



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109715147 A

(43)申请公布日 2019.05.03

(21)申请号 201780050449.0

(22)申请日 2017.06.19

(30)优先权数据

62/352,455 2016.06.20 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.02.18

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/038173 2017.06.19

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/222996 EN 2017.12.28

(71)申请人 斯克利普斯研究院

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 维尔·约瑟夫·安达哈叙

阿纳布·K·查特吉

卡斯·W·麦克纳马拉

费德里科·C·比斯利

安德斯·米卡尔·伊莱亚森

汉克·迈克尔·詹姆斯·佩特拉希

詹森·T·罗兰 蒂莫西·威尔斯

奥尔加·弗拉基米罗芙娜·萨托洛

赫纳亚

周飞 彼得·G·舒尔茨

(74)专利代理机构 上海胜康律师事务所 31263

代理人 樊英如 张华

(51)Int.Cl.

A61K 31/122(2006.01)

A61K 31/215(2006.01)

A61P 33/02(2006.01)

C07C 50/32(2006.01)

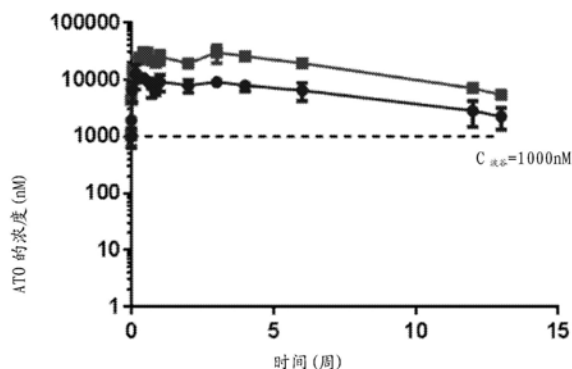
权利要求书3页 说明书87页 附图41页

(54)发明名称

抗疟疾组合物及其用途

(57)摘要

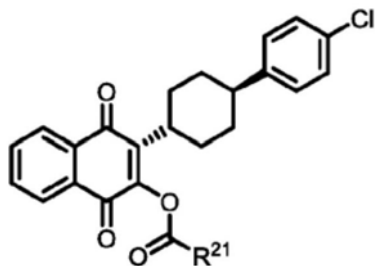
本文提供化合物、组合物以及使用其治疗或预防疟疾的方法。



上曲线(方形): 化合物 33 (60mg/kg)

下曲线(圆形): 化合物 33 (20mg/kg)

1. 一种式 (IV) 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体:



其中 R^{21} 为任选取代的 C_3 - C_{30} 烯基或任选取代的 C_2 - C_{30} 炔基。

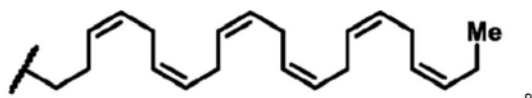
2. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 R^{21} 为 C_3 - C_{30} 烯基。

3. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 R^{21} 为 C_6 - C_{30} 烯基。

4. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 R^{21} 为 C_6 - C_{25} 烯基。

5. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 R^{21} 为 C_{15} - C_{25} 烯基。

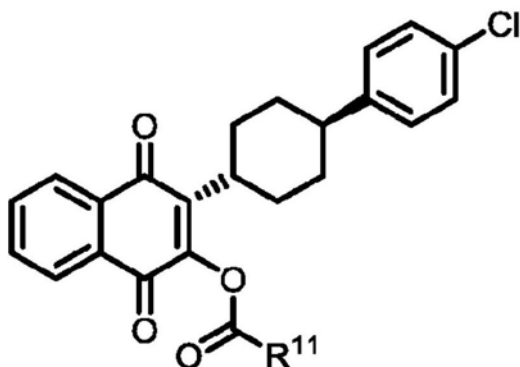
6. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 R^{21} 为



7. 一种药物组合物, 其包含:

(i) 油; 和

(ii) 式 (III) 化合物或其药学上接受的盐、溶剂化物或立体异构体:



式(III)

其中, R^{11} 为亲脂性部分。

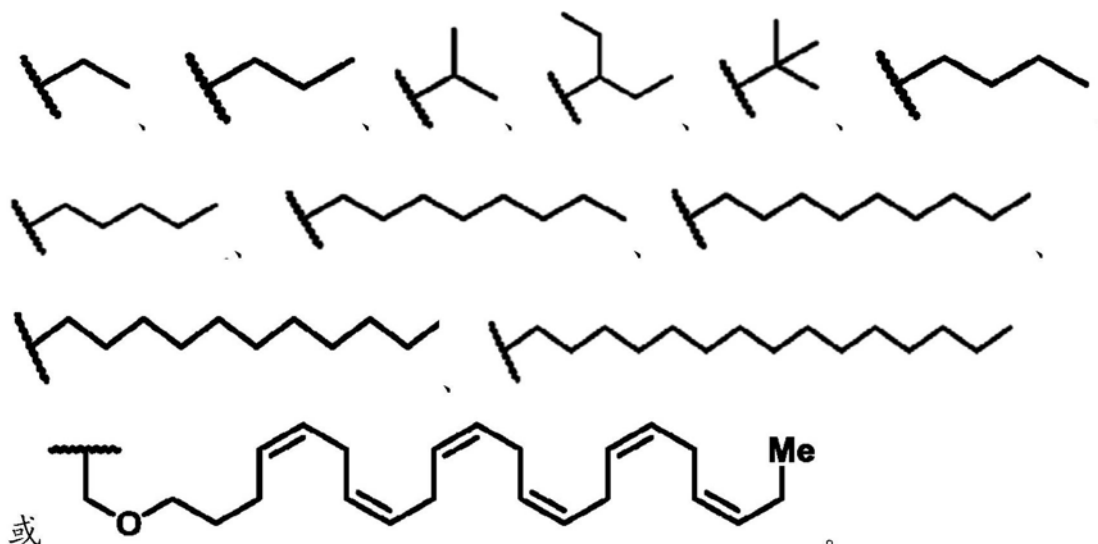
8. 根据权利要求7所述的药物组合物, 其中 R^{11} 为任选取代的 C_1 - C_{30} 烷基、任选取代的 C_2 - C_{30} 烯基、或任选取代的 C_2 - C_{30} 炔基。

9. 根据权利要求7或8所述的药物组合物, 其中 R^{11} 为任选取代的 C_1 - C_{20} 烷基、任选取代的 C_2 - C_{20} 烯基、或任选取代的 C_2 - C_{20} 炔基。

10. 根据权利要求7或8所述的药物组合物, 其中 R^{11} 为 C_1 - C_6 烷基。

11. 根据权利要求7或8所述的药物组合物, 其中 R^{11} 为 C_7 - C_{30} 烷基。

12. 根据权利要求7或8中任一项所述的药物组合物, 其中 R^{11} 为



13. 根据权利要求7或8所述的药物组合物,其中 R^{11} 为 C_2 - C_{30} 烯基。

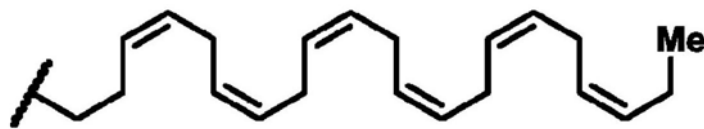
14. 根据权利要求13所述的药物组合物,其中 R^{11} 为 C_3 - C_{30} 烯基。

15. 根据权利要求13所述的药物组合物,其中 R^{11} 为 C_6 - C_{30} 烯基。

16. 根据权利要求13所述的药物组合物,其中 R^{11} 为 C_6 - C_{25} 烯基。

17. 根据权利要求13所述的药物组合物,其中 R^{11} 为 C_{15} - C_{25} 烯基。

18. 根据权利要求13所述的药物组合物,其中 R^{11} 为



19. 根据权利要求7-18中任一项所述的药物组合物,其中所述油为植物油。

20. 根据权利要求7-19中任一项所述的药物组合物,其中所述油选自玉米油、花生油、芝麻油、橄榄油、棕榈油、红花油、大豆油、棉籽油、菜籽油、葵花油以及它们的混合物。

21. 根据权利要求7-20中任一项所述的药物组合物,其中所述油为芝麻油。

22. 根据权利要求7-21中任一项所述的药物组合物,其中所述式(III)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体的浓度大于约50mg/mL。

23. 根据权利要求7-22中任一项所述的药物组合物,其中所述式(III)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体的浓度大于约100mg/mL。

24. 根据权利要求7-22中任一项所述的药物组合物,其中所述式(III)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体的浓度大于约200mg/mL。

25. 一种治疗或预防受试者中的疟疾的方法,所述方法包括向所述受试者施用根据权利要求1-6中任一项所述的化合物或根据权利要求7-24中任一项所述的药物组合物。

26. 根据权利要求25所述的方法,其中所述药物组合物通过皮下或肌内注射来施用。

27. 根据权利要求25或26所述的方法,其中所述药物组合物有效用于缓释或控释。

28. 根据权利要求25-27中任一项所述的方法,其中将包含于根据权利要求7-24中任一项所述的药物组合物中的所述式(III)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或立体异构体以约5至约20mg/天的剂量施用。

29. 根据权利要求25-28中任一项所述的方法,其中将包含于根据权利要求7-24中任一

项所述的药物组合物中的所述式(III)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或立体异构体在施用后在最少约30天的时间段内从所述药学组合物中释放。

30. 根据权利要求25-29中任一项所述的方法, 其中将包含于根据权利要求7-24中任一项所述的药物组合物中的所述式(III)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或立体异构体以在约13周内所述受试者的血浆中提供至少约1000nM的平均浓度的反式2-[4-(4-氯苯基)环己基]-3-羟基-1,4-萘二酮的速率从所述药物组合物中释放。

31. 根据权利要求25-30中任一项所述的方法, 其还包括施用附加的抗疟疾药剂。

32. 根据权利要求31所述的方法, 其中所述附加抗疟疾药剂选自青蒿素、青蒿素衍生物、阿托伐喹、氯胍、奎宁、氯喹、阿莫地喹、乙胺嘧啶、多西环素、克林霉素、甲氟喹、伯氨喹、咯萘啶、卤泛群或ELQ-300。

33. 一种杀死或抑制疟原虫物种生长的方法, 所述方法包括使所述物种与有效量的根据权利要求1-6中任一项所述的化合物接触。

34. 根据权利要求33所述的方法, 其中所述疟原虫物种为恶性疟原虫、间日疟原虫、卵型疟原虫、三日疟原虫或诺氏疟原虫。

抗疟疾组合物及其用途

交叉引用

[0001] 本申请要求2016年6月20提交的美国专利申请序列号62/352,455的优先权,其全部以引用方式全文并入本文。

背景技术

[0002] 疟疾是普遍存在于非洲、亚洲和美洲的热带和亚热带地区的传染病。在2010年,世界卫生组织估计记录的疟疾病例超过2.19亿,并且死于该疾病的人数为介于660,000至120万之间(Nayyar, Lancet Infectious Diseases, 12:488-496, 2012)。

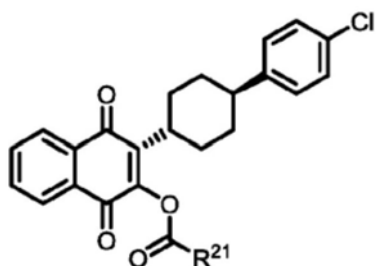
[0003] 疟疾是蚊子传播的人类和其他动物的传染病,其由属于疟原虫型的寄生原生动物(一组单细胞微生物)引起。疟疾最初表现为轻微至严重的症状,包括:发冷、发烧、疲劳、头痛和恶心。稍后的症状包括严重的贫血和血液凝结,这可能导致脑损伤和其他并发症,以及死亡。虽然五种疟原虫(恶性疟原虫、间日疟原虫、卵形疟原虫、三日疟原虫和诺氏疟原虫)可感染人类,但大多数疟疾死亡是由恶性疟原虫和间日疟原虫导致的。症状通常在被咬后十至十五天开始。如果不适当治疗,则人们可在数月后再次发病。在最近从感染幸存的那些人中,再感染通常导致温和的症状。如果人们没有继续暴露于疟疾,则这种部分抗性在数月甚至数年内消失。五种疟原虫可感染人类;最严重的疾病形式由恶性疟原虫引起。由间日疟原虫、卵形疟原虫和三日疟原虫引起的疟疾导致人类的温和疾病,所述疾病通常不致命。第五种疟原虫,即诺氏疟原虫,是一种人畜共通传染病,其在猕猴中引起疟疾,但也可感染人类。当蚊子叮咬受感染者时,摄入少量包含疟原虫的血液。这些在蚊子内发育,并且大约一周后,当蚊子摄取下一顿血液时,寄生虫随蚊子的唾液注入被咬的人体内。在肝脏中度过两周到数月(偶尔数年)之后,疟原虫开始在红细胞内繁殖,引起包括发烧和头痛在内的症状。在严重的情况下,疾病恶化,从而导致幻觉、昏迷和死亡。

[0004] 多种抗疟药可用于治疗疟疾。在过去的5年中,疟疾流行国家中恶性疟原虫感染的治疗已经通过使用包含青蒿素衍生物的药物组合来改变。严重的疟疾用静脉注射或肌肉注射奎宁或,越来越多地青蒿素衍生物青蒿琥酯来治疗。多种药物也可用于预防到疟疾流行国家的旅行者体内的疟疾(预防)。对于多种抗疟药物已经形成抗性,最显著的是氯喹宁。

[0005] 通过分发廉价的蚊帐和驱虫剂,或通过蚊虫控制措施,诸如在房屋内喷洒杀虫剂和排干其中蚊子产卵的静水,可减少疟疾的传播。

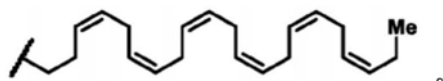
发明内容

[0006] 本文描述了式(IV)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体:



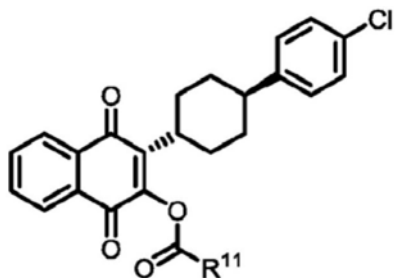
其中 R^{21} 为任选取代的 C_3 - C_{30} 烯基或任选取代的 C_2 - C_{30} 炔基。

[0007] 在式 (IV) 化合物中, R^{21} 可以为 C_3 - C_{30} 烯基。在式 (IV) 化合物中, R^{21} 可以为 C_6 - C_{30} 烯基。在式 (IV) 化合物中, R^{21} 可以为 C_6 - C_{25} 烯基。在式 (IV) 化合物中, R^{21} 可以为 C_{15} - C_{25} 烯基。在式 (IV) 化合物中, R^{21} 可以为



[0008] 本文还描述了一种药物组合物,其包含:

- (i) 油;和
- (ii) 式 (III) 化合物或药学上接受的盐、溶剂化物或立体异构体:

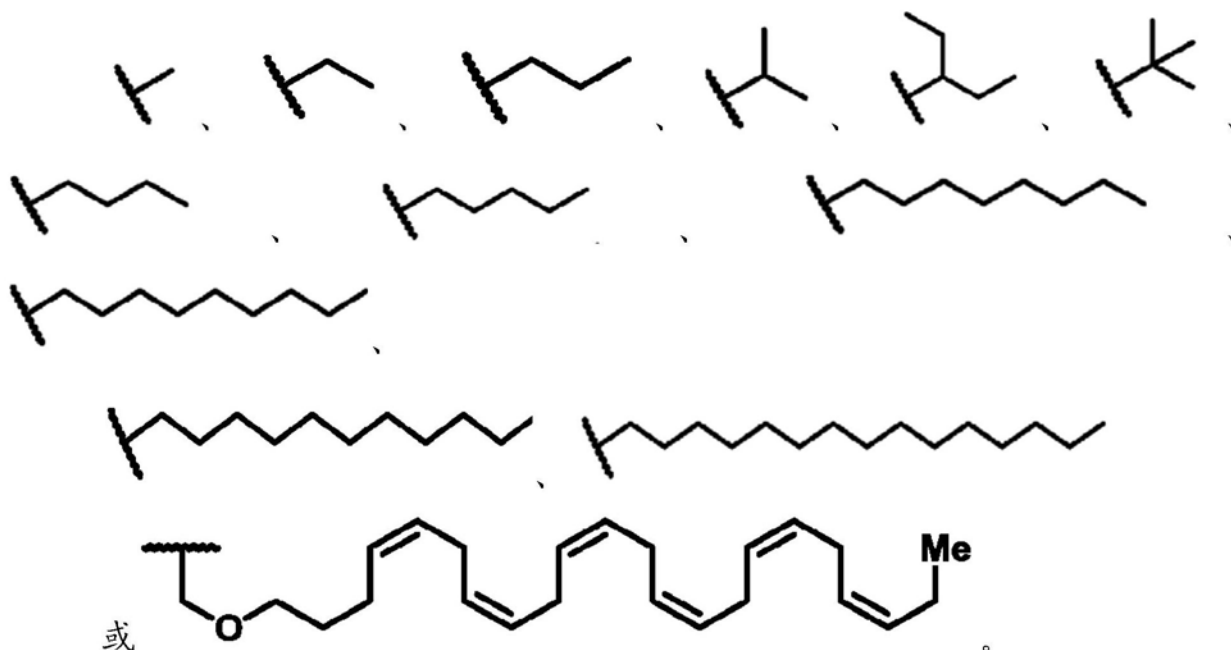


式(III)

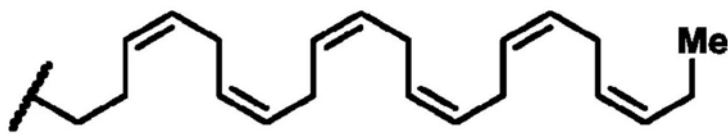
其中:

R^{11} 为亲脂性部分。

[0009] 在包含式 (III) 化合物的药物组合物中, R^{11} 可以为任选取代的 C_1 - C_{30} 烷基、任选取代的 C_2 - C_{30} 烯基、或任选取代的 C_2 - C_{30} 炔基。在包含式 (III) 化合物的药物组合物中, R^{11} 可以为任选取代的 C_1 - C_{20} 烷基、任选取代的 C_2 - C_{20} 烯基、或任选取代的 C_2 - C_{20} 炔基。在包含式 (III) 化合物的药物组合物中, R^{11} 可以为 C_1 - C_6 烷基。在包含式 (III) 化合物的药物组合物中, R^{11} 可以为 C_7 - C_{30} 烷基。在包含式 (III) 化合物的药物组合物中, R^{11} 可以为



在包含式 (III) 化合物的药物组合物中, R^{11} 可以为 C_2 - C_{30} 烯基。在包含式 (III) 化合物的药物组合物中, R^{11} 可以为 C_3 - C_{30} 烯基。在包含式 (III) 化合物的药物组合物中, R^{11} 可以为 C_6 - C_{30} 烯基。 R^{11} 可以为 C_3 - C_{30} 烯基。在包含式 (III) 化合物的药物组合物中, R^{11} 可以为 C_6 - C_{25} 烯基。在包含式 (III) 化合物的药物组合物中, R^{11} 可以为 C_{15} - C_{25} 烯基。在包含式 (III) 化合物的药物组合物中, R^{11} 可以为



[0010] 在包含式 (III) 化合物的药物组合物中, 所述油可以为植物油。在包含式 (III) 化合物的药物组合物中, 所述油可选自玉米油、花生油、芝麻油、橄榄油、棕榈油、红花油、大豆油、棉籽油、菜籽油、葵花油以及它们的混合物。在包含式 (III) 化合物的药物组合物中, 所述油可以为芝麻油。

[0011] 在包含式 (III) 化合物的药物组合物中, 式 (III) 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体的浓度可大于约 50mg/mL。在包含式 (III) 化合物的药物组合物中, 式 (III) 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体的浓度可大于约 100mg/mL。在包含式 (III) 化合物的药物组合物中, 式 (III) 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体的浓度可大于约 200mg/mL。

[0012] 本文描述了用于治疗或预防受试者的疟疾的方法, 所述方法包括向受试者施用式 (IV) 化合物或包含式 (III) 化合物的药物组合物。在用于治疗或预防疟疾的方法中, 所述药物组合物可通过皮下或肌肉注射给药。在用于治疗或预防疟疾的方法中, 药物组合物可有效地缓释或控释。在用于治疗或预防疟疾的方法中, 药物组合物中包含的式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体可以约 5 至约 20mg/天的剂量施用。在用于治疗或预防疟疾的方法中, 在药物组合物中包含的式 (III) 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体可在施用之后最小约 30 天的时间段内从所述药物组合物释放。在用于治疗或预防疟疾的方法中, 药物组合物中包含的式 (III) 化合物或其药学上可接受的盐、溶

剂化物或立体异构体以在约13周内所述受试者的血浆中提供至少约1000nM的反式-2-[4-(4-氯苯基)环己基]-3-羟基-1,4-萘二酮的平均浓度的速率从药物组合物中释放。在用于治疗或预防疟疾的方法中,所述方法还可包含施用附加抗疟药。在用于治疗或预防疟疾的方法中,附加抗疟药选自青蒿素(artemisinin)、青蒿素衍生物(artemisinin derivatives)、阿托伐喹(atovaquone)、氯胍(proguanil)、奎宁(quinine)、氯喹(chloroquine)、阿莫地喹(amodiaquine)、乙胺嘧啶(pyrimethamine)、多西环素(doxycycline)、克林霉素(clindamycin)、甲氟喹(mefloquine)、伯氨喹(primaquine)、咯萘啶(pyronaridine)、卤泛群(halofantrine)或ELQ-300。

[0013] 本文描述了杀灭疟原虫物种或抑制疟原虫物种生长的方法,所述方法包括使所述物种与有效量的式(IV)化合物接触。在杀灭疟原虫物种或抑制疟原虫物种生长的方法中,疟原虫物种是恶性疟原虫、间日疟原虫、卵形疟原虫、三日疟原虫或诺氏疟原虫。

附图说明

[0014] 图1描述了在PO或IM给付化合物2之后,ELQ-300的暴露。

[0015] 图2A描述了在IM施用化合物2(3、10和30mg/kg)之后14天,在孢子体攻击之后的保护百分比。

[0016] 图2B描述了在IM施用化合物2(3、10和30mg/kg)之后,小鼠中ELQ-300的暴露。

[0017] 图3A描述了在IM施用化合物2(在芝麻油中3.72mg/kg)之后,大鼠中ELQ-300的暴露。

[0018] 图3B描述了在IM施用化合物2(20mg/mL,3%TPGS,1%HPMC E5悬浮液)之后,在狗中ELQ-300和化合物2的血浆暴露。

[0019] 图4A描述了在IM施用化合物2、4、8、9和10(3mg/kg,芝麻油中1.5mg/mL)之后,小鼠中的ELQ-300暴露。

[0020] 图4B描述了在IM施用化合物12、13、14、16、17和18(3mg/kg,芝麻油中1.5mg/mL)之后,小鼠中的ELQ-300暴露。

[0021] 图5描述了结晶ELQ-300形式IA的特征性X射线衍射图。

[0022] 图6描述了结晶ELQ-300形式IB的特征性X射线衍射图。

[0023] 图7描述了结晶ELQ-300形式II(第一制剂)的特征性X射线衍射图。

[0024] 图8描述了结晶ELQ-300形式II(第一制剂)的DSC。

[0025] 图9描述了按比例放大的结晶ELQ-300形式II(第1放大批次)的特征性X-射线衍射图。

[0026] 图10描述了第二放大批次的结晶ELQ-300形式II(第2放大批次)的特征性X-射线衍射图。

[0027] 图11描述了结晶ELQ-300形式II(第2放大批次)的DSC。

[0028] 图12描述了结晶ELQ-300形式III的特征性X-射线衍射图。

[0029] 图13A描述了结晶ELQ-300形式III的DSC。

[0030] 图13B描述了结晶ELQ-300形式III的TGA。

[0031] 图14描述了结晶ELQ-300形式IV的特征性X-射线衍射图。

[0032] 图15A描述了结晶ELQ-300形式IV的DSC。

- [0033] 图15B描述了结晶ELQ-300形式IV的TGA。
- [0034] 图16描述了结晶ELQ-300形式V的特征性X-射线衍射图。
- [0035] 图17A描述了结晶ELQ-300形式V的DSC。
- [0036] 图17B描述了结晶ELQ-300形式V的TGA。
- [0037] 图18描述了在IM施用化合物2和13的芝麻油溶液相对于两种ELQ-300形式II悬浮液之后,ELQ-300的暴露的比较结果。
- [0038] 图19A描述了IM注射三种ELQ-300形式II悬浮液(100mg/mL泊洛沙姆)之后,ELQ-300的暴露。
- [0039] 图19B描述了IM注射三种ELQ-300形式II悬浮液(100mg/mL3%TPGS)之后,ELQ-300的暴露。
- [0040] 图20描述了在IM施用化合物2的芝麻油溶液(4mg/kg)相对于两种ELQ-300形式II悬浮液(4mg/kg)之后,ELQ-300的暴露的比较结果。
- [0041] 图21描述了利用化合物27、化合物28和阿托伐醌进行PO或IM给药之后,阿托伐醌的暴露。
- [0042] 图22A描绘了IM施用化合物27(16.6、50和150mg/kg)之后15天,孢子体攻击后的保护百分比。
- [0043] 图22B描述了IM施用化合物27(16.6、50和150mg/kg)之后,小鼠中阿托伐醌的暴露。
- [0044] 图23描述了结晶阿托伐醌-形式I的特征性X-射线衍射图。
- [0045] 图24A描述了结晶阿托伐醌-形式I的DSC。
- [0046] 图24B描述了结晶阿托伐醌-形式I的TGA。
- [0047] 图25描述了结晶阿托伐醌-形式II的特征性X-射线衍射图。
- [0048] 图26A描述了结晶阿托伐醌-形式II的DSC。
- [0049] 图26B描述了结晶阿托伐醌-形式II的TGA。
- [0050] 图27描述了IM注射两种阿托伐醌-形式II悬浮液(200mg/mL泊洛沙姆)之后,阿托伐醌的暴露。
- [0051] 图28描述了结晶咯萘啶-形式I的特征性X-射线衍射图。
- [0052] 图29A描述了结晶咯萘啶-形式I的DSC。
- [0053] 图29B描述了结晶咯萘啶-形式I的TGA。
- [0054] 图30描述了结晶咯萘啶-形式II的特征性X-射线衍射图。
- [0055] 图31A描述了结晶咯萘啶-形式II的DSC。
- [0056] 图31B描述了结晶咯萘啶-形式II的TGA。
- [0057] 图32描述了结晶咯萘啶-形式III的特征性X-射线衍射图。
- [0058] 图33A描述了结晶咯萘啶-形式III的DSC。
- [0059] 图33B描述了结晶咯萘啶-形式III的TGA。
- [0060] 图34描述了结晶咯萘啶-形式IV的特征性X-射线衍射图。
- [0061] 图35A描述了结晶咯萘啶-形式IV的DSC。
- [0062] 图35B描述了结晶咯萘啶-形式IV的TGA。
- [0063] 图36描述了结晶咯萘啶-形式V的特征性X-射线衍射图。

- [0064] 图37描述了结晶咯萘啶-形式V的DSC。
- [0065] 图38描述了在IM施用化合物33的芝麻油溶液之后,阿托伐醌的大鼠暴露。
- [0066] 图39描述了在IM施用化合物35之后,ELQ-300的大鼠暴露。
- [0067] 图40描述了在IM施用化合物2 (8和24mg/kg) 之后,ELQ-300的暴露。
- [0068] 图41描述了结晶化合物2的特征性X-射线衍射图。
- [0069] 图42A描述了结晶化合物2的DSC。
- [0070] 图42B描述了结晶化合物2的TGA。

具体实施方式

[0071] 季节性疟疾化学预防 (SMC) 已经是使年龄为3-59个月的儿童的疟疾死亡率和发病率减少高达75%的一种有效策略。作为整个疟疾传播最高的季节 (3-4个月) 内给予的每月重复剂量提供,优选单次口服或可注射剂量以确保在整个季节中连续覆盖并简化患者依从性以最大化化学预防,其中目标疗效为 $\geq 95\%$ 。虽然许多治疗在开发中,但仍然要满足制备广泛可用的单剂量疗法,所述疗法在持续时间段内提供高水平预防。



[0072] 本文公开了包含阿托伐醌的衍生物 (经批准的抗疟化合物) 或包含ELQ-300的衍生物的新制剂。研究了包含这些衍生物的新的缓释制剂,诸如长效制剂 (depot formulation)。本文公开了一种新悬浮液制剂,其包含ELQ-300、阿托伐醌、或咯萘啶的新结晶形式的纳米颗粒或微米颗粒。本发明还公开了新的悬浮液制剂,其包含阿托伐醌的结晶衍生物的纳米颗粒或微米颗粒,或包含ELQ-300的结晶衍生物。本文公开了治疗或预防疟疾的方法,所述方法包括向对其有需要的受试者施用这些新的制剂中的一种。

定义

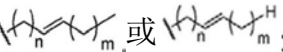
[0073] 除非有相反的说明,否则如说明书和所附权利要求中所使用的以下术语具有下文指示的含义。

[0074] “氧代”是指=O取代基。

[0075] “硫代”是指=S取代基。

[0076] “烷基”是指直链或支链烃链基团,其完全饱和,具有1-30个碳原子,并且通过单键附接到分子的剩余部分。包括包含具有1至30中的任何数目的碳原子的烷基。包含最多至30个碳原子的烷基被称为C₁-C₃₀烷基,同样,例如包含最多至12个碳原子的烷基为C₁-C₁₂烷基。类似地表示包含其它数目的碳原子的烷基 (以及本文定义的其它部分)。烷基基团包括但不限于,C₁-C₃₀烷基、C₁-C₂₀烷基、C₁-C₁₅烷基、C₁-C₁₀烷基、C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基、C₁-C₄烷基、C₁-C₃烷基、C₁-C₂烷基、C₂-C₈烷基、C₃-C₈烷基、C₄-C₈烷基、C₅-C₁₂烷基和C₇-C₂₀烷基。代表性烷基基团包括但不限于,甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、十三烷基、十四烷基、十五烷基、十六烷基、十七烷基、十八烷基、十九烷基、二十烷基等。代表性的烷基基团包括但不限于甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基 (异丙基)、正丁基、异丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基 (叔丁基) 等。代表性直链烷基基团包括但不限于甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基等。所述烷基可以为  或 ; 其中每个p和q独立地为0-18。除非在说明书中另外明确地说明,否则烷基基团任选地被以下取代基中的一个或多个取代: 卤素、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、三甲基硅烷基、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-N

$(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^f$ 、 $-OC(O)-NR^aR^f$ 、 $-N(R^a)C(O)R^f$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (其中, t 为 1 或 2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中, t 为 1 或 2)、 $-S(O)_tR^f$ (其中, t 为 1 或 2) 以及 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中, t 为 1 或 2), 其中每个 R^a 独立地为氢、烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基, 并且每个 R^f 独立地为烷基、氟代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。烷基可任选地被下列基团中的一个或多个取代: 氧代、卤素、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 和 $-N(R^a)_2$ 。烷基可任选地被下列基团中的一个或多个取代: 氧代、卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、和 NH_2 。

[0077] “烯基”是指仅由碳和氢原子组成的直链或支链烃链基团, 其包含至少一个碳-碳双键, 并且具有两个至二十个碳原子。包含最多至 30 个碳原子的烯基被称为 C_2 - C_{30} 烯基, 同样, 例如包含至多 12 个碳原子的烯基为 C_2 - C_{12} 烯基。包含其它数目的碳原子的烯基 (以及本文定义的其它部分) 类似地表示。烯基基团包括但不限于 C_2 - C_{30} 烯基、 C_2 - C_{20} 烯基、 C_2 - C_{15} 烯基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_3 烯基、 C_2 - C_8 烯基、 C_3 - C_8 烯基、 C_4 - C_8 烯基、 C_5 - C_{12} 烯基、以及 C_7 - C_{20} 烯基。所述烯基通过单键附接到分子的剩余部分, 例如乙烯基 (ethenyl) (即, 乙烯基 (vinyl))、丙-1-烯基 (即, 烯丙基)、丁-1-烯基、戊-1-烯基、五-1,4-二烯基等。烯基可以为 ; 其中每个 n 和 m 独立地为 0-18。除非在说明书中

另有明确地说明, 否则烯基基团任选地被以下取代基中的一个或多个取代: 卤素、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、三甲基硅烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^f$ 、 $-OC(O)-NR^aR^f$ 、 $-N(R^a)C(O)R^f$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (其中, t 为 1 或 2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中, t 为 1 或 2)、 $-S(O)_tR^f$ (其中, t 为 1 或 2) 以及 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中, t 为 1 或 2), 其中每个 R^a 独立地为氢、烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基, 并且每个 R^f 独立地为烷基、氟代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。烯基可任选地被下列基团中的一个或多个取代: 氧代、卤素、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 和 $-N(R^a)_2$ 。烯基可任选地被下列基团中的一个或多个取代: 氧代、卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、和 NH_2 。

[0078] “炔基”是指仅由碳和氢原子组成的直链或支链烃链基团, 其包含至少一个碳-碳三键, 具有两个至二十个碳原子。包含最多至 30 个碳原子的炔基被称为 C_2 - C_{30} 炔基, 同样, 例如包含至多 12 个碳原子的炔基为 C_2 - C_{12} 炔基。包含其它数目的碳原子的炔基 (以及本文定义的其它部分) 类似地表示。炔基基团包括但不限于 C_2 - C_{30} 炔基、 C_2 - C_{20} 炔基、 C_2 - C_{15} 炔基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_2 - C_8 炔基、 C_2 - C_6 炔基、 C_2 - C_4 炔基、 C_2 - C_3 炔基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 炔基、 C_4 - C_8 炔基、 C_5 - C_{12} 炔基、以及 C_7 - C_{20} 炔基。所述炔基通过单键附接到分子的剩余部分, 例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。除非在说明书中另外明确地说明, 否则炔基基团任选地被以下取代基中的一个或多个取代: 卤素、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、三甲基硅烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^f$ 、 $-OC(O)-NR^aR^f$ 、 $-N(R^a)C(O)R^f$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (其中, t 为 1 或 2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中, t 为 1 或 2)、 $-S(O)_tR^f$ (其中, t 为 1 或 2) 以及 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中, t 为 1 或 2), 其中每个 R^a 独立地为氢、烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基, 并且每个 R^f 独立地为烷基、氟代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。炔基可任选地被下列基团中的一个或多个取代: 氧代、卤素、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 和 $-N$

(R^a)₂。炔基可任选地被下列基团中的一个或多个取代：氧代、卤素、-OH、-CN、和NH₂。

[0079] “亚烷基”或“亚烷基链”是指将分子的剩余部分连接至基团的直链或支链二价烃链，其仅由碳和氢组成，不包含不饱和度，并且具有一个至十二碳原子，例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基等。亚烷基链通过单键附接到分子的剩余部分以及通过单键附接自由基。亚烷基链附接到分子的剩余部分和自由基的点通过亚烷基链中的一个碳或通过链内的任两个碳。亚烷基可包含一至八个碳原子（例如，C₁-C₈亚烷基）。亚烷基可包含一至五个碳原子（例如，C₁-C₅亚烷基）。亚烷基可包含一至四个碳原子（例如，C₁-C₄亚烷基）。亚烷基可包含一至三个碳原子（例如，C₁-C₃亚烷基）。亚烷基可包含一至两个碳原子（例如，C₁-C₂亚烷基）。亚烷基可包含一个碳原子（例如，C₁亚烷基）。亚烷基可包含五至八个碳原子（例如，C₅-C₈亚烷基）。亚烷基可包含两至五个碳原子（例如，C₂-C₅亚烷基）。亚烷基可包含三至五个碳原子（例如，C₃-C₅亚烷基）。除非在说明书中另有明确说明，否则亚烷基链任选地被以下取代基中的一个或多个取代：卤素、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、三甲基硅烷基、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-N(R^a)₂、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)OR^f、-OC(O)-N(R^a)R^f、-N(R^a)C(O)R^f、-N(R^a)S(O)tR^f（其中，t为1或2）、-S(O)tOR^a（其中，t为1或2）、-S(O)tR^f（其中，t为1或2）以及-S(O)tN(R^a)₂（其中，t为1或2），其中每个R^a独立地为氢、烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基，并且每个R^f独立地为烷基、氟代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。亚烷基可任选地被下列基团中的一个或多个取代：氧代、卤素、-OR^a、-CN和-N(R^a)₂。亚烷基可任选地被下列基团中的一个或多个取代：氧代、卤素、-OH、-CN、和NH₂。

[0080] “氨基烷基”是指式-R^c-N(R^a)₂或-R^c-N(R^a)-R^c，其中每个R^c独立地为如上文所定义的亚烷基链，例如，亚甲基、亚乙基等，并且每个R^a独立地为氢、烷基、氟代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0081] “烷氧基”是指式-OR^a的基团，其中R^a为如所定义的烷基基团。除非在说明书中另有明确说明，烷氧基基团可以如上文对于烷基所述的被任选地取代。

[0082] “芳基”是指衍生自包含氢、6至30个碳原子和至少一个芳族环的烃环体系的基团。芳基基团可以为单环、双环、三环或四环环体系，其可包括稠合环体系（当与环烷基或杂环烷基环稠合时，芳基通过芳族环原子键合）或桥接环体系。芳族基团包括但不限于衍生自下列的烃环体系的芳基基团：醋蒽烯(aceanthrylene)、茛烯(acenaphthylene)、醋菲烯(acephenanthrylene)、蒽、萘、苯、蒎、茛蒽、茛、不对称引达省(as-indacene)、对称引达省(s-indacene)、二氢化茛、茛、茛、非那烯(phenalene)、菲(phenanthrene)、七曜烯(pleiadene)、苡、和三亚苯(triphenylene)。除非在说明书中另有明确说明，否则芳基基团任选地被下列取代基中的一个或多个取代：烷基、烯基、炔基、卤素、氟代烷基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、-R^b-OR^a、-R^b-OC(O)-R^a、-R^b-OC(O)-OR^a、-R^b-OC(O)-N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)₂、-R^b-C(O)R^a、-R^b-C(O)OR^a、-R^b-C(O)N(R^a)₂、-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)C(O)OR^a、-R^b-N(R^a)C(O)R^a、-R^b-N(R^a)S(O)tR^a（其中，t为1或2）、-R^b-S(O)tOR^a（其中，t为1或2）、-R^b-S(O)tR^a（其中，t为1或2）以及-R^b-S(O)tN(R^a)₂（其中，t为1或2），其中每个R^a独立地为氢、烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基（任选地被一个或多个卤素基团取代）、芳烷基、杂环烷基（任选地被一个或多个烷基基团取代）、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基，或者两个附接到相同氮原子的

R^a 组合以形成杂环烷基,每个 R^b 独立地为直接键或者直链或支链亚烷基或亚烯基链,并且 R^c 为直链或支链亚烷基或亚烯基链,并且其中除非另有说明,否则上述取代基中的每一个是未取代的。芳基可任选地被下列基团中的一个或多个取代:卤素、烷基、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 和 $-N(R^a)_2$ 。芳基可任选地被下列基团中的一个或多个取代:卤素、甲基、 $-OH$ 、 $-CN$ 和 NH_2 。

[0083] “芳氧基”是指通过式 $-O$ -芳基的氧原子键合的基团,其中芳基如上文所定义的。

[0084] “芳烷基”是指式 R^c -芳基的基团,其中 R^c 为如上文所定义的亚烷基链,例如,亚烷基、亚乙基等。芳烷基基团的亚烷基链部分如上文对于亚烷基链所述的被任选取代。芳烷基基团的芳基部分如上文对于芳基基团所述的被任选取代。

[0085] “环烷基”或“碳环”是指稳定、非芳族、单环或多环的碳环,其可包括稠合环体系(当与芳基或杂芳基环稠合时,环烷基通过非芳族环原子键合)或桥接环体系,其是饱和或不饱和的,包括2至20个碳原子。环烷基包括但不限于 C_3 - C_{20} 环烷基、 C_3 - C_{15} 环烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_5 环烷基、和 C_3 - C_4 环烷基、 C_2 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_4 - C_8 环烷基、 C_5 - C_{12} 环烷基、和 C_7 - C_{20} 环烷基。单环环烷基或碳环包括,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。多环环烷基或碳环包括,例如金刚烷基、降冰片基、十氢萘基、双环[3.3.0]辛烷、双环[4.3.0]壬烷、顺式十氢化萘、反式十氢化萘、双环[2.2.1]己烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[3.2.2]壬烷、和双环[3.3.2]癸烷、和7,7-二甲基-双环[2.2.1]庚烷。除非在说明书中另有明确的说明,否则环烷基被独立地选自下列的一个或多个取代基任选取代:烷基、烯基、炔基、卤素、氟代烷基、氧代、硫代、氰基、硝基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的芳炔基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂环烷基烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)R^a$ 、 $-R^b-OC(O)OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中, t 为1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中, t 为1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (其中, t 为1或2)以及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中, t 为1或2),其中每个 R^a 独立地为氢、烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,每个 R^b 独立地为直接键或者直链或支链亚烷基或亚烯基链,并且 R^c 为直链或支链亚烷基或亚烯基链,并且其中除非另有说明,否则上述取代基中的每一个是未取代的。环烷基可任选地被下列基团中的一个或多个取代:氧代、卤素、烷基、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 和 $-N(R^a)_2$ 。环烷基可选地被下列基团中的一个或多个取代:氧代、卤素、甲基、 $-OH$ 、 $-CN$ 和 NH_2 。

[0086] “环烷基烷基”是指式 R^c -环烷基的基团,其中 R^c 是如上定义的亚烷基链。所述亚烷基链和环烷基基团如上定义被任选取代。

[0087] “稠合”是指本文所述的任何环结构,其稠合到现有的环结构。当稠合环是杂环烷基环或杂芳基环时,成为稠合杂环烷基环或稠合杂芳基环的部分的现有环结构上的任何碳原子可被氮原子取代。

[0088] “杂烷基”是指不包含不饱和度的直链或支链烃链烷基基团,其具有一至十五个碳原子(例如, C_1 - C_{15} 烷基),其由碳和氢原子以及选自O、N和S的一个或两个杂原子组成,其中氮原子或硫原子可任选地氧化并且氮原子可以季铵化。杂原子可置于杂烷基基团的任何位置处,包括在杂烷基基团的剩余部分和其所附接的片段之间。杂烷基通过单键附接到分子的剩余部分。除非在说明书中另有明确的说明,否则杂烷基基团被以下取代基中的一个或

多个任选取代:卤素、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、三甲基硅烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^f$ 、 $-OC(O)-NR^aR^f$ 、 $-N(R^a)C(O)R^f$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (其中, t 为1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中, t 为1或2)、 $-S(O)_tR^f$ (其中, t 为1或2) 以及 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中, t 为1或2), 其中每个 R^a 独立地为氢、烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基, 并且每个 R^f 独立地为烷基、氟代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0089] “卤”或“卤素”是指溴、氯、氟或碘。卤素可是指氯或氟。卤素可是指氟。

[0090] “卤代烷基”是指如上文所定义的烷基基团, 其被如上文定义的一个或多个卤素基团取代, 例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基等。除非在说明书中另有明确的说明, 否则卤代烷基基团可任选被取代。

[0091] “卤代烷氧基”类似地是指式 $-OR^a$ 的基团, 其中 R^a 是如所定义的卤代烷基基团。除非在说明书中另有明确的说明, 否则卤代烷氧基基团可如下文所述任选被取代。

[0092] “杂环烷基”或“杂环”是指包含2至23个碳原子和1至8个杂原子的稳定的3元至24元非芳族环基团, 所述杂原子选自氮、氧、磷和硫。杂环烷基包括但不限于 C_2-C_{20} 杂环烷基、 C_2-C_{15} 杂环烷基、 C_2-C_{10} 杂环烷基、 C_2-C_8 杂环烷基、 C_2-C_6 杂环烷基、 C_2-C_5 杂环烷基、和 C_2-C_4 杂环烷基、 C_2-C_8 杂环烷基、 C_3-C_8 杂环烷基、 C_4-C_8 杂环烷基、 C_5-C_{12} 杂环烷基、和 C_7-C_{20} 杂环烷基。除非在说明书中另有明确的说明, 否则杂环烷基基团可以为单环、双环、三环或四环环体系, 其可包括稠合环体系 (当与芳基或芳基环稠合时, 杂环烷基通过非芳族环原子键合) 或桥接环体系; 并且杂环烷基基团中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化; 氮原子可任选地季铵化; 并且杂环烷基基团可以部分或完全饱和。此类杂环烷基基团的示例包括但不限于, 氮丙啶基、氮杂环丁烷基、二氧戊环基、噻吩基 [1,3] 二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基 (4-piperidonyl)、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三硫杂环己烷 (trithianyl)、四氢吡喃基、硫代吗啉基、硫杂吗啉基、1-氧代-硫代吗啉基、1,1-二氧代-硫代吗啉基、1,3-二氢异苯并呋喃-1-基、3-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基、甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基、2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基、1,1-二氧代四氢-2H-噻喃基、四氢-2H-噻喃基和四氢-2H-吡喃基。术语杂环烷基还包括碳水化合物的所有环形式, 包括但不限于, 单糖、二糖和寡糖。除非另有说明, 否则杂环烷基在环中具有2至10个碳。应当理解, 当提及杂环烷基中的碳原子数时, 杂环烷基中的碳原子数与构成杂环烷基的原子 (包括杂原子) 的总数 (即, 杂环烷基环的主链原子数) 不同。除非在说明书中另有明确的说明, 否则杂环烷基基团被选自下列取代基中的一个或多个任选取代: 烷基、烯基、炔基、卤素、氟代烷基、氧代、硫代、氰基、硝基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的芳炔基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂环烷基烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中, t 为1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中, t 为1

或2)、 $\text{-R}^b\text{-S(0)}_t\text{R}^a$ (其中, t 为1或2) 以及 $\text{-R}^b\text{-S(0)}_t\text{N(R}^a)_2$ (其中, t 为1或2), 其中每个 R^a 独立地为氢、烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基, 每个 R^b 独立地为直接键或者直链或支链亚烷基或亚烯基链, 并且 R^c 为直链或支链亚烷基或亚烯基链, 并且其中除非另有说明, 否则上述取代基中的每一个是未取代的。杂环烷基可任选地被下列中的一个或多个取代: 氧代、卤素、烷基、 -OR^a 、 -CN 和 $\text{-N(R}^a)_2$ 。杂环烷基可任选地被下列中的一个或多个取代: 氧代、卤素、甲基、 -OH 、 -CN 、和 NH_2 。

[0093] “杂环烷基烷基”是指式-R^c-杂环烷基的基团,其中R^c是如上定义的亚烷基链。如果杂环烷基是含氮杂环烷基,则杂环烷基任选在氮原子上与烷基基团连接。杂环烷基烷基的亚烷基链如上文针对亚烷基链所定义的被任选取代。杂环烷基烷基基团的杂环烷基部分如上文针对杂环烷基基团所定义的被任选取代。

[0094] “杂环烷基烷氧基”是指通过式-O-R^c-杂环烷基的氧原子键合的基团,其中R^c是如上定义的亚烷基链。如果杂环烷基是含氮杂环烷基,则杂环烷基在氮原子上与烷基基团任选连接。杂环烷基烷氧基基团的亚烷基链如上文针对亚烷基链所定义的被任选取代。杂环烷基烷氧基基团的杂环烷基部分如上文针对杂环烷基基团所定义的被任选取代。

[0095] “杂芳基”是指包含氢原子、一至十三个碳原子、一至六个选自氮、氧、磷和硫的杂原子、和至少一个芳族环的5元至14元环体系基团。所述杂芳基可以为5元杂芳基。所述杂芳基可以为6元杂芳基。出于本发明的目的，杂芳基基团可以为单环、双环、三环或四环环体系，其可包括稠合的环体系（当与环烷基或杂环烷基环稠合时，杂芳基通过芳族环原子键合）或桥接的环体系；并且杂芳基基团中的氮、碳和硫原子可任选氧化；氮原子可任选季铵化。示例包括但不限于，氮杂环庚烯基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吡唑基、苯并二噁唑基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧杂环庚烯基、1,4-苯并二噁烷基、苯并萘呋喃基、苯并噁唑基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并二噁烷基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基（苯并硫代苯基）、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、呋唑基、噻吩基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡唑基、吡唑基、异吡唑基、二氢吡唑基、异吡唑基、异噻吩基、吡唑基、异噻吩基、萘基、噻二唑基、2-氧代氮杂基、噻唑基、环氧乙烷基(oxiranyl)、1-氧代吡啶基、1-氧代嘧啶基、1-氧代吡嗪基、1-氧代哒嗪基、1-苯基-1H-吡咯基、苯噻吩基、吩噻吩基、吩噻吩基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噻唑基、噻唑基、噻唑基、奎宁环基、异噻吩基、四氢噻吩基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基和噻吩基（即噻吩基）。除非在说明书中另有明确的说明，否则杂芳基基团被选自下列取代基中的一个或多个任选取代：烷基、烯基、炔基、卤素、氟代烷基、卤代烯基、卤代炔基、氧代、硫代、氰基、硝基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的芳炔基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂环烷基烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ （其中， t 为1或2）、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ （其中， t 为1或2）、 $-R^b-S(O)_tR^a$ （其中， t 为1或2）以及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ （其中， t 为1或2），其中每个 R^a 独立地为氢、烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基，每个 R^b 独立

地为直接键或者直链或支链亚烷基或亚烯基链,并且 R^c 为直链或支链亚烷基或亚烯基链,并且其中除非另有说明,否则上述取代基中的每一个是未取代的。杂芳基可任选地被下列中的一个或多个取代:卤素、烷基、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 和 $-N(R^a)_2$ 。杂芳基可任选地被下列中的一个或多个取代:卤素、甲基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、和 $-NH_2$ 。

[0096] “N-杂芳基”是指如上定义包含至少一个氮的杂芳基基团,并且其中杂芳基基团与分子的剩余部分的附接点是通过杂芳基基团中的氮原子。如上文针对杂芳基基团所述,N-杂芳基被任选取代。

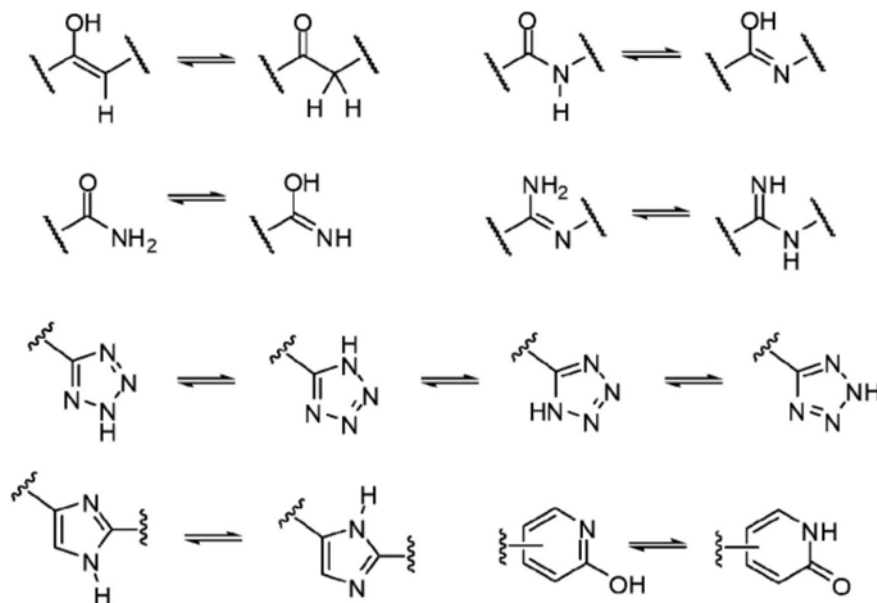
[0097] “C-杂芳基”是指如上定义的杂芳基基团,并且其中杂芳基基团与分子的剩余部分的附接点是通过杂芳基基团中的碳原子。如上文针对杂芳基基团所述,C-杂芳基基团被任选取代。

[0098] “杂芳氧基”是指通过式 $-O-$ 杂芳基的氧原子键合的基团,其中杂芳基如上所定义。

[0099] “杂芳基烷基”是指式 $-R^c-$ 杂芳基的基团,其中 R^c 是如上定义的亚烷基链。如果杂芳基是含氮杂芳基,则杂芳基在氮原子上与烷基任选连接。杂芳基烷基基团的亚烷基链如上文针对亚烷基链所定义的被任选取代。杂芳基烷基基团的杂芳基部分如上文对杂芳基基团所定义的被任选取代。

[0100] “杂芳基烷氧基”是指通过式 $-O-R^c-$ 杂芳基的氧原子键合的基团,其中 R^c 是如上定义的亚烷基链。如果杂芳基是含氮杂芳基,则杂芳基在氮原子上与烷基任选连接。杂芳基烷氧基的亚烷基链如上文针对亚烷基链所定义的被任选取代。杂芳基烷氧基的杂芳基部分如上文针对杂芳基基团所定义的被任选取代。

[0101] “互变异构体”是指一种分子,其中质子从分子的一个原子转移到同一分子的另一个原子是可能的。本文提供的化合物可以作为互变异构体形式存在。在可能发生互变异构化的情况下,将存在互变异构体的化学平衡。互变异构体的确切比例取决于多个因素,包括物理状态、温度、溶剂和pH。互变异构平衡的一些示例包括:



[0102] “任选的”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生,并且所述描述包括事件或情况发生时的示例和不发生事件或情况的示例。例如,“任选取代的芳基”是指芳基基团可以是或可以不是取代的,并且所述描述包括取代的芳基基团和不具有

取代的芳基基团。“任选取代的”和“取代或未取代的”和“未取代的或取代的”在本文中可互换使用。

[0103] “药学上可接受的盐”包括酸加成盐和碱加成盐。本文所述化合物中任一种的药学上可接受的盐旨在包括任何和所有药学上合适的盐形式。本文所述化合物的优选的药学上可接受的盐是药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。

[0104] “药学上可接受的酸加成盐”是指保留游离碱的生物有效性和特性的那些盐,其在生物学上或其它方面不是不可取的,并且其由无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氢碘酸、氢氟酸、亚磷酸等形成。还包括由有机酸形成的盐,有机酸诸如脂族单羧酸和二羧酸、苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸、链烷二酸、芳族酸、脂族酸、芳族磺酸等,并且包括,例如,乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。因此,示例性盐包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐,焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、辛酸盐、异丁酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐等。还考虑了氨基酸的盐,诸如精氨酸盐、葡糖酸盐和半乳糖醛酸盐(参见,例如,Berge S.M.等人,“Pharmaceutical Salts,”*Journal of Pharmaceutical Science*,66:1-19(1997))。通过使游离碱形式与足量的所需酸接触以制备盐来制备碱性化合物的酸加成盐。

[0105] “药学上可接受的碱加成盐”是指保留游离酸的生物有效性和特性的那些盐,其在生物学上或其它方面不是不可取的。由无机碱或有机碱与游离酸加成来制备这些盐。药学上可接受的碱加成盐可由金属或胺形成,诸如碱金属和碱土金属或有机胺。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝盐等。衍生自有机碱的盐包括但不限于伯、仲和叔胺的盐,取代的胺,包括天然存在的取代的胺,环胺和碱性离子交换树脂,例如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、N,N-二苄基乙烯二胺、氯普鲁卡因、氢化胺、胆碱、甜菜碱、乙二胺、乙二苯胺、N-甲基葡糖胺、葡萄糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、多胺树脂等。参见,Berge等人,同上。

[0106] 如本文和所附权利要求中所使用的,除非上下文另有明确说明,否则单数形式“一”、“一个”和“该”包括复数指示物。因此,例如,提及“一种试剂”包括多种此类试剂,并且提及“所述细胞”包括提及一个或多个细胞(或多种细胞)及其等同物。

[0107] 当本文使用范围用于物理特性(诸如分子量)或化学特性(诸如化学式)时,旨在包括范围的所有组合和子组合以及其中的具体实施方案。

[0108] 当提及数字或数值范围时,术语“约”意指提及的数字或数值范围是实验可变性内(或在统计实验误差内)的近似值,因此数字或数值范围在所述数量或数值范围的1%和10%之间变化。

[0109] 术语“包含”(和诸如“含有”或“包含”或“具有”或“包括”的相关术语)不旨在排除在其他某些实施方案中,例如,任何本文所述的物质的组成、组合物、方法或工艺等“由所述特征结构组成”或“基本上由所述特征结构组成”。

[0110] 术语“受试者”或“患者”包括哺乳动物和非哺乳动物。哺乳动物的示例包括但不限于哺乳动物类的任何成员：人、非人灵长类动物诸如黑猩猩、以及其他类人猿和猴子；农场动物，诸如牛、马、绵羊、山羊、猪；家畜诸如兔子、狗和猫；实验动物包括啮齿动物，诸如大鼠、小鼠和豚鼠等。非哺乳动物的示例包括但不限于鸟、鱼等。在本文提供的方法和组合物的一个实施方案中，哺乳动物是人。

[0111] 术语“纳米颗粒”是指纳米范围内的颗粒。颗粒的大小应低于最大尺寸，高于所述最大尺寸，皮下或肌内注射给药受损或甚至不再可能。所述最大尺寸取决于例如针直径或身体对大颗粒的不良反应或这两者所施加的限制。

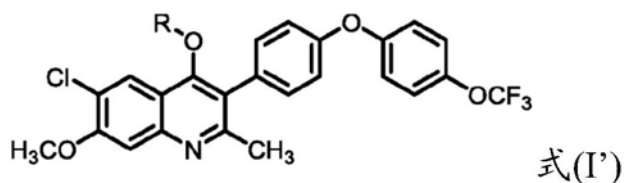
[0112] 术语“微粒”是指微米范围内的粒子。颗粒的大小应低于最大尺寸，高于该最大尺寸，皮下或肌内注射给药受损或甚至不再可能。所述最大尺寸取决于例如针直径或身体对大颗粒的不良反应或这两者所施加的限制。

[0113] 如本文所用，“用于治疗”病症或病症（例如，疟疾）的“治疗”是获得有利或期望结果，诸如临床结果的方案。有利或期望的结果可包括但不限于减轻或改善一种或多种症状或病症；减少疾病、障碍或病症的程度；稳定（即，没有恶化）疾病、障碍或病症的状态；防止疾病、障碍或病症的传播（例如，防止疟原虫感染扩散到肝脏以外、预防全身性疾病、预防疟疾的症状阶段，和/或防止疟原虫感染的建立）；延迟或减缓疾病、障碍或病症的进展；改善或缓解疾病、障碍或病症；以及缓解（无论是部分还是全部），无论是可检测的还是不可检测的。“减轻”疾病、障碍或病症意指与在不存在治疗到的情况下的程序和时间过程相比，疾病、障碍或病症的程序和/或不可取的临床表现减少和/或进展的时间进程减慢或延长。

[0114] 如本文所使用的，“预防”包括预防疟疾的发生和/或降低疟疾的严重性或强度。

化合物

[0115] 本文所述的式(I')化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型、或立体异构体：



其中：

R为-CH₂OC(=O)R¹、-R²、-C(=O)OR³、或-C(=O)R⁴；

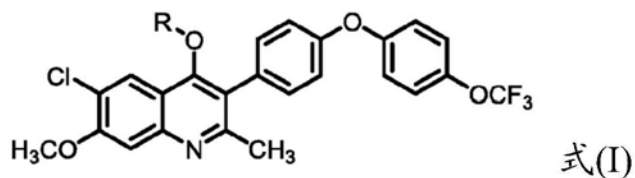
R¹为任选取代的C₁-C₂₀烷基、任选取代的C₂-C₂₀烯基、任选取代的C₂-C₂₀炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、或任选取代的C₂-C₈杂环烷基；

R²为任选取代的(C₁-C₆亚烷基)芳基、任选取代的(C₁-C₆亚烷基)杂芳基、任选取代的(C₁-C₆亚烷基)C₃-C₈环烷基、或任选取代的(C₁-C₆亚烷基)C₂-C₈杂环烷基；

R³为任选取代的C₁-C₂₀烷基、任选取代的C₂-C₂₀烯基、或任选取代的C₂-C₂₀炔基；前提条件是R³不是乙基；并且

R⁴为任选取代的C₁-C₂₀烷基、任选取代的C₂-C₂₀烯基或任选取代的C₂-C₂₀炔基。

[0116] 本文所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型、或立体异构体：



其中:

R为 $-C(R^{1a})_2OC(=O)R^1$ 、 $-R^2$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、或 $-C(=O)R^4$;

R^1 为任选取代的 C_1 - C_{30} 烷基、任选取代的 C_2 - C_{30} 烯基、任选取代的 C_2 - C_{30} 炔基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷基、或任选取代的 C_2 - C_8 杂环烷基;

每个 R^{1a} 独立地为氢、卤素或任选取代的 C_1 - C_6 烷基;

或者两个 R^{1a} 与它们所附接的碳原子结合在一起以形成任选取代的 C_3 - C_8 环烷基;

R^2 为任选取代的(C_1 - C_6 亚烷基)芳基、任选取代的(C_1 - C_6 亚烷基)杂芳基、任选取代的(C_1 - C_6 亚烷基) C_3 - C_8 环烷基、或任选取代的(C_1 - C_6 亚烷基) C_2 - C_8 杂环烷基;

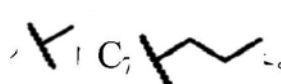
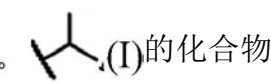
R^3 为任选取代的 C_5 - C_{30} 烷基、任选取代的 C_4 - C_{30} 烯基、或任选取代的 C_2 - C_{30} 炔基;并且

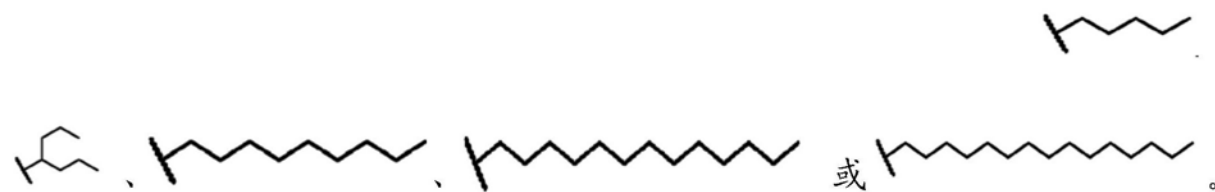
R^4 为任选取代的 C_5 - C_{30} 烷基、任选取代的 C_2 - C_{30} 烯基或任选取代的 C_2 - C_{30} 炔基。


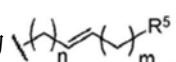
[0117] 在式(I)的化合物中,R可以为 $-C(R^{1a})_2OC(=O)R^1$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、或 $-C(=O)R^4$ 。在式(I)的化合物中,R可以为 $-C(R^{1a})_2OC(=O)R^1$ 或 $-C(=O)OR^3$ 。在式(I)的化合物中,R可以为 $-C(R^{1a})_2OC(=O)R^1$ 、或 $-C(=O)R^4$ 。在式(I)的化合物中,R可以为 $-C(=O)OR^3$ 或 $-C(=O)R^4$ 。

[0118] 在式(I)的化合物中,R可以为 $-C(R^{1a})_2OC(=O)R^1$ 。在式(I)的化合物中,R可以为 $-C(R^{1a})_2OC(=O)R^1$ 并且 R^{1a} 可各自为氢。在式(I)的化合物中,R可以为 $-C(R^{1a})_2OC(=O)R^1$ 并且 R^{1a} 可各自 C_1 - C_6 烷基。在式(I)的化合物中,R可以为 $-C(R^{1a})_2OC(=O)R^1$ 并且一个 R^{1a} 可以为 C_1 - C_6 烷基,并且一个 R^{1a} 可以为氢。在式(I)的化合物中,R可以为 $-C(R^{1a})_2OC(=O)R^1$ 并且一个 R^{1a} 可以为卤素,并且一个 R^{1a} 可以为氢。在式(I)的化合物中,R可以为 $-CH_2OC(=O)R^1$ 。在式(I)的化合物中,R可以为 $-CH_2OC(=O)R^1$ 并且 R^1 可以为任选取代的 C_1 - C_{20} 烷基、任选取代的 C_2 - C_{20} 烯基、任选取代的 C_2 - C_{20} 炔基。在式(I)的化合物中,R可以为 $-CH_2OC(=O)R^1$ 并且 R^1 可以为任选取代的 C_1 - C_{20} 烷基或任选取代的 C_2 - C_{20} 烯基。在式(I)的化合物中,R可以为 $-CH_2OC(=O)R^1$ 并且 R^1 可以为任选取代的 C_1 - C_{20} 烷基或任选取代的 C_2 - C_{30} 烯基。在式(I)的化合物中,R可以为 $-CH_2OC(=O)R^1$ 并且 R^1 可以为 C_1 - C_{20} 烷基或 C_2 - C_{20} 烯基。在式(I)的化合物中,R可以为 $-CH_2OC(=O)R^1$ 并且 R^1 可以为 C_1 - C_{20} 烷基或 C_2 - C_{30} 烯基。在式(I)的化合物中,R可以为 $-CH_2OC(=O)R^1$ 并且 R^1 可以为 C_1 - C_{30} 烷基。在式(I)的化合物中,R可以为 $-CH_2OC(=O)R^1$ 并且 R^1 可以为 C_1 - C_{25} 烷基。在式(I)的化合物中,R可以为 $-CH_2OC(=O)R^1$ 并且 R^1 可以为 C_1 - C_{20} 烷基。在式(I)的化合物中,R可以为 $-CH_2OC(=O)R^1$ 并且 R^1 可以为 C_1 - C_{15} 烷基。在式(I)的化合物中,R可以为 $-CH_2OC(=O)R^1$ 并且 R^1 可以为 C_1 - C_6 烷基。在式(I)的化合物中,R可以为 $-CH_2OC(=O)R^1$ 并且 R^1 可以为 C_1 - C_7 烷基。在式(I)的化合物中,R可以为 $-CH_2OC(=O)R^1$ 并且 R^1 可以为 C_7 - C_{20} 烷基。在式(I)的化合物中,R可以为 $-CH_2OC(=O)R^1$ 并且 R^1 可以为取代的 C_1 - C_{20} 烷基或取代的 C_2 - C_{20} 烯基。在式(I)的化合物中,R可以为 $-CH_2OC(=O)R^1$ 并且 R^1 可以为取代的 C_1 - C_{20} 烷基或取代的 C_2 - C_{30} 烯基。在式(I)的化合物中,R可以为 $-CH_2OC(=O)R^1$ 并且 R^1 可以为取代的 C_1 - C_{30} 烷基。在式(I)的化合物中,R可以为 $-CH_2OC(=O)R^1$ 并且 R^1 可以为取代的 C_1 - C_{25} 烷基。在式(I)的化合物中,R可以为 $-CH_2OC(=O)R^1$ 并且 R^1 可以为取代的 C_1 - C_{20} 烷基。在式(I)的化合物中,R可以为 $-CH_2OC(=O)R^1$ 并且 R^1 可以为取代的 C_1 - C_{15} 烷基。在式(I)的化合物中,R可以为 $-CH_2OC(=O)R^1$ 并且 R^1 可以为取代的 C_1 - C_{15} 烷基。在式(I)的化合物中,R可以为 $-CH_2OC(=O)R^1$ 并且 R^1 可以为取代的 C_1 - C_{15} 烷基。

0) R^1 并且 R^1 可以为取代的 C_1 - C_6 烷基。在式 (I) 的化合物中, R 可以为 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})R^1$ 并且 R^1 可以为取代的 C_1 - C_7 烷基。在式 (I) 的化合物中, R 可以为 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})R^1$ 并且 R^1 可以为取

 C_7  (I) 的化合物中, R 可以为 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})R^1$ 并且 R^1 可以为、、、



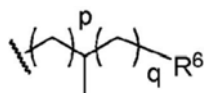
在式 (I) 的化合物中, R 可以为 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})R^1$ 并且 R^1 可以为 。在式 (I) 的化合物中, R 可以为 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})R^1$ 并且 R^1 可以为 C_2 - C_{30} 烯基。在式 (I) 的化合物中, R 可以为 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})R^1$ 并且 R^1 可以为 C_2 - C_6 烯基。在式 (I) 的化合物中, R 可以为 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})R^1$ 并且 R^1 可以为 C_7 - C_{30} 烯基。在式 (I) 的化合物中, R 可以为 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})R^1$ 并且 R^1 可以为 C_{15} - C_{20} 烯基。在式 (I) 的化合物中, R 可以为 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})R^1$ 并且 R^1 可以为 C_{15} - C_{30} 烯基。在式 (I) 的化合物中, R 可以为 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})R^1$ 并且 R^1 可以为 C_{20} - C_{30} 烯基。在式 (I) 的化合物中, R 可以为 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})R^1$ 并且 R^1 可以为取代的 C_2 - C_{30} 烯基。在式 (I) 的化合物中, R 可以为 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})R^1$ 并且 R^1 可以为取代的 C_2 - C_6 烯基。在式 (I) 的化合物中, R 可以为 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})R^1$ 并且 R^1 可以为取代的 C_7 - C_{30} 烯基。在式 (I) 的化合物中, R 可以为 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})R^1$ 并且 R^1 可以为取代的 C_{15} - C_{20} 烯基。在式 (I) 的化合物中, R 可以为 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})R^1$ 并且 R^1 可以为取代的 C_{15} - C_{30} 烯基。在式 (I) 的化合物中, R 可以为 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})R^1$ 并且 R^1 可以为取代的 C_{20} - C_{30} 烯基。在式 (I) 的化合物中, R 可以为 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})R^1$ 并且 R^1 可以为  R^5 , 其中 R^5 为 H 或甲基; n 为 0-18; 并且 m 为 0-18, ; 前提条件是当 R^5 为 H 时, $n+m$ 小于 18, 或者当 R^5 为甲基时, $n+m$ 小于 17。在式 (I) 的化合物中, n 可以为 0。

在式 (I) 的化合物中, n 可以为 1。在式 (I) 的化合物中, n 可以为 2。在式 (I) 的化合物中, n 可以为 3。在式 (I) 的化合物中, n 可以为 4。在式 (I) 的化合物中, n 可以为 5。在式 (I) 的化合物中, n 可以为 6。在式 (I) 的化合物中, n 可以为 7。在式 (I) 的化合物中, n 可以为 8。在式 (I) 的化合物中, n 可以为 9。在式 (I) 的化合物中, n 可以为 10。在式 (I) 的化合物中, n 可以为 11。在式 (I) 的化合物中, n 可以为 12。在式 (I) 的化合物中, n 可以为 13。在式 (I) 的化合物中, n 可以为 14。在式 (I) 的化合物中, n 可以为 15。在式 (I) 的化合物中, n 可以为 16。在式 (I) 的化合物中, n 可以为 17。在式 (I) 的化合物中, n 可以为 18。在式 (I) 的化合物中, m 可以为 0。在式 (I) 的化合物中, m 可以为 1。在式 (I) 的化合物中, m 可以为 2。在式 (I) 的化合物中, m 可以为 3。在式 (I) 的化合物中, m 可以为 4。在式 (I) 的化合物中, m 可以为 5。在式 (I) 的化合物中, m 可以为 6。在式 (I) 的化合物中, m 可以为 7。在式 (I) 的化合物中, m 可以为 8。在式 (I) 的化合物中, m 可以为 9。在式 (I) 的化合物中, m 可以为 10。在式 (I) 的化合物中, m 可以为 11。在式 (I) 的化合物中, m 可以为 12。在式 (I) 的化合物中, m 可以为 13。在式 (I) 的化合物中, m 可以为 14。在式 (I) 的化合物中, m 可以为 15。在式 (I) 的化合物中, m 可以为 16。在式 (I) 的化合物中, m 可以为 17。在式 (I) 的化合物中, m 可以为 18。

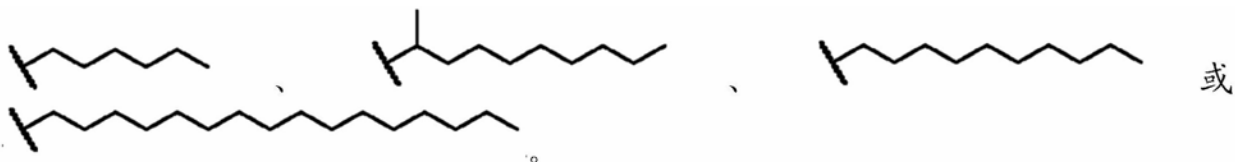
[0119] 在式 (I) 的化合物中, R 可以为 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})R^1$ 并且 R^1 可以为



[0120] 在式(I)的化合物中,R可以为 $-C(=O)OR^3$ 。在式(I)的化合物中,R可以为 $-C(=O)OR^3$ 并且 R^3 可以为任选取代的 C_5-C_{20} 烷基、任选取代的 C_4-C_{20} 烯基或任选取代的 C_2-C_{20} 炔基。在式(I)的化合物中,R可以为 $-C(=O)OR^3$ 并且 R^3 可以为任选取代的 C_5-C_{20} 烷基或任选取代的 C_4-C_{20} 烯基。在式(I)的化合物中,R可以为 $-C(=O)OR^3$ 并且 R^3 可以为 C_5-C_{30} 烷基。在式(I)的化合物中,R可以为 $-C(=O)OR^3$ 并且 R^3 可以为 C_5-C_{20} 烷基。在式(I)的化合物中,R可以为 $-C(=O)OR^3$ 并且 R^3 可以为 C_5-C_{10} 烷基。在式(I)的化合物中,R可以为 $-C(=O)OR^3$ 并且 R^3 可以为 $C_{11}-C_{30}$ 烷基。在式(I)的化合物中,R可以为 $-C(=O)OR^3$ 并且 R^3 可以为 C_5-C_{15} 烷基。在式(I)的化合物中,R可以为 $-C(=O)OR^3$ 并且 R^3 可以为 C_6-C_{16} 烷基。在式(I)的化合物中,R可以为 $-C(=O)OR^3$ 并且 R^3 可以为取代的 C_5-C_{30} 烷基。在式(I)的化合物中,R可以为 $-C(=O)OR^3$ 并且 R^3 可以为取代的 C_5-C_{20} 烷基。在式(I)的化合物中,R可以为 $-C(=O)OR^3$ 并且 R^3 可以为取代的 C_5-C_{10} 烷基。在式(I)的化合物中,R可以为 $-C(=O)OR^3$ 并且 R^3 可以为取代的 $C_{11}-C_{30}$ 烷基。在式(I)的化合物中,R可以为 $-C(=O)OR^3$ 并且 R^3 可以为取代的 C_5-C_{15} 烷基。在式(I)的化合物中,R可以为 $-C(=O)OR^3$ 并且 R^3 可以为取代的 C_6-C_{16} 烷基。在式(I)的化合物中,R可以为 $-C(=O)OR^3$ 并且 R^3 可以为



其中 R^6 可以为H或甲基;p为0至18;并且q为0至18;前提条件是当 R^6 为H时, $p+q$ 小于18,或者当 R^6 为甲基时, $p+q$ 小于17,并且前提条件是当 R^3 不是乙基。在式(I)的化合物中,p可以为0。在式(I)的化合物中,p可以为1。在式(I)的化合物中,p可以为2。在式(I)的化合物中,p可以为3。在式(I)的化合物中,p可以为4。在式(I)的化合物中,p可以为5。在式(I)的化合物中,p可以为6。在式(I)的化合物中,p可以为7。在式(I)的化合物中,p可以为8。在式(I)的化合物中,p可以为9。在式(I)的化合物中,p可以为10。在式(I)的化合物中,p可以为11。在式(I)的化合物中,p可以为12。在式(I)的化合物中,p可以为13。在式(I)的化合物中,p可以为14。在式(I)的化合物中,p可以为15。在式(I)的化合物中,p可以为16。在式(I)的化合物中,p可以为17。在式(I)的化合物中,p可以为18。在式(I)的化合物中,q可以为0。在式(I)的化合物中,q可以为1。在式(I)的化合物中,q可以为2。在式(I)的化合物中,q可以为3。在式(I)的化合物中,q可以为4。在式(I)的化合物中,q可以为5。在式(I)的化合物中,q可以为6。在式(I)的化合物中,q可以为7。在式(I)的化合物中,q可以为8。在式(I)的化合物中,q可以为9。在式(I)的化合物中,q可以为10。在式(I)的化合物中,q可以为11。在式(I)的化合物中,q可以为12。在式(I)的化合物中,q可以为13。在式(I)的化合物中,q可以为14。在式(I)的化合物中,q可以为15。在式(I)的化合物中,q可以为16。在式(I)的化合物中,q可以为17。在式(I)的化合物中,q可以为18。在式(I)的化合物中,R可以为 $-C(=O)OR^3$ 并且 R^3 可以为

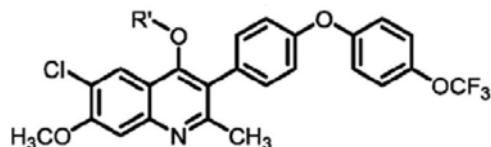


[0121] 在式(I)的化合物中,R可以为 $-C(=O)R^4$ 。

[0122] 在式(I)的化合物中,R可以为 $-C(=O)R^4$ 并且 R^4 可以为 C_5-C_{30} 烷基。在式(I)的化合物中,R可以为 $-C(=O)R^4$ 并且 R^4 可以为任选取代的 C_5-C_{20} 烷基、任选取代的 C_2-C_{20} 烯基或任选

取代的C₂-C₂₀炔基。在式(I)的化合物中,R可以为-C(=O)R⁴并且R⁴可以为任选取代的C₅-C₂₀烷基或任选取代的C₂-C₂₀烯基。在式(I)的化合物中,R可以为-C(=O)R⁴并且R⁴可以为C₅-C₃₀烷基。在式(I)的化合物中,R可以为-C(=O)R⁴并且R⁴可以为C₅-C₂₀烷基。在式(I)的化合物中,R可以为-C(=O)R⁴并且R⁴可以为C₅-C₁₀烷基。在式(I)的化合物中,R可以为-C(=O)R⁴并且R⁴可以为C₅-C₁₅烷基。在式(I)的化合物中,R可以为-C(=O)R⁴并且R⁴可以为C₁₅-C₃₀烷基。在式(I)的化合物中,R可以为-C(=O)R⁴并且R⁴可以为C₁₅-C₂₅烷基。在式(I)的化合物中,R可以为-C(=O)R⁴并且R⁴可以为取代的C₅-C₃₀烷基。在式(I)的化合物中,R可以为-C(=O)R⁴并且R⁴可以为取代的C₅-C₂₀烷基。在式(I)的化合物中,R可以为-C(=O)R⁴并且R⁴可以为取代的C₅-C₁₀烷基。在式(I)的化合物中,R可以为-C(=O)R⁴并且R⁴可以为取代的C₁₁-C₃₀烷基。在式(I)的化合物中,R可以为-C(=O)R⁴并且R⁴可以为取代的C₅-C₁₅烷基。在式(I)的化合物中,R可以为-C(=O)R⁴并且R⁴可以为取代的C₁₅-C₃₀烷基。在式(I)的化合物中,R可以为-C(=O)R⁴并且R⁴可以为取代的C₁₅-C₂₅烷基。

[0123] 本文描述了式(II')的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型、或立体异构体:



式(II')

其中:

R' 为-CH₂OC(=O)R⁷、-R⁸、-C(=O)OR⁹、或-C(=O)R¹⁰;

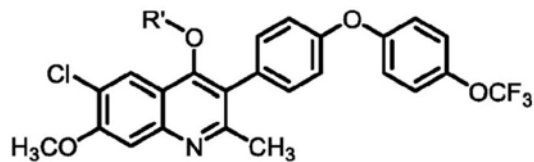
R⁷为任选取代的C₁-C₂₀烷基、任选取代的C₂-C₂₀烯基、任选取代的C₂-C₂₀炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、或任选取代的C₂-C₈杂环烷基;

R⁸为任选取代的(C₁-C₆亚烷基)芳基、任选取代的(C₁-C₆亚烷基)杂芳基、任选取代的(C₁-C₆亚烷基)C₃-C₈环烷基、或任选取代的(C₁-C₆亚烷基)C₂-C₈杂环烷基;

R⁹为任选取代的C₁-C₂₀烷基、任选取代的C₂-C₂₀烯基、或任选取代的C₂-C₂₀炔基;并且

R¹⁰为任选取代的C₁-C₂₀烷基、任选取代的C₂-C₂₀烯基、或任选取代的C₂-C₂₀炔基。

[0124] 本文描述了式(II)的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、溶剂化物、多晶型、或立体异构体:



式(II)

其中:

R' 为-C(R^{7a})₂OC(=O)R⁷、-R⁸、-C(=O)OR⁹、或-C(=O)R¹⁰;

R⁷为任选取代的C₁-C₃₀烷基、任选取代的C₂-C₃₀烯基、任选取代的C₂-C₃₀炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、或任选取代的C₂-C₈杂环烷基;

每个R^{7a}独立地为氢、卤素或任选取代的C₁-C₆烷基;

或者两个 R^{7a} 与它们所附接的碳原子结合在一起以形成任选取代的 C_3-C_8 环烷基;

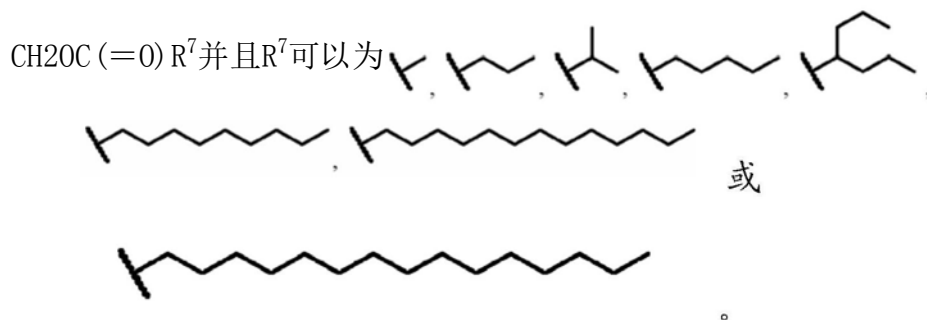
R^8 为任选取代的(C_1-C_6 亚烷基)芳基、任选取代的(C_1-C_6 亚烷基)杂芳基、任选取代的(C_1-C_6 亚烷基) C_3-C_8 环烷基、或任选取代的(C_1-C_6 亚烷基)) C_2-C_8 杂环烷基;

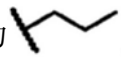
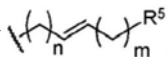
R^9 为任选取代的 C_1-C_{30} 烷基、任选取代的 C_2-C_{30} 烯基、或任选取代的 C_2-C_{30} 炔基;并且

R^{10} 为任选取代的 C_1-C_{30} 烷基、任选取代的 C_2-C_{30} 烯基、或任选取代的 C_2-C_{30} 炔基。

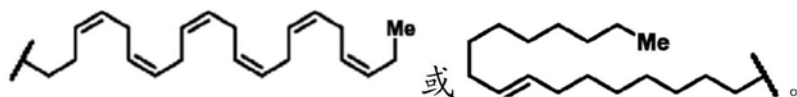
[0125] 在式(II)化合物中, R' 可以为 $-C(R^{7a})_2OC(=O)R^7$ 、 $-C(=O)OR^9$ 、或 $-C(=O)R^{10}$ 。在式(II)化合物中, R' 可以为 $-C(R^{7a})_2OC(=O)R^7$ 或 $-C(=O)OR^9$ 。在式(II)化合物中, R' 可以为 $-C(R^{7a})_2OC(=O)R^7$ 或 $-C(=O)R^{10}$ 。在式(II)化合物中, R' 可以为 $-C(=O)OR^9$ 或 $-C(=O)R^{10}$ 。

[0126] 在式(II)化合物中, R' 可以为 $-C(R^{7a})_2OC(=O)R^7$ 。在式(II)的化合物中, R' 可以为 $-C(R^{7a})_2OC(=O)R^7$ 并且 R^{7a} 可各自为氢。在式(II)的化合物中, R' 可以为 $-C(R^{7a})_2OC(=O)R^7$ 并且 R^{7a} 可各自为 C_1-C_6 烷基。在式(II)的化合物中, R' 可以为 $-C(R^{7a})_2OC(=O)R^7$ 并且一个 R^{7a} 可以为 C_1-C_6 烷基,并且一个 R^{7a} 可以为氢。在式(II)的化合物中, R' 可以为 $-C(R^{7a})_2OC(=O)R^7$ 并且一个 R^{7a} 可以为卤素,并且一个 R^{7a} 可以为氢。在式(II)的化合物中, R' 可以为 $-CH_2OC(=O)R^7$ 。在式(II)的化合物中, R' 可以为 $-CH_2OC(=O)R^7$ 并且 R^7 可以为任选取代的 C_1-C_{20} 烷基、任选取代的 C_2-C_{20} 烯基、或者任选取代的 C_2-C_{20} 炔基。在式(II)的化合物中, R' 可以为 $-CH_2OC(=O)R^7$ 并且 R^7 可以为任选取代的 C_1-C_{20} 烷基或任选取代的 C_2-C_{30} 烯基。在式(II)的化合物中, R' 可以为 $-CH_2OC(=O)R^7$ 并且 R^7 可以为任选取代的 C_1-C_{20} 烷基或任选取代的 C_2-C_{20} 烯基。在式(II)的化合物中, R' 可以为 $-CH_2OC(=O)R^7$ 并且 R^7 可以为 C_1-C_{20} 烷基或 C_2-C_{30} 烯基。在式(II)的化合物中, R' 可以为 $-CH_2OC(=O)R^7$ 并且 R^7 可以为 C_1-C_{20} 烷基或 C_2-C_{20} 烯基。在式(II)的化合物中, R' 可以为 $-CH_2OC(=O)R^7$ 并且 R^7 可以为 C_1-C_{30} 烷基。在式(II)的化合物中, R' 可以为 $-CH_2OC(=O)R^7$ 并且 R^7 可以为 C_1-C_{25} 烷基。在式(II)的化合物中, R' 可以为 $-CH_2OC(=O)R^7$ 并且 R^7 可以为 C_1-C_{15} 烷基。在式(II)的化合物中, R' 可以为 $-CH_2OC(=O)R^7$ 并且 R^7 可以为 C_1-C_{20} 烷基。在式(II)的化合物中, R' 可以为 $-CH_2OC(=O)R^7$ 并且 R^7 可以为 C_1-C_6 烷基。在式(II)的化合物中, R' 可以为 $-CH_2OC(=O)R^7$ 并且 R^7 可以为 C_1-C_7 烷基。在式(II)的化合物中, R' 可以为 $-CH_2OC(=O)R^7$ 并且 R^7 可以为 C_7-C_{20} 烷基。在式(II)的化合物中, R' 可以为 $-CH_2OC(=O)R^7$ 并且 R^7 可以为取代的 C_1-C_{30} 烷基。在式(II)的化合物中, R' 可以为 $-CH_2OC(=O)R^7$ 并且 R^7 可以为取代的 C_1-C_{25} 烷基。在式(II)的化合物中, R' 可以为 $-CH_2OC(=O)R^7$ 并且 R^7 可以为取代的 C_1-C_{20} 烷基。在式(II)的化合物中, R' 可以为 $-CH_2OC(=O)R^7$ 并且 R^7 可以为取代的 C_1-C_{15} 烷基。在式(II)的化合物中, R' 可以为 $-CH_2OC(=O)R^7$ 并且 R^7 可以为取代的 C_1-C_6 烷基。在式(II)的化合物中, R' 可以为 $-CH_2OC(=O)R^7$ 并且 R^7 可以为取代的 C_1-C_7 烷基。在式(II)的化合物中, R' 可以为 $-CH_2OC(=O)R^7$ 并且 R^7 可以为取代的 C_7-C_{20} 烷基。在式(II)的化合物中, R' 可以为-



在式 (II) 的化合物中, R^7 可以为 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})R^7$ 并且 R^7 可以为 。在式 (II) 的化合物中, R^7 可以为 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})R^7$ 并且 R^7 可以为 C_2 - C_{30} 烯基。在式 (II) 的化合物中, R^7 可以为 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})R^7$ 并且 R^7 可以为 C_2 - C_6 烯基。在式 (II) 的化合物中, R^7 可以为 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})R^7$ 并且 R^7 可以为 C_7 - C_{30} 烯基。在式 (II) 的化合物中, R^7 可以为 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})R^7$ 并且 R^7 可以为 C_{15} - C_{20} 烯基。在式 (II) 的化合物中, R^7 可以为 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})R^7$ 并且 R^7 可以为 C_{15} - C_{30} 烯基。在式 (II) 的化合物中, R^7 可以为 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})R^7$ 并且 R^7 可以为 C_{20} - C_{30} 烯基。在式 (II) 的化合物中, R^7 可以为 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})R^7$ 并且 R^7 可以为取代的 C_2 - C_{30} 烯基。在式 (II) 的化合物中, R^7 可以为 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})R^7$ 并且 R^7 可以为取代的 C_2 - C_6 烯基。在式 (II) 的化合物中, R^7 可以为 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})R^7$ 并且 R^7 可以为取代的 C_7 - C_{30} 烯基。在式 (II) 的化合物中, R^7 可以为 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})R^7$ 并且 R^7 可以为取代的 C_{15} - C_{20} 烯基。在式 (II) 的化合物中, R^7 可以为 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})R^7$ 并且 R^7 可以为取代的 C_{15} - C_{30} 烯基。在式 (II) 的化合物中, R^7 可以为 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})R^7$ 并且 R^7 可以为取代的 C_{20} - C_{30} 烯基。在式 (II) 的化合物中, R^7 可以为 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})R^7$ 并且 R^7 可以为 , 其中 R^5 为 H 或甲基; n 为 0-18; 并且 m 为 0-18, ; 前提条件是当 R^5 为 H 时, $n+m$ 小于 18, 或者当 R^5 为甲基时, $n+m$ 小于 17。在式 (II) 的化合物中, n 可以为 0。在式 (II) 的化合物中, n 可以为 1。在式 (II) 的化合物中, n 可以为 2。在式 (II) 的化合物中, n 可以为 3。在式 (II) 的化合物中, n 可以为 4。在式 (II) 的化合物中, n 可以为 5。在式 (II) 的化合物中, n 可以为 6。在式 (II) 的化合物中, n 可以为 7。在式 (II) 的化合物中, n 可以为 8。在式 (II) 的化合物中, n 可以为 9。在式 (II) 的化合物中, n 可以为 10。在式 (II) 的化合物中, n 可以为 11。在式 (II) 的化合物中, n 可以为 12。在式 (II) 的化合物中, n 可以为 13。在式 (II) 的化合物中, n 可以为 14。在式 (II) 的化合物中, n 可以为 15。在式 (II) 的化合物中, n 可以为 16。在式 (II) 的化合物中, n 可以为 17。在式 (II) 的化合物中, n 可以为 18。在式 (II) 的化合物中, m 可以为 0。在式 (II) 的化合物中, m 可以为 1。在式 (II) 的化合物中, m 可以为 2。在式 (II) 的化合物中, m 可以为 3。在式 (II) 的化合物中, m 可以为 4。在式 (II) 的化合物中, m 可以为 5。在式 (II) 的化合物中, m 可以为 6。在式 (II) 的化合物中, m 可以为 7。在式 (II) 的化合物中, m 可以为 8。在式 (II) 的化合物中, m 可以为 9。在式 (II) 的化合物中, m 可以为 10。在式 (II) 的化合物中, m 可以为 11。在式 (II) 的化合物中, m 可以为 12。在式 (II) 的化合物中, m 可以为 13。在式 (II) 的化合物中, m 可以为 14。在式 (II) 的化合物中, m 可以为 15。在式 (II) 的化合物中, m 可以为 16。在式 (II) 的化合物中, m 可以为 17。在式 (II) 的化合物中, m 可以为 18。

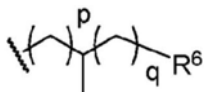
[0127] 在式 (II) 的化合物中, R^7 可以为 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})R^7$ 并且 R^7 可以为



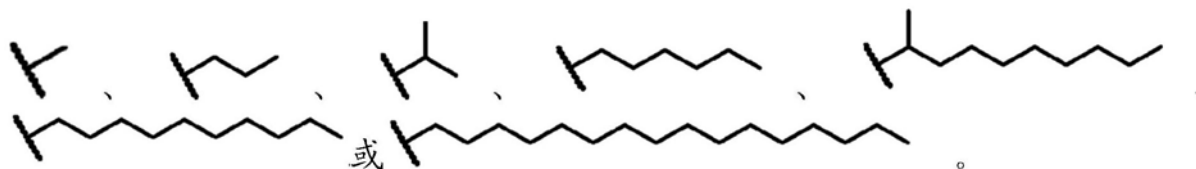
[0128] 在式 (II) 的化合物中, R^7 可以为 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^9$ 。

[0129] 在式 (II) 的化合物中, R^7 可以为 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^9$ 并且 R^9 可以为任选取代的 C_1 - C_{20} 烷基、任选取代的 C_2 - C_{20} 烯基或任选取代的 C_2 - C_{20} 炔基。在式 (II) 的化合物中, R^7 可以为 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^9$ 并且 R^9 可以为任选取代的 C_1 - C_{20} 烷基或任选取代的 C_2 - C_{20} 烯基。在式 (II) 的化合物中, R^7 可以为 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^9$ 并且 R^9 可以为 C_5 - C_{30} 烷基。在式 (II) 的化合物中, R^7 可以为 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^9$ 并且 R^9 可以为 C_5 - C_{20} 烷基。在式 (II) 的化合物中, R^7 可以为 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^9$ 并且 R^9 可以为 C_5 - C_{10} 烷

基。在式 (II) 的化合物中, R' 可以为 $-C(=O)OR^9$ 并且 R^9 可以为 $C_{11}-C_{30}$ 烷基。在式 (II) 的化合物中, R' 可以为 $-C(=O)OR^9$ 并且 R^9 可以为 C_5-C_{15} 烷基。在式 (II) 的化合物中, R' 可以为 $-C(=O)OR^9$ 并且 R^9 可以为 C_6-C_{16} 烷基。在式 (II) 的化合物中, R' 可以为 $-C(=O)OR^9$ 并且 R^9 可以为取代的 C_5-C_{30} 烷基。在式 (II) 的化合物中, R' 可以为 $-C(=O)OR^9$ 并且 R^9 可以为取代的 C_5-C_{20} 烷基。在式 (II) 的化合物中, R' 可以为 $-C(=O)OR^9$ 并且 R^9 可以为取代的 C_5-C_{10} 烷基。在式 (II) 的化合物中, R' 可以为 $-C(=O)OR^9$ 并且 R^9 可以为取代的 $C_{11}-C_{30}$ 烷基。在式 (II) 的化合物中, R' 可以为 $-C(=O)OR^9$ 并且 R^9 可以为取代的 C_5-C_{15} 烷基。在式 (II) 的化合物中, R' 可以为 $-C(=O)OR^9$ 并且 R^9 可以为取代的 C_6-C_{16} 烷基。在式 (II) 的化合物中, R' 可以为 $-C(=O)OR^9$ 并且 R^9 可以为



其中 R^6 可以为 H 或甲基; p 为 0 至 18; 并且 q 为 0 至 18; 前提条件是当 R^6 为 H 时, $p+q$ 小于 18, 或者当 R^6 为甲基时, $p+q$ 小于 17。在式 (II) 的化合物中, p 可以为 0。在式 (II) 的化合物中, p 可以为 1。在式 (II) 的化合物中, p 可以为 2。在式 (II) 的化合物中, p 可以为 3。在式 (II) 的化合物中, p 可以为 4。在式 (II) 的化合物中, p 可以为 5。在式 (II) 的化合物中, p 可以为 6。在式 (II) 的化合物中, p 可以为 7。在式 (II) 的化合物中, p 可以为 8。在式 (II) 的化合物中, p 可以为 9。在式 (II) 的化合物中, p 可以为 10。在式 (II) 的化合物中, p 可以为 11。在式 (II) 的化合物中, p 可以为 12。在式 (II) 的化合物中, p 可以为 13。在式 (II) 的化合物中, p 可以为 14。在式 (II) 的化合物中, p 可以为 15。在式 (II) 的化合物中, p 可以为 16。在式 (II) 的化合物中, p 可以为 17。在式 (II) 的化合物中, p 可以为 18。在式 (II) 的化合物中, q 可以为 0。在式 (II) 的化合物中, q 可以为 1。在式 (II) 的化合物中, q 可以为 2。在式 (II) 的化合物中, q 可以为 3。在式 (II) 的化合物中, q 可以为 4。在式 (II) 的化合物中, q 可以为 5。在式 (II) 的化合物中, q 可以为 6。在式 (II) 的化合物中, q 可以为 7。在式 (II) 的化合物中, q 可以为 8。在式 (II) 的化合物中, q 可以为 9。在式 (II) 的化合物中, q 可以为 10。在式 (II) 的化合物中, q 可以为 11。在式 (II) 的化合物中, q 可以为 12。在式 (II) 的化合物中, q 可以为 13。在式 (II) 的化合物中, q 可以为 14。在式 (II) 的化合物中, q 可以为 15。在式 (II) 的化合物中, q 可以为 16。在式 (II) 的化合物中, q 可以为 17。在式 (II) 的化合物中, q 可以为 18。在式 (II) 的化合物中, R' 可以为 $-C(=O)OR^9$ 并且 R^9 可以为

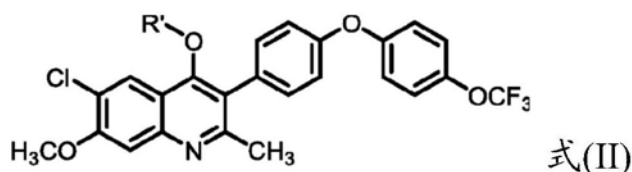


[0130] 在式 (II) 的化合物中, R' 可以为 $-C(=O)R^{10}$ 。

[0131] 在式 (II) 的化合物中, R' 可以为 $-C(=O)R^{10}$ 并且 R^{10} 可以为任选取代的 C_1-C_{20} 烷基、任选取代的 C_2-C_{20} 烯基或任选取代的 C_2-C_{20} 炔基。在式 (II) 的化合物中, R' 可以为 $-C(=O)R^{10}$ 并且 R^{10} 可以为任选取代的 C_1-C_{20} 烷基或任选取代的 C_2-C_{20} 烯基。在式 (II) 的化合物中, R' 可以为 $-C(=O)R^{10}$ 并且 R^{10} 可以为 C_5-C_{30} 烷基。在式 (II) 的化合物中, R' 可以为 $-C(=O)R^{10}$ 并且 R^{10} 可以为 C_5-C_{20} 烷基。在式 (II) 的化合物中, R' 可以为 $-C(=O)R^{10}$ 并且 R^{10} 可以为 C_5-C_{10} 烷基。在式 (II) 的化合物中, R' 可以为 $-C(=O)R^{10}$ 并且 R^{10} 可以为 $C_{11}-C_{30}$ 烷基。在式 (II) 的化合物

中, R' 可以为 $-C(=O)R^{10}$ 并且 R^{10} 可以为 C_5-C_{15} 烷基。在式 (II) 的化合物中, R' 可以为 $-C(=O)R^{10}$ 并且 R^{10} 可以为 $C_{15}-C_{30}$ 烷基。在式 (II) 的化合物中, R' 可以为 $-C(=O)R^{10}$ 并且 R^{10} 可以为 $C_{15}-C_{25}$ 烷基。在式 (II) 的化合物中, R' 可以为 $-C(=O)R^{10}$ 并且 R^{10} 可以为取代的 C_5-C_{30} 烷基。在式 (II) 的化合物中, R' 可以为 $-C(=O)R^{10}$ 并且 R^{10} 可以为取代的 C_5-C_{20} 烷基。在式 (II) 的化合物中, R' 可以为 $-C(=O)R^{10}$ 并且 R^{10} 可以为取代的 C_5-C_{10} 烷基。在式 (II) 的化合物中, R' 可以为 $-C(=O)R^{10}$ 并且 R^{10} 可以为取代的 $C_{11}-C_{30}$ 烷基。在式 (II) 的化合物中, R' 可以为 $-C(=O)R^{10}$ 并且 R^{10} 可以为取代的 C_5-C_{15} 烷基。在式 (II) 的化合物中, R' 可以为 $-C(=O)R^{10}$ 并且 R^{10} 可以为取代的 $C_{15}-C_{30}$ 烷基。在式 (II) 的化合物中, R' 可以为 $-C(=O)R^{10}$ 并且 R^{10} 可以为取代的 $C_{15}-C_{25}$ 烷基。

[0132] 本文描述了式 (II) 的结晶化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或立体异构体:



其中:

R' 为 $-C(R^{7a})_2OC(=O)R^7$ 、 $-R^8$ 、 $-C(=O)OR^9$ 、或 $-C(=O)R^{10}$;

R⁷ 为任选取代的 C_1-C_{30} 烷基、任选取代的 C_2-C_{30} 烯基、任选取代的 C_2-C_{30} 炔基、任选取代的 C_3-C_8 环烷基、或任选取代的 C_2-C_8 杂环烷基;

每个 R^{7a} 独立地为氢、卤素或任选取代的 C_1-C_6 烷基;

或者两个 R^{7a} 与它们所附接的碳原子结合在一起以形成任选取代的 C_3-C_8 环烷基;

R⁸ 为任选取代的 (C_1-C_6) 亚烷基芳基、任选取代的 (C_1-C_6) 亚烷基杂芳基、任选取代的 (C_1-C_6) 亚烷基 C_3-C_8 环烷基、或任选取代的 (C_1-C_6) 亚烷基 C_2-C_8 杂环烷基;

R⁹ 为任选取代的 C_1-C_{30} 烷基、任选取代的 C_2-C_{30} 烯基、或任选取代的 C_2-C_{30} 炔基; 并且

R¹⁰ 为任选取代的 C_1-C_{30} 烷基、任选取代的 C_2-C_{30} 烯基、或任选取代的 C_2-C_{30} 炔基。

[0133] 式 (II) 的结晶化合物可以为结晶 ((6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4-基)氧基)甲基丁酸盐或其药学上可接受的盐、溶剂化物或其立体异构体。

[0134] ((6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4-基)氧基)甲基丁酸盐的结晶形式可具有以下特性中的至少一个:

(a) X-射线粉末衍射 (XRPD) 图案基本上与图41相同; 或者

(b) X-射线粉末衍射 (XRPD) 图案包括在约 $14.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、约 $15.1 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、约 $17.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、约 $18.1 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、约 $22.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、和约 $22.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 处的特征峰; 或者

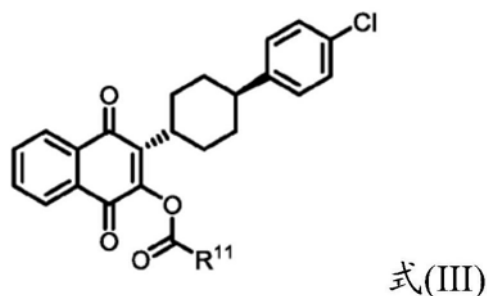
(c) DSC 热谱图基本上与图42A中所示相同; 或者

(d) DSC 热谱图具有在约 $99.5^\circ C$ 处的峰值的吸热峰。

[0135] ((6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4-基)氧基)甲基丁酸盐的结晶形式还可具有在约 $19.0 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、约 $20.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、约 $21.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、约 $26.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、和约 $29.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 处的特征峰。

[0136] 本文所述了式 (III) 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型、或立体异

构体:

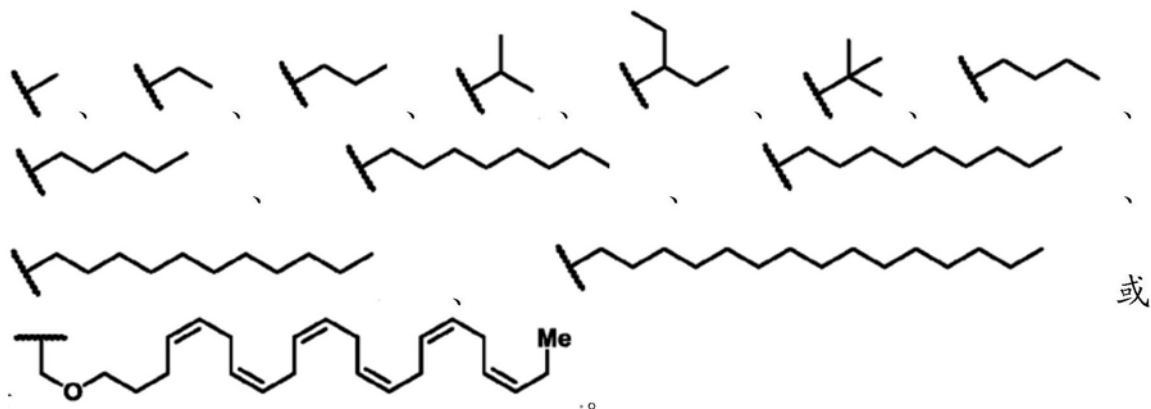


其中:

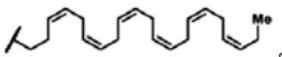
R^{11} 为亲脂性部分。

[0137] 在式(III)化合物中, R^{11} 可以为任选取代的 C_1 - C_{30} 烷基、任选取代的 C_2 - C_{30} 烯基、任选取代的 C_2 - C_{30} 炔基。在式(III)化合物中, R^{11} 可以为任选取代的 C_1 - C_{20} 烷基、任选取代的 C_2 - C_{20} 烯基、任选取代的 C_2 - C_{30} 炔基。

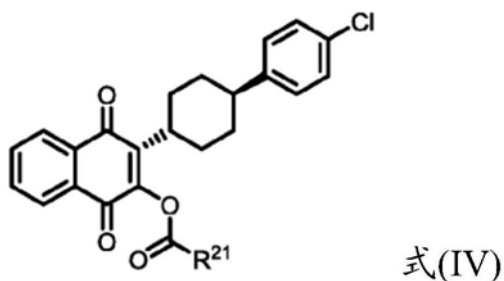
[0138] 在式(III)化合物中, R^{11} 可以为 C_1 - C_{20} 烷基。在式(III)化合物中, R^{11} 可以为 C_1 - C_{30} 烷基。在式(III)化合物中, R^{11} 可以为 C_1 - C_6 烷基。在式(III)化合物中, R^{11} 可以为 C_7 - C_{30} 烷基。在式(III)化合物中, R^{11} 可以为 C_7 - C_{20} 烷基。在式(III)化合物中, R^{11} 可以为取代的 C_1 - C_{20} 烷基。在式(III)化合物中, R^{11} 可以为取代的 C_1 - C_{30} 烷基。在式(III)化合物中, R^{11} 可以为取代的 C_1 - C_6 烷基。在式(III)化合物中, R^{11} 可以为取代的 C_7 - C_{30} 烷基。在式(III)化合物中, R^{11} 可以为取代的 C_7 - C_{20} 烷基。在式(III)化合物中, R^{11} 可以为



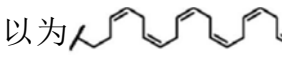
[0139] 在式(III)化合物中, R^{11} 可以为 C_2 - C_{30} 烯基。在式(III)化合物中, R^{11} 可以为 C_3 - C_{30} 烯基。在式(III)化合物中, R^{11} 可以为 C_6 - C_{30} 烯基。在式(III)化合物中, R^{11} 可以为 C_6 - C_{25} 烯基。在式(III)化合物中, R^{11} 可以为 C_{15} - C_{25} 烯基。在式(III)化合物中, R^{11} 可以为 C_2 - C_{25} 烯基。在式(III)化合物中, R^{11} 可以为 C_2 - C_{20} 烯基。在式(III)化合物中, R^{11} 可以为 C_2 - C_{15} 烯基。在式(III)化合物中, R^{11} 可以为 C_2 - C_{10} 烯基。在式(III)化合物中, R^{11} 可以为 C_2 - C_6 烯基。在式(III)化合物中, R^{11} 可以为 C_6 - C_{30} 烯基。在式(III)化合物中, R^{11} 可以为 C_6 - C_{25} 烯基。在式(III)化合物中, R^{11} 可以为取代的 C_2 - C_{30} 烯基。在式(III)化合物中, R^{11} 可以为取代的 C_3 - C_{30} 烯基。在式(III)化合物中, R^{11} 可以为取代的 C_6 - C_{30} 烯基。在式(III)化合物中, R^{11} 可以为取代的 C_6 - C_{25} 烯基。在式(III)化合物中, R^{11} 可以为取代的 C_{15} - C_{25} 烯基。在式(III)化合物中, R^{11} 可以为取代的 C_2 - C_{25} 烯基。在式(III)化合物中, R^{11} 可以为取代的 C_2 - C_{20} 烯基。在式(III)化合物中, R^{11} 可以为取代的 C_2 - C_{15} 烯基。在式(III)化合物中, R^{11} 可以为取代的 C_2 - C_{10} 烯基。在式(III)化合物中, R^{11} 可以为取代的 C_2 - C_6 烯基。在式(III)化合物中, R^{11} 可以为取代的 C_6 - C_{30} 烯基。在式

(III) 化合物中, R^{11} 可以为取代的 C_6-C_{25} 烯基。在式 (III) 化合物中, R^{11} 可以为 。在式 (III) 化合物中, R^{21} 可包括 1 至 10 个双键。在式 (III) 化合物中, R^{21} 可包括 1 至 6 个双键。在式 (III) 化合物中, R^{21} 可包括 4 至 8 个双键。在式 (III) 化合物中, R^{21} 可包括 4 至 6 个双键。在式 (III) 化合物中, R^{21} 可包括 2 至 8 个双键。在式 (III) 化合物中, R^{21} 可包括 2 至 6 个双键。在式 (III) 化合物中, R^{21} 可包括超过 1 个的双键。在式 (III) 化合物中, R^{21} 可包括超过 2 个的双键。在式 (III) 化合物中, R^{21} 可包括超过 3 个的双键。在式 (III) 化合物中, R^{21} 可包括超过 4 个的双键。在式 (III) 化合物中, R^{21} 可包括超过 5 个的双键。在式 (III) 化合物中, R^{21} 可包括 1 个双键。在式 (III) 化合物中, R^{21} 可包括 2 个双键。在式 (III) 化合物中, R^{21} 可包括 3 个双键。在式 (III) 化合物中, R^{21} 可包括 4 个双键。在式 (III) 化合物中, R^{21} 可包括 5 个双键。在式 (III) 化合物中, R^{21} 可包括 6 个双键。

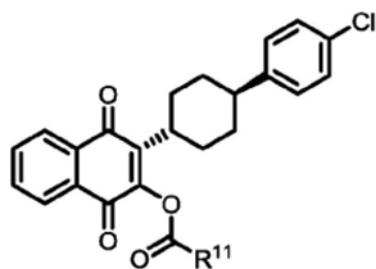
[0140] 本文描述了式 (IV) 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型、或立体异构体:



其中 R^{21} 为任选取代的 C_3-C_{30} 烯基或任选取代的 C_2-C_{30} 炔基。

[0141] 在式 (IV) 化合物中, R^{21} 可以为 C_3-C_{30} 烯基或 C_2-C_{30} 炔基。在式 (IV) 化合物中, R^{21} 可以为 C_3-C_{30} 烯基。在式 (IV) 化合物中, R^{21} 可以为 C_6-C_{30} 烯基。在式 (IV) 化合物中, R^{21} 可以为 C_6-C_{25} 烯基。在式 (IV) 化合物中, R^{21} 可以为 $C_{15}-C_{25}$ 烯基。在式 (IV) 化合物中, R^{21} 可以为取代的 C_3-C_{30} 烯基。在式 (IV) 化合物中, R^{21} 可以为取代的 C_6-C_{30} 烯基。在式 (IV) 化合物中, R^{21} 可以为取代的 C_6-C_{25} 烯基。在式 (IV) 化合物中, R^{21} 可以为取代的 $C_{15}-C_{25}$ 烯基。在式 (IV) 化合物中, R^{21} 可以为 。在式 (IV) 化合物中, R^{21} 可包括 1 至 10 个双键。在式 (IV) 化合物中, R^{21} 可包括 1 至 6 个双键。在式 (IV) 化合物中, R^{21} 可包括 4 至 8 个双键。在式 (IV) 化合物中, R^{21} 可包括 4 至 6 个双键。在式 (IV) 化合物中, R^{21} 可包括 2 至 8 个双键。在式 (IV) 化合物中, R^{21} 可包括 2 至 6 个双键。在式 (IV) 化合物中, R^{21} 可包括超过 1 个的双键。在式 (IV) 化合物中, R^{21} 可包括超过 2 个的双键。在式 (IV) 化合物中, R^{21} 可包括超过 3 个的双键。在式 (IV) 化合物中, R^{21} 可包括超过 4 个的双键。在式 (IV) 化合物中, R^{21} 可包括超过 5 个的双键。在式 (IV) 化合物中, R^{21} 可包括 1 个双键。在式 (IV) 化合物中, R^{21} 可包括 2 个双键。在式 (IV) 化合物中, R^{21} 可包括 3 个双键。在式 (IV) 化合物中, R^{21} 可包括 4 个双键。在式 (IV) 化合物中, R^{21} 可包括 5 个双键。在式 (IV) 化合物中, R^{21} 可包括 6 个双键。

[0142] 本文描述了式 (III) 的结晶化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或立体异构体:

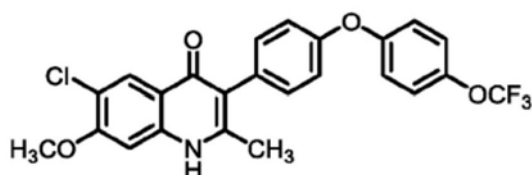


式(III)

其中：

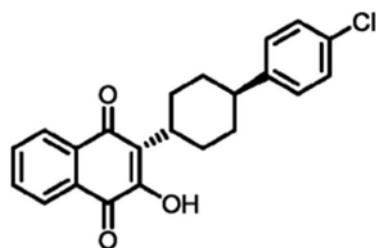
R¹¹为亲脂性部分。

[0143] 本文描述了ELQ-300的结晶形式或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或立体异构体：



ELQ-300 (6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4(1H)-酮)。ELQ-300的结晶形式或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或立体异构体可以为ELQ-300-形式IA。ELQ-300的结晶形式或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或立体异构体可以为ELQ-300-形式IB。ELQ-300的结晶形式或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或立体异构体可以为ELQ-300-形式II。ELQ-300的结晶形式或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或立体异构体可以为ELQ-300-形式III。ELQ-300的结晶形式或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或立体异构体可以为ELQ-300-形式IV。ELQ-300的结晶形式或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或立体异构体可以为ELQ-300-形式V。

[0144] 本文描述了阿托伐醌的结晶形式或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或立体异构体：

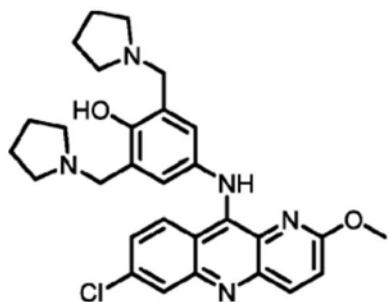


阿托伐醌(反式(2[4-(4-氯苯基)氯己基]-3-羟基-1,4-萘

二酮)。

[0145] 阿托伐醌的结晶形式或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或立体异构体可以为阿托伐醌-形式I。阿托伐醌的结晶形式或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或立体异构体可以为阿托伐醌-形式II。

[0146] 本文描述了咯萘啶的结晶形式或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或立体异构体：



咯萘啶 (4-[(7-氯-2-甲氧基-吡啶并[3,2-b]喹啉-10-基) 氨基]-2,6-双(吡咯烷-1-基) 苯酚)。

[0147] 咯萘啶的结晶形式可得自咯萘啶盐。咯萘啶盐可以为咯萘啶双氢萘酸盐 (pyronaridine pamoate)、咯萘啶苯磺酸盐、咯萘啶棕榈酸盐、咯萘啶萘二甲酸盐 (pyronaridine naphthalate)、咯萘啶苯甲酸盐 (pyronaridine benzoate)、咯萘啶乙二胺四乙酸盐 (pyronaridine edetate)、咯萘啶乙二磺酸盐 (pyronaridine edisylate)、咯萘啶丙酸酯十二烷基硫酸盐 (pyronaridine estolate)、咯萘啶萘磺酸盐、咯萘啶甲磺酸盐、咯萘啶硬脂酸盐或咯萘啶戊酸盐。所述咯萘啶盐可以为咯萘啶双氢萘酸盐。

[0148] 咯萘啶的结晶形式或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或立体异构体可以为咯萘啶-形式I。咯萘啶的结晶形式或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或立体异构体可以为咯萘啶-形式II。咯萘啶的结晶形式或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或立体异构体可以为咯萘啶-形式III。咯萘啶的结晶形式或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或立体异构体可以为咯萘啶-形式V。咯萘啶的结晶形式或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或立体异构体可以为咯萘啶-形式V。

[0149] 在一些实施方案中, 本文所公开的化合物具有表1中提供的结构。

表1

化合物	名称	结构
1	(6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4-基氧基)甲基乙酸酯	
2	(6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4-基氧基)甲基丁酸酯	
3	(6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4-基氧基)甲基异丁酸酯	
4	(6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4-基氧基)甲基己酸酯	
5	(6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4-基氧基)甲基环己烷羧酸酯	
6	4-((6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4-基氧基)甲基)苯基乙酸酯	
7	2-丙基戊酸(6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4-基氧基)甲基酯	

化合物	名称	结构
8	(6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4-基氧基)甲基癸酸酯	
9	(6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4-基氧基)甲基四癸酸酯	
10	(6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4-基氧基)甲基棕榈酸酯	
11	(E)-(6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4-基氧基)甲基十八碳烯-9-酸酯	
12	6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4-基甲基碳酸酯	
13	6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4-基乙基碳酸酯	
14	6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4-基丙基碳酸酯	
15	6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4-基异丙基碳酸酯	

化合物	名称	结构
16	6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4-基己基碳酸酯	
17	6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4-基癸基碳酸酯	
18	6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4-基六癸基碳酸酯	
19	6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4-基癸-2-基碳酸酯	
35	((6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4-基)氧基)甲基(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯酸酯	

[0150] 在一些实施方案中,本文所述的化合物具有表2中提供的结构。

表2

化合物	名称	结构
20	3-((1r,4r))-4-(4-氯苯基)环己基)-1,4-二氧-1,4-二氢茶-2-基乙酸酯	

化合物	名称	结构
21	3-((1r,4r))-4-(4-氯苯基)环己基)-1,4-二氧-1,4-二氢萘-2-基丙酸酯	
22	3-((1r,4r))-4-(4-氯苯基)环己基)-1,4-二氧-1,4-二氢萘-2-基丁酸酯	
23	3-((1r,4r))-4-(4-氯苯基)环己基)-1,4-二氧-1,4-二氢萘-2-基三甲基乙酸盐	
24	3-((1r,4r))-4-(4-氯苯基)环己基)-1,4-二氧-1,4-二氢萘-2-基异丁酸酯	
25	3-((1r,4r))-4-(4-氯苯基)环己基)-1,4-二氧-1,4-二氢萘-2-基己酸酯	
26	3-((1r,4r))-4-(4-氯苯基)环己基)-1,4-二氧-1,4-二氢萘-2-基戊酸酯	
27	3-((1r,4r))-4-(4-氯苯基)环己基)-1,4-二氧-1,4-二氢萘-2-基癸酸酯	

化合物	名称	结构
28	3-((1r,4r)-4-(4-氯苯基)环己基)-1,4-二氧-1,4-二氢萘-2-基十二烷酸酯	
29	3-((1r,4r)-4-(4-氯苯基)环己基)-1,4-二氧-1,4-二氢萘-2-基棕榈酸酯	
30	3-((1r,4r)-4-(4-氯苯基)环己基)-1,4-二氧-1,4-二氢萘-2-基 2-丙基戊酸酯	
31	3-((1r,4r)-4-(4-氯苯基)环己基)-1,4-二氧-1,4-二氢萘-2-基丁酸酯	
32	3-((1r,4r)-4-(4-氯苯基)环己基)-1,4-二氧-1,4-二氢萘-2-基壬酸酯	
33	3-((1r,4r)-4-(4-氯苯基)环己基)-1,4-二氧-1,4-二氢萘-2-基(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯酸酯	
34	2-((1r,4r)-4-(4-氯苯基)环己基)-3-(((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-己烯-1-基)氧基)甲氧基)萘-1,4-二酮	

化合物的制备

[0151] 用于本文所述的反应的化合物根据已知的有机合成技术,从可商购获得的化学品开始和/或从化学文献中所述的化合物开始制备。“可商购获得的化学品”得自标准商业来源,标准商业来源包括Acros Organics (Geel,Belgium),Aldrich Chemical (Milwaukee,WI,including Sigma Chemical and Fluka),Apin Chemicals Ltd. (Milton Park,UK),Ark Pharm,Inc. (Libertyville,IL),Avocado Research (Lancashire,U.K.),BDH Inc. (Toronto,Canada),Bionet (Cornwall,U.K.),Chemservice Inc. (West Chester,PA),Combi-blocks (San Diego,CA),Crescent Chemical Co. (Hauppauge,NY),eMolecules (San Diego,CA),Fisher Scientific Co. (Pittsburgh,PA),Fisons Chemicals (Leicestershire,UK),Frontier Scientific (Logan,UT),ICN Biomedicals,Inc. (Costa Mesa,CA),Key Organics (Cornwall,U.K.),Lancaster Synthesis (Windham,NH),Matrix Scientific, (Columbia,SC),Maybridge Chemical Co.Ltd. (Cornwall,U.K.),Parish Chemical Co. (Orem,UT),Pfaltz&Bauer,Inc. (Waterbury,CN),Polyorganix (Houston,TX),Pierce Chemical Co. (Rockford,IL),Riedel de Haen AG (Hanover,Germany),Ryan Scientific,Inc. (Mount Pleasant,SC),Spectrum Chemicals (Gardena,CA),Sundia Meditech, (Shanghai,China),TCI America (Portland,OR),Trans World Chemicals,Inc. (Rockville,MD) 和WuXi (Shanghai,China)。

[0152] 详述了可用于制备本文所述化合物的反应物的合成,或提供了描述制备的参考文章的适宜参考书和论文包括,例如,“Synthetic Organic Chemistry”,John Wiley&Sons, Inc.,New York;S.R.Sandler等人,“Organic Functional Group Preparations”,第2版,Academic Press,New York,1983;H.O.House,“Modern Synthetic Reactions”,第2版,W.A.Benjamin,Inc.Menlo Park,Calif.1972;T.L.Gilchrist,“Heterocyclic Chemistry”,第2版,John Wiley&Sons,New York,1992;J.March,“Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms and Structure”,第4版,Wiley-Interscience,New York,1992。详述了可用于制备本文所述化合物的反应物的合成,或提供了描述制备的参考文章的适宜参考书和论文包括,例如,Fuhrhop,J.和Penzlin G“Organic Synthesis: Concepts,Methods,Starting Materials”,第二修订扩大版(1994),John Wiley&Sons ISBN:3-527-29074-5;Hoffman,R.V.“Organic Chemistry,An Intermediate Text”(1996) Oxford University Press,ISBN 0-19-509618-5;Larock,R.C.“Comprehensive Organic Transformations:A Guide to Functional Group Preparations”,第2版,(1999)Wiley-VCH,ISBN:0-471-19031-4;March,J.“Advanced Organic Chemistry:Reactions, Mechanisms,and Structure”,第4版(1992) John Wiley&Sons,ISBN:0-471-60180-2; Otera,J. (编辑)“Modern Carbonyl Chemistry”(2000)Wiley-VCH,ISBN:3-527-29871-1; Patai,S.“Patai’s 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups”(1992) Interscience ISBN:0-471 -93022-9;Solomons,T.W.G.“Organic Chemistry”,第7版(2000) John Wiley&Sons,ISBN:0-471 -19095-0;Stowell,J.C.,“Intermediate Organic Chemistry”,第2版(1993)Wiley-Interscience,ISBN:0-471 -57456-2;“Industrial Organic Chemicals:Starting Materials and Intermediates:An Ullmann’s Encyclopedia”(1999) John Wiley&Sons,ISBN:3-527-29645-X,第8卷;“Organic Reactions”(1942-2000) John Wiley&Sons,第55卷;以及“Chemistry of Functional

Groups” John Wiley&Sons,第73卷。

[0153] 特定和类似的反应物还通过由美国化学学会化学文摘社提供的已知化学品索引来鉴定,其可通过大多数公共图书馆和大学图书馆,以及通过在线数据库(American Chemical Society,Washington,D.C.,可联系获得更多细节)获得。目录中已知但不可商购获得的化学品通过常规化学合成室任选制备,其中许多标准化学供应室(例如,上文列出的那些)提供常规合成服务。用于制备和选择本文所述的化合物的药用盐的参考文献为P.H.Stahl&C.G.Wermuth“Handbook of Pharmaceutical Salts”,Verlag Helvetica Chimica Acta,Zurich,2002。

本文所公开的化合物的其它形式

异构体

[0154] 另外,本文所述的化合物可作为几何异构体出现。本文所述的化合物可具有一个或多个双键。本文提供的化合物包括所有顺式(cis)、反式(trans)、顺(syn)、反(anti)、顺式(E)和反式(Z)异构体及其相应的混合物。在一些情况下,化合物以互变异构体形式存在。本文所述的化合物包括本文所述式内的所有可能的互变异构体。

[0155] 在一些情况下,本文所述的化合物具有一个或多个手性中心,并且每个中心以R构型或S构型存在。本文所述的化合物可具有三个手性中心,并且每个中心以R构型或S构型存在。本文所述的化合物可具有四个手性中心,并且每个中心以R构型或S构型存在。本文所述的化合物可包括所有非对映异构、对映异构和差向异构形式以及其相应的混合物。在本文提供的化合物和方法的附加实施方案中,由单一制备步骤、组合或相互转换获得的对映异构体和/或非对映异构体的混合物可用于本文所述的应用。本文所述的化合物可通过使化合物的外消旋混合物与光学活性拆分剂反应形成成对的非对映异构体化合物,分离非对映异构体并回收光学纯的对映异构体,而制备为它们单独的立体异构体。可优选可分离的络合物(例如,结晶非对映异构体盐)。非对映异构体可具有不同的物理特性(例如,熔点、沸点、溶解度、反应性等),并通过利用这些不相似性而分离。非对映异构体可通过手性色谱法,或优选基于溶解度差异通过分离/溶解技术分离。然后可以通过不导致外消旋化的任何实用方法将光学纯的对映体连同拆分剂一起回收。

带标记的化合物

[0156] 本文所述的化合物可以以其同位素标记的形式存在。本文公开的方法可包括通过施用这种同位素标记的化合物来治疗疾病的方法。本文公开的方法可包括通过施用此类同位素标记的化合物作为药物组合物来治疗疾病的方法。因此,本文公开的化合物可包括同位素标记的化合物,其与本文列出的那些相同,但事实上,一个或多个原子被原子质量或质量数不同于通常存在于自然界中的原子质量或质量数的原子取代。掺入本发明化合物中的同位素的示例分别包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素,诸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、和 ^{36}Cl 。包含上述同位素和/或其他原子的其他同位素的本文所述的化合物及其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物、水合物或衍生物也在本发明的范围内。某些同位素标记的化合物,例如掺入放射性同位素如 ^3H 和 ^{14}C 的化合物的那些,可用于药物和/或基底组织分布测定中。氚代(即, ^3H)和碳-14(即, ^{14}C)同位素因其易于制备和可检测性而特别优选。另外,用重同位素例如氘(即, ^2H)取代产生某些治疗优势,这由代谢稳定性更高,例如体内半衰期延长或剂量需求减少而导致。同位素标记的化合物,其药学上可接受的盐、酯、

溶剂化物、水合物或衍生物可通过任何合适的方法制备。

[0157] 本文所述的化合物可通过其他方式标记,其包括但不限于使用发色团或荧光部分、生物发光标记或化学发光标记。

药学上可接受的盐

[0158] 本文所述的化合物可以其药学上可接受的盐形式存在。本文公开的方法可包括通过施用此类药学上可接受的盐来治疗疾病的方法。本文公开的方法可包括通过施用药学上可接受的盐作为药物组合物来治疗疾病的方法。

[0159] 本文所述的化合物可具有酸性或碱性基团,因此可与许多无机或有机碱、以及无机和有机酸中的任一种反应,以形成药学上可接受的盐。这些盐可在本发明化合物的最终分离和纯化期间原位制备,或者通过使其呈其游离形式的纯化化合物与合适的酸或碱分别反应,并分离由此形成的盐来制备。

溶剂化物

[0160] 本文所述的化合物可作为溶剂化物存在。本发明提供了通过施用此类溶剂化物治疗疾病的方法。本发明还提供了通过施用此类溶剂化物作为药物组合物来治疗疾病的方法

[0161] 溶剂化物包含化学计量或非化学计量的溶剂,并且可在结晶过程中由药学上可接受的溶剂诸如水、乙醇等形成。当溶剂是水时形成水合物,或当溶剂是醇时形成醇化物。本文所述的化合物的溶剂化物可在本文所述的方法中方便地制备或形成。仅举例来说,本文所述化合物的水合物方便地通过使用有机溶剂从含水/有机溶剂混合物中重结晶来制备,所述有机溶剂包括但不限于二噁烷、四氢呋喃或甲醇。此外,本文提供的化合物以非溶剂化物形式和溶剂化物形式存在。一般来讲,就本文提供的化合物和方法而言,溶剂化物形式被认为等同于非溶剂化物形式。

多晶型

[0162] 本文所述的化合物可以呈结晶形式,也称为多晶型。多晶型包括化合物的相同元素组成的不同晶体堆积排列。多晶型通常具有不同的X射线衍射图案、熔点、密度、硬度、结晶形状、光学特性、稳定性和溶解度。各种因素,诸如重结晶溶剂、结晶速率和储存温度可导致单晶形式占主导地位。

[0163] 结晶形式可以为ELQ-300-形式IA。结晶形式可以为ELQ-300-形式IB。结晶形式可以为ELQ-300-形式II。结晶形式可以为ELQ-300-形式III。结晶形式可以为ELQ-300-形式IV。结晶形式可以为ELQ-300-形式V。

[0164] 结晶形式可以为式(II)的结晶化合物。结晶形式可以为结晶6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4-基丙酸酯。结晶形式可以为结晶6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4-基乙基碳酸酯。结晶形式可以为结晶6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4-基氧基)甲基丁酸酯。

[0165] 结晶形式可以为阿托伐醌-形式I。结晶形式可以为阿托伐醌-形式II。

[0166] 结晶形式可以为式(III)的结晶化合物。结晶形式可以为结晶3-((1r,4r)-4-(4-氯苯基)环己基)-1,4-二氧-1,4-二氢萘-2-基癸酸酯。

[0167] 结晶形式可以为咯萘啶-形式I。结晶形式可以为咯萘啶-形式II。结晶形式可以为咯萘啶-形式III。结晶形式可以为咯萘啶-形式IV。结晶形式可以为咯萘啶-形式V。

药物组合物

[0168] 本文所述化合物可配制成药物组合物。药物组合物使用一种或多种药学上可接受的非活性成分以常规方式配制,所述非活性成分有助于将活性化合物加工成药学上使用的制剂。适当的制剂取决于所选的给药途径。例如,本文所述的药物组合物的概述例如存在于 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第二十一版 (Lippincott Williams&Wilkins 2012); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. 和 Lachman, L. 编辑, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1980; 以及 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第七版 (Lippincott Williams&Wilkins 1999), 其对于该公开以引用方式并入本文。

[0169] 本文所述的化合物可以与药物组合物中的药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂一起施用。本文所述的化合物和组合物的施用可通过能够将化合物递送至作用部位的任何方法实现。本文所公开的化合物, 诸如式 (II) 或式 (III) 化合物可配制成用于通过肌内或皮下注射给药的长效制剂。本文所公开的化合物, 诸如结晶 ELQ-300 (ELQ-300-形式 IA、ELQ-300-形式 IB、ELQ-300-形式 II、ELQ-300-形式 III、ELQ-300-形式 IV 或 ELQ-300-形式 V)、式 (II) 的结晶化合物、结晶阿托伐醌 (阿托伐醌-形式 I 或阿托伐醌-形式 II)、式 (III) 的结晶化合物、或结晶咯萘啶 (咯萘啶-形式 I、咯萘啶-形式 II、咯萘啶-形式 III、咯萘啶-形式 IV、咯萘啶-形式 V) 可配制成用于通过肌内或皮下注射给药的悬浮液。

长效制剂

[0170] 长效制剂是活性成分的有效、良好耐受、持续或延迟释放的组合物, 其对于数周是治疗有效的, 诸如至少约一周、至少约两周、至少约三周、至少约四周、至少约五周、至少约六周、至少约七周、至少约八周、至少约九周、至少约十周, 至少约十一周, 至少约十二周或更多是治疗有效的。长效制剂是活性成分的有效、良好耐受、持续或延迟释放的组合物, 其对于数天是治疗有效的, 诸如至少约 5 天、至少约 10 天、至少约 15 天、至少约 20 天、至少约 25 天、至少约 30 天、至少约 35 天、至少约 40 天、至少约 45 天、至少约 50 天、至少约 55 天、至少约 60 天、至少约 65 天、至少约 70 天、至少约 75 天、至少约 80 天、至少约 85 天、至少约 90 天、至少约 95 天、至少约 100 天、至少约 105 天、至少约 110 天、至少约 115 天、至少约 120 天或更长是治疗有效的。

[0171] 除了本文所述的活性剂, 附加成分可用于本发明的长效制剂, 其包括表面活性剂、乳化剂、防腐剂、等渗剂、分散剂、润湿剂、填料、溶剂、缓冲剂、稳定剂、润滑剂、增稠剂、悬浮剂以及它们的组合。

[0172] 长效制剂可包含本文所公开的化合物和合适的疏水材料。合适的疏水材料可以是甘油单酯、甘油二酯或甘油三酯。合适的疏水材料可以是油。油可以是生物相容的油。油可以是矿物油。油可以是蓖麻油。油可以是植物油。植物油可选自玉米油、花生油、芝麻油、橄榄油、棕榈油、红花油、大豆油、棉籽油、菜籽油、向日葵油以及它们的混合物。油可以是芝麻油。油可以通过天然植物油的总酯化和/或水解和/或分馏获得的半合成植物油, 例如衍生自植物油的脂肪酸甘油三酯, 诸如辛酸、癸酸、亚油酸或琥珀酸的甘油三酯 (以商品名 Miglyol (TM) 810、812、818、820、829 出售); 丙二醇和脂肪酸的酯, 其衍生自植物油, 诸如丙二醇与辛酸和癸酸的酯 (以商品名 Miglyol (TM) 840 出售); 以及它们的混合物。

[0173] 长效制剂可包含式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体和油。式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体在油中的浓度可介于约20mg/mL和约500mg/mL之间、介于约20mg/mL和约400mg/mL之间、介于约20mg/mL和约300mg/mL之间、介于约20mg/mL和约200mg/mL之间、介于约20mg/mL和约100mg/mL之间、或介于约50mg/mL和约100mg/mL之间。浓度可以为至少约20mg/mL、至少约30mg/mL、至少约40mg/mL、至少约50mg/mL、至少约60mg/mL、至少约70mg/mL、至少约80mg/mL、至少约90mg/mL、或至少约100mg/mL。浓度可小于约20mg/mL、小于约30mg/mL、小于约40mg/mL、小于约50mg/mL、小于约60mg/mL、小于约70mg/mL、小于约80mg/mL、小于约90mg/mL、或小于约100mg/mL。浓度可大于约20mg/mL、大于约30mg/mL、大于约40mg/mL、大于约50mg/mL、大于约60mg/mL、大于约70mg/mL、大于约80mg/mL、大于约90mg/mL、大于约100mg/mL、大于约150mg/mL、或大于约200mg/mL。

[0174] 式 (II) 的化合物可以在约12周的时间段内提供至少约1 μ M的6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4(1H)-酮(ELQ-300)的平均血浆浓度的速率从长效制剂中释放。6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4(1H)-酮的平均血浆浓度可以为在约12周、约11周、约10周、约9周、约8周、约7周、约6周、约5周、约4周、约3周、约2周、或约1周的时间段内,至少约900nM、至少约800nM、至少约700nM、至少约600nM、至少约500nM、至少约400nM、至少约300nM、至少约200nM、至少约100nM、至少约95nM、至少约90nM、至少约85nM、至少约80nM、至少约75nM、至少约70nM、至少约65nM、至少约60nM、至少约55nM、至少约50nM、至少约45nM、至少约40nM、至少约35nM、至少约30nM、至少约25nM、或至少约20nM。在施用式 (II) 化合物时,在约4周的时间段内,6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4(1H)-酮的平均血浆浓度可以为至少约100nM。

[0175] 长效制剂可包含式 (III) 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体和油。式 (III) 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体在油中的浓度可以介于约20mg/mL和约500mg/mL之间、介于约20mg/mL和约400mg/mL之间、介于约20mg/mL和约300mg/mL之间、介于约20mg/mL和约200mg/mL之间、介于约20mg/mL和约100mg/mL之间、或介于约50mg/mL和约100mg/mL之间。浓度可至少约20mg/mL、至少约30mg/mL、至少约40mg/mL、至少约50mg/mL、至少约60mg/mL、至少约70mg/mL、至少约80mg/mL、至少约90mg/mL、或至少约100mg/mL。浓度可以为小于约20mg/mL、小于约30mg/mL、小于约40mg/mL、小于约50mg/mL、小于约60mg/mL、小于约70mg/mL、小于约80mg/mL、小于约90mg/mL、小于约100mg/mL。浓度可大于约20mg/mL、大于约30mg/mL、大于约40mg/mL、大于约50mg/mL、大于约60mg/mL、大于约70mg/mL、大于约80mg/mL、大于约90mg/mL、大于约100mg/mL、大于约150mg/mL、或大于约200mg/mL。

[0176] 式 (III) 化合物可以在约13周的时间段内提供至少约5 μ M的反式-2-[4-(4-氯苯基)环己基]-3-羟基-1,4-萘二酮(阿托伐醌)的平均血浆浓度的速度从长效制剂释放。在约13周的时间段内、约12周、约11周、约10周、约9周、约8周、约7周、约6周、约5周、约4周、约3周、约2周或约1周的时间段内,反式-2-[4-(4-氯苯基)环己基]-3-羟基-1,4-萘二酮的平均血浆浓度可以为至少约5 μ M、至少约4.5 μ M、至少约4 μ M、至少约3.5 μ M、至少约3 μ M、至少约2.5 μ M、至少约2 μ M、至少约1.5 μ M、至少约1 μ M、至少约900nM、至少约800nM、至少约

700nM、至少约600nM、至少约500nM、至少约400nM、至少约300nM、至少约200nM、至少约100nM、至少约95nM、至少约90nM、至少约85nM、至少约80nM、至少约75nM、至少约70nM、至少约65nM、至少约60nM、至少约55nM、至少约50nM、至少约45nM、至少约40nM、至少约35nM、至少约30nM、至少约25nM或至少约20nM。在施用式(III)化合物时,在约4周的时间段内,反式-2-[4-(4-氯苯基)环己基]-3-羟基-1,4-萘二酮的平均血浆浓度可以为至少约100nM。

[0177] 式(III)化合物可以为3-((1r,4r)-4-(4-氯苯基)环己基)-1,4-二氧-1,4-二氢萘-2-基(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯酸酯并且可以在约13周的时间段内提供至少约2 μ M的反式-2-[4-(4-氯苯基)环己基]-3-羟基-1,4-萘二酮(阿托伐醌)的平均血浆浓度的速率从长效制剂中释放。在约13周、约12周、约11周、约10周、约9周、约8周、约7周、约6周、约5周、约4周、约3周、约2周或约1周的时间段内,反式-2-[4-(4-氯苯基)环己基]-3-羟基-1,4-萘二酮的平均血浆浓度可以为至少约2 μ M、约1.9 μ M、约1.8 μ M、约1.7 μ M、约1.6 μ M、约1.5 μ M、约1.4 μ M、约1.3 μ M、约1.2 μ M、约1.1 μ M、约1 μ M、至少约900nM、至少约800nM、至少约700nM、至少约600nM、至少约500nM、至少约400nM、至少约300nM、至少约200nM、至少约100nM、至少约95nM、至少约90nM、至少约85nM、至少约80nM、至少约75nM、至少约70nM、至少约65nM、至少约60nM、至少约55nM、至少约50nM、至少约45nM、至少约40nM、至少约35nM、至少约30nM、至少约25nM、或至少约20nM。反式-2-[4-(4-氯苯基)环己基]-3-羟基-1,4-萘二酮的平均血浆浓度可以为在施用3-((1r,4r)-4-(4-氯苯基)环己基)-1,4-二氧-1,4-二氢萘-2-基(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯酸酯时,在约13周的时间段内至少约1000nM。

纳米颗粒或微米颗粒悬浮液

[0178] 本文公开的化合物可被配制为纳米颗粒或微米颗粒悬浮液。本文所述的药物悬浮液包含本文所公开的结晶化合物的纳米颗粒或微米颗粒和适宜的赋形剂。

[0179] 纳米颗粒是亚微观固体颗粒,其尺寸范围是从约10nm到约1000nm或从约50nm到约1000nm。本文所述的纳米颗粒的平均粒度可低于约1000nm、或低于约900nm、或低于约800nm、或低于约700nm、或低于约600nm、或低于约500nm、或低于约400nm、或低于约300nm、或低于约200nm、或低于约100nm。平均粒度的下限可以低至约100nm或低至约50nm。平均粒度可在以下范围内:约50nm至约1000nm、或约50nm至约500nm、或约50nm至约400nm、或约50nm至约300nm、或约50nm至约250nm、或约100nm至约250nm、或约150nm至约220nm、或100至200nm、或约150nm至约200nm,例如,约100nm、约130nm或约150nm。

[0180] 微米颗粒为尺寸范围在约1 μ m至约1000 μ m的固体颗粒。本文所述的微米颗粒的平均粒度可以为低于约1000 μ m、或低于约900 μ m、或低于约800 μ m、或低于约700 μ m、或低于约600 μ m、或低于约500 μ m、或低于约400 μ m、或低于约300 μ m、或低于约200 μ m、或低于约100 μ m、或低于约90 μ m、或低于约80 μ m、或低于约70 μ m、或低于约60 μ m、或低于约50 μ m、或低于约40 μ m、或低于约30 μ m、或低于约20 μ m、或低于约10 μ m、或低于约5 μ m、或低于约2 μ m。平均粒度的下限可低至约10 μ m或低至约5 μ m。平均粒度可在以下范围内:约1 μ m至约100 μ m、或约1 μ m至约50 μ m、或约1 μ m至约40 μ m、或约1 μ m至约30 μ m、或约1 μ m至约20 μ m、或约1 μ m至约10 μ m、或约1 μ m至约5 μ m,例如约1 μ m、约2 μ m、约3 μ m、约4 μ m、或约5 μ m。纳米颗粒或微粒悬浮液可以是活性成分的持续或延迟释放的组合物,其在数周内治疗有效,诸如至少约一周、至少约两周、至少约三周、至少约四周、至少约五周、至少约六周、至少约七周、至少约八周、至少约九周、至少

约十周、至少约十一周、至少约十二周或更长时间内治疗有效。纳米颗粒或微米颗粒可以是活性成分的有效、耐受良好、持续或延迟释放的组合物,其在数天内治疗有效,诸如在至少约5天、至少约10天、至少约15天、至少约20天、至少约25天、至少约30天、至少约35天、至少约40天、至少约45天、至少约50天、至少约55天、至少约60天、至少约65天、至少约70天、至少约75天、至少约80天、至少约85天、至少约90天、至少约95天、至少约100天、至少约105天、至少约110天、至少约115天、至少约120天或更长时间内治疗有效。

[0181] 除活性剂外,附加成分也可用于本发明的纳米颗粒或微米颗粒悬浮液中,其包括表面活性剂、增溶剂、乳化剂、防腐剂、等渗剂、分散剂、润湿剂、填充剂、溶剂、缓冲剂、稳定剂、润滑剂、增稠剂、悬浮剂以及它们的组合。悬浮液可包含悬浮剂和表面活性剂。最常见的是,表面活性剂根据极性头部基团分类。非离子表面活性剂在其头部没有带电基团。离子型表面活性剂的头部携带净正电荷或负电荷。如果电荷是负的,则表面活性剂更具体地被称为阴离子表面活性剂;如果电荷是正电荷,则其被称为阳离子表面活性剂。如果表面活性剂包含具有两个带相反电荷基团的头部,则其被称为两性离子表面活性剂。阴离子表面活性剂在其头部包含阴离子官能团,例如硫酸根、磺酸根、磷酸根和羧酸根。突出的烷基硫酸盐包括月桂基硫酸铵、月桂基硫酸钠(十二烷基硫酸钠,SLS或SDS)、以及相关的烷基醚硫酸盐、月桂基醚硫酸钠(十二烷基醚硫酸钠或SLES)和肉豆蔻醇聚醚硫酸钠。其它包括:多库酯(二辛基磺基琥珀酸钠)、全氟辛烷磺酸盐(PFOS)、全氟丁烷磺酸盐、烷基-芳基醚磷酸盐、烷基醚磷酸盐。阳离子表面活性剂包括pH-依赖性伯、仲或叔胺,诸如奥替尼啶二盐酸盐;和永久带电的季铵盐,诸如西曲溴铵(CTAB)、氯化十六烷基吡啶(CPC)、苯扎氯铵(BAC)、苄索氯铵(BZT)、二甲基双十八烷基氯化铵和双十八烷基二甲基溴化铵(DODAB)。两性离子(两性)表面活性剂具有附接到相同分子的阳离子和阴离子中心。阳离子部分基于伯胺、仲胺或叔胺或季铵阳离子。阴离子部分可以是更多变的并且包括磺酸盐,如在磺基甜菜碱CHAPS(3-[(3-胆烷基丙基)二甲基氨基]-1-丙烷磺酸盐)和椰油酰胺丙基羟基磺基甜菜碱中。甜菜碱诸如椰油酰胺丙基甜菜碱具有羧酸根与铵。最常见的生物两性表面活性剂具有带有胺或铵的磷酸根阴离子,诸如磷脂,磷脂酰丝氨酸、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰胆碱和鞘磷脂。非离子表面活性剂包括脂肪醇、十六醇、硬脂醇和十六十八醇,以及油醇。还用作非离子表面活性剂的是聚乙二醇烷基醚(诸如八乙二醇单十二烷基醚、五乙二醇单十二烷基醚)、聚丙二醇烷基醚、葡糖苷烷基醚(诸如癸基葡糖苷、月桂基葡糖苷、辛基葡糖苷)、聚乙二醇辛基苯基醚(诸如Triton X-100)、聚乙二醇烷基苯基醚(诸如壬苯醇醚-9)、甘油烷基酯(诸如月桂酸甘油酯)、聚氧乙二醇脱水山梨糖醇烷基酯(诸如聚山梨醇酯,即聚山梨醇酯20和聚山梨醇酯80)、脱水山梨糖醇烷基酯(诸如Spans)、椰油酰胺MEA、椰油酰胺DEA、十二烷基二甲基氧化胺、包含聚乙二醇嵌段和聚丙二醇嵌段的三嵌段共聚物(诸如聚(乙二醇)-嵌段-聚(丙二醇)-嵌段-聚(乙二醇)(诸如泊洛沙姆))和聚乙氧基化牛脂胺(POEA)。悬浮液可包含约0.1重量%至约10重量%的表面活性剂。悬浮液可包含约0.5重量%至约5重量%的表面活性剂。悬浮液可包含约1重量%至约4重量%的表面活性剂。悬浮液可包含约2重量%至约4重量%的表面活性剂。悬浮液可包含约3重量%的表面活性剂。悬浮液可包含非离子表面活性剂。非离子表面活性剂可包含聚乙二醇。非离子表面活性剂可以为包含聚乙二醇嵌段和聚丙二醇嵌段的三嵌段共聚物,诸如聚(乙二醇)-嵌段-聚(丙二醇)-嵌段(聚乙二醇)。非离子表面活性剂可以为Synperonic® F108。非离子表面活性剂可以为Pluronic®。非离子表

面活性剂可以是维生素衍生物,诸如维生素E衍生物。非离子表面活性剂可以是维生素E琥珀酸酯与聚乙二醇的酯化产物。非离子表面活性剂可以为维生素E琥珀酸酯与聚乙二醇1000的酯化产物。非离子表面活性剂可以是D- α -生育酚聚乙二醇琥珀酸酯。非离子表面活性剂可以是D- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯(TPGS)。悬浮液可包含阴离子表面活性剂。阴离子表面活性剂可以是十二烷基硫酸钠(SLS)。悬浮液可包含悬浮剂。悬浮液可包含约0.1重量%至约10重量%的悬浮剂。悬浮液可包含约0.5重量%至约5重量%的悬浮剂。悬浮液可包含约0.5重量%至约2重量%的悬浮剂。悬浮液可包含约0.5重量%至约1.5重量%的悬浮剂。悬浮液可包含约1重量%的悬浮剂。悬浮剂可选自阿拉伯胶、琼脂、海藻酸、膨润土、硬脂酸钙、卡波姆、纤维素或纤维素衍生物(诸如羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、甲基纤维素)、角叉菜胶、角豆胶、胶体二氧化硅、糊精、明胶、瓜尔胶、高岭土、硅酸铝镁、麦芽糖醇、中链甘油三酯、微晶纤维素、微晶纤维素和羧甲基纤维素钠、聚卡波非、聚乙二醇、海藻酸钾、聚维酮、藻酸丙二醇酯、芝麻油、海藻酸钠、羟基乙酸淀粉钠(sodium starch glycolate)、脱水山梨糖醇酯、蔗糖、黄蓍胶和黄原胶。悬浮剂可以是纤维素衍生物。悬浮液可包含羟丙基甲基纤维素(HPMC)。悬浮液可包含Synperonic®F108、十二烷基硫酸钠(SLS)或D- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯(TPGS)中的一种或多种。悬浮液可包含Synperonic®F108、十二烷基硫酸钠(SLS)、D- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯(TPGS)或羟丙基甲基纤维素(HPMC)中的一种或多种。悬浮液可包含D- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯(TPGS)和羟丙基甲基纤维素(HPMC)。

[0182] 本文所述的纳米颗粒或微米颗粒可通过机械方法借助于微粉化/粒度减小/纳米化来制备。纳米颗粒或微米颗粒可通过干磨制备。纳米颗粒或微米颗粒可通过湿磨制备

[0183] 药物悬浮液可包含结晶6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4(1H)-酮或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体(诸如ELQ-300-形式IA、ELQ-300-形式IB、ELQ-300-形式II、ELQ-300-形式III、ELQ-300-形式IV或ELQ-300-形式V)。药物悬浮液可包含ELQ-300-形式II。结晶6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4(1H)-酮或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体在悬浮液中的浓度可以介于约20mg/mL和约500mg/mL之间、介于约20mg/mL和约400mg/mL之间、介于约20mg/mL和约300mg/mL之间、介于约20mg/mL和约200mg/mL之间、介于约20mg/mL和约100mg/mL之间、或介于约50mg/mL和约100mg/mL之间。浓度可以为至少约20mg/mL、至少约30mg/mL、至少约40mg/mL、至少约50mg/mL、至少约60mg/mL、至少约70mg/mL、至少约80mg/mL、至少约90mg/mL、或至少约100mg/mL。浓度可以为小于约20mg/mL、小于约30mg/mL、小于约40mg/mL、小于约50mg/mL、小于约60mg/mL、小于约70mg/mL、小于约80mg/mL、小于约90mg/mL、或小于约100mg/mL。

[0184] 在一些方面,6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4(1H)-酮以在约12周的时间段内提供至少约3 μ M的6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4(1H)-酮(ELQ-300)的平均血浆浓度的速率从悬浮液中释放。6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4(1H)-酮的平均血浆浓度在约12周、约11周、约10周、约9周、约8周、约7周、约6周、约5周、约4周、约3周、约2周、

或约1周的时间段内,可以为至少约3 μ M、至少约2.5 μ M、至少约2 μ M、至少约1.5 μ M、至少约1 μ M、至少约900nM、至少约800nM、至少约700nM、至少约600nM、至少约500nM、至少约400nM、至少约300nM、至少约200nM、至少约100nM、至少约95nM、至少约90nM、至少约85nM、至少约80nM、至少约75nM、至少约70nM、至少约65nM、至少约60nM、至少约55nM、至少约50nM、至少约45nM、至少约40nM、至少约35nM、至少约30nM、至少约25nM、或至少约20nM。6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4(1H)-酮的平均血浆浓度在约4周的时间段内可以为至少约500nM。

[0185] 药物悬浮液可包含结晶反式-2-[4-(4-氯苯基)环己基]-3-羟基-1,4-萘二酮及其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体(诸如阿托伐醌-形式I或阿托伐醌-形式II)。药物悬浮液可包含阿托伐醌-形式II。结晶反式-2-[4-(4-氯苯基)环己基]-3-羟基-1,4-萘二酮及其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体在悬浮液中的浓度可介于约20mg/mL和约500mg/mL之间、介于约20mg/mL和约400mg/mL之间、介于约20mg/mL和约300mg/mL之间、介于约20mg/mL和约200mg/mL之间、介于约20mg/mL和约100mg/mL之间、或介于约50mg/mL和约100mg/mL之间。浓度可以为至少约20mg/mL、至少约30mg/mL、至少约40mg/mL、至少约50mg/mL、至少约60mg/mL、至少约70mg/mL、至少约80mg/mL、至少约90mg/mL或至少约100mg/mL。浓度可以小于约20mg/mL、小于约30mg/mL、小于约40mg/mL、小于约50mg/mL、小于约60mg/mL、小于约70mg/mL、小于约80mg/mL、小于约90mg/mL、或小于约100mg/mL。

[0186] 在一些方面,反式-2-[4-(4-氯苯基)环己基]-3-羟基-1,4-萘二酮以在约12周的时间段内提供至少约5 μ M的反式-2-[4-(4-氯苯基)环己基]-3-羟基-1,4-萘二酮(阿托伐醌)的平均血浆浓度的速率从悬浮液中释放。反式-2-[4-(4-氯苯基)环己基]-3-羟基-1,4-萘二酮的平均血浆浓度在约12周、约11周、约10周、约9周、约8周、约7周、约6周、约5周、约4周、约3周、约2周、或约1周的时间段内,可以为至少约5 μ M、至少约4.5 μ M、至少约4 μ M、至少约3.5 μ M、至少约3 μ M、至少约2.5 μ M、至少约2 μ M、至少约1.5 μ M、至少约1 μ M、至少约900nM、至少约800nM、至少约700nM、至少约600nM、至少约500nM、至少约400nM、至少约300nM、至少约200nM、至少约100nM、至少约95nM、至少约90nM、至少约85nM、至少约80nM、至少约75nM、至少约70nM、至少约65nM、至少约60nM、至少约55nM、至少约50nM、至少约45nM、至少约40nM、至少约35nM、至少约30nM、至少约25nM、或至少约20nM。反式-2-[4-(4-氯苯基)环己基]-3-羟基-1,4-萘二酮的平均血浆浓度在约4周的时间段内可以为至少约3 μ M。

[0187] 药物悬浮液可包含结晶(6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3(4-4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4-基氧基)甲基丁酸酯(化合物2)或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。结晶(6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3(4-4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4-基氧基)甲基丁酸酯或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体在悬浮液中的浓度可介于约20mg/mL和约500mg/mL之间、介于约20mg/mL和约400mg/mL之间、介于约20mg/mL和约300mg/mL之间、介于约20mg/mL和约200mg/mL之间、介于约20mg/mL和约100mg/mL之间、或介于约50mg/mL和约100mg/mL之间。浓度可以为至少约20mg/mL、至少约30mg/mL、至少约40mg/mL、至少约50mg/mL、至少约60mg/mL、至少约70mg/mL、至少约80mg/mL、至少约90mg/mL或至少约100mg/mL。浓度可以小于约20mg/mL、小于约30mg/mL、小于约40mg/mL、小于约50mg/mL、小于约60mg/mL、小于约70mg/mL、小于约80mg/mL、小于约90mg/mL、或小于约100mg/mL。

[0188] 在一些方面,(6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3(4-4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-

4-基氧基) 甲基丁酸酯以在约12周的时间段内提供至少约 $3\mu\text{M}$ 的6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3 (4-4- (三氟甲氧基) 苯氧基) 苯基) 喹啉-4 (1H) -酮 (ELQ-300) 的平均血浆浓度的速率从悬浮液释放。6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3 (4-4- (三氟甲氧基) 苯氧基) 苯基) 喹啉-4 (1H) -酮的平均血浆浓度在约12周、约11周、约10周、约9周、约8周、约7周、约6周、约5周、约4周、约3周、约2周、或约1周的时间段内, 可以为至少约 $3\mu\text{M}$ 、至少约 $2.5\mu\text{M}$ 、至少约 $2\mu\text{M}$ 、至少约 $1.5\mu\text{M}$ 、至少约 $1\mu\text{M}$ 、至少约900nM、至少约800nM、至少约700nM、至少约600nM、至少约500nM、至少约400nM、至少约300nM、至少约200nM、至少约100nM、至少约95nM、至少约90nM、至少约85nM、至少约80nM、至少约75nM、至少约70nM、至少约65nM、至少约60nM、至少约55nM、至少约50nM、至少约45nM、至少约40nM、至少约35nM、至少约30nM、至少约25nM、或至少约20nM。

[0189] 药物悬浮液可包含式 (II) 的结晶化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。式 (II) 的结晶化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体在悬浮液中的浓度可介于约20mg/mL和约500mg/mL之间、介于约20mg/mL和约400mg/mL之间、介于约20mg/mL和约300mg/mL之间、介于约20mg/mL和约200mg/mL之间、介于约20mg/mL和约100mg/mL之间、或介于约50mg/mL和约100mg/mL之间。浓度可以为至少约20mg/mL、至少约30mg/mL、至少约40mg/mL、至少约50mg/mL、至少约60mg/mL、至少约70mg/mL、至少约80mg/mL、至少约90mg/mL或至少约100mg/mL。浓度可以小于约20mg/mL、小于约30mg/mL、小于约40mg/mL、小于约50mg/mL、小于约60mg/mL、小于约70mg/mL、小于约80mg/mL、小于约90mg/mL、或小于约100mg/mL。

[0190] 在一些方面, 式 (II) 的结晶化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体以在约12周的时间段内提供至少约 $3\mu\text{M}$ 的6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3 (4-4- (三氟甲氧基) 苯氧基) 苯基) 喹啉-4 (1H) -酮 (ELQ-300) 的平均血浆浓度的速率从悬浮液释放。6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3- (4-4- (三氟甲氧基) 苯氧基) 苯基) 喹啉-4 (1H) -酮的平均血浆浓度在约12周、约11周、约10周、约9周、约8周、约7周、约6周、约5周、约4周、约3周、约2周、或约1周的时间段内, 可以为至少约 $3\mu\text{M}$ 、至少约 $2.5\mu\text{M}$ 、至少约 $2\mu\text{M}$ 、至少约 $1.5\mu\text{M}$ 、至少约 $1\mu\text{M}$ 、至少约900nM、至少约800nM、至少约700nM、至少约600nM、至少约500nM、至少约400nM、至少约300nM、至少约200nM、至少约100nM、至少约95nM、至少约90nM、至少约85nM、至少约80nM、至少约75nM、至少约70nM、至少约65nM、至少约60nM、至少约55nM、至少约50nM、至少约45nM、至少约40nM、至少约35nM、至少约30nM、至少约25nM、或至少约20nM。

[0191] 药物悬浮液可包含式 (III) 的结晶化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。式 (III) 的结晶化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体在悬浮液中的浓度可介于约20mg/mL和约500mg/mL之间、介于约20mg/mL和约400mg/mL之间、介于约20mg/mL和约300mg/mL之间、介于约20mg/mL和约200mg/mL之间、介于约20mg/mL和约100mg/mL之间、或介于约50mg/mL和约100mg/mL之间。浓度可以为至少约20mg/mL、至少约30mg/mL、至少约40mg/mL、至少约50mg/mL、至少约60mg/mL、至少约70mg/mL、至少约80mg/mL、至少约90mg/mL或至少约100mg/mL。浓度可以小于约20mg/mL、小于约30mg/mL、小于约40mg/mL、小于约50mg/mL、小于约60mg/mL、小于约70mg/mL、小于约80mg/mL、小于约90mg/mL、或小于约100mg/mL。

[0192] 在一些方面, 式 (III) 的结晶化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体以在约12周的时间段内提供至少约 $5\mu\text{M}$ 的反式-2-[4- (4-氯苯基) 环己基]-3-羟基-1,

4-萘二酮(阿托伐醌)的平均血浆浓度的速率从悬浮液中释放。反式-2-[4-(4-氯苯基)环己基]-3-羟基-1,4-萘二酮的平均血浆浓度在约12周、约11周、约10周、约9周、约8周、约7周、约6周、约5周、约4周、约3周、约2周、或约1周的时间段内,可以为至少约5 μ M、至少约4.5 μ M、至少约4 μ M、至少约3.5 μ M、至少约3 μ M、至少约2.5 μ M、至少约2 μ M、至少约1.5 μ M、至少约1 μ M、至少约900nM、至少约800nM、至少约700nM、至少约600nM、至少约500nM、至少约400nM、至少约300nM、至少约200nM、至少约100nM、至少约95nM、至少约90nM、至少约85nM、至少约80nM、至少约75nM、至少约70nM、至少约65nM、至少约60nM、至少约55nM、至少约50nM、至少约45nM、至少约40nM、至少约35nM、至少约30nM、至少约25nM、或至少约20nM。

治疗方法和治疗方案

[0193] 本文描述了治疗或预防疟疾的方法。

[0194] 本文描述了用于治疗或预防疟疾的方法,所述方法包括向对其有需要的受试者施用治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

[0195] 本文描述了用于治疗或预防疟疾的方法,所述方法包括向对其有需要的受试者施用包含油和式(II)化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体的药物组合物。式(II)化合物可以为((6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4-基)氧基)甲基丁酸酯。

[0196] 本文描述了用于治疗或预防疟疾的方法,所述方法包括向对其有需要的受试者施用包含油和式(III)化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体的药物组合物。式(III)化合物可以为3-((1r,4r)-4-(4-氯苯基)环己基)-1,4-二氧-1,4-二氢萘-2-基(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯酸酯。

[0197] 本文描述了用于治疗或预防疟疾的方法,所述方法包括向对其有需要的受试者施用药物悬浮液,所述药物悬浮液包含6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4(1H)-酮的结晶形式、或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体的纳米颗粒或微米颗粒。6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4(1H)-酮的结晶形式可以为ELQ-300-形式IA。6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4(1H)-酮的结晶形式可以为ELQ-300-形式IB。6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4(1H)-酮的结晶形式可以为ELQ-300-形式II。6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4(1H)-酮的结晶形式可以为ELQ-300-形式III。6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4(1H)-酮的结晶形式可以为ELQ-300-形式IV。6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4(1H)-酮的结晶形式可以为ELQ-300-形式V。

[0198] 本文描述了用于治疗或预防疟疾的方法,所述方法包括向对其有需要的受试者施用药物悬浮液,所述药物悬浮液包含式(II)的结晶化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体的纳米颗粒或微米颗粒。式(II)的结晶化合物可以为6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4-基丙酸酯。式(II)的结晶化合物可以为6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4-基乙基碳酸酯。式(II)的结晶化合物可以为6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4-基氧基)甲基丁酸酯。

[0199] 本文描述了用于治疗或预防疟疾的方法,所述方法包括向对其有需要的受试者施

用药物悬浮液,所述药物悬浮液包含反式-2-[4-(4-氯苯基)环己基]-3-羟基-1,4-萘二酮的结晶形式、或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体的纳米颗粒或微米颗粒。反式-2-[4-(4-氯苯基)环己基]-3-羟基-1,4-萘二酮的结晶形式可以为阿托伐醌-形式I。反式-2-[4-(4-氯苯基)环己基]-3-羟基-1,4-萘二酮的结晶形式可以为阿托伐醌-形式II。

[0200] 本文描述了用于治疗或预防疟疾的方法,所述方法包括向对其有需要的受试者施用药物悬浮液,所述药物悬浮液包含式(III)的结晶化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体的纳米颗粒或微米颗粒。式(III)的结晶化合物可以为结晶3-((1*r*,4*r*)-4-(4-氯苯基)环己基)-1,4-二氧-1,4-二氢萘-2-基癸酸酯。

[0201] 本文描述了用于治疗或预防疟疾的方法,所述方法包括向对其有需要的受试者施用药物悬浮液,所述药物悬浮液包含4-(7-氯-2-甲氧基苯并[b][1,5]萘啶-10-基氨基)-2,6-双(吡咯烷-1-基甲基)苯酚的结晶形式、或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体的纳米颗粒或微米颗粒。4-(7-氯-2-甲氧基苯并[b][1,5]萘啶-10-基氨基)-2,6-双(吡咯烷-1-基甲基)苯酚的结晶形式可以为咯萘啶-形式I。4-(7-氯-2-甲氧基苯并[b][1,5]萘啶-10-基氨基)-2,6-双(吡咯烷-1-基甲基)苯酚的结晶形式可以为咯萘啶-形式II。4-(7-氯-2-甲氧基苯并[b][1,5]萘啶-10-基氨基)-2,6-双(吡咯烷-1-基甲基)苯酚的结晶形式可以为咯萘啶-形式III。4-(7-氯-2-甲氧基苯并[b][1,5]萘啶-10-基氨基)-2,6-双(吡咯烷-1-基甲基)苯酚的结晶形式可以为咯萘啶-形式IV。4-(7-氯-2-甲氧基苯并[b][1,5]萘啶-10-基氨基)-2,6-双(吡咯烷-1-基甲基)苯酚的结晶形式可以为咯萘啶-形式V。

[0202] 在任何前述方法的一些实施方案中,疟疾具有抗药性(例如,疟疾对氯喹、奎宁、乙胺嘧啶、磺胺多辛、甲氟喹、蒿甲醚、苯芴醇、青蒿琥酯、阿莫地喹、双氢青蒿素、哌喹、氯胍、多西环素、克林霉素、青蒿素、阿托伐醌、或它们的任何组合具有抗性)。疟疾可以是肝脏阶段。

[0203] 本文所述的化合物可用于前述方法中的任一种,虽然不受理论的束缚,但据信通过其抑制引起疟疾的寄生原生动物(例如,恶性疟原虫、间日疟原虫、卵形疟原虫、三日疟原虫、诺氏疟原虫)的生长或杀死该寄生原生动物的能力实施其期望的效果。疟疾的治疗可包括致病性预防,诸如防止疟原虫感染扩散到肝脏以外、预防全身性疾病、预防疟疾的症状阶段和/或预防感染的建立。疟疾的治疗是指旨在实现治愈(例如间日疟原虫或三日疟原虫的)的治疗,例如根治疗法(即,从肝脏清除休眠子)。所述方法可包括防止如本文所述的引起疟疾的寄生虫从肝脏传播。

[0204] 可施用包含本文所述化合物的药物组合物和药物悬浮液用于预防性和/或治疗性治疗。在某些治疗应用中,将药物组合物和药物悬浮液施用于已经患有疟疾的患者,其量足以治愈或至少部分地阻止疟疾的至少一种症状。对该用途有效的量取决于疾病或病症的严重程度和病程,先前的治疗,患者的健康状况、体重和对药物的反应,以及治疗医师的判断。治疗有效量任选地通过各种方法,包括但不限于剂量递增和/或剂量范围临床试验来确定。

[0205] 在预防性应用中,将包含本文所述化合物的药物组合物和药物悬浮液施用于易患疟疾或以其它方式处于发展疟疾风险的患者。此类量被定义为“预防有效量或剂量”。在该用途中,精确量还取决于患者的健康状况、体重等。当在患者中使用时,用于该用途的有效量将取决于疾病、障碍或病症的严重程度、先前的治疗、患者的健康状况和对药物的反应、以及治疗医师的判断。在一个方面,预防性治疗包括向先前经历正在治疗的疾病的至少一

种症状并且目前处于缓解期的哺乳动物,施用包含本文所述的化合物、或其药学上可接受的盐的药物组合物,以便预防疾病或病症的症状复发。

[0206] 在其中患者病情不改善的某些实施方案中,根据医生的判断,施用的化合物长期施用,即持续延长的时间段,包括在患者的整个生命期,以便改善或以其他方式控制或限制患者的疾病或病症的症状。

[0207] 在其中患者的状态确实改善的某些实施方案中,所施用的药物剂量暂时减少或暂时停止特定时间段(即“药物假期”)。在具体的实施方案中,药物假期的长度在2天和1年之间,仅举例而言,包括2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天、或多于28天。仅举例而言,药物假期期间的剂量减少为10%-100%,仅举例而言,包括10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%和100%。

[0208] 一旦发生患者病症的改善,如果需要就施用维持剂量。随后,在具体的实施方案中,根据症状,给药的剂量或频率或上述两者减少至保持改善的疾病、障碍或病症的水平。然而,在某些实施方案中,患者在症状复发时需要长期间歇治疗。

[0209] 对应于这种量的给定药剂的量根据各种因素诸如特定化合物、疾病状况及其严重性、需要治疗的受试者或宿主的特征(例如,体重、性别)而有所不同,但仍然根据围绕病例的具体情况确定,包括根据例如所施用的特定药剂、给药途径、所治疗的病症和所治疗的受试者或宿主确定。

[0210] 然而,一般来讲,用于成人治疗的剂量范围通常为0.1mg-100mg/天。在一个方面,用于成人治疗的剂量为约0.5mg至约10mg/天。药物组合物或药物悬浮液可配制成递送约0.5mg至约10mg/天并持续约90天。药物组合物或药物悬浮液可配制成递送约0.5mg、约0.6mg、约0.7mg、约0.8mg、约0.9mg、约1mg、约1.1mg、约1.2mg、约1.3mg、约1.4mg、约1.5mg、约1.6mg、约1.7mg、约1.8mg、约1.9mg、约2mg、约2.1mg、约2.2mg、约2.3mg、约2.4mg、约2.5mg、约2.6mg、约2.7mg、约2.8mg、约2.9mg、约3mg、约3.1mg、约3.2mg、约3.3mg、约3.4mg、约3.5mg、约3.6mg、约3.7mg、约3.8mg、约3.9mg、约4mg、约4.1mg、约4.2mg、约4.3mg、约4.4mg、约4.5mg、约4.6mg、约4.7mg、约4.8mg、约4.9mg、约5mg、约5.1mg、约5.2mg、约5.3mg、约5.4mg、约5.5mg、约5.6mg、约5.7mg、约5.8mg、约5.9mg、约6mg、约6.1mg、约6.2mg、约6.3mg、约6.4mg、约6.5mg、约6.6mg、约6.7mg、约6.8mg、约6.9mg、约7mg、约7.1mg、约7.2mg、约7.3mg、约7.4mg、约7.5mg、约7.6mg、约7.7mg、约7.8mg、约7.9mg、约8mg、约8.1mg、约8.2mg、约8.3mg、约8.4mg、约8.5mg、约8.6mg、约8.7mg、约8.8mg、约8.9mg、约9mg、约9.1mg、约9.2mg、约9.3mg、约9.4mg、约9.5mg、约9.6mg、约9.7mg、约9.8mg、约9.9mg或约10mg/天并持续约90天、约80天、约70天、约60天、约50天、约40天、约30天、约20天、或约10天。药物组合物或药物悬浮液可配制成递送约0.5mg至约10mg/天并持续约120天。药物组合物或药物悬浮液可配制成递送约0.5mg至约10mg/天并持续约120天、约115天、约110天、约105天、约100天、约95天、约90天、约85天、约80天、约75天、约70天、约65天、约60天、约55天、约50天、约45天、约40天、约35天、约30天、约25天、约20天、约15天、或约10天。

[0211] 在一个实施方案中,适用于本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的剂量为约0.01至约100mg/kg。在一个方面,剂量为约5至约50mg/kg、或约5mg/kg、约10mg/kg、约15mg/kg、约20mg/kg、约25mg/kg、约30mg/kg、约35mg/kg、约40mg/kg、约45mg/kg、约50mg/kg、约

55mg/kg、约60mg/kg、约65mg/kg、约70mg/kg、约75mg/kg、约80mg/kg、约85mg/kg、约90mg/kg、约95mg/kg、或约100mg/kg。

[0212] 基于关于个体治疗方案的许多变量,剂型中的活性物质的日剂量或量可低于或高于本文所示的范围。在各种实施方案中,日剂量和单位剂量根据许多变量而改变,变量包括但不限于,所用化合物的活性、待治疗的疾病或病症、给药模式、个体受试者的要求、所治疗的疾病或病症的严重性、以及执业医师的判断。

[0213] 通过细胞培养物或实验动物中的标准药理学方法来测定此类治疗方案的毒性和治疗功效,其包括但不限于测定LD₅₀和ED₅₀。毒性和治疗效果之间的剂量比是治疗指数,并且表示为LD₅₀和ED₅₀之间的比率。在某些实施方案中,从细胞培养测定和动物研究获得的数据用于配制用于哺乳动物(包括人)的治疗有效日剂量范围和/或治疗有效单位剂量。本文所述的化合物的日剂量可在包括ED₅₀的循环浓度范围内,其具有最小毒性。在某些实施方案中,日剂量范围和/或单位剂量在该范围内变化,具体取决于所用的剂型和所用的给药途径。

[0214] 在一个实施方案中,通过施用佐剂来增强本文所述化合物中的一种的治疗功效(即,佐剂本身具有最小的治疗有益效果,但与另一种治疗剂组合,就增强对患者的整体治疗有益效果)。或者,通过施用本文所述化合物中的一种化合物与另一种也具有治疗有益效果的药剂(其也包括治疗方案),可增加患者体验到的有益效果。另一种药剂可以为附加的抗疟药。附加的抗疟药可以为青蒿素、青蒿素衍生物、阿托伐醌、氯胍、奎宁、氯喹、阿莫地喹、乙胺嘧啶、多西环素、克林霉素、甲氟喹、伯氨喹、咯萘啶、卤泛群或ELQ-300。

[0215] 在任何情况下,不考虑所治疗的疾病、障碍或病症,患者体验到的总体有益效果可以为两种治疗剂的累加,或者患者可体验协同有益效果。

[0216] 应当理解,治疗、预防或改善寻求缓解的病症的剂量方案根据多种因素(例如受试者患有的疾病、障碍或病症;受试者的体重、性别、饮食和健康状况)进行修改。因此,在一些情况下,实际使用的剂量方案有所不同,并且偏离本文所示的剂量方案。

[0217] 对于本文所述的联合疗法,共同施用的化合物的剂量根据所用的辅助药物的类型、所用的特定药物、所治疗的疾病或病症等而有所不同。在附加实施方案中,当与一种或多种其他治疗剂共同施用,本文提供的化合物与一种或多种其他治疗剂同时施用、或顺序施用。

[0218] 本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、以及联合疗法在疾病或病症发生之前、期间或之后施用,并且施用包含化合物的组合物的时间有所不同。因此,在一个实施方案中,本文所述的化合物用作预防剂并连续施用于具有发展病症或疾病倾向的受试者以便预防疾病或病症的发生。在另一个实施方案中,化合物和组合物在症状发作期间或发作之后尽可能快地施用于受试者。在具体的实施方案中,本文所述的化合物在检测到或怀疑疾病或病症发作后,在可行的情况下尽快施用,并持续治疗疾病所需的一段时间。治疗所需的时间长度可有所不同,并且调节治疗时间长度以适合每个受试者的特定需要。例如,在具体的实施方案中,施用本文所述的化合物或包含所述化合物的制剂并持续至少2周、约1个月至约5年。

实施例

[0219] 提供以下实施例仅用于说明目的,而不是限制本文提供的权利要求书的范围。

实施例1:用于制备化合物1-5、7-11和35的一般程序

[0220] 将6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4(1H)-酮(1当量)、Cs₂CO₃(3当量)、和无水DMF(0.1M)加入小瓶中,之后添加适当的氯甲酯(3当量)。将混合物在80℃搅拌过夜。然后,反应用饱和NH₄Cl水溶液淬灭,用EtOAc萃取,并用盐水洗涤。合并有机层,在Na₂SO₄下干燥、过滤、并在减压下浓缩。将粗物质进行硅胶柱色谱以得到呈白色固体的期望产物(洗脱液己烷→己烷:EtOAc=4:1)。

实施例2:制备化合物12-19的一般程序

[0221] 将6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4(1H)-酮(1当量)和NaH(2当量)在无水THF(0.1M)中的悬浮液在80℃下搅拌1小时。将反应混合物冷却至环境温度后,添加适当的氯甲酸酯(2当量)。然后将反应混合物在80℃下搅拌2小时。之后,将反应用饱和NH₄Cl水溶液淬灭,用EtOAc萃取,并用盐水洗涤。合并有机层,在Na₂SO₄下干燥、过滤、并在减压下浓缩。将粗物质进行硅胶柱色谱,得到呈白色固体的期望产物(洗脱液己烷→己烷:EtOAc=4:1)。

实施例3:制备化合物20-33的一般程序

[0222] 向反式-2-[4-(4-氯苯基)环己基]-3-羟基-1,4-萘二酮(1当量)和K₂CO₃(2当量)在无水CH₃CN(0.1M)中的悬浮液中加入适当的酸性氯化物(3.5当量)。将反应混合物在80℃下搅拌10小时。完成后,将反应冷却至环境温度并用水淬灭,用EtOAc萃取,并用盐水洗涤。合并有机层,在Na₂SO₄下干燥、过滤、并减压浓缩。将粗物质进行硅胶柱色谱,得到成黄色固体形式的期望产物(洗脱液己烷→己烷:EtOAc=19:1)。

[0223] 分析数据示于表3中。

表3

化合物	表征数据(NMR 和 LCMS)
2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.06 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 – 7.36 (m, 2H), 7.26 (d, m, 2H), 7.17 – 7.10 (m, 4H), 5.31 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.17 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.54 (6重峰, J=7.4Hz, 2H), 0.85 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ -58.24 (s, 3F). MS-ESI: m/z 576.14 实测的 (M+H) ⁺
3	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.07 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.18 – 7.09 (m, 4H), 5.30 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.43 (7重峰, J=7.0Hz, 1H), 1.06 (d, J = 7.0 Hz, 6H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ -58.23. MS-ESI: m/z 576.15 实测的 (M+H) ⁺
4	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.06 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 – 7.36 (m, 2H), 7.28 – 7.24 (m, 2H), 7.18 – 7.10 (m, 4H), 5.31 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.17 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.48 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 1.28 – 1.1 (m, 4H), 0.84 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ -58.24 (s, 3F). MS-ESI: m/z 604.16 实测的 (M+H) ⁺
8	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.06 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 2H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 7.18 – 7.07 (m, 4H), 5.31 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.18 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.54 – 1.43 (m, 2H), 1.33 – 1.12 (m, 12H), 0.89 (t, J = 7.0 Hz, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ -58.24 (s, 3F). MS-ESI: m/z 659.83 实测的 (M+H) ⁺

化合物	表征数据(NMR 和 LCMS)
9	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.06 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.41 – 7.26 (m, 2H), 7.31 – 7.23 (m, 2H), 7.19 – 7.09 (m, 4H), 5.31 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.18 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.53 – 1.40 (m, 2H), 1.36 – 1.12 (m, 20H), 0.89 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H). MS-ESI: <i>m/z</i> 716.29 实测的 (M+H) ⁺
10	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.06 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 2H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 7.17 – 7.10 (m, 4H), 5.31 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.18 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.54 – 1.44 (m, 2H), 1.34 – 1.13 (m, 24H), 0.89 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 4H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ -58.24 (s, 3F). MS-ESI: <i>m/z</i> 745.30 实测的 (M+H) ⁺
12	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.89 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.32 – 7.22 (m, 4H), 7.15 – 7.06 (m, 4H), 4.07 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.55 (s, 3H). MS-ESI: <i>m/z</i> 534.04 实测的 (M+H) ⁺
13	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.91 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.35 – 7.18 (m, 4H), 7.15 – 7.07 (m, 4H), 4.18 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.24 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ -58.25 (s, 3F). MS-ESI: <i>m/z</i> 548.10 实测的 (M+H) ⁺
14	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.91 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.34 – 7.22 (m, 4H), 7.15 – 7.05 (m, 4H), 4.12 – 4.05 (m, 5H), 2.57 (s, 3H), 1.62 (sex, <i>J</i> = 7.2, 2H), 0.90 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 4H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ -58.25 (s, 3F). MS-ESI: <i>m/z</i> 562.11 实测的 (M+H) ⁺
15	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.91 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.34 – 7.29 (m, 2H), 7.26 – 7.20 (m, 2H), 7.13 – 7.05 (m, 4H), 4.80 (sept, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.22 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 6H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ -58.25 (s, 3F). MS-ESI: <i>m/z</i> 562.11 实测的 (M+H) ⁺
16	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.90 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.36 – 7.21 (m, 4H), 7.18 – 7.04 (m, 4H), 4.12 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 1.58 (p, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H), 1.38 – 1.22 (m, 6H), 0.91 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H). MS-ESI: <i>m/z</i> 604.16 实测的 (M+H) ⁺
17	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.89 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 7.26 – 7.22 (m, 2H), 7.14 – 7.05 (m, 4H), 4.10 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.62 – 1.51 (m, 2H), 1.34 – 1.22 (m, 14H), 0.92 – 0.89 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ -58.27 (s, 3F). MS-ESI: <i>m/z</i> 659.89 实测的 (M+H) ⁺
18	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.88 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.34 – 7.17 (m, 4H), 7.15 – 7.04 (m, 4H), 4.10 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.57 (s, 2H), 1.34 – 1.22 (m, 26H), 0.88 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ -58.26 (s, 3F). MS-ESI: <i>m/z</i> 743.98 observed (M+H) ⁺
20	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.16 – 8.10 (m, 1H), 8.10 – 8.06 (m, 1H), 7.79 – 7.69 (m, 2H), 7.31 – 7.26 (m, 2H), 7.21 – 7.14 (m, 2H), 3.08 (tt, <i>J</i> = 12.3, 3.5 Hz, 1H), 2.60 (tt, <i>J</i> = 12.3, 3.3 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.07 – 1.93 (m, 4H), 1.88 – 1.78 (m, 2H), 1.61 – 1.48 (m, 2H).
21	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿 <i>-d</i>) δ 8.19 – 8.13 (m, 1H), 8.10 (dd, <i>J</i> = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.83 – 7.71 (m, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 3H), 7.24 – 7.17 (m, 2H), 3.27 – 3.01 (m, 1H), 2.80 (q, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.62 (t, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1H), 2.04 (dd, <i>J</i> = 15.4, 11.7 Hz, 5H), 1.91 – 1.78 (m, 2H), 1.39 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H).
22	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.14 – 8.10 (m, 1H), 8.10 – 8.06 (m, 1H), 7.78 – 7.69 (m, 2H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.20 – 7.13 (m, 2H), 3.13 – 3.03 (m, 1H), 2.71 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.59 (t, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 2.08 – 1.94 (m, 5H), 1.92 – 1.77 (m, 4H), 1.53 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 1.13 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).
23	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿 <i>-d</i>) δ 8.23 – 8.12 (m, 1H), 8.12 – 8.04 (m, 1H), 7.83 – 7.70 (m, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 7.24 – 7.15 (m, 2H), 3.12 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 2.59 (t, <i>J</i> = 12.2 Hz, 1H), 2.02 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 3H), 1.85 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H), 1.64 – 1.52 (m, 2H), 1.50 (s, 9H).
24	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿 <i>-d</i>) δ 8.18 – 8.12 (m, 1H), 8.12 – 8.06 (m, 1H), 7.81 – 7.71 (m, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.23 – 7.15 (m, 2H), 3.13 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 1H), 2.60 (t, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 2.02 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 5H), 1.85 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.46 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 6H).

化合物	表征数据(NMR 和 LCMS)
25	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ 8.18 – 8.13 (m, 1H), 8.10 (dd, J = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.82 – 7.72 (m, 2H), 7.30 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.10 (s, 1H), 2.75 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.62 (s, 1H), 2.02 (s, 4H), 1.87 (q, J = 7.9 Hz, 4H), 1.56 – 1.52 (m, 6H), 0.99 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
26	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ 8.20 – 8.12 (m, 1H), 8.10 (dd, J = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.83 – 7.70 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.20 (td, J = 6.3, 5.9, 2.3 Hz, 2H), 3.14 – 3.04 (m, 1H), 2.75 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.68 – 2.56 (m, 1H), 2.02 (dd, J = 13.3, 7.7 Hz, 4H), 1.92 – 1.79 (m, 4H), 1.69 – 1.47 (m, 4H), 1.05 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
27	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.17 – 8.08 (m, 2H), 7.81 – 7.70 (m, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 7.22 – 7.17 (m, 2H), 3.18 – 3.03 (m, 1H), 2.78 – 2.72 (m, 2H), 2.67 – 2.57 (m, 1H), 2.11 – 1.96 (m, 4H), 1.93 – 1.80 (m, 4H), 1.66 – 1.22 (m, 15H), 0.96 – 0.86 (m, 3H).
28	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.20 – 8.05 (m, 2H), 7.85 – 7.68 (m, 2H), 7.36 – 7.23 (m, 2H), 7.23 – 7.09 (m, 2H), 3.18 – 3.00 (m, 1H), 2.75 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.68 – 2.52 (m, 1H), 2.12 – 1.92 (m, 4H), 1.92 – 1.75 (m, 4H), 1.64 – 1.45 (m, 5H), 1.45 – 1.18 (m, 13H), 0.90 (t, J = 6.7 Hz, 3H).
29	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ 8.17 – 8.12 (m, 1H), 8.12 – 8.07 (m, 1H), 7.81 – 7.67 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.23 – 7.16 (m, 2H), 3.09 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.74 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.01 (d, J = 12.3 Hz, 4H), 1.86 (q, J = 7.4 Hz, 4H), 1.67 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.62 – 1.46 (m, 6H), 1.28 (m, 19H), 0.96 – 0.82 (m, 3H).
30	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ 8.16 – 8.12 (m, 1H), 8.12 – 8.09 (m, 1H), 7.80 – 7.72 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.20 – 7.14 (m, 2H), 3.20 – 2.95 (m, 1H), 2.86 – 2.71 (m, 1H), 2.72 – 2.55 (m, 1H), 2.22 – 2.06 (m, 2H), 2.01 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.97 – 1.76 (m, 4H), 1.74 – 1.43 (m, 9H), 1.06 (t, J = 7.1 Hz, 6H).
31	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ 8.18 – 8.12 (m, 1H), 8.12 – 8.07 (m, 1H), 7.81 – 7.71 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.23 – 7.16 (m, 2H), 3.22 – 2.97 (m, 1H), 2.73 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.06 – 1.96 (m, 5H), 1.96 – 1.80 (m, 4H), 1.15 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
32	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿 -d) δ 8.18 – 8.12 (m, 1H), 8.12 – 8.07 (m, 1H), 7.81 – 7.71 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.22 – 7.16 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.75 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.66 – 2.54 (m, 1H), 2.02 (s, 4H), 1.86 (q, J = 7.2, 6.7 Hz, 4H), 1.38 (d, J = 46.6 Hz, 12H), 0.97 – 0.83 (m, 3H).
33	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.14 – 8.12 (m, 1H), 8.10 – 8.08 (m, 1H), 7.78 – 7.71 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.20 – 7.13 (m, 2H), 5.60 – 5.51 (m, 2H), 5.47 – 5.31 (m, 10H), 3.16 – 3.08 (m, 1H), 2.96 – 2.82 (m, 12H), 2.67 – 2.59 (m, 3H), 2.13 – 1.99 (m, 6H), 1.88 – 1.84 (m, 2H), 1.63 – 1.52 (m, 2H), 0.99 (t, J = 8.0 Hz, 3H).
34	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.11 – 8.08 (m, 1H), 8.07 – 8.04 (m, 1H), 7.76 – 7.69 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.20 – 7.13 (m, 2H), 5.52 (s, 2H), 5.45 – 5.29 (m, 12H), 3.82 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.31 – 3.23 (m, 1H), 2.87 – 2.79 (m, 10H), 2.72 – 2.64 (m, 1H), 2.29 (qd, J = 12.0, 4.0 Hz, 2H), 2.22 – 2.16 (m, 2H), 2.13 – 2.05 (m, 2H), 2.04 – 1.99 (m, 2H), 1.80 – 1.70 (m, 4H), 1.61 – 1.50 (m, 2H), 0.99 (t, J = 8.0 Hz, 3H).
35	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.04 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.37 – 7.35 (m, 2H), 7.26 – 7.23 (m, 2H), 7.14 – 7.09 (m, 4H), 5.41 – 5.30 (m, 11H), 5.29 (s, 2H), 5.23 – 5.18 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.84 – 2.73 (m, 10H), 2.52 (s, 3H), 2.27 – 2.21 (m, 4H), 2.10 – 2.02 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃) δ -58.24 (s, 3F). MS-ESI: m/z 816.10 实测的 (M+H) ⁺

实施例5: 芝麻油制剂

[0224] 将芝麻油 (10 μ L) 分配到化合物 (10mg) 中。将混合物涡旋、超声处理并加热 (使用热风枪) 以帮助溶解。在芝麻油混合物冷却至室温后, 判断化合物的溶解度。如果化合物没有完全溶解, 则以低体积增量添加附加的芝麻油。

实施例6: 用于固态表征的一般方法和材料

偏光显微镜 (PLM)

[0225] 使用Nikon LV100 PLM (Nikon Instruments Inc., USA) 检查研磨的结晶化合物悬

浮液中的大晶体(通常尺寸大于5 μm)的存在。将一滴测试悬浮液涂在显微镜载玻片上并用盖玻片覆盖以在交叉偏振器下检查。

X-射线粉末衍射 (XRPD)

[0226] 在Bruker D8 Advance X-射线粉末衍射仪上获得化合物的所有结晶形式的X-射线粉末衍射图。将测试材料置于单晶硅XRPD盘上用于分析。仪器规格和设置如下:

管:Cu:K- α ($\lambda = 1.54179\text{\AA}$)

发电机:电压:40kV;电流:40mA。

扫描范围:4至40°。

样品旋转速度:15rpm

扫描速率:10°/min

差示扫描量热法 (DSC)

[0227] 使用TA Q2000 DSC获得DSC数据。将重量在0.5和1mg之间的样品密封到具有针孔的铝盘中。将该盘置于量热计单元中的样品位置中。将空盘置于参考位置中。将加热程序设置成以10°C/min的速率将样品从30°C加热至300°C。在运行完成时,使用TA Universal Analysis分析数据。

热重分析 (TGA)

[0228] 使用TA Q5000 TGA获得TGA数据。将重量在2和5mg之间的样品置于打开的铂盘中,并以10°C/min的速率从25°C到300°C加热。运行完成后,使用TA Universal Analysis分析数据。

尺寸分布测量

[0229] 通过Nicomp Zeta Potential&Particle Sizer 380 (Particle Sizing Systems Inc., USA) 测量研磨的结晶化合物悬浮液的尺寸分布。将一滴测试悬浮液用去离子水稀释至期望的光散射强度(通常为300-700kHz),并将其加入样品池中至池体积的1/3至2/3。将样品池留在池底座中5分钟以使温度平衡。仪器参数的设置如下:

强度设定值:300kHz。

固定角:90°。

温度:23°C。

液体粘度:0.933CP。

液体折射指数:1.333。

HPLC法

[0230] 使用Agilent HPLC 1200和1260测定悬浮液中的结晶化合物的浓度,HPLC条件如下:

柱	Ascentis Express C18, 100 × 4.6mm, 2.7 μ m
移动相	A=0.1H ₃ PO ₄ /H ₂ O B=CAN
梯度	A:B 初始:90:10 6min: 5:95 8min: 5:95
流率	1.8mL/min
梯度时间	8min(+2min 重新平衡)
温度	40℃
进样量	10 μ L
波长	210nm

实施例7:ELQ-300结晶形式的合成

[0231] 经由DSC、XRPD和TGA制备并表征ELQ-300结晶形式。鉴定了原料的两种不同的结晶形式,将其称为形式IA和形式IB。鉴定了ELQ-300的四种新结晶形式,并将其命名为形式II、形式III、形式IV和形式V。图5示出结晶ELQ-300-形式IA的特征性X射线衍射图案。图6示出结晶ELQ-300-形式IB的特征性X射线衍射图案。

[0232] 表4示出结晶ELQ-300-形式IA的特征反射和相应的d-间距。

表4

编号	2-θ (°)	d-间距 (Å)	编号	2-θ (°)	d-间距 (Å)
1	7.65	11.55	17	22.44	3.96
2	8.63	10.24	18	23.02	3.86
3	11.46	7.71	19	24.18	3.68
4	11.96	7.39	20	24.73	3.60
5	12.74	6.94	21	25.89	3.44
6	15.79	5.61	22	27.27	3.27
7	16.07	5.51	23	28.26	3.16
8	16.45	5.38	24	28.95	3.08
9	16.96	5.22	25	29.15	3.06
10	17.34	5.11	26	29.86	2.99
11	18.67	4.75	27	30.27	2.95
12	19.09	4.65	28	32.31	2.77
13	19.72	4.50	29	32.74	2.73
14	20.16	4.40	30	36.21	2.48
15	20.45	4.34	31	37.77	2.38
16	20.93	4.24			

[0233] 表5示出结晶ELQ-300-形式IB的特征反射和相应的d-间距。

编号	2- θ (°)	d-间距 (Å)	编号	2- θ (°)	d-间距 (Å)
1	5.23	16.87	16	23.16	3.84
2	7.77	11.36	17	24.32	3.66
3	8.90	9.93	18	24.83	3.58
4	12.90	6.86	19	26.04	3.42
5	15.95	5.55	20	27.40	3.25
6	16.26	5.45	21	28.37	3.14
7	17.00	5.21	22	29.14	3.06
8	17.43	5.08	23	30.17	2.96
9	18.09	4.90	24	31.20	2.86
10	18.77	4.72	25	32.52	2.75
11	19.23	4.61	26	33.68	2.66
12	19.84	4.47	27	34.35	2.61
13	20.33	4.36	28	36.37	2.47
14	20.63	4.30	29	37.85	2.38
15	22.56	3.94	30	38.91	2.31

首先制备结晶ELQ-300-形式II和表征

[0234] 所有操作均在室温下进行,除非另有说明,否则在18-23℃下进行。将37mg ELQ-300-形式IA完全溶于5mL DCM-MeOH混合物(1:1)中。将溶液在200rpm搅拌,并在约0.5分钟内向溶液中添加15mL己烷。在添加己烷,并将悬浮液在200rpm下保持搅拌3小时后,观察沉淀物。将样品以14,000rpm离心10分钟,并将沉淀物在40℃下的真空烘箱中干燥过夜。通过XRPD和DSC表征获得的产物,并示为新的结晶形式,其被命名为ELQ-300-形式II。图7示出了结晶ELQ-300-形式II的特征性X-射线衍射图案。表6示出了结晶形式II的特征性反射和相应的d-间距。图8示出了结晶ELQ-300-形式II的DSC。

表6

编号	2- θ (°)	d-间距 (Å)	编号	2- θ (°)	d-间距 (Å)
1	4.37	20.19	15	20.94	4.24
2	5.12	17.24	16	22.43	3.96
3	7.67	11.52	17	23.01	3.86
4	8.94	9.89	18	24.18	3.68
5	10.23	8.64	19	25.62	3.47
6	12.74	6.94	20	28.20	3.16
7	15.29	5.79	21	30.88	2.89
8	15.76	5.62	22	31.54	2.83
9	17.30	5.12	23	32.28	2.77
10	17.85	4.97	24	32.62	2.74
11	18.63	4.76	25	33.50	2.67
12	19.11	4.64	26	36.11	2.49
13	20.14	4.41	27	38.79	2.32
14	20.43	4.34			

结晶ELQ-300-形式II的第一按比例放大和表征

[0235] 所有操作均在室温下进行,除非另有说明,否则在18-23℃下进行。将188.64mg的ELQ-300-形式IA完全溶于15mL的DCM-MeOH混合物(1:1)中。将溶液以200rpm搅拌并在约1分钟内向溶液中添加45mL己烷。在添加己烷并将悬浮液在200rpm下保持搅拌3小时后,观察沉淀物。将样品以14,000rpm离心10分钟,并将沉淀物在40℃的真空烘箱中干燥过夜。通过XRPD表征获得的产物以确认结晶形式II的形成,并命名为第一按比例放大批次的结晶ELQ-300-形式II。图9示出了按比例放大的结晶ELQ-300-形式II(第一按比例放大批次)的特征性X-射线衍射图案。表7中示出了按比例放大的结晶ELQ-300-形式II(第一按比例放大批次)的特征性反射和相应的d-间距。

表7

编号	2- θ (°)	d-间距 (Å)	编号	2- θ (°)	d-间距 (Å)
1	5.11	17.29	16	22.48	3.95
2	7.65	11.55	17	23.03	3.86
3	8.95	9.87	18	24.19	3.68
4	10.21	8.66	19	25.60	3.48
5	12.74	6.94	20	27.93	3.19
6	15.28	5.79	21	28.22	3.16
7	15.70	5.64	22	29.92	2.98
8	17.30	5.12	23	30.82	2.90
9	17.85	4.97	24	32.18	2.78
10	18.56	4.78	25	32.36	2.76
11	19.05	4.66	26	32.54	2.75
12	19.68	4.51	27	33.47	2.68
13	19.68	4.51	28	36.11	2.49
14	20.12	4.41	29	38.81	2.32
15	20.43	4.34			

结晶ELQ-300-形式II的第二按比例放大和表征

[0236] 所有操作均在室温下进行,除非另有说明,否则在18-23℃下进行。将1.2克ELQ-300-形式IB完全溶于100mL DCM-MeOH混合物(1:1)中。将溶液以200rpm搅拌并在约3分钟内向溶液中添加290mL己烷。添加己烷并且悬浮液在200rpm下保持搅拌2天后,观察沉淀物。将样品以14,000rpm离心10分钟,并将沉淀物在40℃下的真空烘箱中干燥过夜。通过XRPD和DSC表征获得的产物,以确认形成结晶形式II,并命名为第二按比例放大批次的结晶ELQ-300-形式II。图10示出了第二按比例放大批次的晶体ELQ-300-形式II的特征性X-射线衍射图。表8示出了第二按比例放大批次的结晶形式II的特征性反射和相应的d-间距。图11示出第二按比例放大批次的结晶ELQ-300-形式II(第二按比例放大批次)的DSC。

表8

编号	2- θ (°)	d-间距 (Å)	编号	2- θ (°)	d-间距 (Å)
1	5.16	17.10	20	23.76	3.74
2	7.69	11.48	21	24.22	3.67
3	8.99	9.83	22	24.71	3.60
4	10.21	8.66	23	25.61	3.48
5	12.22	7.24	24	25.88	3.44
6	12.75	6.94	25	27.22	3.27
7	15.28	5.79	26	27.96	3.19
8	15.77	5.62	27	28.21	3.16
9	16.40	5.40	28	30.01	2.98
10	17.33	5.11	29	30.74	2.91
11	17.90	4.95	30	32.28	2.77
12	18.65	4.75	31	32.52	2.75
13	19.07	4.65	32	33.43	2.68
14	19.66	4.51	33	34.19	2.62
15	20.14	4.41	34	34.49	2.60
16	20.41	4.35	35	36.13	2.48
17	20.98	4.23	36	37.86	2.37
18	22.43	3.96	37	38.83	2.32
19	22.98	3.87			

结晶ELQ-300-形式III和ELQ-300-形式IV

[0237] 使用THF作为溶剂,通过浆料法制备结晶ELQ-300-形式III,并且其通过DSC示为溶剂化物。在100℃下加热5分钟后,结晶ELQ-300-形式III转换成新的结晶形式,其被称为结晶ELQ-300-形式IV。

结晶ELQ-300-形式III的制备和表征

[0238] 将约30mg结晶ELQ-300-形式IA悬浮在1.5mL密封玻璃小瓶中的0.3mL THF中。将小瓶置于Eppendorf Thermomixer中并在50℃、700rpm下振荡72小时。将小瓶离心以收集固体。XRPD示出了分离的固体具有新的XRPD图案。因此,将湿固体在40℃的真空烘箱中干燥过夜,并且所得干燥产物通过XRPD和DSC表征,以确认形成新的结晶形式,其被命名为ELQ-300-形式III。图12示出了结晶ELQ-300-形式III的特征性X-射线衍射图案。结晶ELQ-300-形式III的特征性反射和相应的d-间距示于表9中。晶体ELQ-300-形式III的DSC和TGA分别示于图13A和图13B中。

表9

编号	2- θ (°)	d-间距 (Å)	编号	2- θ (°)	d-间距 (Å)
1	5.09	17.34	23	25.10	3.55
2	7.65	11.55	24	25.60	3.48
3	11.45	7.72	25	25.81	3.45
4	12.74	6.94	26	27.18	3.28
5	15.31	5.78	27	27.86	3.20
6	15.72	5.63	28	28.20	3.16
7	15.98	5.54	29	29.05	3.07
8	16.33	5.42	30	29.25	3.05
9	16.97	5.22	31	29.76	3.00
10	17.30	5.12	32	32.28	2.77
11	17.85	4.96	33	32.62	2.74
12	18.58	4.77	34	33.09	2.71
13	19.03	4.66	35	33.49	2.67
14	19.62	4.52	36	33.68	2.66
15	20.10	4.41	37	34.20	2.62
16	20.43	4.34	38	34.51	2.60
17	20.91	4.25	39	35.58	2.52
18	22.38	3.97	40	36.12	2.49
19	23.00	3.86	41	36.62	2.45
20	23.65	3.76	42	37.14	2.42
21	24.16	3.68	43	37.66	2.39
22	24.62	3.61	44	38.79	2.32

结晶ELQ-300-形式IV的制备和表征

[0239] 将由THF中的浆料获得的结晶ELQ-300-形式III加热至100℃并保持该温度5分钟，所得的产物通过XRPD、DSC和TGA表征，并示为新的结晶形式，其被命名为结晶ELQ-300-形式IV。图14示出了结晶ELQ-300-形式IV的特征性X-射线衍射图案。结晶ELQ-300-形式IV的特征性反射和相应的d-间距示于表10中。晶体ELQ-300-形式IV的DSC和TGA分别示于图15A和图15B中。

表10

编号	2- θ (°)	d-间距 (Å)	编号	2- θ (°)	d-间距 (Å)
1	7.65	11.55	14	23.17	3.84

编号	2- θ (°)	d-间距 (Å)	编号	2- θ (°)	d-间距 (Å)
2	8.91	9.92	15	24.33	3.66
3	12.97	6.82	16	24.83	3.58
4	15.88	5.58	17	25.95	3.43
5	17.45	5.08	18	27.32	3.26
6	18.04	4.91	19	28.32	3.15
7	18.81	4.71	20	29.92	2.98
8	19.19	4.62	21	30.07	2.97
9	19.77	4.49	22	32.46	2.76
10	20.29	4.37	23	32.72	2.74
11	20.64	4.30	24	33.70	2.66
12	21.08	4.21	25	36.23	2.48
13	22.48	3.95	26	36.41	2.47

结晶ELQ-300-形式V的制备和表征

[0240] 使用NMP作为溶剂,通过浆料法制备结晶形式V。将约48mg结晶ELQ-300-形式IA悬浮于1.5mL密封玻璃小瓶中的0.2mL NMP中。将小瓶置于Eppendorf Thermomixer中并在37℃、700rpm下振荡24小时。将小瓶离心以收集固体。XRPD示出了分离的固体具有新XRPD图案。因此,将0.5mL乙醇加入湿固体中以除去NMP。将样品以14,000rpm离心10分钟并除去上清液。将沉淀的固体在30℃下的真空烘箱中干燥过夜,并通过XRPD、DSC和TGA分析。所得的产物以新结晶形式示出,其被命名为ELQ-300-形式V。

图16示出结晶ELQ-300-形式V的特征性X-射线衍射图案。表11示出结晶形式V的特征性反射和相应的d-间距。结晶ELQ-300-形式V的DSC和TGA分别示于图17A和图17B中。

表11

编号	2- θ (°)	d-间距 (Å)	编号	2- θ (°)	d-间距 (Å)
1	7.61	11.60	22	25.89	3.44
2	12.72	6.96	23	27.26	3.27
3	15.28	5.79	24	27.95	3.19
4	15.79	5.61	25	28.20	3.16
5	16.09	5.51	26	28.87	3.09
6	16.40	5.40	27	29.11	3.07
7	16.88	5.25	28	30.01	2.98
8	17.37	5.10	29	30.29	2.95
9	17.92	4.94	30	30.84	2.90
10	18.66	4.75	31	31.79	2.81
11	19.09	4.65	32	32.26	2.77
12	19.68	4.51	33	32.56	2.75
13	20.14	4.41	34	33.48	2.67
14	20.41	4.35	35	33.68	2.66
15	20.98	4.23	36	34.22	2.62
16	22.44	3.96	37	34.44	2.60
17	23.01	3.86	38	34.93	2.57
18	23.71	3.75	39	36.09	2.49
19	24.22	3.67	40	37.77	2.38
20	24.69	3.60	41	38.77	2.32
21	25.60	3.48			

实施例8:ELQ-300结晶形式悬浮液的制备和表征

[0241] 湿磨法用于制备悬浮液。选择结晶ELQ-300-形式II作为用于研磨的原料并制备两种制剂的悬浮液:

(a) 1 (重量/体积) %**Synperonic**[®]F108 (片状)-0.2 (重量/体积) %十二烷基硫酸钠 (SLS, Richjoint Chemicals) 和

(b) 3 (重量/体积) %D- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯 (TPGS, Sigma Aldrich)。

[0242] 分别以两种浓度, 即15mg/mL和100mg/mL制备ELQ-300-形式II悬浮液。

制备15mg/mL ELQ-300-形式II悬浮液

[0243] 使用第1按比例放大批次的结晶ELQ-300-形式II制备15mg/mL ELQ-300-形式II悬浮液。将称得的约30mg的所得结晶ELQ-300-形式II放入到30mL高密度聚乙烯瓶中。添加1.2mL悬浮载体, 即1 (重量/体积) %**Synperonic**[®]F108-0.2 (重量/体积) %SLS或3 (重量/体积) %TPGS。使用量筒添加2.4mL直径为0.8mm的锆珠 (**YTZ**[®]Grinding Media, Nikkato Co., 日本)。将瓶子放在US Stoneware辊式混合器上, 并将滚动速度设定为220rpm。

[0244] 研磨持续时间为2天并用去离子水稀释一滴研磨的悬浮液, 以通过Nicomp Zeta Potential&Particle Sizer 380测量粒度分布。还在PLM下检查悬浮液, 以观察所得产物是否含有大于5 μ m的颗粒。如果大部分颗粒小于5 μ m, 则使用1mL移液管收集悬浮液。通过HPLC测定悬浮液中ELQ-300-形式II的浓度。悬浮液用其相应的制剂载体进一步稀释至终浓度为15mg/mL, 并在PK研究之前在室温下储存在密封的玻璃小瓶中。悬浮液的目视检查示出在短

时间涡旋或水浴超声处理后,产品均匀、可注射并且易于重新悬浮,适用于经由肌内注射进行临床前PK研究。通过粒度分析仪和HPLC在给药当天表征悬浮液,以确保样品在室温下储存后在粒度和API浓度方面保持稳定。

制备100mg/mL ELQ-300-形式II悬浮液

[0245] 第二按比例放大批次的结晶ELQ-300-形式II用于制备100mg/mL的ELQ-300-形式II的含水悬浮液。最初,将ELQ-300-形式II悬浮液的目标浓度设定为200mg/mL。将约250mg结晶ELQ-300-形式II称入30mL高密度聚乙烯瓶中。加入1mL悬浮载体,即1(重量/体积)%**Synperonic®**F108-0.2(重量/体积)%SLS或3(重量/体积)%TPGS。使用量筒添加2mL直径为0.8mm的锆珠(**YTZ®**GrindingMedics,Nikkato Co.,日本)。将瓶子放在US Stoneware辊式混合器上,并将滚动速度设定为220rpm。在研磨2天之后,悬浮在两种研磨载体中的晶体形成固体糊状物。因此,向每个样品中添加额外的研磨介质(约1mL)以获得液体形式用于继续研磨。将样品研磨72小时,并如上所述通过Nicomp Zeta Potential&Particle Sizer 380、PLM和HPLC表征产物。用其相应的制剂载体将悬浮液进一步稀释至最终浓度100mg/mL用于PK研究。悬浮液的目视检查示出,在短时间涡旋或水浴超声处理后,产品均匀、可注射、并且易于重新悬浮,适用于经由肌内注射进行临床前PK研究。悬浮液通过粒度分析仪和HPLC在给药当天表征,以确保样品在室温下储存后在粒度和API浓度方面保持稳定。

实施例9:阿托伐醌结晶形式的合成

[0246] 阿托伐醌的多晶型筛选鉴定了两种稳定形式。原始形式的特征在于具有不同形状的大晶体,其长度大至5mm(阿托伐醌-形式I)。通过从丙酮:1,4-二噁烷(1:1)蒸发原料API鉴定第二种多晶型。这种名为阿托伐醌-形式II的结晶形式用PLM表征,并且发现其是小针形。

结晶阿托伐醌-形式I的表征

通过XRPD和DSC表征结晶阿托伐醌-形式I。图23示出结晶阿托伐醌-形式I的特征性X-射线衍射图案。表12中示出了结晶阿托伐醌-形式I的特征性反射和相应的d-间距。图24A示出了结晶阿托伐醌-形式I的DSC。图24B示出了结晶阿托伐醌-形式I的TGA。

表12

编号	2- θ (°)	d-间距 (Å)	编号	2- θ (°)	d-间距 (Å)
1	7.26	12.17	21	25.31	3.52
2	7.44	11.87	22	26.36	3.38
3	9.88	8.95	23	26.79	3.33
4	10.90	8.11	24	27.66	3.22
5	11.21	7.89	25	28.59	3.12
6	11.92	7.42	26	28.81	3.10
7	14.66	6.04	27	29.30	3.05
8	15.61	5.67	28	29.87	2.99
9	16.29	5.44	29	30.14	2.96
10	16.94	5.23	30	30.84	2.90
11	17.54	5.05	31	32.23	2.78
12	18.11	4.90	32	32.91	2.72
13	19.43	4.57	33	33.63	2.66
14	20.12	4.41	34	34.36	2.61
15	21.42	4.14	35	35.56	2.52
16	22.25	3.99	36	36.02	2.49
17	22.98	3.87	37	36.69	2.45
18	23.73	3.75	38	38.21	2.35
19	24.86	3.58	39	39.63	2.27
20	25.07	3.55			

结晶阿托伐醌-形式II的制备和表征

通过溶剂蒸发法制备结晶阿托伐醌-形式II。所有操作均在室温下进行,除非另有说明,否则在18-23℃下进行。将300mg阿托伐醌-形式I称入40mL玻璃小瓶中,并添加9mL丙酮和1,4-二噁烷(体积比为:1:1)的混合物。还使用短时间的涡旋或超声处理(约5至10秒)并且阿托伐醌-形式I容易完全溶解。用一片带针孔的铝箔覆盖小瓶用于在室温下在通风橱中溶剂蒸发过夜。将获得的固体在30℃下的真空烘箱中进一步干燥过夜,并且然后通过XRPD、DSC和TGA表征。所述产物示为新的结晶形式,其被称为结晶阿托伐醌-形式II。图25示出结晶阿托伐醌-形式II的特征性X-射线衍射图。表13中示出了结晶阿托伐醌-形式II的特征性反射和相应的d-间距。图26A示出了结晶阿托伐醌-形式II的DSC。图26B示出结晶阿托伐醌-形式II的DSC。

表13

编号	2- θ (°)	d-间距 (Å)	编号	2- θ (°)	d-间距 (Å)
1	7.02	12.57	19	25.35	3.51
2	9.29	9.51	20	25.66	3.47
3	9.71	9.10	21	26.38	3.38
4	12.77	6.93	22	26.97	3.30
5	14.29	6.19	23	27.29	3.27
6	14.86	5.96	24	27.78	3.21
7	15.25	5.80	25	28.59	3.12
8	17.14	5.17	26	28.88	3.09
9	18.62	4.76	27	30.66	2.91
10	19.29	4.60	28	32.77	2.73
11	20.13	4.41	29	33.60	2.67
12	20.53	4.32	30	35.27	2.54
13	20.73	4.28	31	37.72	2.38
14	21.92	4.05	32	38.04	2.36
15	22.17	4.01	33	38.46	2.34
16	22.78	3.90	34	38.72	2.32
17	23.36	3.81	35	39.66	2.27
18	24.38	3.65			

实施例10:阿托伐醌结晶形式悬浮液的制备和表征

[0247] 湿磨法用于制备结晶阿托伐醌悬浮液。结晶阿托伐醌-形式I和结晶阿托伐醌-形式II均用作研磨用的原料,并且悬浮液使用1(重量/体积)%**Synperonic**[®]F108(片状)-0.2(重量/体积)%十二烷基硫酸钠(SLS, Richjoint Chemicals),目标浓度为200mg/mL。然而,结晶阿托伐醌-形式I不适用于悬浮液制备,因为长度为约5mm的大棒状晶体在收集的悬浮液中观察到,这可以通过奥斯特瓦尔德熟化理论来解释。相比之下,成功制备了200mg/mL的结晶阿托伐醌-形式II的纳米悬浮液并用于PK研究。

使用结晶阿托伐醌-形式II制备200mg/mL纳米悬浮液

[0248] 结晶阿托伐醌-形式II用于制备200mg/mL纳米悬浮液。将约200mg获得的结晶阿托伐醌-形式II称入30mL高密度聚乙烯瓶中。添加0.8mL悬浮载体,即1(重量/体积)%**Synperonic**[®]F108-0.2(重量/体积)%SLS。使用量筒添加1.6mL直径为0.8mm的锆珠(**YTZ**[®]Grinding Media, Nikkato Co., 日本)。将瓶置于US Stoneware辊式混合器上,并将滚动速度设定为220rpm。研磨持续时间为3天,用去离子水稀释一滴研磨悬浮液,以通过Nicomp Zeta Potential&Particle Sizer 380测量粒度分布。悬浮液还在PLM下检查,以观察所得的产物是否含有大于5 μ m的颗粒。如果大部分颗粒小于5 μ m,则使用1mL移液管收集悬浮液。通过HPLC测定悬浮液中的阿托伐醌-形式II的浓度。用1(重量/体积)%**Synperonic**[®]F108-0.2(重量/体积)%SLS将悬浮液进一步稀释至最终浓度为200mg/mL。将最终产物在室温下储存在1.5mL密封的玻璃小瓶中,并在PK研究之前避光。悬浮液的目视检查示出,在短时间涡旋或水浴超声处理后,产品是均匀、可注射的并且易于重新悬浮,适用于经由肌内注射进行临床前PK研究。通过粒度分析仪和HPLC在给药当天表征悬浮液,以确保样品在室温

下储存后在粒度和API浓度方面保持稳定。

实施例11:咯萘啶结晶形式的合成

[0249] 咯萘啶的四种新结晶形式概述于表14中并且被命名为形式II、形式III、形式IV和形式V。

表14

结晶形式编号	制备方法	所用的溶剂和条件	
形式 II	浆液方法	EtOH	40 °C, 48hr
形式 III	浆液方法	IPA	40 °C, 48hr
		丙酮	
		THF	
		1,4-二噁烷	

结晶形式编号	制备方法	所用的溶剂和条件	
形式 IV	浆液方法	MeOH: H ₂ O(v:v; 3:1)	40 °C, 48hr
		EtOH: H ₂ O(v:v; 3:1)	
		丙酮: H ₂ O(v:v; 2:1)	
		IPA: H ₂ O(v:v; 1:2)	
形式 V	加热方法	不使用溶剂, 加热至 120 °C 并持续 5 分钟	

结晶咯萘啶-形式I的表征

[0250] 通过XRPD、DSC和TGA表征结晶咯萘啶-形式I。图28示出结晶咯萘啶-形式I的特征性X-射线衍射图。表15示出了结晶咯萘啶-形式I的特征性反射和相应的d-间距。图29A示出了结晶咯萘啶-形式I的DSC。图29B示出了结晶咯萘啶-形式I的TGA。

表15

编号	2- θ (°)	d-间距 (Å)	编号	2- θ (°)	d-间距 (Å)
1	7.44	11.88	18	21.12	4.20
2	9.65	9.16	19	21.89	4.06
3	11.29	7.83	20	22.58	3.93
4	12.65	6.99	21	23.56	3.77
5	13.41	6.60	22	23.83	3.73
6	14.19	6.24	23	24.30	3.66
7	14.74	6.00	24	25.57	3.48
8	15.51	5.71	25	25.86	3.44
9	15.85	5.59	26	26.22	3.40
10	16.38	5.41	27	26.75	3.33
11	16.72	5.30	28	27.13	3.28
12	17.23	5.14	29	28.47	3.13
13	17.88	4.96	30	28.96	3.08
14	18.18	4.88	31	30.03	2.97
15	18.60	4.77	32	31.89	2.80
16	20.06	4.42	33	32.65	2.74
17	20.51	4.33	34	36.31	2.47

结晶咯萘啶-形式II、咯萘啶-形式III和咯萘啶-形式IV的制备和表征结果

[0251] 咯萘啶的结晶形式II、形式III和形式IV使用不同溶剂通过浆液法制备(细节概述于表14中)。将约30mg结晶咯萘啶-形式I悬浮于1.5mL密封玻璃小瓶中的0.2mL每种溶剂中。将小瓶置于Eppendorf Thermomixer中并在40℃、700rpm下振荡48小时。通过离心收集API固体并示为新结晶形式。因此,将湿固体在30℃下在真空烘箱中干燥过夜,并通过XRPD、DSC和TGA表征所得的干燥产物。

[0252] 由乙醇中的浆液获得的新结晶形式被称为咯萘啶-形式II。图30示出了结晶咯萘啶-形式II的特征性X-射线衍射图案。表16示出结晶咯萘啶-形式II的特征性反射和相应的d-间距。图31A示出结晶咯萘啶-形式II的DSC。图31B示出结晶咯萘啶-形式II的TGA。

表16

编号	2- θ (°)	d-间距 (Å)	编号	2- θ (°)	d-间距 (Å)
1	6.76	13.06	22	22.27	3.99
2	7.40	11.94	23	22.46	3.95
3	8.45	10.46	24	23.65	3.76
4	9.08	9.73	25	24.32	3.66
5	10.62	8.33	26	24.56	3.62
6	12.93	6.84	27	25.94	3.43
7	13.48	6.56	28	27.17	3.28
8	14.84	5.96	29	29.61	3.01
9	15.23	5.81	30	30.19	2.96
10	15.67	5.65	31	30.52	2.93
11	16.68	5.31	32	31.59	2.83
12	16.92	5.24	33	32.20	2.78
13	17.43	5.08	34	32.76	2.73
14	18.20	4.87	35	33.31	2.69
15	18.57	4.77	36	33.92	2.64
16	18.91	4.69	37	34.69	2.58
17	19.90	4.46	38	35.70	2.51
18	20.49	4.33	39	36.71	2.45
19	20.93	4.24	40	37.18	2.42
20	21.08	4.21	41	37.60	2.39
21	21.97	4.04	42	39.08	2.30

[0253] 在IPA、丙酮、THF和1,4-二噁烷中形成浆液后,将结晶咯萘啶-形式I转换成另一种新结晶形式,其被称为咯萘啶-形式III。图32示出了结晶咯萘啶-形式III的特征性X-射线衍射图。表17中示出结晶形式III的特征性反射和相应的d-间距。图33A示出了结晶咯萘啶-形式III的DSC。图33B示出结晶咯萘啶-形式III的TGA。

表17

编号	2- θ (°)	d-间距 (Å)	编号	2- θ (°)	d-间距 (Å)
1	5.68	15.55	25	24.50	3.63
2	6.71	13.17	26	24.80	3.59
3	7.91	11.16	27	25.08	3.55
4	9.37	9.43	28	25.63	3.47
5	9.98	8.86	29	26.31	3.38
6	11.05	8.00	30	26.50	3.36
7	12.04	7.35	31	27.05	3.29
8	13.46	6.57	32	28.02	3.18
9	14.49	6.11	33	28.36	3.14
10	15.77	5.61	34	29.23	3.05
11	16.17	5.48	35	29.60	3.02
12	17.13	5.17	36	29.79	3.00
13	17.98	4.93	37	30.51	2.93
14	18.84	4.71	38	30.76	2.90
15	19.03	4.66	39	31.62	2.83
16	19.44	4.56	40	31.89	2.80
17	20.10	4.41	41	32.25	2.77
18	20.77	4.27	42	32.93	2.72
19	21.46	4.14	43	33.75	2.65
20	21.65	4.10	44	34.69	2.58
21	22.38	3.97	45	36.57	2.46
22	22.94	3.87	46	37.49	2.40
23	23.17	3.84	47	38.37	2.34
24	23.83	3.73	48	38.97	2.31

[0254] 在MeOH:H₂O (v:v, 3:1)、EtOH:H₂O (v:v, 3:1)、丙酮:H₂O (v:v, 3:1)、和IPA:H₂O (v:v, 1:1)中浆液化后获得的干燥的晶体 (v:v, 1:1) 示出了与咯萘啶的形式I、II和III不同的晶型,并将其命名为结晶咯萘啶-形式IV。图34示出了结晶咯萘啶-形式IV的特征性X射线衍射图。表18中示出了结晶形式IV的特征性反射和相应的d-间距。图35A示出了结晶咯萘啶-形式IV的DSC。图35B示出结晶咯萘啶-形式IV的TGA。

表18

编号	2- θ (°)	d-间距 (Å)	编号	2- θ (°)	d-间距 (Å)
1	8.36	10.57	17	22.80	3.90
2	9.35	9.45	18	23.41	3.80
3	10.93	8.09	19	24.58	3.62
4	14.27	6.20	20	24.91	3.57
5	14.55	6.08	21	25.33	3.51
6	15.46	5.73	22	25.88	3.44
7	16.48	5.38	23	27.54	3.24
8	17.84	4.97	24	28.01	3.18
9	18.04	4.91	25	28.35	3.15
10	18.40	4.82	26	28.86	3.09
11	19.03	4.66	27	29.26	3.05
12	19.45	4.56	28	29.93	2.98
13	20.37	4.36	29	31.57	2.83
14	20.65	4.30	30	32.73	2.73
15	21.32	4.16	31	33.43	2.68
16	21.97	4.04			

结晶咯萘啶-形式V的制备和表征结果

[0255] 通过加热和冷却方法由结晶咯萘啶-形式I制备结晶咯萘啶-形式V。将约10mg结晶咯萘啶-形式I置于打开的铂盘中并用TA Q5000 TGA加热。设定加热过程以将样品以10℃/min的速率从25℃到120℃加热并在120℃保持5分钟。此后,将粉末冷却至室温。所得的固体由XRPD和DSC表征,并示为新的结晶形式,其被称为结晶咯萘啶-形式V。图36示出了结晶咯萘啶-形式V的特征性X-射线衍射图。表19中示出结晶咯萘啶-形式V的特征性反射和相应的d-间距。图37示出了结晶咯萘啶-形式V的DSC。

表19

编号	2- θ (°)	d-间距 (Å)	编号	2- θ (°)	d-间距 (Å)
1	6.77	13.05	19	19.44	4.56
2	9.36	9.44	20	19.80	4.48
3	9.93	8.90	21	20.33	4.36
4	11.01	8.03	22	20.69	4.29
5	12.11	7.30	23	21.01	4.22
6	13.46	6.57	24	22.95	3.87
7	13.85	6.39	25	23.48	3.79
8	14.07	6.29	26	24.20	3.67
9	14.61	6.06	27	24.87	3.58
10	15.34	5.77	28	25.49	3.49
11	16.15	5.48	29	26.04	3.42
12	16.36	5.41	30	26.59	3.35
13	16.74	5.29	31	27.03	3.30
14	17.31	5.12	32	29.64	3.01
15	17.57	5.04	33	29.89	2.99
16	17.87	4.96	34	32.56	2.75
17	18.35	4.83	35	32.59	2.75
18	19.07	4.65			

实施例12:药动学试验

P0

1. 动物

[0256] 动物(雄性CD-1小鼠,7-9周)由经批准的供应商(中国上海斯莱克实验动物有限责任公司(SLAC Laboratory Animal Co.Ltd.,Shanghai,China);或中国上海西普尔-必凯实验动物有限公司(SIPPR-B&K Laboratory Animal Co.Ltd.,Shanghai,China))获得。

[0257] 驯化/检疫:在到达之后,由兽医人员或其他授权人员就其总体健康状况评估动物。在进行研究之前,使动物适应至少3天。

[0258] 动物饲养:在驯化期间将动物分组饲养并在研究期间单独饲养。控制动物室环境(目标条件:温度18至26℃,相对湿度30至70%,12小时人造光和12小时黑暗)。每天监测温度和相对湿度。

[0259] 在给药前使动物禁食至少12小时。所有动物在给药后4小时随意获得经认证的啮齿动物的饮食(目录号M01-F,SLAC Laboratory Animal Co.Ltd.,Shanghai,China)。

[0260] 将水高压灭菌,然后随意提供给动物。进行水的定期分析。

2. 制剂

P0制剂

[0261] 精确称量适量的测试化合物并将其与适当体积的载体混合以获得澄清溶液或均匀悬浮液,有时需要在水浴中涡旋或超声处理。在给药当天制备制剂。在制备制剂后4小时内给药于动物。从每种制剂溶液中取出每种制剂的两个20 μ L等分试样,将其转移到1.5mL聚丙烯微量离心管中,并通过LC/UV或LC-MS/MS进行剂量验证。

3. 定量给药

[0262] 按照设施SOP经由口服强饲法施用P0定量制剂。

4. 样品收集

[0263] 对于P0组,在每个时间点从隐静脉收集约30 μ L血液。将所有血液样品转移到包含2 μ L K₂EDTA (0.5M) 作为抗凝血剂的微量离心管中,并置于湿冰上直至加工获得血浆。

5. 血液/血浆加工

[0264] 通过在收集的半小时内,在约4 $^{\circ}$ C、3000g、15分钟下离心来处理血液样品以获得血浆。将血浆样品储存在聚丙烯管中,在干冰上快速冷冻并保持在-70 \pm 10 $^{\circ}$ C直至LC/MS/MS分析。

6. 样品分析

定量制剂浓度验证

■一式两份收集在每个定量制剂的中间位置收集制剂的等分试样。

■定量制剂样品中的测试化合物的浓度通过LC/UV或LC/MS/MS方法测定。

生物分析方法和样品分析

■在非GLP依从性下开发了用于定量测定相应生物基质中的测试化合物的LC-MS/MS方法

■对包括LLOQ在内的方法应用具有8个非零校准标准的校准曲线。

■对所述方法应用一组由低浓度、中浓度和高浓度组成的QC样品。

■使用LC-MS/MS方法由一组校准标准品和两组QC样品同时进行研究样品分析(如果样品数超过48个,则将应用具有两组QC样品的校准曲线)。

■验收标准

线性:最少6个校准标准被计算回其在血浆中的标称值的 \pm 20%内

精确度:6个QC样品中最少4个被计算回其在血浆中的标称值的 \pm 20%内。

特异性:单个空白基质中的平均计算浓度应为LLOQ的0.5倍。

灵敏度:LLOQ目标:1~3ng/mL。

遗留:在最高标准注入后立即计算的单个空白基质中的平均遗留浓度应当 \leq LLOQ。如果遗留不符合标准,则应当根据内部生物分析SOP来估计遗留百分比。

7. 数据分析

[0265] 使用Phoenix WinNonlin 6.3软件程序通过非隔室方法分析血浆浓度与时间数据的关系。记录C_{max}、T_{max}、T_{1/2}、AUC (0-t)、AUC (0-inf)、MRT (0-t)、MRT (0-inf)、%F和血浆浓度相对于时间特征的关系的图。

IM/SC

1. 动物

大鼠 (Sprague-Dawley, 雄性, 7-9周) 得自经批准的供应商 (SLAC Laboratory Animal Co.Ltd., Shanghai, China或SIPPR/BK Laboratory Animal Co.Ltd., Shanghai, China

[0266] 驯化/检疫:在到达之后,由兽医人员或其他授权人员就其总体健康状况评估动物。在进行研究之前,使动物适应至少3天。

[0267] 动物饲养:在驯化期间将动物分组饲养并在研究期间单独饲养。控制动物室环境(目标条件:温度18至26 $^{\circ}$ C,相对湿度30至70%,12小时人造光和12小时黑暗)。每天监测温度和相对湿度。

[0268] 在给药前使动物禁食至少12小时。所有动物在给药后4小时随意获得经认证的啮

齿动物的饮食(目录号M01-F, SLAC Laboratory Animal CI.Ltd., Shanghai, China)。将水高压灭菌,然后随意提供给动物。进行水的定期分析。

2. 定量制剂

[0269] 制剂将从PDS直接采集。

[0270] 从每种制剂溶液中取出每种制剂的两个20 μ L等分试样,转移到1.5mL聚丙烯微量离心管中,并通过LC/UV或LC-MS/MS运行剂量验证。

3. 定量给药

[0271] 对于IM/SC给药,按照设施SOP经由肌肉/皮下注射施用定量制剂。

4. 样品收集

[0272] 在每个时间点从隐静脉收集大约200 μ L血液。将所有血液样品转移到包含4 μ L K₂EDTA (0.5M) 作为抗凝血剂的微量离心管中,并置于湿冰上直至加工获得血浆。

5. 血液/血浆加工

[0273] 通过在收集的半小时内,在约4 $^{\circ}$ C、3000g、15分钟下离心来处理血液样品获得血浆。将血浆样品储存在聚丙烯管中,在干冰上快速冷冻并保持在-70 \pm 10 $^{\circ}$ C直至LC/MS/MS分析。

6. 样品分析

定量制剂浓度验证

■对于透明溶液,在每个剂量制剂的中间收集1个样品;对于悬浮液,从每个剂量溶液的顶部、中间、底部收集3个样品。

■开发LC/UV方法并且制备1个标准溶液。

■由LC/UV方法测定定量制剂溶液和标准溶液样品中的测试制剂的峰值面积

■验收标准:制剂溶液样品的峰值面积在该标准溶液的峰值面积的80%~120%范围内。

生物分析方法和样品分析

■在非GLP依从性下开发了用于定量测定相应生物基质中的测试化合物的LC-MS/MS方法

■对包括LL0Q在内的方法应用具有8个非零校准标准的校准曲线。

■对所述方法应用一组由低浓度、中浓度和高浓度组成的QC样品。

■使用LC-MS/MS方法由一组校准标准品和两组QC样品同时进行研究样品分析(如果样品数超过48个,则将施用具有两组QC样品的校准曲线)。

验收标准

线性:最少6个校准标准被计算回其在血浆中的标称值的 \pm 20%内

精确度:6个QC样品中最少4个被计算回其在血浆中的标称值的 \pm 20%内。

特异性:单个空白基质中的平均计算浓度应为LL0Q的0.5倍。

灵敏度:LL0Q目标:1~3ng/mL。

遗留:在最高标准注入后立即计算的单个空白基质中的平均遗留浓度应当 \leq LL0Q。如果遗留不符合标准,则应当根据内部生物分析SOP来估计遗留百分比。

7. 数据分析

[0274] 使用Phoenix WinNonlin 6.3软件程序通过非隔室方法分析血浆浓度与时间数据

的关系。记录 C_{\max} 、 T_{\max} 、 $T_{1/2}$ 、 $AUC_{(0-t)}$ 、 $AUC_{(0-inf)}$ 、 $MRT_{(0-t)}$ 、 $MRT_{(0-inf)}$ 、%F和血浆浓度相对于时间特征的关系的图。

[0275] 表20示出了PO和IM给药之后化合物2的PK数据。图表示于图1中。

表20

mpk	化合物 2 (PO)			化合物 2 (IM)		
	0.03	0.1	0.3	0.03	0.1	0.3
C_{\max} (nM)	45.2	173.4	554.8	ND	5.6	18.7
T_{\max} (h)	3.67	3.0	4.67	ND	96	112
$T_{1/2}$ (h)	24.9	23.7	22.5	ND	-	418
AUC_{0-last} (nM·h)	1450	4936	16524	ND	797	2801
AUC_{0-inf} (nM·h)	1555	5044	16764	ND	2972	4823
CL/F (mL/min/kg)	0.576	0.599	0.520	ND	0.586	0.864

[0276] 表21示出了以3个剂量(3、10和30mg/kg) IM给药化合物2之后,ELQ-300的平均血浆浓度。表22示出了第14天(子孢子攻击之前)所有动物中的ELQ-300血浆浓度。在给定组中,动物之间的暴露不是高度可变的。对于免受感染的动物, $C_{\text{波谷}}$ 约为 83 ± 32 nM。图表示于图2A和图2B中。

表21

时间	ELQ-300 (nM)		
	3.33 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg
1 d	723 ± 144	2942 ± 633	10959 ± 2029
7 d	36 ± 16	112 ± 66	257 ± 70
14 d	27 ± 14	68 ± 40	214 ± 54
28 d	21 ± 32	69 ± 37	181 ± 59

表22

3 mg/kg		10 mg/kg		30 mg/kg	
5	43 nM	9	56 nM	13	137 nM
6	15 nM	10	73 nM	14	219 nM
7	35 nM	11	119 nM	15	246 nM
8	15 nM	12	23 nM	16	256 nM

[0277] 表23示出了肌肉注射的化合物2(在100%芝麻油中3.72mg/kg)的大鼠PK数据。表24示出了IM给药化合物2后ELQ-300的平均血浆浓度。化合物2的大鼠IM PK在第一个月示出缓慢释放,其中ELQ-300血浆含量在第二周至第四周为约70nM,在第1天显著突发升高(an significant burst)并且在第一周和第两周之间浓度显著下降。图表示于图3A中。

表23

mpk	3.72
C _{max} (nM)	399.3±340
T _{max} (h)	49.7±38.7
T _{1/2} (h)	359±25.5
AUC _{0-last} (nM.h)	68060±3966
AUC _{0-inf} (nM.h)	103311±9144
CL/F (mL/min/kg)	1.05±0.09

表24

时间	ELQ-300 (nM)	时间	ELQ-300 (nM)
1h	151±209	6d	169±22
8h	235±281	13d	73±17
1d	151±209	20d	75±19
3d	157±80	27d	68±5

[0278] 表24A示出了肌肉注射的结晶化合物2 (20mg/mL, 3%TPGS, 1%HPMC E5悬浮液) 的狗PK数据。化合物2以10mg/kg (注射量: 0.5mL/kg) 施用于狗。将物质以3%TPGS和1%HPMC E5配制成20mg/mL悬浮液。化合物2血浆暴露低, 但在整个研究期间可检测到。残余的ELQ-300的血浆浓度比化合物2的血浆浓度高几个数量级。ELQ-300的半衰期长达化合物2的半衰期的约两倍 (分别为205和124)。此外, 残余ELQ-300的清除率仍然极低 (0.23mL/min/kg) 图表示于图3B中。

表24A

	化合物2	ELQ-300
T _{max} (h)	3 (2)	48 (0)
T _{1/2} (h)	124 (34)	205 (39)
C _{max} (nM)	730 (149)	4639 (832)
C _{last} (mM)	4.5 (4.7)	482 (123)
AUC _{0-last} (nM.h)	16427 (3738)	1140080 (100116)
AUC _{0-inf} (nM.h)	18054 (3387)	1287335 (95176)
CL/F (mL/min/kg)	14.4 (3.3)	0.23 (0.02)

[0279] 表25示出施用化合物2、8、9、10、12、16、17和18 (3mg/kg, 100%芝麻油中1.5mg/mL) 后的ELQ-300血浆浓度。图示于图4A和图4B中。

表25

时间	ELQ-300 (nM)							
	2	8	9	10	12	16	17	18
8 h	175 ± 82	27 ± 22	38 ± 6	12 ± 11	948 ± 609	272 ± 393	50 ± 3	17 ± 7
1 d	142 ± 42	23 ± 16	24 ± 4	15 ± 17	406 ± 165	137 ± 97	28 ± 5	10 ± 4
6 d	85 ± 40	31 ± 9	32 ± 15	34 ± 7	156 ± 45	18 ± 5	12 ± 3	3.0 ± 5
13 d	46 ± 8	28 ± 9	33 ± 10	38 ± 2	83 ± 30	20 ± 20	5 ± 1	1.6 ± 1.4
27 d	27 ± 16	32 ± 11	36 ± 7	33 ± 5			6 ± 3	2.5 ± 0.4

[0280] 表26示出了与IM给药100%芝麻油中的化合物2和化合物3 (1.5mg/mL, 3mg/kg) 之后, ELQ-300的平均血浆浓度相比, 在IM给药两种不同制剂 (1.5mg/mL, 3mg/kg) 中的ELQ-300-形式II的悬浮液之后, ELQ-300的平均血浆浓度。图示于图18中。

表26

时间	ELQ-300 (μM)		ELQ-300 (nM)	
	3% TP GS	1% Synperonic® F 108- 0.2% SLS	化合物 2	化合物 13
8 h	1.7 ± 0.3	1.7 ± 0.1	175 ± 82	382 ± 48
1 d	2.1 ± 0.4	2.5 ± 0.9	142 ± 42	410 ± 83
6 d	1.3 ± 0.2	2.4 ± 0.3	123 ± 85	313 ± 89
13 d	0.8 ± 0.1	1.1 ± 0.2	46 ± 8	110 ± 7
20 d	0.64 ± 0.99	0.94 ± 0.03	32 ± 16	79 ± 6
27 d	0.48 ± 0.04	0.78 ± 0.24	27 ± 16	80 ± 7

[0281] 表27示出了IM给药6种不同的ELQ-300-形式II悬浮液 (100mg/mL) 后的小鼠PK数据。IM1 = Synperonic® 4mg/kg, IM2 = Synperonic® 12mg/kg, IM3 = Synperonic® 36mg/kg。IM4 = TP GS 4mg/kg, IM5 = TP GS 12mg/kg, IM6 = TP GS 36mg/kg。在2种不同的载体中观察到剂量比例 (最多至13天)。图示于图19A和图19B中。

表27

	IM1	IM2	IM3	IM4	IM5	IM6
标称剂量 (mg/kg)	4	12	36	4	12	36
浓度 (mg/mL)	100	100	100	100	100	100
剂量体积 (μ L)	10	30	90	10	30	90
$t_{1/2}$ (h)	242 (34)	250 (36)	250 (38)	381 (182)	227 (41)	320 (83)
C_{max} (nM)	333 (118)	820 (128)	1813 (255)	263 (17)	605 (342)	855 (33)
C_{last} (nM)	37 (2)	109 (25)	277 (13)	31 (4)	49 (4)	190 (12)
AUC (0- ∞) (nM.h/mL)	87091 (22497)	235908 (37505)	566904 (27951)	70864 (5521)	123766 (16564)	342465 (40399)
CL/F (mL/h/kg)	1.7 (0.4)	1.8 (0.3)	2.2 (0.1)	2.0 (0.2)	3.4 (0.5)	3.7 (0.4)

[0282] 表28示出了与IM给药化合物2 (4mg/kg) 的芝麻油溶液相比, IM给药2种不同的ELQ-300-形式II悬浮液 (4mg/kg) 后的小鼠PK数据。图示于图20中。

表28

	ELQ-300-形式 II (Synperonic [®])	ELQ-300-形式 II (TPGS)	化合物 2 (芝麻油)
标称剂量(mg/kg)	4	4	5
浓度(mg/mL)	100	100	12.5
剂量体积(μ L)	10	10	100
$t_{1/2}$ (h)	242 (34)	381 (182)	359 (26)
C_{max} (nM)	333 (118)	263 (17)	399 (54)
C_{last} (nM)	37 (2)	31 (4)	68 (4)
AUC _{0-∞} (nM*h/mL)	87091 (22497)	70864 (5521)	103321 (9160)
CL/F (mL/h/kg)	1.7 (0.4)	2.0 (0.2)	1.0 (0.1)

[0283] 表29示出了与P0给药阿托伐醌相比, 在IM和P0给药化合物27 (在芝麻油中) 后的平均阿托伐醌血浆浓度。图示于图21中。

表29

时间	得自化合物 27 的阿托伐醌(μ M)	
	IM	PO
8 h	4.6 \pm 2.7	19 \pm 3
1 d	4.9 \pm 1.6	27 \pm 9
7 d	3.8 \pm 2.1	15 \pm 11
14 d	2.8 \pm 0.9	0.3 \pm 0.3
28 d	3.3 \pm 0.9	BQL

[0284] 表30示出了以三种不同剂量 (16.7、50和150mg/kg) IM施用化合物27后的平均阿托

伐醌血浆浓度和肝脏浓度。表31示出了16.7mg/kg组中的动物的血浆浓度。图示于图22A和图22B中。

表30

时间	阿托伐醌(nM)		
	16.7 mg/kg	50 mg/kg	150 mg/kg
1 d	1445 ± 550	6371 ± 3619	8035 ± 3452
14 d	55 ± 25	295 ± 280	1279 ± 752
28 d	35 ± 31*	180 ± 68	1170 ± 644
49 d	33 ± 11*	75 ± 38	294 ± 85
49 d (肝)		36.7 ± 0.2	138 ± 28
* 对于生存动物			

表31

时间	阿托伐醌(nM)			
	动物 5	动物 6	动物 7	动物 8
1 d	1761	660	1477	1884
7 d	78	148	152	102
14 d	30	61	88	40
21 d	47	49	78	55
28 d	-	19	56	65
49 d	-	-	40	25

[0285] 表32示出了在对大鼠IM给药两种不同剂量(20和60mg/kg)的配制在芝麻油中的化合物33之后的平均阿托伐醌浓度。表33示出第13周的肝脏暴露和脑暴露。图示于图38中。

表32

	化合物 33	化合物 33
ATO 剂量(mg/kg)	20	60
ATO 浓度 (最大浓度)	295 mg/mL (650 mg/mL)	295 mg/mL (650 mg/mL)
注射量 (μL)	2x10	2x30
制剂	芝麻油溶液	芝麻油溶液
C_{max} (nM)	13813 (4909)	35349 (5413)
C_{last} (nM)	2256 (935)	5379 (886)
AUC_{0-∞} (nM*h/mL)	8172753 (466892)	23869258 (1387755)
CL/F (mL/min/kg)	0.06 (0.02)	0.06 (0.03)

表33

	化合物33	化合物33
--	-------	-------

ATO剂量 (mg/kg)	20	60
肝脏暴露 (nM)	2793 (944)	3717 (351)
脑暴露 (nM)	37.9 (13.8)	64.0 (10.3)

[0286] 表34示出了对大鼠IM给药两种不同剂量(10.5和30mg/kg)的配制在芝麻油中的化合物35之后的平均ELQ-300浓度。图示于在图39中。

表34

	化合物 35	化合物 35
ELQ-300 的剂量(mg/kg)	10.5	30
ELQ-300 的浓度 (最大浓度)	291 mg/mL (580 mg/mL)	291 mg/mL (580 mg/mL)
注射量 (μL)	10	30
C_{max} (nM)	2265 (512)	2431 (1105)
C_{last} (nM)	51 (10)	145 (11)
AUC_{0-∞} (nM*h/mL)	410174 (22195)	1024416 (225651)
CL/F (mL/min/kg)	0.8 (0.1)	0.9 (0.2)

[0287] 表35示出了对大鼠IM给药两种不同剂量(8和24mg/kg)的结晶化合物2后的平均ELQ-300浓度。表36示出了化合物2的关键体外ADME。图示于图40中。

表35

	化合物 2	化合物 2
ELQ-300 的剂量(mg/kg)	8	24
制剂	在 3%TPGS 和 1%HPMC E5 中 34mg/mL	
注射量(μL)	59	177
C_{max} (nM)	474 (70)	1201 (114)
C_{last} (nM)	90 (10)	232 (28)
AUC_{0-∞} (nM*h/mL)	108338 (5183)	332595 (47709)
CL/F (mL/min/kg)	1.37 (0.22)	1.57 (0.19)

表36

	血浆	肝脏 S9	肝细胞 T1/2
	2 小时后的残余%		
小鼠	0%		
大鼠	0%		
狗	83%	47%	22 min
猴子	85%		
人	82%	35%	77 min

实施例13: (6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4-基

氧基) 甲基丁酸酯(化合物2)的固态表征

[0288] 图41示出了化合物2的特征性X-射线衍射图。结晶化合物2的特征性反射和相应的d-间距示于表37中。图42A示出了结晶化合物2的DSC并且图42B示出了结晶化合物2的TGA。

表37

编号	2- θ (°)	d-间距(Å)	高度	I%
1	8.90	9.93	503	6.3
2	12.31	7.19	474	5.9
3	13.04	6.78	337	4.2
4	13.93	6.35	749	9.4
5	14.44	6.13	6919	86.5
6	14.96	5.92	540	6.8
7	15.15	5.84	3178	39.7
8	16.30	5.44	251	3.1
9	16.50	5.37	745	9.3
10	16.89	5.25	317	4
11	17.03	5.20	224	2.8
12	17.68	5.01	2694	33.7
13	18.11	4.89	2475	30.9
14	18.54	4.78	295	3.7
15	19.06	4.65	1048	13.1
16	20.30	4.37	973	12.2
17	20.52	4.33	383	4.8
18	20.80	4.27	721	9
19	21.21	4.19	1018	12.7
20	21.66	4.10	1910	23.9
21	21.94	4.05	946	11.8
22	22.32	3.98	2300	28.8
23	22.59	3.93	8000	100
24	22.99	3.87	566	7.1
25	23.44	3.79	332	4.2
26	23.62	3.76	646	8.1
27	24.09	3.69	783	9.8
28	24.62	3.61	430	5.4
29	25.75	3.46	1597	20
30	26.66	3.34	840	10.5
31	27.09	3.29	503	6.3
32	28.06	3.18	424	5.3
33	28.93	3.08	364	4.6
34	29.21	3.06	1023	12.8
35	29.93	2.98	486	6.1
36	31.36	2.85	614	7.7

37	31.85	2.81	220	2.8
38	31.99	2.80	177	2.2
39	32.80	2.73	277	3.5
40	33.19	2.70	162	2
41	33.41	2.68	345	4.3
42	33.65	2.66	244	3
43	35.64	2.52	178	2.2
44	35.90	2.50	416	5.2
45	36.23	2.48	63	0.8
46	37.02	2.43	96	1.2
47	37.32	2.41	110	1.4
48	37.75	2.38	130	1.6
49	39.03	2.31	195	2.4
50	39.39	2.29	183	2.3

[0289] 还通过PLM对晶体化合物2进行了表征,其示出了粒径范围为1-50 μm 。

实施例14:化合物2微悬浮液的制备和表征

[0290] 制备两种化合物2微悬浮液

1. 制备和表征167.27mg/mL化合物2微悬浮液

[0291] 通过湿磨法制备化合物2微悬浮液。在研磨罐中将约240mg化合物2加入1mL 3 (重量/体积) %TPGS-1 (重量/体积) %HPMC E5中。使用量筒添加2mL直径为0.8mm的铅珠 (YTZ®GrindingMedics,Nikkato Co.,日本)。将研磨罐置于行星式研磨机中。在每个循环中以800rpm的转速进行研磨并持续1小时,并在3次研磨循环后收集悬浮液。

[0292] 收集的悬浮液为约0.1-0.2mL。大体积损失是由于研磨珠上的样品残留。PLM示出大多数颗粒的尺寸低于5 μm 。通过HPLC测定的悬浮液中的化合物2浓度为167.27mg/mL。将最终产物在室温下储存在1.5mL密封的玻璃小瓶中并在PK研究之前避光。悬浮液的目视检查示出,在短时间涡旋或水浴超声处理后,产品是均匀、可注射的,并且易于重新悬浮,适用于肌肉注射。

2. 制备和表征259.62mg/mL化合物2微悬浮液

[0293] 通过湿磨法制备化合物2微悬浮液。在研磨罐中将约1.6g化合物2加入4mL 3 (重量/体积) %TPGS-1 (重量/体积) %HPMC E5中。使用量筒添加4mL直径为0.8mm的铅珠 (YTZ®GrindingMedia,Nikkato Co.,日本)。将研磨罐置于行星式磨机中。研磨在每个循环中以800rpm的转速进行1小时,并在3次研磨循环后收集悬浮液。

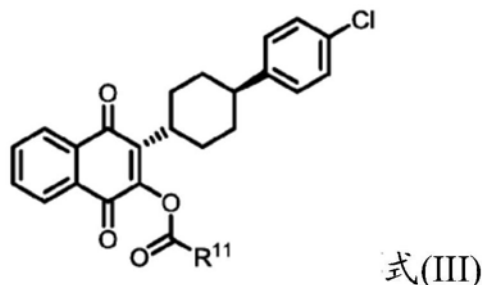
[0294] 收集的悬浮液为约2.8mL,并且大多数颗粒的尺寸介于1 μm 和5 μm 之间。通过HPLC测定的悬浮液中的化合物2的浓度为259.62mg/mL。将收集的微悬浮液在室温下储存在1.5mL密封的玻璃小瓶中,并在PK研究之前避光。目视检查悬浮液显示在短时间涡旋或水浴超声处理后,所述产品均匀、可注射,并且易于重新悬浮,适用于经由肌肉注射进行临床前PK研究。

[0295] 虽然本文已经示出并描述了本发明的优选方面,但是对于本领域技术人员来说显而易见的是,此类方面仅作为示例提供。本领域技术人员现在将想到许多变化、改变和替

换,但不脱离本发明。应当理解,本文所述的本发明各方面的各种替代方案可用于实施本发明。以下权利要求旨在限定本发明的范围,并且由此覆盖这些权利要求范围内的方法和结构及其等同物。

涉及包含结晶式 (III) 的药物悬浮液的实施方案

[0296] 实施方案1:一种药物悬浮液,其包含式 (III) 的结晶化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体的纳米颗粒或微粒:



其中:

R¹¹为亲脂性部分。

[0297] 实施方案2:根据实施方案1所述的药物组合物,其中R¹¹为任选取代的C₁-C₃₀烷基、任选取代的C₂-C₃₀烯基、或任选取代的C₂-C₃₀炔基。

[0298] 实施方案3:根据实施方案1或2所述的药物组合物,其中R¹¹为任选取代的C₁-C₂₀烷基、任选取代的C₂-C₂₀烯基、或任选取代的C₂-C₂₀炔基。

[0299] 实施方案4:根据实施方案1或2所述的药物组合物,其中R¹¹为C₁-C₂₀烷基。

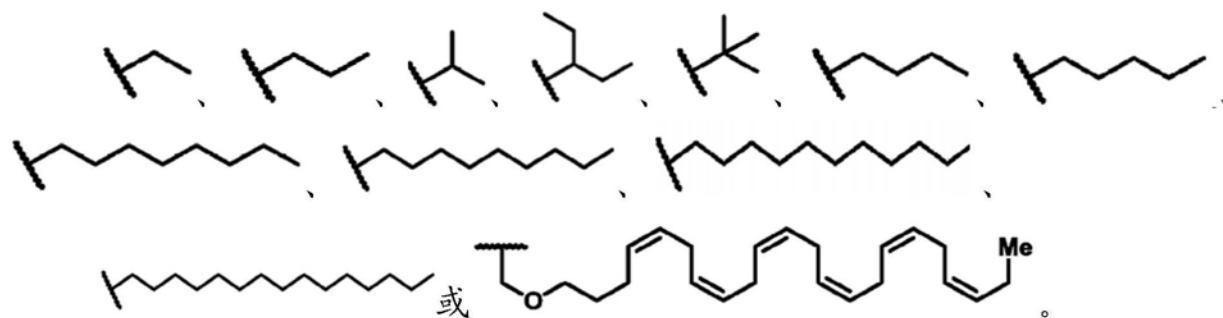
[0300] 实施方案5:根据实施方案1或2所述的药物组合物,其中R¹¹为C₁-C₃₀烷基。

[0301] 实施方案6:根据实施方案1或2所述的药物组合物,其中R¹¹为C₁-C₆烷基。

[0302] 实施方案7:根据实施方案1或2所述的药物组合物,其中R¹¹为C₇-C₃₀烷基。

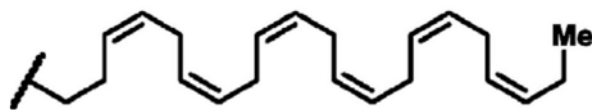
[0303] 实施方案8:根据实施方案1或2所述的药物组合物,其中R¹¹为C₇-C₂₀烷基。

[0304] 实施方案9:根据实施方案1-8中任一项所述的药物组合物,其中R¹¹为

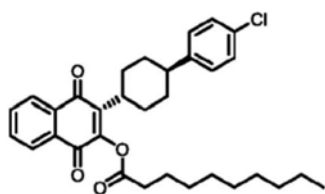


[0305] 实施方案10:根据实施方案1或2所述的药物组合物,其中R¹¹为C₂-C₃₀烯基。

[0306] 实施方案11:根据实施方案10所述的药物组合物,其中R¹¹为

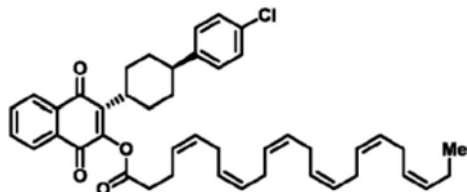


[0307] 实施方案12:根据实施方案1所述的药物悬浮液,其中所述式 (III) 化合物为:



或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

[0308] 实施方案13:根据实施方案1所述的药物悬浮液,其中所述式(III)化合物为:



或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

[0309] 实施方案14:根据实施方案1-13中任一项所述的药物悬浮液,其中纳米颗粒的尺寸介于约50nm和约1000nm之间。

[0310] 实施方案15:根据实施方案1-14中任一项所述的药物悬浮液,其中纳米颗粒的尺寸为约100nm。

[0311] 实施方案16:根据实施方案1-13中任一项所述的药物悬浮液,其中微米颗粒的尺寸介于约1 μ m和约10 μ m之间。

[0312] 实施方案17:根据实施方案1-13中任一项所述的药物悬浮液,其中微米颗粒的尺寸介于约1 μ m和约5 μ m之间。

[0313] 实施方案18:根据实施方案1-17中任一项所述的药物悬浮液,其还包含药学上可接受的赋形剂,所述赋形剂选自表面活性剂、增溶剂、乳化剂、防腐剂、等渗剂、分散剂、润湿剂、填充剂、溶剂、缓冲剂、稳定剂、润滑剂、增稠剂、悬浮剂、以及它们的任何组合。

[0314] 实施方案19:根据实施方案1-18中任一项所述的药物悬浮液,其还包含表面活性剂。

[0315] 实施方案20:根据实施方案1-19中任一项所述的药物悬浮液,其还包含悬浮剂。

[0316] 实施方案21:根据实施方案1-20中任一项所述的药物悬浮液,其还包含 Synperonic[®] F108、十二烷基硫酸钠(SLS)、D- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯(TPGS)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、以及它们的任何组合。

[0317] 实施方案22:根据实施方案1-21中任一项所述的药物悬浮液,其还包含D- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯(TPGS)和羟丙基甲基纤维素(HPMC)。

[0318] 实施方案23:根据实施方案1-22中任一项所述的药物组合物,其中式(III)的结晶化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体的浓度介于约10mg/mL至约50mg/mL之间。

[0319] 实施方案24:根据实施方案1-23中任一项所述的药物悬浮液,其中式(III)的结晶化合物的浓度大于约50mg/mL。

[0320] 实施方案25:一种用于治疗或预防受试者的疟疾的方法,所述方法包括向受试者施用根据实施方案1-24中任一项所述的药物悬浮液。

[0321] 实施方案26:根据实施方案25所述的方法,其中所述药物悬浮液通过皮下或肌肉注射给药。

[0322] 实施方案27:根据实施方案25的方法,其中药物悬浮液对缓释或控释有效。

[0323] 实施方案28:根据实施方案25-27中任一项所述的方法,所述方法还包括施用附加的抗疟疾药剂。

[0324] 实施方案29:根据实施方案28所述的方法,其中所述附加的抗疟疾药剂选自青蒿素、青蒿素衍生物、阿托伐醌、氯胍、奎宁、氯喹、阿莫地喹、乙胺嘧啶、多西环素、克林霉素、甲氟喹、伯氨喹、咯萘啶、卤泛群、或ELQ-300。

涉及包含结晶阿托伐醌的药物悬浮液的实施方案

[0325] 实施方案1:一种药物悬浮液,其包含阿托伐醌的结晶形式、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或立体异构体的纳米颗粒或微米颗粒。

[0326] 实施方案2:根据实施方案1所述的药物悬浮液,其中阿托伐醌的结晶形式或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体是阿托伐醌-形式I或阿托伐醌-形式II。

[0327] 实施方案3:根据实施方案2所述的药物悬浮液,其中阿托伐醌的结晶形式或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体是阿托伐醌-形式II,其中所述结晶形式具有以下特性中的至少一种:

(a) X-射线粉末衍射 (XRPD) 图案基本上与图25中所示相同,或者

(b) X-射线粉末衍射 (XRPD) 图案包括在约 $7.0 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、约 $9.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、约 $14.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、约 $14.9 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、约 $18.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、约 $19.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、约 $20.1 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $22.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $23.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、和 $24.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 处的特征峰;或者

[0328] 实施方案4:根据实施方案3所述的药物悬浮液,其中阿托伐醌-形式II的结晶形式具有以下特性中的至少一种:

(a) DSC热谱图与图26A所示的DSC热谱图基本上相同;或者

(b) DSC热谱图具有峰值在约219.9°C处的吸热峰。

[0329] 实施方案5:根据实施方案1-4中任一项所述的药物悬浮液,其中纳米颗粒的尺寸介于约50nm至约1000nm之间。

[0330] 实施方案6:根据实施方案1-5中任一项所述的药物悬浮液,其中纳米颗粒的尺寸为约100nm。

[0331] 实施方案7:根据实施方案1-4中任一项所述的药物悬浮液,其中所述微粒的尺寸介于约1 μm 和约10 μm 之间。

[0332] 实施方案8:根据实施方案1-4中任一项所述的药物悬浮液,其中所述微粒的尺寸介于约1 μm 和约5 μm 之间。

[0333] 实施方案9:根据实施方案1-8中任一项所述的药物悬浮液,其还包含药学上可接受的赋形剂,所述赋形剂选自表面活性剂、增溶剂、乳化剂、防腐剂、等渗剂、分散剂、润湿剂、填充剂、溶剂、缓冲剂、稳定剂、润滑剂、增稠剂、悬浮剂以及它们的任何组合。

[0334] 实施方案10:根据实施方案1-9中任一项所述的药物悬浮液,其还包含表面活性剂。

[0335] 实施方案11:根据实施方案1-10中任一项所述的药物悬浮液,其还包含悬浮剂。

[0336] 实施方案12:根据实施方案1-11中任一项所述的药物悬浮液,其还包含Synperonic® F108、十二烷基硫酸钠(SLS)、D- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯(TPGS)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、以及它们的任何组合。

[0337] 实施方案13:根据实施方案1-12中任一项所述的药物悬浮液,其还包含D- α -生育

酚聚乙二醇1000琥珀酸酯 (TPGS) 和羟丙基甲基纤维素 (HPMC)。

[0338] 实施方案14:根据实施方案1-13中任一项所述的药物组合物,其中结晶阿托伐醌或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体的浓度介于约10mg/mL至约50mg/mL之间。

[0339] 实施方案15:根据实施方案1-13中任一项所述的药物组合物,其中结晶阿托伐醌的浓度大于约50mg/mL。

[0340] 实施方案16:一种用于治疗或预防受试者的疟疾的方法,所述方法包括向受试者施用根据实施方案1-15中任一项所述的药物悬浮液。

[0341] 实施方案17:根据实施方案16所述的方法,其中所述药物悬浮液通过皮下或肌肉注射给药。

[0342] 实施方案18:根据实施方案17所述的方法,其中药物悬浮液对缓释或控释有效。

[0343] 实施方案19:根据实施方案10-18中任一项所述的方法,所述方法还包括施用附加的抗疟疾药剂。

[0344] 实施方案20:根据实施方案19所述的方法,其中所述附加的抗疟疾药剂选自青蒿素、青蒿素衍生物、阿托伐醌、氯胍、奎宁、氯喹、阿莫地喹、乙胺嘧啶、多西环素、克林霉素、甲氟喹、伯氨喹、咯萘啶、卤泛群、或ELQ-300。

涉及包含结晶咯萘啶的药物悬浮液的实施方案

[0345] 实施方案1:一种药物悬浮液,其包含咯萘啶的结晶形式、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或立体异构体的纳米颗粒或微米颗粒。

[0346] 实施方案2:根据实施方案1所述的药物悬浮液,其中咯萘啶的药学上可接受的盐是咯萘啶双羟萘酸盐、咯萘啶苯磺酸盐、咯萘啶棕榈酸盐或咯萘啶萘二甲酸盐。

[0347] 实施方案3:根据实施方案1或2所述的药物悬浮液,其中咯萘啶的结晶形式或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或立体异构体为咯萘啶-形式I、咯萘啶-形式II、咯萘啶-形式III、咯萘啶-形式IV、咯萘啶-形式V。

[0348] 实施方案4:根据实施方案1-3中任一项所述的药物悬浮液,其中纳米颗粒的尺寸介于约50nm至约1000nm之间。

[0349] 实施方案5:根据实施方案1-4中任一项所述的药物悬浮液,其中纳米颗粒的尺寸为约100nm。

[0350] 实施方案6:根据实施方案1-3中任一项所述的药物悬浮液,其中所述微粒的尺寸介于约1 μ m和约10 μ m之间。

[0351] 实施方案7:根据实施方案1-3中任一项所述的药物悬浮液,其中所述微粒的尺寸介于约1 μ m和约5 μ m之间。

[0352] 实施方案8:根据实施方案1-7中任一项所述的药物悬浮液,其还包含药学上可接受的赋形剂,所述赋形剂选自表面活性剂、增溶剂、乳化剂、防腐剂、等渗剂、分散剂、润湿剂、填充剂、溶剂、缓冲剂、稳定剂、润滑剂、增稠剂、悬浮剂以及它们的任何组合。

[0353] 实施方案9:根据实施方案1-8中任一项所述的药物悬浮液,其还包含表面活性剂。

[0354] 实施方案10:根据实施方案1-9中任一项所述的药物悬浮液,其还包含悬浮剂。

[0355] 实施方案11:根据实施方案1-10中任一项所述的药物悬浮液,其还包含Synperonic[®] F108、十二烷基硫酸钠(SLS)、D- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯(TPGS)、羟

丙基甲基纤维素 (HPMC)、以及它们的任何组合。

[0356] 实施方案12:根据实施方案1-11中任一项所述的药物悬浮液,其还包含D- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯 (TPGS) 和羟丙基甲基纤维素 (HPMC)。

[0357] 实施方案13:根据实施方案1-12中任一项所述的药物组合物,其中结晶咯萘啶或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体的浓度介于约10mg/mL至约50mg/mL之间。

[0358] 实施方案14:根据实施方案1-13中任一项所述的药物悬浮液,其中结晶咯萘啶的浓度大于约50mg/mL。

[0359] 实施方案15:一种用于治疗或预防受试者的疟疾的方法,所述方法包括向受试者施用根据实施方案1-14中任一项所述的药物悬浮液。

[0360] 实施方案16:根据实施方案15所述的方法,其中所述药物悬浮液通过皮下或肌肉注射给药。

[0361] 实施方案17:根据实施方案15所述的方法,其中药物悬浮液对缓释或控释有效。

[0362] 实施方案18:根据实施方案15-17中任一项所述的方法,所述方法还包括施用附加的抗疟疾药剂。

[0363] 实施方案19:根据实施方案18中所述的方法,其中所述附加的抗疟疾药剂选自青蒿素、青蒿素衍生物、阿托伐醌、氯胍、奎宁、氯喹、阿莫地喹、乙胺嘧啶、多西环素、克林霉素、甲氟喹、伯氨喹、咯萘啶、卤泛群、或ELQ-300。

涉及包含结晶ELQ-300的药物组合物的实施方案

[0364] 实施方案1:一种药物悬浮液,其包含ELQ-300的结晶形式、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或立体异构体的纳米颗粒或微米颗粒。

[0365] 实施方案2:根据实施方案1所述的药物悬浮液,其中ELQ-300的结晶形式或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或立体异构体为ELQ-300-形式IA、ELQ-300-形式IB、ELQ-300-形式II、ELQ-300-形式III、ELQ-300-形式IV、ELQ-300-形式V。

[0366] 实施方案3:根据实施方案2所述的药物悬浮液,其中ELQ-300的结晶形式或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体是ELQ-300-形式II,其中所述结晶形式具有以下特性中的至少一种:

(a) X-射线粉末衍射 (XRPD) 图案基本上与图9中所示相同,或者

(b) X-射线粉末衍射 (XRPD) 图案包括在约 $7.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、约 $12.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、约 $20.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、约 $23.0 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、约 $25.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、约 $28.2 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、约 $30.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、约 $33.5 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、约 $36.1^\circ 2\theta$ 、和约 $38.8 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 处的特征峰;或者

[0367] 实施方案4:根据实施方案3所述的药物悬浮液,其中ELQ-300-形式II的结晶形式具有以下特性中的至少一种:

(a) DSC热谱图与图11所示的DSC热谱图基本上相同;或者

(b) DSC热谱图具有在约297.5°C处的吸热峰。

[0368] 实施方案5:根据实施方案1-4中任一项所述的药物悬浮液,其中纳米颗粒的尺寸介于约50nm至约1000nm之间。

[0369] 实施方案6:根据实施方案1-5中任一项所述的药物悬浮液,其中纳米颗粒的尺寸为约100nm。

[0370] 实施方案7:根据实施方案1-4中任一项所述的药物悬浮液,其中所述微粒的尺寸

介于约1 μ m和约10 μ m之间。

[0371] 实施方案8:根据实施方案1-4中任一项所述的药物悬浮液,其中所述微粒的尺寸介于约1 μ m和约5 μ m之间。

[0372] 实施方案9:根据实施方案1-8中任一项所述的药物悬浮液,其还包含药学上可接受的赋形剂,所述赋形剂选自表面活性剂、增溶剂、乳化剂、防腐剂、等渗剂、分散剂、润湿剂、填充剂、溶剂、缓冲剂、稳定剂、润滑剂、增稠剂、悬浮剂以及它们的任何组合。

[0373] 实施方案10:根据实施方案1-9中任一项所述的药物悬浮液,其还包含表面活性剂。

[0374] 实施方案11:根据实施方案1-10中任一项所述的药物悬浮液,其还包含悬浮剂。

[0375] 实施方案12:根据实施方案1-11中任一项所述的药物悬浮液,其还包含Synperonic[®] F108、十二烷基硫酸钠(SLS)、D- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯(TPGS)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、以及它们的任何组合。

[0376] 实施方案13:根据实施方案1-12中任一项所述的药物悬浮液,其还包含D- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯(TPGS)和羟丙基甲基纤维素(HPMC)。

[0377] 实施方案14:根据实施方案1-12中任一项所述的药物悬浮液,其还包含D- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯(TPGS)。

[0378] 实施方案15:根据实施方案1-12中任一项所述的药物悬浮液,其还包含Synperonic[®] F108。

[0379] 实施方案16:根据实施方案1-15中任一项所述的药物组合物,其中结晶ELQ-300或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体的浓度介于约10mg/mL和约50mg/mL之间。

[0380] 实施方案17:根据实施方案1-15中任一项所述的药物组合物,其中结晶ELQ-300的浓度大于约50mg/mL。

[0381] 实施方案18:一种用于治疗或预防受试者的疟疾的方法,所述方法包括向受试者施用根据实施方案1-17中任一项所述的药物悬浮液。

[0382] 实施方案19:根据实施方案18所述的方法,其中所述药物悬浮液通过皮下或肌肉内注射给药。

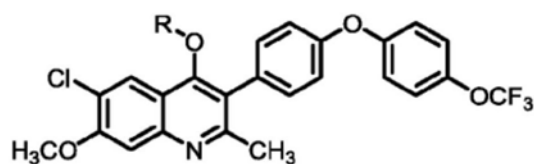
[0383] 实施方案20:根据实施方案19所述的方法,其中药物悬浮液对缓释或控释有效。

[0384] 实施方案21:根据实施方案18-20中任一项所述的方法,所述方法还包括施用附加的抗疟疾药剂。

[0385] 实施方案22:根据实施方案21所述的方法,其中所述附加的抗疟疾药剂选自青蒿素、青蒿素衍生物、阿托伐醌、氯胍、奎宁、氯喹、阿莫地喹、乙胺嘧啶、多西环素、克林霉素、甲氟喹、伯氨喹、咯萘啶、卤泛群、或ELQ-300。

涉及式(I)化合物的实施方案

[0386] 实施方案1:一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化合物或立体异构体:



式(I)

其中：

R为 $-\text{C}(\text{R}^{1a})_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$ 、或 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$ ；

R^1 为任选取代的 C_1 - C_{30} 烷基、任选取代的 C_2 - C_{30} 烯基、任选取代的 C_2 - C_{30} 炔基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷基、或任选取代的 C_2 - C_8 杂环烷基；

每个 R^{1a} 独立地为氢、卤素或任选取代的 C_1 - C_6 烷基；

或者两个 R^{1a} 与它们所附接的碳原子结合在一起以形成任选取代的 C_3 - C_8 环烷基；

R^2 为任选取代的 $(\text{C}_1$ - C_6 亚烷基)芳基、任选取代的 $(\text{C}_1$ - C_6 亚烷基)杂芳基、任选取代的 $(\text{C}_1$ - C_6 亚烷基) C_3 - C_8 环烷基、或任选取代的 $(\text{C}_1$ - C_6 亚烷基) C_2 - C_8 杂环烷基；

R^3 为任选取代的 C_5 - C_{30} 烷基、任选取代的 C_4 - C_{30} 烯基、或任选取代的 C_2 - C_{30} 炔基；并且

R^4 为任选取代的 C_5 - C_{30} 烷基、任选取代的 C_2 - C_{30} 烯基或任选取代的 C_2 - C_{30} 炔基。

[0387] 实施方案2:根据实施方案1所述的化合物,其中R为 $-\text{C}(\text{R}^{1a})_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^1$ 。

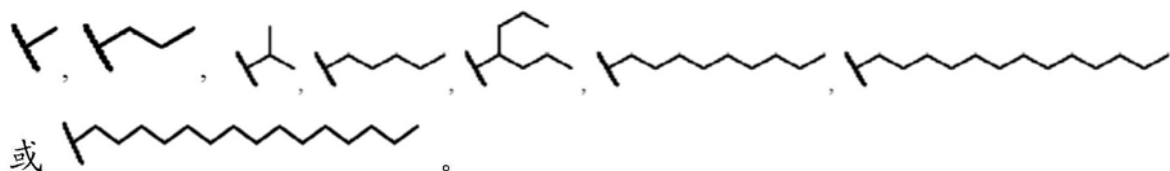
[0388] 实施方案3:根据实施方案1或2所述的化合物,其中每个 R^{1a} 为氢。

[0389] 实施方案4:根据实施方案1-3中任一项所述的化合物,其中 R^1 为任选取代的 C_1 - C_{20} 烷基或任选取代的 C_2 - C_{30} 烯基。

[0390] 实施方案5:根据实施方案1-4中任一项所述的化合物,其中 R^1 为 C_1 - C_6 烷基。

[0391] 实施方案6:根据实施方案1-4中任一项所述的化合物,其中 R^1 为 C_7 - C_{20} 烷基。

[0392] 实施方案7:根据实施方案1-4中任一项所述的化合物,其中 R^1 为



或

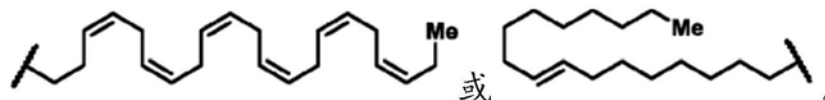
[0393] 实施方案8:根据实施方案1-4中任一项所述的化合物,其中 R^1 为

[0394] 实施方案9:根据实施方案1-3中任一项所述的化合物,其中 R^1 为 C_2 - C_{30} 烯基。

[0395] 实施方案10:根据实施方案9所述的化合物,其中 R^1 为 C_2 - C_6 烯基。

[0396] 实施方案11:根据实施方案9所述的化合物,其中 R^1 为 C_7 - C_{30} 烯基。

[0397] 实施方案12:根据实施方案9所述的化合物,其中 R^1 为



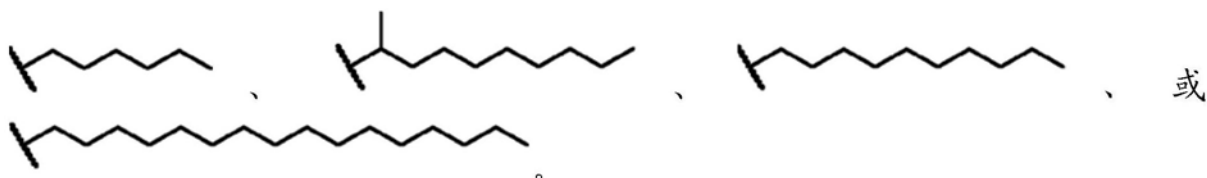
[0398] 实施方案13:根据实施方案1所述的化合物,其中R为 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$ 。

[0399] 实施方案14:根据实施方案13所述的化合物,其中 R^3 为 C_5 - C_{20} 烷基。

[0400] 实施方案15:根据实施方案14所述的化合物,其中 R^3 为 C_5 - C_{10} 烷基。

[0401] 实施方案16:根据实施方案14所述的化合物,其中 R^3 为 C_{11} - C_{20} 烷基。

[0402] 实施方案17:根据实施方案14所述的化合物,其中 R^3 为



[0403] 实施方案18:根据实施方案1所述的化合物,其中R为 $-C(=O)R^4$ 。

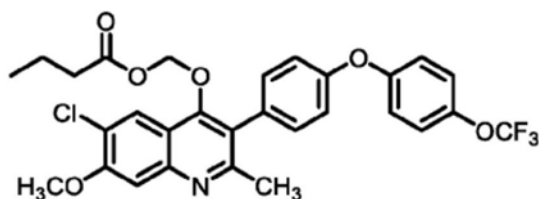
[0404] 实施方案19:根据实施方案18所述的化合物,其中 R^4 为 C_5 - C_{20} 烷基。

[0405] 实施方案19:根据实施方案18所述的化合物,其中 R^4 为 C_5 - C_{10} 烷基。

[0406] 实施方案20:根据实施方案18所述的化合物,其中 R^4 为 C_{11} - C_{20} 烷基。

涉及((6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4-基)氧基)甲基丁酸酯的结晶形式的实施方案

[0407] 实施方案1:一种((6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4-基)氧基)甲基丁酸酯的结晶形式:



或其药学上可接受的盐、溶剂化合物或立体异构体。

[0408] 实施方案2:根据实施方案1所述的结晶形式,其中所述((6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4-基)氧基)甲基丁酸酯的结晶形式具有以下特性中的至少一种:

(a) X-射线粉末衍射(XRPD)图案与图41所示的基本上相同;或者

(b) X-射线粉末衍射(XRPD)图案包含至少约 $14.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、约 $15.1 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、约 $17.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、约 $18.1 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、约 $22.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、和约 $22.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的特征峰;或者

(c) DSC热谱图与图42A所示的DSC热谱图基本上相同;或

(d) 具有在约 $99.5^\circ C$ 下的吸热峰的DSC热谱图。

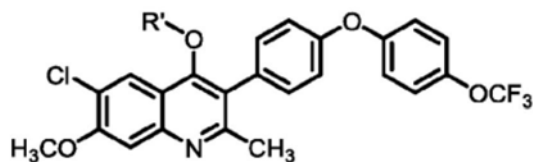
实施方案3:根据实施方案2所述的结晶形式,其中X-射线粉末衍射(XRPD)图案还包含在约 $19.1^\circ \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、约 $20.3^\circ \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、约 $21.2^\circ \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、约 $26.7^\circ \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、和约 $29.21^\circ \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的特征峰。

涉及包含式(II)化合物的药物组合物的实施方案

[0409] 实施方案1:一种药物组合物,其包含:

(i) 油;和

(ii) 式(II)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化合物或立体异构体:



式(II)

其中:

R' 为 $-C(R^{7a})_2OC(=O)R^7$ 、 $-R^8$ 、 $-C(=O)OR^9$ 、或 $-C(=O)R^{10}$;

R^7 为任选取代的 C_1 - C_{30} 烷基、任选取代的 C_2 - C_{30} 烯基、任选取代的 C_2 - C_{30} 炔基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷基、或任选取代的 C_2 - C_8 杂环烷基；

每个 R^{7a} 独立地为氢、卤素或任选取代的 C_1 - C_6 烷基；

或者两个 R^{7a} 与它们所附接的碳原子结合在一起以形成任选取代的 C_3 - C_8 环烷基；

R^8 为任选取代的(C_1 - C_6 亚烷基)芳基、任选取代的(C_1 - C_6 亚烷基)杂芳基、任选取代的(C_1 - C_6 亚烷基) C_3 - C_8 环烷基、或任选取代的(C_1 - C_6 亚烷基)) C_2 - C_8 杂环烷基；

R^9 为任选取代的 C_1 - C_{30} 烷基、任选取代的 C_2 - C_{30} 烯基、或任选取代的 C_2 - C_{30} 炔基；并且

R^{10} 为任选取代的 C_1 - C_{30} 烷基、任选取代的 C_2 - C_{30} 烯基、或任选取代的 C_2 - C_{30} 炔基。

[0410] 实施方案2:根据实施方案1所述的药物组合物,其中 R' 为 $-C(R^{7a})_2O-C(=O)R^7$ 。

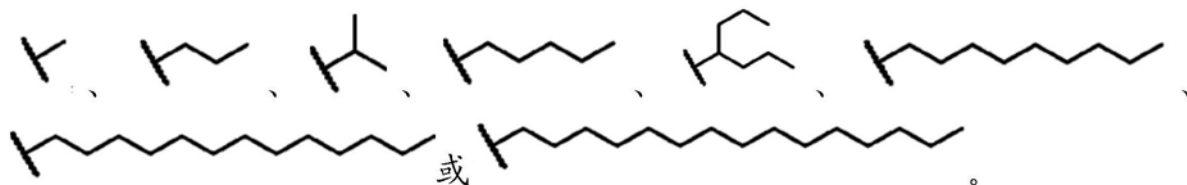
[0411] 实施方案3:根据实施方案1或2所述的药物组合物,其中每个 R^{7a} 为氢。

[0412] 实施方案4:根据实施方案1-3中任一项所述的药物组合物,其中 R^7 为任选取代的 C_1 - C_{20} 烷基或任选取代的 C_2 - C_{30} 烯基。

[0413] 实施方案5:根据实施方案1-4中任一项所述的药物组合物,其中 R^7 为 C_1 - C_6 烷基。

[0414] 实施方案6:根据实施方案1-4中任一项所述的药物组合物,其中 R^7 为 C_7 - C_{20} 烷基。

[0415] 实施方案7:根据实施方案1-4中任一项所述的药物组合物,其中 R^7 为



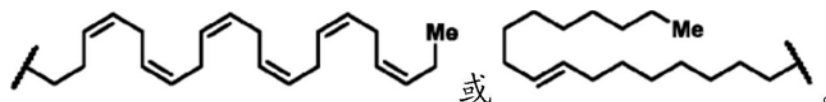
[0416] 实施方案8:根据实施方案1-4中任一项所述的药物组合物,其中 R^7 为

[0417] 实施方案9:根据实施方案1-4中任一项所述的药物组合物,其中 R^7 为 C_2 - C_{30} 烯基。

[0418] 实施方案10:根据实施方案9所述的药物组合物,其中 R^7 为 C_2 - C_6 烯基。

[0419] 实施方案11:根据实施方案9所述的药物组合物,其中 R^7 为 C_7 - C_{30} 烯基。

[0420] 实施方案12:根据实施方案9或11所述的药物组合物,其中 R^7 为



[0421] 实施方案13:根据实施方案1所述的药物组合物,其中 R' 为 $-C(=O)R^9$ 。

[0422] 实施方案14:根据实施方案13所述的药物组合物,其中 R^9 为任选取代的 C_5 - C_{30} 烷基、任选取代的 C_4 - C_{30} 烯基、或任选取代的 C_2 - C_{30} 炔基。

[0423] 实施方案15:根据实施方案13所述的药物组合物,其中 R^9 为 C_1 - C_6 烷基。

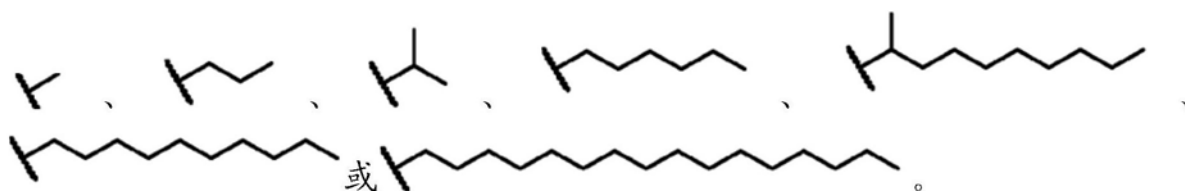
[0424] 实施方案16:根据实施方案13所述的药物组合物,其中 R^9 为 C_7 - C_{20} 烷基。

[0425] 实施方案17:根据实施方案13所述的药物组合物,其中 R^9 为 C_5 - C_{20} 烷基。

[0426] 实施方案18:根据实施方案13所述的药物组合物,其中 R^9 为 C_5 - C_{10} 烷基。

[0427] 实施方案19:根据实施方案13所述的药物组合物,其中 R^9 为 C_{11} - C_{20} 烷基。

[0428] 实施方案20:根据实施方案13所述的药物组合物,其中 R^9 为



[0429] 实施方案21:根据实施方案1所述的药物组合物,其中R' 为-C(=O)R¹⁰。

[0430] 实施方案22:根据实施方案21所述的药物组合物,其中R¹⁰为任选取代的C₅-C₃₀烷基、任选取代的C₂-C₃₀烯基、或任选取代的C₂-C₃₀炔基。

[0431] 实施方案23:根据实施方案21所述的药物组合物,其中R¹⁰为C₁-C₆烷基。

[0432] 实施方案24:根据实施方案21所述的药物组合物,其中R¹⁰为C₇-C₂₀烷基。

[0433] 实施方案25:根据实施方案21所述的药物组合物,其中R¹⁰为C₅-C₂₀烷基。

[0434] 实施方案26:根据实施方案21所述的药物组合物,其中R¹⁰为C₅-C₁₀烷基。

[0435] 实施方案27:根据实施方案21所述的药物组合物,其中R¹⁰为C₁₁-C₂₀烷基。

[0436] 实施方案28:根据实施方案1-27中任一项所述的药物组合物,其中所述油为植物油。

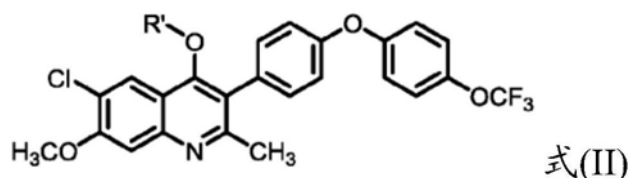
[0437] 实施方案29:根据实施方案1-28中任一项所述的药物组合物,其中所述油选自玉米油、花生油、芝麻油、橄榄油、棕榈油、红花油、大豆油、棉籽油、菜籽油、葵花籽油、以及它们的混合物。

[0438] 实施方案30:根据实施方案1-29中任一项所述的药物组合物,其中所述油是芝麻油。

[0439] 实施方案31:根据实施方案1-30中任一项所述的药物组合物,其中式(II)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体的浓度大于约50mg/mL。

涉及包含结晶形式(II)的药物悬浮液的实施方案

[0440] 实施方案1:一种药物悬浮液,其包含式(II)的结晶化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、或立体异构体的纳米颗粒或微米颗粒:



其中:

R' 为-C(R^{7a})₂OC(=O)R⁷、-R⁸、-C(=O)OR⁹、或-C(=O)R¹⁰;

R⁷为任选取代的C₁-C₃₀烷基、任选取代的C₂-C₃₀烯基、任选取代的C₂-C₃₀炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、或任选取代的C₂-C₈杂环烷基;

每个R^{7a}独立地为氢、卤素或任选取代的C₁-C₆烷基;

或者两个R^{7a}与它们所附接的碳原子结合在一起以形成任选取代的C₃-C₈环烷基;

R⁸为任选取代的(C₁-C₆亚烷基)芳基、任选取代的(C₁-C₆亚烷基)杂芳基、任选取代的(C₁-C₆亚烷基)C₃-C₈环烷基、或任选取代的(C₁-C₆亚烷基)C₂-C₈杂环烷基;

R⁹为任选取代的C₁-C₂₀烷基、任选取代的C₂-C₂₀烯基、或任选取代的C₂-C₂₀炔基;并且

R¹⁰为任选取代的C₁-C₂₀烷基、任选取代的C₂-C₂₀烯基、或任选取代的C₂-C₂₀炔基。

[0441] 实施方案2:根据实施方案1所述的药物悬浮液,其中R' 为-C(R^{7a})₂OC(=O)R⁷。

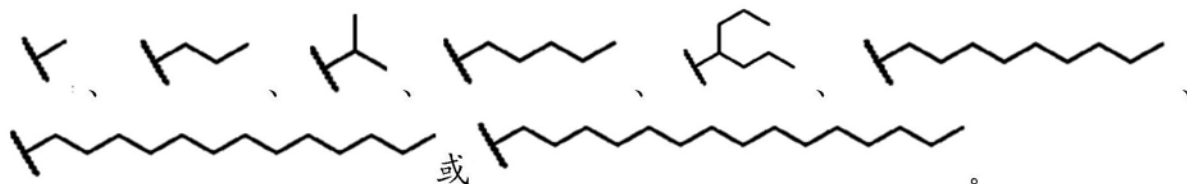
[0442] 实施方案3:根据实施方案1或2所述的药物悬浮液,其中每个 R^{7a} 为氢。

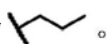
[0443] 实施方案4:根据实施方案1-3中任一项所述的药物悬浮液,其中 R^7 为任选取代的 C_1 - C_{20} 烷基或任选取代的 C_2 - C_{30} 烯基。

[0444] 实施方案5:根据实施方案1-3中任一项所述的药物悬浮液,其中 R^7 为 C_1 - C_6 烷基。

[0445] 实施方案6:根据实施方案1-3中任一项所述的药物悬浮液,其中 R^7 为 C_7 - C_{20} 烷基。

[0446] 实施方案7:根据实施方案1-3中任一项所述的药物悬浮液,其中 R^7 为



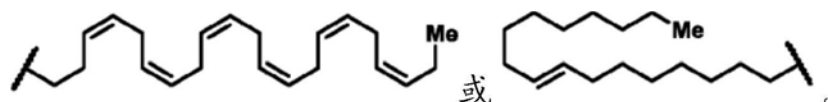
[0447] 实施方案8:根据实施方案1-3中任一项所述的药物悬浮液,其中 R^7 为 .

[0448] 实施方案9:根据实施方案1-3中任一项所述的药物悬浮液,其中 R^7 为 C_2 - C_{30} 烯基。

[0449] 实施方案10:根据实施方案9所述的药物悬浮液,其中 R^7 为 C_2 - C_6 烯基。

[0450] 实施方案11:根据实施方案9所述的药物悬浮液,其中 R^7 为 C_7 - C_{30} 烯基。

[0451] 实施方案12:根据实施方案9中任一项所述的药物悬浮液,其中 R^7 为



[0452] 实施方案13:根据实施方案1所述的药物悬浮液,其中 R' 为 $-C(=O)R^9$ 。

[0453] 实施方案14:根据实施方案13所述的药物悬浮液,其中 R^9 为任选取代的 C_5 - C_{30} 烷基、任选取代的 C_4 - C_{30} 烯基、或任选取代的 C_2 - C_{30} 炔基。

[0454] 实施方案15:根据实施方案13所述的药物悬浮液,其中 R^9 为 C_1 - C_6 烷基。

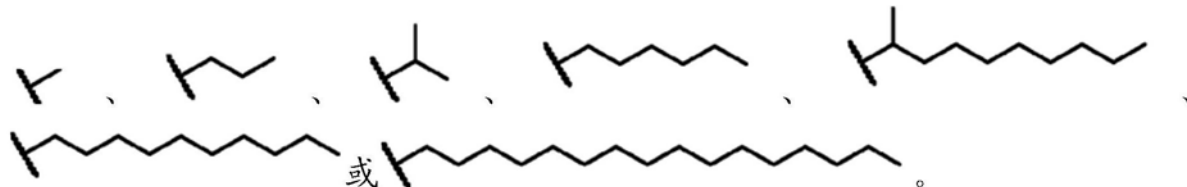
[0455] 实施方案16:根据实施方案13所述的药物悬浮液,其中 R^9 为 C_7 - C_{20} 烷基。

[0456] 实施方案17:根据实施方案13所述的药物悬浮液,其中 R^9 为 C_5 - C_{20} 烷基。

[0457] 实施方案18:根据实施方案13所述的药物组合物,其中 R^9 为 C_5 - C_{10} 烷基。

[0458] 实施方案19:根据实施方案13所述的药物悬浮液,其中 R^9 为 C_{11} - C_{20} 烷基。

[0459] 实施方案20:根据实施方案13所述的药物悬浮液,其中 R^9 为



[0460] 实施方案21:根据实施方案1所述的药物悬浮液,其中 R' 为 $-C(=O)R^{10}$ 。

[0461] 实施方案22:根据实施方案21所述的药物悬浮液,其中 R^{10} 为任选取代的 C_5 - C_{30} 烷基、任选取代的 C_2 - C_{30} 烯基、或任选取代的 C_2 - C_{30} 炔基。

[0462] 实施方案23:根据实施方案21所述的药物悬浮液,其中 R^{10} 为 C_1 - C_6 烷基。

[0463] 实施方案24:根据实施方案21所述的药物悬浮液,其中 R^{10} 为 C_7 - C_{20} 烷基。

[0464] 实施方案25:根据实施方案21所述的药物悬浮液,其中 R^{10} 为 C_5 - C_{20} 烷基。

[0465] 实施方案26:根据实施方案21所述的药物悬浮液,其中 R^{10} 为 C_5 - C_{10} 烷基。

[0466] 实施方案27:根据实施方案21所述的药物悬浮液,其中 R^{10} 为 C_{11} - C_{20} 烷基。

[0467] 实施方案28:根据实施方案21所述的药物组合物,其中所述式(II)化合物为((6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4-基)氧基)甲基丁酸酯或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

[0468] 实施方案29:根据实施方案28所述的结晶形式,其中所述结晶((6-氯-7-甲氧基-2-甲基-3-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)喹啉-4-基)氧基)甲基丁酸酯具有以下特性中的至少一种:

(a) X-射线粉末衍射(XRPD)图案与图41所示的基本上相同;或者

(b) X-射线粉末衍射(XRPD)图案包含在约 $14.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、约 $15.1 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、约 $17.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、约 $18.1 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、约 $22.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、和约 $22.6 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的特征峰;或者

(c) DSC热谱图与图42A所示的DSC热谱图基本上相同;或

(d) 具有在约 99.5°C 的吸热峰的DSC热谱图。

[0469] 实施方案30:根据实施方案29所述的结晶形式,其中X-射线粉末衍射(XRPD)图案还包含在约 $19.1^\circ \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、约 $20.3^\circ \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、约 $21.2^\circ \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、约 $26.7^\circ \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、和约 $29.2^\circ \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的特征峰。

[0470] 实施方案31:根据实施方案1-30中任一项所述的药物悬浮液,其中所述微粒的尺寸介于约 $1\mu\text{m}$ 和约 $10\mu\text{m}$ 之间。

[0471] 实施方案32:根据实施方案1-31中任一项所述药物悬浮液,其中所述微粒的尺寸介于约 $1\mu\text{m}$ 和约 $5\mu\text{m}$ 之间。

[0472] 实施方案33:根据实施方案1-32中任一项所述的药物悬浮液,其还包含药学上可接受的赋形剂,所述赋形剂选自表面活性剂、增溶剂、乳化剂、防腐剂、等渗剂、分散剂、润湿剂、填充剂、溶剂、缓冲剂、稳定剂、润滑剂、增稠剂、悬浮剂以及它们的任何组合。

[0473] 实施方案34:根据实施方案1-33中任一项所述的药物悬浮液,其还包含表面活性剂。

[0474] 实施方案35:根据实施方案1-34中任一项所述的药物悬浮液,其还包含悬浮剂。

[0475] 实施方案36:根据实施方案1-35中任一项所述的药物悬浮液,其还包含Synperonic[®]F108、十二烷基硫酸钠(SLS)、D- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯(TPGS)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、以及它们的任何组合。

[0476] 实施方案37:根据实施方案1-36中任一项所述的药物悬浮液,其还包含D- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯(TPGS)和羟丙基甲基纤维素(HPMC)。

[0477] 实施方案38:根据实施方案1-37中任一项所述的药物组合物,其中式(II)的结晶化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体的浓度介于约 10mg/mL 和约 50mg/mL 之间。

[0478] 实施方案39:根据实施方案1-38中任一项所述的药物悬浮液,其中式(II)的结晶化合物的浓度大于约 50mg/mL 。

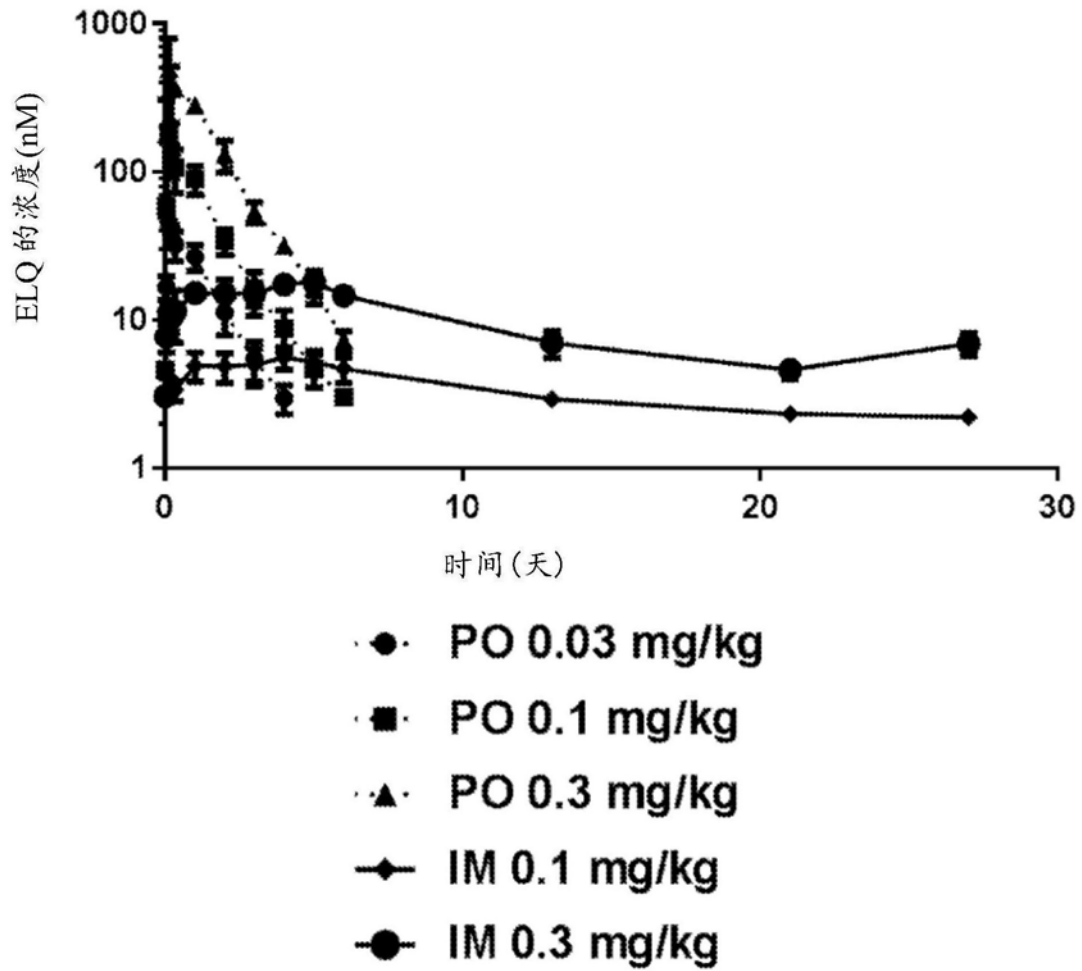


图1

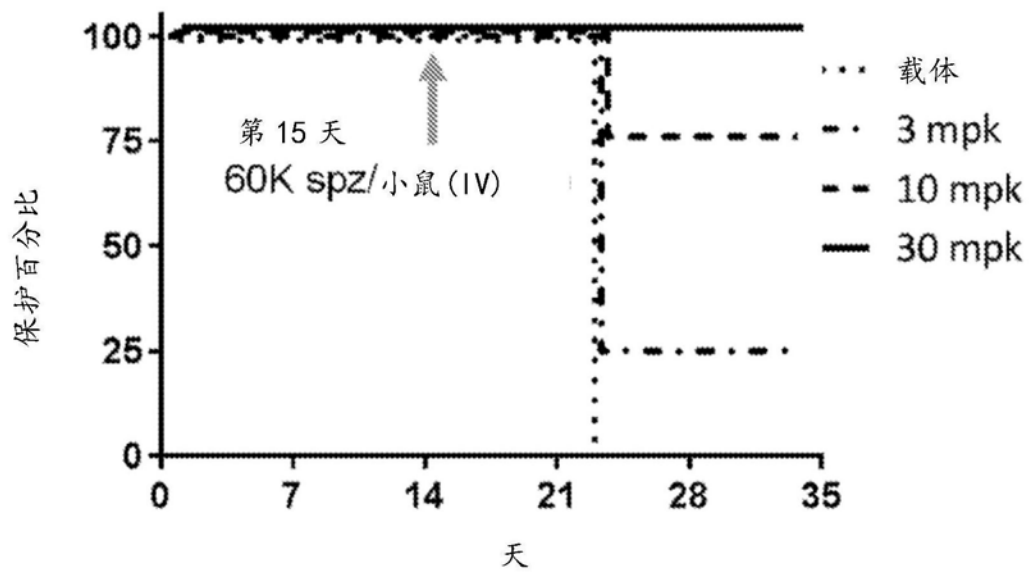


图2A

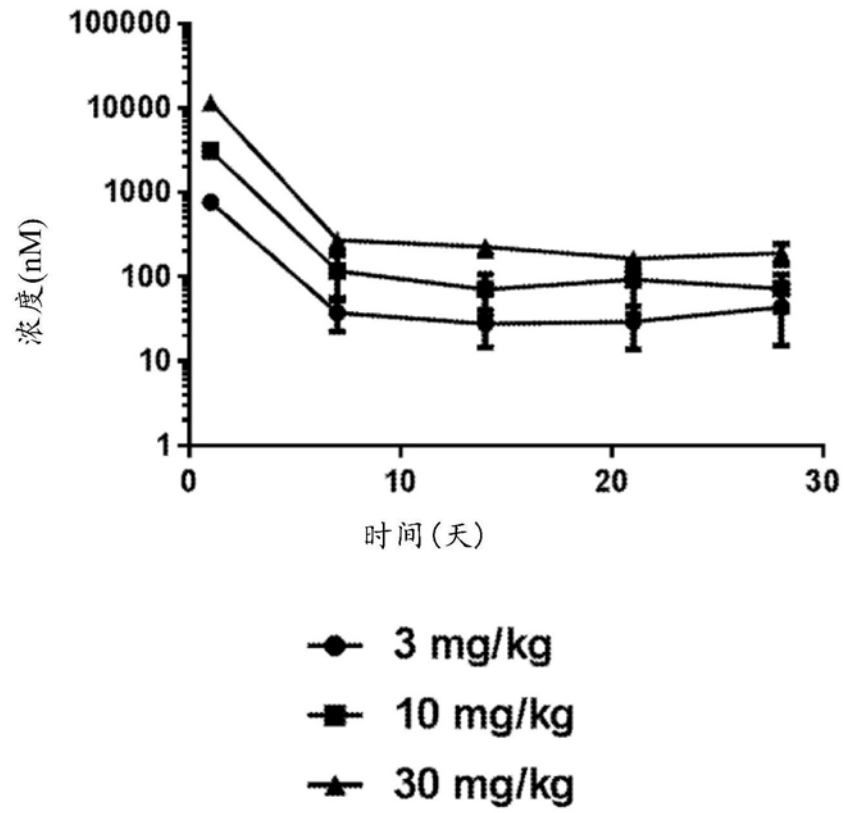


图2B

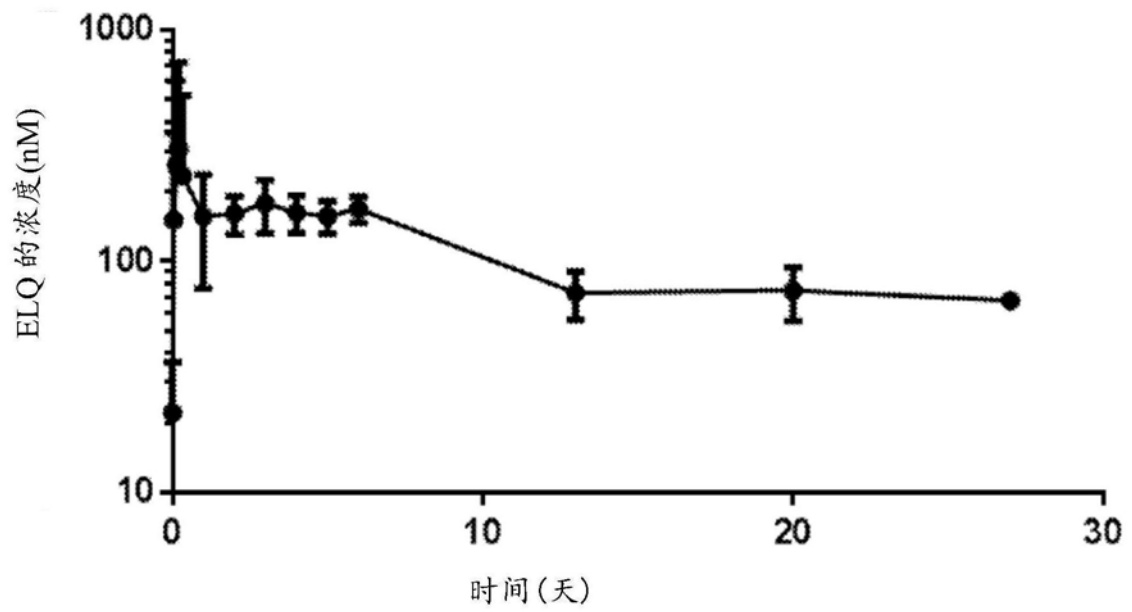


图3A

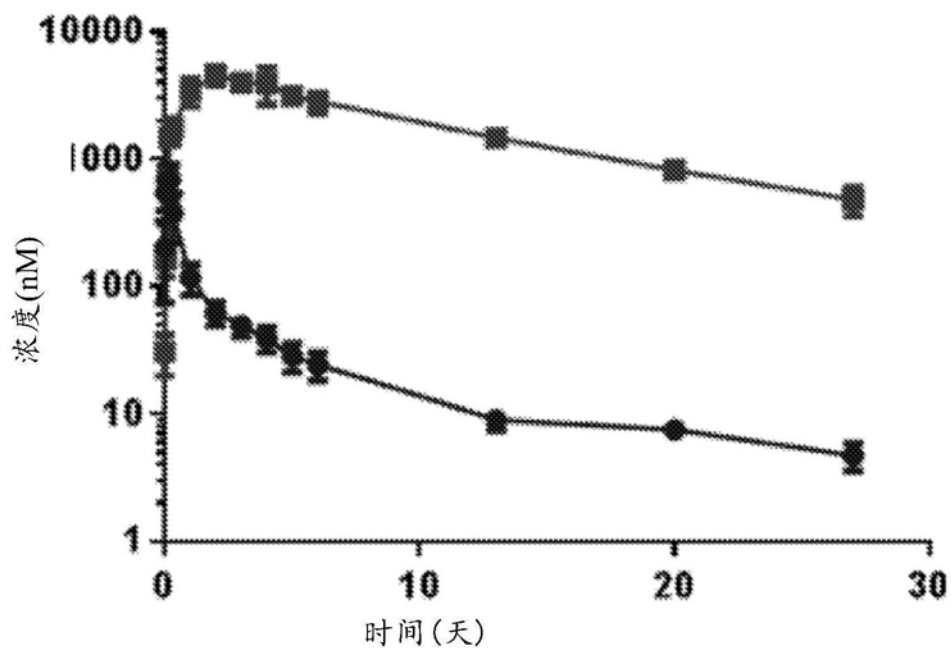


图3B

小鼠 PK 数据
(3mg/kg, 芝麻油中 1.5mg/mL)

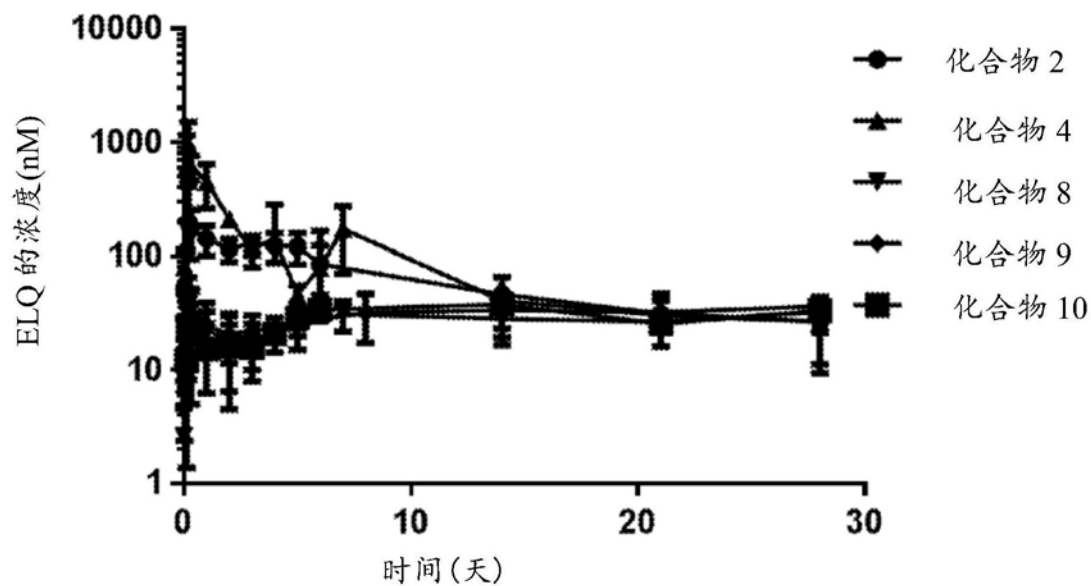


图4A

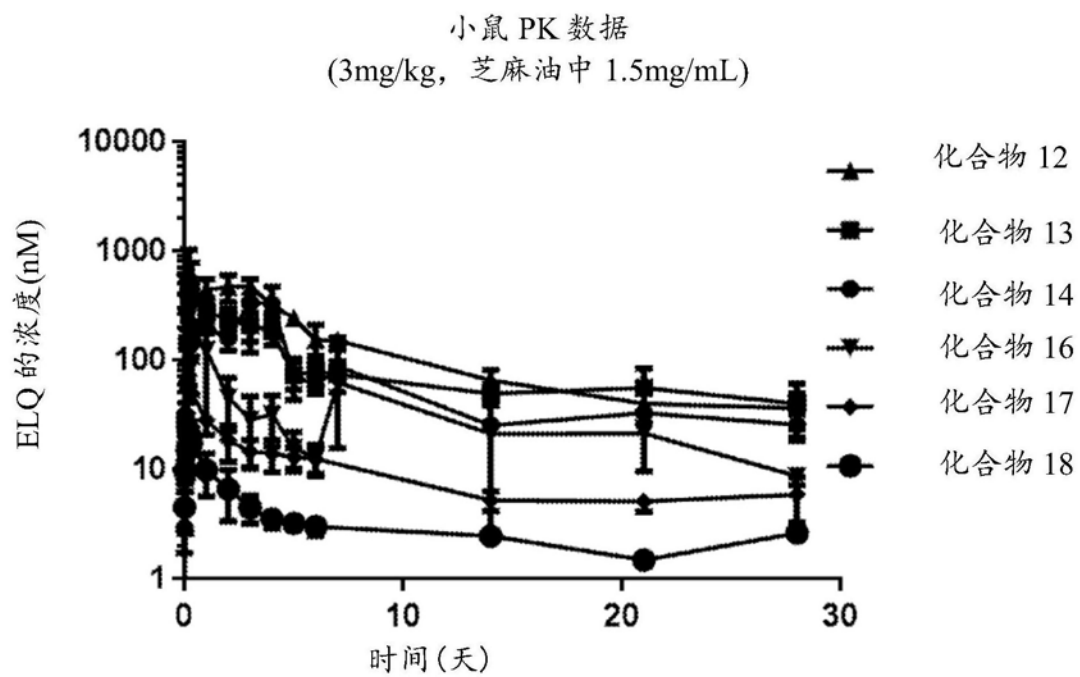


图4B

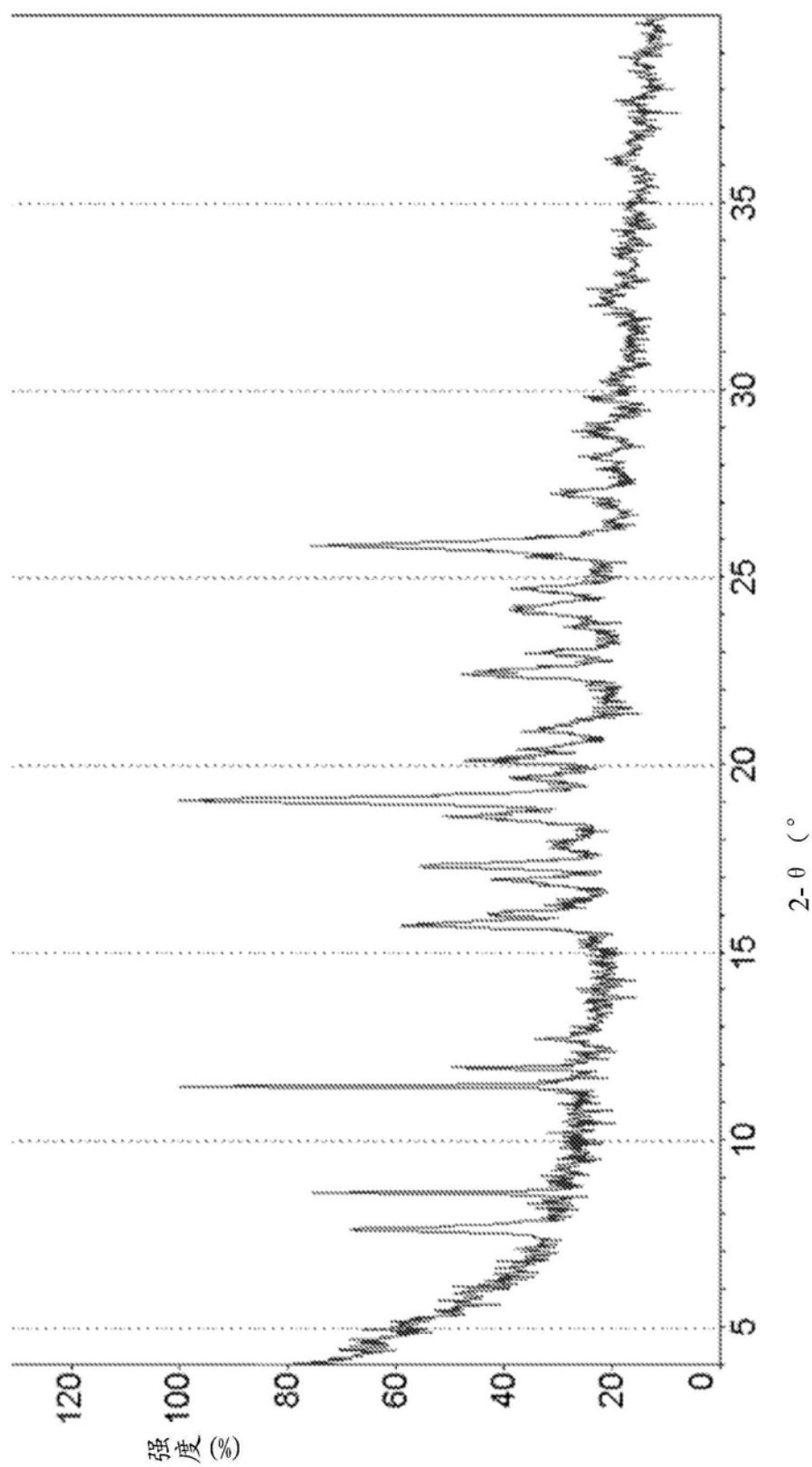


图5

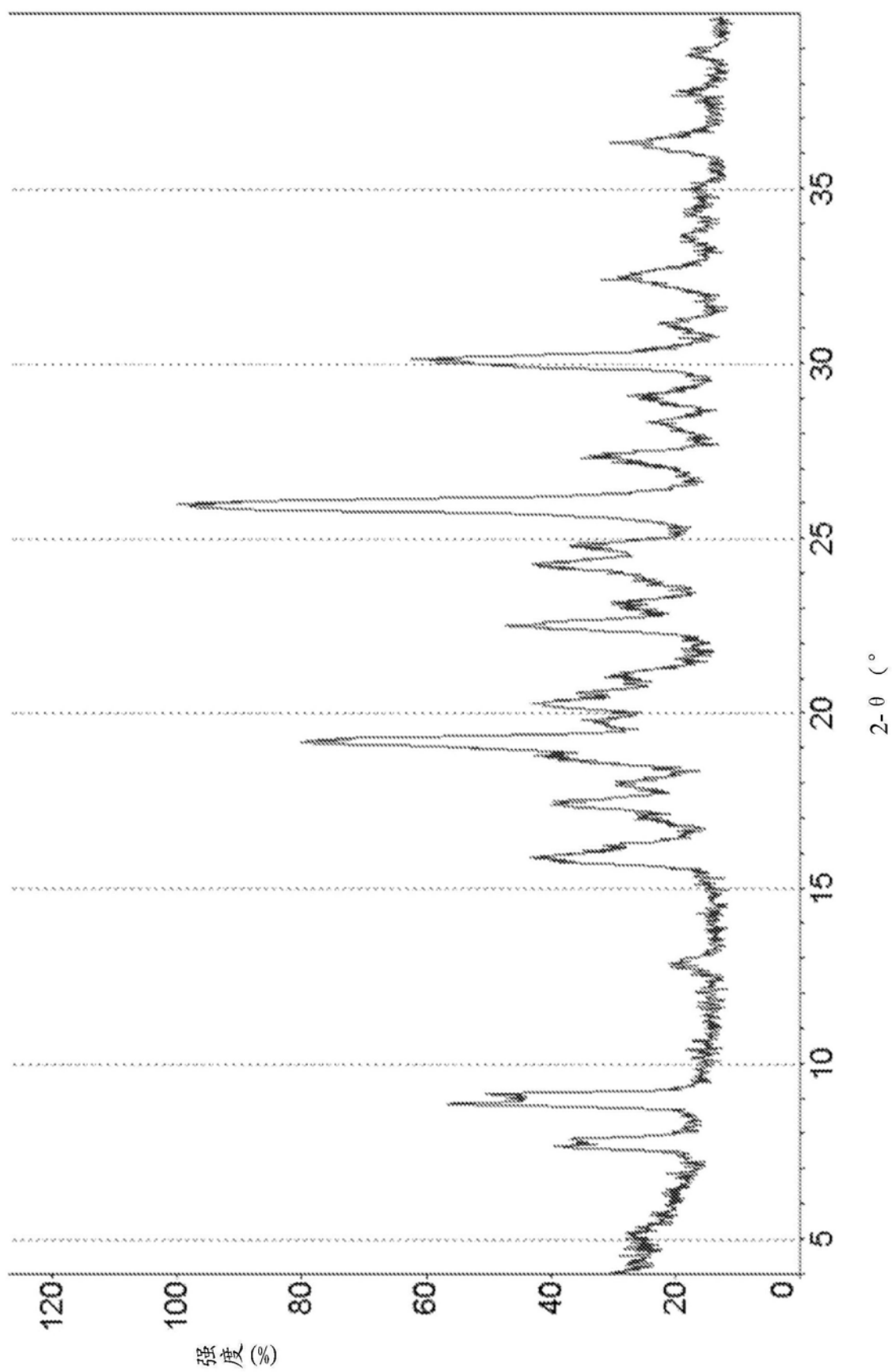


图6

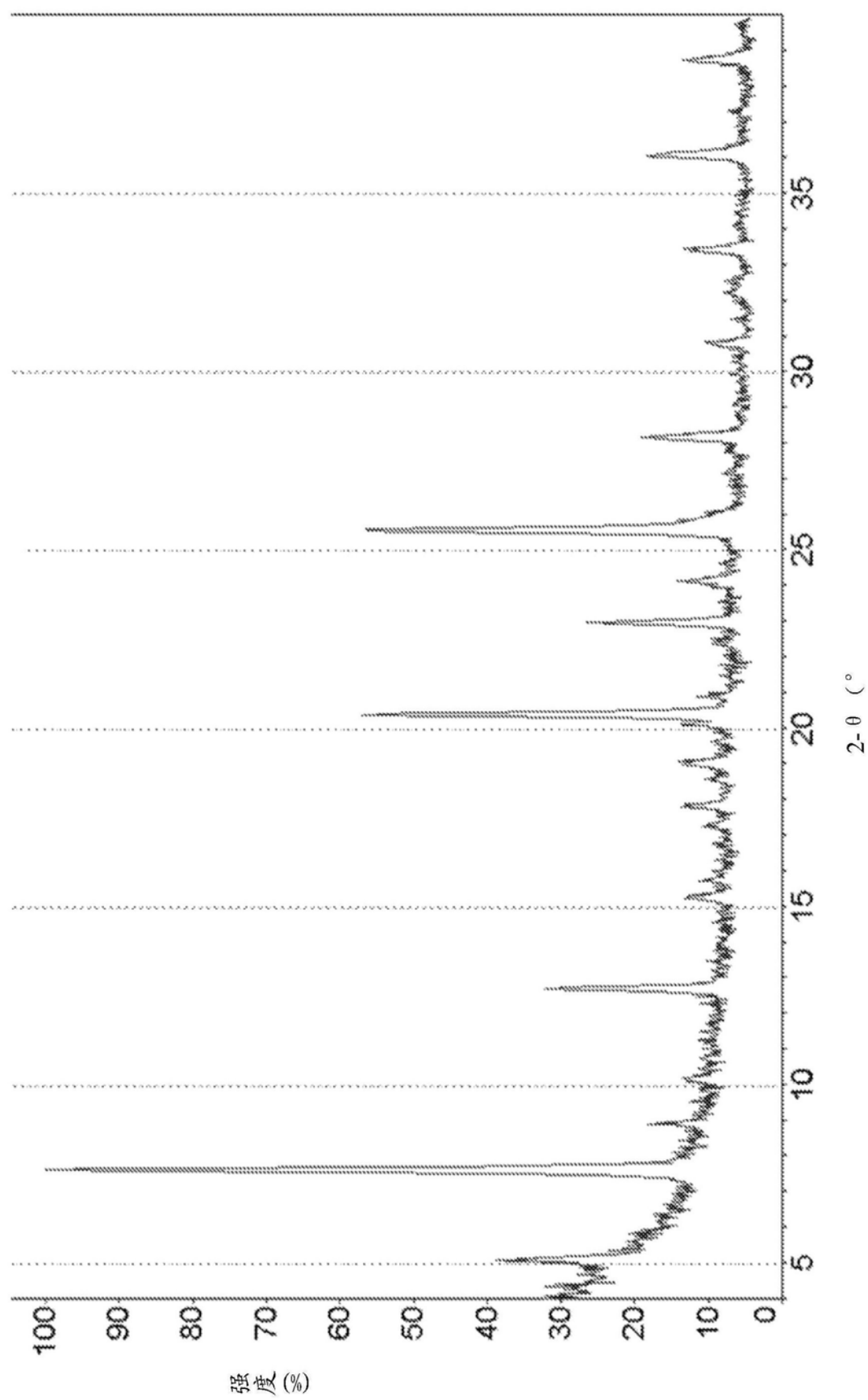


图7

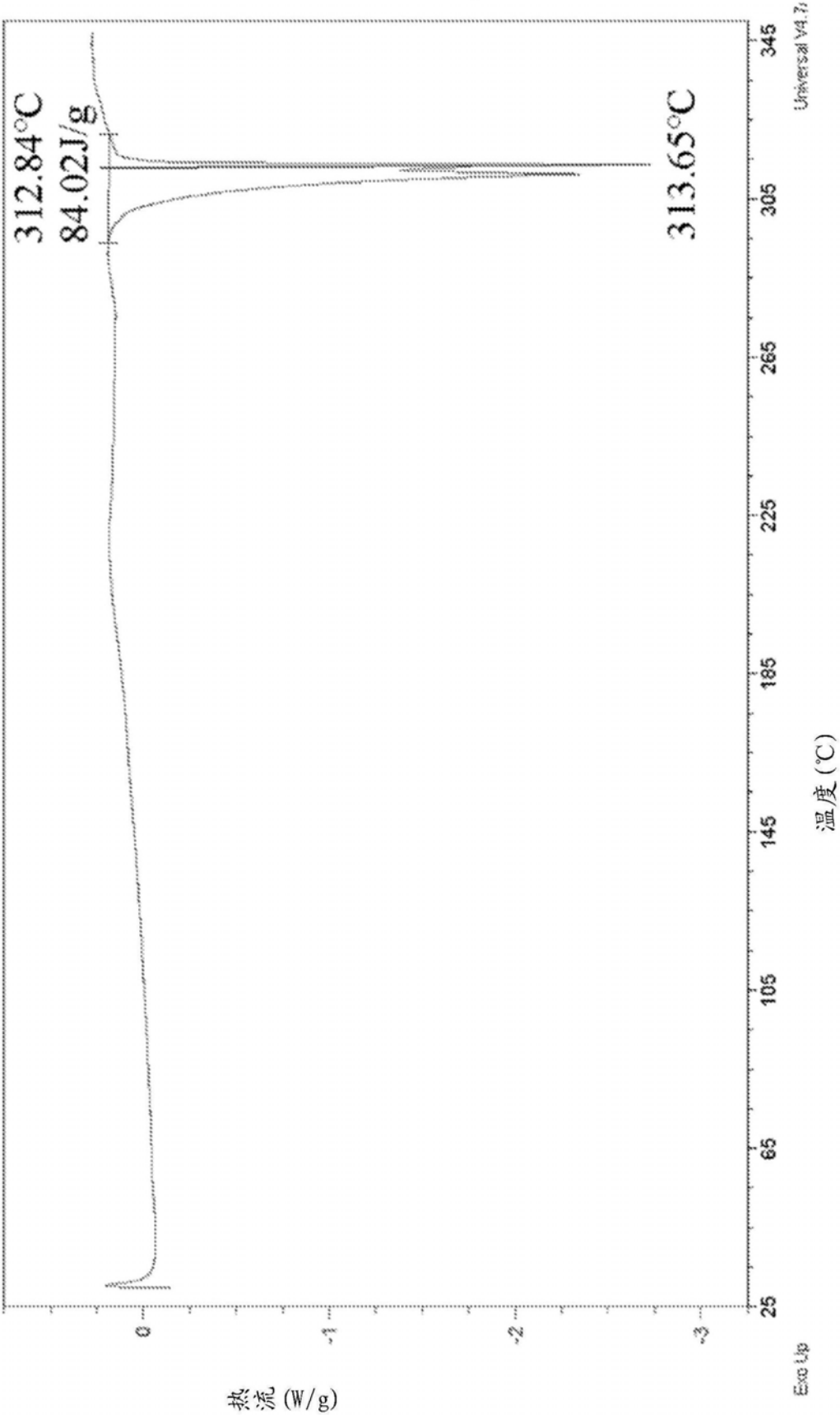


图8

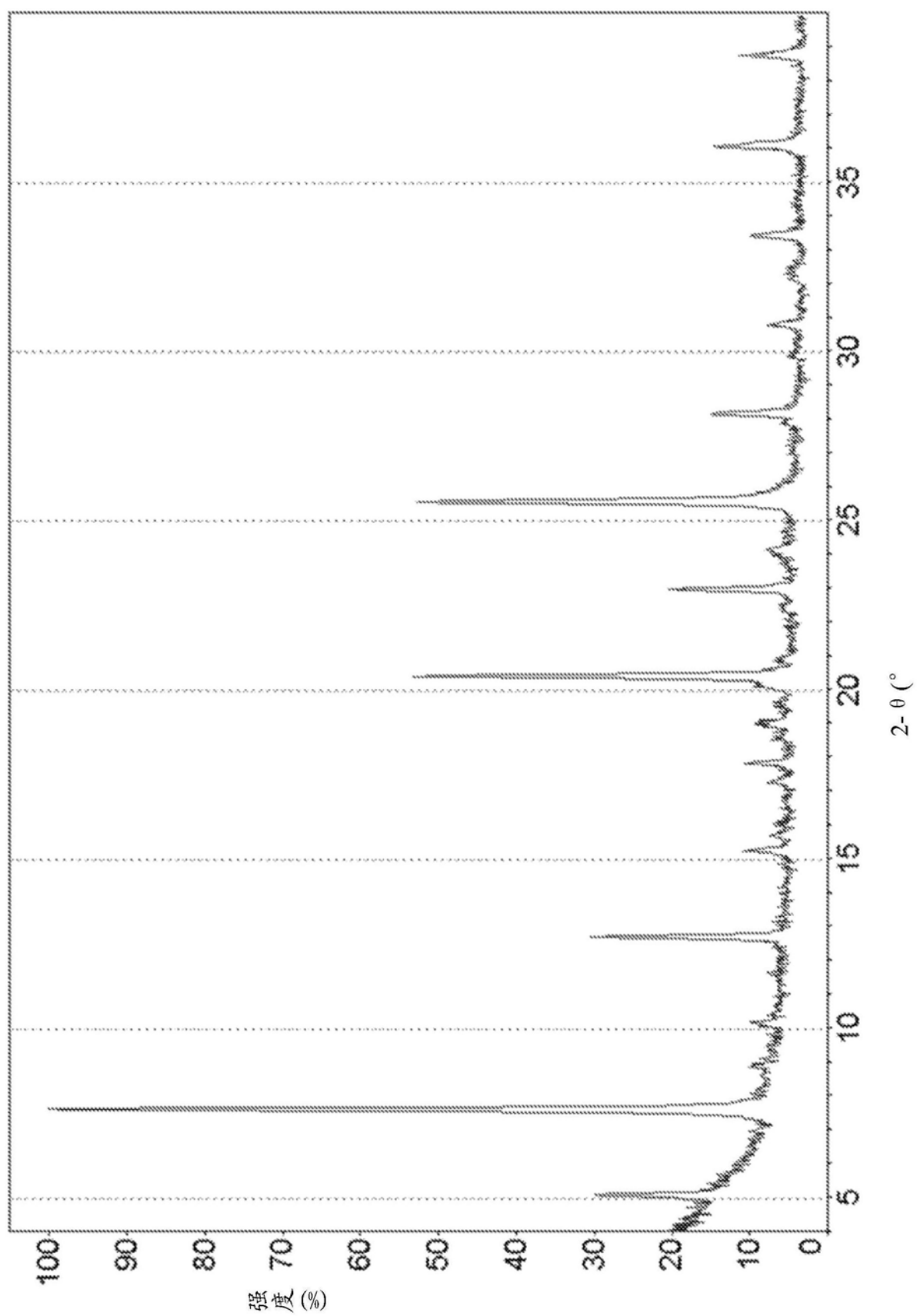


图9

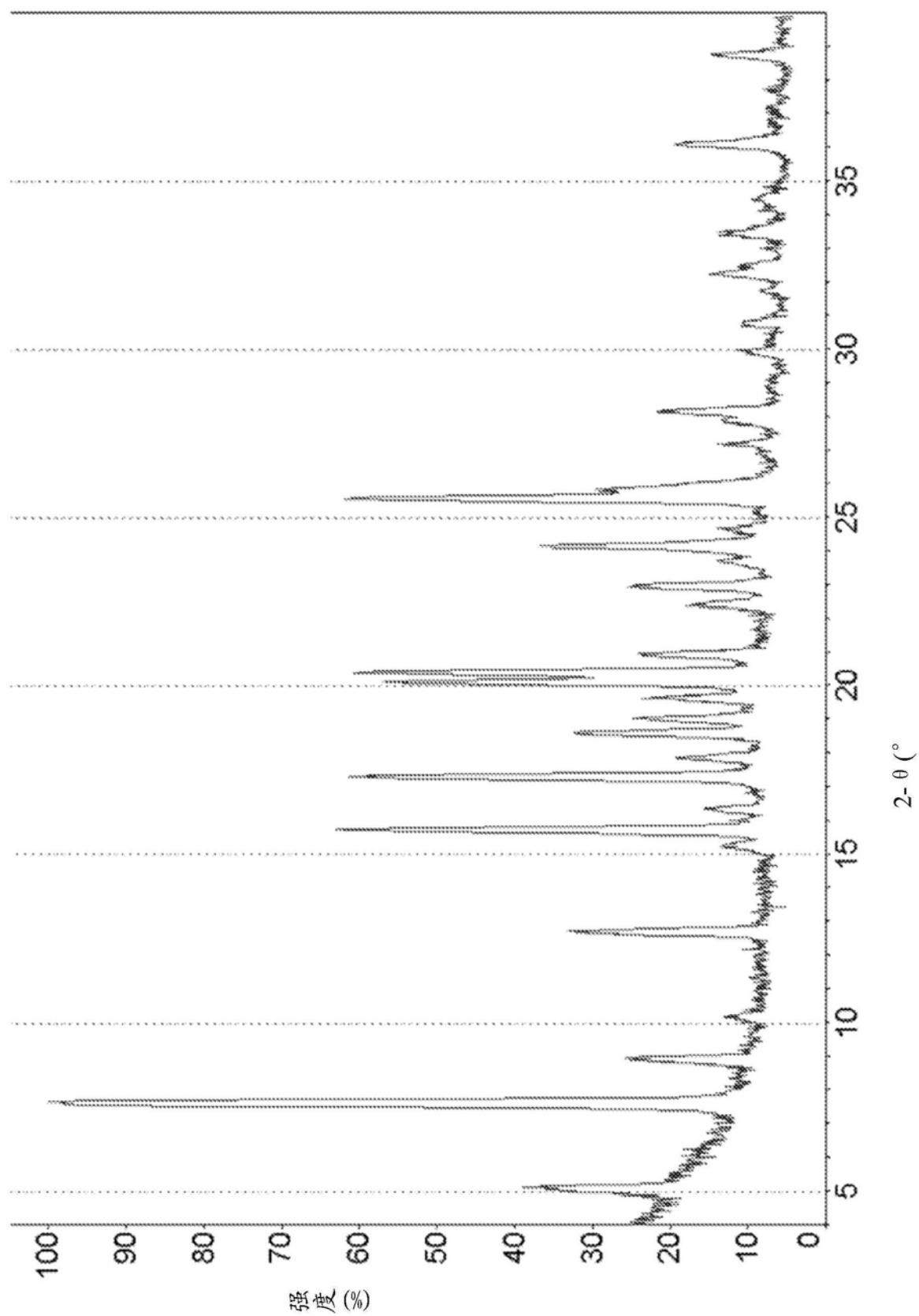


图10

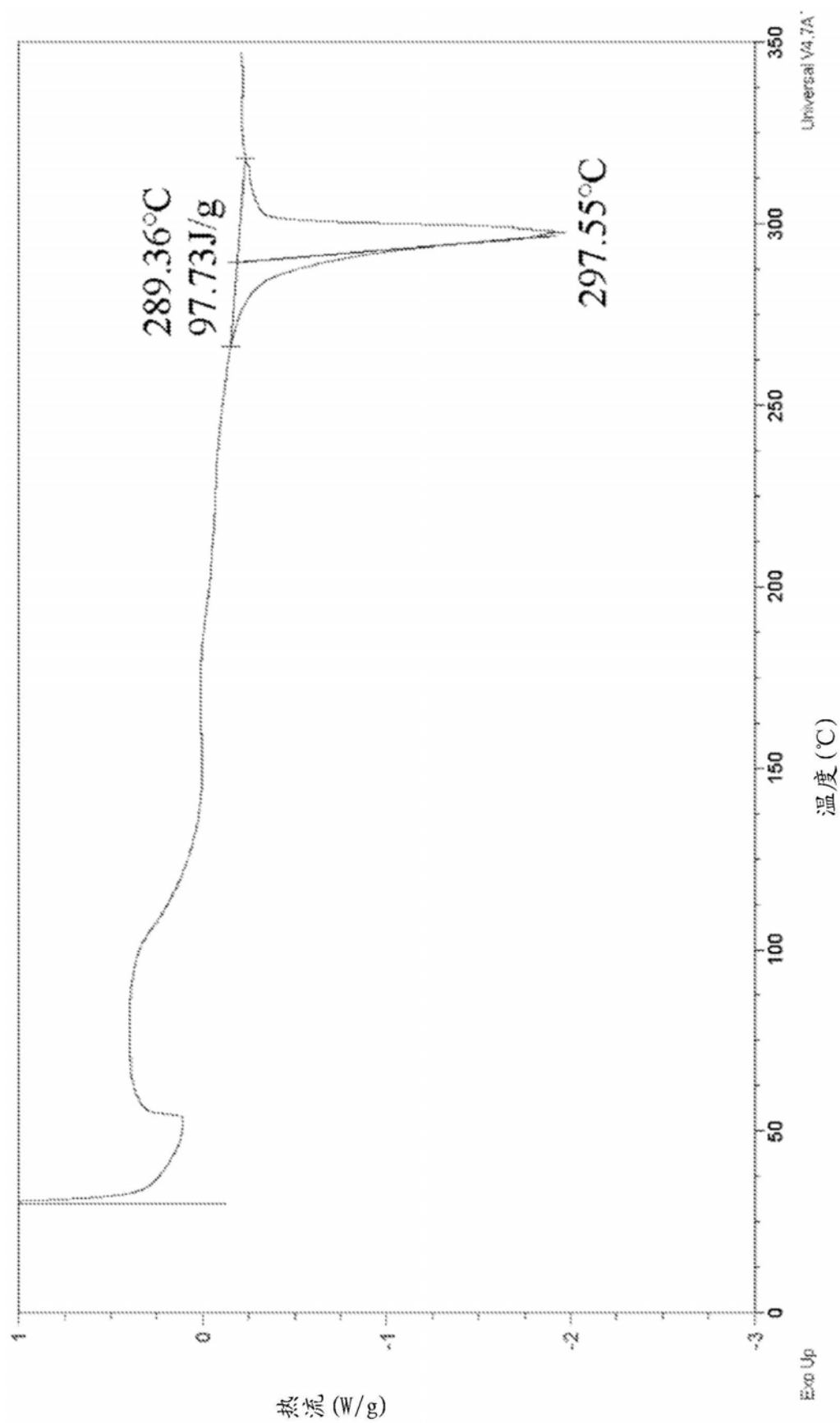


图11

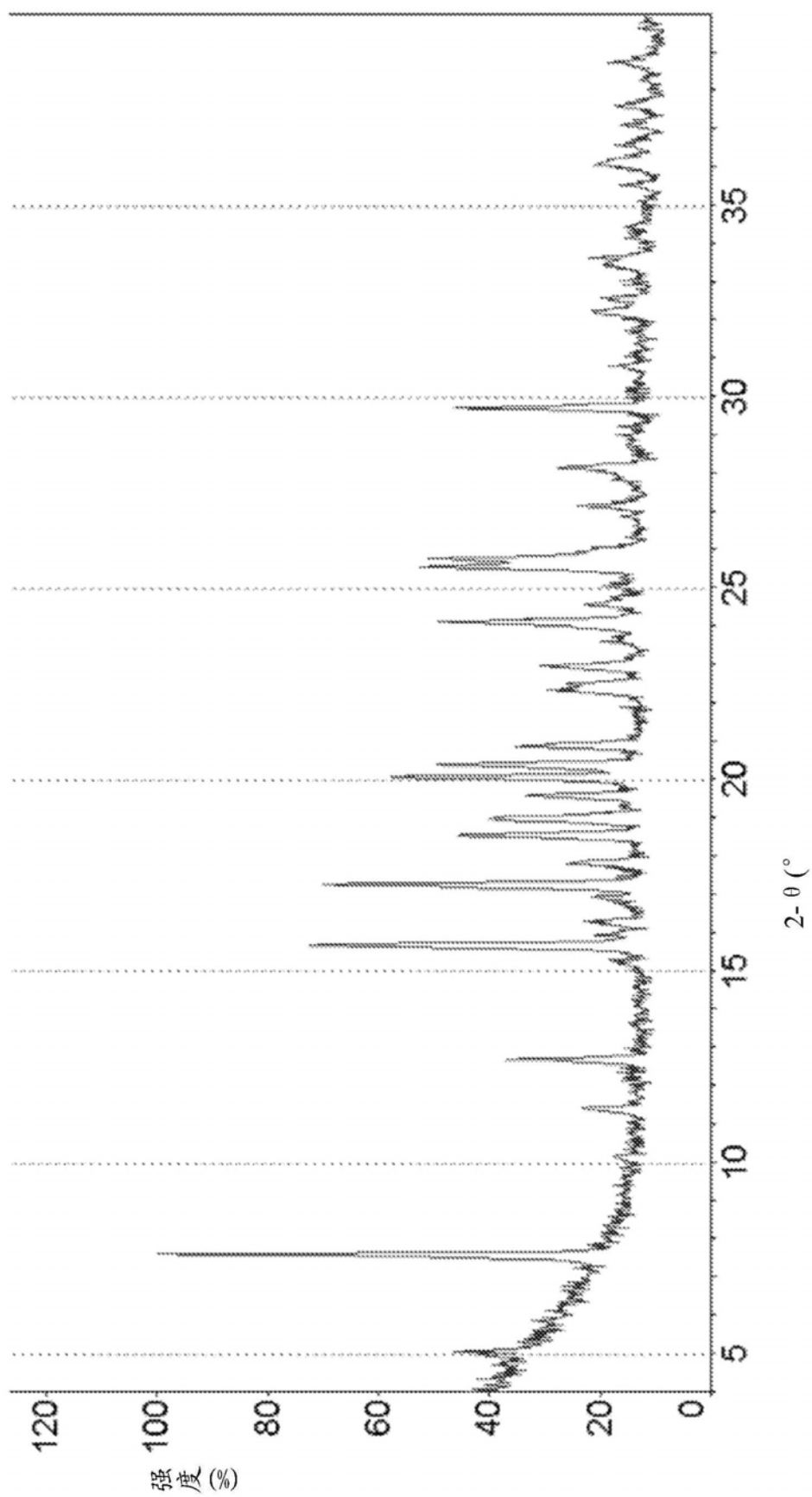


图12

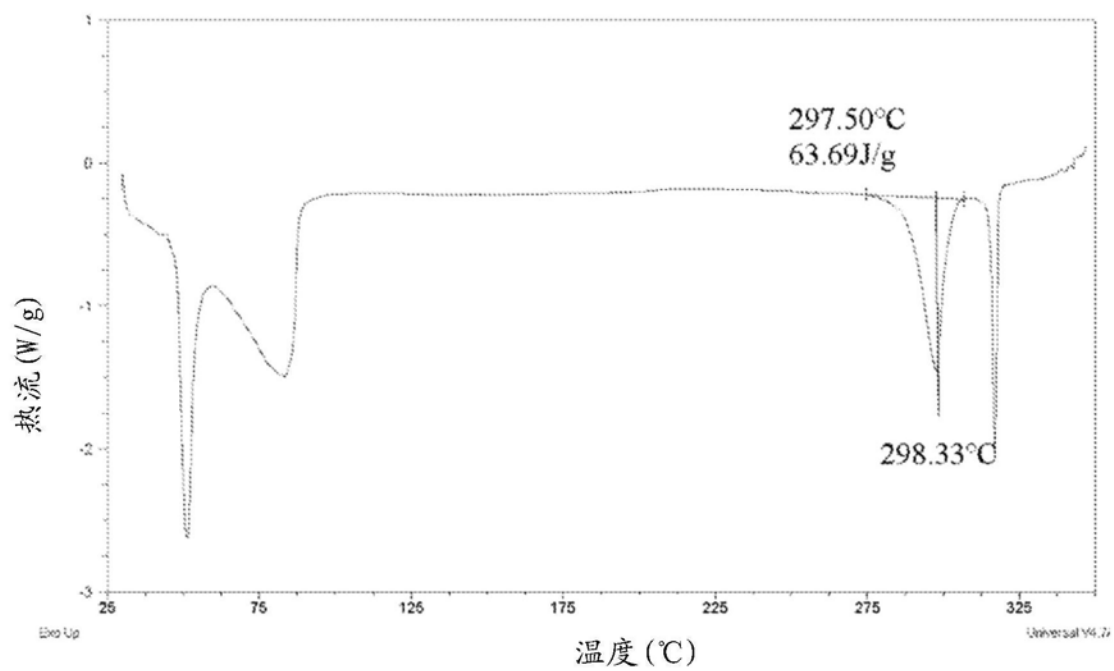


图13A

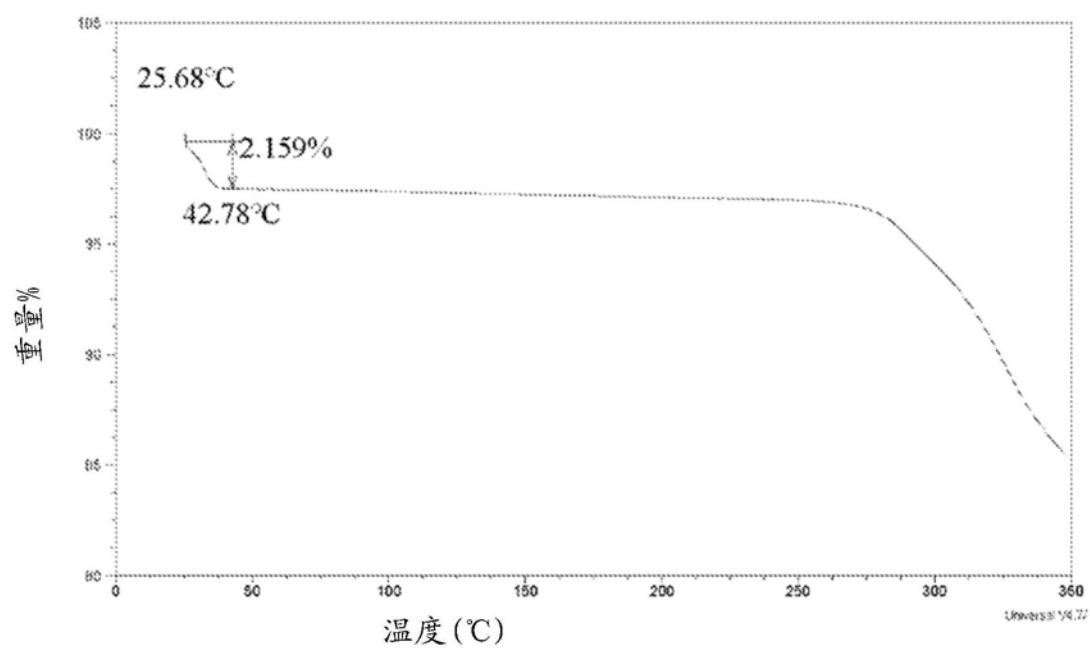


图13B

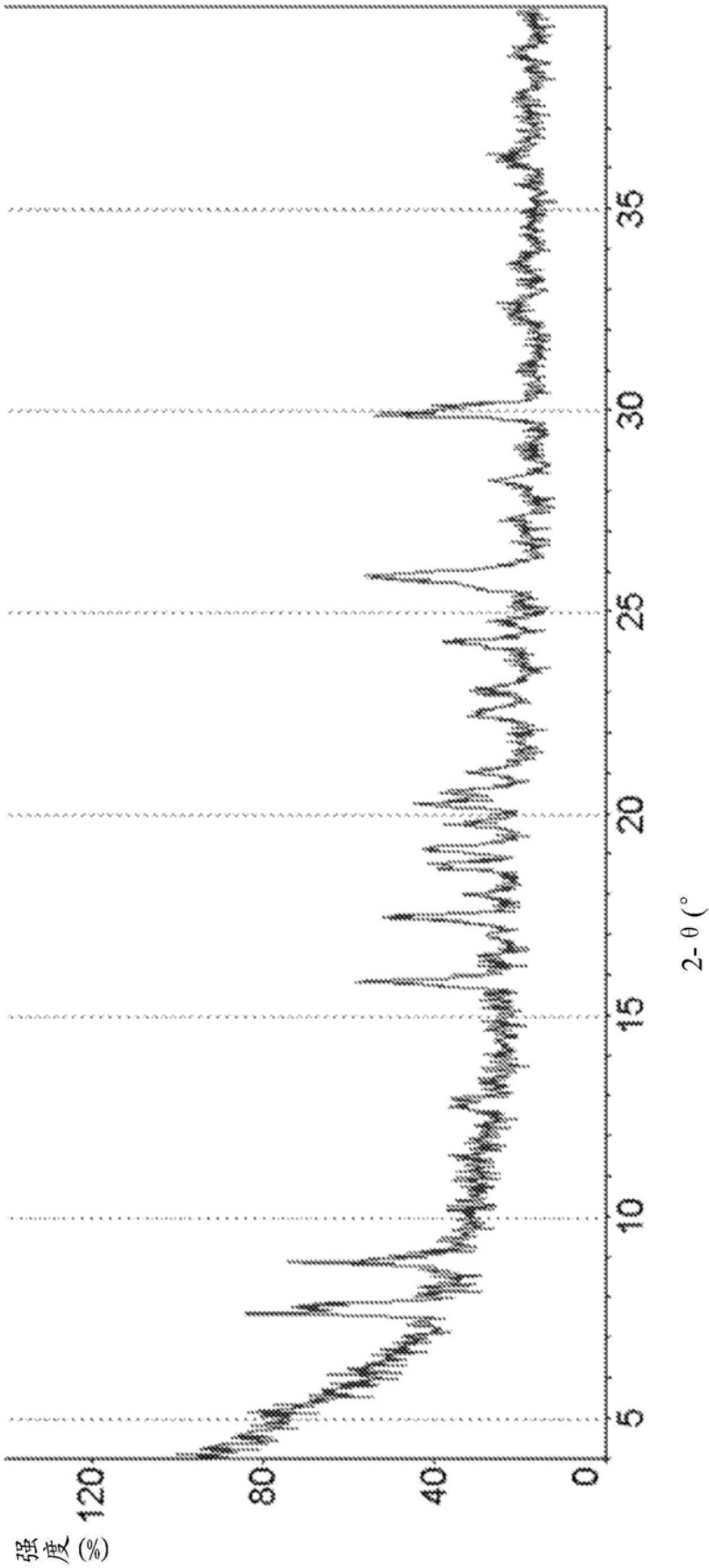


图14

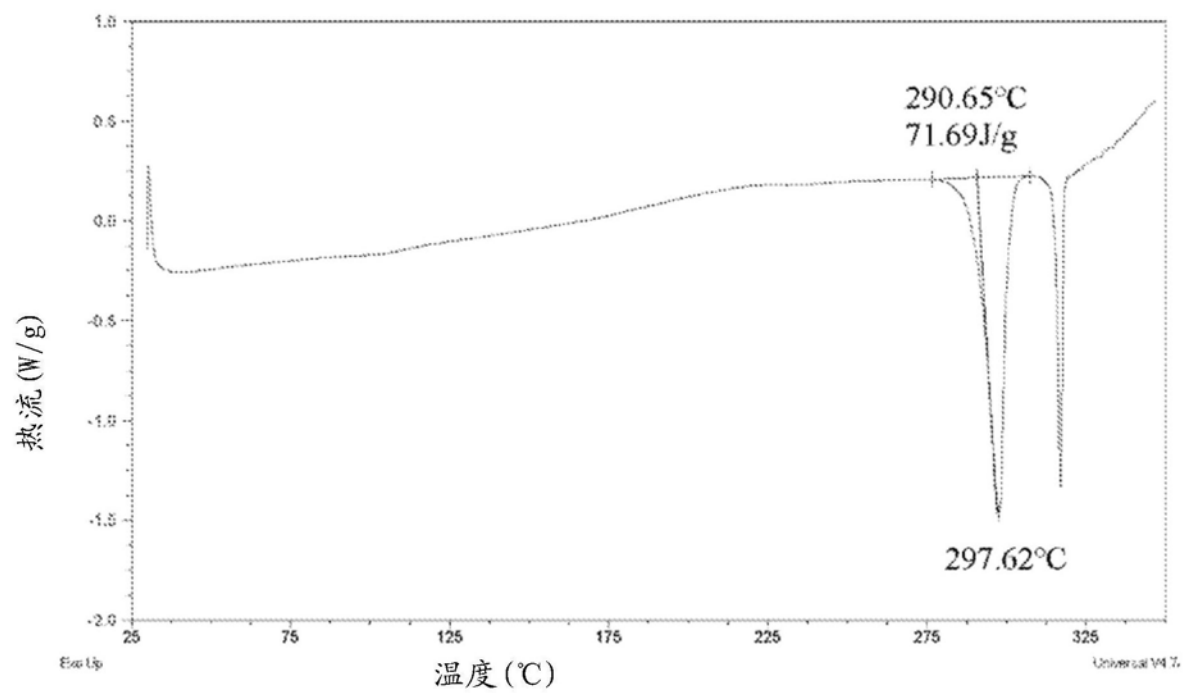


图15A

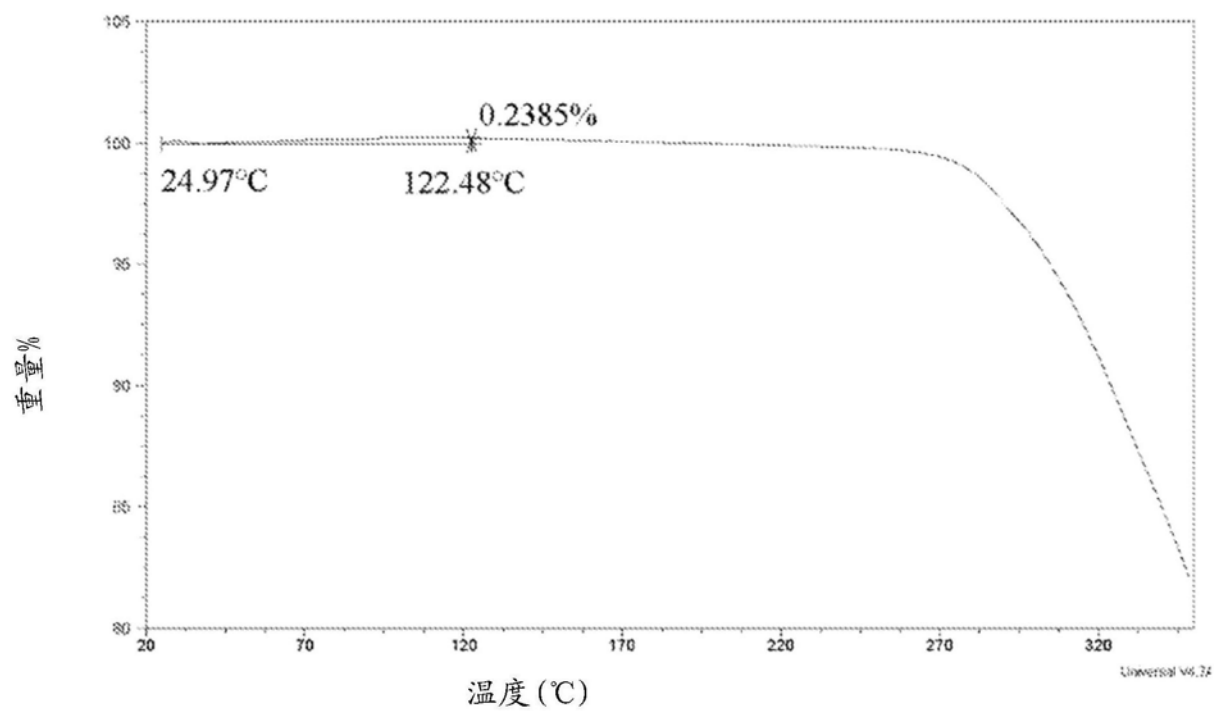


图15B

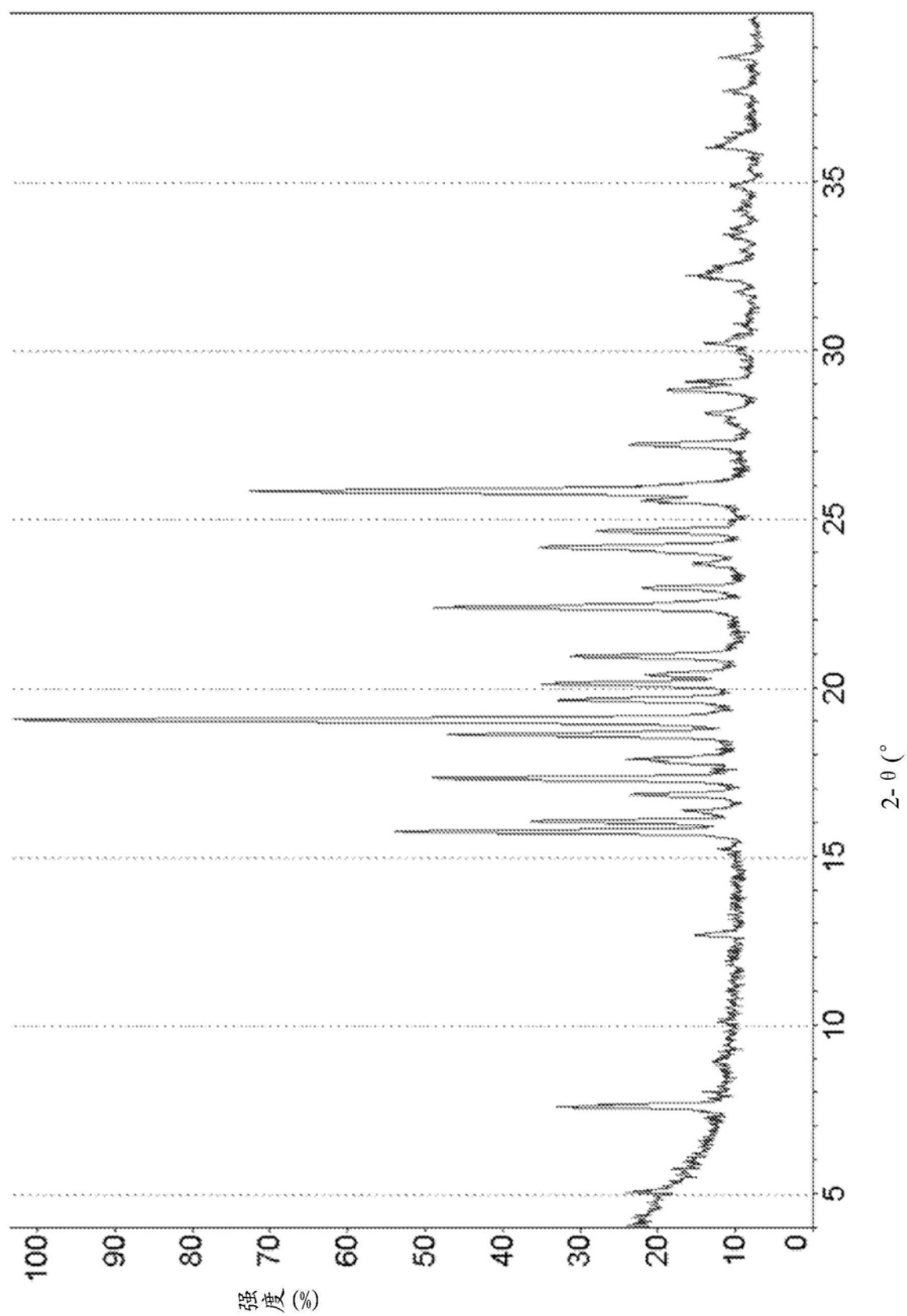


图16

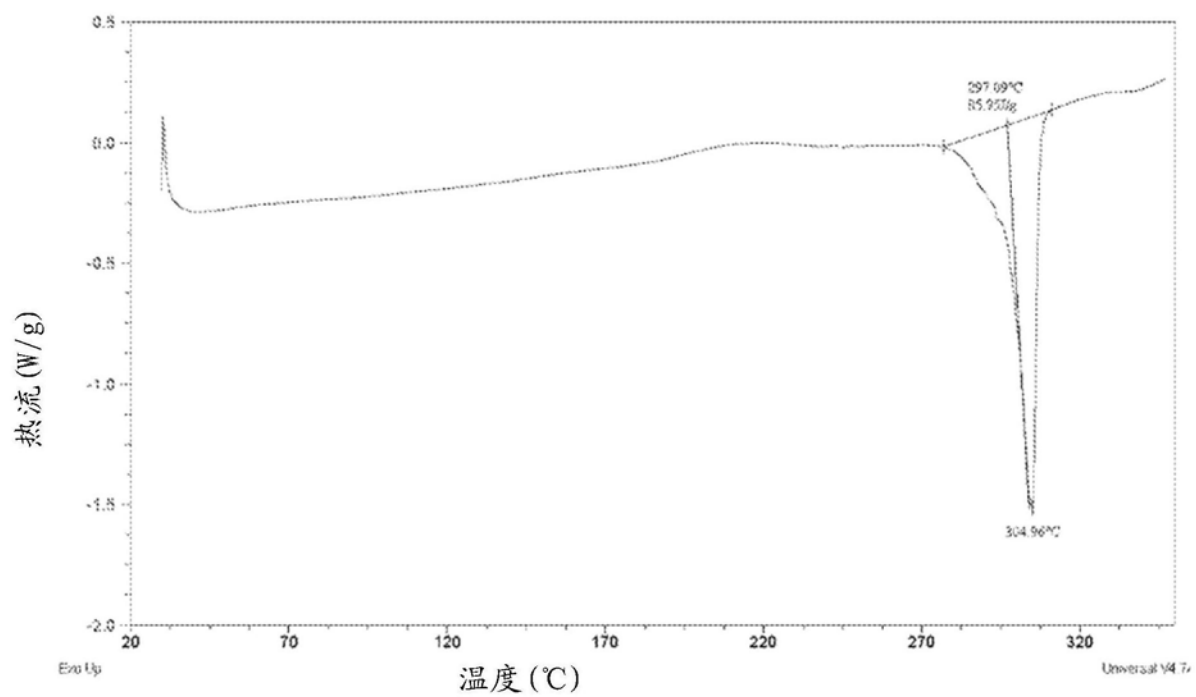


图17A

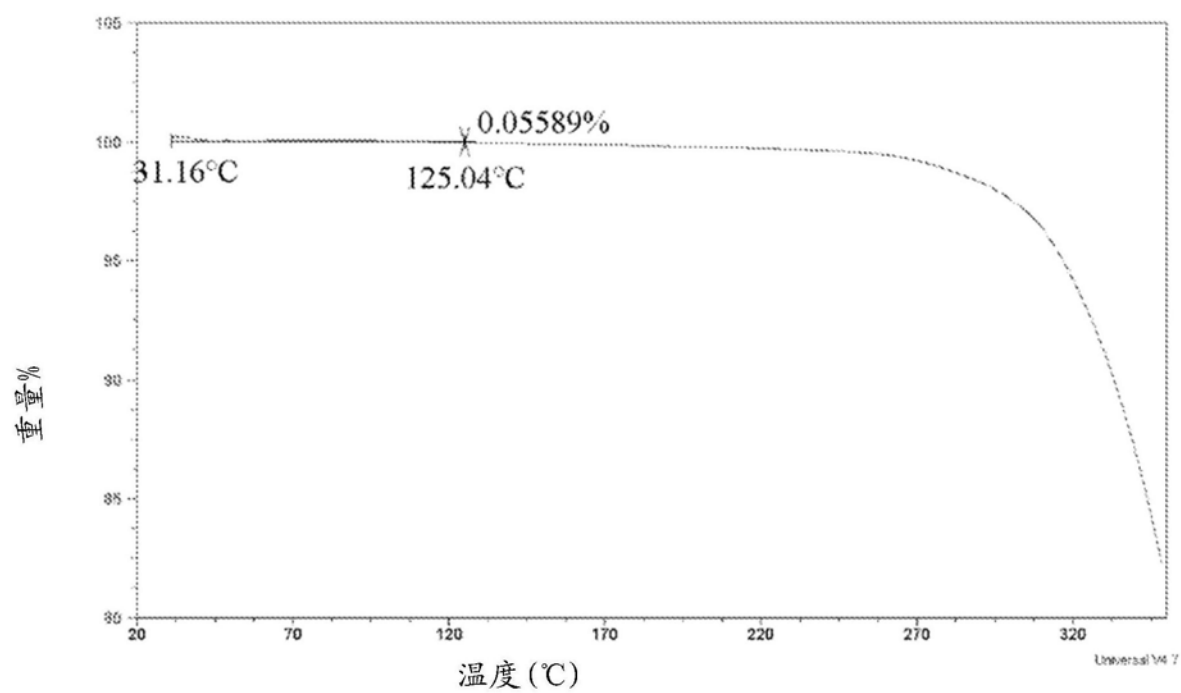


图17B

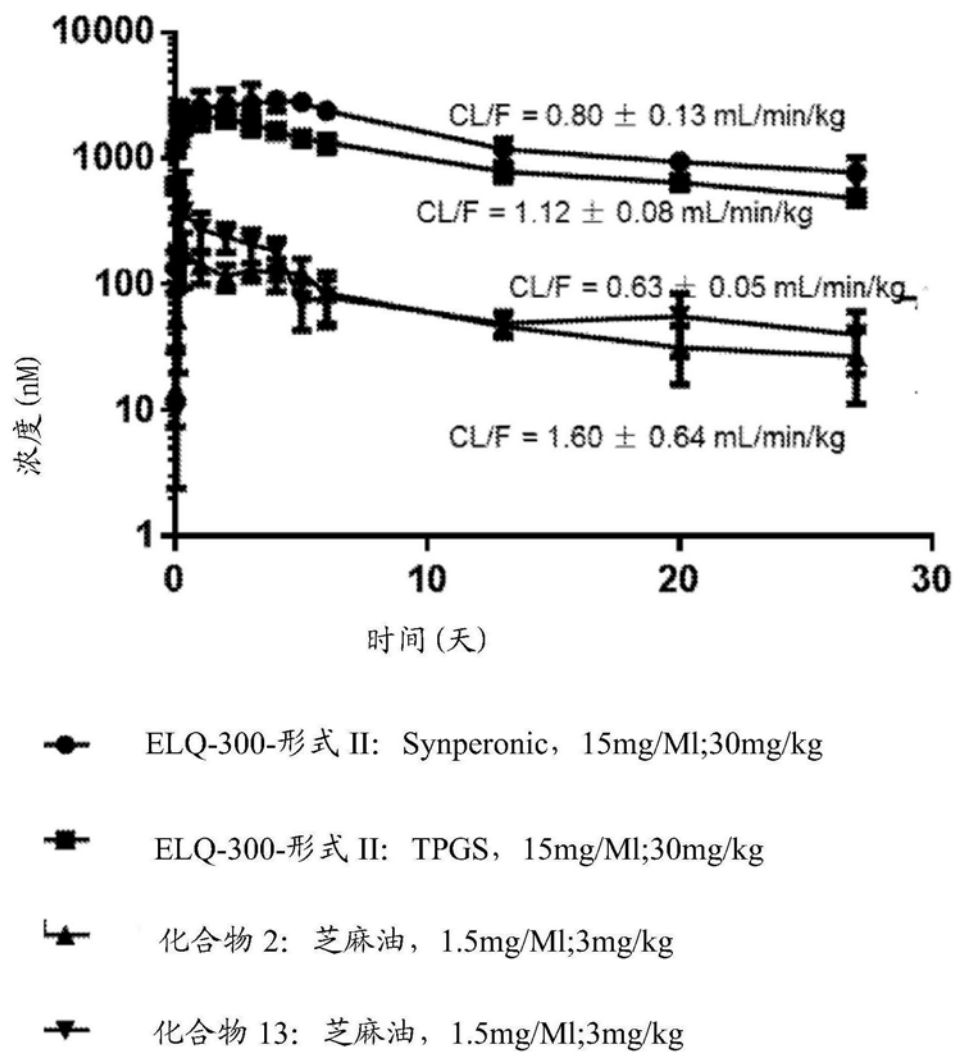


图18

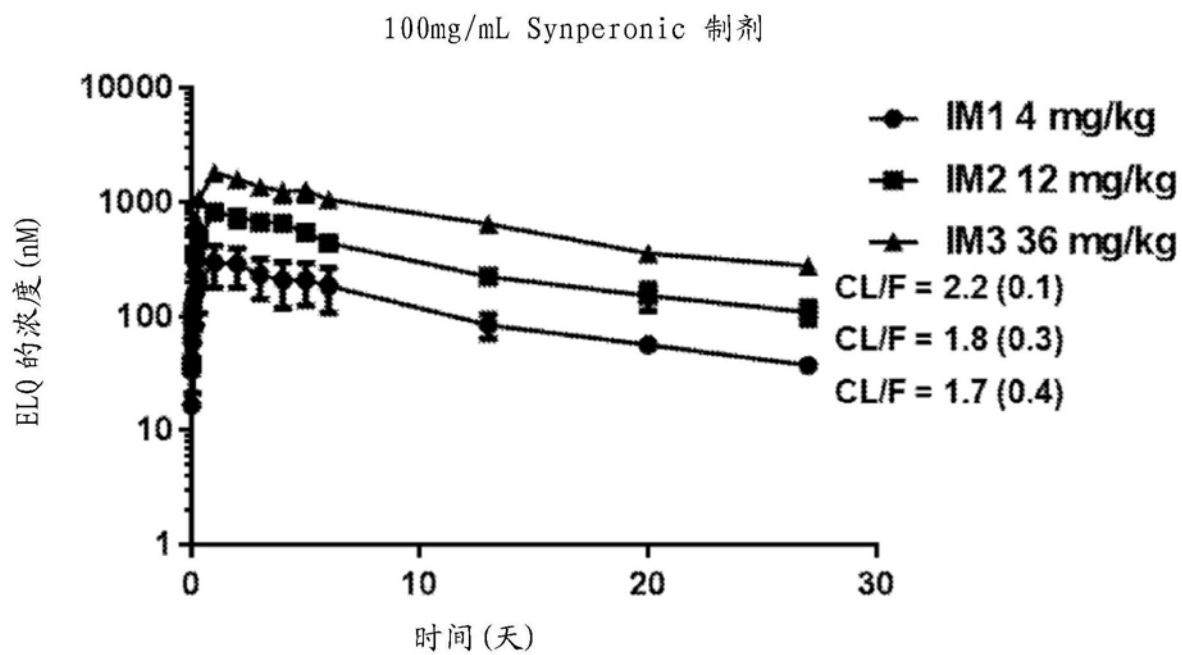


图19A

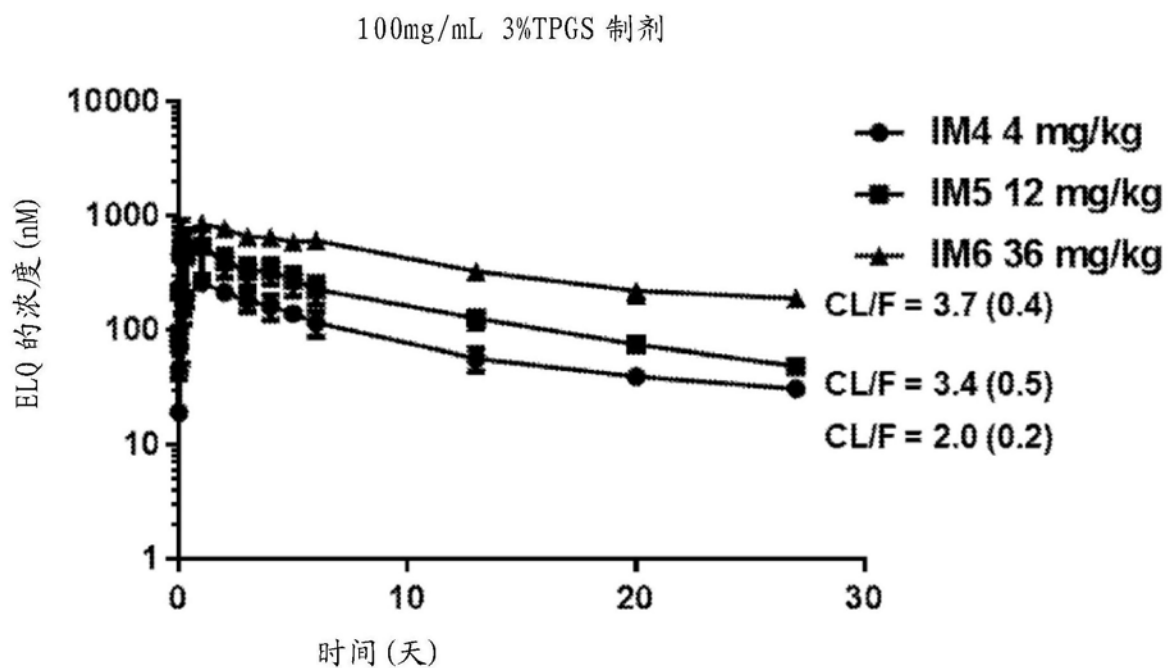


图19B

芝麻油前药相对于母药悬浮液

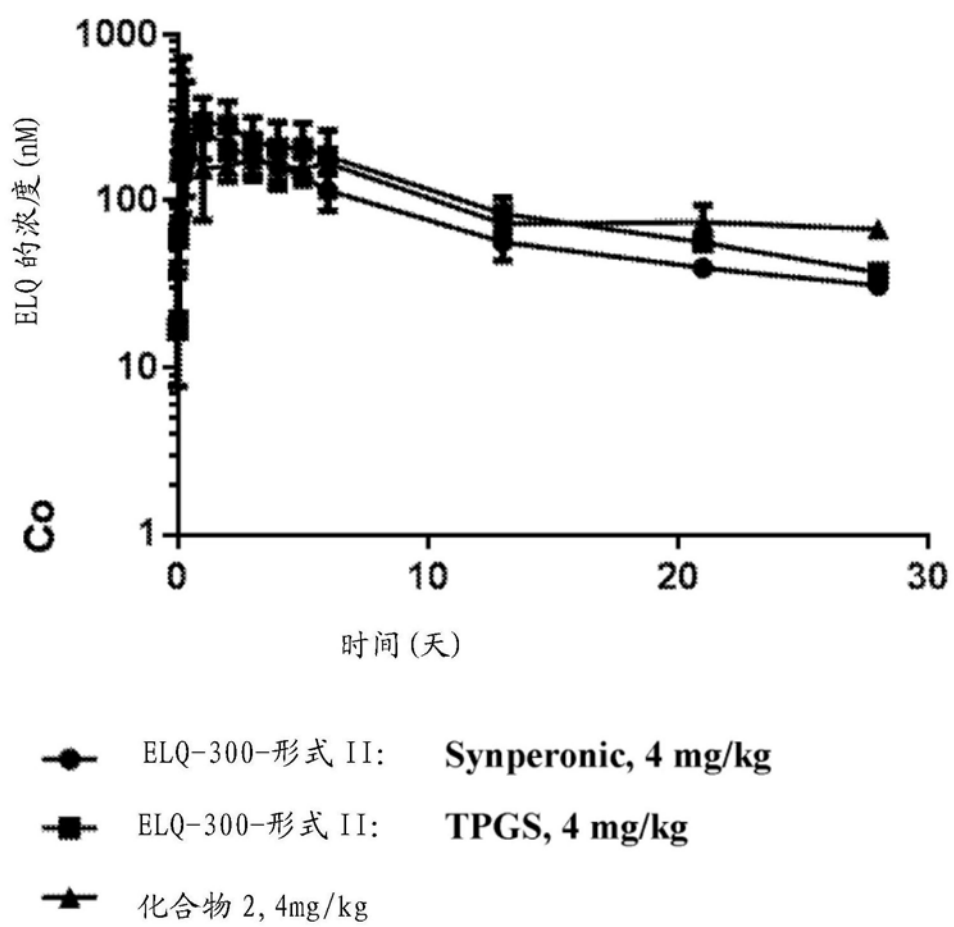


图20

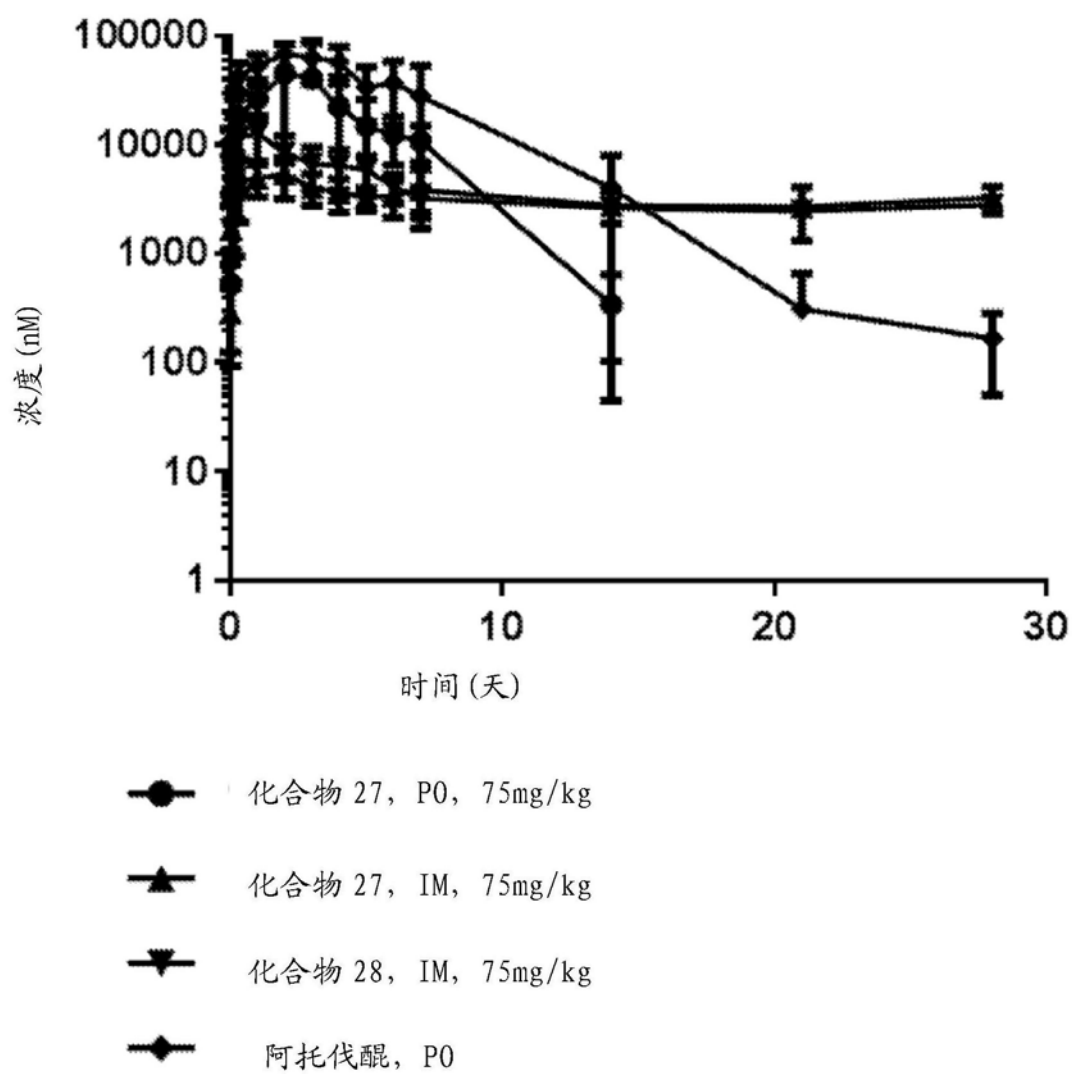


图21

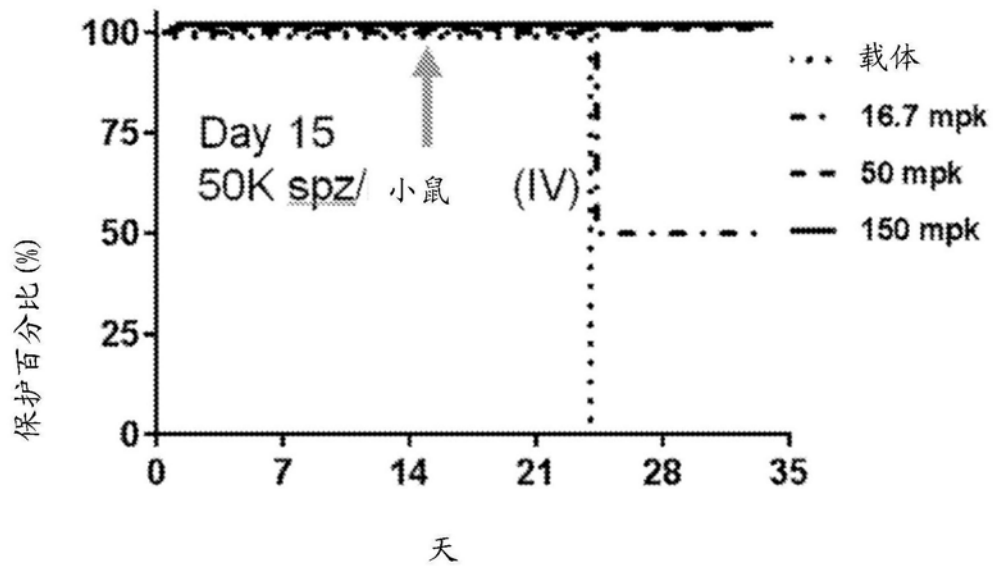


图22A

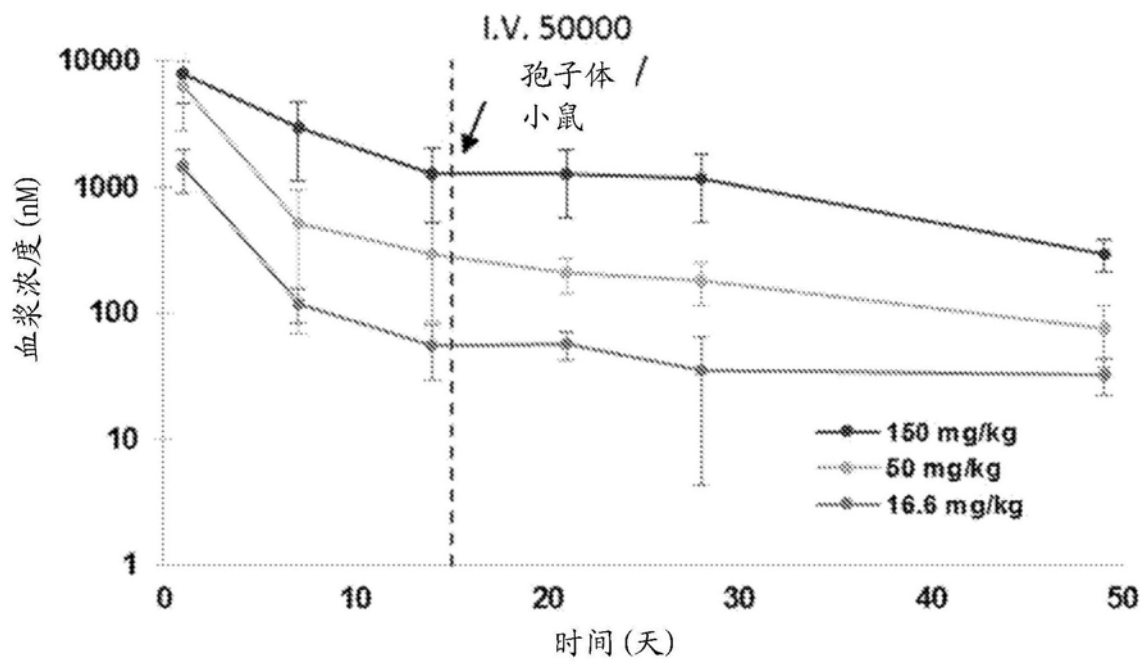


图22B

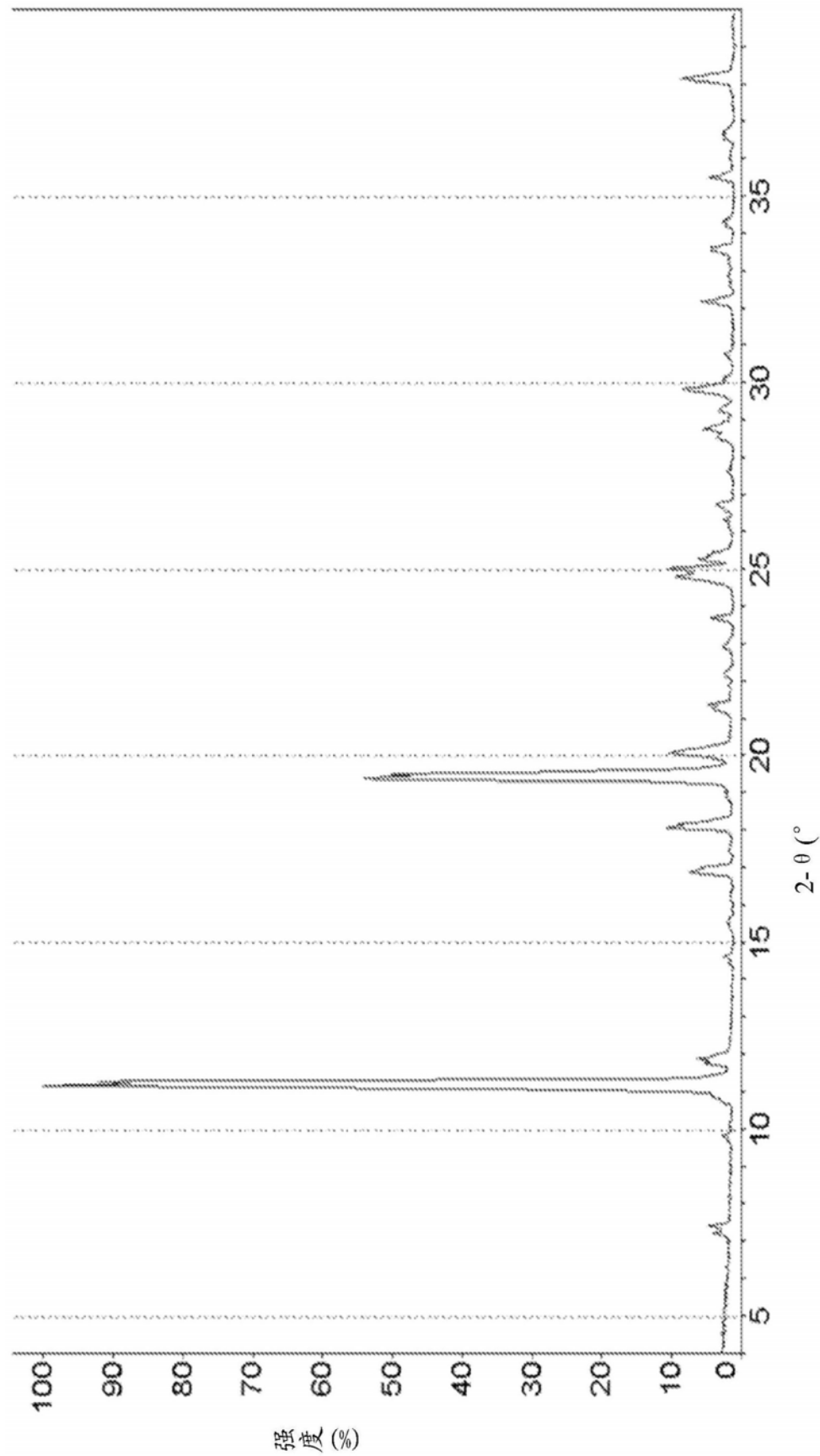


图23

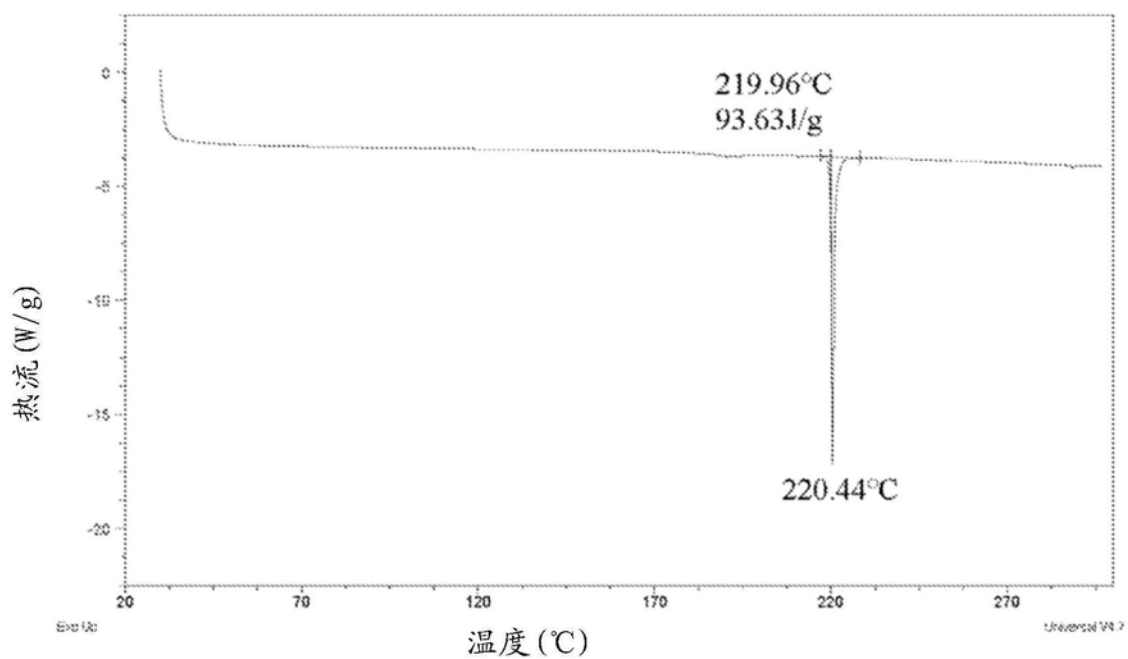


图24A

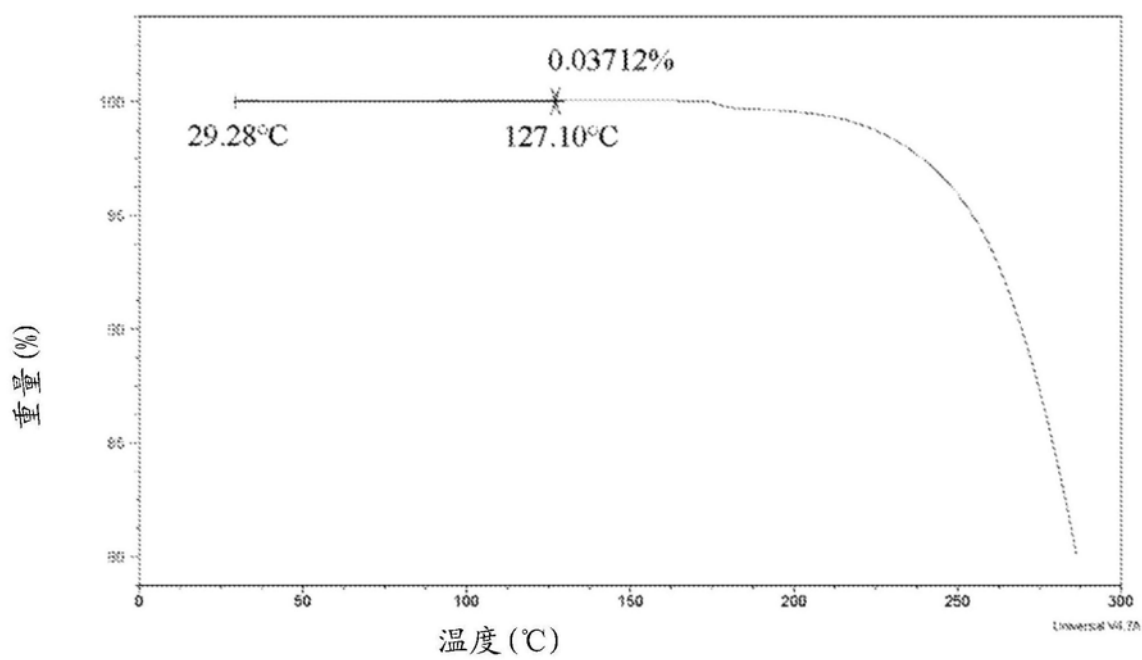


图24B

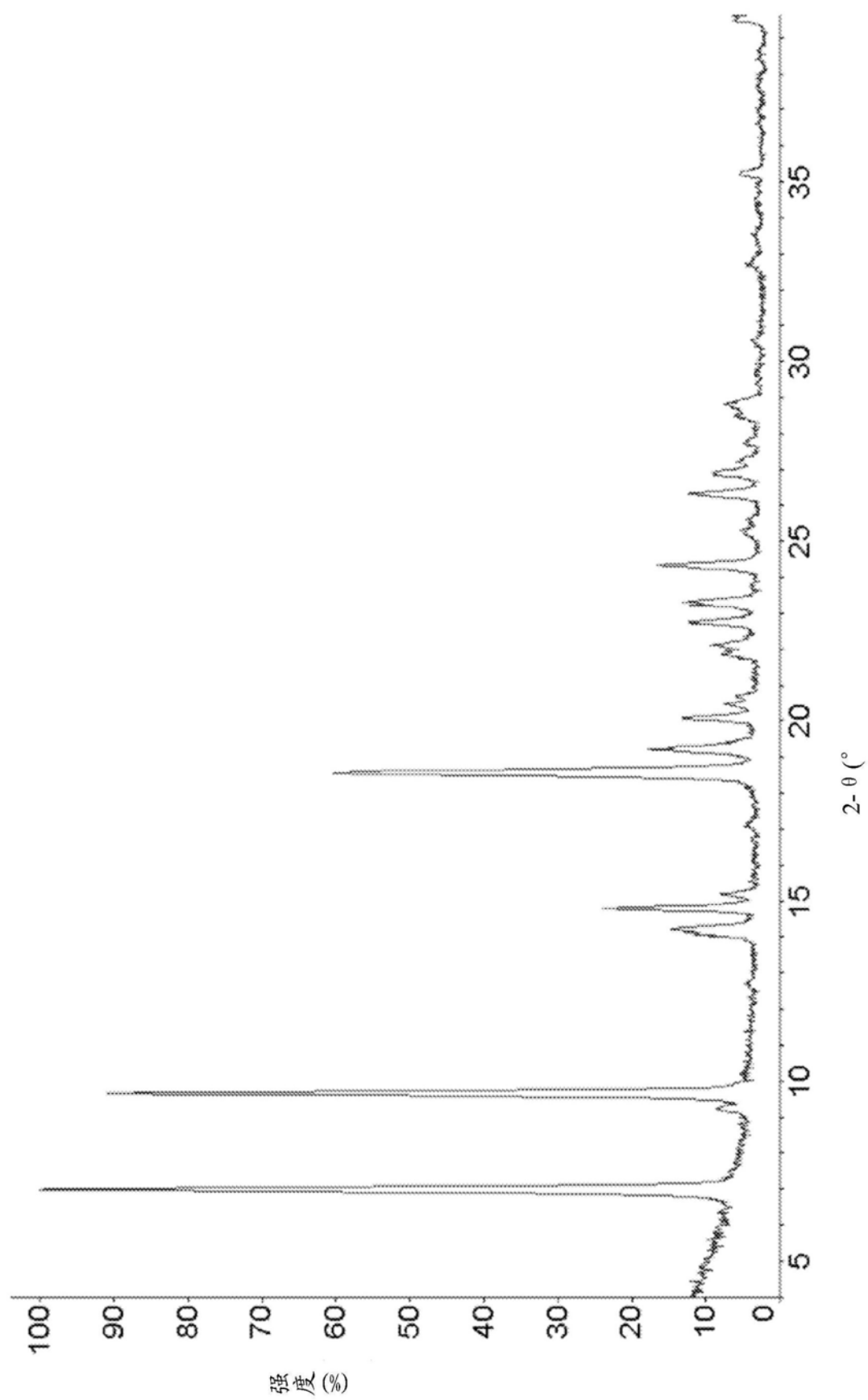


图25

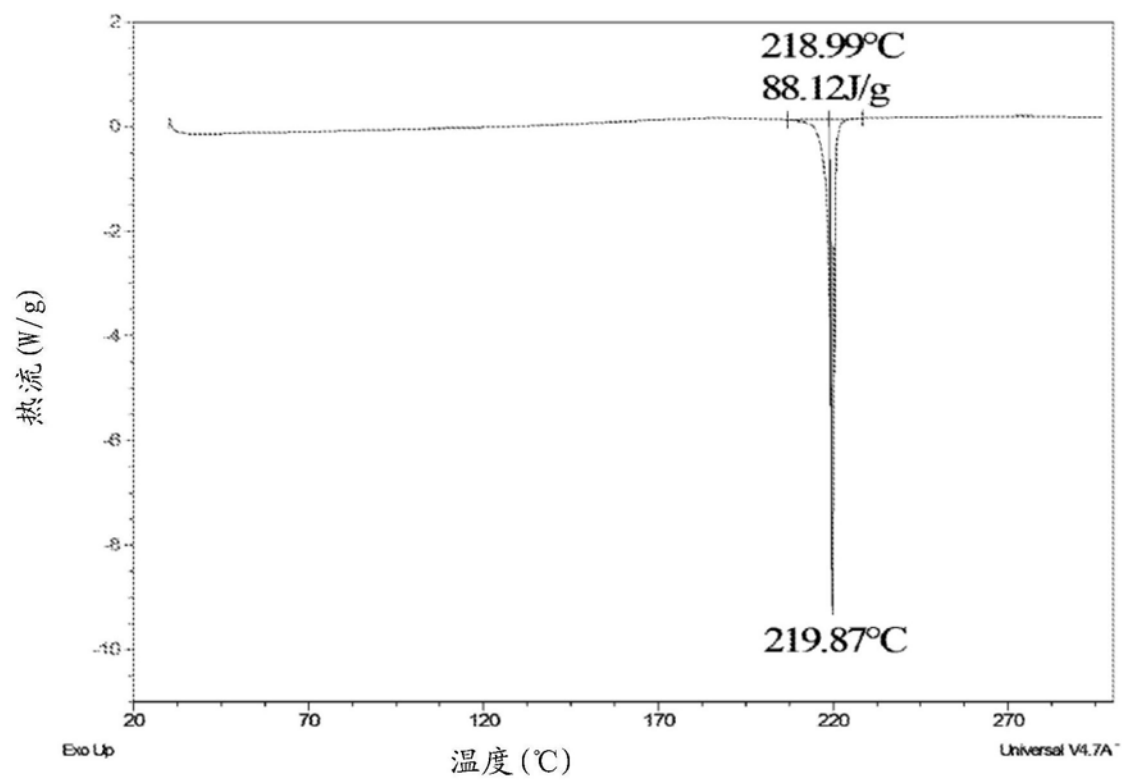


图26A

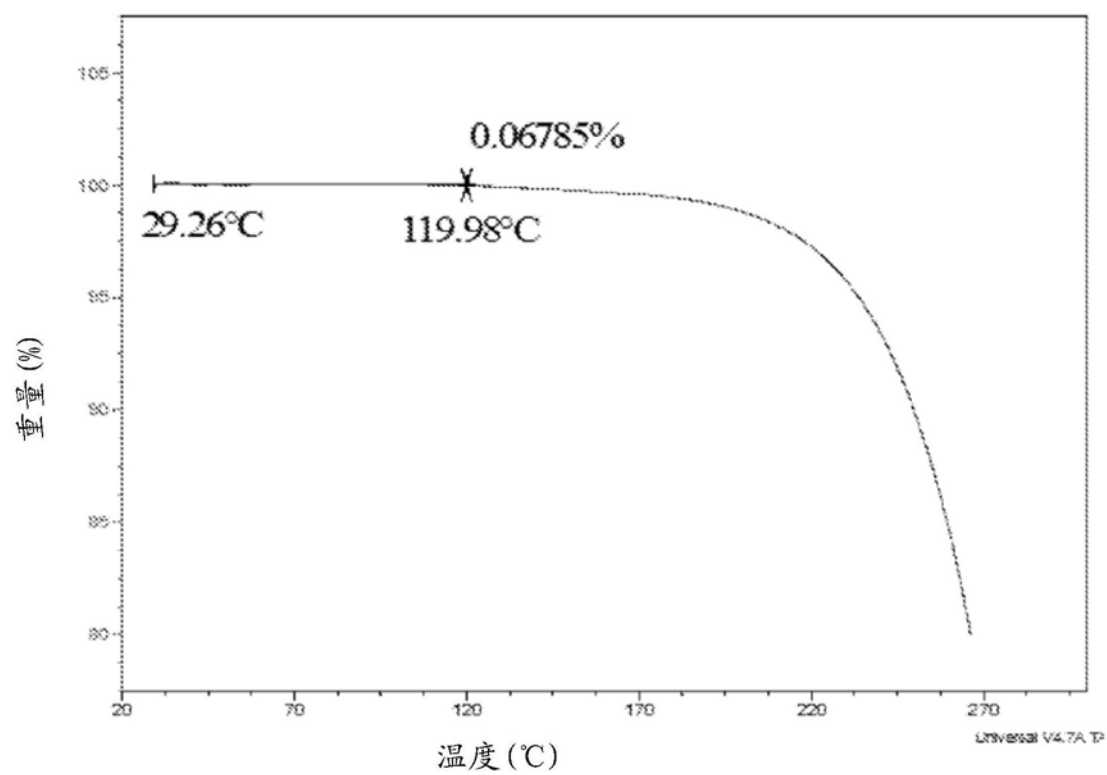


图26B

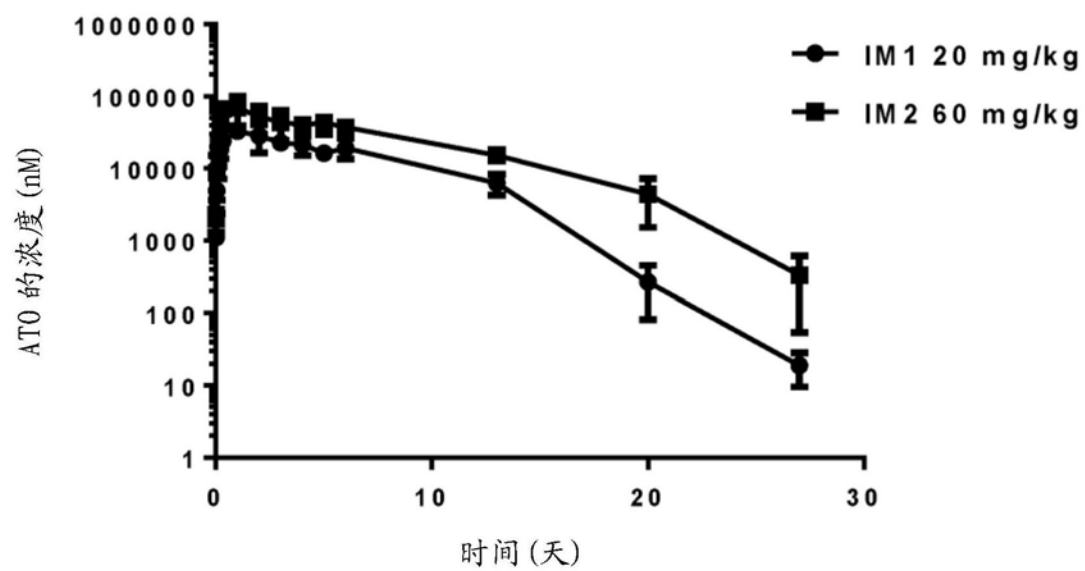


图27

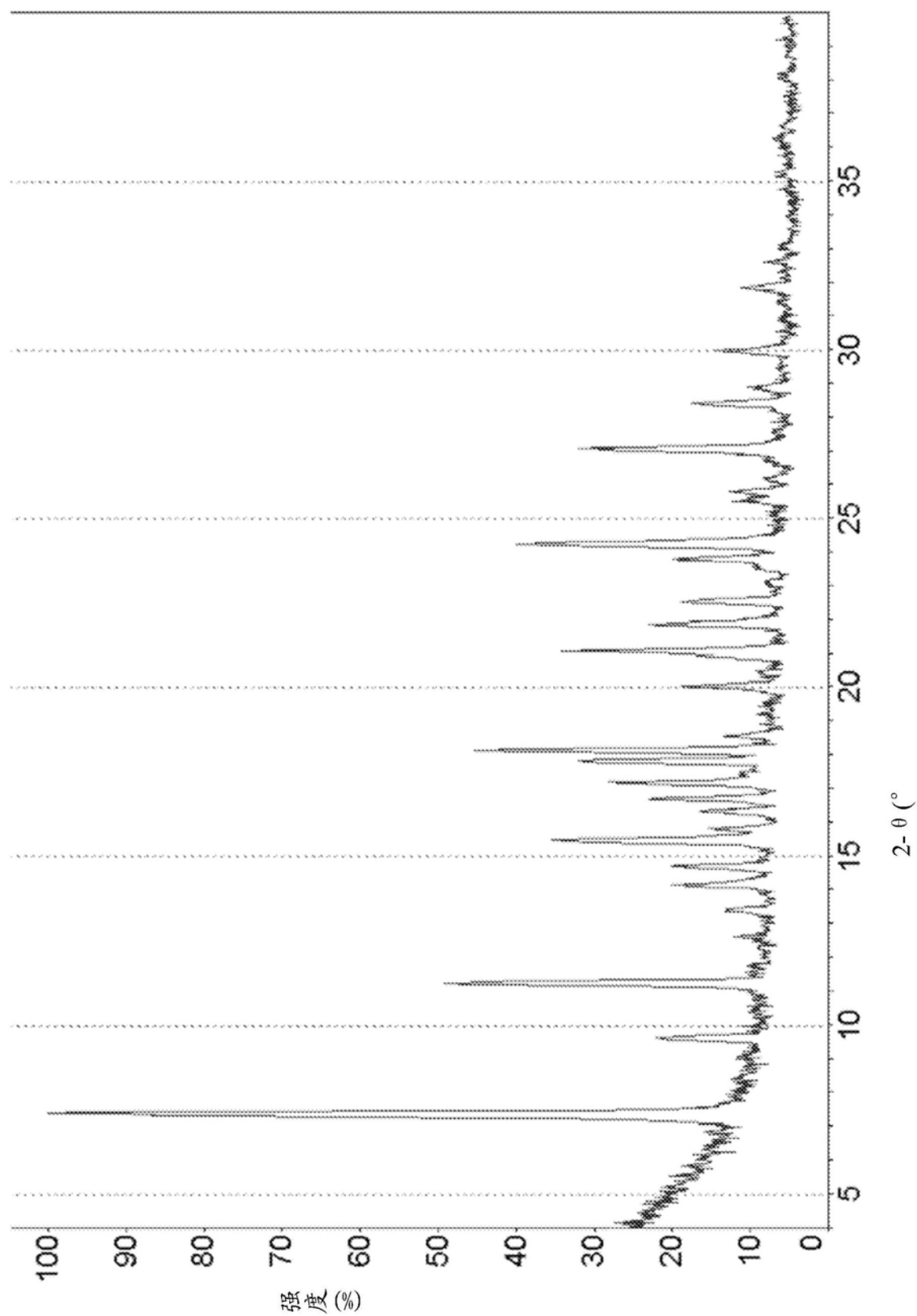


图28

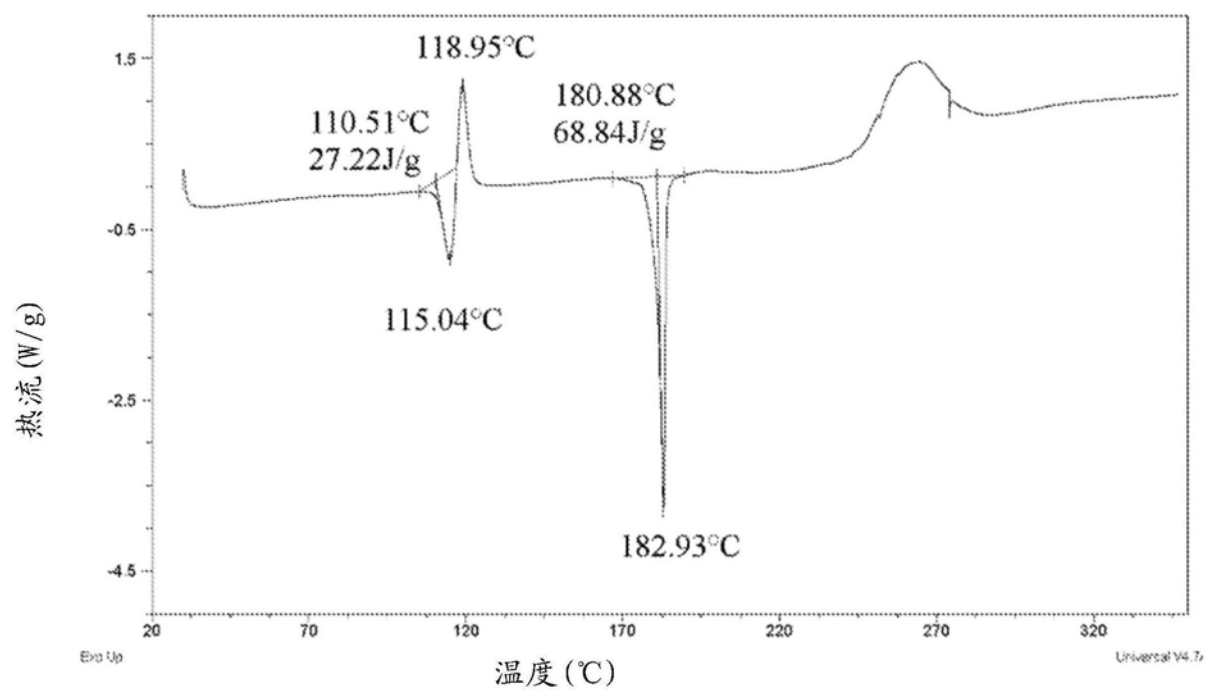


图29A

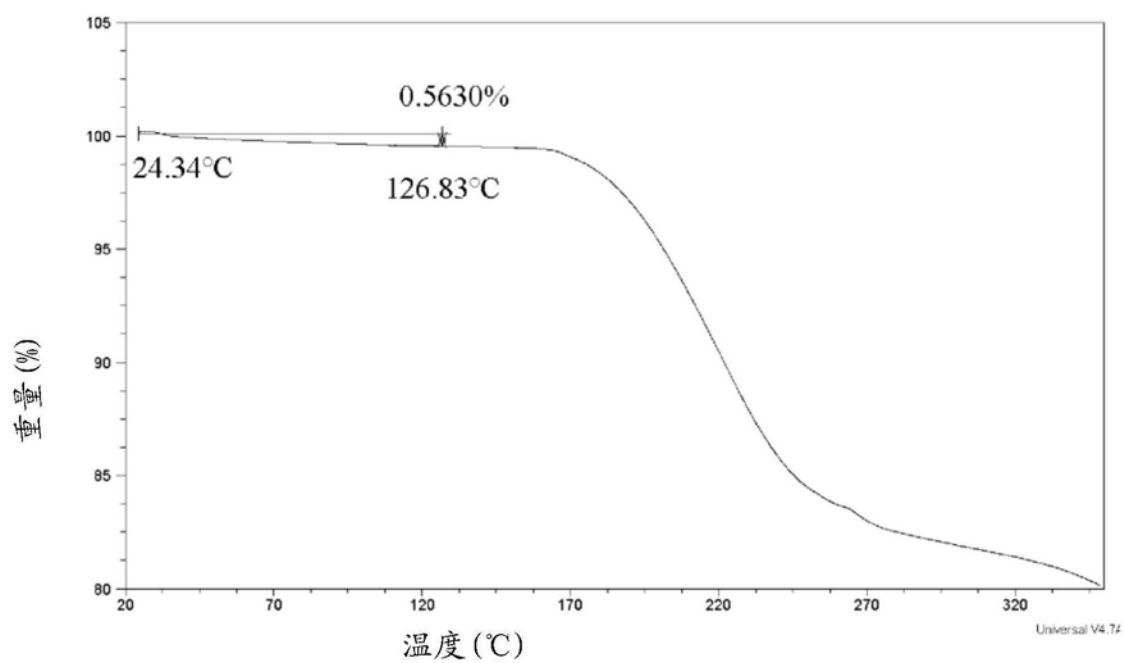


图29B

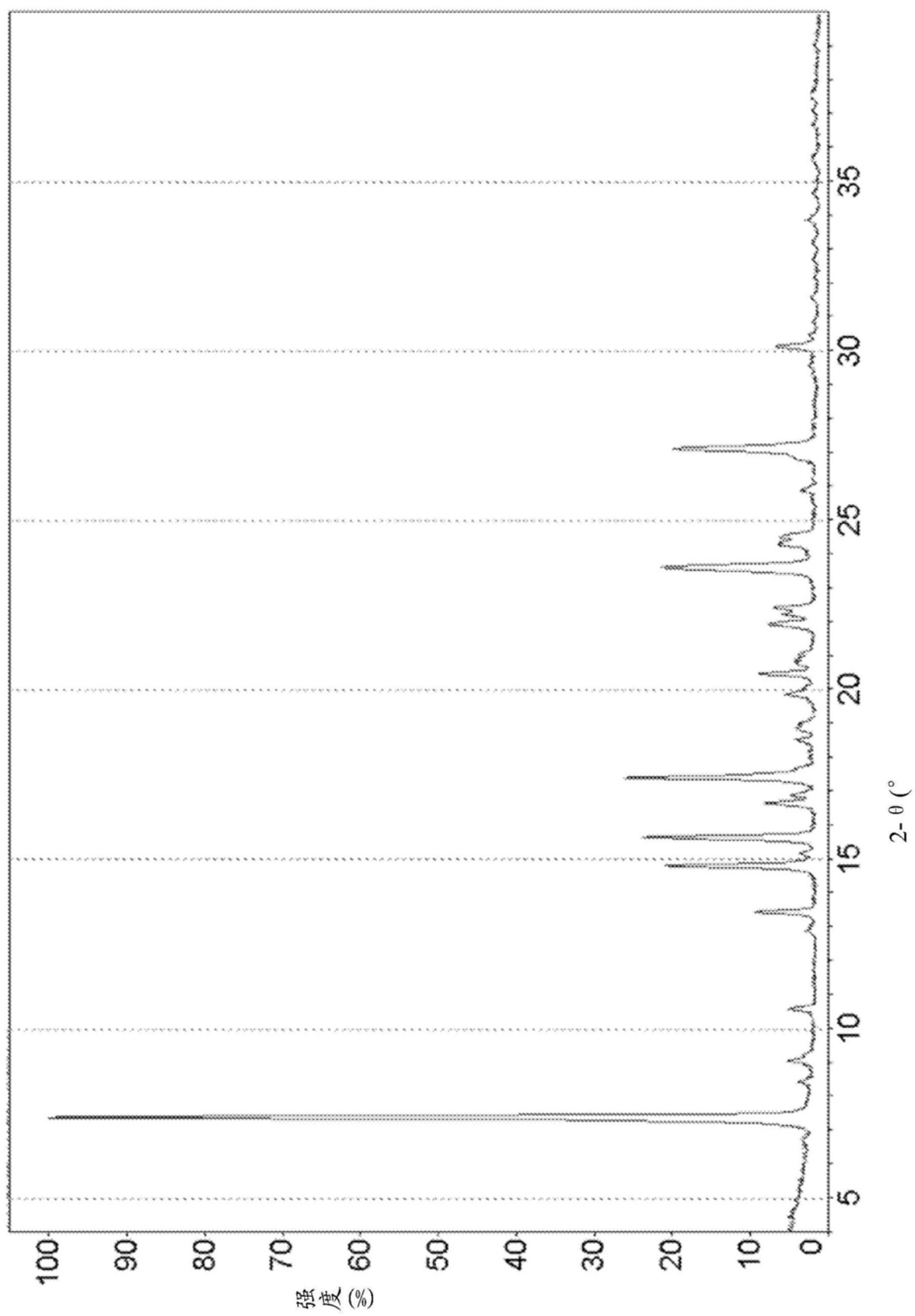


图30

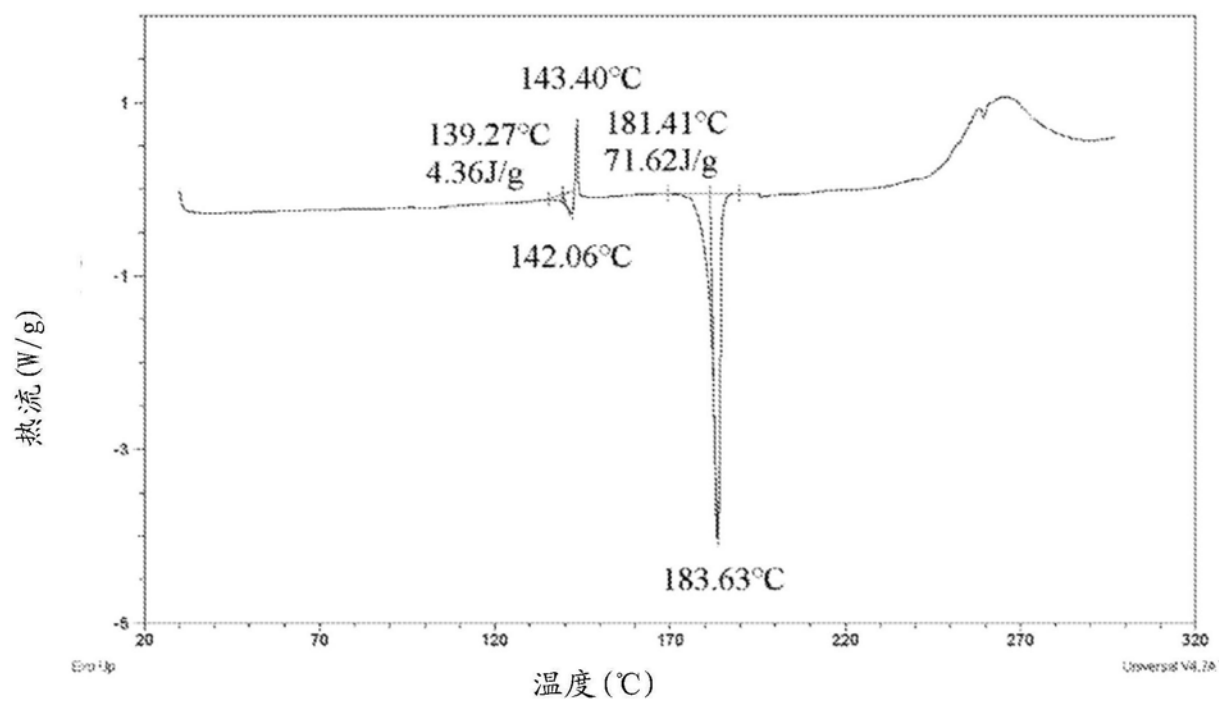


图31A

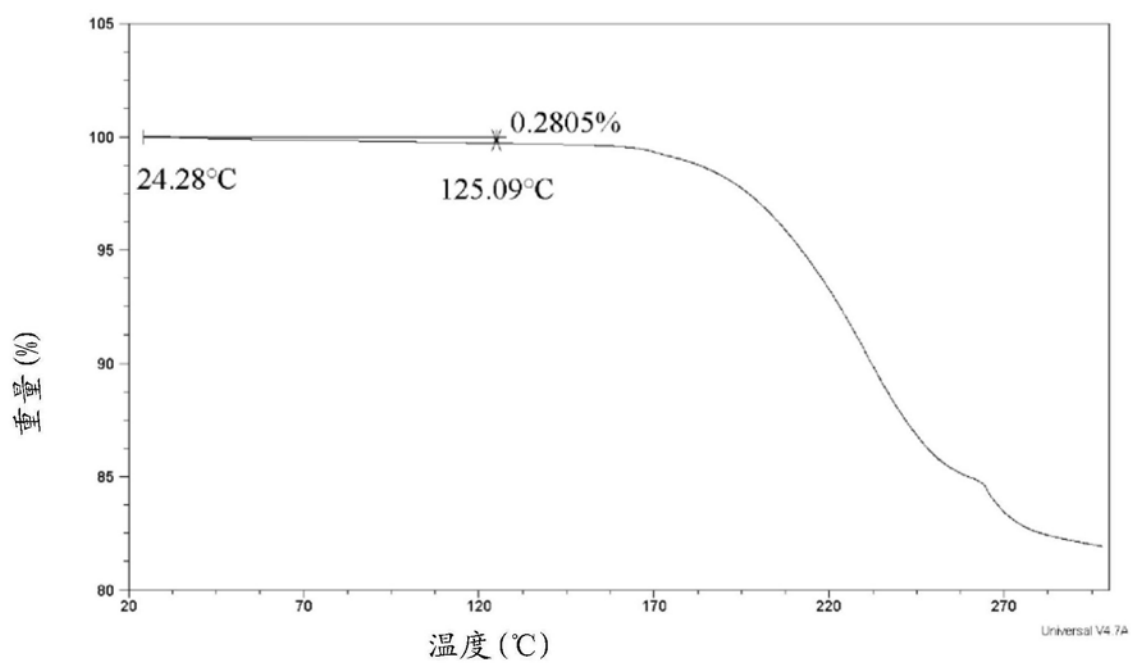


图31B

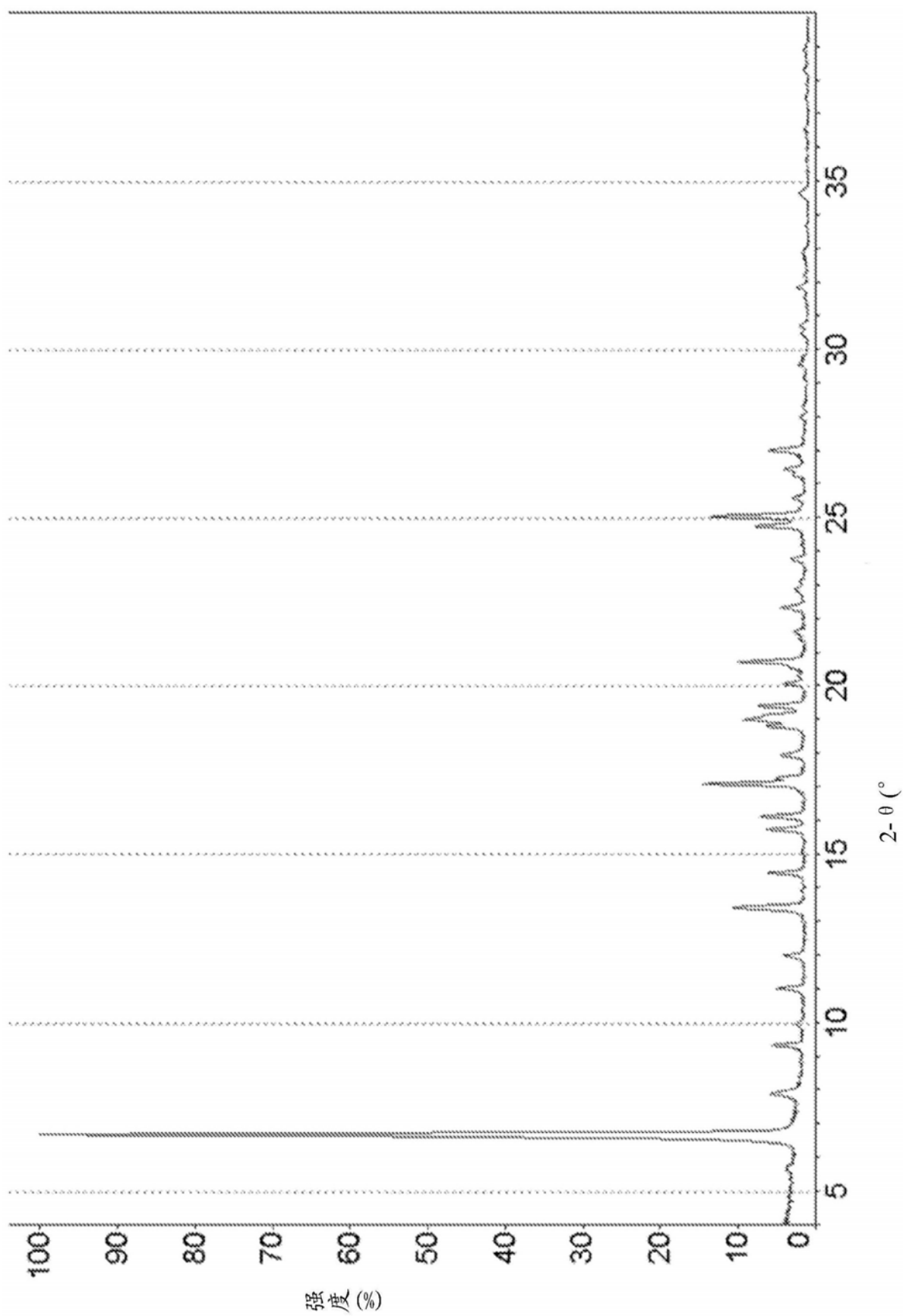


图32

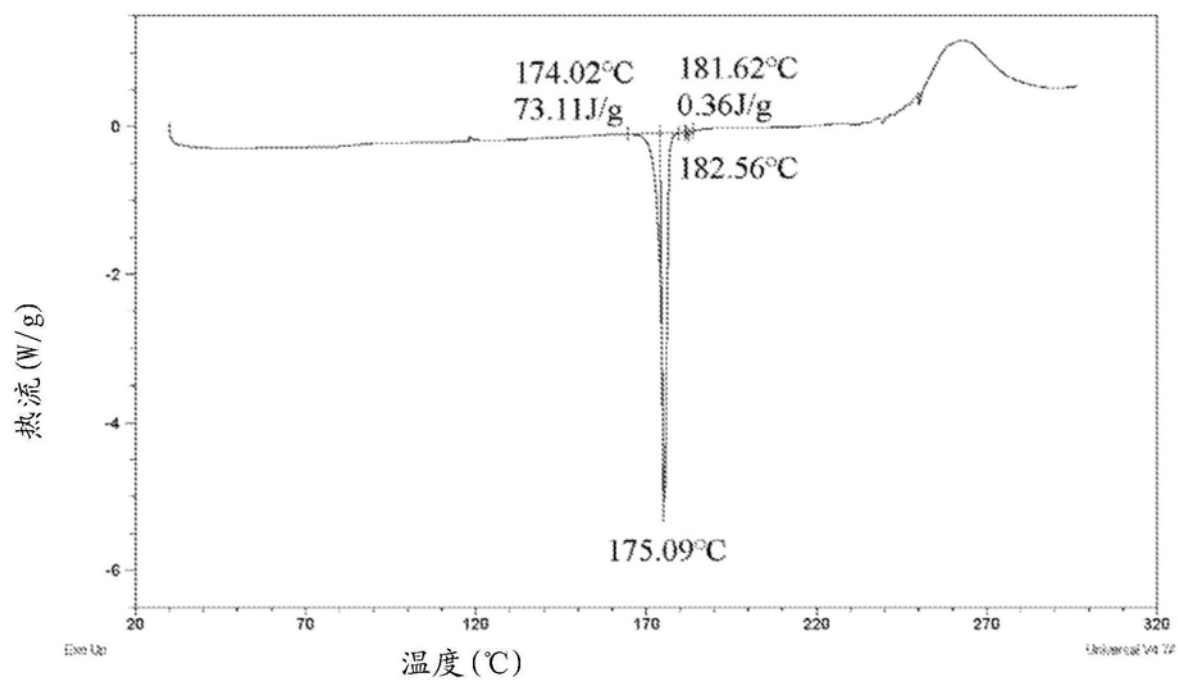


图33A

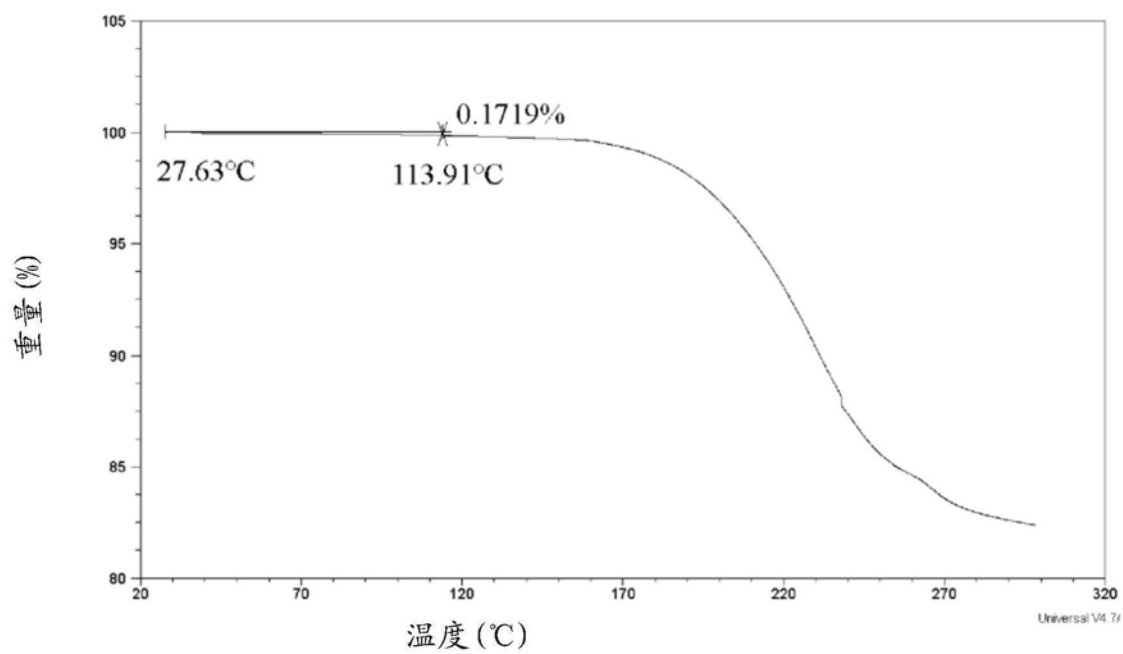


图33B

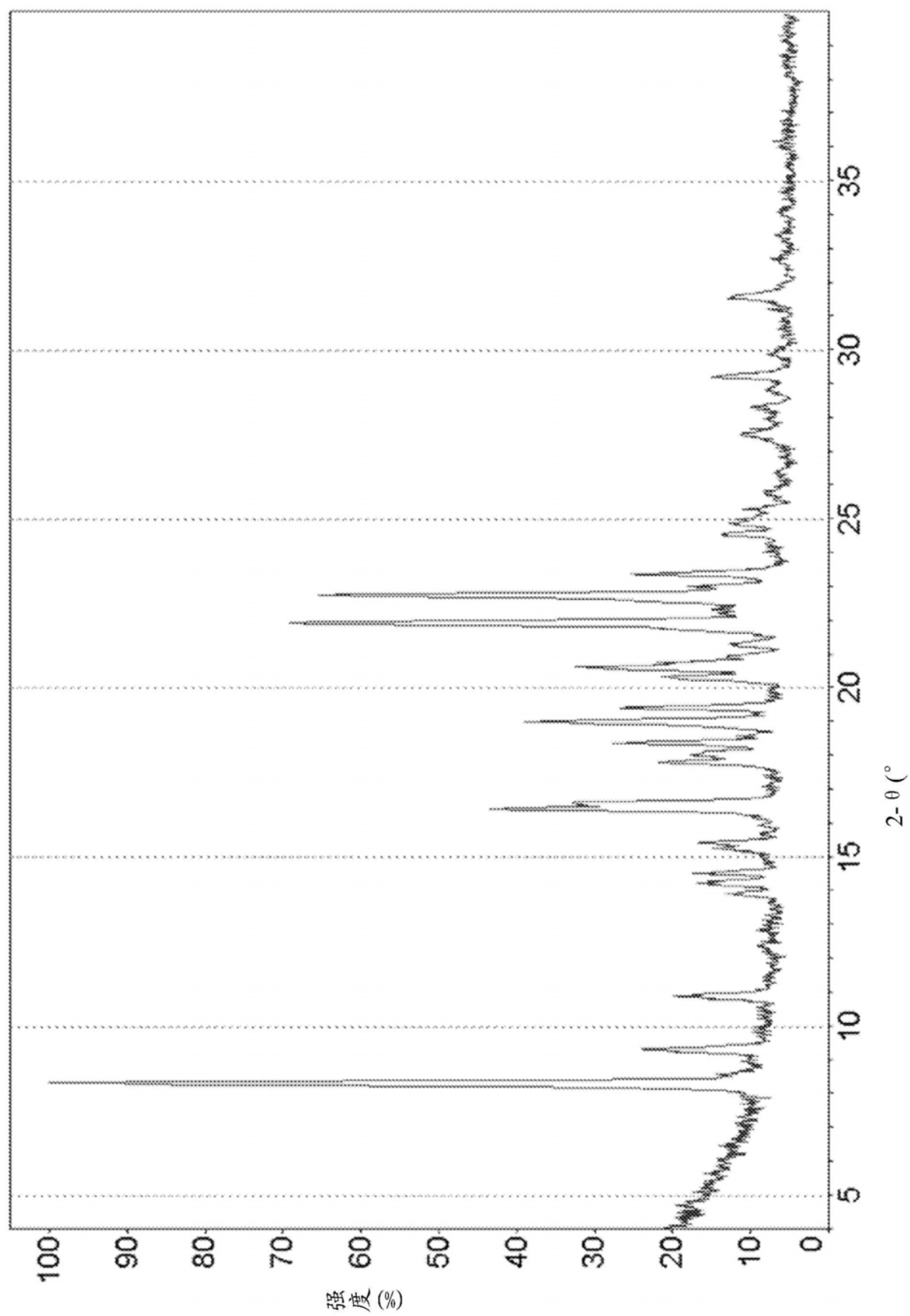


图34

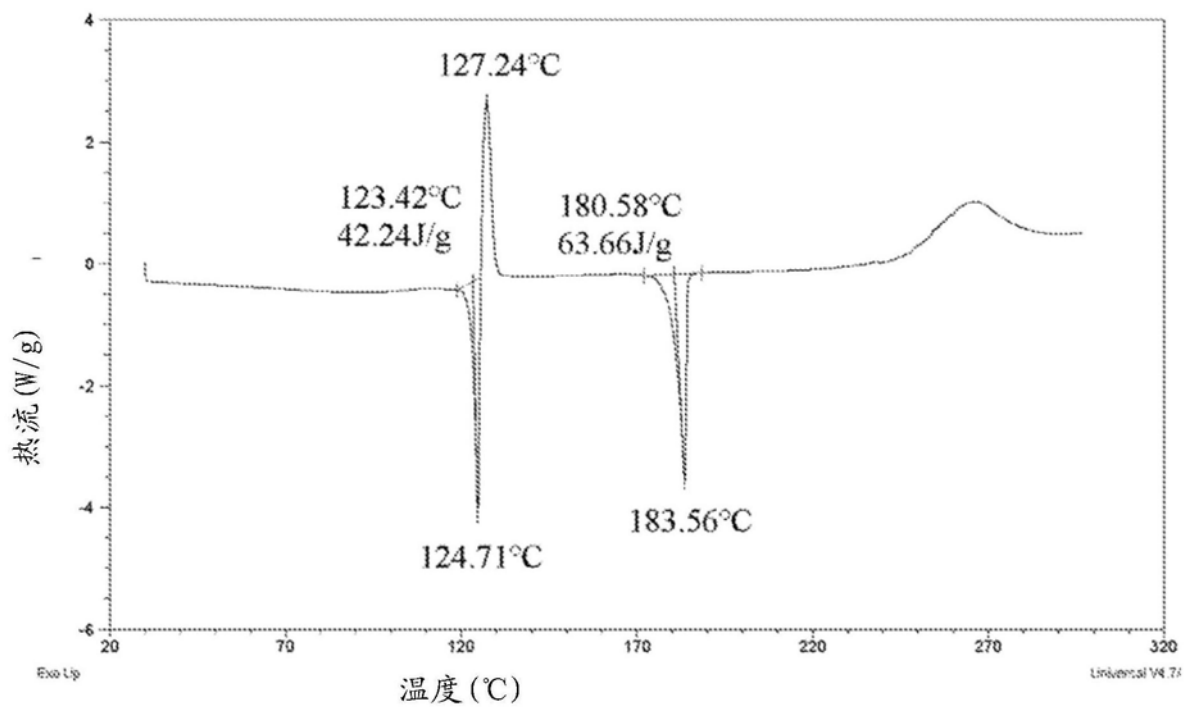


图35A

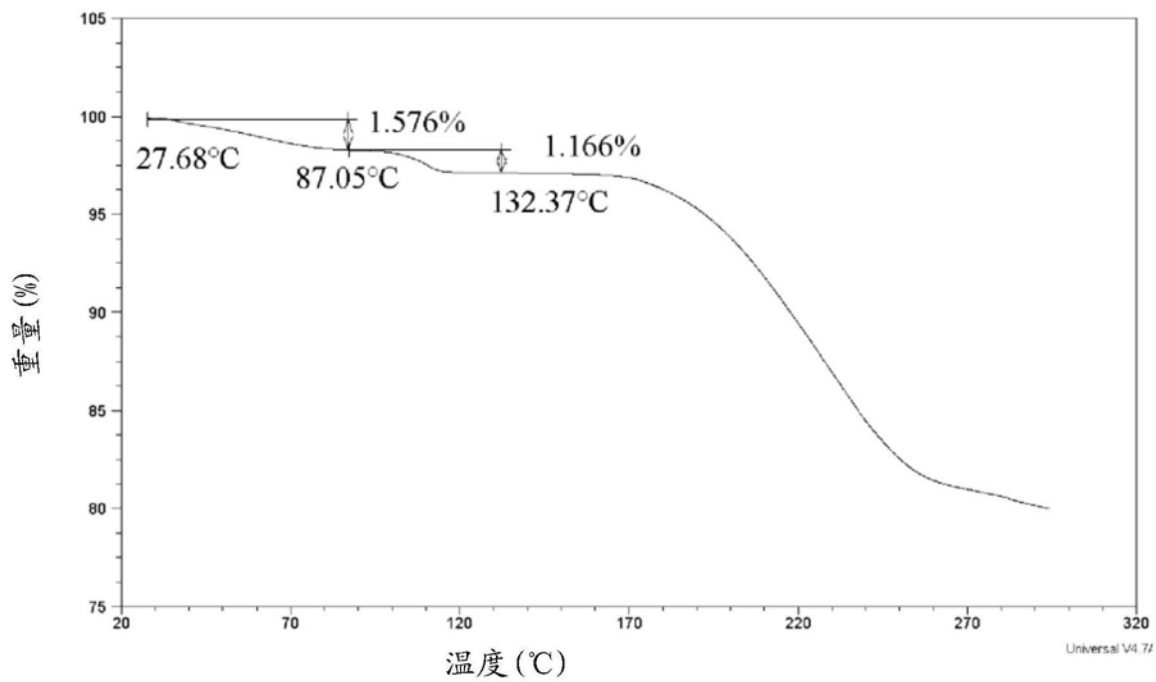


图35B

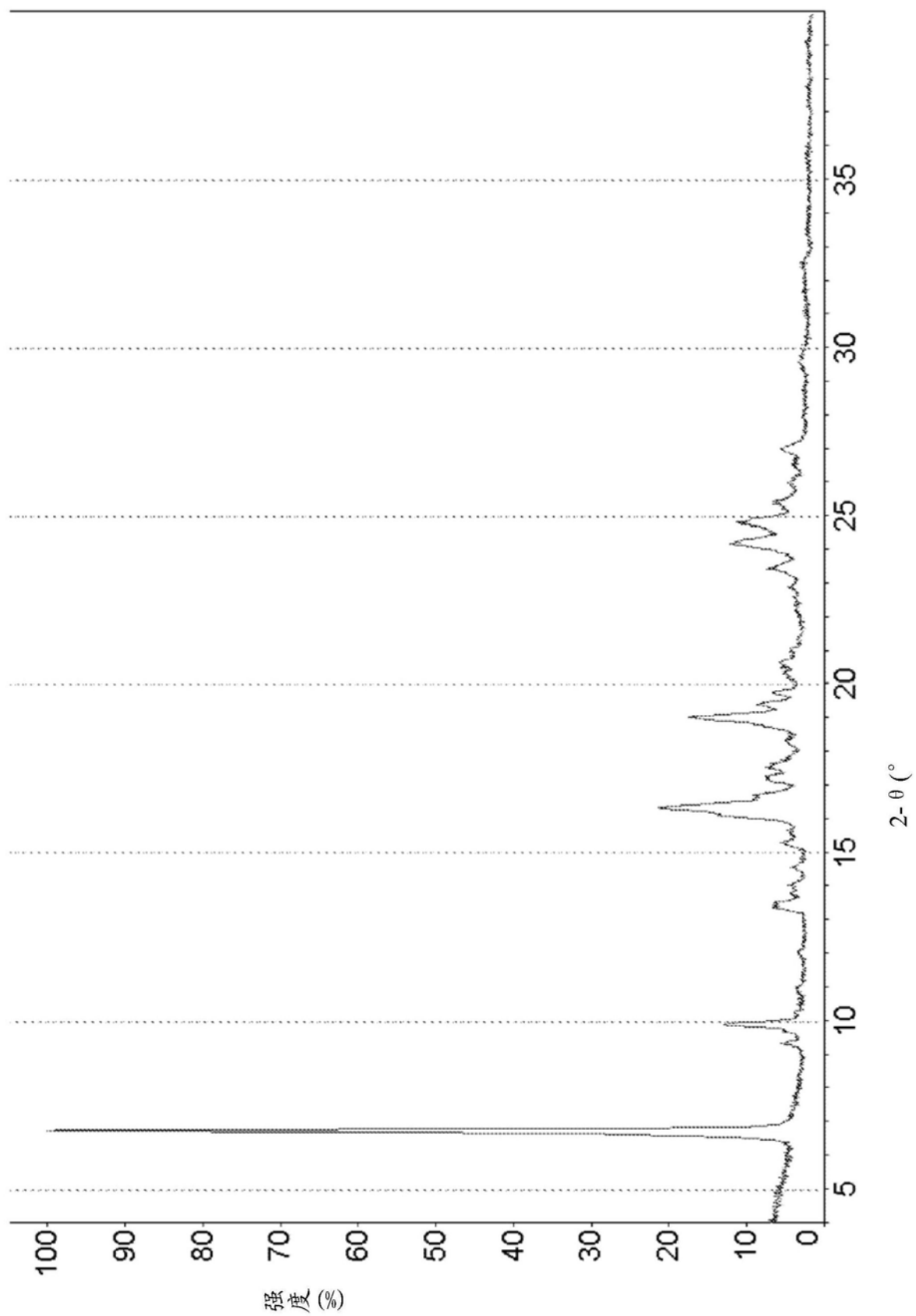


图36

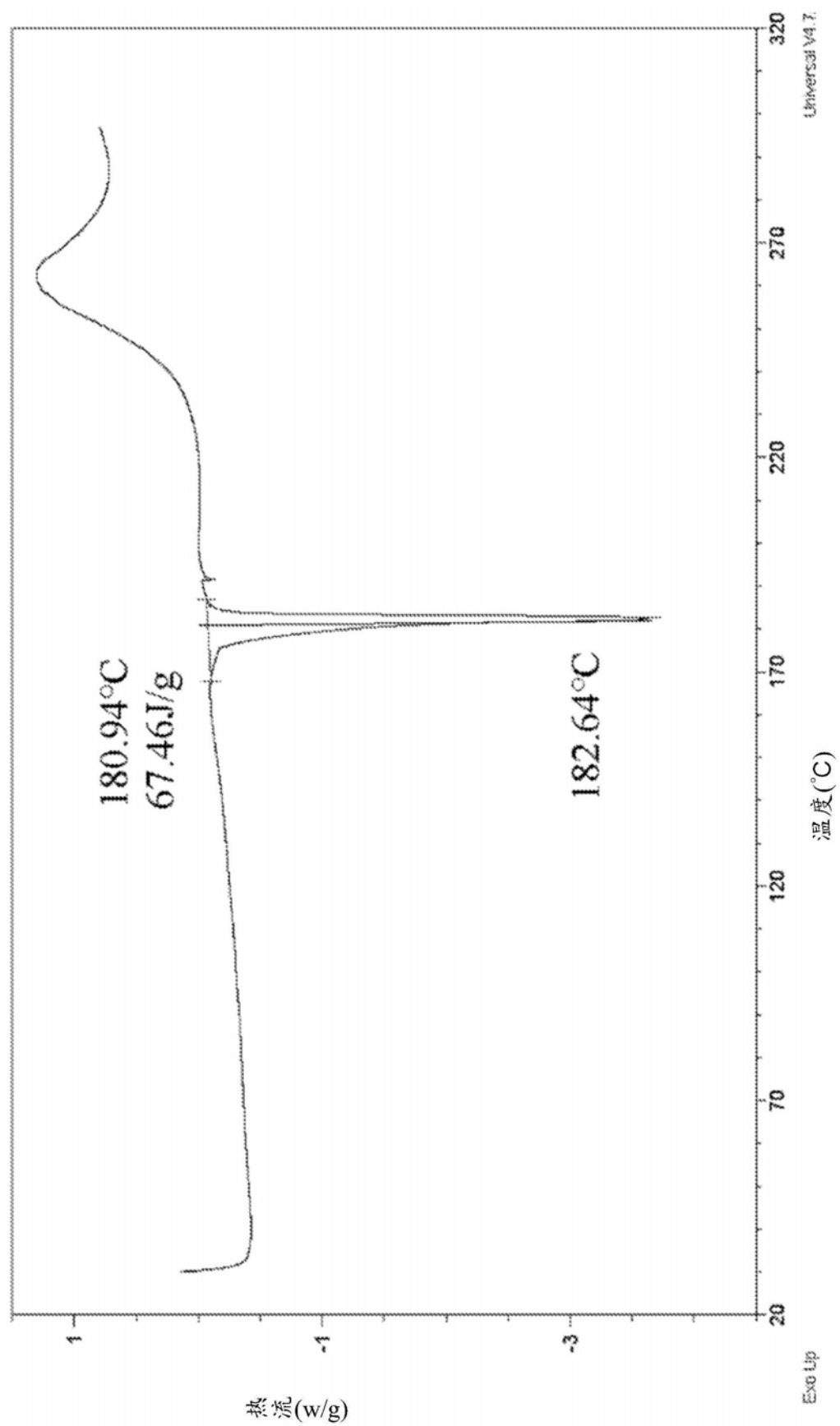
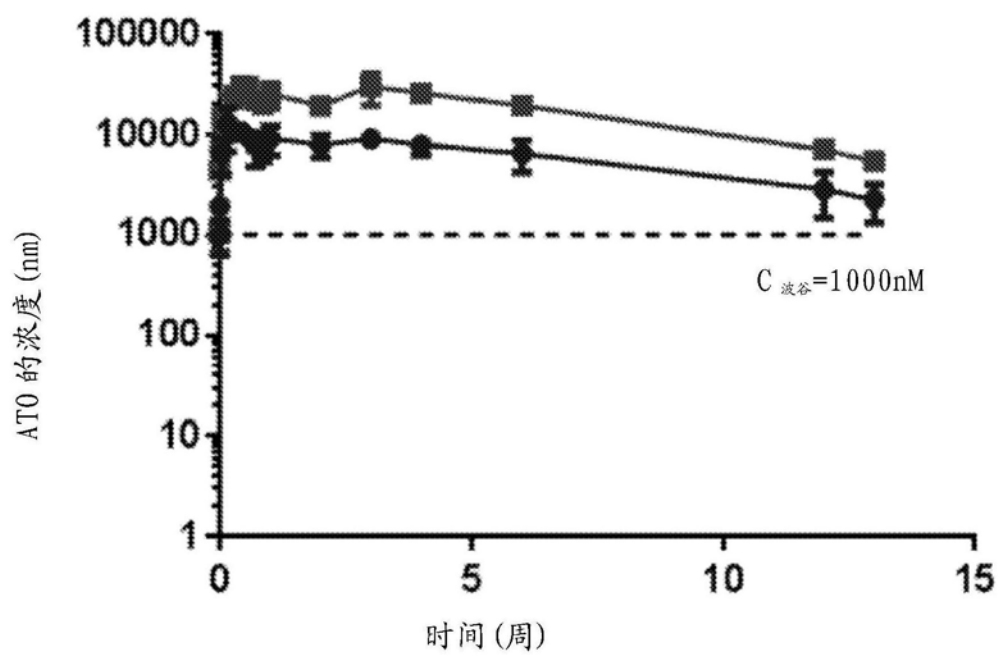


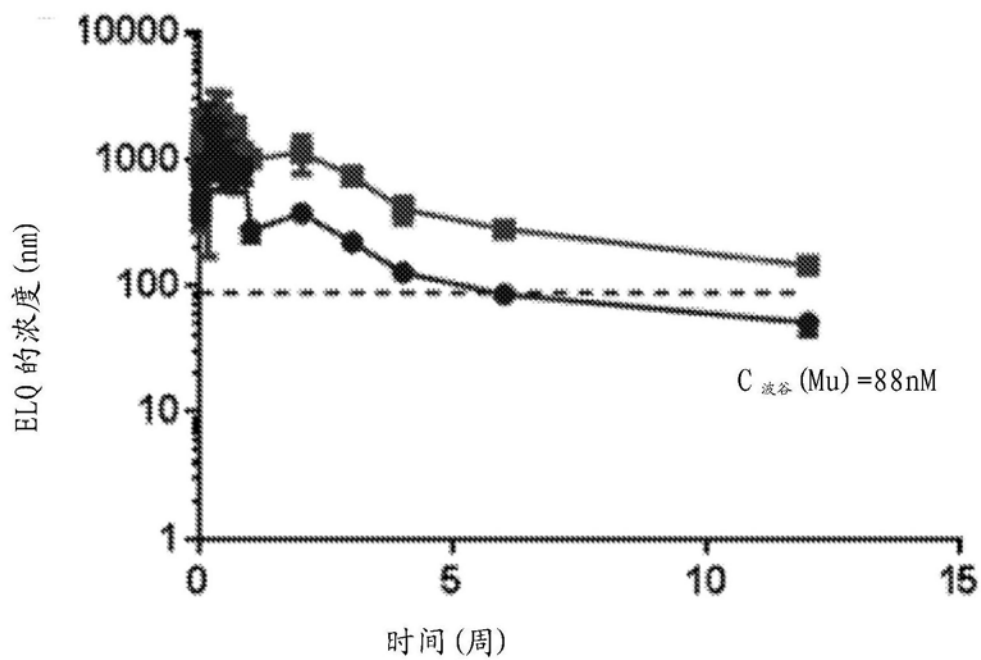
图37



上曲线(方形): 化合物 33 (60mg/kg)

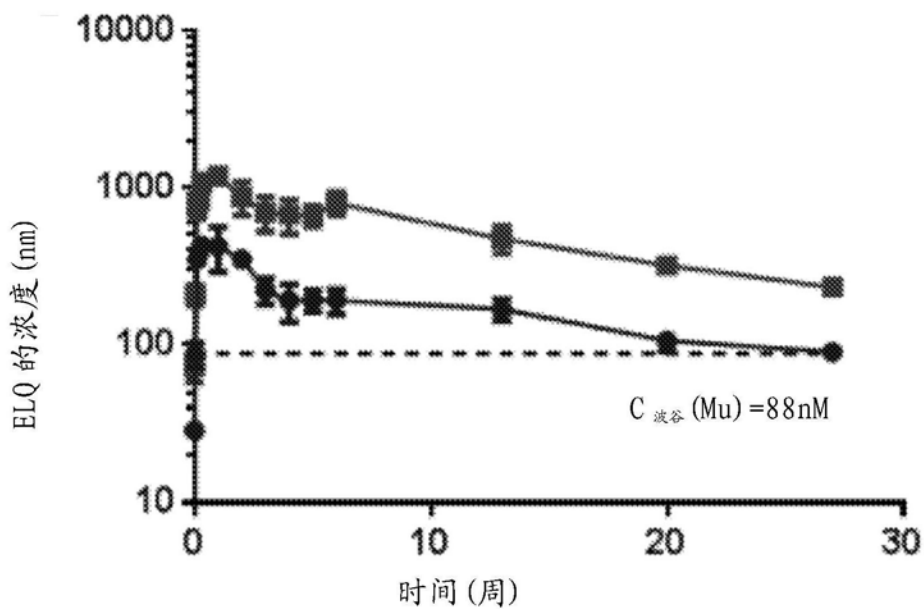
下曲线(圆形): 化合物 33 (20mg/kg)

图38



上曲线(方形): 化合物 35 (30mg/kg)
下曲线(圆形): 化合物 35 (10.5mg/kg)

图39



上曲线(方形): 化合物 2 (24mg/kg)
下曲线(圆形): 化合物 2 (8mg/kg)

图40

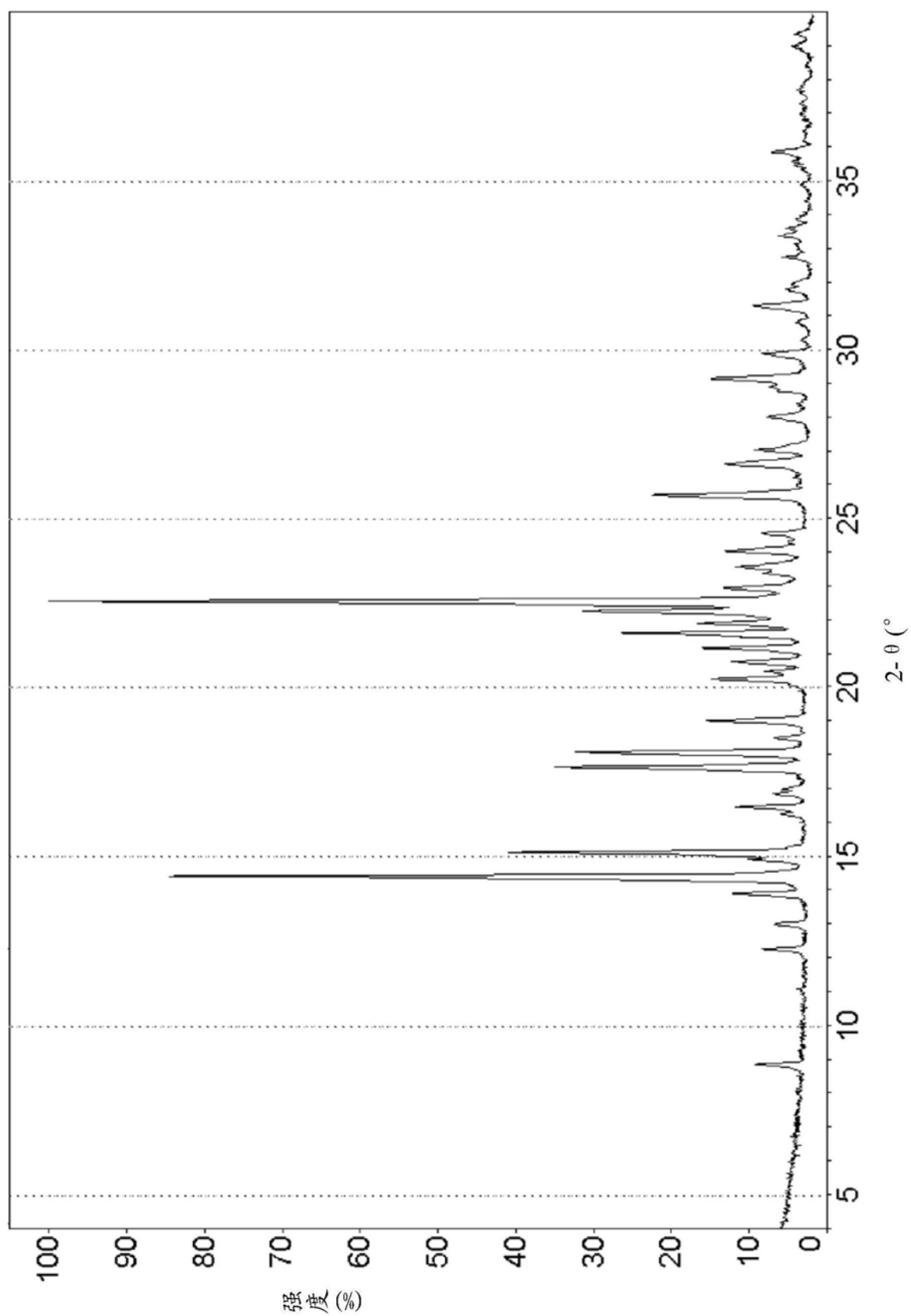


图41

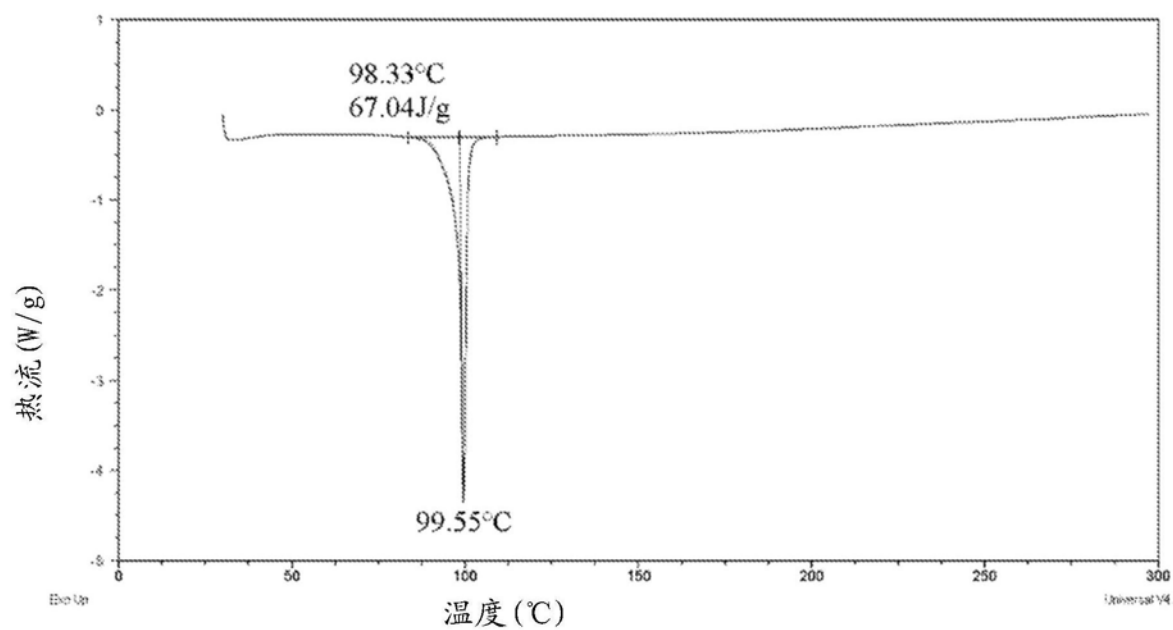


图42A

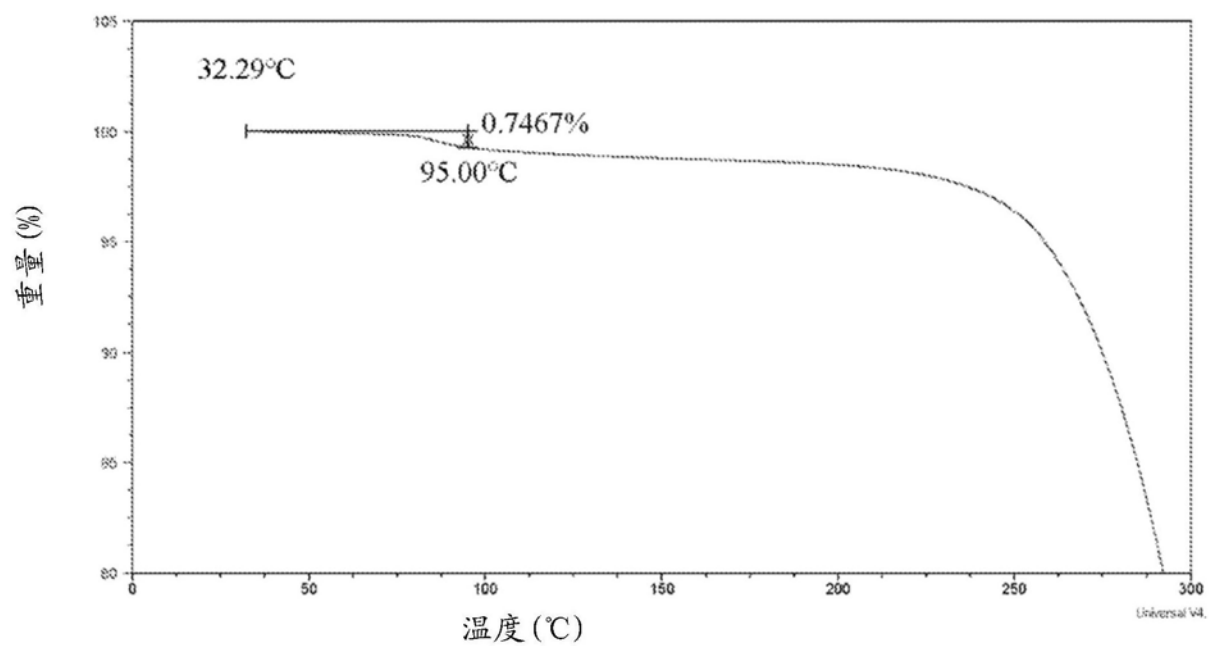


图42B