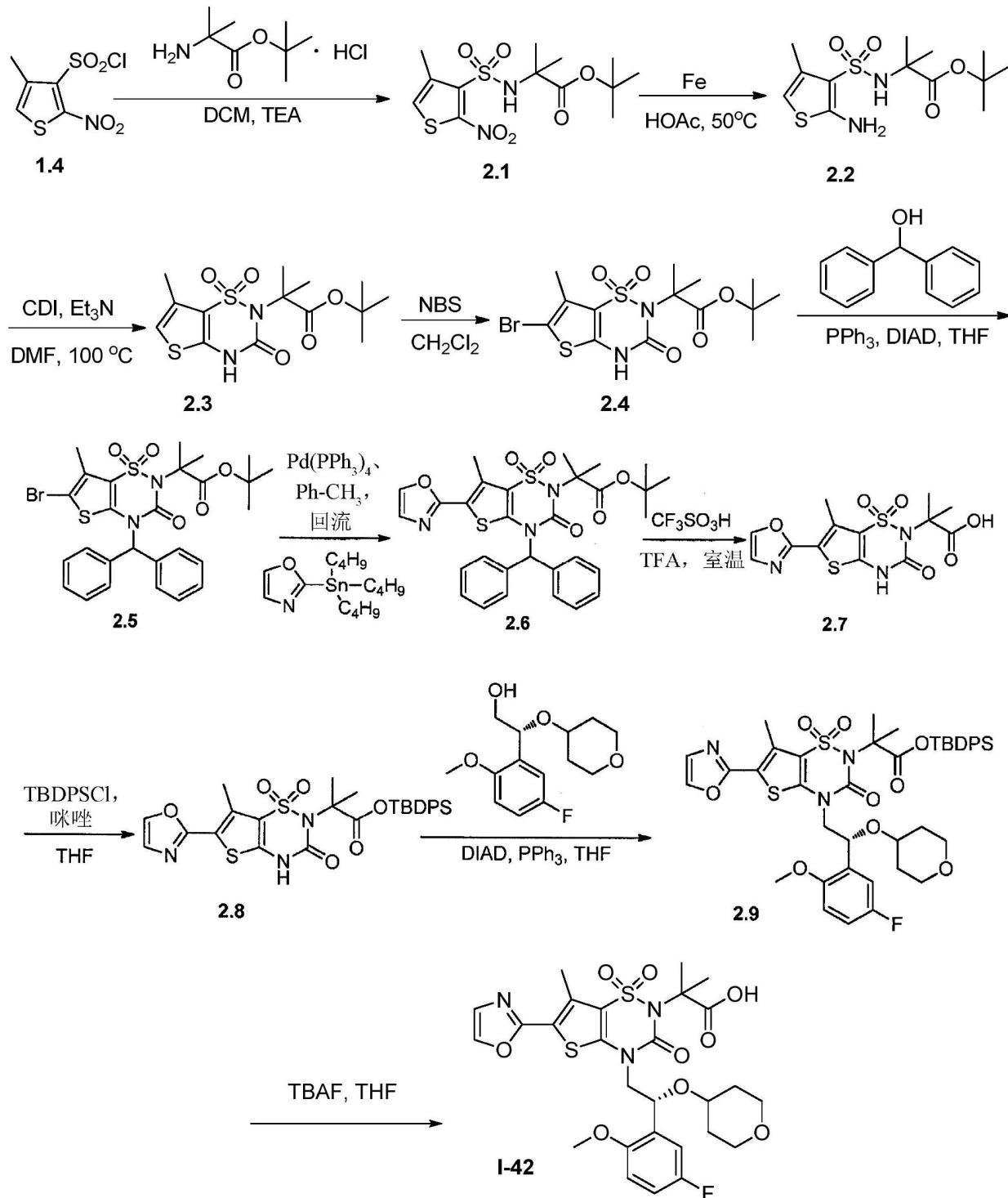
[0392] 合成化合物1.13. 8mL小瓶以化合物1.12(40mg, 0.07mmol, 1.00当量)、(2R)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-(噁烷-4-基氧基)乙-1-醇(28mg, 0.10mmol, 1.51当量)、THF(4mL)、PPh<sub>3</sub>(27mg, 0.10mmol, 1.50当量)和DIAD(20mg, 0.10mmol, 1.44当量)进料。在室温下搅拌反应物过夜。在减压下移除溶剂, 且粗物质使用快速柱色谱纯化, 得到呈白色固体状的15mg(26%)化合物1.13。

[0393] 合成化合物I-41. 向8mL小瓶中放入化合物1.12(15mg, 0.02mmol, 1.00当量)、TBAF(15mg, 0.06mmol, 3.20当量)和THF(2mL)。在环境温度下搅拌反应物过夜。在反应完成后, 在减压下移除溶剂, 且粗产物使用制备型HPLC纯化, 得到3mg(28%)呈白色固体状的2-(4-((R)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)乙基)-7-甲基-6-(噁唑-2-基)-1,1-二氧离子基-3-氧代-3,4,4a,7a-四氢-2H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]噻二嗪-2-基)乙酸, I-41。

[0394] LCMS (ES, m/z) : 596 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.43-1.48 (m, 2H), 1.66-1.68 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 3.32-3.41 (m, 2H), 3.42-3.46 (m, 1H), 3.66-3.74 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.03-4.20 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 5.32-5.30 (m, 1H), 6.92-7.03 (m, 2H), 7.21-7.28 (m, 1H), 7.98 (s, 1H)。

[0395] 实例2. 合成化合物(R)-2-(4-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)乙基)-7-甲基-6-(噁唑-2-基)-1,1-二氧离子基-3-氧代-3,4-二氢-2H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]噻二嗪-2-基)-2-甲基丙酸, I-42。

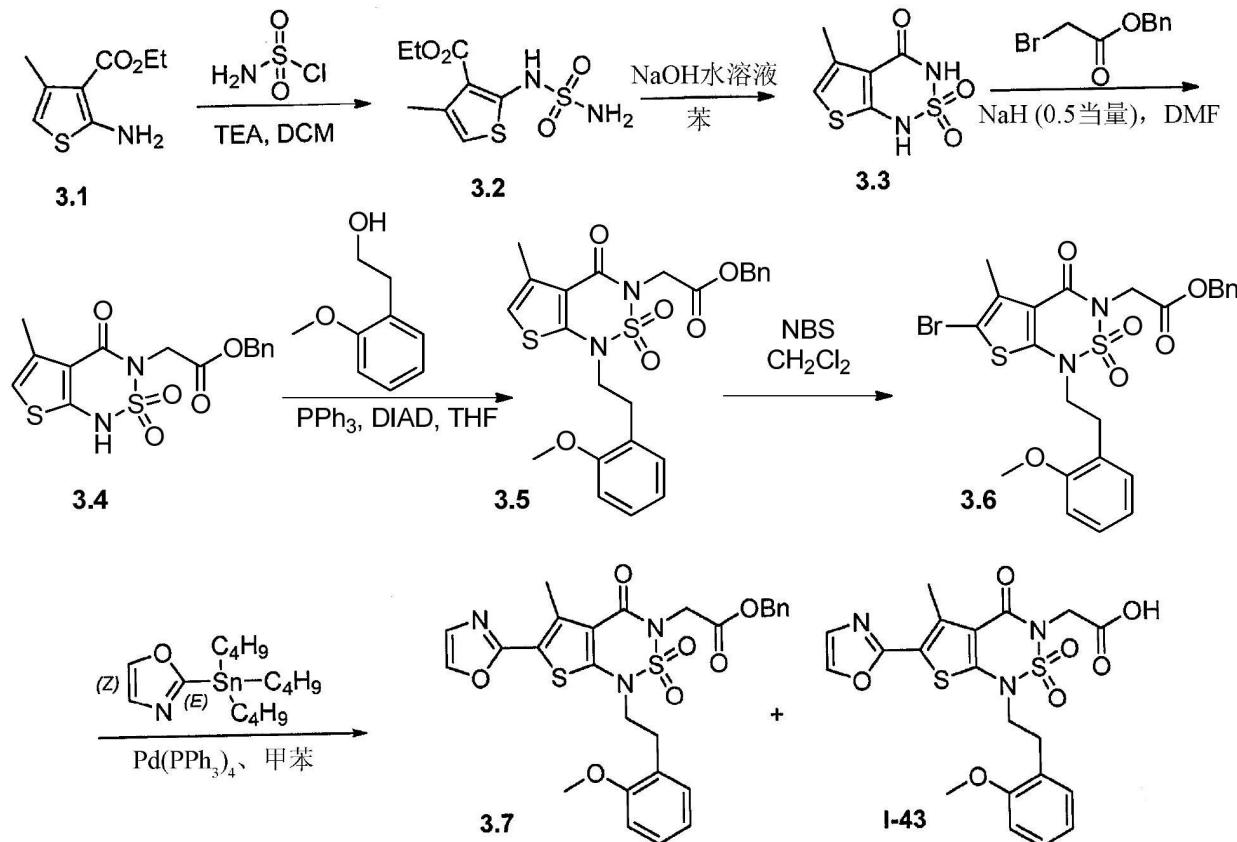
[0396]



[0397] 化合物I-42使用实例1中所述的程序经由多步顺序由化合物1.4制备。LCMS (ES, m/z) : 624 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.53–1.64 (m, 2H), 1.65–1.83 (m, 2H), 1.84–1.97 (m, 6H), 2.75 (s, 3H), 3.39–3.50 (m, 2H), 3.62–3.71 (m, 1H), 3.84–3.97 (m, 5H), 4.39–4.40 (m, 2H), 5.37 (m, 1H), 7.01–7.05 (m, 2H), 7.20–7.30 (m, 2H), 8.02 (s, 1H)

[0398] 实例3. 合成2-(1-(2-甲氧基苯乙基)-5-甲基-6-(噁唑-2-基)-2,2-二氧离子基-4-氧化-1H-噻吩并[2,3-c][1,2,6]噻二嗪-3(4H)-基)乙酸, I-43.

[0399]



[0400] 合成化合物3.2.100mL圆底烧瓶放入化合物3.1 (2g, 10.80mmol, 1.00当量) 于二氯甲烷 (50mL) 中的溶液。在0℃下经30分钟向所述溶液中逐滴添加氨基磺酰氯 (1.25g, 10.82mmol, 1.00当量)。起初在0℃下搅拌溶液30分钟, 且在0℃下在搅拌下经30分钟逐滴添加Et<sub>3</sub>N (1.1g, 10.87mmol, 1.00当量)。接着, 在室温下搅拌反应物16小时, 且在完成后, 通过添加30mL NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (30mL) 来淬灭。所得溶液用3×50mL二氯甲烷萃取。合并有机层, 用3×20mL水洗涤, 且经无水硫酸钠干燥。在减压下移除溶剂, 且粗物质使用快速柱色谱纯化, 得到呈黄色固体状的600mg (21%) 化合物3.2。

[0401] 合成化合物3.3.向25mL圆底烧瓶中放入化合物3.2 (50mg, 0.19mmol, 1.00当量) 于苯 (5mL) 中的溶液以及氢氧化钠水溶液 (1mL, 20%)。在室温下搅拌反应物16小时。在反应完成后, 添加10mL水, 且所得溶液用2×10mL乙酸乙酯萃取。合并水层, 且pH值使用HCl水溶液 (2mol/L) 调整到7。在减压下移除溶剂, 粗物质溶解于1mL甲醇中且使用制备型TLC纯化, 得到呈深绿色固体状的20mg (48%) 化合物3.3。

[0402] 合成化合物3.4.向50mL圆底烧瓶中放入化合物3.3(1.2g,5.50mmol,1.00当量)于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液。在0℃下添加氢化钠(110mg,0.50当量)。混合物在0℃下在搅拌下30分钟,接着2-溴乙酸苯甲酯(1.05g,4.58mmol,1.00当量)。在0℃下搅拌反应物30分钟,且接着通过添加20mL NH<sub>4</sub>Cl水溶液(20mL)来淬灭。所得溶液用3×20mL乙酸乙酯萃取,且合并有机层且经无水硫酸钠干燥。在真空中移除溶剂,且粗物质使用快速柱色谱和制备型HPLC纯化,得到呈灰白色固体状的100mg(5%)化合物3.4。

[0403] 合成化合物3.5. 在氮气下8mL小瓶以化合物3.4 (60mg, 0.16mmol, 1.00当量) 于THF (1mL) 中的溶液、2-(2-甲氧基苯基)乙-1-醇 (25mg, 0.16mmol, 1.20当量)、PPh<sub>3</sub> (43mg,

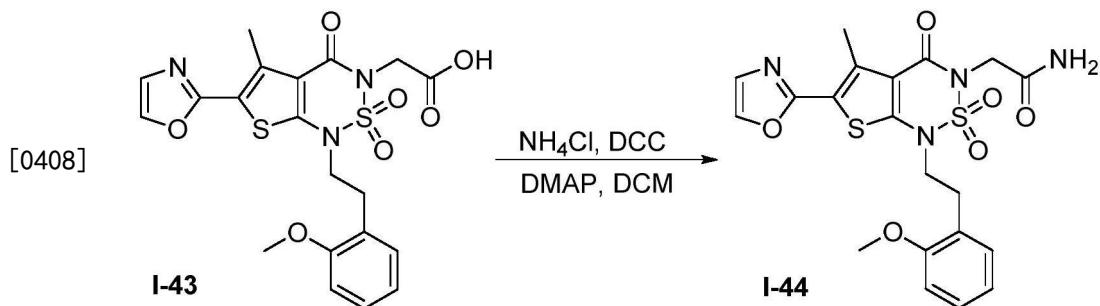
0.16mmol, 1.50当量) 和 DIAD (33mg, 0.16mmol, 1.50当量) 进料。在室温下搅拌所得溶液16小时。在反应完成后, 将混合物直接加载到快速柱上, 得到呈灰白色固体状的70mg (85%) 化合物3.5。

[0404] 合成化合物3.6.向8mL小瓶中放入化合物3.5于二氯甲烷(3mL)中的溶液和NBS(23mg,0.13mmol,1.00当量)。在室温下搅拌反应物2小时且通过添加2mL水/冰来淬灭。所得溶液用3×10mL乙酸乙酯萃取,且合并有机层且经无水硫酸钠干燥。在过滤后,在减压下移除溶剂,且所得粗物质通过制备型TLC纯化,得到呈灰白色固体状的70mg(93%)化合物3.7。

[0405] 合成化合物I-43.保持在氮气下的8mL小瓶以化合物3.7 (70mg, 0.12mmol, 1.00当量) 于甲苯 (1mL) 中的溶液、2-(三丁基锡烷基)-1,3-噁唑 (78mg, 0.22mmol, 1.80当量) 和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (28mg, 0.02mmol, 0.20当量) 进料。在110℃油浴中搅拌反应物16小时。在反应完成后,过滤固体,且所得残余物通过制备型TLC和制备型HPLC纯化,得到呈灰白色固体状的40mg (58%) 化合物3.7和呈白色固体状的7.5mg (13%) 2-(1-(2-甲氧基苯乙基)-5-甲基-6-(噁唑-2-基)-2,2-二氧离子基-4-氧代-1H-噻吩并[2,3-c][1,2,6]噻二嗪-3(4H)-基)乙酸, I-43。

[0406] LCMS (ES, m/z) : 478 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 88.20 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.19~7.14 (m, 1H), 7.07 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.81~6.76 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.08~4.04 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.95~2.90 (m, 2H), 2.65 (s, 3H)。

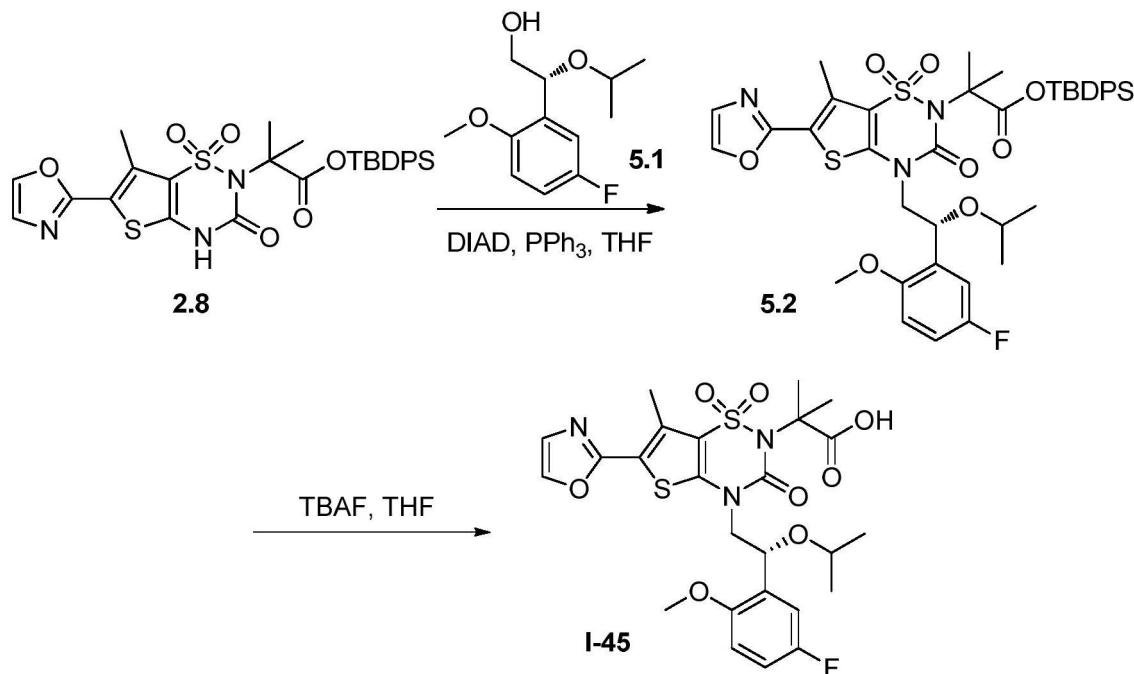
[0407] 实例4. 合成2- (1- (2-甲氧基苯乙基)-5-甲基-6- (噁唑-2-基)-2,2-二氧离子基-4-氧化代-1H-噻吩并[2,3-c] [1,2,6]噻二嗪-3 (4H)-基)乙酰胺, I-44.



[0409] 在氮气下8mL圆底烧瓶以化合物I-43 (25mg, 0.05mmol, 1.00当量) 于二氯甲烷 (2mL) 中的溶液、NH<sub>4</sub>Cl (3mg, 0.06mmol, 2.00当量)、4-二甲氨基吡啶 (7mg, 0.06mmol, 2.00当量) 和DCC (11mg, 0.05mmol, 2.00当量) 进料。在50℃油浴中搅拌反应物16小时, 且接着通过添加3mL水/冰来淬灭。所得溶液用3×5mL二氯甲烷萃取, 合并有机层且经无水硫酸钠干燥。在减压下移除溶剂, 且粗物质通过制备型TLC和制备型HPLC纯化, 得到呈白色固体状的3.6mg (14%) 化合物I-44。LCMS (ES, m/z) : 477 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.25 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.26~7.21 (m, 2H), 7.15 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.02~6.96 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.11~4.06 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.02~2.92 (m, 2H), 2.70 (s, 3H)。

[0410] 实例5. 合成 (R)-2-(4-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-异丙氧基-乙基)-7-甲基-6-(噁唑-2-基)-1,1-二氧离子基-3-氧化-3,4-二氢-2H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]噻二嗪-2-基)-2-甲基丙酸, I-45.

[0411]

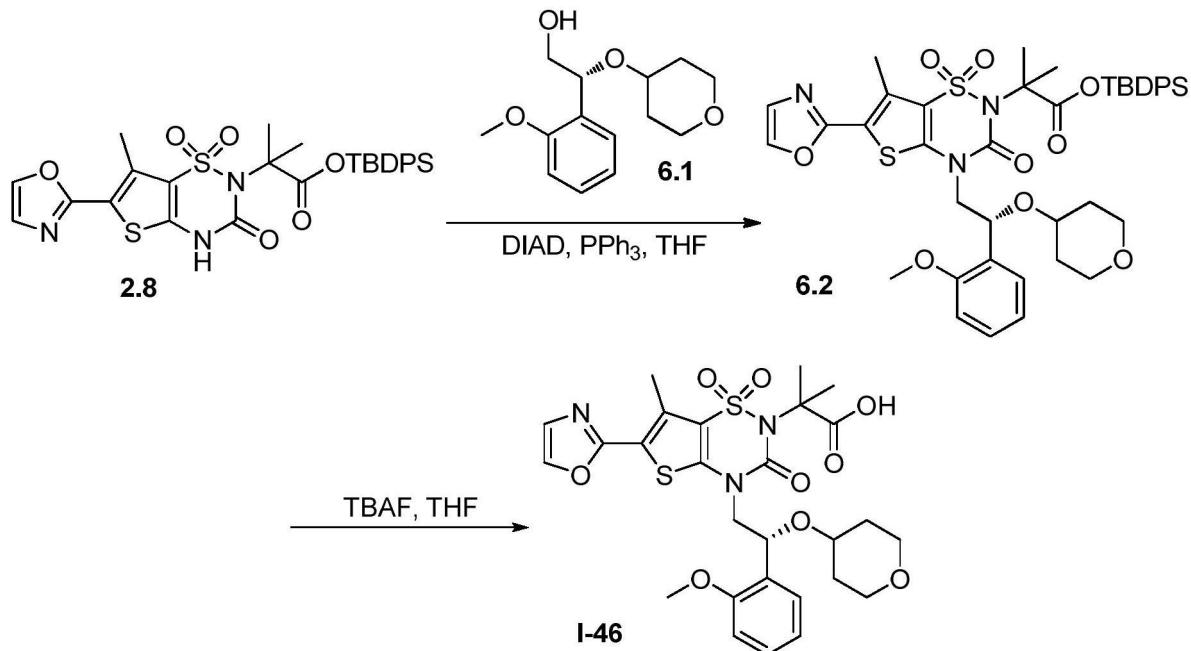


[0412] 合成化合物5.2. 保持在氮气下的100mL 3颈圆底烧瓶以化合物2.8 (1.5g, 2.46mmol, 1.00当量)、DIAD (0.74mg, 3.66mmol, 1.5当量)、THF (20mL)、(2R)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-(丙-2-基氧基)乙-1-醇、化合物5.1 (830mg, 3.64mmol, 1.48当量) 和PPh<sub>3</sub> (960mg, 3.66mmol, 1.49当量) 进料。在室温下搅拌反应物过夜。在反应完成后, 在真空中移除溶剂, 且粗物质使用快速柱色谱纯化, 得到呈白色固体状的1.3g化合物5.2。

[0413] 合成化合物I-45. 化合物I-45使用实例1中所述的方案由化合物5.1制备; LCMS (ES, m/z) : 582 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO) : δ 1.13-1.15 (dd, 3H), 81.23-1.26 (dd, 3H), 81.80-1.85 (d, 6H), 82.72 (s, 3H), 83.53-3.61 (m, 1H), 83.83 (s, 3H), 84.28-4.30 (m, 2H), 85.11-5.14 (t, 1H), 87.02-7.07 (m, 1H), 87.11-7.25 (m, 2H), 87.40 (s, 1H), 88.23 (s, 1H), 813.25 (s, 1H)。

[0414] 实例6. 合成化合物(R)-2-(4-(2-(2-甲氧基苯基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)乙基)-7-甲基-6-(噁唑-2-基)-1,1-二氧离子基-3-氧代-3,4-二氢-2H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]噻二嗪-2-基)-2-甲基丙酸, I-46.

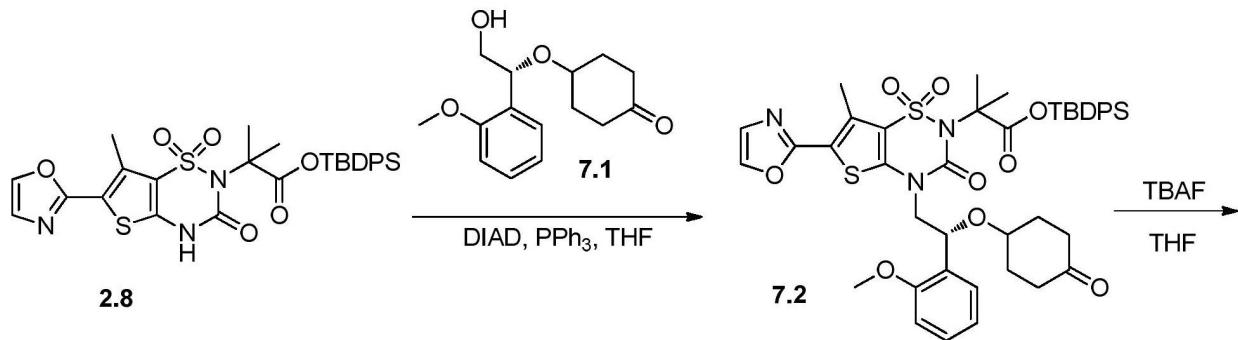
[0415]



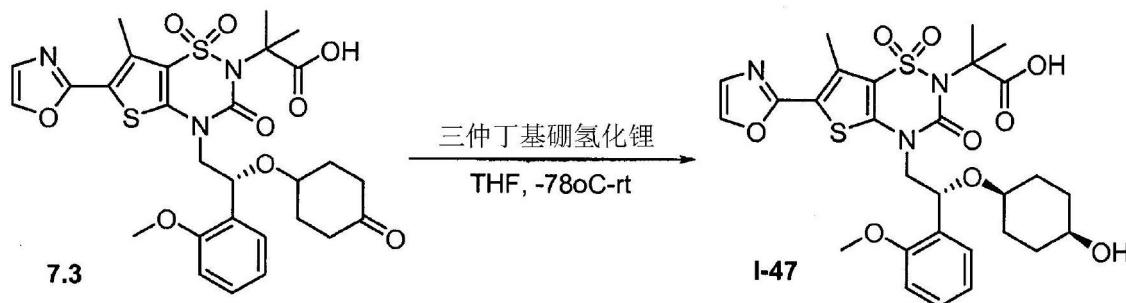
[0416] 化合物I-46使用实例1中所述的程序由化合物2.8和6.1制备;LCMS (ES,  $m/z$ ) : 606  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.41–1.42 (d, 1H), 1.53–1.55 (m, 1H), 1.65–1.15 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 3.33–3.44 (m, 2H), 3.58–3.63 (m, 1H), 3.82–3.88 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.92–3.98 (m, 1H), 3.38–4.43 (m, 2H), 5.41–5.44 (m, 1H), 7.00–7.03 (t, 2H), 7.31–7.35 (m, 2H), 7.48–7.50 (d, 1H), 7.98 (s, 1H)。

[0417] 实例7.合成2-((R)-2-((1s,4S)-4-羟基环己基)氧基)-2-(2-甲氧基苯基)乙基)-7-甲基-6-(噁唑-2-基)-1,1-二氧离子基-3-氧代-3,4-二氢-2H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]噻二嗪-2-基)-2-甲基丙酸, I-47.

[0418]



[0419]



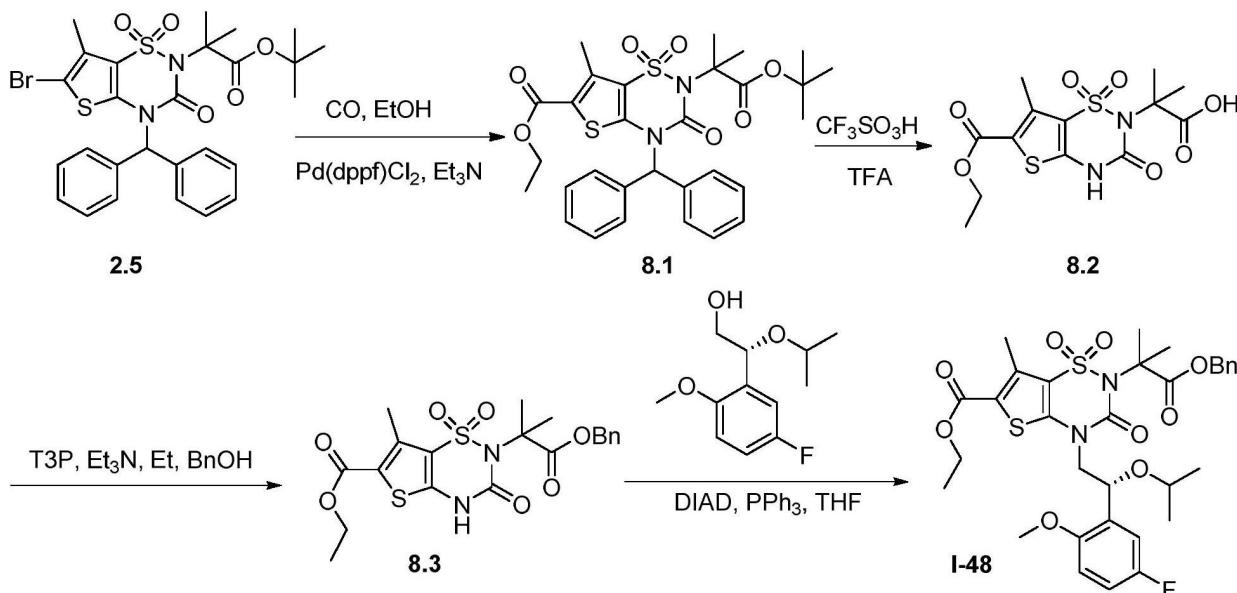
[0420] 合成化合物7.2. 化合物7.2使用实例1中所述的程序由化合物2.8和7.1制备。

[0421] 合成化合物7.3. 化合物7.3使用实例1中所述的程序由化合物7.2制备。

[0422] 合成化合物I-47. 向50mL 3颈圆底烧瓶中放入作为于THF (10mL) 中的溶液的化合物7.3 (55mg, 0.09mmol, 1.00当量)。将溶液冷却到-78°C, 且逐滴添加三仲丁基硼氢化锂 (L-selectride, 0.26mL, 3.00当量, 1M)。在-78°C下搅拌所得溶液1小时。反应物接着通过添加10mL NH4Cl (水溶液) 来淬灭。所得溶液用2×10mL乙酸乙酯萃取, 且合并有机层, 且在减压下移除溶剂。粗物质使用制备型HPLC纯化, 得到呈白色固体状的20mg (36%) 化合物I-47。LCMS (ES, m/z) : 620 [M+H]<sup>+</sup>; 642 [M+Na]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD3OD) : δ 1.26–1.70 (m, 8H) , 1.84–1.90 (d, 6H) , 82.67 (s, 3H) , 83.43 (m, 1H) , 83.50 (m, 1H) , 83.84 (s, 3H) , 84.27–4.42 (m, 2H) , 85.28–5.30 (m, 1H) , 86.94–6.97 (m, 2H) , 87.24–7.29 (m, 2H) , 87.44–7.52 (m, 1H) , 87.93 (s, 1H)。

[0423] 实例8. 合成 (R)-2-(1-(苯甲氧基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)-4-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-异丙氧基乙基)-7-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-噻吩并[2,3-e][1,2,4]噻二嗪-6-甲酸乙酯1,1-二氧化物, I-48。

[0424]



[0425] 合成化合物8.1经吹扫且维持在CO毯下的100mL压力槽反应器 (10个大气压) 以化合物2.5 (2g, 3.30mmol, 1.00当量)、乙醇 (40mL)、Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> (120mg, 0.16mmol, 0.05当量) 和三乙胺 (670mg, 6.62mmol, 2.00当量) 进料。在120°C油浴中搅拌反应物过夜。在反应完成

后,在减压下移除溶剂,且粗物质使用快速柱色谱纯化,得到呈白色固体状的1.6g(81%)化合物8.1。

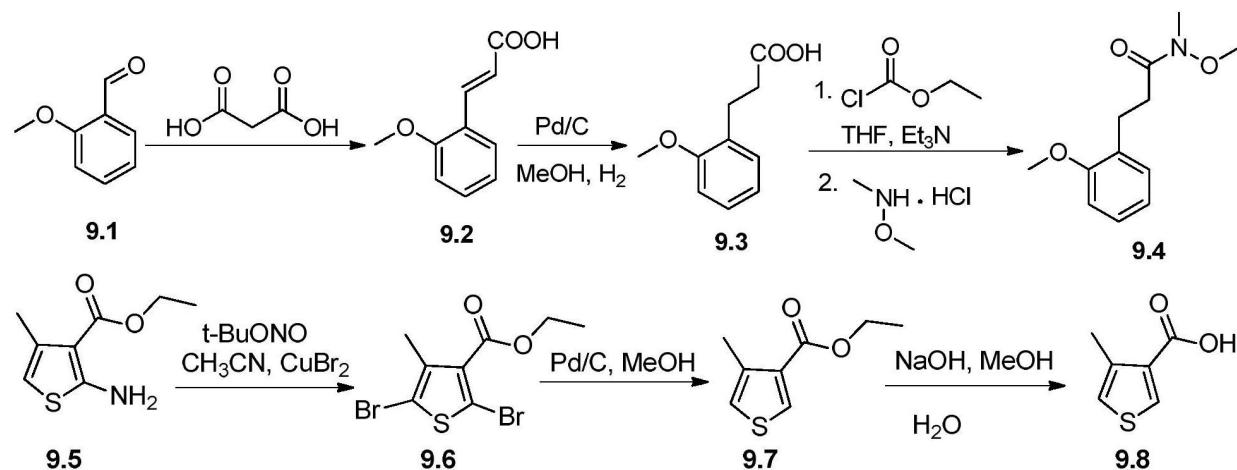
[0426] 合成化合物8.2.向50mL圆底烧瓶中放入化合物8.1(1.6g,2.67mmol,1.00当量)、CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H(800mg,5.34mmol,2.00当量)、三氟乙酸(10mL)。在室温下搅拌反应物3小时,且接着通过添加20mL碳酸氢钠来淬灭。所得溶液用2×20mL乙酸乙酯萃取,合并有机层且在真空下浓缩。粗物质使用快速柱色谱纯化,得到呈黄色固体状的1g(99%)化合物8.2。

[0427] 合成化合物8.3.100mL 3颈圆底烧瓶以含化合物8.2(1g,2.66mmol,1.00当量)的乙酸乙酯(50mL)、Et<sub>3</sub>N(530mg,5.24mmol,1.97当量)、BnOH(0.34g)和T3P(2g)进料。在室温下搅拌反应物过夜。在完成后,在减压下移除溶剂,且粗物质使用快速柱色谱纯化,得到呈白色固体状的0.8g(65%)化合物8.3。

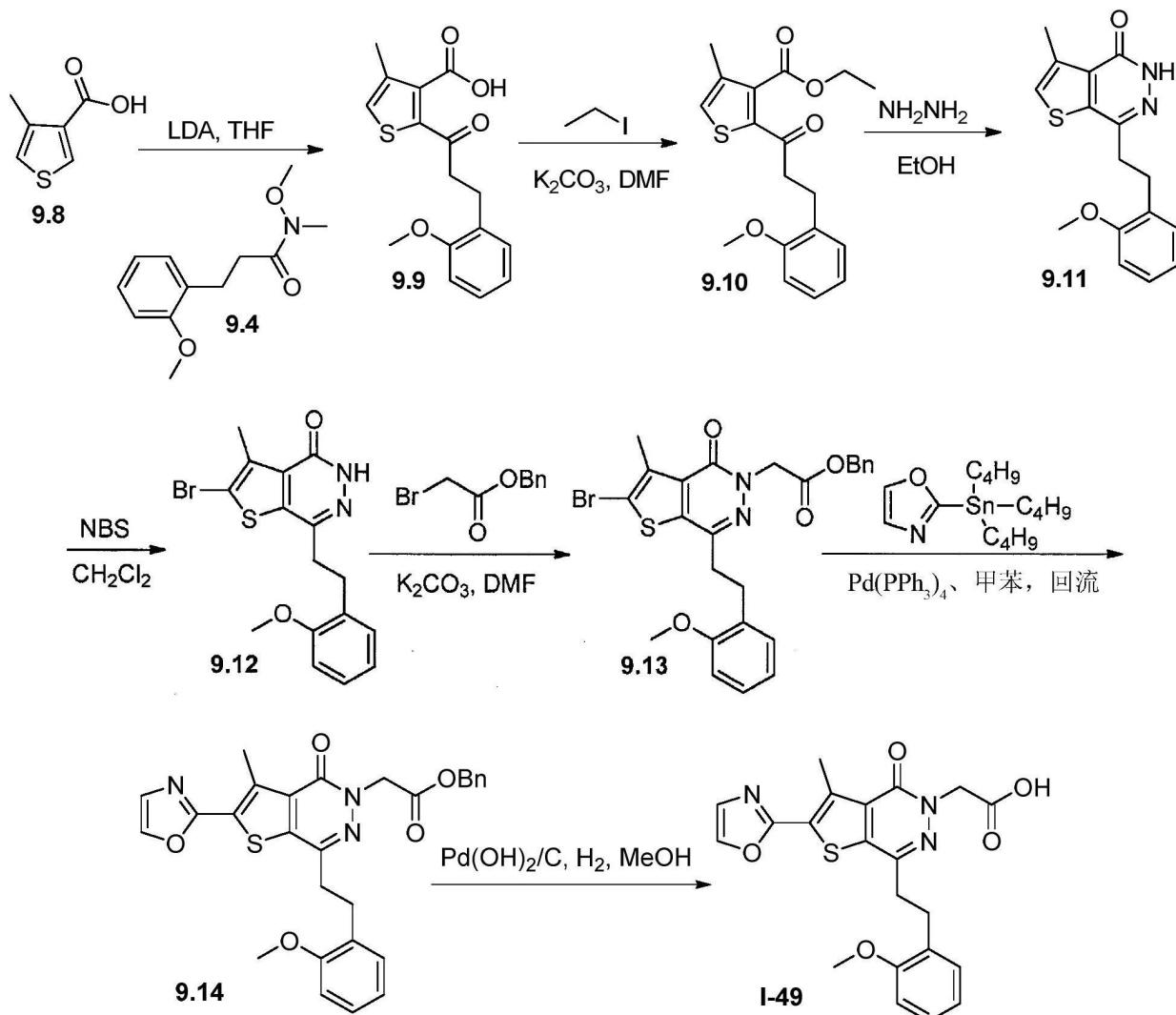
[0428] 合成化合物I-48.化合物I-48使用实例1中所述的程序由化合物8.3制备。LCMS (ES, m/z) : 677 [M+H]<sup>+</sup>; 699 [M+Na]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.90 (d, 3H), 1.01 (d, 3H), δ 1.41 (t, 3H), δ 1.93-2.01 (dd, 6H), δ 2.71 (s, 3H), δ 3.38-3.47 (m, 1H), δ 3.80 (s, 3H), δ 3.85-3.93 (m, 2H), δ 4.30-4.41 (m, 2H), δ 5.09-5.13 (m, 1H), δ 5.16 (s, 2H), δ 6.72-6.77 (m, 1H), δ 6.90-6.97 (m, 1H), δ 7.24-7.31 (m, 6H)。

[0429] 实例9.合成化合物2-(7-(2-甲氧基苯乙基)-3-甲基-2-(噁唑-2-基)-4-氧代噻吩并[2,3-d]哒嗪-5(4H)-基)乙酸, I-49.

[0430]



[0431]



[0432] 合成化合物9.2.500mL 3颈圆底烧瓶以化合物9.1 (20g, 146.90mmol, 1.00当量) 于吡啶 (250mL) 中的溶液、丙二酸 (18.3g, 175.86mmol, 1.20当量) 和哌啶 (2.5g, 29.36mmol, 0.20当量) 进料。在85℃下搅拌反应物过夜。在完成后, 在真空中浓缩溶剂, 且溶液的pH值使用HCl调整到3.0。所得固体通过过滤收集, 得到呈白色固体状的25.6g (98%) 化合物9.2。

[0433] 合成化合物9.3.向2L 3颈圆底烧瓶中放入化合物9.2 (25.6g, 143.67mmol, 1.00当量) 于甲醇 (1L) 中的溶液和Pd/C (8g)。引入氢气, 且在室温下搅拌反应物过夜。滤除固体, 且在减压下移除溶剂, 得到呈白色固体状的25.7g (99%) 化合物9.3。

[0434] 合成化合物9.4.向100mL圆底烧瓶中放入化合物9.3 (1.0g, 5.55mmol, 1.00当量) 、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25mL) 、氯(乙氧基)-甲酮 (600mg, 5.53mmol, 1.00当量) 和Et<sub>3</sub>N (1.68g, 16.60mmol, 3.00当量) 。在0℃下搅拌反应物1小时, 接着添加甲基(甲氧基)胺盐酸盐 (540mg, 5.54mmol, 1.00当量) 。在室温下再搅拌溶液1小时, 且反应物接着通过添加10mL水来淬灭。所得溶液用3×20mL乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 且用3×10mL水洗涤。在真空中移除溶剂, 得到呈白色固体状的1.0g (81%) 化合物9.4。

[0435] 合成化合物9.6.500mL 3颈圆底烧瓶以亚硝酸叔丁酯 (21.6g, 209.47mmol, 1.30当量) 、二溴铜 (39.2g, 175.51mmol, 1.10当量) 和乙腈 (210mL) 进料。经5小时的时间逐滴添加

化合物9.5 (30g, 161.95mmol, 1.00当量) 于MeCN (90mL) 中的溶液。在室温下搅拌反应物1小时, 且接着经由快速柱色谱直接纯化, 得到呈灰白色固体状的11g (21%) 化合物9.6。

[0436] 合成化合物9.7. 向500mL圆底烧瓶中放入化合物9.6 (18g, 54.87mmol, 1.00当量) 、甲醇 (200mL) 和Pd/C (1g)。引入氢气, 且在室温下搅拌反应物20小时。过滤固体, 且在减压下移除溶剂, 得到呈灰白色固体状的9g (96%) 化合物9.7。

[0437] 合成化合物9.8. 250mL圆底烧瓶以化合物9.7 (11.0g, 64.6mmol, 1.00当量) 、甲醇 (60mL) 、水 (30mL) 、氢氧化钠 (6.0g, 150.01mmol, 2.32当量) 进料。在室温下搅拌所得溶液2小时。接着在减压下浓缩混合物, 且溶液的pH值用HCl调整到3。所得固体通过过滤收集, 得到呈白色固体状的8.0g (87%) 化合物9.8。

[0438] 合成化合物9.9. 在氮气下250mL 3颈圆底以双(丙-2-基)胺 (7.0g, 69.18mmol, 2.02当量) 和四氢呋喃 (100mL) 进料。在-30℃下在搅拌的同时向所述溶液中逐滴添加n-BuLi (33.2mL)。接着温热溶液, 且在-10℃下搅拌0.5小时。接着在-78℃下在搅拌的同时缓慢添加含化合物9.8 (4.88g, 34.32mmol, 1.00当量) 的THF (25mL), 接着添加HMPA (1.23g, 6.86mmol, 0.20当量) 于THF (5mL) 中的溶液。在-78℃下搅拌反应物1小时。在-78℃下在搅拌下向此混合物中逐滴添加化合物9.4 (9.2g, 41.21mmol, 1.20当量) 于THF (25mL) 中的溶液。在室温下搅拌反应物45分钟, 且接着通过添加150mL水来淬灭。所得溶液用3×100mL乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 且在减压下移除溶剂。粗物质使用快速柱色谱纯化, 得到呈黄色油状物的10g (96%) 化合物9.9。

[0439] 合成化合物9.10. 向100mL圆底烧瓶中放入化合物9.9 (5.6g, 18.40mmol, 1.00当量) 、碘乙烷 (3.5g, 22.44mmol, 1.20当量) 、N,N-二甲基甲酰胺 (30mL) 和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.1g, 36.63mmol, 2.00当量)。在50℃下搅拌反应物3小时, 且接着通过添加10mL水来淬灭。所得溶液用3×20mL乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 且在真空中移除溶剂, 得到呈灰白色固体状的5.2g (85%) 化合物9.10。

[0440] 合成化合物9.11. 500mL圆底烧瓶进料化合物9.10 (2.5g, 7.52mmol, 1.00当量) 、乙醇 (250mL) 和肼 (5.76g, 179.75mmol, 23.9当量)。在室温下搅拌反应物30小时。在反应完成后, 在减压下移除溶剂, 且粗物质通过再结晶纯化, 得到呈灰白色固体状的2.2g (97%) 化合物9.11。

[0441] 合成化合物9.12. 向25mL圆底烧瓶中放入化合物9.11 (1.0g, 3.33mmol, 1.00当量) 、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10mL) 和NBS (593mg, 3.33mmol, 1.00当量)。在室温下搅拌所得溶液10小时, 且接着在真空下浓缩。粗产物通过再结晶纯化, 得到呈白色固体状的1.0g (79%) 化合物9.12。

[0442] 合成化合物9.13. 25mL圆底烧瓶以化合物9.12 (1g, 2.64mmol, 1.00当量) 、N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 、2-溴乙酸苯甲酯 (1.2g, 5.24mmol, 2.00当量) 和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (548mg, 3.94mmol, 1.50当量) 进料。在室温下搅拌反应物2小时, 且接着通过添加5mL水来淬灭。所得溶液用3×10mL乙酸乙酯萃取, 合并有机层且在真空下浓缩。粗物质通过结晶纯化, 得到呈淡黄色固体状的1.3g (93%) 化合物9.13。

[0443] 合成化合物9.14. 向经吹扫且用氮气惰性气氛维持的25mL圆底烧瓶中放入化合物9.13 (1.5g, 2.84mmol, 1.00当量) 、2-(三丁基锡烷基)-1,3-噁唑 (1.53g, 4.27mmol, 1.50当量) 、甲苯 (10mL) 和四(三苯膦)钯 (0.658g, 569.42mmol, 0.20当量)。在110℃下搅拌反应物10小时, 且接着在真空下浓缩。粗物质使用快速柱色谱纯化, 得到呈淡黄色固体状的270mg

(18%) 苯甲基化合物9.13。

[0444] 合成化合物I-49。向50mL圆底烧瓶中放入化合物9 (100mg, 0.19mmol, 1.00当量)、甲醇 (20mL) 和Pd (OH)<sub>2</sub>/C (20mg)。在室温下在氢气气氛下搅拌反应物过夜。滤除固体,且在真空中移除溶剂,得到呈白色固体状的36mg (44%) 2-(7-(2-甲氧基苯乙基)-3-甲基-2-(噁唑-2-基)-4-氧代噻吩并[2,3-d]哒嗪-5(4H)-基)乙酸, I-49。LCMS (ES, m/z) : 426 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 2.62 (s, 3H), 83.10-3.21 (m, 4H), 83.87 (s, 3H), 84.86 (s, 2H), 87.04-7.07 (m, 1H), 87.25 (s, 1H), 87.46 (s, 1H), 87.83-7.93 (m, 3H)。

[0445] 实例10

[0446] 体外乙酰基-CoA羧化酶 (ACC) 抑制分析

[0447] 可以用于测定本发明化合物对ACC1或ACC2的抑制性作用的体外ACC抑制分析的示范性程序如下。使用来自普洛麦格 (Promega) 的ADP-Glo<sup>TM</sup>激酶分析试剂盒。ADP-Glo<sup>TM</sup>激酶分析是一种通过定量在酶反应期间产生的ADP的量来测量酶活性的发光ADP检测分析。分析在两个步骤中执行;首先,在酶反应之后,添加等体积的ADP-Glo<sup>TM</sup>试剂以终止反应且耗尽剩余ATP。其次,添加激酶检测试剂,以将ADP同时转化成ATP且允许使用荧光素酶/荧光素反应测量新合成的ATP。发光可通过使用ATP到ADP转化曲线而与ADP浓度相关。详细程序如下。向384孔稀释板中添加50μL所测试的化合物 (600μM于DMSO中)。化合物依次1:3稀释在DMSO中以实现每行11孔。0.5μL ACC2工作溶液添加到384孔白色Optiplate分析板中。将来自步骤2的每列中的0.5μL经稀释化合物溶液添加到分析板中,每行含有2份重复。对于最后2行,在一行中添加0.5μL阴性对照 (DMSO),且在另一行中添加0.5μL阳性对照 (化合物I-97)。在室温下孵育板15分钟。向每孔中添加5μL底物工作溶液以启动反应。最终ACC2反应浓度由以下各者组成:5nM ACC2、20μM ATP、20μM乙酰基-CoA、12mM NaHCO<sub>3</sub>、0.01% Brij35、2mM DTT、5%DMSO, 测试化合物浓度:30μM、10μM、3.33μM、1.11μM、0.37μM、0.123μM、0.0411μM、0.0137μM、0.00457μM、0.00152μM和0.00051μM。在室温下孵育板60分钟。添加10μL ADP glo试剂。在室温下孵育板40分钟。添加20μL激酶检测试剂。在室温下孵育板40分钟,接着在珀金埃尔默 (Perkin Elmer) EnVision 2104读板仪上读取呈相对光单位 (RLU) 形式的发光。

[0448] 将每个浓度以及阳性和阴性对照的数据平均化,且计算标准偏差。抑制百分比利用下式计算:100 × (平均阴性对照-化合物) / (平均阴性对照-平均阳性对照)。每个化合物的IC<sub>50</sub>通过将数据与以下非线性回归方程拟合来计算:Y = 底部 + (顶部-底部) / (1 + 10<sup>-(Log IC<sub>50</sub>-X) \* 希尔斜率 (HillSlope)</sup>), 其中X为化合物浓度的对数,且Y为抑制百分比。

[0449] 在一些实施例中,化合物的IC<sub>50</sub>为5-20μM。在一些实施例中,化合物的IC<sub>50</sub>≤5μM。在一些实施例中,化合物的IC<sub>50</sub>≤1μM。在一些实施例中,化合物的IC<sub>50</sub>≤0.1μM。在一些实施例中,化合物的IC<sub>50</sub>≤0.01μM。在一些实施例中,化合物的IC<sub>50</sub>≤0.001μM。

[0450] 体外ACC2抑制分析的结果列举在表2中。化合物编号对应于化合物表1中的化合物编号。活性表示为“AAA”的化合物提供IC<sub>50</sub>≤0.1μM;活性表示为“AA”的化合物提供IC<sub>50</sub>≤1μM;活性表示为“A”的化合物提供IC<sub>50</sub>≤5μM;活性表示为“B”的化合物提供5-20μM的IC<sub>50</sub>;活性表示为“C”的化合物提供20-50μM的IC<sub>50</sub>;且活性表示为“D”的化合物提供IC<sub>50</sub>≥50μM

[0451] 表2. 体外ACC2抑制分析的结果

[0452]

化合物编号	ACC2IC <sub>50</sub>
-------	----------------------

I-41	AAA
I-42	A
I-43	B
I-44	B
I-45	B
I-46	B
I-47	B
I-48	B
I-49	D

[0453] 实例11

[0454] 热偏移分析

[0455] 本发明的化合物使用与由维达迪 (Vedadi) 等人“鉴别促进蛋白质稳定、蛋白质结晶和结构测定的配体的化学筛选方法 (Chemical screening methods to identify ligands that promote protein stability, protein crystallization, and structure determination)”. 美国国家科学院院刊 (PNAS) (2006) 第103卷, 43, 15835–15840 (其全部内容以引用的方式并入本文中) 描述的那些方法实质上类似的方法在热偏移分析中加以评估。

[0456] 热偏移分析测试本发明化合物有效结合且引发蛋白质上构象变化得到其异位抑制机制的能力。

[0457] 实例12

[0458]  $[^{14}\text{C}]$ 乙酸酯结合分析

[0459] 本发明的化合物在  $[^{14}\text{C}]$ 乙酸酯结合分析中加以评估。测量同位素标记的乙酸酯结合到脂肪酸中的分析的示范性程序如下。将 HepG2 细胞维持在含有补充有 2mM 1-谷氨酰胺、青霉素 G (100 单位/ml)、链霉素 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  与 10% FBS 的 DMEM 的 T-75 烧瓶中, 且在含湿气孵育箱中在 5% CO<sub>2</sub> 下在 37°C 下孵育。每 2-3 天喂养细胞。在第 1 天, 细胞以  $1.2 \times 10^5$  个细胞/毫升/孔的密度用生长培养基接种于 24 孔板中。在第 3 天, 用含有 10% FBS 的新鲜培养基替换培养基。在第 4 天, 用含有测试化合物 (在 DMSO 中; 最终 [DMSO] 为 0.5%) 的 0.5mL 新鲜培养基替换培养基, 且在 37°C 下孵育细胞 1 小时。向板的一个复本中添加 4  $\mu\text{l}$   $[2-^{14}\text{C}]$  乙酸酯 (56mCi/mmol; 1mCi/ml; 珀金埃尔默), 且在 37°C、5% CO<sub>2</sub> 下孵育细胞 5 小时。向板的第二复本中添加 4  $\mu\text{l}$  冷乙酸酯, 且在 37°C、5% CO<sub>2</sub> 下孵育细胞 5 小时。此板用于蛋白质浓度测量。将培养基移出且置放于 15ml 离心机试管 (碧迪公司 (BD), Falcon/352096) 中。细胞用 1ml PBS 冲洗, 接着抽吸, 且重复冲洗和抽吸步骤。向每个孔中添加 0.5ml 0.1N NaOH, 且在室温下静置以溶解细胞单层。剩余细胞悬浮液与培养基一起汇集。对于蛋白质测定板, 移出一个等分试样以用于蛋白质测定 (25  $\mu\text{l}$ )。向含有培养基和细胞悬浮液的试管中添加 1.0ml EtOH 和 0.17ml 50% KOH。在 90°C 下孵育细胞 1 小时, 接着冷却到室温。每个试管添加 5ml 石油醚, 剧烈振荡, 在 1000rpm 下离心 5 分钟, 且将 500  $\mu\text{L}$  石油醚层转移到试管中以用于 Microbeta 读数, 接着向每个试管中添加 2ml Aquasol-2, 振荡试管, 且用 Microbeta 液体闪烁计数器 (珀金埃尔默) 计数。

[0460] 丢弃剩余石油醚层, 且保留脂肪酸萃取物的水相。水相用 1ml 浓 HCl 酸化, 检查一或

两个萃取物的pH以确保pH低于1。每个试管添加5ml石油醚,剧烈振荡,在1000rpm下离心5分钟,且将4ml石油醚层转移到新玻璃管(10×18mm)中。每个试管添加5ml石油醚,剧烈振荡,在1000rpm下离心5分钟,且将5ml石油醚层转移到玻璃管中,且再次重复萃取。汇集石油醚萃取物,且蒸发到干燥过夜。在第5天,将来自石油醚部分的残余物再悬浮在作为载剂的含有200μg亚油酸的120μL氯仿-己烷(1:1)中。将5μL此物质点样到硅胶板上,且使用庚烷-乙醚-乙酸(90:30:1)作为洗脱剂使板显色。脂肪酸条带用碘蒸气观测,且将对应条带切出到闪烁小瓶中。向每个小瓶中添加2ml Aquasol-2,且振荡小瓶,且在闪烁计数器上计数。

[0461] [<sup>14</sup>C]乙酸酯结合分析说明了本发明化合物抑制同位素标记的乙酸酯结合到脂肪酸中的能力。在一些实施例中,抑制在小于100nM的IC<sub>50</sub>下出现。

[0462] 实例13

[0463] 抗真菌活性分析

[0464] 在抗真菌活性分析中评估本发明的化合物。测量各种假丝酵母属对抗真菌化合物的易感性的分析的示范性程序如下。将待测试的化合物(包括氟康唑(fluconazole)和两性霉素B(amphotericin B))溶解于DMSO中,获得浓度为1mg/mL的溶液。这些储备溶液使用0.22μm尼龙针筒过滤器无菌过滤,接着稀释在无菌水中以获得128μg/mL的最终浓度。

[0465] 所有种属均通过直接接种到新鲜制备的沙保罗氏右旋糖琼脂(Sabouraud Dextrose agar,碧迪公司,Difco)上而从冷冻储备液生长,且在环境空气中在35℃下孵育过夜24小时。通过使用浸泡在无菌盐水中的无菌拭子从过夜培养物获取个别菌落来在RPMI 1640+MOPS(龙沙(Lonza),拜沃维泰克(Biowhittaker))中制备直接悬浮液。悬浮液的浓度使用预先确定的标准曲线确定。接着,将这些悬浮液稀释到5×10<sup>3</sup>CFU/mL以在按照CLSI指南(M27-A3,第28卷第14期)添加到微量滴定板中后获得2.5×10<sup>3</sup>CFU/mL的最终浓度。

[0466] 培养液微量滴定MIC攻击板根据CLSI指南(M27-A3,第28卷第14期)制备。原始CLSI指南集中于在48小时孵育之后读取假丝酵母MIC。由于在仅24小时之后读数提供清楚的患者护理的优点,故已为在24小时下所有药物确立QC限制。话虽如此,两性霉素B在24小时下无已知的解释断点,且当前氟康唑解释断点是基于48小时读数。在48小时下记录测试化合物的MIC断点,且对于沙罗酚对照,添加24小时时间点。所有MIC测定值均通过视觉上比较在抗生素攻击的孔中发现的生长与生长对照的生长来获得。将在稀释流程中发现的展示不生长(或完全抑制)的第一孔记录为MIC。

[0467] 在一些实施例中,抗真菌活性分析说明本发明化合物具有在低μg/mL范围内的抗真菌活性MIC。

[0468] 实例14

[0469] 癌细胞存活率分析

[0470] 本发明化合物也在如由贝克尔斯等人“乙酰基-CoA羧化酶的化学抑制诱导癌细胞中的生长停滞和选择性细胞毒性”癌症研究(2007)67,8180-8187所述的癌细胞存活率分析中分析。测量在投与抑制剂化合物之后癌细胞存活百分比的分析的示范性程序如下。

[0471] 在37℃下孵育以每6cm<sup>2</sup>盘4×10<sup>5</sup>个接种的LNCaP(前列腺癌细胞系)细胞,且第二天,其用递增浓度的抑制剂化合物处理且孵育。从第0天起使用台盼蓝染色(trypan blue staining)每天计数活细胞且计算死亡细胞百分比,持续5天。

[0472] 在一些实施例中,癌细胞存活率分析展示本发明化合物以5μM的浓度完全抑制细

胞群体生长的能力。

[0473] 实例15

[0474] 体内脂肪酸合成研究

[0475] 本发明的化合物也在如由哈伍德等人“同工酶非选择性N经取代的联哌啶基羧酰胺乙酰基-CoA羧化酶抑制剂在经培养细胞和实验动物中降低组织丙二酰基-CoA浓度、抑制脂肪酸合成且增加脂肪酸氧化”生物化学杂志(2008)278,37099-37111所述的体内脂肪酸合成研究中分析。测量结合到大鼠肝脏组织中的放射性[C<sup>14</sup>]-乙酸酯的量的分析的示范性程序如下。

[0476] 随意给食物和水的动物用含有0.5%甲基纤维素(媒剂)的水溶液或含有0.5%甲基纤维素加测试化合物的水溶液以1.0mL/200g体重(大鼠)的体积经口处理。在化合物投与后一到四小时,动物接受0.5mL[C<sup>14</sup>]-乙酸酯(64μCi/mL;56μCi/mL)的腹膜内注射。在放射性标记的乙酸酯投与后一小时,通过CO<sub>2</sub>窒息处死动物,且移出两片0.75g肝脏且在70℃下在1.5mL 2.5M NaOH中皂化120分钟。在皂化之后,向每个样品中添加2.5mL无水乙醇,且将溶液混合并允许静置过夜。接着向每个样品中添加石油醚(4.8mL),且首先剧烈振荡混合物2分钟,且接着在1000×g下在台式Sorvall中离心5分钟。移出且丢弃含有不可皂化脂质的所得石油醚层。其余的水层通过添加12M HCl来酸化到pH<2,且用4.8mL石油醚萃取两次。将汇集的有机部分转移到液体闪烁小瓶,在氮气下干燥,溶解于7mL Aquasol液体闪烁液中,且使用Beckman 6500液体闪烁计数器评估放射性。将记录结果为衰变数/分钟(DPM)/毫克组织。

[0477] 在一些实施例中,体内脂肪酸合成研究展示出本发明化合物的ED<sub>50</sub>小于0.3mg/kg体重。

[0478] 实例16

[0479] 呼吸商测量分析

[0480] 本发明的化合物也在如由哈伍德等人“同工酶非选择性N经取代的联哌啶基羧酰胺乙酰基-CoA羧化酶抑制剂在经培养细胞和实验动物中降低组织丙二酰基-CoA浓度、抑制脂肪酸合成且增加脂肪酸氧化”生物化学杂志(2008)278,37099-37111所述的呼吸商测量分析中分析。测量大鼠的二氧化碳制造与耗氧量的比率的分析的示范性程序如下。

[0481] 雄性史泊格-多利大鼠(Sprague-Dawley rat,350-400g)在实验之前圈养在标准实验室条件下,饲喂普通食物、禁食或禁食且再饲喂高蔗糖膳食2天,将所述大鼠从其栖息笼移出,称重,且放入量热计的经密封腔室(43"43"10cm)中(每个腔室一只大鼠)。将腔室放入活动监视器中。在每次使用之前校准量热计,将空气流速调整到1.6升/分钟,且将系统静置和取样时间分别设定为60秒和15秒。在处理之前,每10分钟测量基线耗氧量、CO<sub>2</sub>制造和可走动活动,持续最多3小时。在收集基线数据之后,打开腔室,且给予大鼠0.5%甲基纤维素水溶液(媒剂对照)或含有测试化合物的0.5%甲基纤维素水溶液的1.0ml经口团注,且接着使其返回到Oxymax腔室。每30分钟进行测量,在给药之后再持续3-6小时。饲喂媒剂对照用于评估通过媒剂投与和通过在实验过程期间RQ测量值的偏移(如果存在)产生的作用。过夜禁食的媒剂处理的对照用于测定最大潜在RQ减少。结果绘制为其随时间推移的绝对RQ值(±SEM)。

[0482] 在一些实施例中,体内脂肪酸合成研究展示出本发明化合物将RQ降低到其基线值

的约80-90%，且展示出RQ的剂量依赖性降低。

[0483] 实例17

[0484] 碘化丙啶细胞死亡分析

[0485] 本发明的化合物也基于凡恩格兰德 (van Engeland) 等人“测量在培养物中附着细胞的细胞凋亡期间质膜不对称性损失的新颖分析 (A novel assay to measure loss of plasma membrane asymmetry during apoptosis of adherent cells in culture)”血细胞计数 (Cytometry) (1996) 24 (2), 131-139 在碘化丙啶 (PI) 细胞死亡分析中分析。测量在施加药物之后完整有丝分裂细胞数量的分析的示范性程序如下。

[0486] 将肝细胞癌细胞 (如HepG2或Hep3B) 以 $1 \times 10^6$ 个/ml的密度接种于24孔板的0.5ml培养基中, 且孵育3小时以允许细胞附着的时间。在处理之后, 细胞用实验化合物、1μM多柔比星 (1、2) 或媒剂 (DMSO) 对照处理120小时。a) 首先将培养物上清液移到2mL聚丙烯试管中且置放在冰上; b) 用0.5mL PBS洗涤孔, 将洗液体积转移到含有培养物上清液 (漂浮细胞) 的2mL试管中。将细胞保持在冰上。通过向孔中添加200μL accutase持续5分钟来收集。用300μL培养基灭活。上下吸取以混合, 且将胰蛋白酶化的细胞从孔转移到具有漂浮细胞 (总体积: 1.5mL) 的2mL试管中。将细胞保持在冰上。在4℃下旋转细胞0.6rcf持续10分钟。抽吸培养基。通过脉冲涡旋约15秒来再悬浮在500μL培养基中。将细胞保持在冰上。

[0487] 对于细胞计数: 在脉冲涡旋15秒之后, 将20μL细胞添加到板中。将板保持在冰上。接着添加20μL台盼蓝, 随即进行计数。用TC10伯乐 (biorad) 细胞计数器计数细胞。在4℃下使细胞以0.6rcf旋转10分钟。小心地抽吸培养基。通过涡旋再悬浮在500μL 1×膜联蛋白结合缓冲剂中。将细胞悬浮液转移到5mL FACS试管中, 接着添加5μl碘化丙啶。温和地混合细胞, 且在室温下在黑暗中孵育15分钟。

[0488] 对于流式细胞分析, 在每个时间点使用未染色/未处理的样品作为阴性对照, 且在每个时间点使用多柔比星处理的样品作为阳性对照。使用FACScan流式细胞仪, 且用FlowJo软件分析FL2-A直方图。

[0489] 实例18

[0490] 饮食诱发的肥胖症研究

[0491] 还在高脂肪饮食诱发的肥胖症 (DIO) 研究中分析本发明化合物。分析的代表性方案如下。

[0492] 本发明化合物易适于作为抗肥胖症药剂、胰岛素敏化剂、高胰岛素血症逆转剂和肝性脂肪变性逆转剂供临床使用。所述活性通过在哺乳动物中相对于不含测试化合物的对照媒剂评估减少体重和体脂肪百分比, 降低血浆胰岛素水平, 减缓对口服葡萄糖激发出反应的血浆胰岛素和葡萄糖水平的上升和/或加速其下降, 且降低肝脏脂质含量的测试化合物的量来确定。在投与测试化合物之前和期间, 向史泊格多利大鼠喂饲普通食物、高蔗糖饮食 (例如AIN76A啮齿动物饮食; 研究饲料公司 (Research diets Inc.) 目录号10001) 或高脂肪饮食 (例如研究饲料公司目录号12451) 持续3-8周。

[0493] 通过使用基于所属领域的技术人员已知的标准程序的方法评估对脂质和碳水化合物代谢的多种参数的改变来展示本发明化合物的抗肥胖症、胰岛素敏化、高胰岛素血症逆转和肝性脂肪变性逆转潜力。举例来说, 在随意喂饲普通食物、高脂肪饮食或高蔗糖饮食3-8周时段之后, 通过使用每日一次 (Q.D.)、每日两次 (B.I.D) 或每日三次 (T.I.D.) 给药方

案于水或盐水或含有0.5%甲基纤维素的水或盐水中经口管饲而投与测试化合物来处理继续接受饮食的动物持续1-8周。在研究期间的多个时间和在处死(通过CO<sub>2</sub>窒息)时,从未麻醉大鼠的尾静脉或从处死时动物的腔静脉收集血液到含有肝素或EDTA的试管中以便离心分离来制备血浆。使用所属领域的技术人员已知的方法测量与抗肥胖症、胰岛素敏化、高胰岛素血症逆转和肝性脂肪变性逆转作用相一致改变的所属领域的技术人员已知的脂质和碳水化合物代谢参数的血浆水平,所述参数包括(但不限于)胆固醇和甘油三酯、葡萄糖、胰岛素、瘦素、脂联素、酮体、游离脂肪酸和甘油。

[0494] 还可通过评估本发明化合物引起体重下降、体脂肪百分比(通过例如双能量x射线吸收测定(DEXA)分析测量)减少和血浆瘦素水平降低的潜力来展示本发明化合物的抗肥胖症潜力。还可通过使用所属领域的技术人员已知的提取和定量程序评估本发明化合物降低肝脏中的甘油三酯浓度的潜力来展示本发明化合物的抗肥胖症和肝性脂肪变性逆转潜力。还可通过使用所属领域的技术人员已知的程序评估本发明化合物减缓对口服葡萄糖激发作出反应的血浆胰岛素和葡萄糖水平的上升和/或加速其下降来展示本发明化合物的胰岛素敏化和高胰岛素血症逆转潜力。

[0495] 通过每日一次通过于含0.5%甲基纤维素的盐水中以0、3、10和30mg/kg的剂量经口管饲将本发明化合物投与在起始给药之前已消耗高脂肪饮食4周且贯穿投与测试化合物的2周中继续消耗相同高脂肪饮食的史泊格多利大鼠,分析本发明化合物的抗肥胖症、胰岛素敏化、高胰岛素血症逆转和肝性脂肪变性逆转潜力。在一些实施例中,相对于不伴随食物消耗减少的媒剂处理的对照动物,本发明化合物引起总体重的剂量依赖性降低。体重降低的程度与在研究结束时测量的血浆药物水平成平行关系。本发明化合物减少已知作为全身脂肪质量的指标且因投与高脂肪饮食而增加的血浆瘦素水平。还评估接受标准普通食物饮食的动物的血浆瘦素水平(瘦型对照)以确定由本发明化合物引起的参数归一化的程度。本发明化合物使因高脂肪饮食而增加的血浆胰岛素水平降低到接近瘦型对照水平而不伴随有血浆葡萄糖水平降低,此指示在处理之后胰岛素敏感性的改进。因高脂肪饮食而升高的肝脏甘油三酯在投与本发明化合物之后以剂量依赖性方式降低,且在一些实施例中在所评估的最高剂量下归一化达到瘦型对照水平。在一些实施例中,用本发明化合物处理并不增加肝体重或肝功能标记物ALT和AST。

[0496] 虽然我们已经描述多个本发明实施例,但显而易知,可以改变我们的基础实例以提供利用本发明的化合物和方法的其它实施例。因此,应了解,本发明范围应该由所附权利要求书而不是举例表示的特定实施例来界定。