 <b>(19) 대한민국특허청(KR)</b> <b>(12) 공개특허공보(A)</b>	<b>(11) 공개번호</b> 10-2011-0063435 <b>(43) 공개일자</b> 2011년06월10일
<p>(51) Int. Cl.  <i>C07D 333/76</i> (2006.01) <i>C07D 307/91</i> (2006.01)  <i>A61K 31/381</i> (2006.01) <i>A61P 33/06</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2011-7004117</p> <p>(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년07월28일          심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2011년02월23일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2009/051909</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2010/014573          국제공개일자 2010년02월04일</p> <p>(30) 우선권주장          61/083,972 2008년07월28일 미국(US)          61/162,467 2009년03월23일 미국(US)</p>	<p>(71) 출원인          더 트러스티스 오브 더 유니버시티 오브 펜실바니아          미국 19104 펜실바니아주 필라델피아 슈트 200 케스트너스트리트 3160  <b>폴리메딕스, 인코포레이티드</b>          미국 펜실베니아주 19087. 래드너, 슈트 300, 엔. 래드너 체스터 로드 170</p> <p>(72) 발명자  <b>스코트, 리차드, 더블유</b>          미국, 펜실바니아 19087, 래드너, 엔. 래드너 체스틸 로드 170  <b>그린바움, 도란</b>          미국, 펜실바니아 19104-6018, 필라델피아, 에스. 유니버시티 예비뉴 433, 런치 304지          (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인  <b>최덕규</b></p>

전체 청구항 수 : 총 375 항

#### (54) 항말라리아 화합물

#### (57) 요약

본 발명은 3 환식의 화합물, 아릴아미드 화합물, 및 다른 화합물, 및 말라리아 치료를 위한 이를 포함하는 조성물, 및 그런 화합물을 동물에 투여하는 것을 포함하는 말라리아 치료방법을 제공한다.

(72) 발명자

**리우, 데후이**

미국, 펜실바니아 19096, 윈네우드, 도벌 로드 822

**팬, 씨아오둥**

미국, 펜실바니아 18034, 센터 벨레이, 트론 드라이브 3130

**쭈, 용지앙**

미국, 펜실바니아 19087, 웨인, 벨셀 로드 651

**탕, 하이즈홍**

미국, 뉴저지 08648, 로우렌스빌, 지-1, 프랜클린 코넬 로드 161

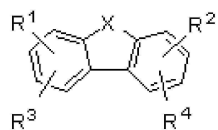
**카하일, 에함**

미국, 뉴저지 08889, 화이트하우스 스테이션, 인디안 퍼처스 13

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

하기 식 I의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염:



상기 식에서, 상기 X는  $C(R^7)C(R^8)$ ,  $C(=O)$ ,  $N(R^9)$ , O, S,  $S(=O)$ , 또는  $S(=O)_2$ 이며;

상기  $R^7$ ,  $R^8$ , 및  $R^9$ 는 독립적으로 H,  $C_1$ - $C_8$ 알킬,  $C_1$ - $C_8$ 알콕시, 할로, OH,  $CF_3$ , 또는 방향족 기이며;

상기  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 H,  $C_1$ - $C_8$ 알킬,  $C_1$ - $C_8$ 알콕시, 할로, OH, 할로 $C_1$ - $C_8$ 알킬, 또는 CN이며;

상기  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 탄소환( $R^5$ )( $R^6$ )이며;

상기 각  $R^5$  및 각  $R^6$ 은 독립적으로 H,  $C_1$ - $C_8$ 알킬,  $C_1$ - $C_8$ 알콕시, 할로, OH,  $CF_3$ , 방향족 기, 헤테로사이클, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ ,  $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_n-NH_2$ , 또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 상기 각 n은 독립적으로 1 내지 8 사이의 자연수임.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 X가  $N(R^9)$ , O, S, 또는  $S(=O)_2$ 인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 X가 NH, O, 또는 S인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

### 청구항 4

제1항에 있어서, 상기 X가 NH 또는 S인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기  $R^1$  및  $R^2$ 가 독립적으로 H,  $C_1$ - $C_3$ 알킬,  $C_1$ - $C_3$ 알콕시, 할로, OH, 할로 $C_1$ - $C_3$ 알킬, 또는 CN인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

### 청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기  $R^1$  및  $R^2$ 가 독립적으로 H,  $C_1$ - $C_3$ 알킬,  $C_1$ - $C_3$ 알콕시, 할로, 또는 OH인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

### 청구항 7

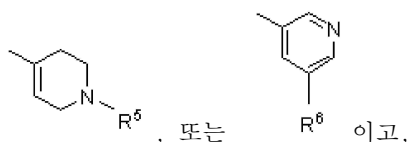
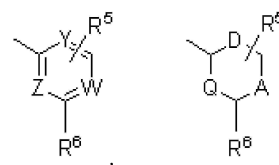
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기  $R^1$  및  $R^2$ 가 독립적으로 H,  $C_1$ - $C_3$ 알킬, 또는 할로인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

### 청구항 8

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기  $R^1$  및  $R^2$ 가 H인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

### 청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기  $R^3$  및  $R^4$ 가 독립적으로



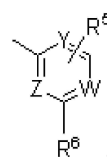
여기에서 상기 각 W, Y, 및 Z가 독립적으로 C 또는 N이고;

상기 각 A, D, 및 Q가 독립적으로  $C(R^{10})C(R^{11})$ ,  $C(=O)$ ,  $N(R^{12})$ , O, 또는 S이고; 그리고

상기 각  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ , 및  $R^{12}$ 가 독립적으로 H,  $C_1$ - $C_8$ 알킬,  $C_1$ - $C_8$ 알콕시, 할로, OH,  $CF_3$ , 또는 방향족 기인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

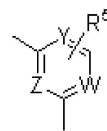
### 청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기  $R^3$  및  $R^4$ 가 독립적으로 Y, 및 Z가 독립적으로 C 또는 N인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.



### 청구항 11

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기  $R^3$  및  $R^4$ 가 독립적으로 Y, 및 Z가 C이며; 또는 상기 각 Y 및 Z가 C이고 상기 각 W가 N인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.



### 청구항 12



제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 각  $R^5$ 가 독립적으로 H,  $C_1-C_8$ 알킬,  $C_1-C_8$ 알콕시, 할로, OH,  $CF_3$ , 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ ,  $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_n-NH_2$ , 또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 상기 각 n이 독립적으로 1 내지 8 사이의 자연수이고, 그리고

상기 각  $R^6$ 이 독립적으로 헤테로사이클 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ ,  $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_n-NH_2$ , 또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 상기 각 n이 독립적으로 1 내지 8 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

### 청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 각  $R^5$ 가 독립적으로 H,  $C_1-C_3$ 알킬,  $C_1-C_3$ 알콕시, 할로, OH, 또는  $CF_3$ 이고; 그리고

상기 각  $R^6$ 이 독립적으로 헤테로사이클 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 상기 각 n이 독립적으로 1 내지 8 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

### 청구항 14

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 각  $R^5$ 가 독립적으로 H,  $C_1-C_3$ 알킬, 할로, 또는 OH이고; 그리고

상기 각  $R^6$ 이 독립적으로 헤테로사이클 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 상기 각 n이 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

### 청구항 15

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 각  $R^5$ 가 독립적으로 H,  $C_1-C_3$ 알킬, 할로, 또는 OH이고; 그리고

상기 각  $R^6$ 이 독립적으로 6-원자 헤테로사이클 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 상기 각 n이 독립적으로 1 내지 3 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

### 청구항 16

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 각  $R^5$ 가 독립적으로 H 또는 할로이고; 그리고

상기 각  $R^6$ 이 피페라지닐 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 상기 각 n이 독립적으로 1 내지 3 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

### 청구항 17

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 각  $R^5$ 가 피페라지닐이고; 그리고

상기 각  $R^6$ 이 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알콕시, 할로, OH, 또는 CF<sub>3</sub>인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

### 청구항 18

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 각  $R^5$ 가 피페라지닐이고; 그리고

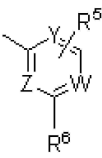
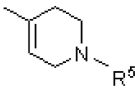
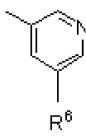
상기 각  $R^6$ 이 H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, 할로, OH, 또는 CF<sub>3</sub>인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

### 청구항 19

제1항에 있어서,

상기 X가 NH, O, S, 또는 S(=O)<sub>2</sub>이며;

상기  $R^1$  및  $R^2$ 가 H이며;

상기  $R^3$  및  $R^4$ 가 독립적으로 , , 또는  이고,

여기에서 상기 각 W, Y, 및 Z가 독립적으로 C 또는 N이며; 그리고

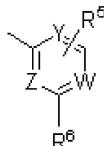
상기 각  $R^5$  및 각  $R^6$ 이 독립적으로 H, 헤테로사이클, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 상기 각 n이 독립적으로 1 내지 3 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

### 청구항 20

제1항에 있어서,

상기 X가 NH, O, 또는 S이며;

상기  $R^1$  및  $R^2$ 가 H이며;

상기  $R^3$  및  $R^4$ 가  이고, 여기에서 상기 각 Z 및 Y가 C이고, 그리고 상기 각 W가 N이며; 또는 상기 각 W, Y, 및 Z가 C이며; 그리고

상기 각  $R^5$ 가 독립적으로 H 또는 할로이고, 그리고 상기 각  $R^6$ 이 피페라지닐 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염 형태이고, 여기에서 상기 각 n이 독립적으로 1 내지 3 사이의 자연수이며; 또는 상기 각  $R^5$ 가 피페라지닐이고,

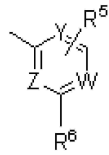
그리고 상기 각  $R^6$ 이 독립적으로 H,  $C_1-C_3$ 알킬,  $C_1-C_3$ 알콕시, 할로, OH, 또는  $CF_3$ 인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

### 청구항 21

제1항에 있어서,

상기 X가 NH, O, 또는 S이며;

상기  $R^1$  및  $R^2$ 가 H이며;

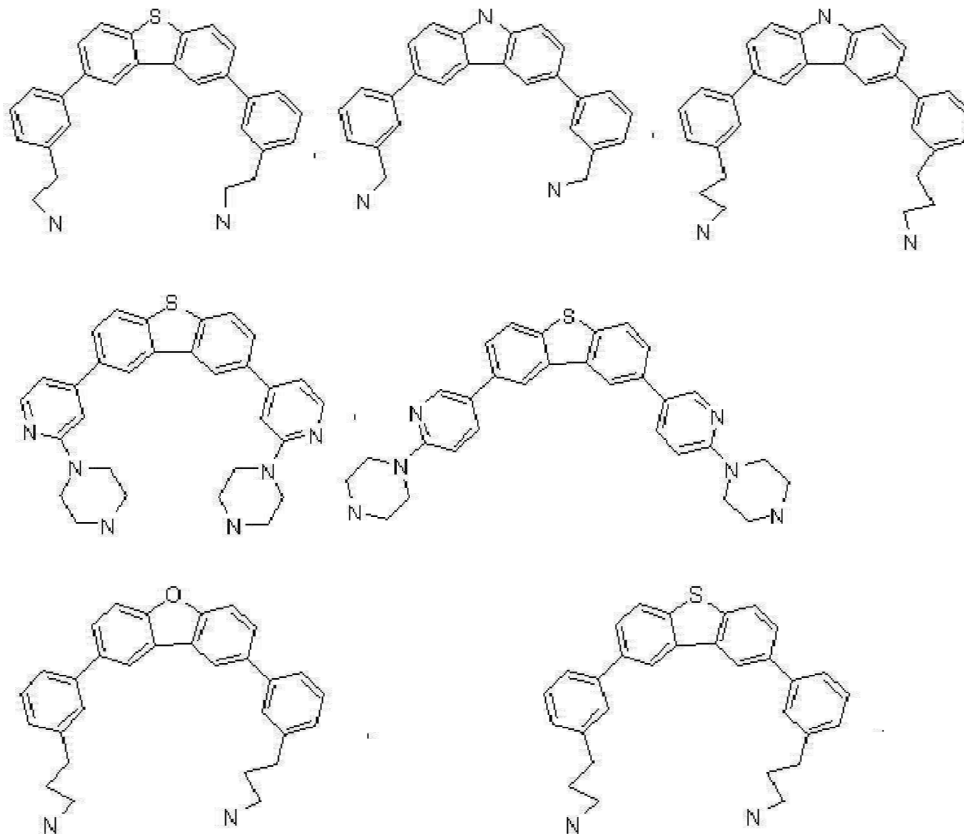


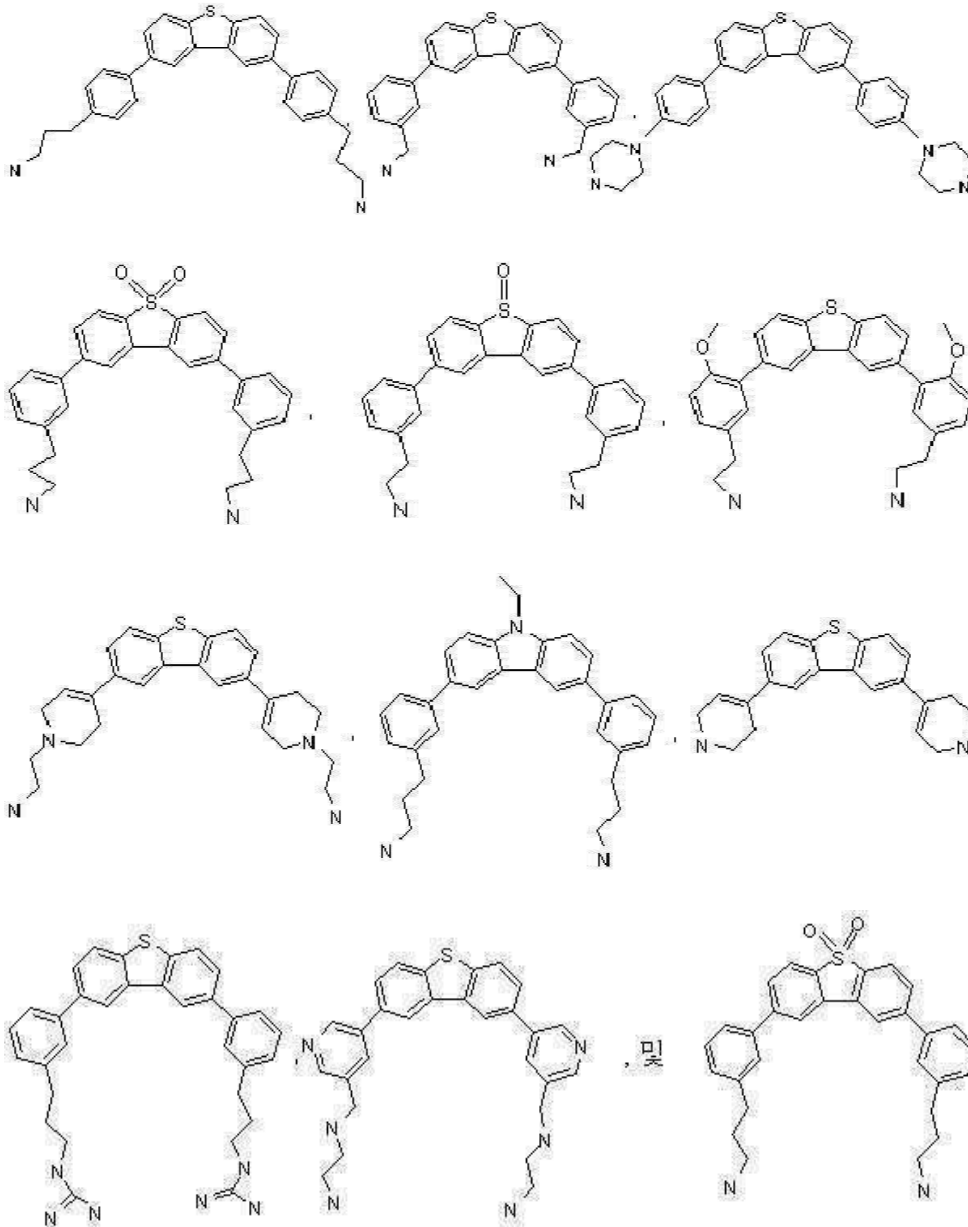
상기  $R^3$  및  $R^4$ 가  $R^6$  이고, 여기에서 상기 각 Z 및 Y가 C이고, 그리고 상기 각 W는 N이며; 또는 상기 각 W, Y, 및 Z가 C이며; 그리고

상기 각  $R^5$ 가 H이고, 그리고 상기 각  $R^6$ 이 피페라지닐 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 상기 각 n은 독립적으로 1 내지 3 사이의 자연수이며; 또는 상기 각  $R^5$ 가 피페라지닐이고, 그리고 상기 각  $R^6$ 은 H인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

### 청구항 22

하기 식으로부터 선택되는 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염:



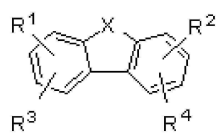


#### 청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항의 화합물 또는 염; 및 약학적으로 수용가능한 운반체를 포함하는 조성물.

#### 청구항 24

하기 식 I의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염의 치료적으로 효과적인 함량을 동물 내에 투여하는 것을 포함하는 동물의 말라리아 치료방법:



상기 식에서, 상기 X는 C(R<sup>7</sup>)C(R<sup>8</sup>), C(=O), N(R<sup>9</sup>), O, S, S(=O), 또는 S(=O)<sub>2</sub>이며;

상기  $R^7$ ,  $R^8$ , 및  $R^9$ 는 독립적으로 H,  $C_1$ - $C_8$ 알킬,  $C_1$ - $C_8$ 알콕시, 할로, OH,  $CF_3$ , 또는 방향족 기이며;

상기  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 H,  $C_1$ - $C_8$ 알킬,  $C_1$ - $C_8$ 알콕시, 할로, OH, 할로 $C_1$ - $C_8$ 알킬, 또는 CN이며;

상기  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 탄소환( $R^5$ )( $R^6$ )이며;

상기 각  $R^5$  및 각  $R^6$ 은 독립적으로 H,  $C_1$ - $C_8$ 알킬,  $C_1$ - $C_8$ 알콕시, 할로, OH,  $CF_3$ , 방향족 기, 헤테로사이클, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ ,  $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_n-NH_2$ , 또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 상기 각 n은 독립적으로 1 내지 8 사이의 자연수임.

#### 청구항 25

제24항에 있어서, 상기 X가  $N(R^9)$ , O, S, 또는  $S(=O)_2$ 인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 26

제24항에 있어서, 상기 X가 NH, O, 또는 S인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 27

제24항에 있어서, 상기 X가 NH 또는 S인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 28

제24항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기  $R^1$  및  $R^2$ 가 독립적으로 H,  $C_1$ - $C_3$ 알킬,  $C_1$ - $C_3$ 알콕시, 할로, OH, 할로 $C_1$ - $C_3$ 알킬, 또는 CN인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 29

제24항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기  $R^1$  및  $R^2$ 가 독립적으로 H,  $C_1$ - $C_3$ 알킬,  $C_1$ - $C_3$ 알콕시, 할로, 또는 OH인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 30

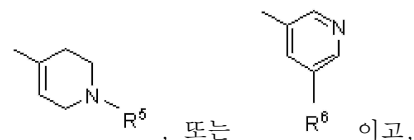
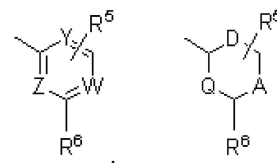
제24항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기  $R^1$  및  $R^2$ 가 독립적으로 H,  $C_1$ - $C_3$ 알킬, 또는 할로인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 31

제24항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기  $R^1$  및  $R^2$ 가 H인 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 32

제24항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기  $R^3$  및  $R^4$ 가 독립적으로



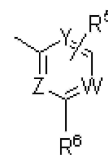
여기에서 상기 각 W, Y, 및 Z가 독립적으로 C 또는 N이고;

상기 각 A, D, 및 Q가 독립적으로  $C(R^{10})C(R^{11})$ ,  $C(=O)$ ,  $N(R^{12})$ , O, 또는 S이고; 그리고

상기 각  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ , 및  $R^{12}$ 가 독립적으로 H,  $C_1-C_8$ 알킬,  $C_1-C_8$ 알콕시, 할로, OH,  $CF_3$ , 또는 방향족 기인 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 33

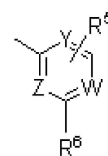
제24항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기  $R^3$  및  $R^4$ 가 독립적으로



Y, 및 Z가 독립적으로 C 또는 N인 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 34

제24항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기  $R^3$  및  $R^4$ 가 독립적으로



Y, 및 Z가 C이며; 또는 상기 각 Y 및 Z가 C이고 상기 각 W가 N인 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 35

제24항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 각  $R^5$ 가 독립적으로 H,  $C_1-C_8$ 알킬,  $C_1-C_8$ 알콕시, 할로, OH,  $CF_3$ , 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ ,  $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_n-NH_2$ , 또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 상기 각 n이 독립적으로 1 내지 8 사이의 자연수이고; 그리고

상기 각  $R^6$ 이 독립적으로 헤테로사이클 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ ,  $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_n-NH_2$ , 또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 상기 각 n이 독립적으로 1 내지 8 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 36

제24항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 각  $R^5$ 가 독립적으로 H,  $C_1-C_3$ 알킬,  $C_1-C_3$ 알콕시, 할로, OH, 또는  $CF_3$ 이고; 그리고

상기 각  $R^6$ 이 독립적으로 헤테로사이클 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 상기 각 n이 독립적으로 1 내지 8 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 37

제24항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 각  $R^5$ 가 독립적으로 H,  $C_1-C_3$ 알킬, 할로, 또는 OH이고; 그리고

상기 각  $R^6$ 이 독립적으로 헤테로사이클 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 상기 각 n이 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 38

제24항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 각  $R^5$ 가 독립적으로 H,  $C_1-C_3$ 알킬, 할로, 또는 OH이고; 그리고

상기 각  $R^6$ 이 독립적으로 6-원자 헤테로사이클 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 상기 각 n이 독립적으로 1 내지 3 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 39

제24항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 각  $R^5$ 가 독립적으로 H 또는 할로이고; 그리고

상기 각  $R^6$ 이 피페라지닐 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 상기 각 n이 독립적으로 1 내지 3 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 40

제24항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 각  $R^5$ 가 피페라지닐이고; 그리고

상기 각  $R^6$ 이 독립적으로 H,  $C_1-C_3$ 알킬,  $C_1-C_3$ 알콕시, 할로, OH, 또는  $CF_3$ 인 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 41

제24항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 각  $R^5$ 가 피페라지닐이고; 그리고


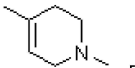
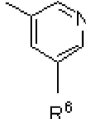
상기 각  $R^6$ 이 H,  $C_1$ - $C_3$ 알킬, 할로, OH, 또는  $CF_3$ 인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 42

제24항에 있어서,

상기 X가 NH, O, S, 또는  $S(=O)_2$ 이며;

상기  $R^1$  및  $R^2$ 가 H이며;

상기  $R^3$  및  $R^4$ 가 독립적으로 , , 또는  이고,

여기에서 상기 각 W, Y, 및 Z가 독립적으로 C 또는 N이며; 그리고

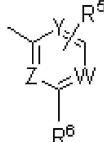
상기 각  $R^5$  및 각  $R^6$ 이 독립적으로 H, 헤테로사이클, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 상기 각 n이 독립적으로 1 내지 3 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 43

제24항에 있어서,

상기 X가 NH, O, 또는 S이며;

상기  $R^1$  및  $R^2$ 가 H이며;

상기  $R^3$  및  $R^4$ 가  이고, 여기에서 상기 각 Z 및 Y가 C이고, 그리고 상기 각 W가 N이며; 또는 상기 각 W, Y, 및 Z가 C이며; 그리고

상기 각  $R^5$ 가 독립적으로 H 또는 할로이고, 그리고 상기 각  $R^6$ 이 피페라지닐 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염 형태이고, 여기에서 상기 각 n이 독립적으로 1 내지 3 사이의 자연수이며; 또는 상기 각  $R^5$ 가 피페라지닐이고, 그리고 상기 각  $R^6$ 이 독립적으로 H,  $C_1$ - $C_3$ 알킬,  $C_1$ - $C_3$ 알콕시, 할로, OH, 또는  $CF_3$ 인 것을 특징으로 하는 방법.

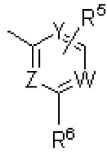
#### 청구항 44

제24항에 있어서,

상기 X가 NH, O, 또는 S이며;

상기  $R^1$  및  $R^2$ 가 H이며;



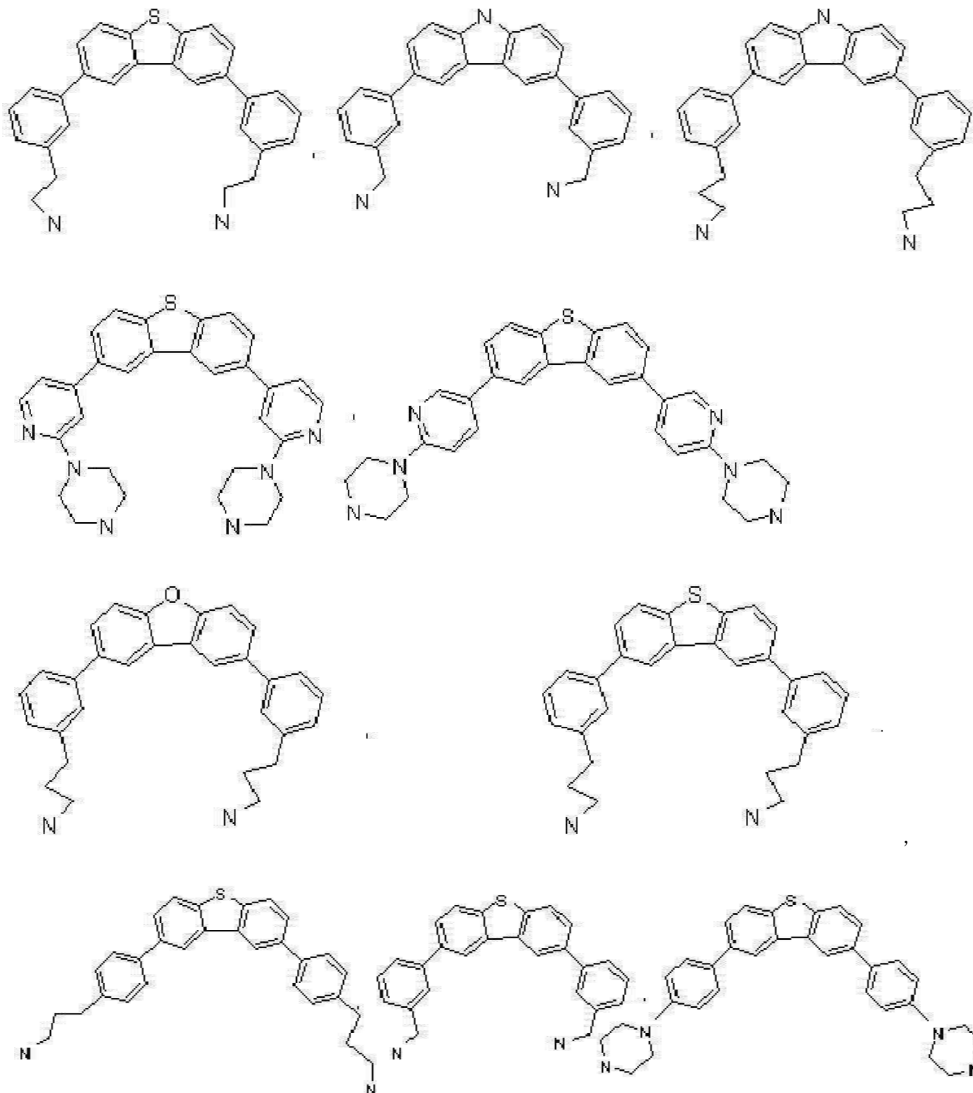


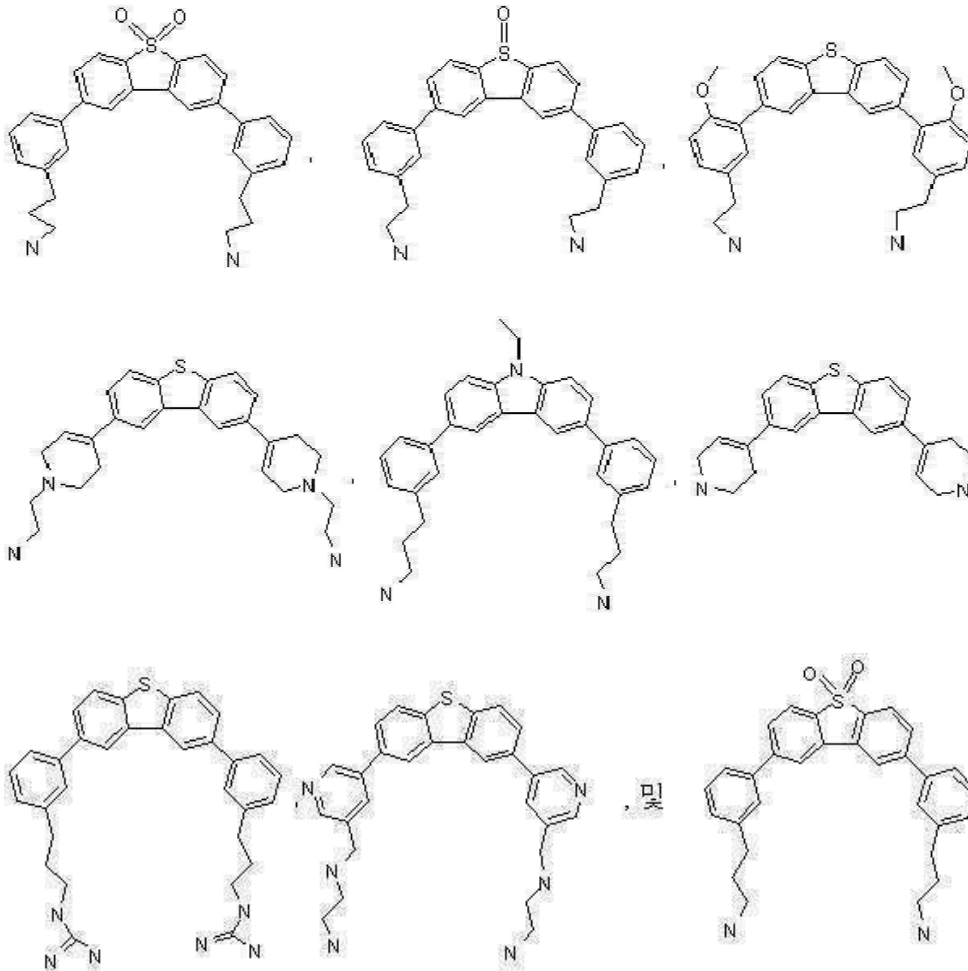
상기  $R^3$  및  $R^4$ 가  $R^5$  이고, 여기에서 상기 각 Z 및 Y가 C이고, 그리고 상기 각 W는 N이며; 또는 상기 각 W, Y, 및 Z가 C이며; 그리고

상기 각  $R^5$ 가 H이고, 그리고 상기 각  $R^6$ 이 피페라지닐 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 상기 각 n은 독립적으로 1 내지 3 사이의 자연수이며; 또는 상기 각  $R^5$ 가 피페라지닐이고, 그리고 상기 각  $R^6$ 이 H인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 45

제24항에 있어서, 상기 화합물이 하기 식으로부터 선택되거나; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염인 것을 특징으로 하는 방법:



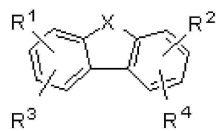


#### 청구항 46

제24항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 말라리아가 클로로퀸 민감성 또는 클로로퀸 저항성인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 47

말라리아 병원충 종과 하기 식 I의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염의 효과적인 함량을 접촉시키는 것을 포함하는 말라리아 병원충 중 성장의 약화 또는 억제방법:



상기 식에서, 상기 X는 C(R<sup>7</sup>)C(R<sup>8</sup>), C(=O), N(R<sup>9</sup>), O, S, S(=O), 또는 S(=O)<sub>2</sub>이며;

상기 R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, 및 R<sup>9</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알콕시, 할로, OH, CF<sub>3</sub>, 또는 방향족 기이며;

상기 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알콕시, 할로, OH, 할로C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬, 또는 CN이며;

상기 R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 독립적으로 탄소환(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)이며;

상기 각  $R^5$  및 각  $R^6$ 은 독립적으로 H,  $C_1-C_8$ 알킬,  $C_1-C_8$ 알콕시, 할로, OH,  $CF_3$ , 방향족 기, 헤테로사이클, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ ,  $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_n-NH_2$ , 또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 상기 각 n은 독립적으로 1 내지 8 사이의 자연수임.

#### 청구항 48

제47항에 있어서, 상기 X가  $N(R^9)$ , O, S, 또는  $S(=O)_2$ 인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 49

제47항에 있어서, 상기 X가 NH, O, 또는 S인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 50

제47항에 있어서, 상기 X가 NH 또는 S인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 51

제47항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기  $R^1$  및  $R^2$ 가 독립적으로 H,  $C_1-C_3$ 알킬,  $C_1-C_3$ 알콕시, 할로, OH, 할로 $C_1-C_3$ 알킬, 또는 CN인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 52

제47항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기  $R^1$  및  $R^2$ 가 독립적으로 H,  $C_1-C_3$ 알킬,  $C_1-C_3$ 알콕시, 할로, 또는 OH인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 53

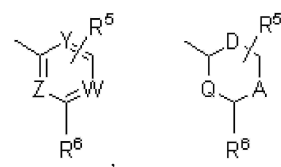
제47항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기  $R^1$  및  $R^2$ 가 독립적으로 H,  $C_1-C_3$ 알킬, 또는 할로인 것을 특징으로 하는 방법.

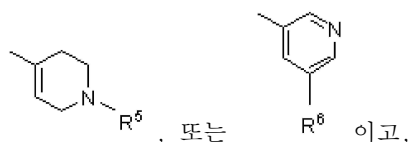
#### 청구항 54

제47항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기  $R^1$  및  $R^2$ 가 H인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 55

제47항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기  $R^3$  및  $R^4$ 가 독립적으로



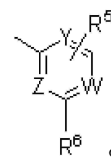


여기에서 상기 각 W, Y, 및 Z가 독립적으로 C 또는 N이고;

상기 각 A, D, 및 Q가 독립적으로  $C(R^{10})C(R^{11})$ ,  $C(=O)$ ,  $N(R^{12})$ , O, 또는 S이고; 그리고

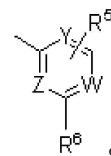
상기 각  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ , 및  $R^{12}$ 가 독립적으로 H,  $C_1$ - $C_8$ 알킬,  $C_1$ - $C_8$ 알콕시, 할로, OH,  $CF_3$ , 또는 방향족 기인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 56



제47항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기  $R^3$  및  $R^4$ 가 독립적으로  $R^6$  이고, 여기에서 상기 각 W, Y, 및 Z가 독립적으로 C 또는 N인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 57



제47항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기  $R^3$  및  $R^4$ 가 독립적으로  $R^6$  이고, 여기에서 상기 각 W, Y, 및 Z가 C이며; 또는 상기 각 Y 및 Z가 C이고 상기 각 W가 N인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 58

제47항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 각  $R^5$ 가 독립적으로 H,  $C_1$ - $C_8$ 알킬,  $C_1$ - $C_8$ 알콕시, 할로, OH,  $CF_3$ , 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ ,  $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_n-NH_2$ , 또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 상기 각 n이 독립적으로 1 내지 8 사이의 자연수이고; 그리고

상기 각  $R^6$ 이 독립적으로 헤테로사이클 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ ,  $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_n-NH_2$ , 또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 상기 각 n이 독립적으로 1 내지 8 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 59

제47항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 각  $R^5$ 가 독립적으로 H,  $C_1$ - $C_3$ 알킬,  $C_1$ - $C_3$ 알콕시, 할로, OH, 또는  $CF_3$ 이고; 그리고

상기 각  $R^6$ 이 독립적으로 헤테로사이클 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 상기 각 n이 독립

적으로 1 내지 8 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 60

제47항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 각  $R^5$ 가 독립적으로 H,  $C_1-C_3$ 알킬, 할로, 또는 OH이고; 그리고

상기 각  $R^6$ 이 독립적으로 헤테로사이클 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 상기 각 n이 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 61

제47항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 각  $R^5$ 가 독립적으로 H,  $C_1-C_3$ 알킬, 할로, 또는 OH이고; 그리고

상기 각  $R^6$ 이 독립적으로 6-원자 헤테로사이클 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 상기 각 n이 독립적으로 1 내지 3 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 62

제47항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 각  $R^5$ 가 독립적으로 H 또는 할로이고; 그리고

상기 각  $R^6$ 이 피페라지닐 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 상기 각 n이 독립적으로 1 내지 3 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 63

제47항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 각  $R^5$ 가 피페라지닐이고; 그리고

상기 각  $R^6$ 이 독립적으로 H,  $C_1-C_3$ 알킬,  $C_1-C_3$ 알콕시, 할로, OH, 또는  $CF_3$ 인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 64

제47항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 각  $R^5$ 가 피페라지닐이고; 그리고

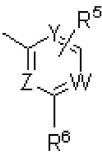
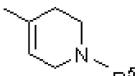
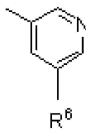
상기 각  $R^6$ 이 H,  $C_1-C_3$ 알킬, 할로, OH, 또는  $CF_3$ 인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 65

제47항에 있어서,

상기 X가 NH, O, S, 또는 S(=O)<sub>2</sub>이며;

상기 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>가 H이며;

상기 R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>가 독립적으로  ,  , 또는  이고,

여기에서 상기 각 W, Y, 및 Z가 독립적으로 C 또는 N이며; 그리고

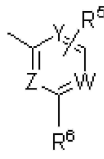
상기 각 R<sup>5</sup> 및 각 R<sup>6</sup>이 독립적으로 H, 헤테로사이클, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 상기 각 n이 독립적으로 1 내지 3 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 66

제47항에 있어서,

상기 X가 NH, O, 또는 S이며;

상기 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>가 H이며;

상기 R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>가  이고, 여기에서 상기 각 Z 및 Y가 C이고, 그리고 상기 각 W가 N이며; 또는 상기 각 W, Y, 및 Z가 C이며; 그리고

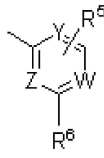
상기 각 R<sup>5</sup>가 독립적으로 H 또는 할로이고, 그리고 상기 각 R<sup>6</sup>이 피페라지닐 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염 형태이고, 여기에서 상기 각 n이 독립적으로 1 내지 3 사이의 자연수이며; 또는 상기 각 R<sup>5</sup>가 피페라지닐이고, 그리고 상기 각 R<sup>6</sup>이 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알콕시, 할로, OH, 또는 CF<sub>3</sub>인 것을 특징으로 방법.

#### 청구항 67

제47항에 있어서,

상기 X가 NH, O, 또는 S이며;

상기 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>가 H이며;

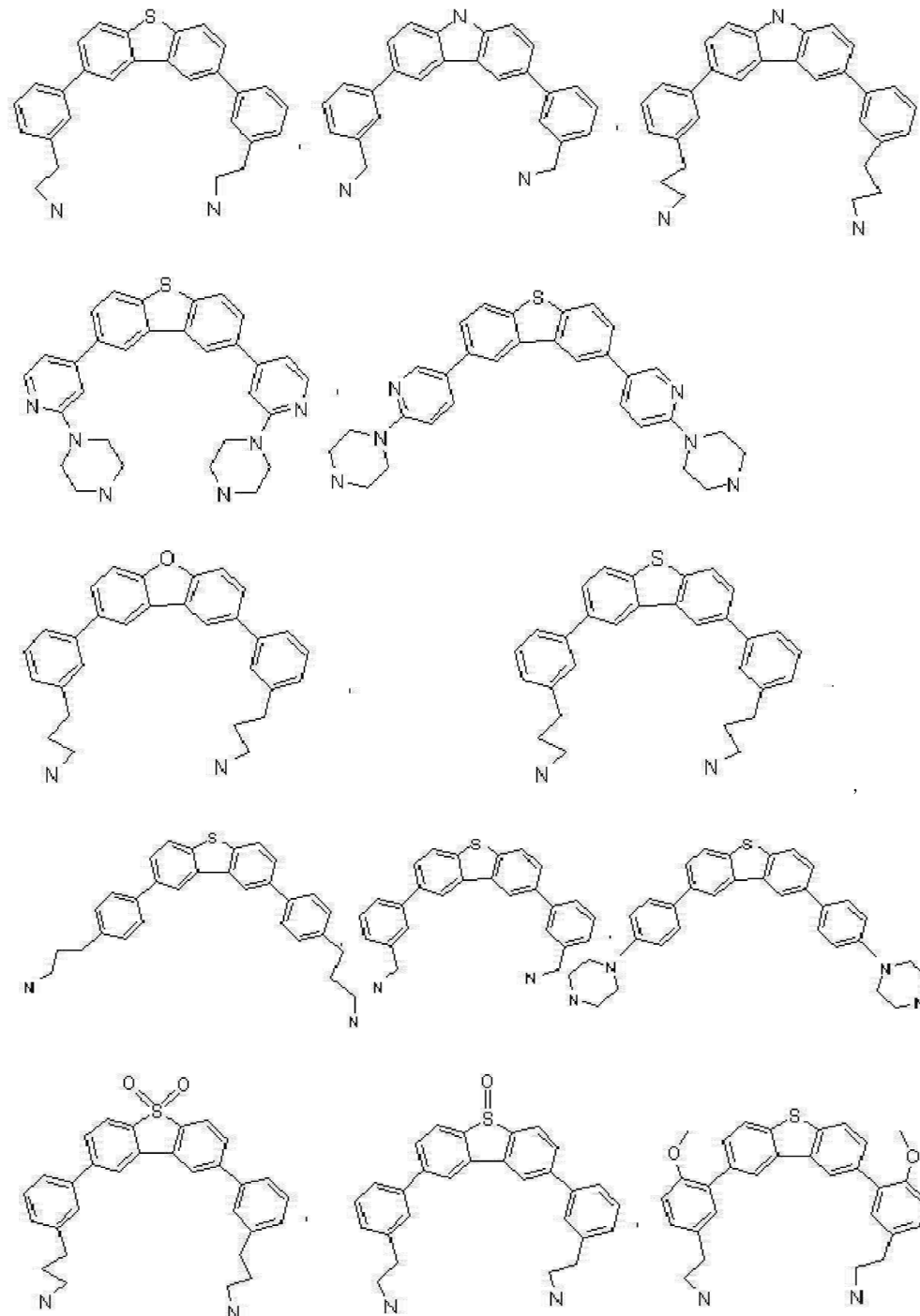
상기 R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>가  이고, 여기에서 상기 각 Z 및 Y가 C이고, 그리고 상기 각 W는 N이며; 또는 상기 각 W, Y, 및 Z가 C이며; 그리고

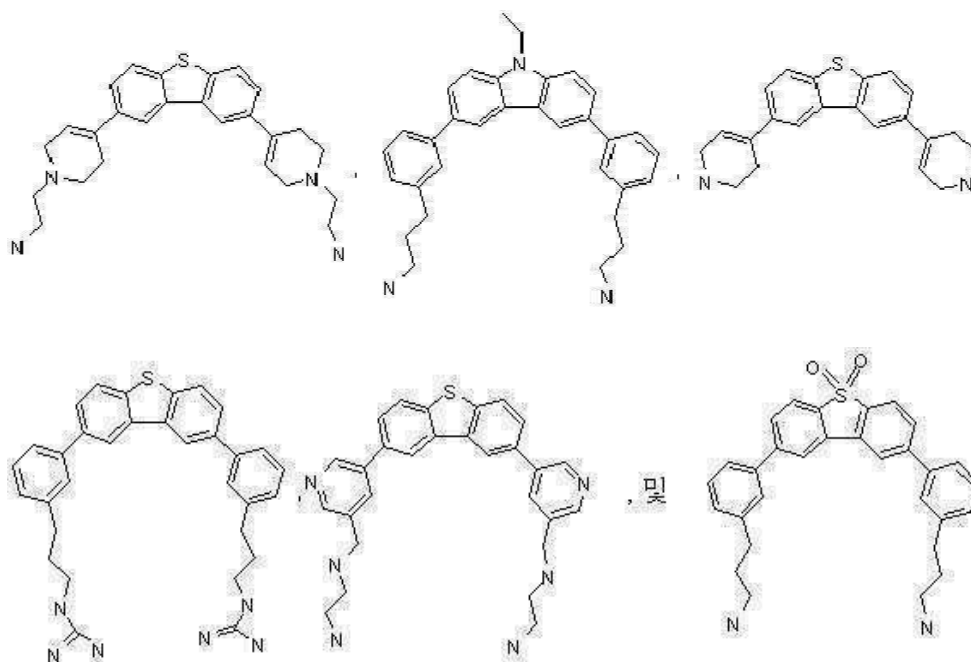
상기 각 R<sup>5</sup>가 H이고, 그리고 상기 각 R<sup>6</sup>이 피페라지닐 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 상기 각 n은 독립적으로 1 내지 3 사이의 자연수이며; 또는 상기 각 R<sup>5</sup>가 피페라지닐이고, 그리고 상기 각 R<sup>6</sup>이 H

인 것을 특징으로 하는 방법.

# 청구항 68

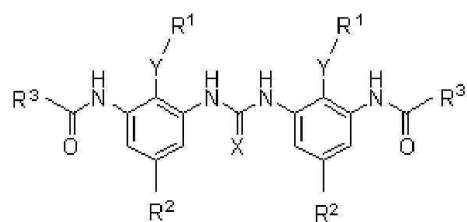
제47항에 있어서, 상기 화합물이 하기 식으로부터 선택되거나; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염인 것을 특징으로 하는 방법:





#### 청구항 69

하기 식 II의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염:



상기 식에서, 상기 X는 O 또는 S이며;

각 Y는 독립적으로 O, S, 또는 N이며;

각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 H, 5- 또는 6-원자 헤테로사이클, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 또는 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 Y와 함께 5- 또는 6-원자 헤테로사이클이며;

각 R<sup>2</sup>는 독립적으로 H, CF<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 할로, 또는 OH이며; 그리고

각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수임.

#### 청구항 70

제69항에 있어서, X는 O인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 71



제69항 또는 제70항에 있어서, 각 Y는 0 또는 S인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 72

제69항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^1$ 은 독립적으로 5-원자 헤테로사이클, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 73

제69항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^1$ 은 독립적으로 3-피롤릴 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 또는 2인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 74

제69항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^2$ 은 독립적으로  $CF_3$ ,  $C(CH_3)_3$ , 또는 할로인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 75

제69항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 76

제69항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 4인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 77

제69항에 있어서,

X는 0 또는 S이며;

각 Y는 독립적으로 0 또는 S이며;

각  $R^1$ 은 독립적으로 5-원자 헤테로사이클, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며;

각  $R^2$ 은 독립적으로  $CF_3$  또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고

각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

### 청구항 78

제69항에 있어서,

X는 O 또는 S이며;

각 Y는 O 또는 S이며;

각 R<sup>1</sup>은 5-원자 헤테로사이클, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 1 내지 4 사이의 자연수이며;

각 R<sup>2</sup>는 CF<sub>3</sub> 또는 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>이며; 그리고

각 R<sup>3</sup>은 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

### 청구항 79

제69항에 있어서,

X는 O 또는 S이며;

각 Y는 O 또는 S이며;

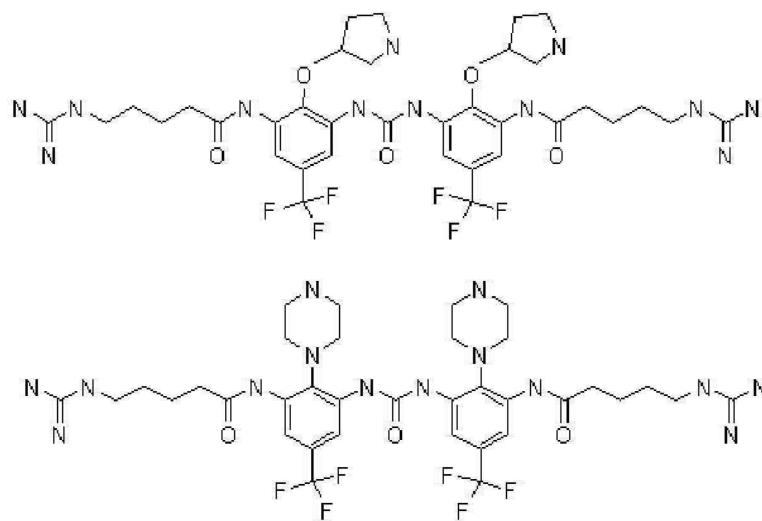
각 R<sup>1</sup>은 3-피롤릴, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 2이며;

각 R<sup>2</sup>는 CF<sub>3</sub> 또는 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>이며; 그리고

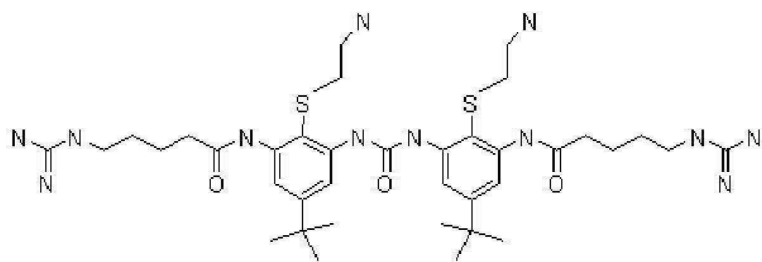
각 R<sup>3</sup>은 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 4인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

### 청구항 80

하기 식으로부터 선택되는 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염:



및

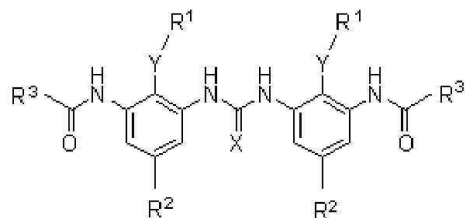


#### 청구항 81

제69항 내지 제80항 중 어느 한 항의 화합물 또는 염; 및 약학적으로 수용가능한 운반체를 포함하는 조성물.

#### 청구항 82

하기 식 II의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염의 치료적으로 효과적인 함량을 동물 내에 투여하는 것을 포함하는 동물의 말라리아 치료방법:



상기 식에서, 상기 X는 O 또는 S이며;

각 Y는 독립적으로 O, S, 또는 N이며;

각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 H, 5- 또는 6-원자 헤테로사이클, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 또는 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 Y와 함께 5- 또는 6-원자 헤테로사이클이며;

각 R<sup>2</sup>는 독립적으로 H, CF<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 할로, 또는 OH이며; 그리고

각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수임.

#### 청구항 83

제82항에 있어서, X는 O인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 84

제82항 또는 제83항에 있어서, 각 Y는 O 또는 S인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 85

제82항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 5-원자 헤테로사이클, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무

염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 86

제82항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^1$ 은 독립적으로 3-피롤릴 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염 형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 또는 2인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 87

제82항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^2$ 은 독립적으로  $CF_3$ ,  $C(CH_3)_3$ , 또는 할로인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 88

제82항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 89

제82항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 4인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 90

제82항에 있어서,

$X$ 는 0 또는 S이며;

각  $Y$ 는 독립적으로 0 또는 S이며;

각  $R^1$ 은 독립적으로 5-원자 헤테로사이클, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며;

각  $R^2$ 은 독립적으로  $CF_3$  또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고

각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 91

제82항에 있어서,

$X$ 는 0 또는 S이며;

각  $Y$ 는 0 또는 S이며;

각  $R^1$ 은 5-원자 헤테로사이클, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 1 내지 4 사이의

자연수이며;

각  $R^2$ 는  $CF_3$  또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고

각  $R^3$ 은  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

## 청구항 92

제82항에 있어서,

X는 O 또는 S이며;

각 Y는 O 또는 S이며;

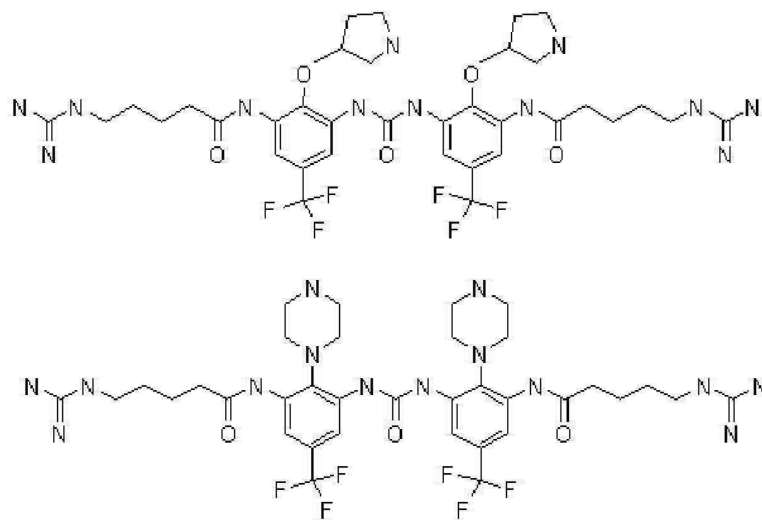
각  $R^1$ 은 3-피롤릴, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 2이며;

각  $R^2$ 는  $CF_3$  또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고

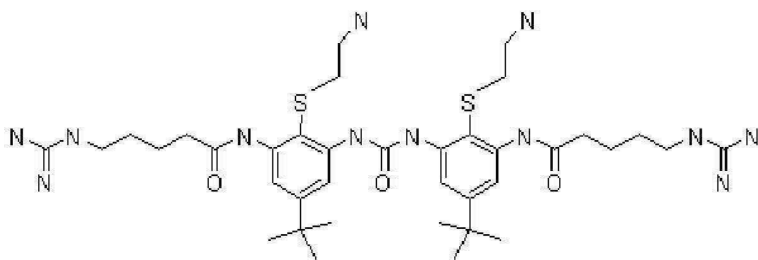
각  $R^3$ 은  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 4인 것을 특징으로 하는 방법.

## 청구항 93

제82항에 있어서, 상기 화합물이 하기 식으로부터 선택되거나; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염인 것을 특징으로 하는 방법:



및

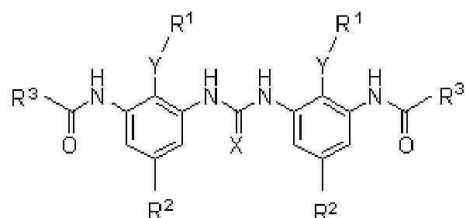


#### 청구항 94

제82항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 말라리아가 클로로퀸 민감성 또는 클로로퀸 저항성인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 95

말라리아 병원충 종과 하기 식 II의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염의 효과적인 함량을 접촉시키는 것을 포함하는 말라리아 병원충 중 성장의 약화 또는 억제방법:



상기 식에서, 상기 X는 O 또는 S이며;

각 Y는 독립적으로 O, S, 또는 N이며;

각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 H, 5- 또는 6-원자 헤테로사이클, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 또는 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 Y와 함께 5- 또는 6-원자 헤테로사이클이며;

각 R<sup>2</sup>는 독립적으로 H, CF<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 할로, 또는 OH이며; 그리고

각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수임.

#### 청구항 96

제95항에 있어서, X는 O인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 97

제95항 또는 제96항에 있어서, 각 Y는 O 또는 S인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 98

제95항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 5-원자 헤테로사이클, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 99

제95항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 3-피롤릴 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 또는 2인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 100

제95항 내지 제99항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^2$ 는 독립적으로  $CF_3$ ,  $C(CH_3)_3$ , 또는 할로인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 101

제95항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 102

제95항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 4인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 103

제95항에 있어서,

$X$ 는 0 또는 S이며;

각  $Y$ 는 독립적으로 0 또는 S이며;

각  $R^1$ 은 독립적으로 5-원자 헤테로사이클, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며;

각  $R^2$ 는 독립적으로  $CF_3$  또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고

각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 104

제95항에 있어서,

$X$ 는 0 또는 S이며;

각  $Y$ 는 0 또는 S이며;

각  $R^1$ 은 5-원자 헤테로사이클, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 1 내지 4 사이의 자연수이며;

각  $R^2$ 는  $CF_3$  또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고

각  $R^3$ 은  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 105

제95항에 있어서,

X는 O 또는 S이며;

각 Y는 O 또는 S이며;

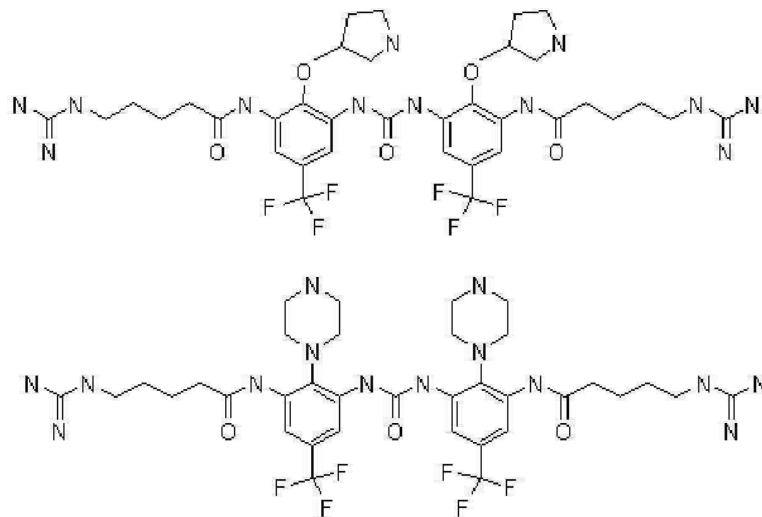
각 R<sup>1</sup>은 3-피롤릴, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 2이며;

각 R<sup>2</sup>는 CF<sub>3</sub> 또는 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>이며; 그리고

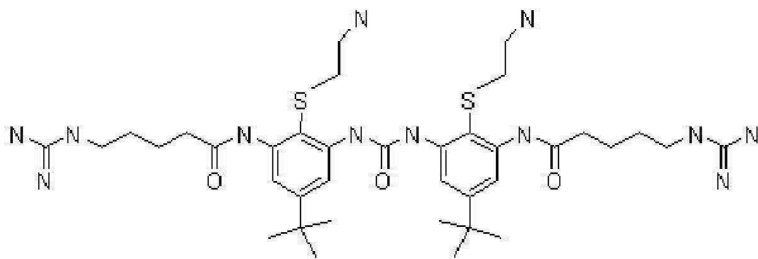
각 R<sup>3</sup>은 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 4인 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 106

제95항에 있어서, 상기 화합물이 하기 식으로부터 선택되거나; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염인 것을 특징으로 하는 방법:



및

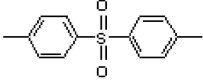
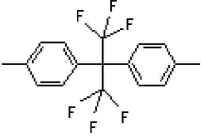


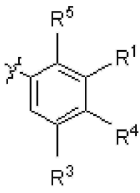
### 청구항 107

하기 식 III의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염:

Q-X-Z-X-Q

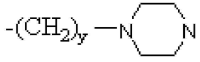


상기 식에서, Z는 , , 또는 페닐이며;

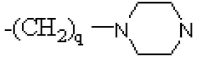
각 Q는 독립적으로  또는  $-C(=O)-(CH_2)_b-NH-C(=NH)-NH_2$ 이고, 여기에서 각 b는 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며;

각 X는 독립적으로 O, S, 또는 N이며;

각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 H, CF<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 할로, 또는 OH이며;

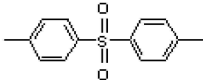
각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 H,  $-NH-R^2$ ,  $-(CH_2)_r-NH_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH-(CH_2)_w-NH_2$ , 또는  $-(CH_2)_y-N$   이고, 여기에서 각 r은 독립적으로 1 또는 2이고, 각 w는 독립적으로 1 내지 3 사이의 자연수이고, 그리고 각 y는 독립적으로 1 또는 2이며;

각 R<sup>2</sup>는 독립적으로 H, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며;

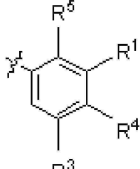
각 R<sup>4</sup>는 독립적으로 H,  $-NH-C(=O)-(CH_2)_p-NH-C(=NH)-NH_2$  또는  $-(CH_2)_q-N$   이고, 여기에서 각 p는 독립적으로 1 내지 6 사이의 자연수이고, 그리고 각 q는 독립적으로 1 또는 2이며; 그리고

각 R<sup>5</sup>는 독립적으로 H 또는 CF<sub>3</sub>임.

#### 청구항 108

제107항에 있어서, Z는  인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 109

제107항 또는 제108항에 있어서, 각 Q는 독립적으로  인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 110

제107항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서, 각 X는 0인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 111

제107항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^1$ 은 독립적으로 H,  $CF_3$ , 또는 할로인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 112

제107항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^1$ 은  $CF_3$ 인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 113

제107항 내지 제112항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-NH-R^2$ 인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 114

제107항 내지 제113항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^2$ 은 독립적으로 H, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 115

제107항 내지 제113항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^2$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 또는 2인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 116

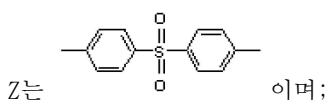
제107항 내지 제113항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^2$ 은  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 2인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

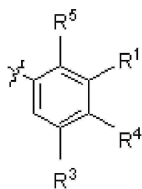
#### 청구항 117

제107항 내지 제116항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^4$  및 각  $R^5$ 는 H인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 118

제107항에 있어서,





각 Q는 독립적으로

이며;

각 X는 O 또는 S이며;

각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 CF<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 또는 할로이며;

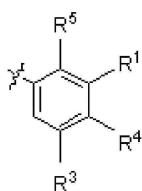
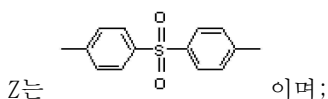
각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 -NH-R<sup>2</sup>이며;

각 R<sup>2</sup>는 독립적으로 H, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 그리고

각 R<sup>4</sup> 및 각 R<sup>5</sup>는 H인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 119

제107항에 있어서,



각 Q는 독립적으로

이며;

각 X는 O이며;

각 R<sup>1</sup>은 CF<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 또는 할로이며;

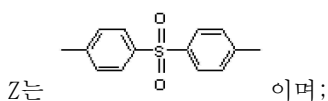
각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 -NH-R<sup>2</sup>이며;

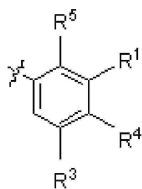
각 R<sup>2</sup>는 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 1 또는 2이며; 그리고

각 R<sup>4</sup> 및 각 R<sup>5</sup>는 H인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 120

제107항에 있어서,





각 Q는 독립적으로

이며;

각 X는 O이며;

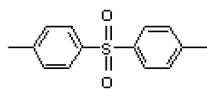
각 R<sup>1</sup>은 CF<sub>3</sub> 또는 할로이며;

각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 -NH-R<sup>2</sup>이며;

각 R<sup>2</sup>는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 2이며; 그리고

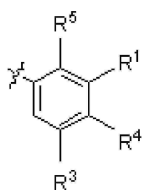
각 R<sup>4</sup> 및 각 R<sup>5</sup>는 H인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 121



제107항에 있어서, Z는

이며;



각 Q는 독립적으로

이며;

각 X는 독립적으로 O 또는 S이며;

각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 H 또는 CF<sub>3</sub>이며;

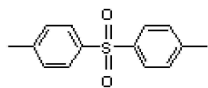
각 R<sup>3</sup>은 H이며;

각 R<sup>4</sup>는 독립적으로 H 또는 -NH-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 p는 독립적으로 3 또는 4이며; 그리고

각 R<sup>5</sup>는 독립적으로 H 또는 CF<sub>3</sub>인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 122

제107항에 있어서,



Z는

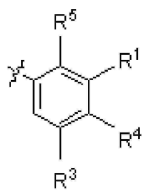
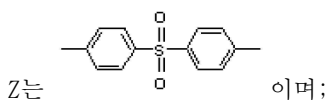
이며;

각 Q는 독립적으로 -C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>-NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 b는 독립적으로 3 또는 4이며; 그리고

각 X는 N인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

### 청구항 123


제107항에 있어서,



각 Q는 독립적으로

각 X는 O 또는 S이며;

각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 H 또는 CF<sub>3</sub>이며;

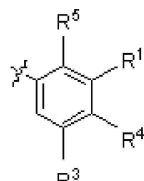
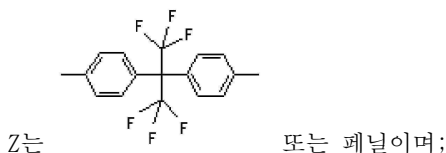
각 R<sup>3</sup>은 독립적으로  $-(CH_2)_r-NH_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH-(CH_2)_w-NH_2$ , 또는  $-(CH_2)_y-N$   이고, 여기에서 각 r은 독립적으로 1 또는 2이고, 각 w는 독립적으로 1 내지 3 사이의 자연수이고, 그리고 각 y는 독립적으로 1 또는 2이며;

각 R<sup>4</sup>는 H이며; 그리고

각 R<sup>5</sup>는 독립적으로 H 또는 CF<sub>3</sub>인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

### 청구항 124

제107항에 있어서,




각 Q는 독립적으로

각 X는 독립적으로 O 또는 S이며;

각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 H 또는 CF<sub>3</sub>이며;

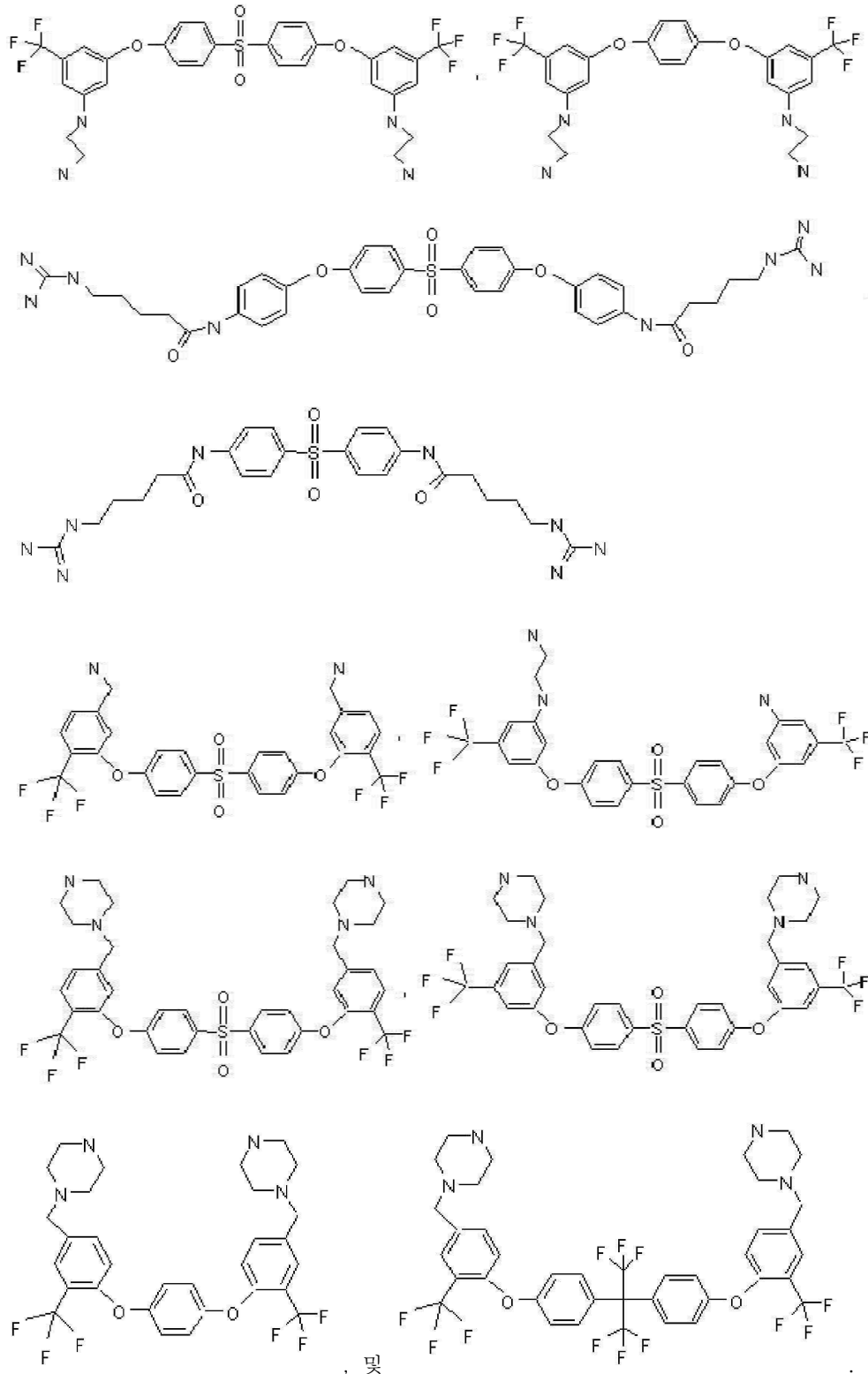
각 R<sup>3</sup>은 H이며;

각 R<sup>4</sup>는 독립적으로  $-(CH_2)_q-N$   이고, 여기에서 각 q는 독립적으로 1 또는 2이며; 그리고

각 R<sup>5</sup>는 독립적으로 H 또는 CF<sub>3</sub>인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 125

하기 식으로부터 선택되는 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염:



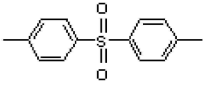
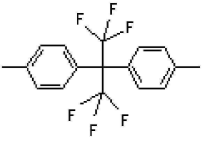
청구항 126

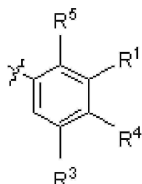
제107항 내지 제125항 중 어느 한 항의 화합물 또는 염; 및 약학적으로 수용가능한 운반체를 포함하는 조성물.

# 청구항 127

하기 식 III의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염의 치료적으로 효과적인 함량을 동물 내에 투여하는 것을 포함하는 동물의 말라리아 치료방법:

Q-X-Z-X-Q

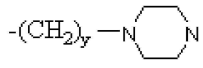
상기 식에서, Z는 , , 또는 페닐이며;



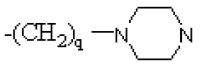
각 Q는 독립적으로  $R^3$  또는  $-C(=O)-(CH_2)_b-NH-C(=NH)-NH_2$ 이고, 여기에서 각 b는 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며;

각 X는 독립적으로 O, S, 또는 N이며;

각  $R^1$ 은 독립적으로 H,  $CF_3$ ,  $C(CH_3)_3$ , 할로, 또는 OH이며;

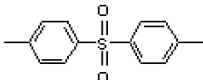
각  $R^3$ 은 독립적으로 H,  $-NH-R^2$ ,  $-(CH_2)_r-NH_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH-(CH_2)_w-NH_2$ , 또는  $-(CH_2)_y-N$   이고, 여기에서 각 r은 독립적으로 1 또는 2이고, 각 w는 독립적으로 1 내지 3 사이의 자연수이고, 그리고 각 y는 독립적으로 1 또는 2이며;

각  $R^2$ 는 독립적으로 H, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며;

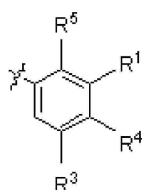
각  $R^4$ 는 독립적으로 H,  $-NH-C(=O)-(CH_2)_p-NH-C(=NH)-NH_2$  또는  $-(CH_2)_q-N$   이고, 여기에서 각 p는 독립적으로 1 내지 6 사이의 자연수이고, 그리고 각 q는 독립적으로 1 또는 2이며; 그리고

각  $R^5$ 는 독립적으로 H 또는  $CF_3$ 임.

# 청구항 128

제127항에 있어서, Z는  인 것을 특징으로 하는 방법.

# 청구항 129



제127항 또는 제128항에 있어서, 각 Q는 독립적으로  $R^3$  인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 130

제127항 내지 제129항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $X$ 는 0인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 131

제127항 내지 제130항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^1$ 은 독립적으로 H,  $CF_3$ , 또는 할로인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 132

제127항 내지 제130항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^1$ 은  $CF_3$ 인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 133

제127항 내지 제132항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-NH-R^2$ 인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 134

제127항 내지 제133항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^2$ 는 독립적으로 H, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 135

제127항 내지 제133항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^2$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 또는 2인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 136

제127항 내지 제133항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^2$ 는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 2인 것을 특징으로 하는 방법.

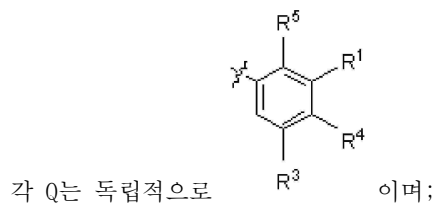
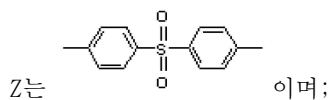
#### 청구항 137

제127항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^4$  및 각  $R^5$ 는 H인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 138

제127항에 있어서,





각 X는 O 또는 S이며;

각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 CF<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 또는 할로이며;

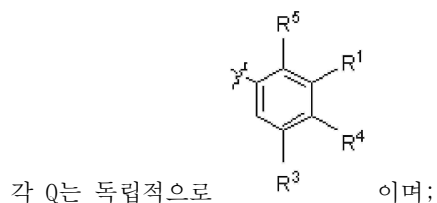
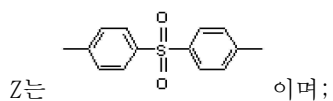
각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 -NH-R<sup>2</sup>이며;

각 R<sup>2</sup>는 독립적으로 H, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 그리고

각 R<sup>4</sup> 및 각 R<sup>5</sup>는 H인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 139

제127항에 있어서,



각 X는 O이며;

각 R<sup>1</sup>은 CF<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 또는 할로이며;

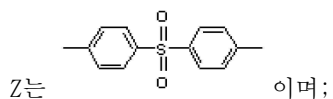
각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 -NH-R<sup>2</sup>이며;

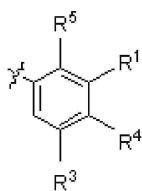
각 R<sup>2</sup>는 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 1 또는 2이며; 그리고

각 R<sup>4</sup> 및 각 R<sup>5</sup>는 H인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 140

제127항에 있어서,





각 Q는 독립적으로

이며;

각 X는 O이며;

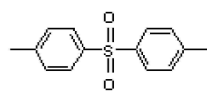
각 R<sup>1</sup>은 CF<sub>3</sub> 또는 할로이며;

각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 -NH-R<sup>2</sup>이며;

각 R<sup>2</sup>는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 2이며; 그리고

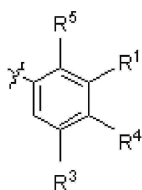
각 R<sup>4</sup> 및 각 R<sup>5</sup>는 H인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 141



제127항에 있어서, Z는

이며;



각 Q는 독립적으로

이며;

각 X는 독립적으로 O 또는 S이며;

각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 H 또는 CF<sub>3</sub>이며;

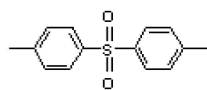
각 R<sup>3</sup>은 H이며;

각 R<sup>4</sup>는 독립적으로 H 또는 -NH-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 p는 독립적으로 3 또는 4이며; 그리고

각 R<sup>5</sup>는 독립적으로 H 또는 CF<sub>3</sub>인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 142

제127항에 있어서,



Z는

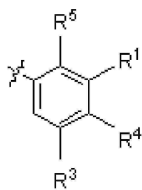
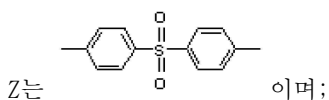
이며;

각 Q는 독립적으로 -C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>-NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 b는 독립적으로 3 또는 4이며; 그리고

각 X는 N인 것을 특징으로 하는 방법.

# 청구항 143

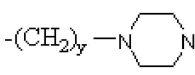
제127항에 있어서,



각 Q는 독립적으로

각 X는 O 또는 S이며;

각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 H 또는 CF<sub>3</sub>이며;

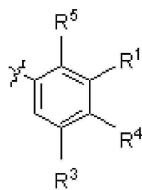
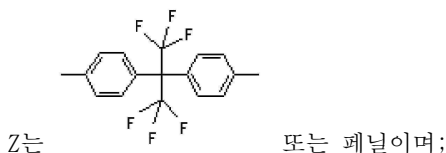
각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-NH<sub>2</sub>, 또는 이고, 여기에서 각 r은 독립적으로 1 또는 2이고, 각 w는 독립적으로 1 내지 3 사이의 자연수이고, 그리고 각 y는 독립적으로 1 또는 2이며;

각 R<sup>4</sup>는 H이며; 그리고

각 R<sup>5</sup>는 독립적으로 H 또는 CF<sub>3</sub>인 것을 특징으로 하는 방법.

# 청구항 144

제127항에 있어서,

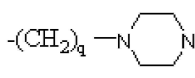


각 Q는 독립적으로

각 X는 독립적으로 O 또는 S이며;

각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 H 또는 CF<sub>3</sub>이며;

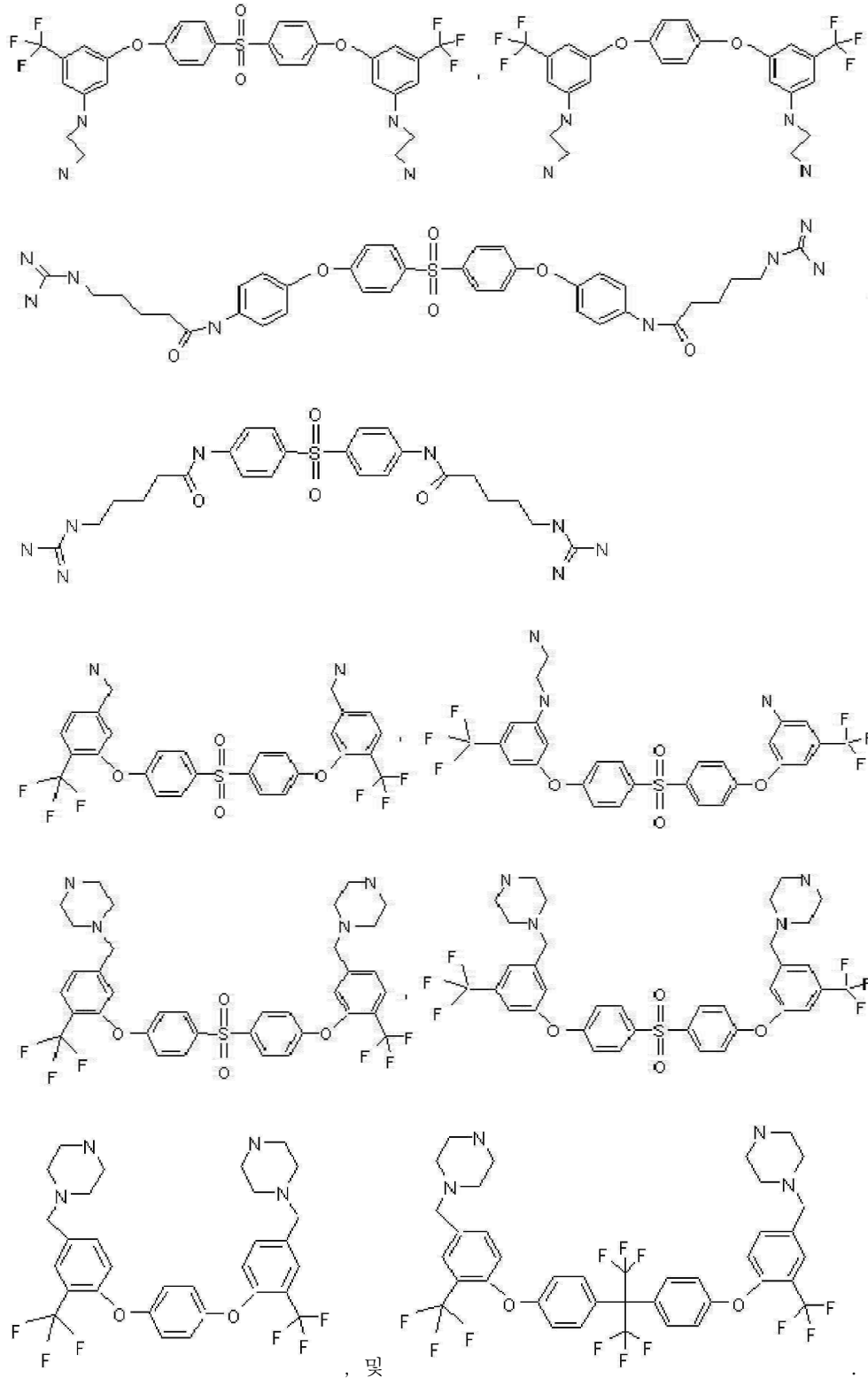
각 R<sup>3</sup>은 H이며;

각 R<sup>4</sup>는 독립적으로 이고, 여기에서 각 q는 독립적으로 1 또는 2이며; 그리고

각 R<sup>5</sup>는 독립적으로 H 또는 CF<sub>3</sub>인 것을 특징으로 하는 방법.

# 청구항 145

제127항에 있어서, 상기 화합물이 하기 식으로부터 선택되거나; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염인 것을 특징으로 하는 방법:



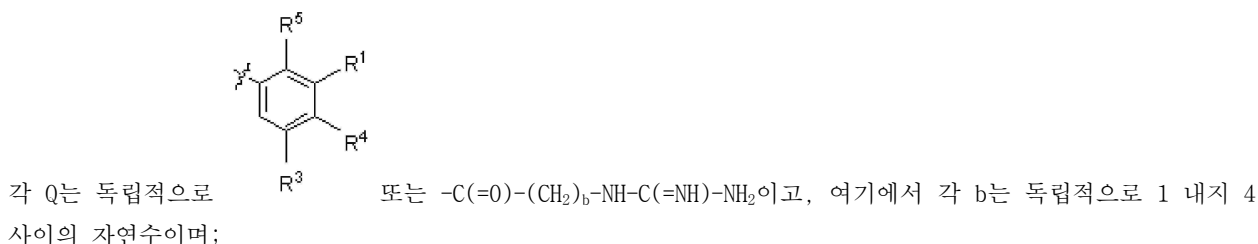
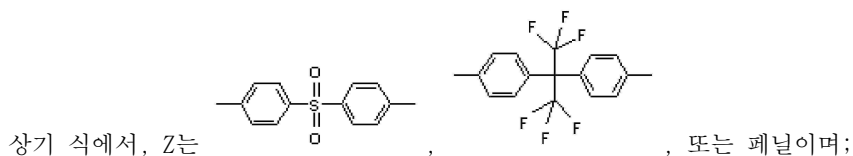
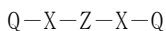
# 청구항 146

제127항 내지 제145항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 말라리아가 클로로퀸 민감성 또는 클로로퀸 저항성인 것을

특징으로 하는 방법.

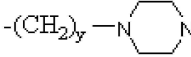
#### 청구항 147

말라리아 병원충 종과 하기 식 III의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염의 효과적인 함량을 접촉시키는 것을 포함하는 말라리아 병원충 중 성장의 약화 또는 억제방법:

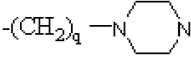


각 X는 독립적으로 O, S, 또는 N이며;

각  $R^1$ 은 독립적으로 H,  $CF_3$ ,  $C(CH_3)_3$ , 할로, 또는 OH이며;

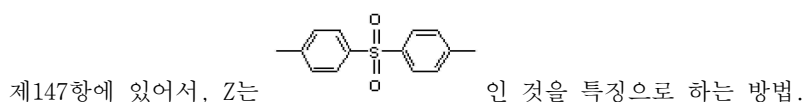
각  $R^3$ 은 독립적으로 H,  $-NH-R^2$ ,  $-(CH_2)_r-NH_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH-(CH_2)_w-NH_2$ , 또는  $-(CH_2)_y-N$   이고, 여기에서 각 r은 독립적으로 1 또는 2이고, 각 w는 독립적으로 1 내지 3 사이의 자연수이고, 그리고 각 y는 독립적으로 1 또는 2이며;

각  $R^2$ 는 독립적으로 H, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며;

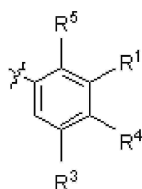
각  $R^4$ 는 독립적으로 H,  $-NH-C(=O)-(CH_2)_p-NH-C(=NH)-NH_2$  또는  $-(CH_2)_q-N$   이고, 여기에서 각 p는 독립적으로 1 내지 6 사이의 자연수이고, 그리고 각 q는 독립적으로 1 또는 2이며; 그리고

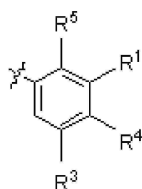
각  $R^5$ 는 독립적으로 H 또는  $CF_3$ 임.

#### 청구항 148



#### 청구항 149



제147항 또는 제148항에 있어서, 각 Q는 독립적으로 인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 150

제147항 내지 제149항 중 어느 한 항에 있어서, 각 X는 0인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 151

제147항 내지 제150항 중 어느 한 항에 있어서, 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 H, CF<sub>3</sub>, 또는 할로인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 152

제147항 내지 제150항 중 어느 한 항에 있어서, 각 R<sup>1</sup>은 CF<sub>3</sub>인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 153

제147항 내지 제152항 중 어느 한 항에 있어서, 각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 -NH-R<sup>2</sup>인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 154

제147항 내지 제153항 중 어느 한 항에 있어서, 각 R<sup>2</sup>는 독립적으로 H, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 155

제147항 내지 제153항 중 어느 한 항에 있어서, 각 R<sup>2</sup>는 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 또는 2인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 156

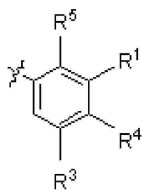
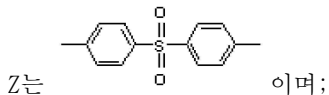
제147항 내지 제153항 중 어느 한 항에 있어서, 각 R<sup>2</sup>는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 2인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 157

제147항 내지 제156항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^4$  및 각  $R^5$ 는 H인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 158

제147항에 있어서,



각 Q는 독립적으로

각 X는 0 또는 S이며;

각  $R^1$ 은 독립적으로  $CF_3$ ,  $C(CH_3)_3$ , 또는 할로이며;

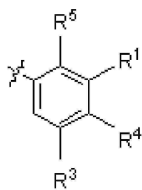
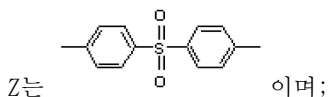
각  $R^3$ 은 독립적으로  $-NH-R^2$ 이며;

각  $R^2$ 는 독립적으로 H, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 그리고

각  $R^4$  및 각  $R^5$ 는 H인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 159

제147항에 있어서,



각 Q는 독립적으로

각 X는 0이며;

각  $R^1$ 은  $CF_3$ ,  $C(CH_3)_3$ , 또는 할로이며;

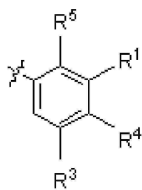
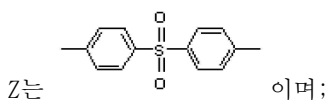
각  $R^3$ 은 독립적으로  $-NH-R^2$ 이며;

각  $R^2$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 1 또는 2이며; 그리고

각  $R^4$  및 각  $R^5$ 는 H인 것을 특징으로 하는 방법.

# 청구항 160

제147항에 있어서,



각 Q는 독립적으로

각 X는 O이며;

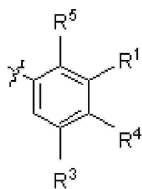
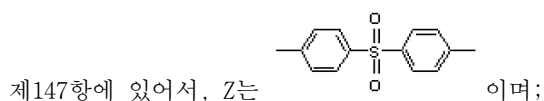
각 R<sup>1</sup>은 CF<sub>3</sub> 또는 할로이며;

각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 -NH-R<sup>2</sup>이며;

각 R<sup>2</sup>는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 2이며; 그리고

각 R<sup>4</sup> 및 각 R<sup>5</sup>는 H인 것을 특징으로 하는 방법.

# 청구항 161



각 Q는 독립적으로

각 X는 독립적으로 O 또는 S이며;

각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 H 또는 CF<sub>3</sub>이며;

각 R<sup>3</sup>은 H이며;

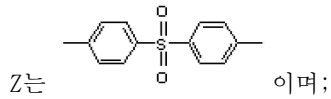
각 R<sup>4</sup>는 독립적으로 H 또는 -NH-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 p는 독립적으로 3 또는 4이며; 그리고

각 R<sup>5</sup>는 독립적으로 H 또는 CF<sub>3</sub>인 것을 특징으로 하는 방법.

# 청구항 162

제147항에 있어서,



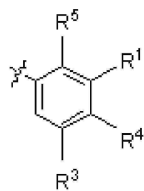
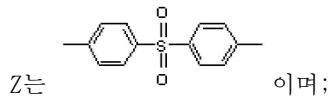


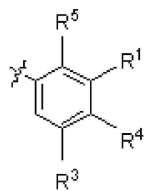
각 Q는 독립적으로  $-C(=O)-(CH_2)_b-NH-C(=NH)-NH_2$ 이고, 여기에서 각 b는 독립적으로 3 또는 4이며; 그리고

각 X는 N인 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 163


제147항에 있어서,



각 Q는 독립적으로  이며;

각 X는 O 또는 S이며;

각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 H 또는 CF<sub>3</sub>이며;

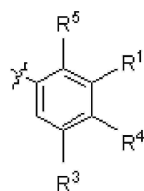
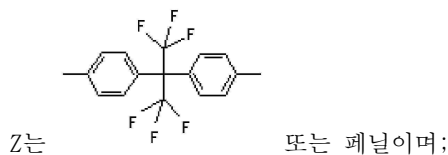
각 R<sup>3</sup>은 독립적으로  $-(CH_2)_r-NH_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH-(CH_2)_w-NH_2$ , 또는  $-(CH_2)_y-N$   이고, 여기에서 각 r은 독립적으로 1 또는 2이고, 각 w는 독립적으로 1 내지 3 사이의 자연수이고, 그리고 각 y는 독립적으로 1 또는 2이며;

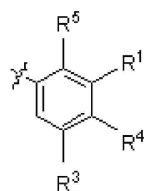
각 R<sup>4</sup>는 H이며; 그리고

각 R<sup>5</sup>는 독립적으로 H 또는 CF<sub>3</sub>인 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 164

제147항에 있어서,




각 Q는 독립적으로  이며;

각 X는 독립적으로 O 또는 S이며;

각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 H 또는 CF<sub>3</sub>이며;

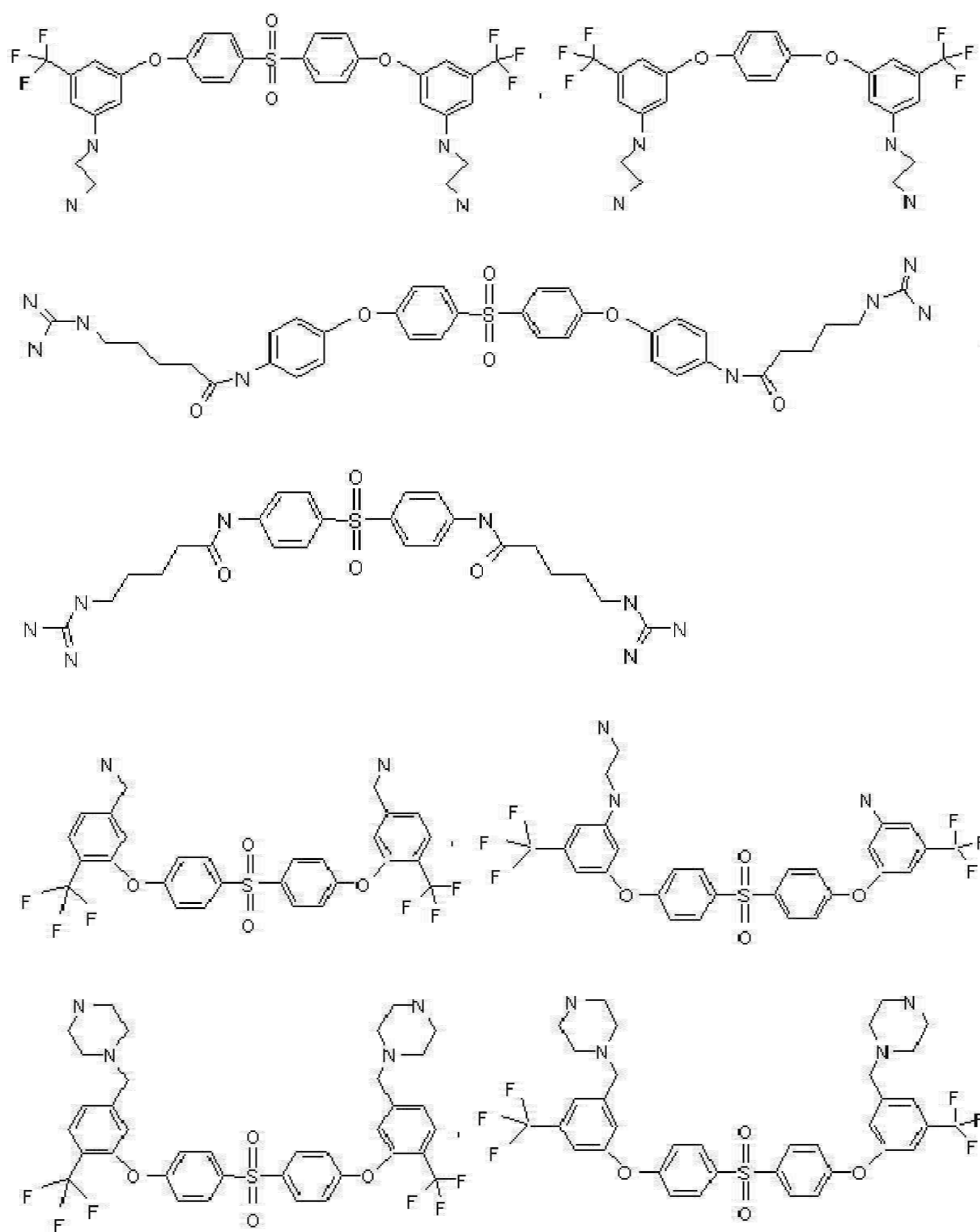
각  $R^3$ 은  $H$ 이며;

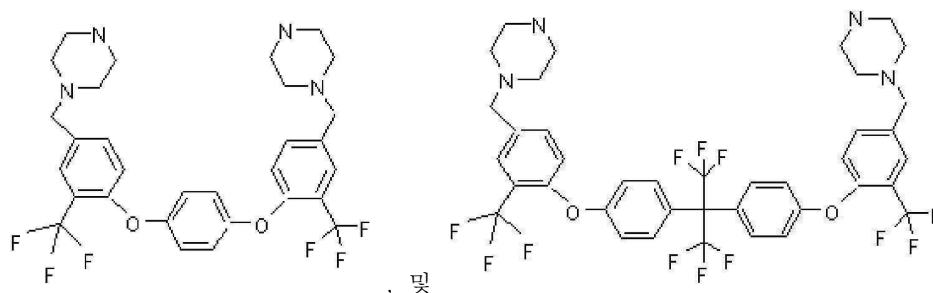
각 R<sup>4</sup>는 독립적으로  $-(CH_2)_q-N$   이고, 여기에서 각 q는 독립적으로 1 또는 2이며; 그리고

각 R<sup>5</sup>는 독립적으로 H 또는 CF<sub>3</sub>인 것을 특징으로 하는 방법.

## 청구항 165

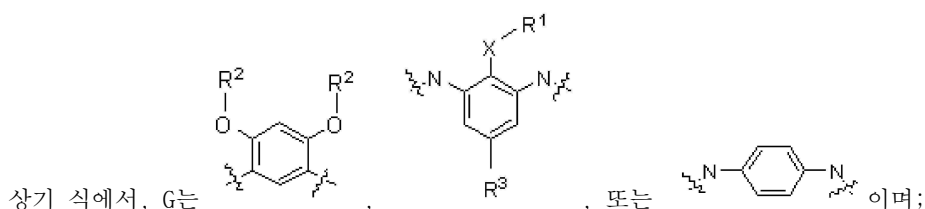
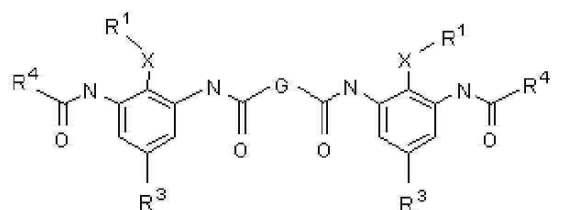
제147항에 있어서, 상기 화합물이 하기 식으로부터 선택되거나; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염인 것을 특징으로 하는 방법:





# 청구항 166

하기 식 IV의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염:



상기 식에서, G는

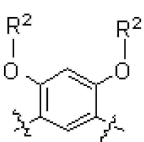
각 X는 독립적으로 O 또는 S이며;

각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며;

각  $R^2$ 는 독립적으로 H,  $C_1-C_8$ 알킬, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며;

각  $R^3$ 은 독립적으로 H,  $CF_3$ ,  $C(CH_3)_3$ , 할로, 또는 OH이며; 그리고

# 청구항 167

제166항에 있어서, G는  이고, 그리고 각 X는 S인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

# 청구항 168

제166항 또는 제167항에 있어서, 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 169

제166항 또는 제167항에 있어서, 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 또는 2인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 170

제166항 또는 제167항에 있어서, 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 2인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 171

제166항 내지 제170항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^2$ 는 독립적으로  $C_1-C_3$ 알킬, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서  $n$ 은 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 172

제166항 내지 제170항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^2$ 는 독립적으로  $C_1-C_3$ 알킬, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 또는 2인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 173

제166항 내지 제170항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^2$ 는 독립적으로 메틸, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 2인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 174

제166항 내지 제170항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^2$ 는 메틸, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 2인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 175

제166항 내지 제174항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^3$ 은 독립적으로  $CF_3$ ,  $C(CH_3)_3$ , 또는 할로인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 176

제166항 내지 제174항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^3$ 은  $CF_3$ 인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 177

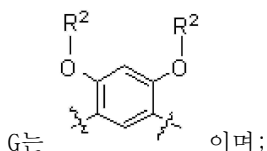
제166항 내지 제176항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^4$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 178

제166항 내지 제176항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^4$ 는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 4인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 179

제166항에 있어서,



각 X는 S이며;

각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 또는 2이며;

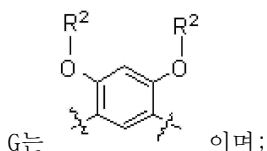
각  $R^2$ 는 독립적으로  $C_1-C_8$ 알킬, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 또는 2이며;

각  $R^3$ 은 독립적으로  $CF_3$ ,  $C(CH_3)_3$ , 또는 할로이며; 그리고

각  $R^4$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 3 또는 4인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 180

제166항에 있어서,



각 X는 S이며;

각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 또는 2이며;

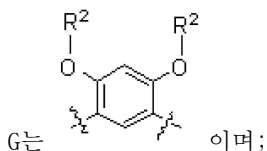
각  $R^2$ 는 독립적으로  $C_1-C_3$ 알킬, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 2이며;

각  $R^3$ 은 독립적으로  $CF_3$  또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고

각  $R^4$ 는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 3 또는 4인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 181

제166항에 있어서,



각 X는 S이며;

각  $R^1$ 은  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 2이며;

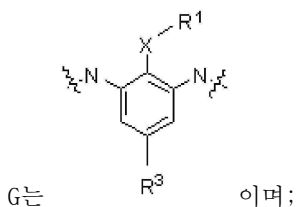
각  $R^2$ 는 독립적으로 메틸, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 2이며;

각  $R^3$ 은 독립적으로  $CF_3$  또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고

각  $R^4$ 는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 4인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 182

제166항에 있어서,



각 X는 독립적으로 O 또는 S이며;

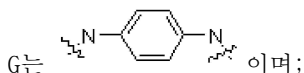
각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며;

각  $R^3$ 은 독립적으로 H 또는  $CF_3$ 이며; 그리고


각  $R^4$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 183

제166항에 있어서,



각 X는 독립적으로 O 또는 S이며;

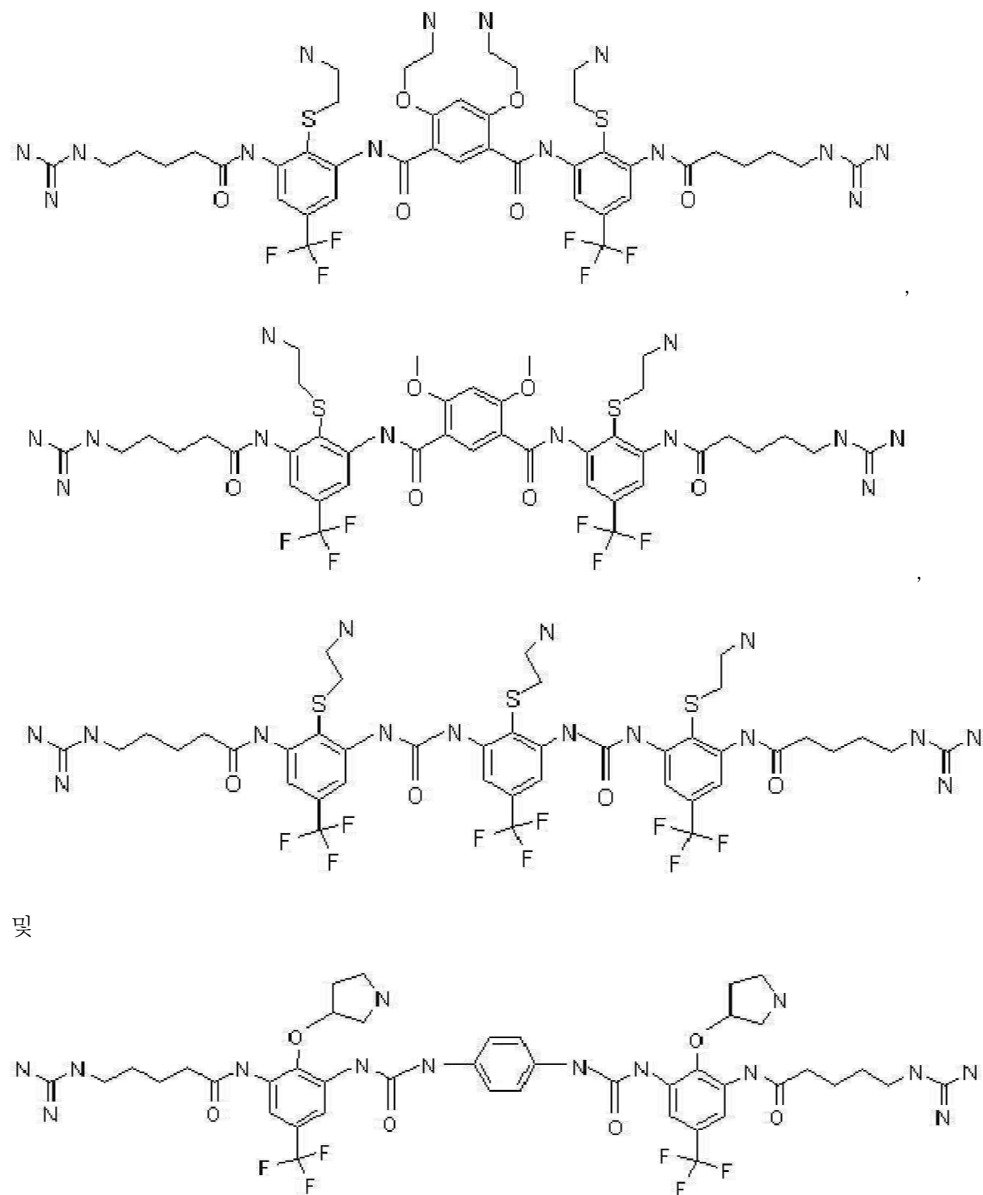
각 R<sup>1</sup>은 이며;

각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 H 또는 CF<sub>3</sub>이며; 그리고

각 R<sup>4</sup>는 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 184

하기 식으로부터 선택되는 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염:

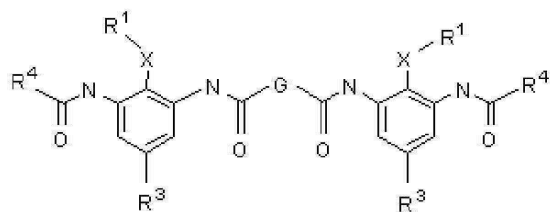


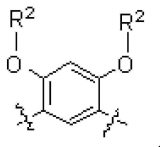
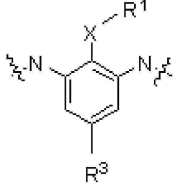
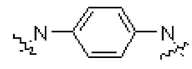
#### 청구항 185

제166항 내지 제184항 중 어느 한 항의 화합물 또는 염; 및 약학적으로 수용가능한 운반체를 포함하는 조성물.


#### 청구항 186

하기 식 IV의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염의 치료적으로 효과적인 함량을 동물 내에 투여하는 것을 포함하는 동물의 말라리아 치료방법:



상기 식에서, G는 , , 또는 이며;

각 X는 독립적으로 O 또는 S이며;

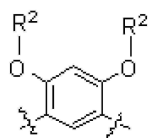
각  $R^1$ 은 독립적으로 , 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며;

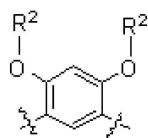
각  $R^2$ 는 독립적으로 H,  $C_1-C_8$ 알킬, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며;

각  $R^3$ 은 독립적으로 H,  $CF_3$ ,  $C(CH_3)_3$ , 할로, 또는 OH이며; 그리고

각  $R^4$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수임.

#### 청구항 187



제186항에 있어서, G는  이고, 그리고 각 X는 S인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 188

제186항 또는 제187항에 있어서, 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 189



제186항 또는 제187항에 있어서, 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 또는 2인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 190

제186항 또는 제187항에 있어서, 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 2인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 191

제186항 내지 제190항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^2$ 는 독립적으로  $C_1-C_3$ 알킬, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서  $n$ 은 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 192

제186항 내지 제190항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^2$ 는 독립적으로  $C_1-C_3$ 알킬, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 또는 2인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 193

제186항 내지 제190항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^2$ 는 독립적으로 메틸, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 2인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 194

제186항 내지 제190항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^2$ 는 메틸, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 2인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 195

제186항 내지 제194항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^3$ 은 독립적으로  $CF_3$ ,  $C(CH_3)_3$ , 또는 할로인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 196

제186항 내지 제194항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^3$ 은  $CF_3$ 인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 197

제186항 내지 제196항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^4$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은

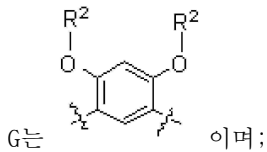
독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 198

제186항 내지 제196항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^4$ 는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 4인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 199

제186항에 있어서,



각 X는 S이며;

각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 또는 2이며;

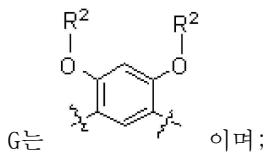
각  $R^2$ 는 독립적으로  $C_1-C_8$ 알킬, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 또는 2이며;

각  $R^3$ 은 독립적으로  $CF_3$ ,  $C(CH_3)_3$ , 또는 할로이며; 그리고

각  $R^4$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 3 또는 4인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 200

제186항에 있어서,



각 X는 S이며;

각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 또는 2이며;

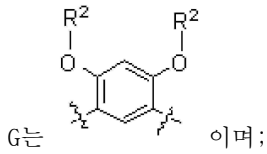
각  $R^2$ 는 독립적으로  $C_1-C_3$ 알킬, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 2이며;

각  $R^3$ 은 독립적으로  $CF_3$  또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고

각  $R^4$ 는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 3 또는 4인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 201

제186항에 있어서,



각 X는 S이며;

각 R<sup>1</sup>은 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 2이며;

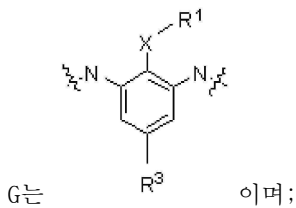
각 R<sup>2</sup>는 독립적으로 메틸, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 2이며;

각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 CF<sub>3</sub> 또는 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>이며; 그리고

각 R<sup>4</sup>는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 4인 것을 특징으로 하는 방법.

## 청구항 202

제186항에 있어서,



각 X는 독립적으로 O 또는 S이며;

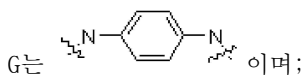
각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며;

각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 H 또는 CF<sub>3</sub>이며; 그리고

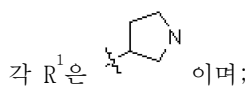
각 R<sup>4</sup>는 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

## 청구항 203

제186항에 있어서,



각 X는 독립적으로 O 또는 S이며;

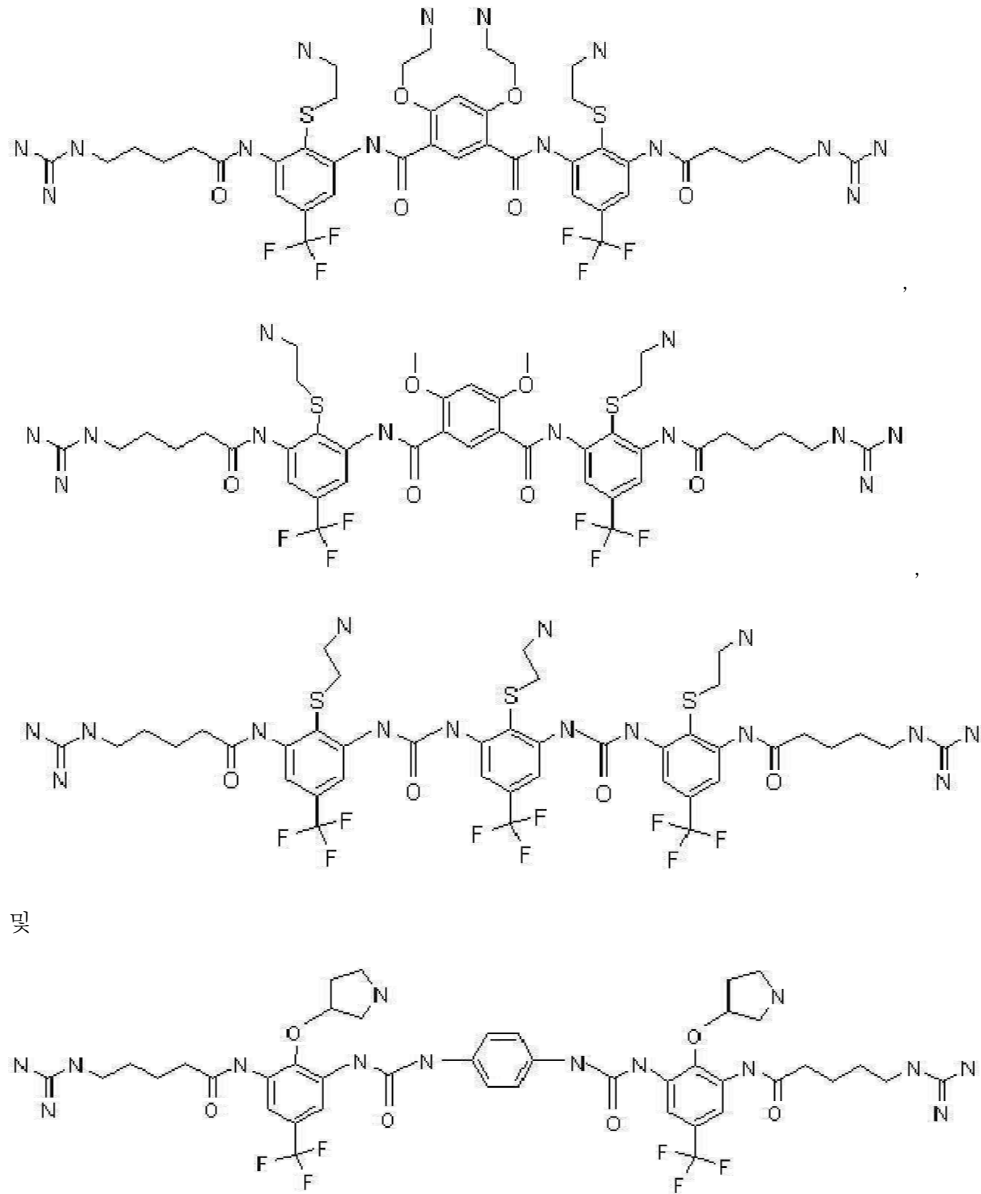


각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 H 또는 CF<sub>3</sub>이며; 그리고

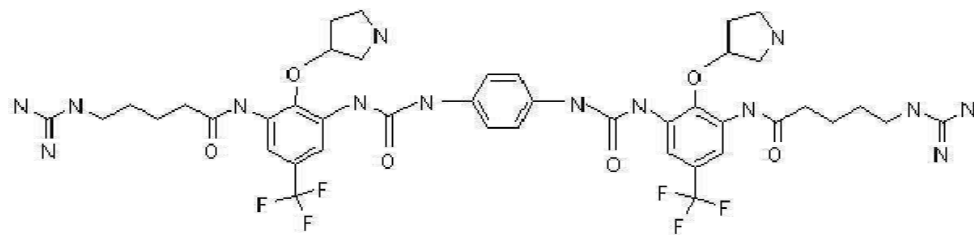
각  $R^4$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 204

제186항에 있어서, 상기 화합물이 하기 식으로부터 선택되거나; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염인 것을 특징으로 하는 방법:



및



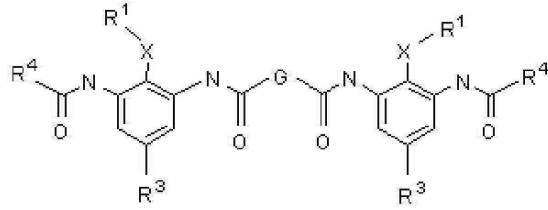
#### 청구항 205

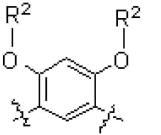
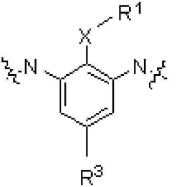

제186항 내지 제204항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 말라리아가 클로로퀸 민감성 또는 클로로퀸 저항성인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 206


말라리아 병원충 종과 하기 식 IV의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염의 효과적인 함량을 접촉시

키는 것을 포함하는 말라리아 병원충 중 성장의 약화 또는 억제방법:



상기 식에서, G는 , , 또는 이며;

각 X는 독립적으로 O 또는 S이며;

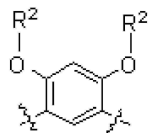
각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 , 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며;

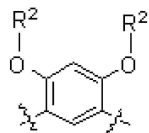
각 R<sup>2</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며;

각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 H, CF<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 할로, 또는 OH이며; 그리고

각 R<sup>4</sup>는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수임.

#### 청구항 207



제206항에 있어서, G는  이고, 그리고 각 X는 S인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 208

제206항 또는 제207항에 있어서, 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 209

제206항 또는 제207항에 있어서, 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 또는 2인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 210

제206항 또는 제207항에 있어서, 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 2인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 211

제206항 내지 제210항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^2$ 는 독립적으로  $C_1-C_3$ 알킬, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서  $n$ 은 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 212

제206항 내지 제210항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^2$ 는 독립적으로  $C_1-C_3$ 알킬, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 또는 2인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 213

제206항 내지 제210항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^2$ 는 독립적으로 메틸, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 2인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 214

제206항 내지 제210항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^2$ 는 메틸, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 2인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 215

제206항 내지 제214항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^3$ 은 독립적으로  $CF_3$ ,  $C(CH_3)_3$ , 또는 할로인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 216

제206항 내지 제214항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^3$ 은  $CF_3$ 인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 217

제206항 내지 제216항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^4$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

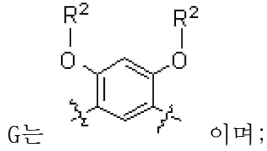
#### 청구항 218

제206항 내지 제216항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^4$ 는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 4인 것을

특징으로 하는 방법.

#### 청구항 219

제206항에 있어서,



각 X는 S이며;

각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 또는 2이며;

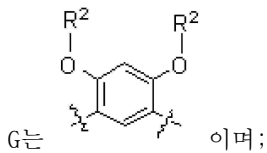
각  $R^2$ 는 독립적으로  $C_1-C_8$ 알킬, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 또는 2이며;

각  $R^3$ 은 독립적으로  $CF_3$ ,  $C(CH_3)_3$ , 또는 할로이며; 그리고

각  $R^4$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 3 또는 4인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 220

제206항에 있어서,



각 X는 S이며;

각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 또는 2이며;

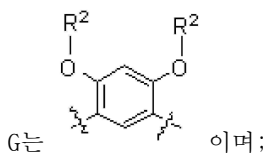
각  $R^2$ 는 독립적으로  $C_1-C_3$ 알킬, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 2이며;

각  $R^3$ 은 독립적으로  $CF_3$  또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고

각  $R^4$ 는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 3 또는 4인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 221

제206항에 있어서,



각 X는 S이며;

각 R<sup>1</sup>은 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 2이며;

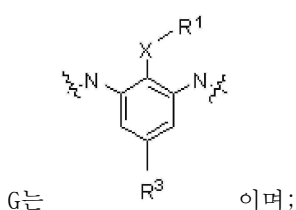
각 R<sup>2</sup>는 독립적으로 메틸, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 2이며;

각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 CF<sub>3</sub> 또는 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>이며; 그리고

각 R<sup>4</sup>는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 4인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 222

제206항에 있어서,



각 X는 독립적으로 O 또는 S이며;

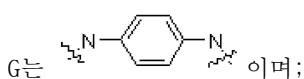
각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며;

각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 H 또는 CF<sub>3</sub>이며; 그리고

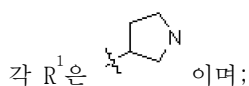
각 R<sup>4</sup>는 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 223

제206항에 있어서,



각 X는 독립적으로 O 또는 S이며;



각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 H 또는 CF<sub>3</sub>이며; 그리고

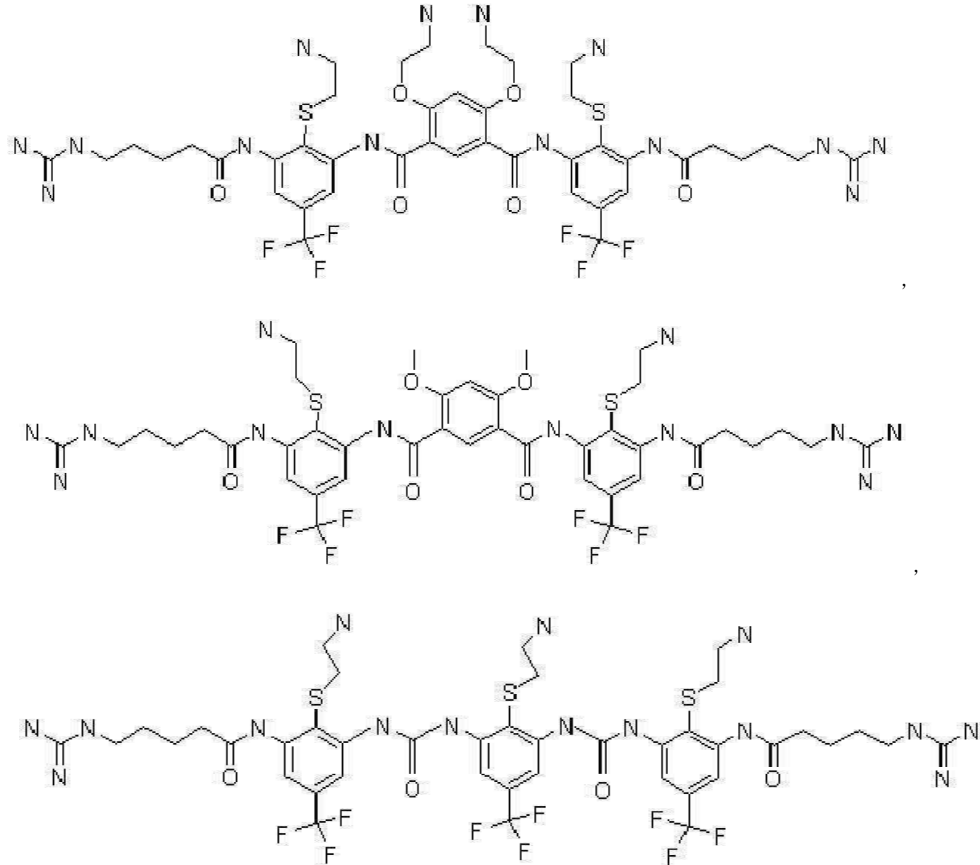
각 R<sup>4</sup>는 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 224

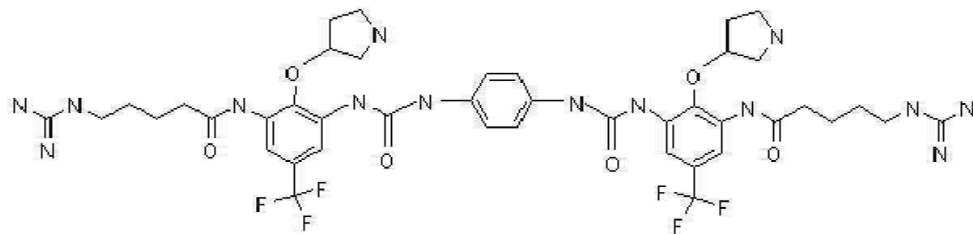
제206항에 있어서, 상기 화합물이 하기 식으로부터 선택되거나; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염인 것을



특징으로 하는 방법:

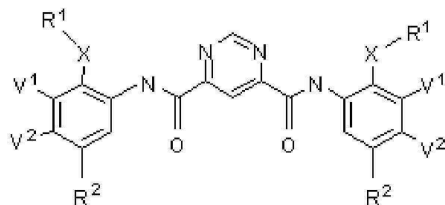


및



## 청구항 225

하기 식 V의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염:

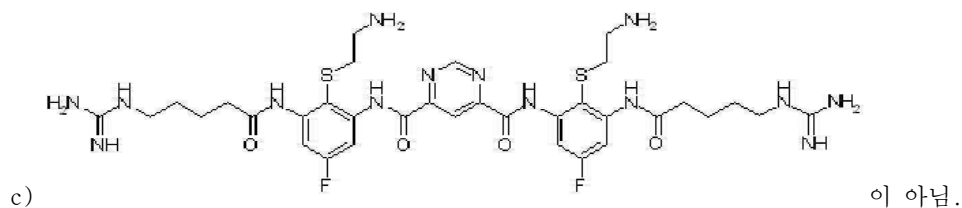
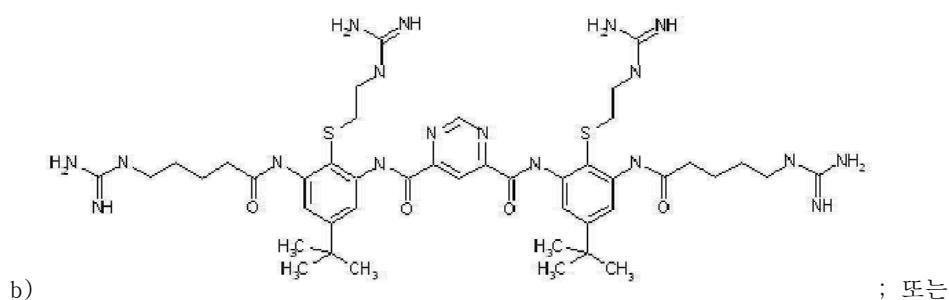
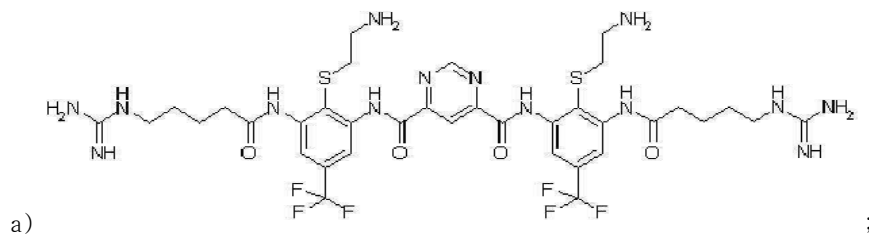


상기 식에서, 각 X는 독립적으로 O, S, 또는 S(=O)<sub>2</sub>이며;

각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=O)-R<sup>4</sup>이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이고, 그리고 각 R<sup>4</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 p는 독립적으로 1 또는 2이며;

각  $R^2$ 는 독립적으로 H, 할로,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고

각  $V^2$ 는 H이고, 그리고 각  $V^1$ 은 독립적으로  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기에서 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 또는 각  $V^1$ 은 H이고 그리고 각  $V^2$ 는 독립적으로  $-S-R^5$ 이고, 여기에서 각  $R^5$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 상기 화합물은



#### 청구항 226

제225항에 있어서, 각 X는 S인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 227

제225항 또는 제226항에 있어서, 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ ,  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ , 또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=O)-R^4$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 또는 2이고, 그리고 각  $R^4$ 는 독립적으로 H 또는 메틸인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 228

제225항 또는 제226항에 있어서, 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ ,  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ , 또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=O)-R^4$ 이고, 여기에서 각 n은 2이고, 그리고 각  $R^4$ 는 H인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 229

제225항 또는 제226항에 있어서, 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 2인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 230

제225항 또는 제226항에 있어서, 각  $R^1$ 은  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 2인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 231

제225항 내지 제230항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^2$ 는 독립적으로 H, Br, F, Cl,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 232

제225항 내지 제230항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^2$ 는 Br, F, Cl,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 233

제225항 내지 제232항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $V^2$ 는 H이고, 그리고 각  $V^1$ 은 독립적으로  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기에서 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 234

제225항 내지 제232항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $V^2$ 는 H이고 그리고 각  $V^1$ 은 독립적으로  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기에서 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 또는 2인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 235

제225항 내지 제232항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $V^2$ 는 H이고 그리고 각  $V^1$ 은 독립적으로  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기에서 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 2인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 236

제225항 내지 제232항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $V^2$ 는 H이고 그리고 각  $V^1$ 은  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기에서 각  $R^3$

은  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서  $n$ 은 2인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 237

제225항 내지 제232항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $V^1$ 은 H이고, 그리고 각  $V^2$ 는 독립적으로  $-S-R^5$ 이고, 여기에서 각  $R^5$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 238

제225항 내지 제232항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $V^1$ 은 H이고 그리고 각  $V^2$ 는 독립적으로  $-S-R^5$ 이고, 여기에서 각  $R^5$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 또는 2인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 239

제225항 내지 제232항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $V^1$ 은 H이고 그리고 각  $V^2$ 는 독립적으로  $-S-R^5$ 이고, 여기에서 각  $R^5$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 2인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 240

제225항 내지 제232항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $V^1$ 은 H이고 그리고 각  $V^2$ 는  $-S-R^5$ 이고, 여기에서 각  $R^5$ 는  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 2인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 241

제225항에 있어서,

각  $X$ 는 S이며;

각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며;

각  $R^2$ 는 독립적으로 할로,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고

각  $V^1$ 은 H이고 그리고 각  $V^2$ 는 독립적으로  $-S-R^5$ 이고, 여기에서 각  $R^5$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 242

제225항에 있어서,

각  $X$ 는 S이며;

각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 또는 2이며;

각  $R^2$ 는 독립적으로  $CF_3$  또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고

각  $V^1$ 은 H이고 그리고 각  $V^2$ 는 독립적으로  $-S-R^5$ 이고, 여기에서 각  $R^5$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 또는 2인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 243

제225항에 있어서,

각  $X$ 는 S이며;

각  $R^1$ 은  $-(CH_2)_n-NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 1 또는 2이며;

각  $R^2$ 는 독립적으로  $CF_3$  또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고

각  $V^1$ 은 H이고 그리고 각  $V^2$ 는  $-S-R^5$ 이고, 여기에서 각  $R^5$ 는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 1 또는 2인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 244

제225항에 있어서,

각  $X$ 는 O 또는 S이며;

각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ ,  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ , 또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=O)-R^4$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이고, 그리고 각  $R^4$ 는 독립적으로 H 또는 메틸이며;

각  $R^2$ 는 독립적으로 할로,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고

각  $V^2$ 는 H이고 그리고 각  $V^1$ 은 독립적으로  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기에서 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 245

제225항에 있어서,

각  $X$ 는 S이며;

각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=O)-R^4$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 또는 2이고, 그리고 각  $R^4$ 는 독립적으로 H 또는 메틸이며;

각  $R^2$ 는 독립적으로 할로이며; 그리고

각  $V^2$ 는 H이고 그리고 각  $V^1$ 은  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기에서 각  $R^3$ 은  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 4인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 246

제225항에 있어서,

각 X는 O 또는 S이며;

각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며;

각  $R^2$ 는 독립적으로 할로,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고

각  $V^2$ 는 H이고 그리고 각  $V^1$ 은 독립적으로  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기에서 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 247

제225항에 있어서,

각 X는 O 또는 S이며;

각  $R^1$ 은  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 1 또는 2이며;

각  $R^2$ 는 할로,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고

각  $V^2$ 는 H이고 그리고 각  $V^1$ 은  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기에서 각  $R^3$ 은  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 3 또는 4인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

#### 청구항 248

제225항에 있어서,

각 X는 독립적으로 S 또는  $S(=O)_2$ 이며;

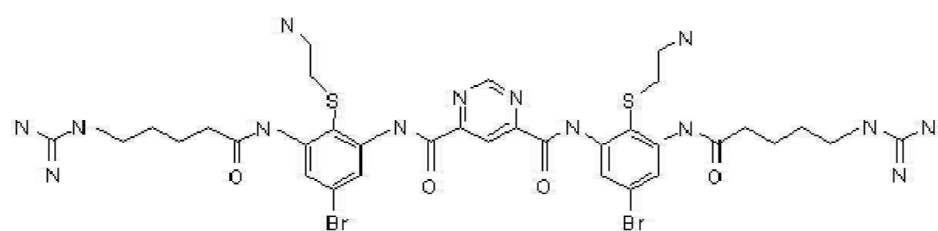
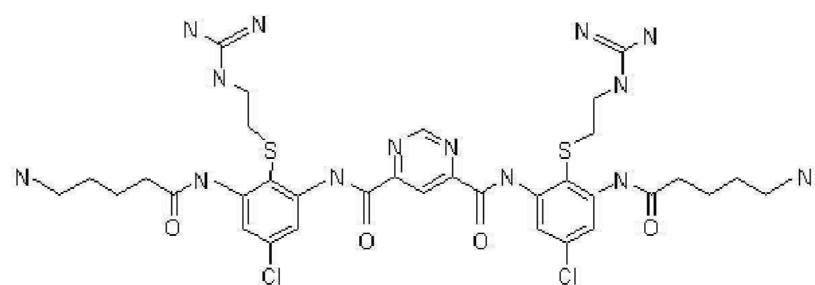
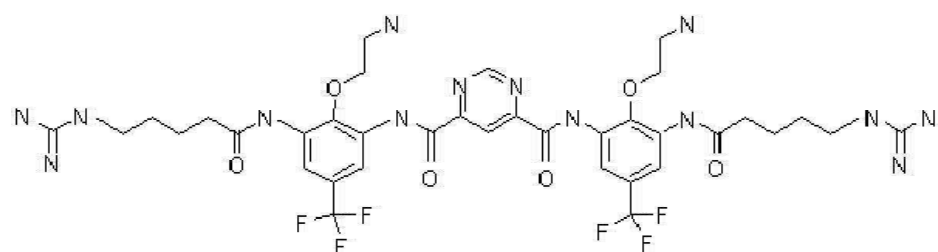
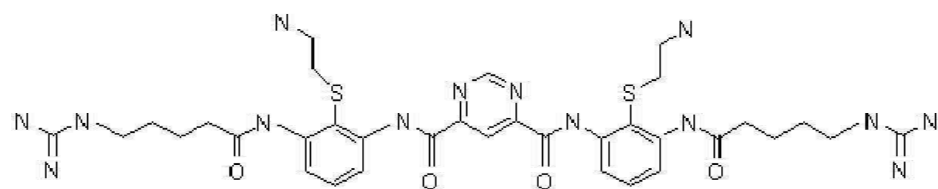
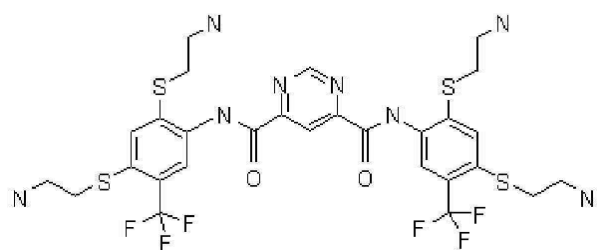
각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=O)-R^4$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 또는 2이고, 그리고 각  $R^4$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_p-NH_2$ 이고, 여기에서 각 p는 독립적으로 1 또는 2이며;

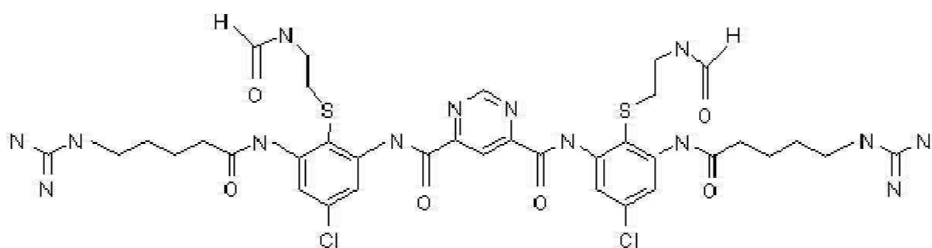
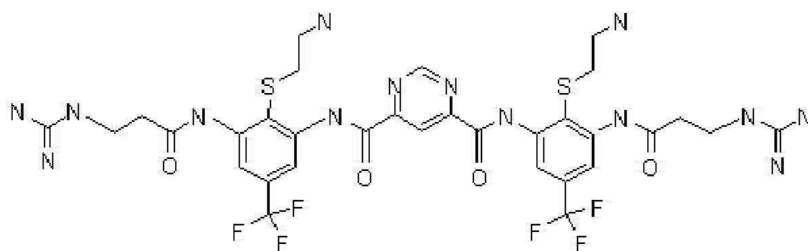
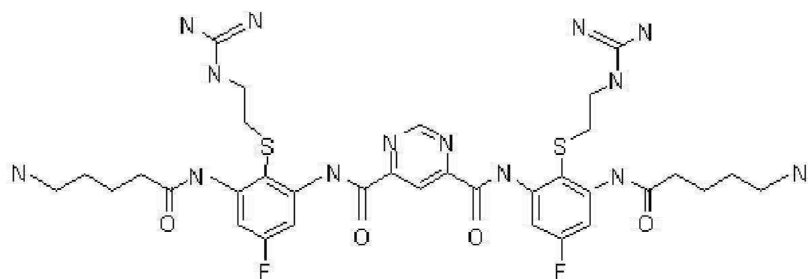
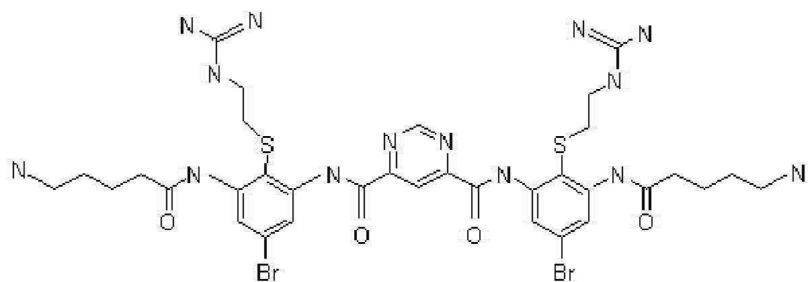
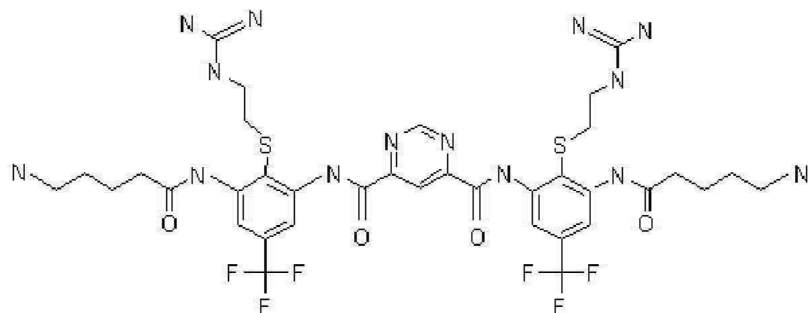
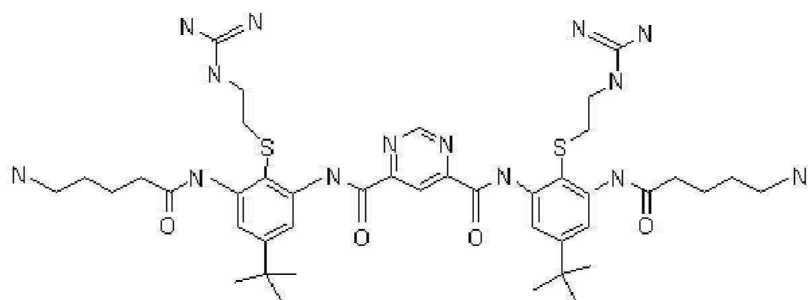
각  $R^2$ 는 독립적으로 할로 또는  $CF_3$ 이며; 그리고

각  $V^2$ 는 H이고 그리고 각  $V^1$ 은 독립적으로  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기에서 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 3 또는 4인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

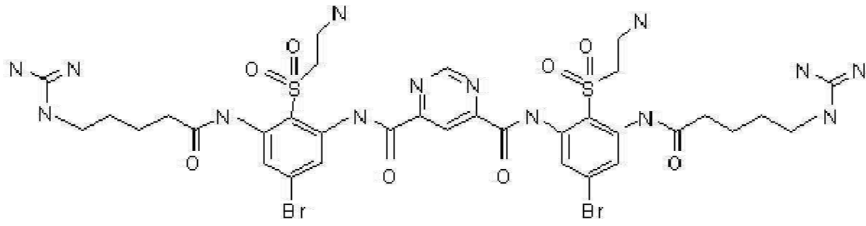
#### 청구항 249

하기 식으로부터 선택되는 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염:

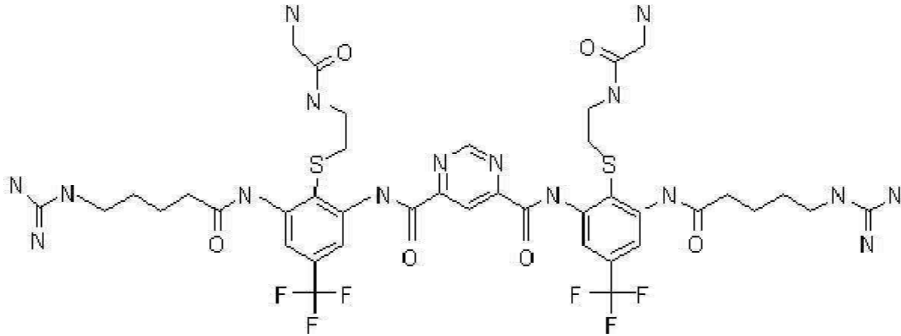








및

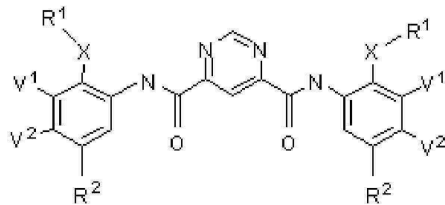


#### 청구항 250

제225항 내지 제249항 중 어느 한 항의 화합물 또는 염; 및 약학적으로 수용가능한 운반체를 포함하는 조성물.

#### 청구항 251

하기 식 V의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염의 치료적으로 효과적인 함량을 동물 내에 투여하는 것을 포함하는 동물의 말라리아 치료방법:



상기 식에서, 각 X는 독립적으로 O, S, 또는 S(=O)<sub>2</sub>이며;

각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=O)-R<sup>4</sup>이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이고, 그리고 각 R<sup>4</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 p는 독립적으로 1 또는 2이며;

각 R<sup>2</sup>는 독립적으로 H, 할로, CF<sub>3</sub>, 또는 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>이며; 그리고

각 V<sup>2</sup>는 H이고, 그리고 각 V<sup>1</sup>은 독립적으로 -N-C(=O)-R<sup>3</sup>이고, 여기에서 각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 또는 각 V<sup>1</sup>은 H이고 그리고 각 V<sup>2</sup>는 독립적으로 -S-R<sup>5</sup>이고, 여기에서 각 R<sup>5</sup>는 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수임.

#### 청구항 252

제251항에 있어서, 각 X는 S인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 253

제251항 또는 제252항에 있어서, 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ ,  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ , 또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=O)-R^4$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 또는 2이고, 그리고 각  $R^4$ 는 독립적으로 H 또는 메틸인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 254

제251항 또는 제252항에 있어서, 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ ,  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ , 또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=O)-R^4$ 이고, 여기에서 각 n은 2이고, 그리고 각  $R^4$ 는 H인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 255

제251항 또는 제252항에 있어서, 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 2인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 256

제251항 또는 제252항에 있어서, 각  $R^1$ 은  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 2인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 257

제251항 내지 제256항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^2$ 는 독립적으로 H, Br, F, Cl,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 258

제251항 내지 제256항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^2$ 는 Br, F, Cl,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 259

제251항 내지 제258항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $V^2$ 는 H이고, 그리고 각  $V^1$ 은 독립적으로  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기에서 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 260

제251항 내지 제258항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $V^2$ 는 H이고 그리고 각  $V^1$ 은 독립적으로  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기에서 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 또는 2인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 261

제251항 내지 제258항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $V^2$ 는 H이고 그리고 각  $V^1$ 은 독립적으로  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기에서 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 2인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 262

제251항 내지 제258항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $V^2$ 는 H이고 그리고 각  $V^1$ 은  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기에서 각  $R^3$ 은  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서  $n$ 은 2인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 263

제251항 내지 제258항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $V^1$ 은 H이고, 그리고 각  $V^2$ 는 독립적으로  $-S-R^5$ 이고, 여기에서 각  $R^5$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 264

제251항 내지 제258항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $V^1$ 은 H이고 그리고 각  $V^2$ 는 독립적으로  $-S-R^5$ 이고, 여기에서 각  $R^5$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 또는 2인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 265

제251항 내지 제258항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $V^1$ 은 H이고 그리고 각  $V^2$ 는 독립적으로  $-S-R^5$ 이고, 여기에서 각  $R^5$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 2인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 266

제251항 내지 제258항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $V^1$ 은 H이고 그리고 각  $V^2$ 는  $-S-R^5$ 이고, 여기에서 각  $R^5$ 은  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 2인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 267

제251항에 있어서,

각 X는 S이며;

각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며;

각  $R^2$ 는 독립적으로 할로,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고

각  $V^1$ 은 H이고 그리고 각  $V^2$ 는 독립적으로  $-S-R^5$ 이고, 여기에서 각  $R^5$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 268

제251항에 있어서,

각 X는 S이며;

각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 또는 2이며;

각  $R^2$ 는 독립적으로  $CF_3$  또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고

각  $V^1$ 은 H이고 그리고 각  $V^2$ 는 독립적으로  $-S-R^5$ 이고, 여기에서 각  $R^5$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 또는 2인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 269

제251항에 있어서,

각 X는 S이며;

각  $R^1$ 은  $-(CH_2)_n-NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 1 또는 2이며;

각  $R^2$ 는 독립적으로  $CF_3$  또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고

각  $V^1$ 은 H이고 그리고 각  $V^2$ 는  $-S-R^5$ 이고, 여기에서 각  $R^5$ 는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 1 또는 2인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 270

제251항에 있어서,

각 X는 O 또는 S이며;

각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ ,  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ , 또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=O)-R^4$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이고, 그리고 각  $R^4$ 는 독립적으로 H 또는 메틸이며;

각  $R^2$ 는 독립적으로 할로,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고

각  $V^2$ 는 H이고 그리고 각  $V^1$ 은 독립적으로  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기에서 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 271

제251항에 있어서,

각  $X$ 는 S이며;

각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=O)-R^4$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 또는 2이고, 그리고 각  $R^4$ 는 독립적으로 H 또는 메틸이며;

각  $R^2$ 는 독립적으로 할로이며; 그리고

각  $V^2$ 는 H이고 그리고 각  $V^1$ 은  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기에서 각  $R^3$ 은  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 4인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 272

제251항에 있어서,

각  $X$ 는 O 또는 S이며;

각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며;

각  $R^2$ 는 독립적으로 할로,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고

각  $V^2$ 는 H이고 그리고 각  $V^1$ 은 독립적으로  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기에서 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 273

제251항에 있어서,

각  $X$ 는 O 또는 S이며;

각  $R^1$ 은  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 1 또는 2이며;

각  $R^2$ 는 할로,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고

각  $V^2$ 는 H이고 그리고 각  $V^1$ 은  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기에서 각  $R^3$ 은  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 3 또는 4인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 274

제251항에 있어서,

각  $X$ 는 독립적으로 S 또는  $S(=O)_2$ 이며;

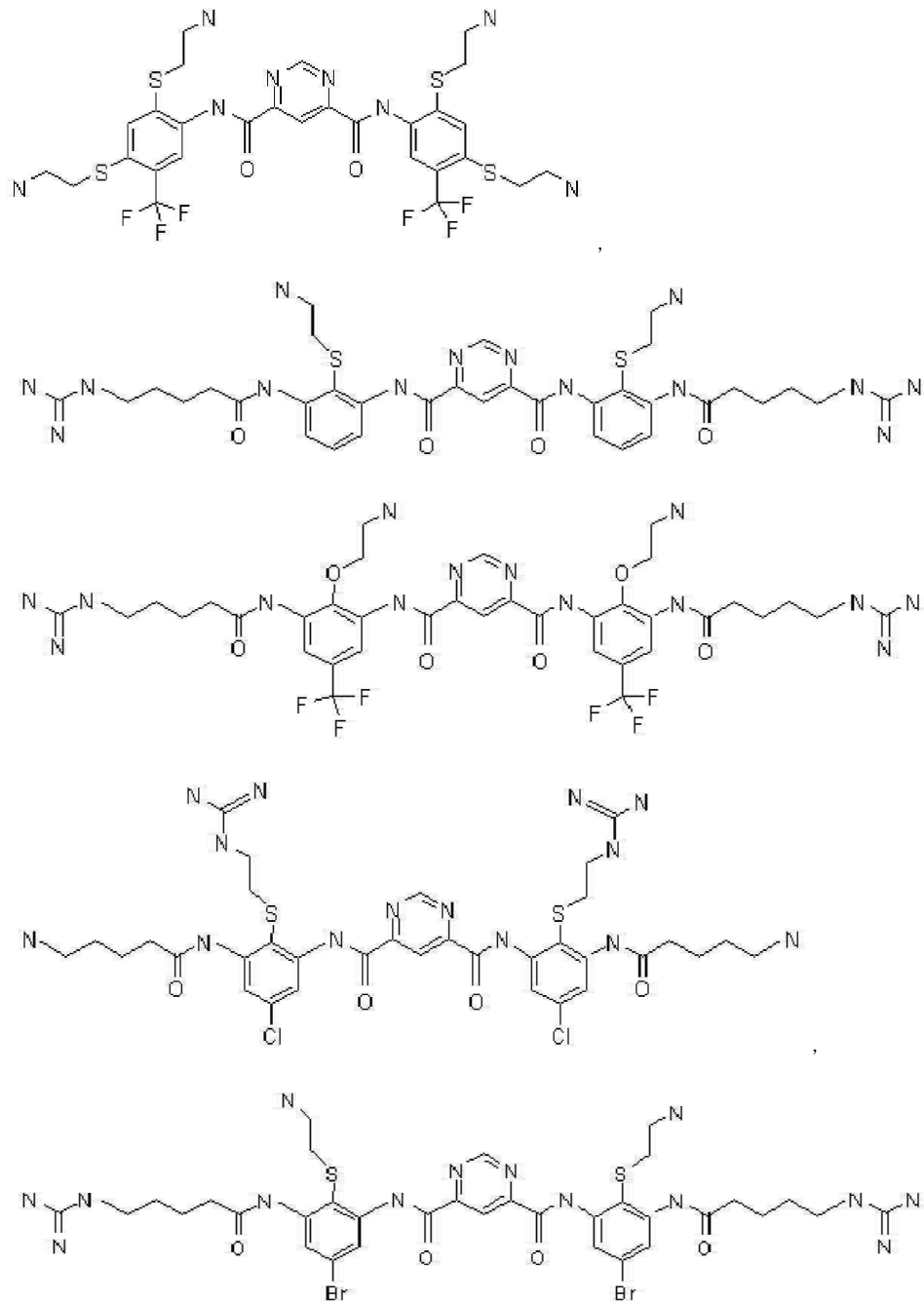
각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=O)-R^4$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 또는 2이고, 그리고 각  $R^4$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_p-NH_2$ 이고, 여기에서 각  $p$ 는 독립적으로 1 또는 2이며;

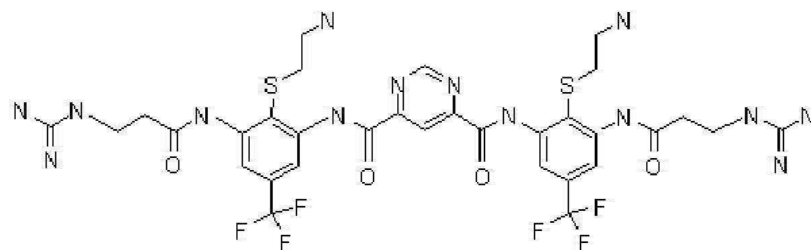
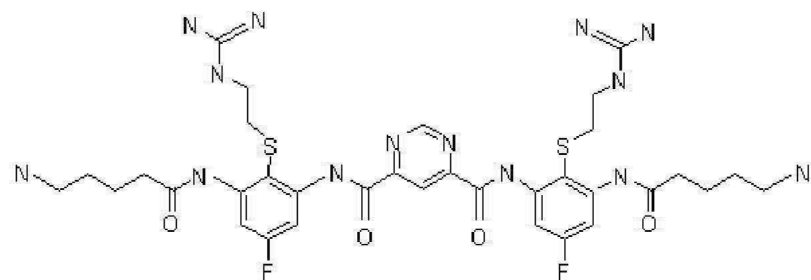
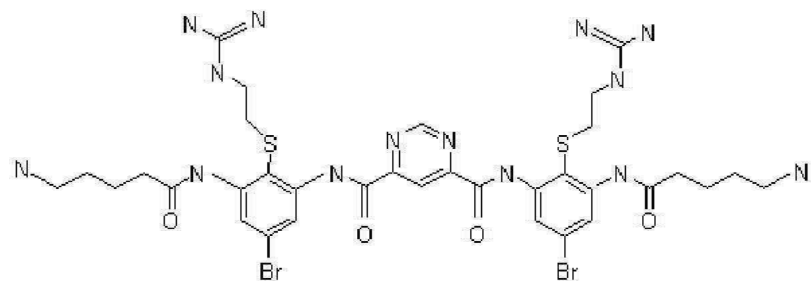
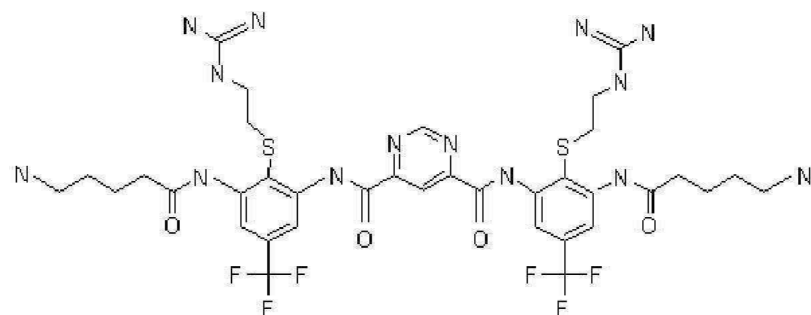
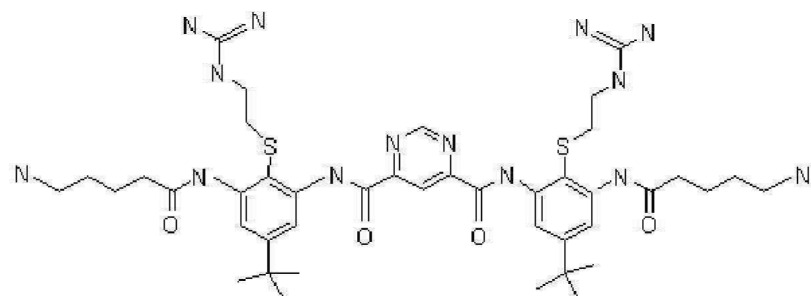
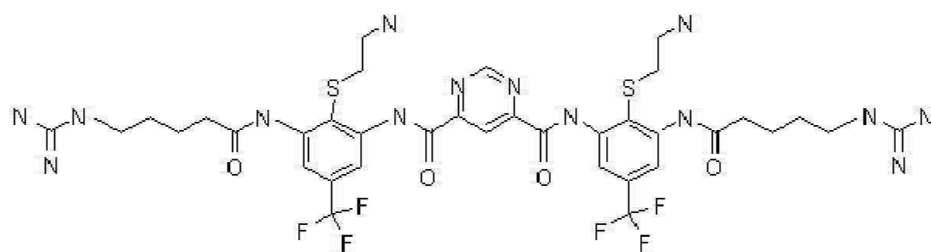
각  $R^2$ 는 독립적으로 할로 또는  $CF_3$ 이며; 그리고

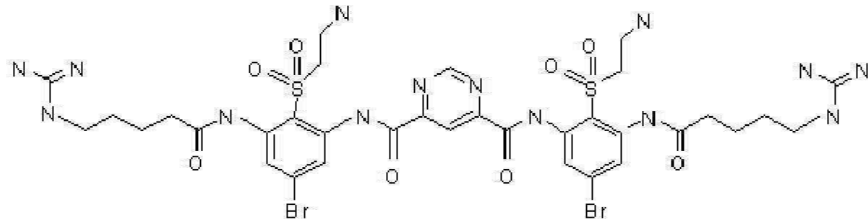
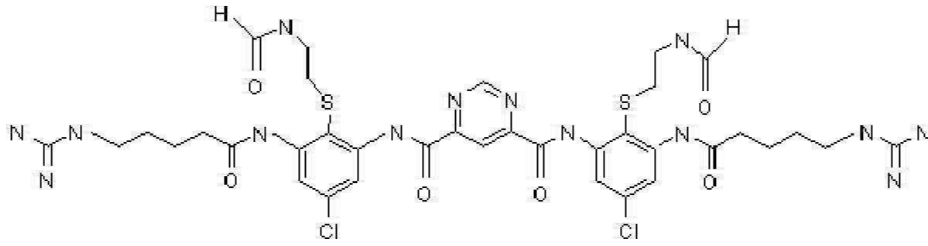
각  $V^2$ 는 H이고 그리고 각  $V^1$ 은 독립적으로  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기에서 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 3 또는 4인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 275

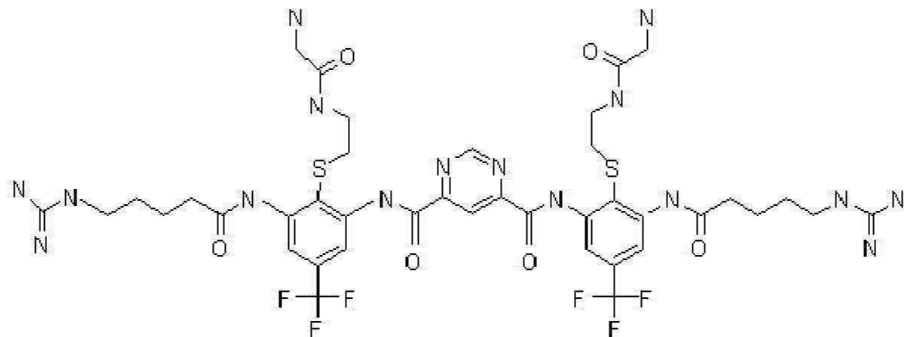
제251항에 있어서, 상기 화합물이 하기 식으로부터 선택되거나; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염인 것을 특징으로 하는 방법:







및

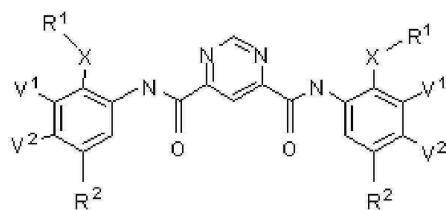


#### 청구항 276

제251항 내지 제275항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 말라리아가 클로로퀸 민감성 또는 클로로퀸 저항성인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 277

말라리아 병원충 증과 하기 식 V의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염의 효과적인 함량을 접촉시키는 것을 포함하는 말라리아 병원충 중 성장의 약화 또는 억제방법:



상기 식에서, 각 X는 독립적으로 O, S, 또는 S(=O)<sub>2</sub>이며;

각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=O)-R<sup>4</sup>이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이고, 그리고 각 R<sup>4</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 p는 독립적으로 1 또는 2이며;



각  $R^2$ 는 독립적으로 H, 할로,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고

각  $V^2$ 는 H이고, 그리고 각  $V^1$ 은 독립적으로  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기에서 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 또는 각  $V^1$ 은 H이고 그리고 각  $V^2$ 는 독립적으로  $-S-R^5$ 이고, 여기에서 각  $R^5$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수임.

#### 청구항 278

제277항에 있어서, 각 X는 S인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 279

제277항 또는 제278항에 있어서, 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ ,  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ , 또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=O)-R^4$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 또는 2이고, 그리고 각  $R^4$ 는 독립적으로 H 또는 메틸인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 280

제277항 또는 제278항에 있어서, 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ ,  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ , 또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=O)-R^4$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 2이고, 그리고 각  $R^4$ 는 H인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 281

제277항 또는 제278항에 있어서, 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 2인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 282

제277항 또는 제278항에 있어서, 각  $R^1$ 은  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 2인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 283

제277항 내지 제282항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^2$ 는 독립적으로 H, Br, F, Cl,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 284

제277항 내지 제282항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^2$ 는 Br, F, Cl,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 인 것을 특징으로 하는 방

법.

#### 청구항 285

제277항 내지 제284항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $V^2$ 는 H이고, 그리고 각  $V^1$ 은 독립적으로  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기서 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 286

제277항 내지 제284항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $V^2$ 는 H이고 그리고 각  $V^1$ 은 독립적으로  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기서 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 또는 2인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 287

제277항 내지 제284항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $V^2$ 는 H이고 그리고 각  $V^1$ 은 독립적으로  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기서 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 2인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 288

제277항 내지 제284항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $V^2$ 는 H이고 그리고 각  $V^1$ 은  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기에서 각  $R^3$ 은  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 n은 2인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 289

제277항 내지 제284항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $V^1$ 은 H이고, 그리고 각  $V^2$ 는 독립적으로  $-S-R^5$ 이고, 여기에서 각  $R^5$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 290

제277항 내지 제284항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $V^1$ 은 H이고 그리고 각  $V^2$ 는 독립적으로  $-S-R^5$ 이고, 여기에서 각  $R^5$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 또는 2인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 291

제277항 내지 제284항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $V^1$ 은 H이고 그리고 각  $V^2$ 는 독립적으로  $-S-R^5$ 이고, 여기에서

각  $R^5$  는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 2인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 292

제277항 내지 제284항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $V^1$ 은 H이고 그리고 각  $V^2$ 는  $-S-R^5$ 이고, 여기에서 각  $R^5$ 는  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 2인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 293

제277항에 있어서,

각  $X$ 는 S이며;

각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며;

각  $R^2$ 는 독립적으로 할로,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고

각  $V^1$ 은 H이고 그리고 각  $V^2$ 는 독립적으로  $-S-R^5$ 이고, 여기에서 각  $R^5$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 294

제277항에 있어서,

각  $X$ 는 S이며;

각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 또는 2이며;

각  $R^2$ 는 독립적으로  $CF_3$  또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고

각  $V^1$ 은 H이고 그리고 각  $V^2$ 는 독립적으로  $-S-R^5$ 이고, 여기에서 각  $R^5$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 또는 2인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 295

제277항에 있어서,

각  $X$ 는 S이며;

각  $R^1$ 은  $-(CH_2)_n-NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 1 또는 2이며;

각  $R^2$ 는 독립적으로  $CF_3$  또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고

각  $V^1$ 은 H이고 그리고 각  $V^2$ 는  $-S-R^5$ 이고, 여기에서 각  $R^5$ 는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 1 또는 2인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 296

제277항에 있어서,

각 X는 O 또는 S이며;

각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ ,  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ , 또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=O)-R^4$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이고, 그리고 각  $R^4$ 는 독립적으로 H 또는 메틸이며;

각  $R^2$ 는 독립적으로 할로,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고

각  $V^2$ 는 H이고 그리고 각  $V^1$ 은 독립적으로  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기에서 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 297

제277항에 있어서,

각 X는 S이며;

각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=O)-R^4$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 또는 2이고, 그리고 각  $R^4$ 는 독립적으로 H 또는 메틸이며;

각  $R^2$ 는 독립적으로 할로이며; 그리고

각  $V^2$ 는 H이고 그리고 각  $V^1$ 은  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기에서 각  $R^3$ 은  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 4인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 298

제277항에 있어서,

각 X는 O 또는 S이며;

각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며;

각  $R^2$ 는 독립적으로 할로,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고

각  $V^2$ 는 H이고 그리고 각  $V^1$ 은 독립적으로  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기에서 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 299

제277항에 있어서,

각 X는 O 또는 S이며;

각  $R^1$ 은  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 1 또는 2이며;

각  $R^2$ 는 할로,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고

각  $V^2$ 는 H이고 그리고 각  $V^1$ 은  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기에서 각  $R^3$ 은  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 3 또는 4인 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 300

제277항에 있어서,

각  $X$ 는 독립적으로 S 또는  $S(=O)_2$ 이며;

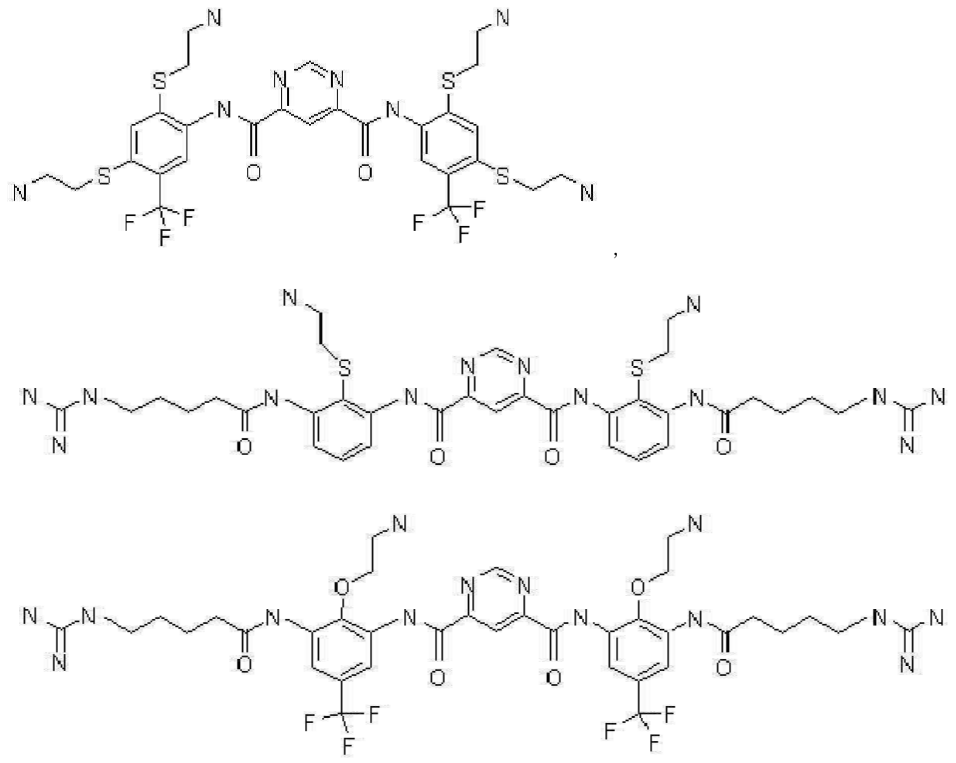
각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=O)-R^4$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 또는 2이고, 그리고 각  $R^4$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_p-NH_2$ 이고, 여기에서 각  $p$ 는 독립적으로 1 또는 2이며;

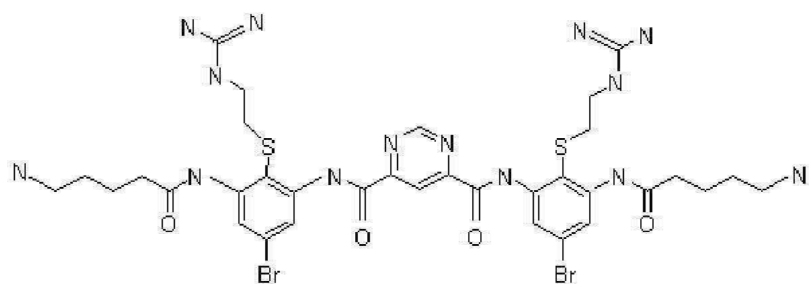
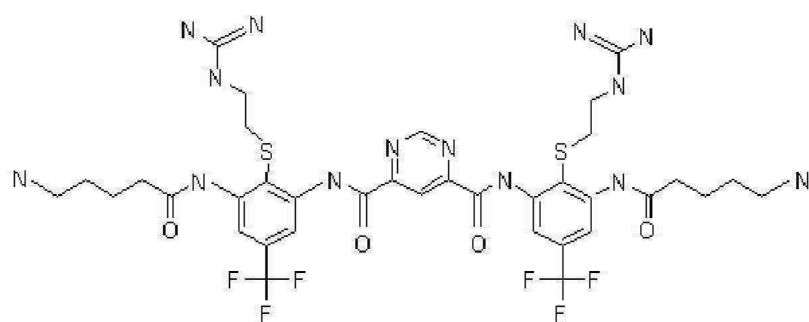
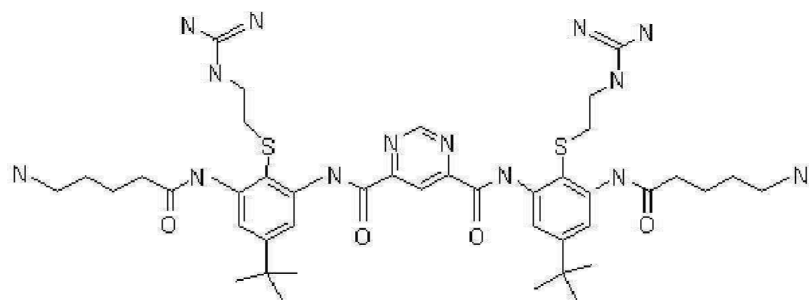
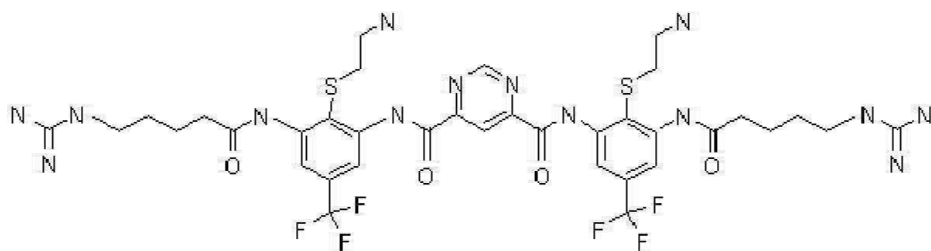
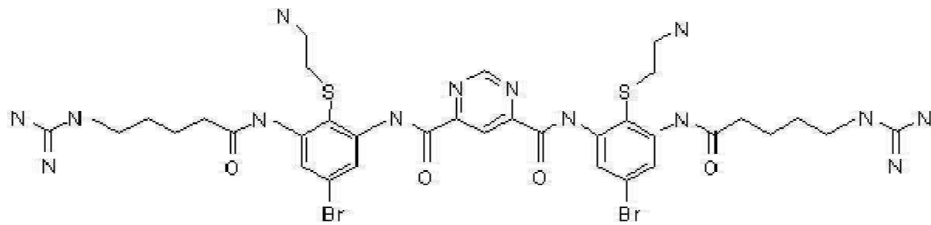
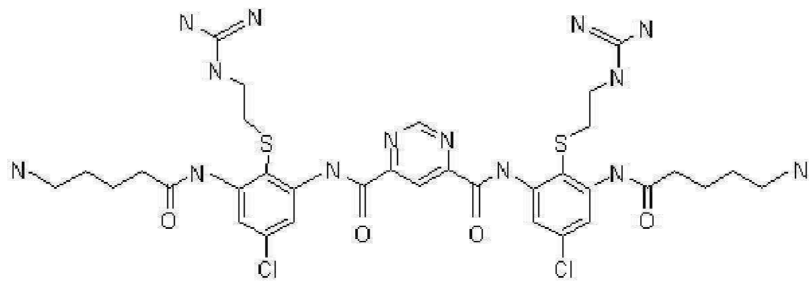
각  $R^2$ 는 독립적으로 할로 또는  $CF_3$ 이며; 그리고

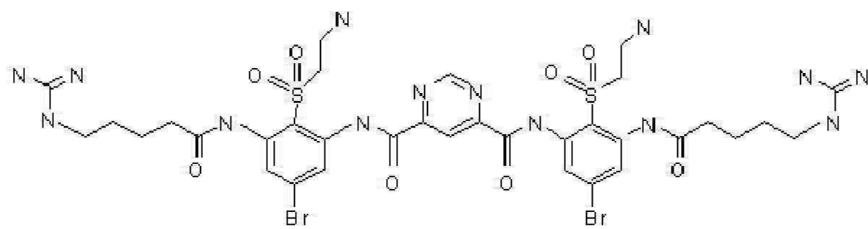
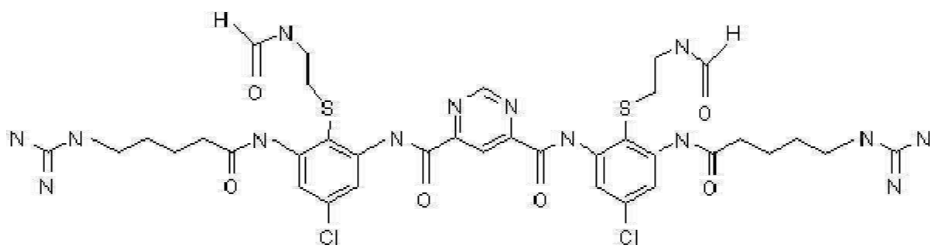
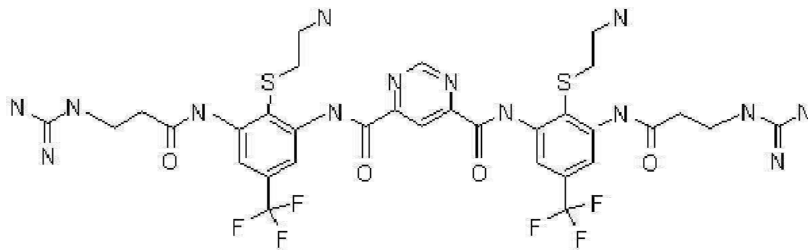
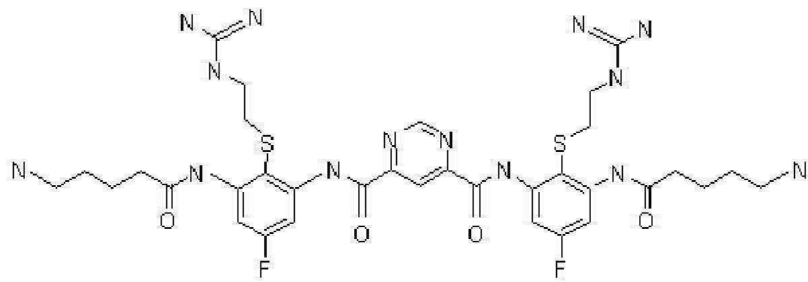
각  $V^2$ 는 H이고 그리고 각  $V^1$ 은 독립적으로  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기에서 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 3 또는 4인 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 301

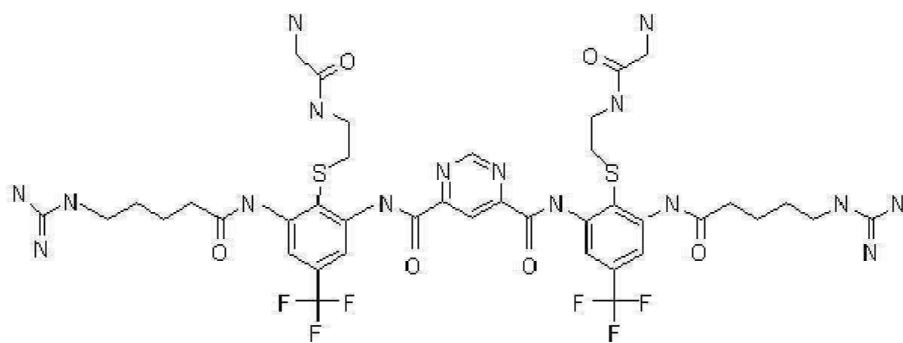
제277항에 있어서, 상기 화합물이 하기 식으로부터 선택되거나; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염인 것을 특징으로 하는 방법:





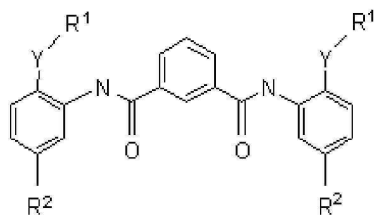


및



### 청구항 302

하기 식 VI의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염:



상기 식에서, 각 Y는 독립적으로 O, S, 또는 NH이며;

각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 그리고

각  $R^2$ 는 독립적으로 H, 할로,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 임.

### 청구항 303

제302항에 있어서, 각 Y는 독립적으로 O 또는 S인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

### 청구항 304

제302항에 있어서, 각 Y는 O 또는 S인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

### 청구항 305

제302항 내지 제304항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 2 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

### 청구항 306

제302항 내지 제304항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^1$ 은  $-(CH_2)_n-NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 2 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

### 청구항 307

제302항 내지 제306항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^2$ 는 독립적으로 할로,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

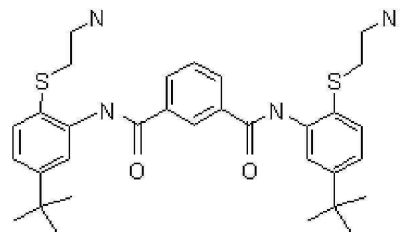
### 청구항 308

제302항 내지 제306항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^2$ 는 할로,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.



### 청구항 309

제302항에 있어서, 상기 화합물은



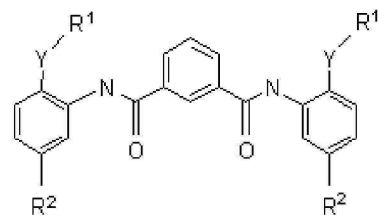
또는 약학적으로 수용가능한 이의 염인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

### 청구항 310

제302항 내지 제309항 중 어느 한 항의 화합물 또는 염; 및 약학적으로 수용가능한 운반체를 포함하는 조성물.

### 청구항 311

하기 식 VI의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염의 치료적으로 효과적인 함량을 동물 내에 투여하는 것을 포함하는 동물의 말라리아 치료방법:



상기 식에서, 각 Y는 독립적으로 O, S, 또는 NH이며;

각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 그리고

각 R<sup>2</sup>는 독립적으로 H, 할로, CF<sub>3</sub>, 또는 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>임.

### 청구항 312

제311항에 있어서, 각 Y는 독립적으로 O 또는 S인 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 313

제311항에 있어서, 각 Y는 O 또는 S인 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 314

제311항 내지 제313항 중 어느 한 항에 있어서, 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 독립적으

로 2 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 315

제311항 내지 제313항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^1$ 은  $-(CH_2)_n-NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 2 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 316

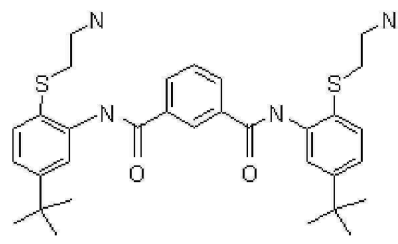
제311항 내지 제315항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^2$ 는 독립적으로 할로,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 317

제311항 내지 제315항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^2$ 는 할로,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 318

제311항에 있어서, 상기 화합물은



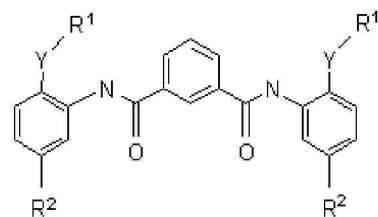
또는 약학적으로 수용가능한 이의 염인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 319

제311항 내지 제318항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 말라리아가 클로로퀸 민감성 또는 클로로퀸 저항성인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 320

말라리아 병원충 종과 하기 식 VI의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염의 효과적인 함량을 접촉시키는 것을 포함하는 말라리아 병원충 중 성장의 약화 또는 억제방법:



상기 식에서, 각  $Y$ 는 독립적으로  $O$ ,  $S$ , 또는  $NH$ 이며;

각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 그리고

각  $R^2$ 는 독립적으로 H, 할로,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 임.

#### 청구항 321

제320항에 있어서, 각 Y는 독립적으로 O 또는 S인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 322

제320항에 있어서, 각 Y는 O 또는 S인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 323

제320항 내지 제322항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 2 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 324

제320항 내지 제322항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^1$ 은  $-(CH_2)_n-NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 2 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 325

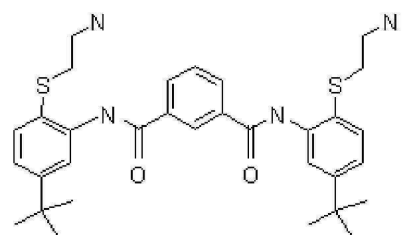
제320항 내지 제324항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^2$ 는 독립적으로 할로,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 326

제320항 내지 제324항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^2$ 는 할로,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 327

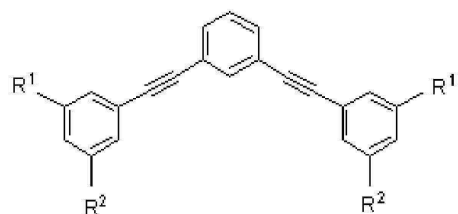
제320항에 있어서, 상기 화합물은



또는 약학적으로 수용가능한 이의 염인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 328

하기 식 VII의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염의 치료적으로 효과적인 함량을 동물 내에 투여하는 것을 포함하는 동물의 말라리아 치료방법:



상기 식에서, 각  $R^1$ 은 독립적으로 H,  $C_1-C_8$ 알킬,  $C_1-C_8$ 알콕시, 할로, OH,  $CF_3$ , 또는 CN이며;

각  $R^2$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수임.

#### 청구항 329

제328항에 있어서, 각  $R^1$ 은 독립적으로  $C_1-C_8$ 알킬, 할로, OH,  $CF_3$ , 또는 CN인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 330

제328항에 있어서, 각  $R^1$ 은 독립적으로  $C_1-C_3$ 알킬, 할로,  $CF_3$ , 또는 CN인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 331

제328항에 있어서, 각  $R^1$ 은 메틸 또는 할로인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 332

제328항에 있어서, 각  $R^1$ 은 Br, F, 또는 Cl인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 333

제328항 내지 제332항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^2$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 334

제328항 내지 제332항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^2$ 는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 335

제328항 내지 제332항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^2$ 는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 1 또는 2인 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 336

제328항에 있어서,

각  $R^1$ 은 독립적으로  $C_1-C_8$ 알킬, 할로, OH,  $CF_3$ , 또는 CN이며; 그리고

각  $R^2$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 337

제328항에 있어서,

각  $R^1$ 은 독립적으로  $C_1-C_3$ 알킬, 할로,  $CF_3$ , 또는 CN이며; 그리고

각  $R^2$ 는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 338

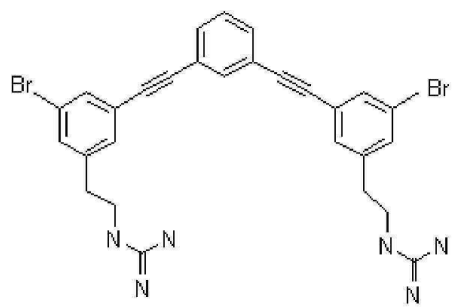
제328항에 있어서,

각  $R^1$ 은 메틸 또는 할로이며; 그리고

각  $R^2$ 는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 1 또는 2인 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 339

제328항에 있어서, 상기 화합물은



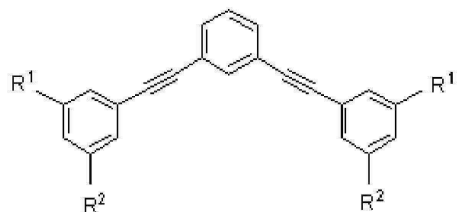
또는 약학적으로 수용가능한 이의 염인 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 340

제328항 내지 제339항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 말라리아가 클로로퀸 민감성 또는 클로로퀸 저항성인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 341

말라리아 병원충 종과 하기 식 VII의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염의 효과적인 함량을 접촉시키는 것을 포함하는 말라리아 병원충 중 성장의 약화 또는 억제방법:



상기 식에서, 각  $R^1$ 은 독립적으로 H,  $C_1-C_8$ 알킬,  $C_1-C_8$ 알콕시, 할로, OH,  $CF_3$ , 또는 CN이며;

각  $R^2$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수임.

#### 청구항 342

제341항에 있어서, 각  $R^1$ 은 독립적으로  $C_1-C_8$ 알킬, 할로, OH,  $CF_3$ , 또는 CN인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 343

제341항에 있어서, 각  $R^1$ 은 독립적으로  $C_1-C_3$ 알킬, 할로,  $CF_3$ , 또는 CN인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 344

제341항에 있어서, 각  $R^1$ 은 메틸 또는 할로인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 345

제341항에 있어서, 각  $R^1$ 은 Br, F, 또는 Cl인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 346

제341항 내지 제345항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^2$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 347

제341항 내지 제345항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^2$ 는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 1 내지 4

사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 348

제341항 내지 제345항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^2$ 는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 1 또는 2인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 349

제341항에 있어서,

각  $R^1$ 은 독립적으로  $C_1-C_8$ 알킬, 할로, OH,  $CF_3$ , 또는 CN이며; 그리고

각  $R^2$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 350

제341항에 있어서,

각  $R^1$ 은 독립적으로  $C_1-C_3$ 알킬, 할로,  $CF_3$ , 또는 CN이며; 그리고

각  $R^2$ 는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 351

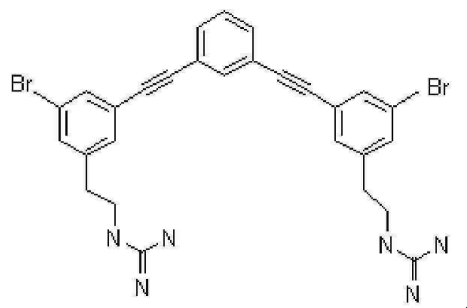
제341항에 있어서,

각  $R^1$ 은 메틸 또는 할로이며; 그리고

각  $R^2$ 는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 1 또는 2인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 352

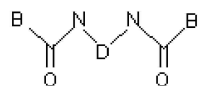
제341항에 있어서, 상기 화합물은



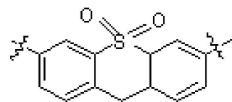
또는 약학적으로 수용가능한 이의 염인 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 353

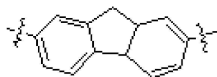
하기 식 VIII의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염:



상기 식에서, D는

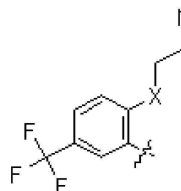


또는

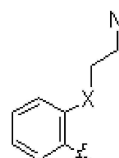


이며;

각 B는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ ,



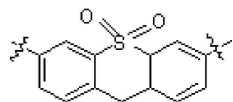
, 또는



이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이고 그리고 각 X는 독립적으로 O 또는 S임.

### 청구항 354

제353항에 있어서, D는



인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

### 청구항 355

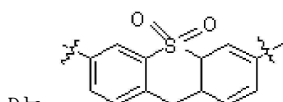
제353항 또는 제354항에 있어서, 각 B는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

### 청구항 356

제353항 내지 제355항 중 어느 한 항에 있어서, 각 X는 S인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

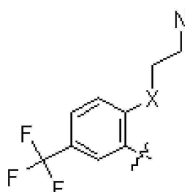
### 청구항 357

제353항에 있어서,



D는

이며;



각 B는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$  또는

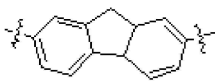
이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 3 또는 4이

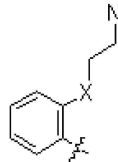
고 그리고 각 X는 S인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.



### 청구항 358

제353항에 있어서,

D는  이며;

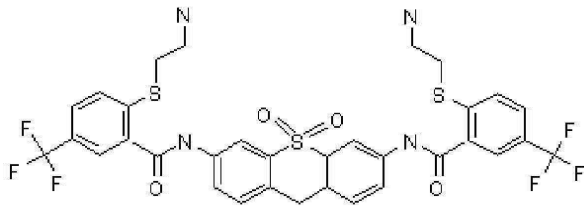
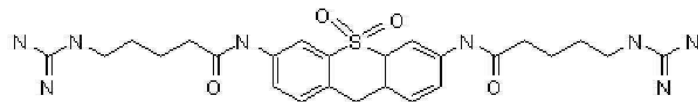


각 B는 독립적으로

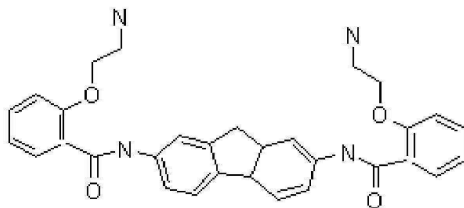
각 X는 독립적으로 O 또는 S인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

### 청구항 359

하기 식으로부터 선택되는 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염:



및

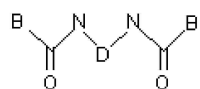


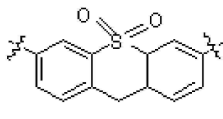
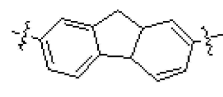
### 청구항 360

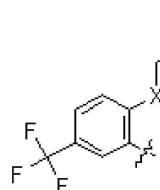
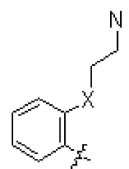
제353항 내지 제359항 중 어느 한 항의 화합물 또는 염; 및 약학적으로 수용가능한 운반체를 포함하는 조성물.

### 청구항 361

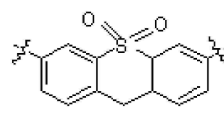
하기 식 VIII의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염의 치료적으로 효과적인 함량을 동물 내에 투여하는 것을 포함하는 동물의 말라리아 치료방법:



상기 식에서, D는  또는  이며;

각 B는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ , , 또는  이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이고 그리고 각 X는 독립적으로 0 또는 S임.

#### 청구항 362

제361항에 있어서, D는  인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 363

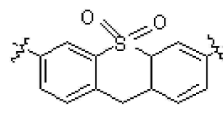
제361항 또는 제362항에 있어서, 각 B는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

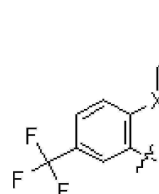
#### 청구항 364

제361항 내지 제363항 중 어느 한 항에 있어서, 각 X는 S인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 365

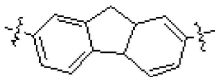
제361항에 있어서,

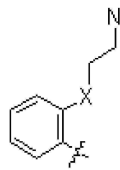
D는  이며;

각 B는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$  또는  이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 3 또는 4이고 그리고 각 X는 S인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 366

제361항에 있어서,

D는  이며;

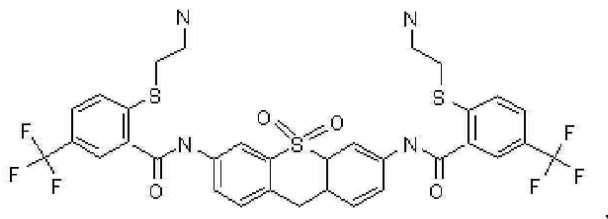
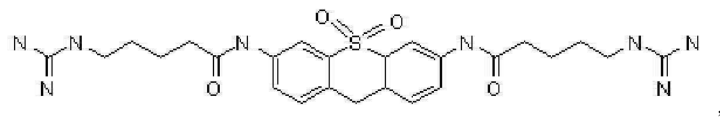


각 B는 독립적으로  이며; 그리고

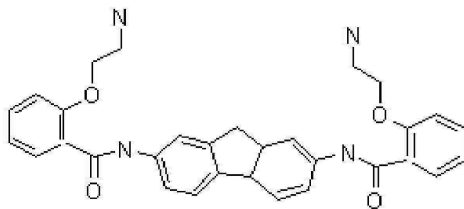
각 X는 독립적으로 O 또는 S인 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 367

제361항에 있어서, 상기 화합물이 하기 식으로부터 선택되거나; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염인 것을 특징으로 하는 방법:



및

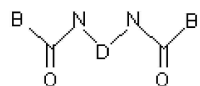


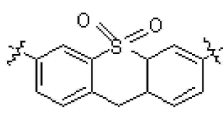
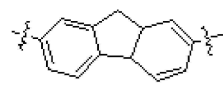
### 청구항 368

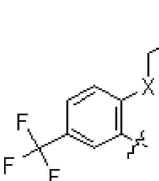
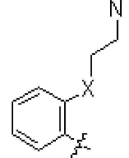
제361항 내지 제367항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 말라리아가 클로로퀸 민감성 또는 클로로퀸 저항성인 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 369

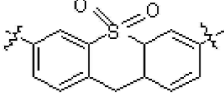
말라리아 병원충 종과 하기 식 VIII의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염의 효과적인 함량을 접촉시키는 것을 포함하는 말라리아 병원충 중 성장의 약화 또는 억제방법:



상기 식에서, D는  또는  이며;

각 B는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ , , 또는  이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이고 그리고 각 X는 독립적으로 0 또는 S임.

### 청구항 370

제369항에 있어서, D는  인 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 371

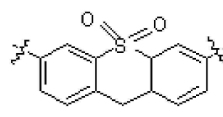
제369항 또는 제370항에 있어서, 각 B는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수인 것을 특징으로 하는 방법.

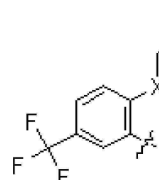
### 청구항 372

제369항 내지 제371항 중 어느 한 항에 있어서, 각 X는 S인 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 373

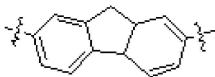
제369항에 있어서,

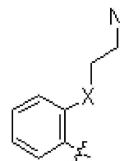
D는  이며;

각 B는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$  또는  이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 3 또는 4이고 그리고 각 X는 S인 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 374

제369항에 있어서,

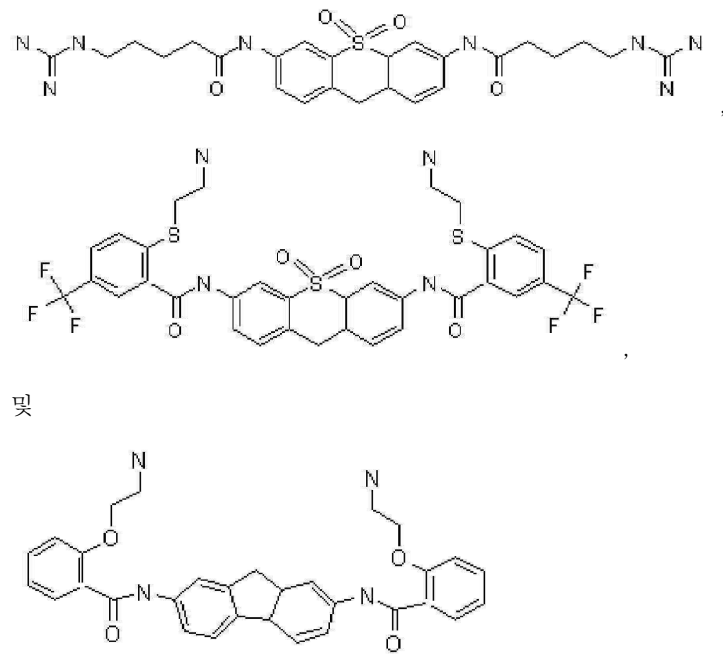
D는 이며;

각 B는 독립적으로 이며; 그리고

각 X는 독립적으로 O 또는 S인 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 375

제369항에 있어서, 상기 화합물이 하기 식으로부터 선택되거나; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염인 것을 특징으로 하는 방법:



### 명세서

### 기술분야

[0001] 본 발명은 부분적으로 3 환식의 화합물, 아릴아미드 화합물, 및 다른 화합물, 및 말라리아 치료를 위한 이를 포함하는 조성물, 및 그런 화합물을 동물에 투여하는 것을 포함하는 말라리아 치료방법에 관한 것이다.

### 배경기술

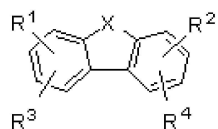
[0002] 전 세계적으로, 41%의 인구가 아프리카, 아시아, 중동, 중부 및 남부 아메리카, 히스파니올라, 및 오세아니아 지역과 같은 말라리아가 전염되는 지역에 살고 있다. 매년 3억 5천에서 5억 사이의 말라리아 환자가 세계적으로 발생하고 있으며, 백만 명 이상의 사람이 죽고 있으며, 이들 중 대부분은 아프리카 사하라 사막 이남의 어린 아이들이다. 말라리아 전염률이 높은 아프리카 지역에서, 대략 990,000 명의 사람들이 1995년에 말라리아로 죽었다. 2002년에, 말라리아는 개발도상국 어린이들의 4 번째 사망 원인이었다. 게다가, 말라리아는 개발도상국에서 모든 어린이 사망 중 10.7%를 차지한다.

[0003] 항균 펩티드(AMP)는 다양한 병원성 박테리아에 대한 저항을 제공하는 선천성 면역 체계의 구성 요소를 나타낸다. AMP는 선천성 면역 체계에 중심적인 역할을 하기 때문에 항생제를 개발하는데 새로운 실마리를 제공하고 있다. 몇몇의 AMP는 세균, 효모, 균류, 및 심지어 바이러스에 대하여 매우 넓은 스펙트럼 작용을 보여준다. 다수의 숙주 방어 펩티드에 관한 항 기생충 활동도 또한 보고되고 있다. 가장 최고로 연구된 유기체는 플라즈모디움(*Plasmodium*), 리슈마니아(*Leishmania*), 및 트리파노소마(*Trypanosoma*)(Vizioli et al., Trends in Pharmacol., 2002,18,475-476; Jacobs et al., Antimicrob. Agents Chemother., 2003, 47,607-613; and Brand et al., J. Biol. Chern., 2002, 277, 49332-49340), 말라리아, 리슈마이나증(leishmaniasis) 및 사가스병(Chagas' disease) 각각의 기생체를 포함한다. 숙주 방어 펩티드에 의해서 죽임을 당하게 될 것으로 보고되는 추가 원생동물 기생충은 크립토스포리디움(*Cryptosporidium*)(Giacometti et al., Antimicrob. Agents Chemother., 2000, 44, 3473-3475) 및 지아디아(*Giardia*)(Aley et al., Infect. Immun., 1994,62,5397-5403), 오염된 음료수로 전염되는 인간 병원체이다. 상기 펩티드는 과도한 투과율, 용해 및 죽음을 일으키는 세포질 막과의 상호작용을 통해서 원생동물을 죽일 것으로 보이며; 이 메커니즘은 그들의 세균에 대한 활동 메커니즘과 유사하다. 숙주 세포에 대한 기생충의 특이성은 인지질의 함량 차이 및 원생동물 막에서의 콜레스테롤의 결핍에 기인할 수 있다. 작용 부위가 막에 있고 임의의 특정 수용체 또는 세포내 표적에 있지 않기 때문에, 항균 펩티드의 세포 독성 특성에 대한 저항의 발달 가능성은 매우 낮다.

[0004] 항말라리아 활동에 대하여, 선천성 숙주 방어 단백질 및 그들의 유사물은 다양한 모기 숙주에서 몇몇 플라즈모디움(*Plasmodium*)종의 접합자낭(oocyst) 성장을 억제하는 것으로 나타나고 있으며(Gwadz et al., Infect. Immun., 1989,57,2628-2633; and Possani et al., Toxicon, 1998,36, 1683-1692), 세포 배양에서 플라즈모디움(*Plasmodium*)의 초기 포자생식(sporogonic) 단계에 대해서 직접적으로 세포 독성이 있다(Arrighi et al., Antimicrob. Agents Chemother., 2002, 46, 2104-2110). 더욱이, 몇몇의 항균 펩티드는 정상적인 적혈구를 죽이지 않으면서 감염된 적혈구를 공격하거나(Feder et al., J. Biol. Chern., 2000, 275, 4230-4238; and Krugliak et al., Antimicrob. Agents Chemother., 2000,44,2442-2451) 또는 감염된 적혈구를 해하지 않고 세포내 기생충과 상호작용을 하고 이를 죽임으로써(Dagan et al., Antimicrob. Agents Chemother., 2002, 46, 1059-1066; and Efron et al., J. Biol. Chern., 2002, 277, 24067-24072) 적혈구내 기생충(적혈구에서 자라는 말라리아 병원체의 생활형)을 선택적으로 죽이는 것으로 확인되고 있다. 펩티드의 현저한 치료적 한계, 이러한 항말라리아 병원체 단백질의 비펩티드성 모조물의 개발을 인지하는 것은 말라리아와 싸울 수 있는 신규하고 강력한 치료법을 도출할 것이다.

# [0005] 발명의 요약

[0006] 본 발명은 하기 식 I의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염, 및 이것 및 약학적으로 수용가능한 운반체를 포함하는 조성물을 제공한다:

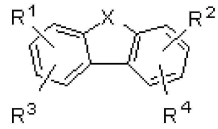


[0007]

[0008] 상기 식에서, X는 C(R<sup>7</sup>)C(R<sup>8</sup>), C(=O), N(R<sup>9</sup>), O, S, S(=O), 또는 S(=O)<sub>2</sub>이며; R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, 및 R<sup>9</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알콕시, 할로, OH, CF<sub>3</sub>, 또는 방향족 기이며; R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알콕시, 할로, OH, 할로C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬, 또는 CN이며; R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 독립적으로 탄소환(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)이며; 각 R<sup>5</sup> 및 각 R<sup>6</sup>은 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알콕시, 할로, OH, CF<sub>3</sub>, 방향족 기, 헤테로사이클, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>의 무염기(free base) 또는 염형태(salt form)이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 8 사이의 자연수임.

[0009] 본 발명은 또한 하기 식 I의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염의 치료적으로 효과적인 함량을 동

물 내에 투여하는 것을 포함하는 동물의 말라리아 치료방법을 제공한다:



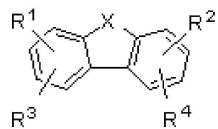
[0010]

[0011]

상기 식에서, X는  $C(R^7)C(R^8)$ ,  $C(=O)$ ,  $N(R^9)$ , O, S,  $S(=O)$ , 또는  $S(=O)_2$ 이며;  $R^7$ ,  $R^8$ , 및  $R^9$ 는 독립적으로 H,  $C_1$ - $C_8$ 알킬,  $C_1$ - $C_8$ 알콕시, 할로, OH,  $CF_3$ , 또는 방향족 기이며;  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 H,  $C_1$ - $C_8$ 알킬,  $C_1$ - $C_8$ 알콕시, 할로, OH, 할로 $C_1$ - $C_8$ 알킬, 또는 CN이며;  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 탄소환( $R^5$ )( $R^6$ )이며; 각  $R^5$  및 각  $R^6$ 은 독립적으로 H,  $C_1$ - $C_8$ 알킬,  $C_1$ - $C_8$ 알콕시, 할로, OH,  $CF_3$ , 방향족 기, 헤테로사이클, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ ,  $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_n-NH_2$ , 또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 8 사이의 자연수임.

[0012]

본 발명은 또한 말라리아 병원충 종과 하기 식 I의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염의 효과적인 함량을 접촉시키는 것을 포함하는 말라리아 병원충 중 성장의 약화 또는 억제방법을 제공한다:



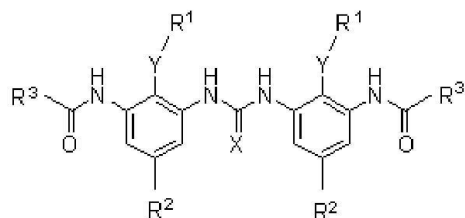
[0013]

[0014]

상기 식에서, X는  $C(R^7)C(R^8)$ ,  $C(=O)$ ,  $N(R^9)$ , O, S,  $S(=O)$ , 또는  $S(=O)_2$ 이며;  $R^7$ ,  $R^8$ , 및  $R^9$ 는 독립적으로 H,  $C_1$ - $C_8$ 알킬,  $C_1$ - $C_8$ 알콕시, 할로, OH,  $CF_3$ , 또는 방향족 기이며;  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 H,  $C_1$ - $C_8$ 알킬,  $C_1$ - $C_8$ 알콕시, 할로, OH, 할로 $C_1$ - $C_8$ 알킬, 또는 CN이며;  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 탄소환( $R^5$ )( $R^6$ )이며; 각  $R^5$  및 각  $R^6$ 은 독립적으로 H,  $C_1$ - $C_8$ 알킬,  $C_1$ - $C_8$ 알콕시, 할로, OH,  $CF_3$ , 방향족 기, 헤테로사이클, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ ,  $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_n-NH_2$ , 또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 8 사이의 자연수임.

[0015]

본 발명은 또한 하기 식 II의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염, 및 이것 및 약학적으로 수용가능한 운반체를 포함하는 조성물을 제공한다:



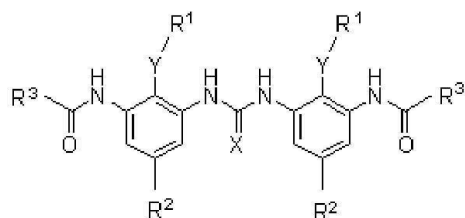
[0016]

[0017]

상기 식에서, X는 O 또는 S이며; 각 Y는 독립적으로 O, S, 또는 N이며; 각  $R^1$ 은 독립적으로 H, 5- 또는 6-원자 헤테로사이클, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 또는 각  $R^1$ 은 독립적으로 Y와 함께 5- 또는 6-원자 헤테로사이클이며; 각  $R^2$ 는 독립적으로 H,  $CF_3$ ,  $C(CH_3)_3$ , 할로, 또는 OH이며; 그리고 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-$

$C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수임.

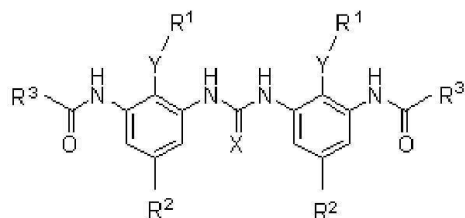
[0018] 본 발명은 또한 하기 식 II의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염의 치료적으로 효과적인 함량을 동물 내에 투여하는 것을 포함하는 동물의 말라리아 치료방법을 제공한다:



[0019]

[0020] 상기 식에서,  $X$ 는  $O$  또는  $S$ 이며; 각  $Y$ 는 독립적으로  $O$ ,  $S$ , 또는  $N$ 이며; 각  $R^1$ 은 독립적으로  $H$ , 5- 또는 6-원자 헤테로사이클, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 또는 각  $R^1$ 은 독립적으로  $Y$ 와 함께 5- 또는 6-원자 헤테로사이클이며; 각  $R^2$ 는 독립적으로  $H$ ,  $CF_3$ ,  $C(CH_3)_3$ , 할로, 또는  $OH$ 이며; 그리고 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수임.

[0021] 본 발명은 또한 말라리아 병원충 종과 하기 식 II의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염의 효과적인 함량을 접촉시키는 것을 포함하는 말라리아 병원충 중 성장의 약화 또는 억제방법을 제공한다:



[0022]

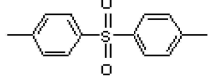
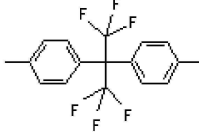
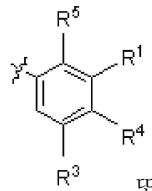
[0023] 상기 식에서,  $X$ 는  $O$  또는  $S$ 이며; 각  $Y$ 는 독립적으로  $O$ ,  $S$ , 또는  $N$ 이며; 각  $R^1$ 은 독립적으로  $H$ , 5- 또는 6-원자 헤테로사이클, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 또는 각  $R^1$ 은 독립적으로  $Y$ 와 함께 5- 또는 6-원자 헤테로사이클이며; 각  $R^2$ 는 독립적으로  $H$ ,  $CF_3$ ,  $C(CH_3)_3$ , 할로, 또는  $OH$ 이며; 그리고 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수임.

[0024] 본 발명은 또한 하기 식 III의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염, 및 이것 및 약학적으로 수용가능한 운반체를 포함하는 조성물을 제공한다:

[0025]  $Q-X-Z-X-Q$



[0026]

상기 식에서, Z는 , , 또는 페닐이며; 각 Q는 독립적으로  또는  $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_b-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ 이고, 여기에서 각 b는 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 각 X는 독립적으로 0, S, 또는 N이며; 각  $\text{R}^1$ 은 독립적으로 H,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , 할로, 또는 OH이며; 각  $\text{R}^3$ 은 독립적으로 H,  $-\text{NH}-\text{R}^2$ ,  $-(\text{CH}_2)_r-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_w-\text{NH}_2$ , 또는  $-(\text{CH}_2)_y-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{ } \end{array}$  이고, 여기에서 각 r은 독립적으로 1 또는 2이고, 각 w는 독립적으로 1 내지 3 사이의 자연수이고, 그리고 각 y는 독립적으로 1 또는 2이며; 각  $\text{R}^2$ 는 독립적으로 H, 또는  $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$  또는  $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 각  $\text{R}^4$ 는 독립적으로 H,  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$  또는  $-(\text{CH}_2)_q-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{ } \end{array}$  이고, 여기에서 각 p는 독립적으로 1 내지 6 사이의 자연수이고, 그리고 각 q는 독립적으로 1 또는 2이며; 그리고 각  $\text{R}^5$ 는 독립적으로 H 또는  $\text{CF}_3$ 임.

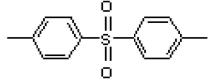
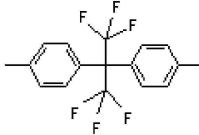
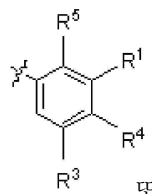
[0027]

본 발명은 또한 하기 식 III의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염의 치료적으로 효과적인 함량을 동물 내에 투여하는 것을 포함하는 동물의 말라리아 치료방법을 제공한다:

[0028]

$\text{Q}-\text{X}-\text{Z}-\text{X}-\text{Q}$

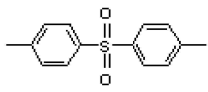
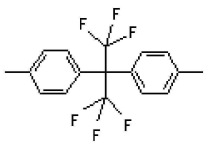
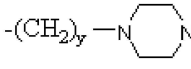
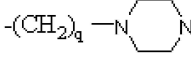
[0029]

상기 식에서, Z는 , , 또는 페닐이며; 각 Q는 독립적으로  또는  $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_b-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ 이고, 여기에서 각 b는 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 각 X는 독립적으로 0, S, 또는 N이며; 각  $\text{R}^1$ 은 독립적으로 H,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , 할로, 또는 OH이며; 각  $\text{R}^3$ 은 독립적으로 H,  $-\text{NH}-\text{R}^2$ ,  $-(\text{CH}_2)_r-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_w-\text{NH}_2$ , 또는  $-(\text{CH}_2)_y-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{ } \end{array}$  이고, 여기에서 각 r은 독립적으로 1 또는 2이고, 각 w는 독립적으로 1 내지 3 사이의 자연수이고, 그리고 각 y는 독립적으로 1 또는 2이며; 각  $\text{R}^2$ 는 독립적으로 H, 또는  $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$  또는  $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 각  $\text{R}^4$ 는 독립적으로 H,  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$  또는  $-(\text{CH}_2)_q-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{ } \end{array}$  이고, 여기에서 각 p는 독립적으로 1 내지 6 사이의 자연수이고, 그리고 각 q는 독립적으로 1 또는 2이며; 그리고 각  $\text{R}^5$ 는 독립적으로 H 또는  $\text{CF}_3$ 임.

[0030]

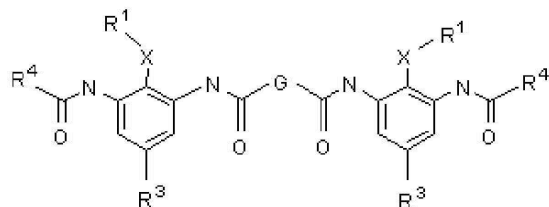
본 발명은 또한 말라리아 병원충 종과 하기 식 III의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염의 효과적인 함량을 접촉시키는 것을 포함하는 말라리아 병원충 중 성장의 약화 또는 억제방법을 제공한다:

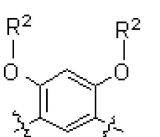
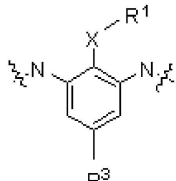
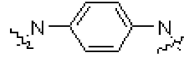

[0031] Q-X-Z-X-Q

[0032] 상기 식에서, Z는 , , 또는 페닐이며; 각 Q는 독립적으로  $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_b-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ 이고, 여기에서 각 b는 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 각 X는 독립적으로 O, S, 또는 N이며; 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 H, CF<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 할로, 또는 OH이며; 각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 H, -NH-R<sup>2</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-NH<sub>2</sub>, 또는 이고, 여기에서 각 r은 독립적으로 1 또는 2이고, 각 w는 독립적으로 1 내지 3 사이의 자연수이고, 그리고 각 y는 독립적으로 1 또는 2이며; 각 R<sup>2</sup>는 독립적으로 H, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 각 R<sup>4</sup>는 독립적으로 H, -NH-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub> 또는 이고, 여기에서 각 p는 독립적으로 1 내지 6 사이의 자연수이고, 그리고 각 q는 독립적으로 1 또는 2이며; 그리고 각 R<sup>5</sup>는 독립적으로 H 또는 CF<sub>3</sub>임.

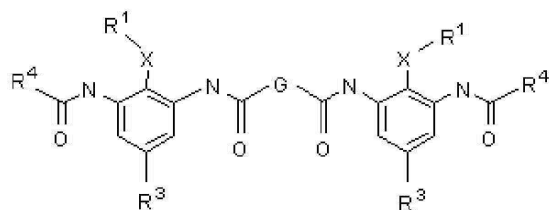
[0033] 본 발명은 또한 하기 식 IV의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염, 및 이것 및 약학적으로 수용가능한 운반체를 포함하는 조성물을 제공한다:

[0034]

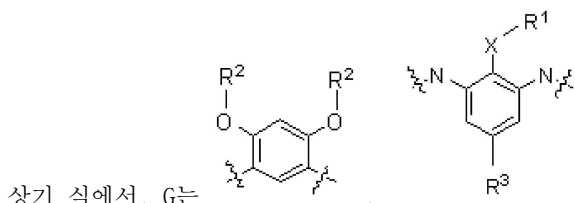


[0035] 상기 식에서, G는 , , 또는 이며; 각 X는 독립적으로 O 또는 S이며; 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 , 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 각 R<sup>2</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 H, CF<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 할로, 또는 OH이며; 그리고 각 R<sup>4</sup>는 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수임.

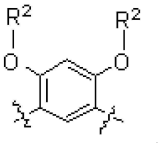
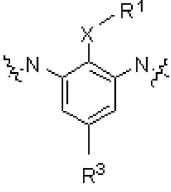
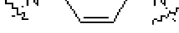

[0036] 본 발명은 또한 하기 식 IV의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염의 치료적으로 효과적인 함량을 동물 내에 투여하는 것을 포함하는 동물의 말라리아 치료방법을 제공한다:



[0037]

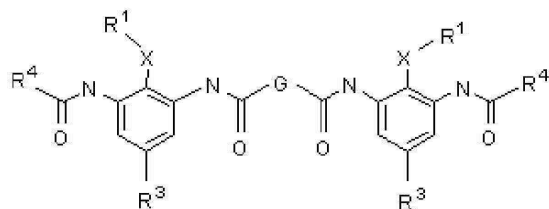


[0038]

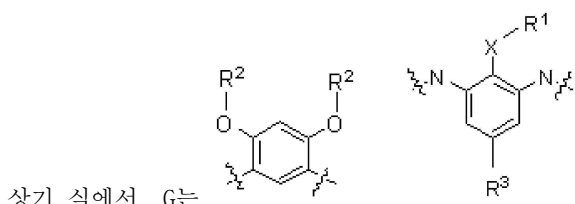
상기 식에서, G는 , , 또는 이며; 각 X는 독립적으로 O 또는 S이며; 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 , 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 각 R<sup>2</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 H, CF<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 할로, 또는 OH이며; 그리고 각 R<sup>4</sup>는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수임.

[0039]

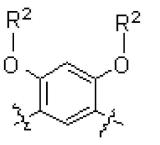
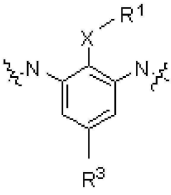
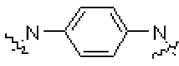

본 발명은 또한 말라리아 병원충 종과 하기 식 IV의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염의 효과적인 함량을 접촉시키는 것을 포함하는 말라리아 병원충 종 성장의 약화 또는 억제방법을 제공한다:



[0040]

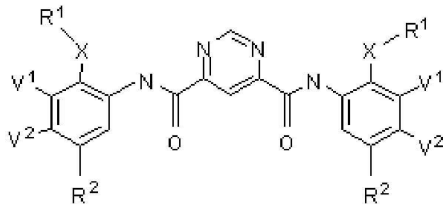


[0041]

상기 식에서, G는 , , 또는 이며; 각 X는 독립적으로 O 또는 S이며; 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 , 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 각 R<sup>2</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 H, CF<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 할로, 또는 OH이며; 그리고 각 R<sup>4</sup>는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수임.

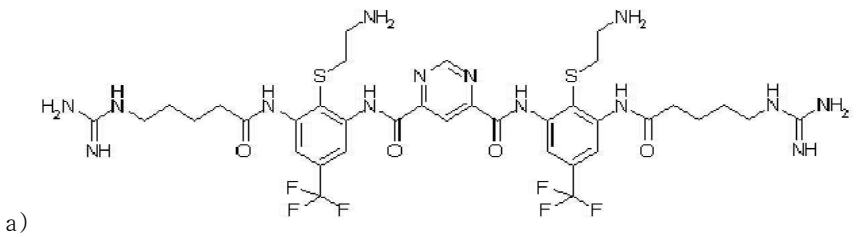
[0042] 본 발명은 또한 하기 식 V의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염, 및 이것 및 약학적으로 수용가능한 운반체를 포함하는 조성물을 제공한다:

[0043]



[0044] 상기 식에서, 각 X는 독립적으로 O, S, 또는 S(=O)<sub>2</sub>이며; 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=O)-R<sup>4</sup>이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이고, 그리고 각 R<sup>4</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 p는 독립적으로 1 또는 2이며; 각 R<sup>2</sup>는 독립적으로 H, 할로, CF<sub>3</sub>, 또는 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>이며; 그리고 각 V<sup>2</sup>는 H이고, 그리고 각 V<sup>1</sup>은 독립적으로 -N-C(=O)-R<sup>3</sup>이고, 여기에서 각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 또는 각 V<sup>1</sup>은 H이고 그리고 각 V<sup>2</sup>는 독립적으로 -S-R<sup>5</sup>이고, 여기에서 각 R<sup>5</sup>는 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 상기 화합물은

[0045]

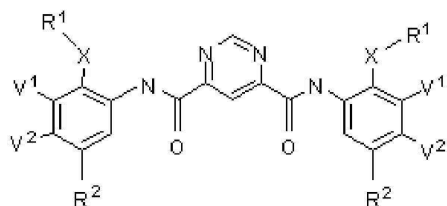


[0046] b) ; 또는

[0047]

c) 이 아님.

[0048] 본 발명은 또한 하기 식 V의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염의 치료적으로 효과적인 함량을 동물 내에 투여하는 것을 포함하는 동물의 말라리아 치료방법을 제공한다:



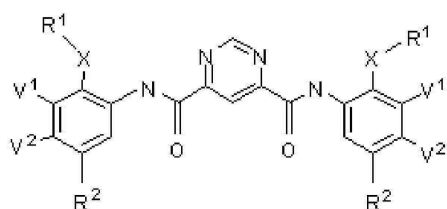
[0049]

[0050]

상기 식에서, 각 X는 독립적으로 O, S, 또는 S(=O)<sub>2</sub>이며; 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=O)-R<sup>4</sup>이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이고, 그리고 각 R<sup>4</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 p는 독립적으로 1 또는 2이며; 각 R<sup>2</sup>는 독립적으로 H, 할로, CF<sub>3</sub>, 또는 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>이며; 그리고 각 V<sup>2</sup>는 H이고, 그리고 각 V<sup>1</sup>은 독립적으로 -N-C(=O)-R<sup>3</sup>이고, 여기에서 각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 또는 각 V<sup>1</sup>은 H이고 그리고 각 V<sup>2</sup>는 독립적으로 -S-R<sup>5</sup>이고, 여기에서 각 R<sup>5</sup>는 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수임.

[0051]

본 발명은 또한 말라리아 병원충 종과 하기 식 V의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염의 효과적인 함량을 접촉시키는 것을 포함하는 말라리아 병원충 중 성장의 약화 또는 억제방법을 제공한다:



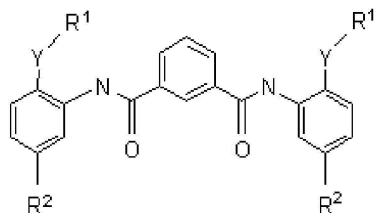
[0052]

[0053]

상기 식에서, 각 X는 독립적으로 O, S, 또는 S(=O)<sub>2</sub>이며; 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=O)-R<sup>4</sup>이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이고, 그리고 각 R<sup>4</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 p는 독립적으로 1 또는 2이며; 각 R<sup>2</sup>는 독립적으로 H, 할로, CF<sub>3</sub>, 또는 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>이며; 그리고 각 V<sup>2</sup>는 H이고, 그리고 각 V<sup>1</sup>은 독립적으로 -N-C(=O)-R<sup>3</sup>이고, 여기에서 각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 또는 각 V<sup>1</sup>은 H이고 그리고 각 V<sup>2</sup>는 독립적으로 -S-R<sup>5</sup>이고, 여기에서 각 R<sup>5</sup>는 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수임.

[0054]

본 발명은 또한 하기 식 VI의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염, 및 이것 및 약학적으로 수용가능한 운반체를 포함하는 조성물을 제공한다:



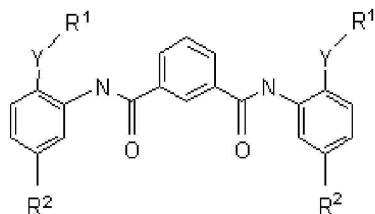
[0055]

[0056]

상기 식에서, 각 Y는 독립적으로 O, S, 또는 NH이며; 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$  이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 그리고 각  $R^2$ 는 독립적으로 H, 할로,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 임.

[0057]

본 발명은 또한 하기 식 VI의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염의 치료적으로 효과적인 함량을 동물 내에 투여하는 것을 포함하는 동물의 말라리아 치료방법을 제공한다:



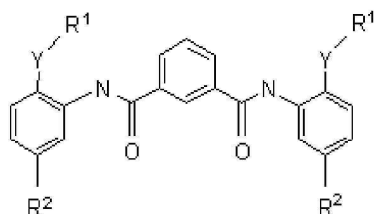
[0058]

[0059]

상기 식에서, 각 Y는 독립적으로 O, S, 또는 NH이며; 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$  이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 그리고 각  $R^2$ 는 독립적으로 H, 할로,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 임.

[0060]

본 발명은 또한 말라리아 병원충 종과 하기 식 VI의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염의 효과적인 함량을 접촉시키는 것을 포함하는 말라리아 병원충 중 성장의 약화 또는 억제방법을 제공한다:



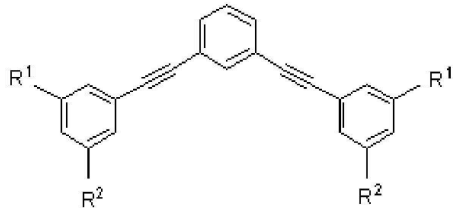
[0061]

[0062]

상기 식에서, 각 Y는 독립적으로 O, S, 또는 NH이며; 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$  이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 그리고 각  $R^2$ 는 독립적으로 H, 할로,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 임.

[0063]

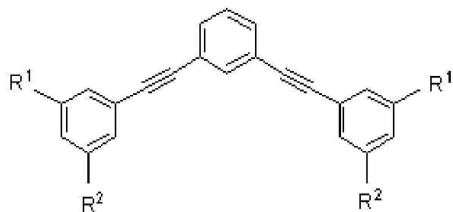
본 발명은 또한 하기 식 VII의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염의 치료적으로 효과적인 함량을 동물 내에 투여하는 것을 포함하는 동물의 말라리아 치료방법을 제공한다:



[0064]

[0065] 상기 식에서, 각  $R^1$ 은 독립적으로 H,  $C_1-C_8$ 알킬,  $C_1-C_8$ 알콕시, 할로, OH,  $CF_3$ , 또는 CN이며; 각  $R^2$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수임.

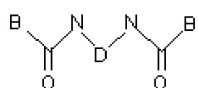
[0066] 본 발명은 또한 말라리아 병원충 종과 하기 식 VII의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염의 효과적인 함량을 접촉시키는 것을 포함하는 말라리아 병원충 중 성장의 약화 또는 억제방법을 제공한다:



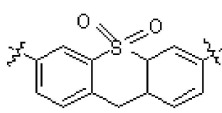
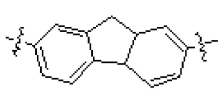
[0067]

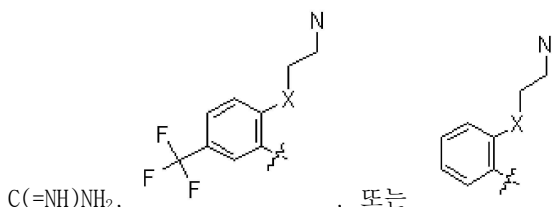
[0068] 상기 식에서, 각  $R^1$ 은 독립적으로 H,  $C_1-C_8$ 알킬,  $C_1-C_8$ 알콕시, 할로, OH,  $CF_3$ , 또는 CN이며; 각  $R^2$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수임.

[0069] 본 발명은 또한 하기 식 VIII의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염, 및 이것 및 약학적으로 수용가능한 운반체를 포함하는 조성물을 제공한다:



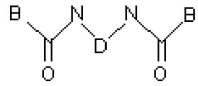
[0070]

[0071] 상기 식에서, D는  또는  이며; 각 B는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-$



$C(=NH)NH_2$ , 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이고 그리고 각 X는 독립적으로 0 또는 S임.

[0072] 본 발명은 또한 하기 식 VIII의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염의 치료적으로 효과적인 함량을 동물 내에 투여하는 것을 포함하는 동물의 말라리아 치료방법을 제공한다:



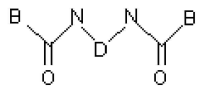
[0073]

[0074] 상기 식에서, D는 또는 이며; 각 B는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-$

, 또는 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이고 그리고 각 X는 독립적으로 0 또는 S임.

[0075]

본 발명은 또한 말라리아 병원충 종과 하기 식 VIII의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염의 효과적인 함량을 접촉시키는 것을 포함하는 말라리아 병원충 중 성장의 약화 또는 억제방법을 제공한다:



[0076]

[0077] 상기 식에서, D는 또는 이며; 각 B는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-$

, 또는 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이고 그리고 각 X는 독립적으로 0 또는 S임.

[0078]

### 구체예의 설명

[0079]

집합적으로 그리고 개별적으로, 여기에 설명된 화합물은 또한 여기에서 "항말라리아 화합물"로 언급된다.

[0080]

여기서 사용한 것과 같이 그리고 다르게 설명하지 않으면, 용어 "동물"은 인간 및 야생, 길든 및 농장 동물과 같은 비인간 척추 동물을 포함하지만 이에 제한되지 않는 것으로 의도된다.

[0081]

여기서 사용한 것과 같이 그리고 다르게 설명하지 않으면, 용어 "약"은 변화하여  $\pm 5\%$ 의 값을 의미하는 것으로 의도된다. 따라서 약 100은 95에서 105 사이를 의미한다.

[0082]

여기서 사용한 것과 같이 그리고 다르게 설명하지 않으면, 용어 "알킬"은 특정 탄소원자수를 갖는 분지형 및 직선형 사슬 포화 지방족 탄화수소기를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, " $C_1-C_8$ 알킬"에서의  $C_1-C_8$ 은 선형 또는 분지형 배열로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8 탄소를 갖는 기(基)를 포함하는 것으로 의도된다. " $C_1-C_6$ 알킬"은 선형 또는 분지형 배열로 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6 탄소를 갖는 기를 포함하는 것으로 의도된다. " $C_1-C_3$ 알킬"은 선형 또는 분지형 배열로 1, 2, 또는 3 탄소를 갖는 기를 포함하는 것을 의도된다. 알킬기의 예는 메틸, 에틸, 노말-프로필, 이소-프로필, 노말-부틸, 터셔리-부틸, 이소-부틸, 2-메틸-1-프로필, 2-메틸-2-프로필, 펜틸,



2-메틸-1-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-3-부틸, 2,2-디메틸-1-프로필, 이소펜틸, 네오펀틸, 헥실, 2-메틸-1-펜틸, 3-메틸-1-펜틸, 4-메틸-1-펜틸, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 2,2-디메틸-1-부틸, 3,3-디메틸-1-부틸, 2-에틸-1-부틸, 헵틸, 및 옥틸, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 알킬기는 하나, 둘, 또는 셋의 적합한 치환기로 비치환 또는 치환될 수 있다. 이와 같은 알킬기는 "알콕시"기, "할로알킬"기, "알케닐"기, "알키닐"기, 및 "시클로알킬"기와 관련하여 적절히 사용될 수 있다.

[0083] 여기서 사용한 것과 같이 그리고 다르게 설명하지 않으면, 용어 "할로"는 플루오르, 염소, 브롬, 또는 요오드를 의미한다.

[0084] 여기서 사용한 것과 같이 그리고 다르게 설명하지 않으면, 구(句) "5- 또는 6-원자 헤테로사이클"은 탄소 원자, 수소 원자, 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3의 이중원자와 같은 하나 이상의 이중원자를 포함하는 모노사이클 고리를 의미한다. 5-원자 헤테로사이클은 싸이에닐(thienyl), 2-싸이에닐, 3-싸이에닐, 퓨릴(furyl), 2-퓨릴, 3-퓨릴, 피롤릴(pyrrolyl), 2-피롤릴, 3-피롤릴, 이미다졸릴(imidazolyl), 피라졸릴(pyrazolyl), 이소티아졸릴(isothiazolyl), 피롤리닐(pyrrolinyl), 이미다졸리디닐(imadazolidinyl), 이미다졸리닐(imadazoliny), 피라졸리디닐(pyrazolidinyl), 및 피라졸리닐(pyrazolinyl)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 6-원자 헤테로사이클은 피라닐(pyranly), 피리디닐(pyridyl), 피라지닐(pyrazinyl), 피리미디닐(pyrimidinyl), 피리다지닐(pyridazinyl), 피페리디닐(piperidyl), 피페라지닐(piperazinyl), 및 모포리닐(morpholinyl)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 상기 5- 및 6-원자 헤테로사이클은 하나, 둘, 또는 셋의 적합한 치환기로 비치환 또는 치환될 수 있다.

[0085] 여기서 사용한 것과 같이 그리고 다르게 설명하지 않으면, 구 "탄소환"은 고리의 일부로서 O, S, 또는 N 원자를 선택적으로 포함하는 5- 또는 6-원자 포화 또는 불포화 환형 고리를 의미한다. 탄소환의 예는 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로펜타-1,3-디엔, 페닐, 및 임의의 상기 헤테로사이클을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0086] 여기서 사용한 것과 같이 그리고 다르게 설명하지 않으면, 용어 "페닐"은  $-C_6H_5$ 를 의미한다. 페닐기는 하나, 둘, 또는 셋의 적합한 치환기로 비치환 또는 치환될 수 있다.

[0087] 여기서 사용한 것과 같이 그리고 다르게 설명하지 않으면, 조성물 또는 화합물의 구 "치료적으로 효과적인 함량"은 투여된 화합물의 치료 효율성에 의해서 측정되며, 여기에서 적어도 하나의 역효과는 개선되거나 경감된다. 상기 치료 효과는 치료되는 장애 또는 원하는 생물학적 효과에 따라 달라진다. 그와 같은 것으로서, 상기 치료 효과는 장애 및/또는 증상 경과 (부분적인 또는 전체적인) 억제와 관련된 증상 심각도의 감소, 또는 장애 또는 부작용의 향상된 치료, 치유, 예방 또는 제거될 수 있다. 상기 치료 응답을 도출하기 위해 필요한 함량은 환자의 나이, 건강상태, 체격, 및 성별을 기초로 결정할 수 있다. 최적 함량은 또한 환자의 치료에 대한 응답을 모니터링하는 것을 기초로 결정할 수 있다.

[0088] 포유동물(즉, 수의학 용도를 위한 동물 또는 임상 용도를 위한 인간)에 투여될 때 여기에 설명된 항말라리아 화합물은 고립된 형태로 투여될 수 있다. 여기서 사용한 것과 같이 그리고 다르게 설명하지 않으면, 용어 "고립된"은 여기에 설명된 항말라리아 화합물이 (a) 식물과 같은 천연 원료 또는 세균 배양균과 같은 세포, 또는 (b) 종래 기술에 의한 것과 같은 합성 유기 화학 반응 혼합물의 다른 구성성분으로부터 분리되는 것을 의미한다.

[0089] 여기서 사용한 것과 같이 그리고 다르게 설명하지 않으면, 용어 "정제된"은 고립되었을 때, 상기 고립된 물질이 여기에 설명된 항말라리아 화합물을 상기 고립된 물질 중량 기준으로 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 포함하는 것을 의미한다.

[0090] 여기서 사용한 것과 같이 그리고 다르게 설명하지 않으면, 구 "약학적으로 수용가능한 염(들)"은 산성 또는 염기성 기의 염을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본질적으로 염기성인 화합물은 다양한 무기 및 유기 산과 함께 광범위한 염을 형성할 수 있다. 그런 염기성 화합물의 약학적으로 수용가능한 산 추가 염을 제조하는데 사용될 수 있는 산은 무독성 산 추가 염, 즉 황산, 구연산, 말레산, 아세트산, 수산, 염화수소산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 질산염, 황산염, 중황산염, 인산염, 산 인산염, 이소니코틴산염, 아세트산염, 유산염, 살리실산염, 구연산염, 산 구연산염, 타르타르산염, 올레산염, 타닌산염, 판토텐산염, 산성주석산염, 아스코르브산염, 숙신산염, 말레인산염, 겐티신산염, 푸마르산염, 글루콘산염, 글루쿠론산염, 당산염, 포름산염, 벤조산염, 글루타민산염, 메탄설폰네이트, 에탄설폰네이트, 벤젠설폰네이트, p-톨루엔설폰네이트 및 파모에이트(즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-히드록시-3-나프토에이트)) 염을 포함하지만 이에 제한되지 않는 약리학적으로 수용가능한 음이온이 함유된 염을 형성하는 것이다. 상기 산에 더하여, 아미노 잔기를 포함하는 화합물은 다양

한 아미노산과 함께 약학적으로 수용가능한 염을 형성할 수 있다. 본질적으로 산성인 화합물은 약리학적으로 수용가능한 다양한 양이온과 함께 염기성 염을 형성할 수 있다. 그런 염의 예는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염, 특히 칼슘, 마그네슘, 나트륨, 리튬, 아연, 칼륨, 및 철 염을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

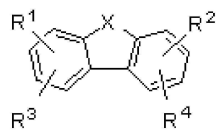
[0091] 여기서 사용한 것과 같이 그리고 다르게 설명하지 않으면, 구 "적합한 치환기"는 여기에 설명된 항말라리아 화합물의 합성 또는 약학적 유용을 무효로 하지 않는 기를 의미한다. 적합한 치환기의 예는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알케닐, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알키닐, (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)아릴, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)헤테로아릴, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)시클로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시, (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)아릴옥시, -CN, -OH, 옥소, 할로, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -NH<sub>2</sub>, -NH((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)알킬), -N((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)알킬)<sub>2</sub>, -NH((C<sub>6</sub>)아릴), -N((C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)아릴)<sub>2</sub>, -CHO, -CO((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬), -CO((C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)아릴), -CO<sub>2</sub>((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬), 및 -CO<sub>2</sub>((C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)아릴)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 당업자는 여기에 설명된 항말라리아 화합물의 안정성 및 약리학적 및 합성 활성을 기초로 적합한 치환기를 용이하게 선택할 수 있다.

[0092] 여기서 사용한 것과 같이 그리고 다르게 설명하지 않으면, 용어 "치료" 또는 "치료하는 것"은 말라리아, 또는 이의 적어도 하나의 식별가능한 증상의 개선을 의미한다. 다른 구체예에서, "치료" 또는 "치료하는 것"은 환자에 의해서 반드시 식별가능하지 않은 적어도 하나의 측정가능한 물리적 파라미터의 개선을 의미한다. 또 다른 구체예에서, "치료" 또는 "치료하는 것"은 물리적으로, 즉 식별가능한 증상의 안정화, 생리학적으로, 즉 물리적 파라미터의 안정화, 또는 이들 모두의 측면에서 말라리아의 진행을 억제하는 것을 의미한다. 또 다른 구체예에서, "치료" 또는 "치료하는 것"은 말라리아의 발병을 지연시키는 것을 의미한다.

[0093] 일 구체예에서, 상기 항말라리아 화합물, 또는 이를 포함하는 조성물은 말라리아에 대한 예방 조치로서 인간과 같은 환자에게 투여된다. 여기서 사용한 것과 같이 그리고 다르게 설명하지 않으면, "예방" 또는 "예방하는 것"은 말라리아에 걸리는 위험도의 감소를 의미한다.

[0094] 상기 항말라리아 화합물은 하나 이상의 카이랄 중심 및/또는 이중 결합을 포함할 수 있으며, 이로써 이중결합 이성질체(즉, 기하 이성질체), 광학 이성질체, 또는 부분입체 이성질체와 같은 입체 이성질체의 형태로 존재할 수 있다. 그러므로, 상기 항말라리아 화합물은 대응되는 화합물의 광학 이성질체 및 입체 이성질체 모두, 즉 입체화학적으로 순수한 형태(예를 들어, 기하학적으로 순수한, 광학적으로 순수한, 또는 부분입체화학적으로 순수한) 및 광학 및 입체 이성질체 혼합물 모두를 포함한다. 광학 및 입체 이성질체 혼합물은 카이랄상 기체 크로마토그래피, 카이랄상 고성능 액체 크로마토그래피, 화합물을 카이랄 염 복합체로 결정화시키는 것, 또는 화합물을 카이랄 용매 내에 결정화시키는 것과 같은 공지된 방법에 의해서 이들의 구성요소 광학 이성질체 또는 입체 이성질체로 분해될 수 있다. 광학 이성질체 및 입체 이성질체는 또한 공지된 비대칭 합성 방법에 의해서 입체적으로 또는 광학적으로 순수한 중간체, 반응물, 및 촉매로부터 획득될 수 있다.

[0095] 본 발명은 하기 식 I의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염을 제공한다:



[0096] 상기 식에서, X는 C(R<sup>7</sup>)C(R<sup>8</sup>), C(=O), N(R<sup>9</sup>), O, S, S(=O), 또는 S(=O)<sub>2</sub>이며;

[0097] R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, 및 R<sup>9</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알콕시, 할로, OH, CF<sub>3</sub>, 또는 방향족 기이며;

[0098] R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알콕시, 할로, OH, 할로C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬, 또는 CN이며;

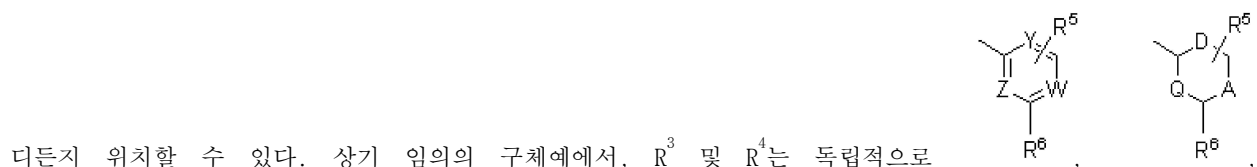
[0099] R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 독립적으로 탄소환(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)이며;

[0100] 각 R<sup>5</sup> 및 각 R<sup>6</sup>은 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알콕시, 할로, OH, CF<sub>3</sub>, 방향족 기, 헤테로사이클, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 8 사이의 자연수임.

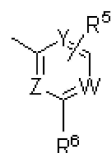
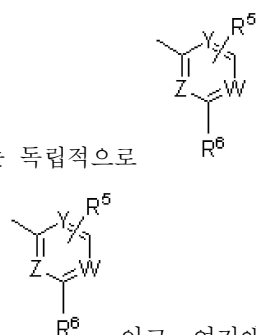
[0102] 일 구체예에서, X는 N(R<sup>9</sup>), O, S, 또는 S(=O)<sub>2</sub>이며; 또는 X는 NH, O, 또는 S이며; 또는 X는 NH 또는 S이다.

[0103] 상기 임의의 구체예에서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알콕시, 할로, OH, 할로C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, 또는 CN이며; 또는 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알콕시, 할로, 또는 OH이며; 또는 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, 또는 할로이며; 또는 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 H이다.

[0104] 상기 임의의 구체예에서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 독립적으로 탄소환(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)이고, 여기에서 R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>는 상기 탄소환 위에 어

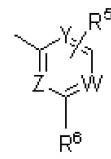


[0105] 상기 임의의 구체예에서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 독립적으로

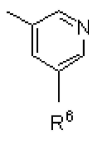
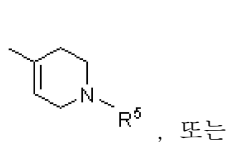


[0106] 상기 임의의 구체예에서, 각 R<sup>5</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알콕시, 할로, OH, CF<sub>3</sub>, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 8 사이의 자연수이고, 그리고 각 R<sup>6</sup>은 독립적으로 헤테로사이클 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 8 사이의 자연수이며; 또는 각 R<sup>5</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알콕시, 할로, OH, 또는 CF<sub>3</sub>이고, 그리고 각 R<sup>6</sup>은 독립적으로 헤테로사이클 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 8 사이의 자연수이며; 또는 각 R<sup>5</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, 할로, 또는 OH이고, 그리고 각 R<sup>6</sup>은 독립적으로 헤테로사이클 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 또는 각 R<sup>5</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, 할로, 또는 OH이고, 그리고 각 R<sup>6</sup>은 독립적으로 6-원자 헤테로사이클 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 3 사이의 자연수이며; 또는 각 R<sup>5</sup>는 독립적으로 H 또는 할로이고, 그리고 각 R<sup>6</sup>은 피페라지닐 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서

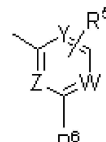
각 n은 독립적으로 1 내지 3 사이의 자연수이며; 또는 각 R<sup>5</sup>는 피페라지닐이고, 그리고 각 R<sup>6</sup>은 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알콕시, 할로, OH, 또는 CF<sub>3</sub>이며; 또는 각 R<sup>5</sup>는 피페라지닐이고, 그리고 각 R<sup>6</sup>은 H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, 할로, OH, 또는 CF<sub>3</sub>이다.



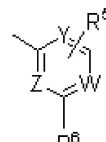
[0107] 일 구체예에서, X는 NH, O, S, 또는 S(=O)<sub>2</sub>이며; R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 H이며; R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 독립적으로



, 또는 이고, 여기에서 각 W, Y, 및 Z는 독립적으로 C 또는 N이며; 각 R<sup>5</sup> 및 각 R<sup>6</sup>는 독립적으로 H, 헤테로사이클, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 3 사이의 자연수이다.

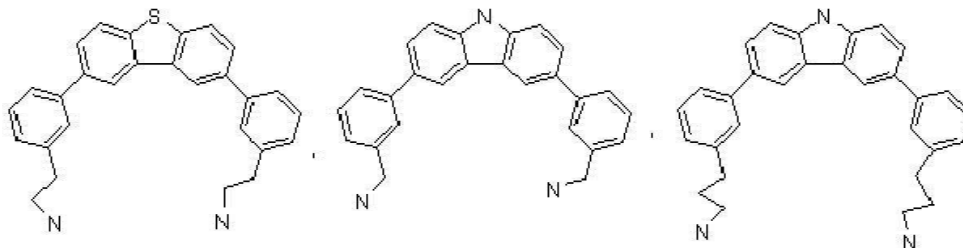


[0108] 일 구체예에서, X는 NH, O, 또는 S이며; R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 H이며; R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 이고, 여기에서 각 Z 및 Y는 C이고, 그리고 각 W는 N이며; 또는 각 W, Y, 및 Z는 C이며; 각 R<sup>5</sup>는 독립적으로 H 또는 할로이고, 그리고 각 R<sup>6</sup>은 피페라지닐 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 3 사이의 자연수이며; 또는 각 R<sup>5</sup>는 피페라지닐이고, 그리고 각 R<sup>6</sup>은 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알콕시, 할로, OH, 또는 CF<sub>3</sub>이다.

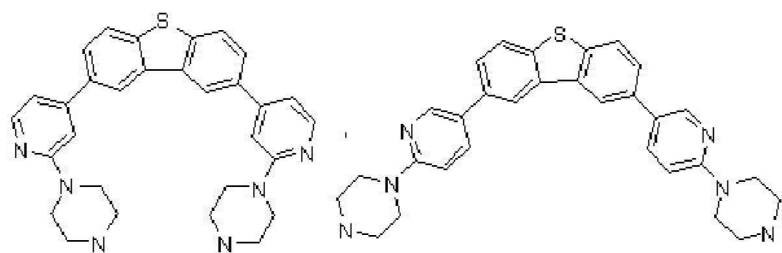


[0109] 일 구체예에서, X는 NH, O, 또는 S이며; R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 H이며; R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 이고, 여기에서 각 Z 및 Y는 C이고, 그리고 각 W는 N이며; 또는 각 W, Y, 및 Z는 C이며; 각 R<sup>5</sup>는 H이고, 그리고 각 R<sup>6</sup>은 피페라지닐 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 3 사이의 자연수이며; 또는 각 R<sup>5</sup>는 피페라지닐이고, 그리고 각 R<sup>6</sup>은 H이다.

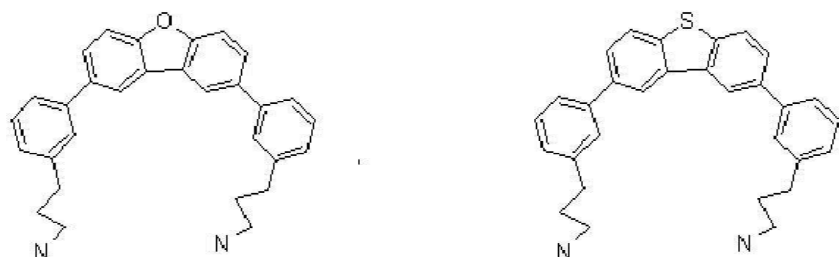
[0110] 일 구체예에서, 상기 화합물은 하기 식으로부터 선택되거나, 이들의 약학적으로 수용가능한 염이다:



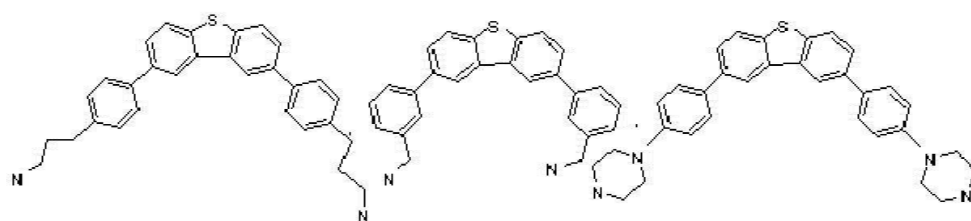
[0111]



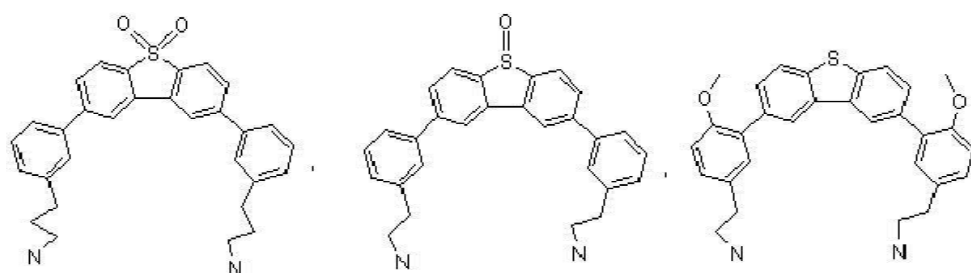
[0112]



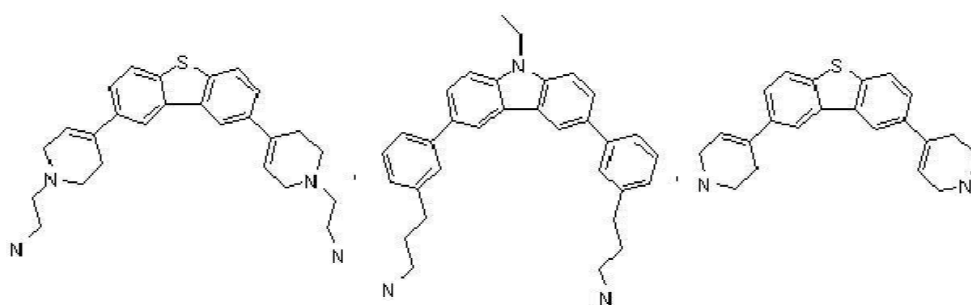
[0113]



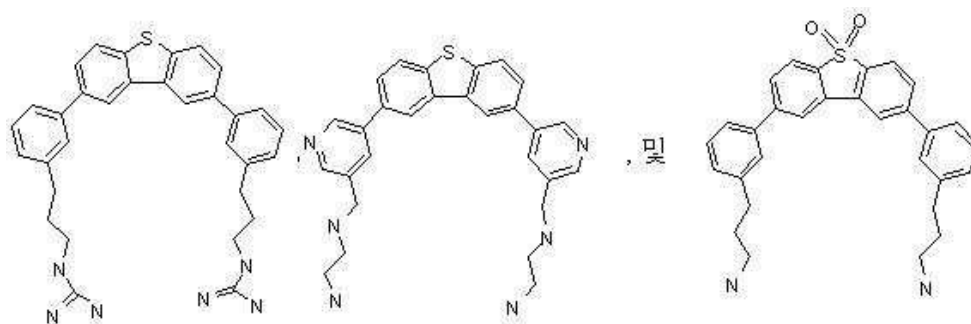
[0114]



[0115]

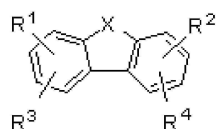


[0116]



[0117]

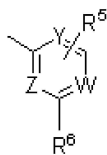
- [0118] 일 구체예에서, 어느 하나 이상의 상기 화합물은 상기 화합물의 임의의 속(屬)으로부터 제외될 수 있다.
- [0119] 본 발명은 또한 하나 이상의 상기 화합물 또는 염 및 약학적으로 수용가능한 운반체를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0120] 본 발명은 또한 하기 식 I의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염의 치료적으로 효과적인 함량을 동물 내에 투여하는 것을 포함하는 동물의 말라리아 치료방법을 제공한다:



- [0121]
- [0122] 상기 식에서,  $X$ 는  $C(R^7)C(R^8)$ ,  $C(=O)$ ,  $N(R^9)$ ,  $O$ ,  $S$ ,  $S(=O)$ , 또는  $S(=O)_2$ 이며;
- [0123]  $R^7$ ,  $R^8$ , 및  $R^9$ 는 독립적으로  $H$ ,  $C_1-C_8$ 알킬,  $C_1-C_8$ 알콕시, 할로,  $OH$ ,  $CF_3$ , 또는 방향족 기이며;
- [0124]  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로  $H$ ,  $C_1-C_8$ 알킬,  $C_1-C_8$ 알콕시, 할로,  $OH$ , 할로 $C_1-C_8$ 알킬, 또는  $CN$ 이며;
- [0125]  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 탄소환( $R^5$ )( $R^6$ )이며;
- [0126] 각  $R^5$  및 각  $R^6$ 은 독립적으로  $H$ ,  $C_1-C_8$ 알킬,  $C_1-C_8$ 알콕시, 할로,  $OH$ ,  $CF_3$ , 방향족 기, 헤테로사이클, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ ,  $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_n-NH_2$ , 또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 8 사이의 자연수임.
- [0127] 일 구체예에서,  $X$ 는  $N(R^9)$ ,  $O$ ,  $S$ , 또는  $S(=O)_2$ 이며; 또는  $X$ 는  $NH$ ,  $O$ , 또는  $S$ 이며; 또는  $X$ 는  $NH$  또는  $S$ 이다.
- [0128] 상기 임의의 구체예에서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로  $H$ ,  $C_1-C_3$ 알킬,  $C_1-C_3$ 알콕시, 할로,  $OH$ , 할로 $C_1-C_3$ 알킬, 또는  $CN$ 이며; 또는  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로  $H$ ,  $C_1-C_3$ 알킬,  $C_1-C_3$ 알콕시, 할로, 또는  $OH$ 이며; 또는  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로  $H$ ,  $C_1-C_3$ 알킬, 또는 할로이며; 또는  $R^1$  및  $R^2$ 는  $H$ 이다.

- [0129] 상기 임의의 구체예에서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로
- 
- ,
- 
- , 또는
- 
- 이고, 여기서 각  $W$ ,  $Y$ , 및  $Z$ 는 독립적으로  $C$  또는  $N$ 이고, 각  $A$ ,  $D$ , 및  $Q$ 는 독립적으로  $C(R^{10})C(R^{11})$ ,  $C(=O)$ ,  $N(R^{12})$ ,  $O$ , 또는  $S$ 이고, 그리고 각  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ , 및  $R^{12}$ 는 독립적으로  $H$ ,  $C_1-C_8$ 알킬,  $C_1-C_8$ 알콕시, 할로,  $OH$ ,  $CF_3$ , 또는 방향족 기이다.

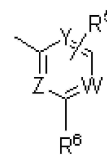
- [0130] 상기 임의의 구체예에서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로
- 
- 이고, 여기서 각  $W$ ,  $Y$ , 및  $Z$ 는 독립적으로  $C$  또는



N이며; 또는  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 이고, 여기에서 각 W, Y, 및 Z는 C이며; 또는 각 Y 및 Z는 C이고 그리고 각 W는 N이다.

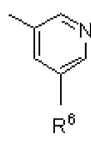
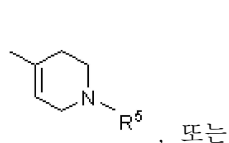
[0131]

상기 임의의 구체예에서, 각  $R^5$ 는 독립적으로 H,  $C_1-C_8$ 알킬,  $C_1-C_8$ 알콕시, 할로, OH,  $CF_3$ , 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ ,  $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_n-NH_2$ , 또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 8 사이의 자연수이고, 그리고 각  $R^6$ 은 독립적으로 헤테로사이클 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ ,  $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_n-NH_2$ , 또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 8 사이의 자연수이며; 또는 각  $R^5$ 는 독립적으로 H,  $C_1-C_3$ 알킬,  $C_1-C_3$ 알콕시, 할로, OH, 또는  $CF_3$ 이고, 그리고 각  $R^6$ 은 독립적으로 헤테로사이클 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 8 사이의 자연수이며; 또는 각  $R^5$ 는 독립적으로 H,  $C_1-C_3$ 알킬, 할로, 또는 OH이고, 그리고 각  $R^6$ 은 독립적으로 헤테로사이클 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 또는 각  $R^5$ 는 독립적으로 H,  $C_1-C_3$ 알킬, 할로, 또는 OH이고, 그리고 각  $R^6$ 은 독립적으로 6-원자 헤테로사이클 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 3 사이의 자연수이며; 또는 각  $R^5$ 는 독립적으로 H 또는 할로이고, 그리고 각  $R^6$ 은 피페라지닐 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 3 사이의 자연수이며; 또는 각  $R^5$ 는 피페라지닐이고, 그리고 각  $R^6$ 은 독립적으로 H,  $C_1-C_3$ 알킬,  $C_1-C_3$ 알콕시, 할로, OH, 또는  $CF_3$ 이며; 또는 각  $R^5$ 는 피페라지닐이고, 그리고 각  $R^6$ 은 H,  $C_1-C_3$ 알킬, 할로, OH, 또는  $CF_3$ 이다.

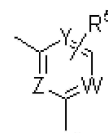


[0132]

일 구체예에서, X는 NH, O, S, 또는  $S(=O)_2$ 이며;  $R^1$  및  $R^2$ 는 H이며;  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로



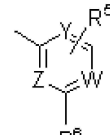
, 또는 이고, 여기에서 각 W, Y, 및 Z는 독립적으로 C 또는 N이며; 각  $R^5$  및 각  $R^6$ 는 독립적으로 H, 헤테로사이클, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 3 사이의 자연수이다.



[0133]

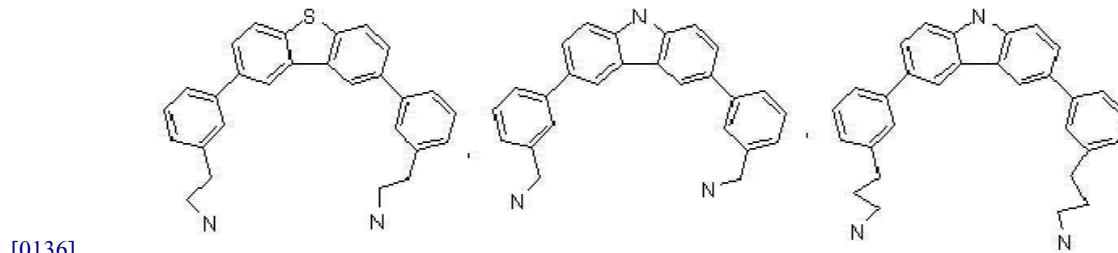
일 구체예에서, X는 NH, O, 또는 S이며;  $R^1$  및  $R^2$ 는 H이며;  $R^3$  및  $R^4$ 는 이고, 여기에서 각 Z 및 Y는 C이고, 그리고 각 W는 N이며; 또는 각 W, Y, 및 Z는 C이며; 각  $R^5$ 는 독립적으로 H 또는 할로이고, 그리고 각  $R^6$ 은 피페라지닐 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 3 사이의 자연수이며; 또는 각  $R^5$ 는 피페라지닐이고, 그리고 각  $R^6$ 은 독립적으로 H,  $C_1-C_3$ 알킬,  $C_1-C_3$ 알콕시, 할로, OH, 또는  $CF_3$ 이다.





[0134] 일 구체예에서, X는 NH, O, 또는 S이며;  $R^1$  및  $R^2$ 는 H이며;  $R^3$  및  $R^4$ 는 C이고, 그리고 각 W는 N이며; 또는 각 W, Y, 및 Z는 C이며; 각  $R^5$ 는 H이고, 그리고 각  $R^6$ 은 피페라지닐 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 3 사이의 자연수이며; 또는 각  $R^5$ 는 피페라지닐이고, 그리고 각  $R^6$ 은 H이다.

[0135] 일 구체예에서, 상기 화합물은 하기 식으로부터 선택되거나, 이들의 약학적으로 수용가능한 염이다:



[0136]

[0137]

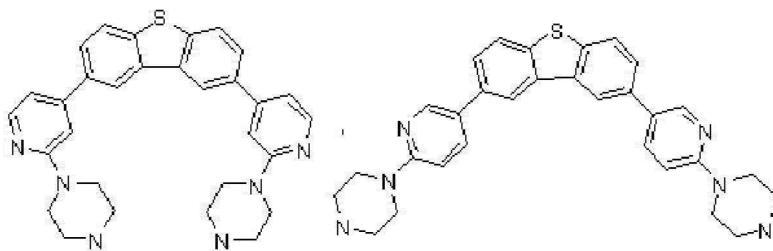
화합물 106

화합물 118

화합물 119

[0138]

[0139]

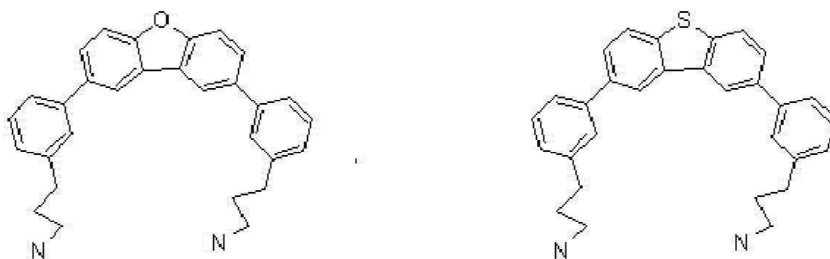


화합물 110

화합물 117

[0140]

[0141]

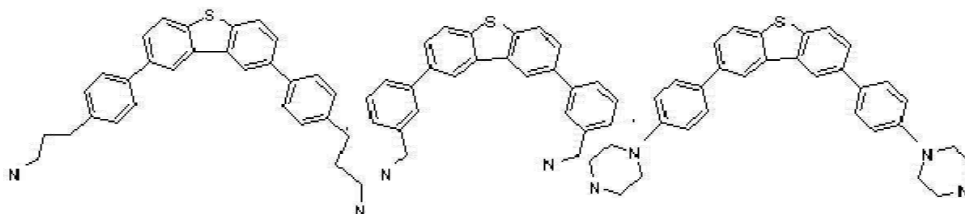


화합물 120

화합물 116

[0142]

[0143]

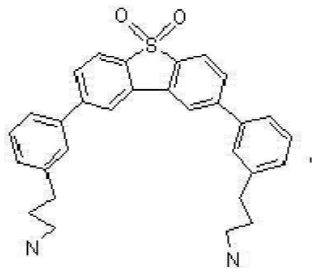


화합물 130

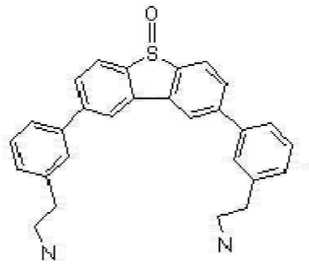
화합물 131

화합물 132





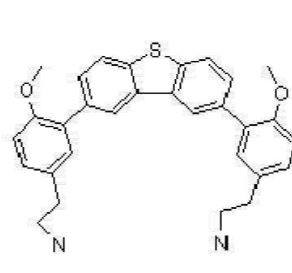
[0144]



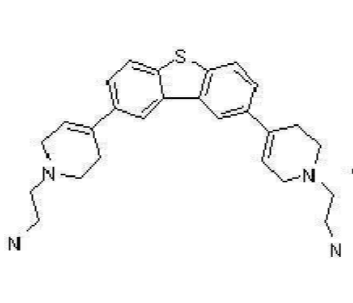
[0145]

화합물 133

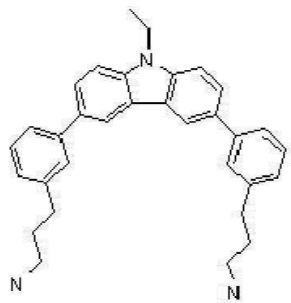
화합물 134



화합물 135



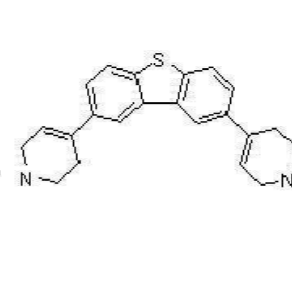
[0146]



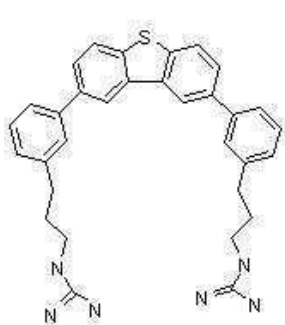
[0147]

화합물 136

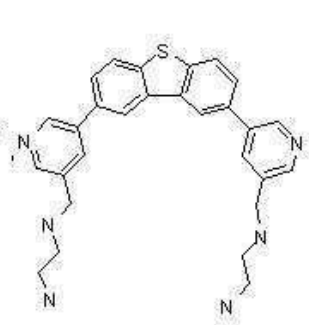
화합물 137



화합물 138



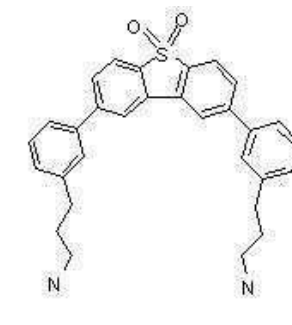
[0148]



[0149]

화합물 139

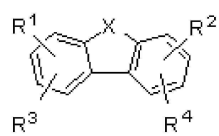
화합물 140



화합물 141

상기 임의의 구체예에서, 상기 말라리아는 클로로퀸 민감성 또는 클로로퀸 저항성일 수 있다.

본 발명은 또한 말라리아 병원충 종과 하기 식 I의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염의 효과적인 함량을 접촉시키는 것을 포함하는 말라리아 병원충 중 성장의 약화 또는 억제방법을 제공한다.



[0152]

상기 식에서, X는 C(R<sup>7</sup>)C(R<sup>8</sup>), C(=O), N(R<sup>9</sup>), O, S, S(=O), 또는 S(=O)<sub>2</sub>이며;

[0153]

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, 및 R<sup>9</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알콕시, 할로, OH, CF<sub>3</sub>, 또는 방향족 기이며;

[0154]

R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알콕시, 할로, OH, 할로C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬, 또는 CN이며;

[0155]

R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 독립적으로 탄소환(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)이며;

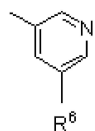
[0156]

[0157] 각  $R^5$  및 각  $R^6$ 은 독립적으로 H,  $C_1$ - $C_8$ 알킬,  $C_1$ - $C_8$ 알콕시, 할로, OH,  $CF_3$ , 방향족 기, 헤테로사이클, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ ,  $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_n-NH_2$ , 또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 8 사이의 자연수임.

[0158] 일 구체예에서, X는  $N(R^9)$ , O, S, 또는  $S(=O)_2$ 이며; 또는 X는 NH, O, 또는 S이며; 또는 X는 NH 또는 S이다.

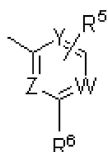
[0159] 상기 임의의 구체예에서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 H,  $C_1$ - $C_3$ 알킬,  $C_1$ - $C_3$ 알콕시, 할로, OH, 할로 $C_1$ - $C_3$ 알킬, 또는 CN이며; 또는  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 H,  $C_1$ - $C_3$ 알킬,  $C_1$ - $C_3$ 알콕시, 할로, 또는 OH이며; 또는  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 H,  $C_1$ - $C_3$ 알킬, 또는 할로이며; 또는  $R^1$  및  $R^2$ 는 H이다.

[0160] 상기 임의의 구체예에서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로



이고, 여기에서 각 W, Y, 및 Z는 독립적으로 C 또는 N이고, 각 A, D, 및 Q는 독립적으로  $C(R^{10})C(R^{11})$ ,  $C(=O)$ ,  $N(R^{12})$ , O, 또는 S이고, 그리고 각  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ , 및  $R^{12}$ 는 독립적으로 H,  $C_1$ - $C_8$ 알킬,  $C_1$ - $C_8$ 알콕시, 할로, OH,  $CF_3$ , 또는 방향족 기이다.

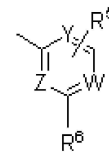
[0161] 상기 임의의 구체예에서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로



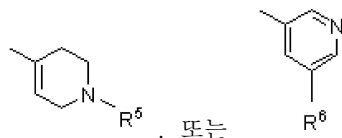
N이며; 또는  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 이고, 여기에서 각 W, Y, 및 Z는 C이며, 또는 각 Y 및 Z는 C이고 각 W는 N이다.

[0162] 상기 임의의 구체예에서, 각  $R^5$ 는 독립적으로 H,  $C_1$ - $C_8$ 알킬,  $C_1$ - $C_8$ 알콕시, 할로, OH,  $CF_3$ , 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ ,  $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_n-NH_2$ , 또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 8 사이의 자연수이고, 그리고 각  $R^6$ 은 독립적으로 헤테로사이클 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ ,  $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_n-NH_2$ , 또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 8 사이의 자연수이며; 또는 각  $R^5$ 는 독립적으로 H,  $C_1$ - $C_3$ 알킬,  $C_1$ - $C_3$ 알콕시, 할로, OH, 또는  $CF_3$ 이고, 그리고 각  $R^6$ 은 독립적으로 헤테로사이클 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 8 사이의 자연수이며; 또는 각  $R^5$ 는 독립적으로 H,  $C_1$ - $C_3$ 알킬, 할로, 또는 OH이고, 그리고 각  $R^6$ 은 독립적으로 헤테로사이클 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 또는 각  $R^5$ 는 독립적으로 H,  $C_1$ - $C_3$ 알킬, 할로, 또는 OH이고, 그리고 각  $R^6$ 은 독립적으로 6-원자 헤테로사이클 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 3 사이의 자연수이며; 또는 각  $R^5$ 는

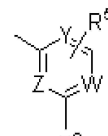
독립적으로 H 또는 할로이고, 그리고 각  $R^6$ 은 피페라지닐 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 3 사이의 자연수이며; 또는 각  $R^5$ 는 피페라지닐이고, 그리고 각  $R^6$ 은 독립적으로 H,  $C_1-C_3$ 알킬,  $C_1-C_3$ 알콕시, 할로, OH, 또는  $CF_3$ 이며; 또는 각  $R^5$ 는 피페라지닐이고, 그리고 각  $R^6$ 은 H,  $C_1-C_3$ 알킬, 할로, OH, 또는  $CF_3$ 이다.



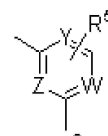
[0163] 일 구체예에서, X는 NH, O, S, 또는  $S(=O)_2$ 이며;  $R^1$  및  $R^2$ 는 H이며;  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로



, 또는 이고, 여기에서 각 W, Y, 및 Z는 독립적으로 C 또는 N이며; 각  $R^5$  및 각  $R^6$ 는 독립적으로 H, 헤테로사이클, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 3 사이의 자연수이다.

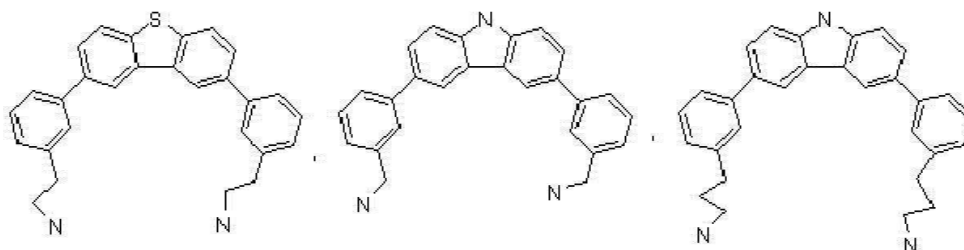


[0164] 일 구체예에서, X는 NH, O, 또는 S이며;  $R^1$  및  $R^2$ 는 H이며;  $R^3$  및  $R^4$ 는 이고, 여기에서 각 Z 및 Y는 C이고, 그리고 각 W는 N이며; 또는 각 W, Y, 및 Z는 C이며; 각  $R^5$ 는 독립적으로 H 또는 할로이고, 그리고 각  $R^6$ 은 피페라지닐 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 3 사이의 자연수이며; 또는 각  $R^5$ 는 피페라지닐이고, 그리고 각  $R^6$ 은 독립적으로 H,  $C_1-C_3$ 알킬,  $C_1-C_3$ 알콕시, 할로, OH, 또는  $CF_3$ 이다.

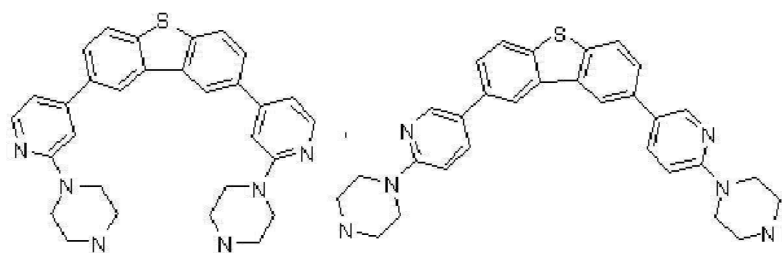


[0165] 일 구체예에서, X는 NH, O, 또는 S이며;  $R^1$  및  $R^2$ 는 H이며;  $R^3$  및  $R^4$ 는 이고, 여기에서 각 Z 및 Y는 C이고, 그리고 각 W는 N이며; 또는 각 W, Y, 및 Z는 C이며; 각  $R^5$ 는 H이고, 그리고 각  $R^6$ 은 피페라지닐 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 3 사이의 자연수이며; 또는 각  $R^5$ 는 피페라지닐이고, 그리고 각  $R^6$ 은 H이다.

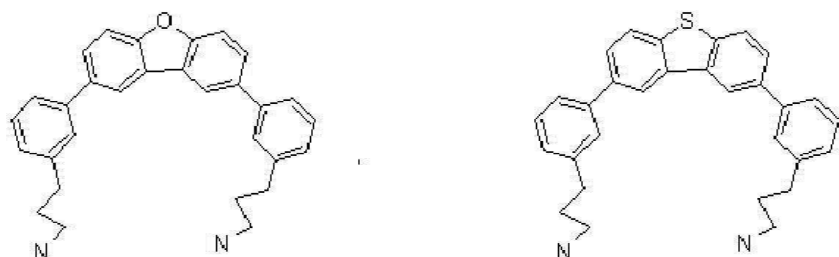
[0166] 일 구체예에서, 상기 화합물은 하기 식으로부터 선택되거나, 이들의 약학적으로 수용가능한 염이다:



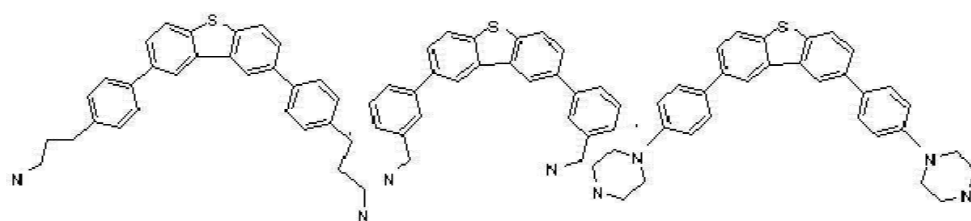
[0167]



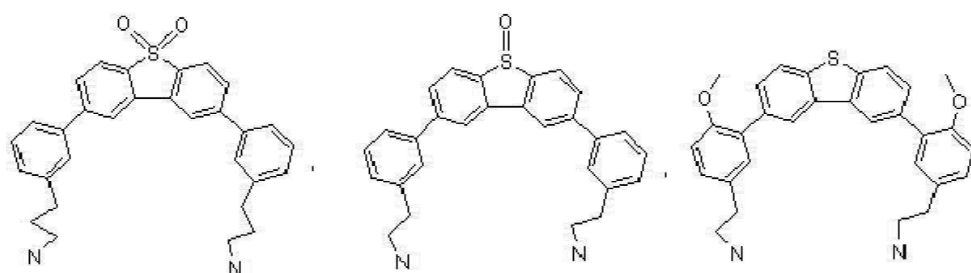
[0168]



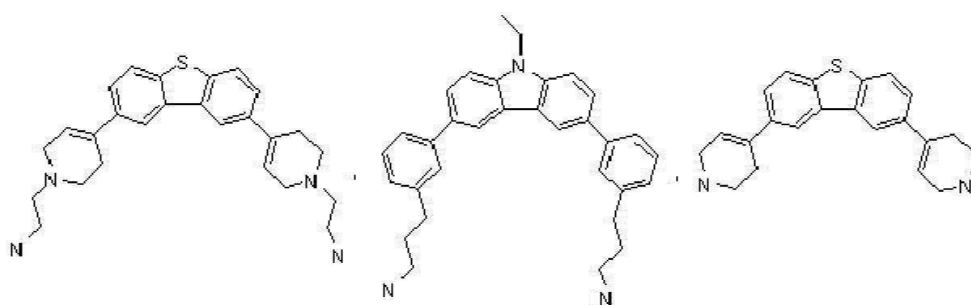
[0169]



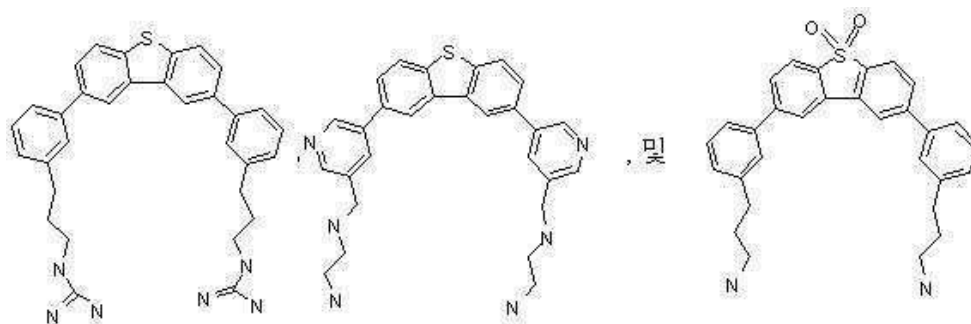
[0170]



[0171]

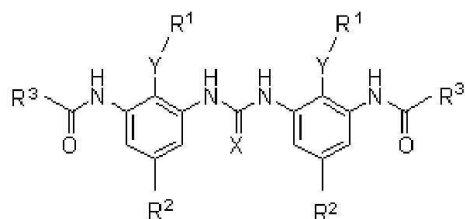


[0172]



[0173]

[0174] 본 발명은 또한 하기 식 II의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염을 제공한다:



[0175]

[0176] 상기 식에서, X는 O 또는 S이며;

[0177] 각 Y는 독립적으로 O, S, 또는 N이며;

[0178] 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 H, 5- 또는 6-원자 헤테로사이클, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 또는 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 Y와 함께 5- 또는 6-원자 헤테로사이클이며;

[0179] 각 R<sup>2</sup>는 독립적으로 H, CF<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 할로, 또는 OH이며; 그리고

[0180] 각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수임.

[0181] 일 구체예에서, X는 O이다.

[0182] 상기 임의의 구체예에서, 각 Y는 O 또는 S이다.

[0183] 상기 임의의 구체예에서, 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 5-원자 헤테로사이클, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 또는 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 3-피롤릴 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 또는 2이다.

[0184] 상기 임의의 구체예에서, 각 R<sup>2</sup>는 독립적으로 CF<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 또는 할로이다.

[0185] 상기 임의의 구체예에서, 각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 또는 각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 4이다.

[0186] 일 구체예에서, X는 O 또는 S이며; 각 Y는 독립적으로 O 또는 S이며; 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 5-원자 헤테로사이클, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 각 R<sup>2</sup>는 독립적으로 CF<sub>3</sub> 또는 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>이며; 그리고 각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이다.

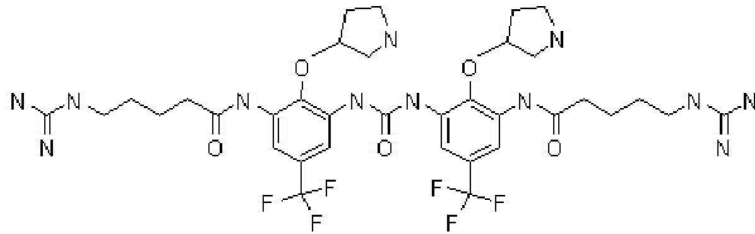
[0187] 일 구체예에서, X는 O 또는 S이며; 각 Y는 O 또는 S이며; 각 R<sup>1</sup>은 5-원자 헤테로사이클, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 1 내지 4 사이의 자연수이며; 각 R<sup>2</sup>는 CF<sub>3</sub> 또는 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>이며; 그리고 각 R<sup>3</sup>은 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 1 내지 4 사이의 자연수이다.

[0188] 일 구체예에서, X는 O 또는 S이며; 각 Y는 O 또는 S이며; 각 R<sup>1</sup>은 3-피롤릴, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염

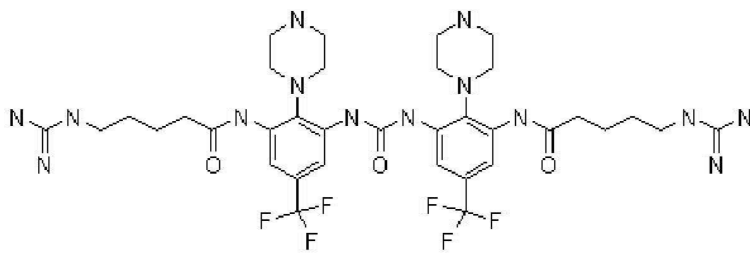
형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 2이며; 각  $R^2$ 는  $CF_3$  또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고 각  $R^3$ 은  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 4이다.

[0189] 일 구체예에서, 상기 화합물은 하기 식으로부터 선택되거나, 이들의 약학적으로 수용가능한 염이다:

[0190]



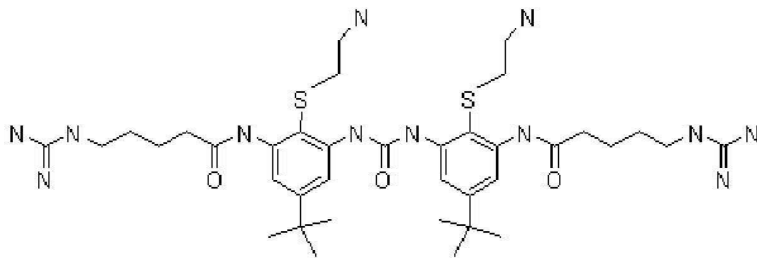
[0191]



[0192]

및

[0193]

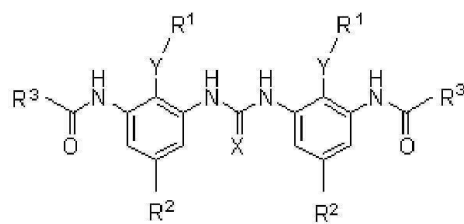


[0194] 일 구체예에서, 어느 하나 이상의 상기 화합물은 상기 화합물의 임의의 속(屬)으로부터 제외될 수 있다.

[0195] 본 발명은 또한 하나 이상의 상기 화합물 또는 염 및 약학적으로 수용가능한 운반체를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0196] 본 발명은 또한 하기 식 II의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염의 치료적으로 효과적인 함량을 동물 내에 투여하는 것을 포함하는 동물의 말라리아 치료방법을 제공한다:

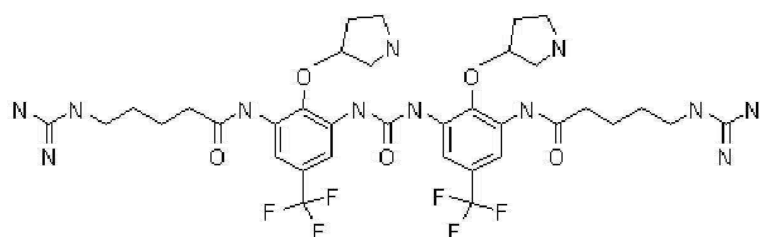
[0197]



[0198] 상기 식에서,  $X$ 는  $O$  또는  $S$ 이며;

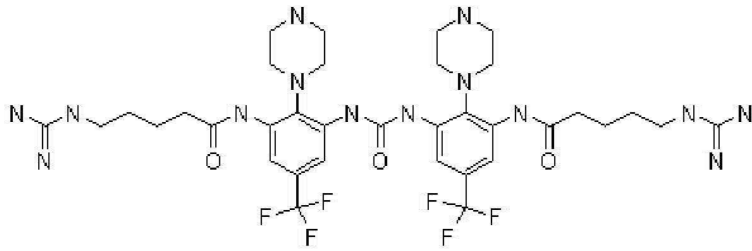
[0199] 각  $Y$ 는 독립적으로  $O$ ,  $S$ , 또는  $N$ 이며;

- [0200] 각  $R^1$ 은 독립적으로 H, 5- 또는 6-원자 헤테로사이클, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 또는 각  $R^1$ 은 독립적으로 Y와 함께 5- 또는 6-원자 헤테로사이클이며;
- [0201] 각  $R^2$ 는 독립적으로 H,  $CF_3$ ,  $C(CH_3)_3$ , 할로, 또는 OH이며; 그리고
- [0202] 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수임.
- [0203] 일 구체예에서, X는 O이다.
- [0204] 상기 임의의 구체예에서, 각 Y는 O 또는 S이다.
- [0205] 상기 임의의 구체예에서, 각  $R^1$ 은 독립적으로 5-원자 헤테로사이클, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 또는 각  $R^1$ 은 독립적으로 3-피롤릴 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 또는 2이다.
- [0206] 상기 임의의 구체예에서, 각  $R^2$ 는 독립적으로  $CF_3$ ,  $C(CH_3)_3$ , 또는 할로이다.
- [0207] 상기 임의의 구체예에서, 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 또는 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 4이다.
- [0208] 일 구체예에서, X는 O 또는 S이며; 각 Y는 독립적으로 O 또는 S이며; 각  $R^1$ 은 독립적으로 5-원자 헤테로사이클, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 각  $R^2$ 는 독립적으로  $CF_3$  또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이다.
- [0209] 일 구체예에서, X는 O 또는 S이며; 각 Y는 O 또는 S이며; 각  $R^1$ 은 5-원자 헤테로사이클, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 1 내지 4 사이의 자연수이며; 각  $R^2$ 는  $CF_3$  또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고 각  $R^3$ 은  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 1 내지 4 사이의 자연수이다.
- [0210] 일 구체예에서, X는 O 또는 S이며; 각 Y는 O 또는 S이며; 각  $R^1$ 은 3-피롤릴, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 2이며; 각  $R^2$ 는  $CF_3$  또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고 각  $R^3$ 은  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 4이다.
- [0211] 일 구체예에서, 상기 화합물은 하기 식으로부터 선택되거나, 이들의 약학적으로 수용가능한 염이다:



[0212]

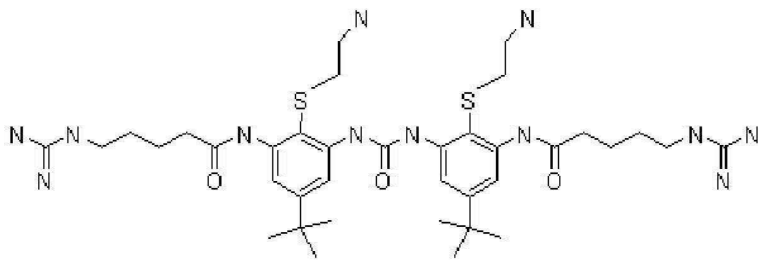
[0213] 화합물 104



[0214]

[0215] 화합물 105

[0216] 및

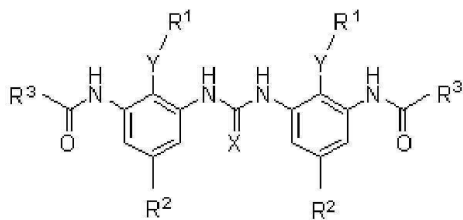


[0217]

[0218] 화합물 103

[0219] 상기 임의의 구체예에서, 상기 말라리아는 클로로퀸 민감성 또는 클로로퀸 저항성일 수 있다.

[0220] 본 발명은 또한 말라리아 병원충 종과 하기 식 II의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염의 효과적인 함량을 접촉시키는 것을 포함하는 말라리아 병원충 중 성장의 약화 또는 억제방법을 제공한다:



[0221]

[0222] 상기 식에서, X는 O 또는 S이며;

[0223] 각 Y는 독립적으로 O, S, 또는 N이며;

[0224] 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 H, 5- 또는 6-원자 헤테로사이클, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 또는 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 Y와 함께 5- 또는 6-원자 헤테로사이클이며;

[0225] 각 R<sup>2</sup>는 독립적으로 H, CF<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 할로, 또는 OH이며; 그리고

[0226] 각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수임.

[0227] 일 구체예에서, X는 O이다.

[0228] 상기 임의의 구체예에서, 각 Y는 O 또는 S이다.



[0229] 상기 임의의 구체예에서, 각  $R^1$ 은 독립적으로 5-원자 헤테로사이클, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 또는 각  $R^1$ 은 독립적으로 3-피롤릴 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 또는 2이다.

[0230] 상기 임의의 구체예에서, 각  $R^2$ 는 독립적으로  $CF_3$ ,  $C(CH_3)_3$ , 또는 할로이다.

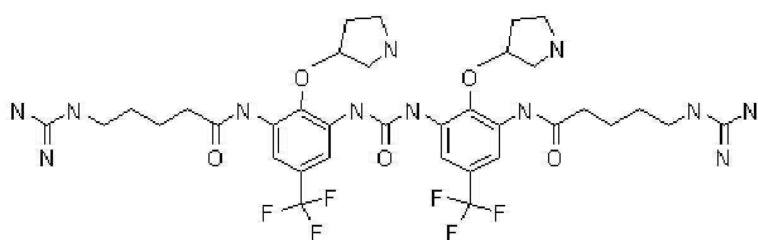
[0231] 상기 임의의 구체예에서, 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 또는 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 4이다.

[0232] 일 구체예에서,  $X$ 는 O 또는 S이며; 각  $Y$ 는 독립적으로 O 또는 S이며; 각  $R^1$ 은 독립적으로 5-원자 헤테로사이클, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 각  $R^2$ 는 독립적으로  $CF_3$  또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이다.

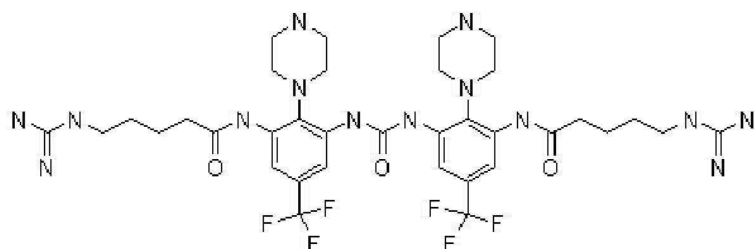
[0233] 일 구체예에서,  $X$ 는 O 또는 S이며; 각  $Y$ 는 O 또는 S이며; 각  $R^1$ 은 5-원자 헤테로사이클, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 1 내지 4 사이의 자연수이며; 각  $R^2$ 는  $CF_3$  또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고 각  $R^3$ 은  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 1 내지 4 사이의 자연수이다.

[0234] 일 구체예에서,  $X$ 는 O 또는 S이며; 각  $Y$ 는 O 또는 S이며; 각  $R^1$ 은 3-피롤릴, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 2이며; 각  $R^2$ 는  $CF_3$  또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고 각  $R^3$ 은  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 4이다.

[0235] 일 구체예에서, 상기 화합물은 하기 식으로부터 선택되거나, 이들의 약학적으로 수용가능한 염이다:

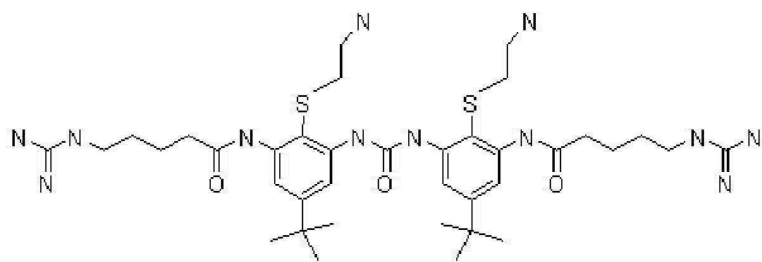


[0236]



[0237]

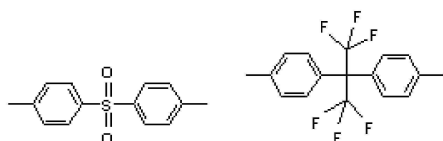
[0238] 및



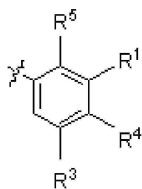
[0239]

[0240] 본 발명은 또한 하기 식 III의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염을 제공한다:

[0241] Q-X-Z-X-Q




[0242] 상기 식에서, Z는 , 또는 페닐이며;




[0243] 각 Q는 독립적으로  $R^3$  또는  $-C(=O)-(CH_2)_b-NH-C(=NH)-NH_2$ 이고, 여기에서 각 b는 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며;

[0244] 각  $X$ 는 독립적으로 0, S, 또는 N이며;

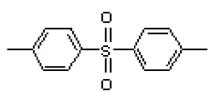
[0245] 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 H, CF<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 할로, 또는 OH이며;

[0246] 각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 H, -NH-R<sup>2</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-NH<sub>2</sub>, 또는  이고, 여기에서 각 r은 독립적으로 1 또는 2이고, 각 w는 독립적으로 1 내지 3 사이의 자연수이고, 그리고 각 y는 독립적으로 1 또는 2이며;

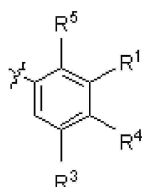
[0247] 각 R<sup>2</sup>는 독립적으로 H, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며;

[0248] 각 R<sup>4</sup>는 독립적으로 H, -NH-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub> 또는  $-(CH_2)_q-N$   이고, 여기에서 각 p는 독립적으로 1 내지 6 사이의 자연수이고, 그리고 각 q는 독립적으로 1 또는 2이며; 그리고

[0249] 각  $R^5$ 는 독립적으로 H 또는  $CF_3$ 임.



[0250] 일 구체예에서, Z는  이다.



[0251] 상기 임의의 구체예에서, 각 Q는 독립적으로

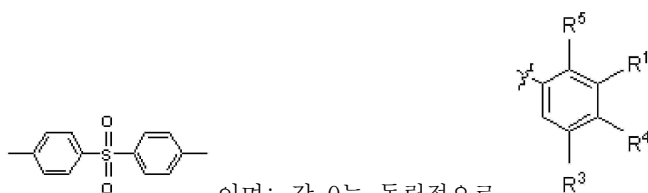
[0252] 상기 임의의 구체예에서, 각 X는 O이다.

[0253] 상기 임의의 구체예에서, 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 H, CF<sub>3</sub>, 또는 할로이며; 또는 각 R<sup>1</sup>은 CF<sub>3</sub>이다.

[0254] 상기 임의의 구체예에서, 각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 -NH-R<sup>2</sup>이다.

[0255] 상기 임의의 구체예에서, 각 R<sup>2</sup>는 독립적으로 H, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 또는 각 R<sup>2</sup>는 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 또는 2이며; 또는 각 R<sup>2</sup>는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 2이다.

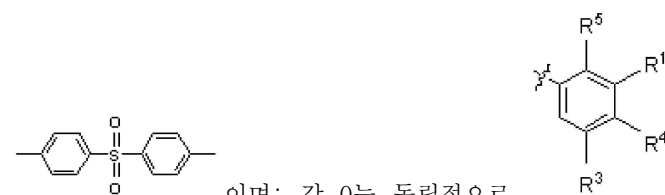
[0256] 상기 임의의 구체예에서, 각 R<sup>4</sup> 및 각 R<sup>5</sup>는 H이다.



[0257] 일 구체예에서, Z는

이며; 각 Q는 독립적으로

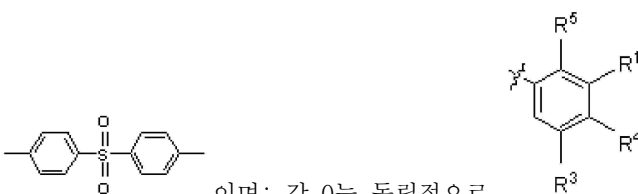
이며; 각 X는 O 또는 S이며; 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 CF<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 또는 할로이며; 각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 -NH-R<sup>2</sup>이며; 각 R<sup>2</sup>는 독립적으로 H, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 그리고 각 R<sup>4</sup> 및 각 R<sup>5</sup>는 H이다.



[0258] 일 구체예에서, Z는

이며; 각 Q는 독립적으로

이며; 각 X는 O이며; 각 R<sup>1</sup>은 CF<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 또는 할로이며; 각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 -NH-R<sup>2</sup>이며; 각 R<sup>2</sup>는 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 1 또는 2이며; 그리고 각 R<sup>4</sup> 및 각 R<sup>5</sup>는 H이다.

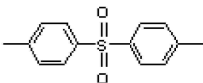
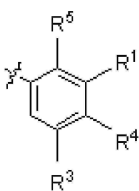


[0259] 일 구체예에서, Z는

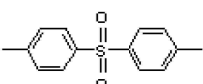
이며; 각 Q는 독립적으로

이며; 각 X는 O이며; 각 R<sup>1</sup>은 CF<sub>3</sub> 또는 할로이며; 각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 -NH-R<sup>2</sup>이며; 각 R<sup>2</sup>는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 2이며; 그리고 각 R<sup>4</sup> 및 각 R<sup>5</sup>는 H이다.

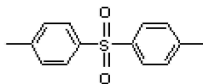
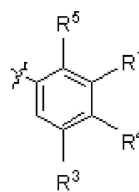

[0260]

일 구체예에서, Z는 이며; 각 Q는 독립적으로 이며; 각 X는 독립적으로 O 또는 S이며; 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 H 또는 CF<sub>3</sub>이며; 각 R<sup>3</sup>은 H이며; 각 R<sup>4</sup>는 독립적으로 H 또는 -NH-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 p는 독립적으로 3 또는 4이며; 그리고 각 R<sup>5</sup>는 독립적으로 H 또는 CF<sub>3</sub>이다.

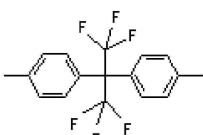
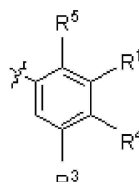

[0261]

일 구체예에서, Z는 이며; 각 Q는 독립적으로 -C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>-NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 b는 독립적으로 3 또는 4이며; 그리고 각 X는 N이다.

[0262]

일 구체예에서, Z는 이며; 각 Q는 독립적으로 이며; 각 X는 O 또는 S이며; 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 H 또는 CF<sub>3</sub>이며; 각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-NH<sub>2</sub>, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-N이고, 여기에서 각 r은 독립적으로 1 또는 2이고, 각 w는 독립적으로 1 내지 3 사이의 자연수이고, 그리고 각 y는 독립적으로 1 또는 2이며; 각 R<sup>4</sup>는 H이며; 그리고 각 R<sup>5</sup>는 독립적으로 H 또는 CF<sub>3</sub>이다.

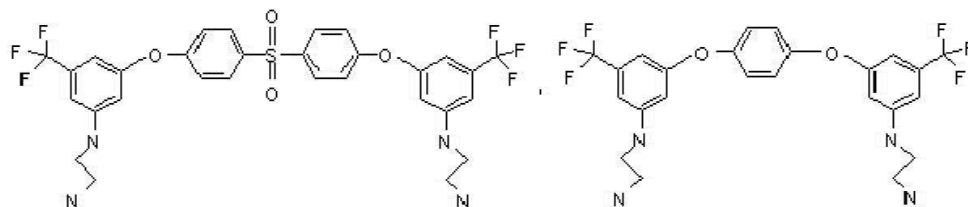
[0263]

일 구체예에서, Z는  또는 페닐이며; 각 Q는 독립적으로 이며; 각 X는 독립적으로 O 또는 S이며; 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 H 또는 CF<sub>3</sub>이며; 각 R<sup>3</sup>은 H이며; 각 R<sup>4</sup>는 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-N이고, 여기에서 각 q는 독립적으로 1 또는 2이며; 그리고 각 R<sup>5</sup>는 독립적으로 H 또는 CF<sub>3</sub>이다.

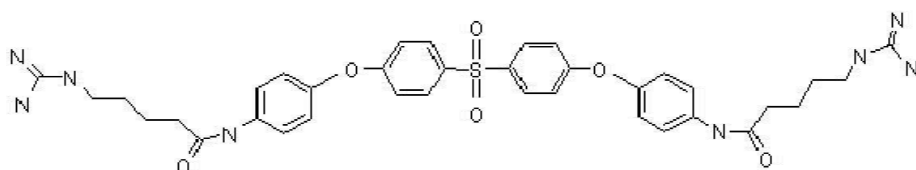
[0264]

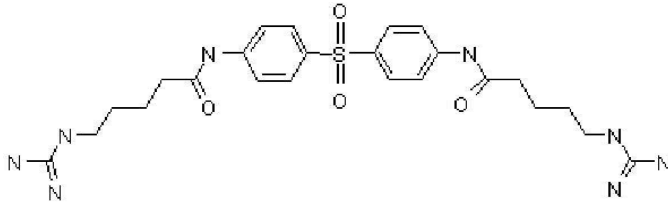
일 구체예에서, 상기 화합물은 하기 식으로부터 선택되거나, 약학적으로 수용가능한 이들의 염이다:

[0265]

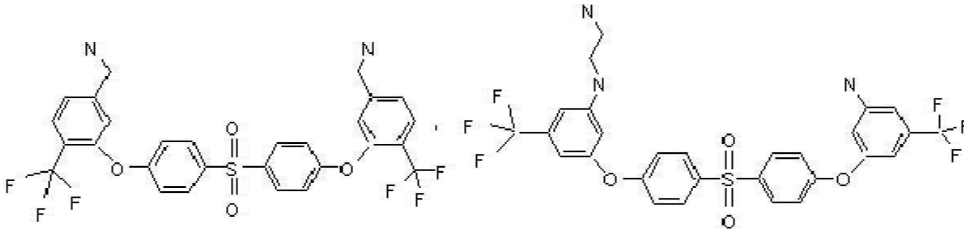


[0266]

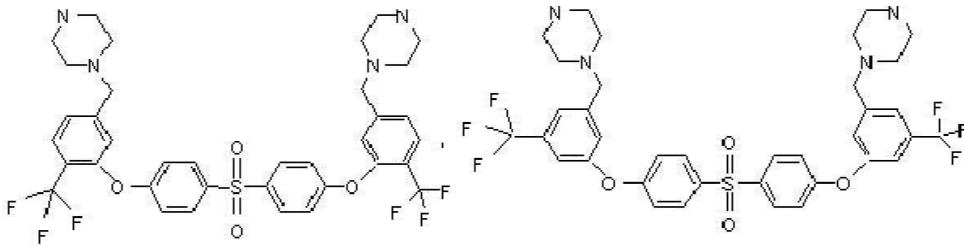




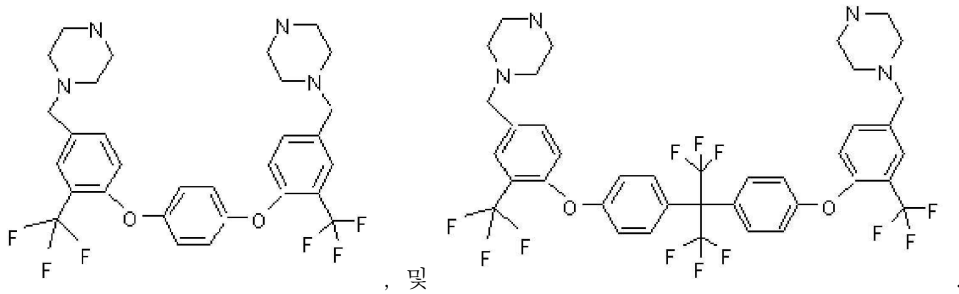
[0267]



[0268]



[0269]



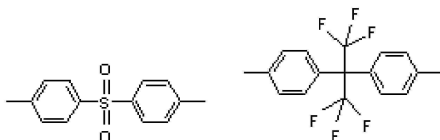
[0270]

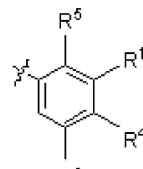
[0271] 일 구체예에서, 어느 하나 이상의 상기 화합물은 상기 화합물의 임의의 속(屬)으로부터 제외될 수 있다.

[0272] 본 발명은 또한 하나 이상의 상기 화합물 또는 염 및 약학적으로 수용가능한 운반체를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0273] 본 발명은 또한 하기 식 III의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염의 치료적으로 효과적인 함량을 동물 내에 투여하는 것을 포함하는 동물의 말라리아 치료방법을 제공한다:

[0274]  $Q-X-Z-X-Q$

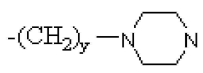
[0275] 상기 식에서, Z는 , 또는 페닐이며;

[0276] 각 Q는 독립적으로  또는  $-C(=O)-(CH_2)_b-NH-C(=NH)-NH_2$ 이고, 여기에서 각 b는 독립적으로 1 내지 4

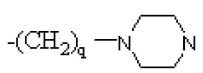
사이의 자연수이며;

[0277] 각 X는 독립적으로 0, S, 또는 N이며;

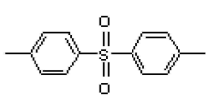
[0278] 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 H, CF<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 할로, 또는 OH이며;

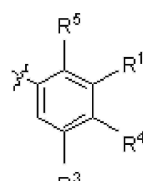
[0279] 각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 H, -NH-R<sup>2</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-NH<sub>2</sub>, 또는  이고, 여기에서 각 r은 독립적으로 1 또는 2이고, 각 w는 독립적으로 1 내지 3 사이의 자연수이고, 그리고 각 y는 독립적으로 1 또는 2이며;

[0280] 각 R<sup>2</sup>는 독립적으로 H, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며;

[0281] 각 R<sup>4</sup>는 독립적으로 H, -NH-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub> 또는  이고, 여기에서 각 p는 독립적으로 1 내지 6 사이의 자연수이고, 그리고 각 q는 독립적으로 1 또는 2이며; 그리고

[0282] 각 R<sup>5</sup>는 독립적으로 H 또는 CF<sub>3</sub>임.

[0283] 일 구체예에서, Z는  이다.

[0284] 상기 임의의 구체예에서, 각 Q는 독립적으로  이다.

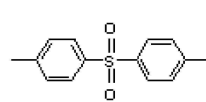
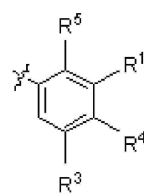
[0285] 상기 임의의 구체예에서, 각 X는 0이다.

[0286] 상기 임의의 구체예에서, 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 H, CF<sub>3</sub>, 또는 할로이며; 또는 각 R<sup>1</sup>은 CF<sub>3</sub>이다.

[0287] 상기 임의의 구체예에서, 각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 -NH-R<sup>2</sup>이다.

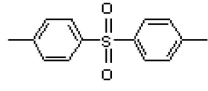
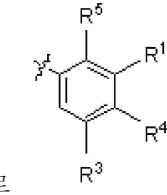
[0288] 상기 임의의 구체예에서, 각 R<sup>2</sup>는 독립적으로 H, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 또는 각 R<sup>2</sup>는 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 또는 2이며; 또는 각 R<sup>2</sup>는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 2이다.

[0289] 상기 임의의 구체예에서, 각 R<sup>4</sup> 및 각 R<sup>5</sup>는 H이다.

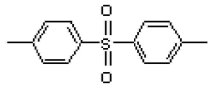
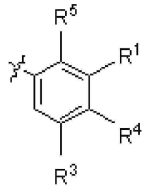
[0290] 일 구체예에서, Z는  이며; 각 Q는 독립적으로  이며; 각 X는 0 또는 S이며; 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 CF<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 또는 할로이며; 각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 -NH-R<sup>2</sup>이며; 각 R<sup>2</sup>는 독립적으로 H, 또는

$-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 그리고 각  $R^4$  및 각  $R^5$ 는 H이다.

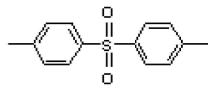
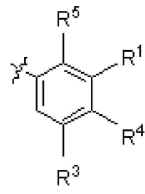
[0291]

일 구체예에서, Z는 이며; 각 Q는 독립적으로 이며; 각 X는 0이며; 각  $R^1$ 은  $CF_3$ ,  $C(CH_3)_3$ , 또는 할로이며; 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-NH-R^2$ 이며; 각  $R^2$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염 형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 1 또는 2이며; 그리고 각  $R^4$  및 각  $R^5$ 는 H이다.

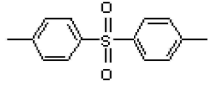
[0292]

일 구체예에서, Z는 이며; 각 Q는 독립적으로 이며; 각 X는 0이며; 각  $R^1$ 은  $CF_3$  또는 할로이며; 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-NH-R^2$ 이며; 각  $R^2$ 는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염 형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 2이며; 그리고 각  $R^4$  및 각  $R^5$ 는 H이다.

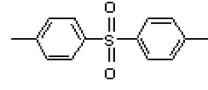
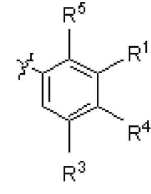

[0293]

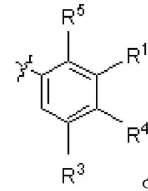
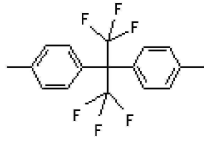
일 구체예에서, Z는 이며; 각 Q는 독립적으로 이며; 각 X는 독립적으로 0 또는 S이며; 각  $R^1$ 은 독립적으로 H 또는  $CF_3$ 이며; 각  $R^3$ 은 H이며; 각  $R^4$ 는 독립적으로 H 또는  $-NH-C(=O)-(CH_2)_p-NH-C(=NH)-NH_2$ 이고, 여기에서 각  $p$ 는 독립적으로 3 또는 4이며; 그리고 각  $R^5$ 는 독립적으로 H 또는  $CF_3$ 이다.

[0294]

일 구체예에서, Z는 이며; 각 Q는 독립적으로  $-C(=O)-(CH_2)_b-NH-C(=NH)-NH_2$ 이고, 여기에서 각  $b$ 는 독립적으로 3 또는 4이며; 그리고 각 X는 N이다.

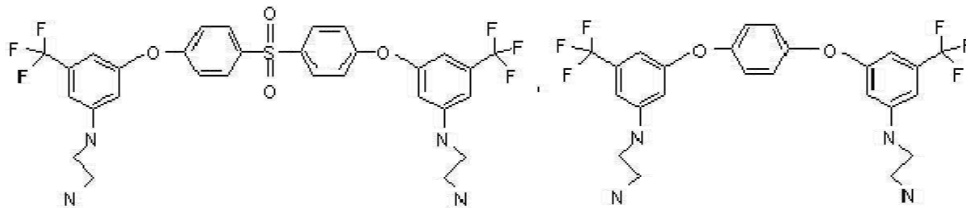
[0295]

일 구체예에서, Z는 이며; 각 Q는 독립적으로 이며; 각 X는 0 또는 S이며; 각  $R^1$ 은 독립적으로 H 또는  $CF_3$ 이며; 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_r-NH_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH-(CH_2)_w-NH_2$ , 또는  $-(CH_2)_y-N$  이고, 여기에서 각  $r$ 은 독립적으로 1 또는 2이고, 각  $w$ 는 독립적으로 1 내지 3 사이의 자연수이고, 그리고 각  $y$ 는 독립적으로 1 또는 2이며; 각  $R^4$ 는 H이며; 그리고 각  $R^5$ 는 독립적으로 H 또는  $CF_3$ 이다.

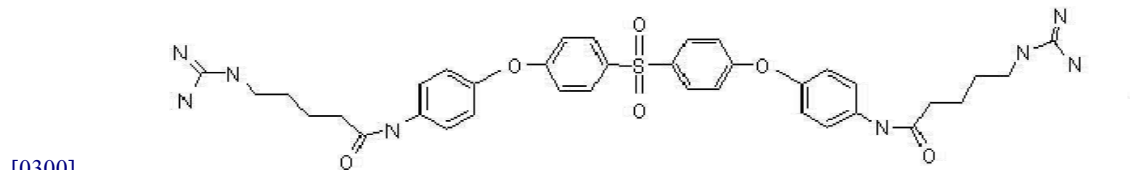


[0296] 일 구체예에서, Z는 또는 페닐이며; 각 Q는 독립적으로 이며; 각 X는 독립적으로  $-(CH_2)_q-N$  이  
 로 O 또는 S이며; 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 H 또는 CF<sub>3</sub>이며; 각 R<sup>3</sup>은 H이며; 각 R<sup>4</sup>는 독립적으로  
 고, 여기에서 각 q는 독립적으로 1 또는 2이며; 그리고 각 R<sup>5</sup>는 독립적으로 H 또는 CF<sub>3</sub>이다.

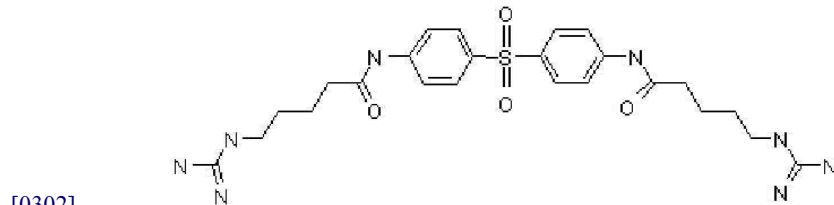
[0297] 일 구체예에서, 상기 화합물은 하기 식으로부터 선택되거나, 약학적으로 수용가능한 이들의 염이다:



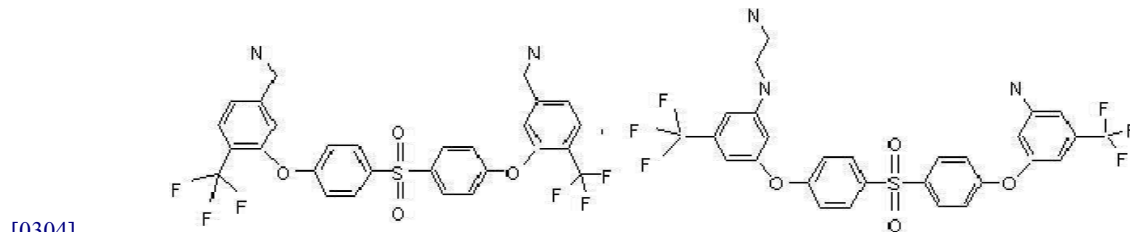
[0298] 화학식 111 화학식 109



[0300] 화학식 142

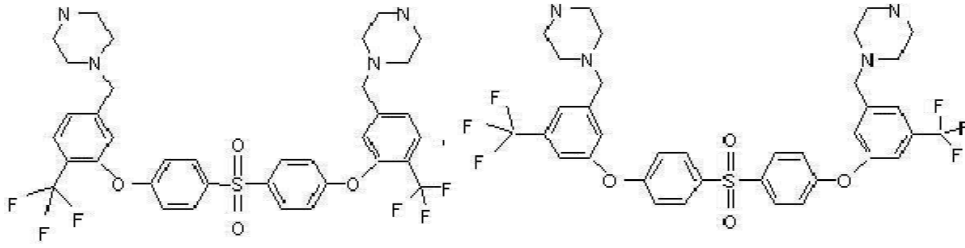


[0302] 화학식 149



[0304] 화학식 143 화학식 144



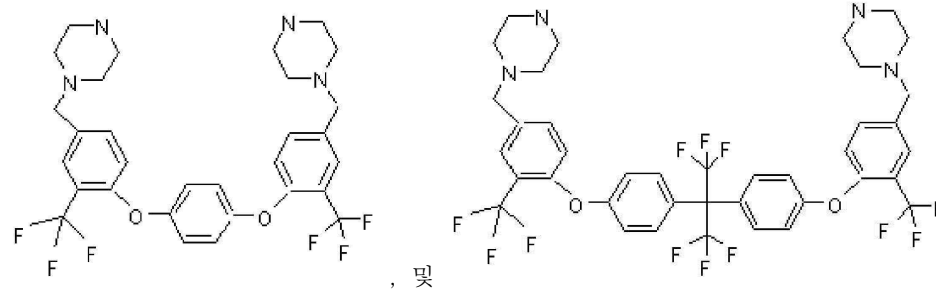


[0306]

[0307]

화학식 145

화학식 146



[0308]

[0309]

화학식 147

화학식 148

[0310]

상기 임의의 구체예에서, 상기 말라리아는 클로로퀸 민감성 또는 클로로퀸 저항성일 수 있다.

[0311]

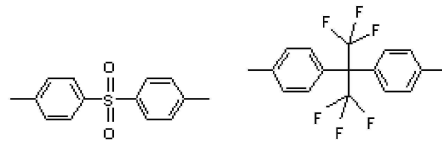
본 발명은 또한 말라리아 병원충 종과 하기 식 III의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염의 효과적인 함량을 접촉시키는 것을 포함하는 말라리아 병원충 중 성장의 약화 또는 억제방법을 제공한다:

[0312]

Q-X-Z-X-Q

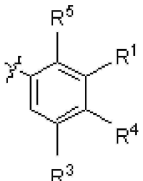
[0313]

상기 식에서, Z는



, 또는 페닐이며;

[0314]

각 Q는 독립적으로  또는  $-C(=O)-(CH_2)_b-NH-C(=NH)-NH_2$ 이고, 여기에서 각 b는 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며;

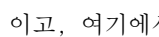
[0315]

각 X는 독립적으로 O, S, 또는 N이며;

[0316]

각  $R^1$ 은 독립적으로 H,  $CF_3$ ,  $C(CH_3)_3$ , 할로, 또는 OH이며;

[0317]

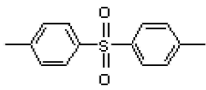
각  $R^3$ 은 독립적으로 H,  $-NH-R^2$ ,  $-(CH_2)_r-NH_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH-(CH_2)_w-NH_2$ , 또는  $-(CH_2)_y-N$   이고, 여기에서 각 r은 독립적으로 1 또는 2이고, 각 w는 독립적으로 1 내지 3 사이의 자연수이고, 그리고 각 y는 독립적으로 1 또는 2이며;

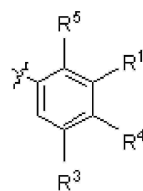
[0318]

각  $R^2$ 는 독립적으로 H, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며;

[0319] 각  $R^4$ 는 독립적으로 H,  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$  또는  $-(\text{CH}_2)_q-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4)_2$  이고, 여기에서 각 p는 독립적으로 1 내지 6 사이의 자연수이고, 그리고 각 q는 독립적으로 1 또는 2이며; 그리고

[0320] 각  $R^5$ 는 독립적으로 H 또는  $\text{CF}_3$ 임.

[0321] 일 구체예에서, Z는  이다.

[0322] 상기 임의의 구체예에서, 각 Q는 독립적으로  이다.

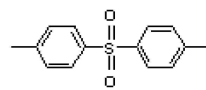
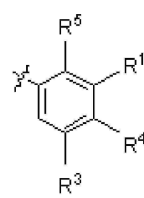
[0323] 상기 임의의 구체예에서, 각 X는 0이다.

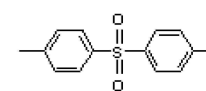
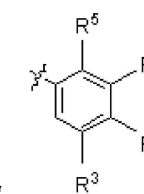
[0324] 상기 임의의 구체예에서, 각  $R^1$ 은 독립적으로 H,  $\text{CF}_3$ , 또는 할로이며; 또는 각  $R^1$ 은  $\text{CF}_3$ 이다.

[0325] 상기 임의의 구체예에서, 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-\text{NH}-R^2$ 이다.

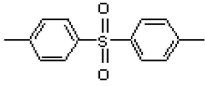
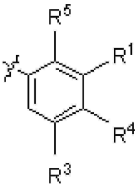
[0326] 상기 임의의 구체예에서, 각  $R^2$ 는 독립적으로 H, 또는  $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 또는 각  $R^2$ 는 독립적으로  $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 또는 2이며; 또는 각  $R^2$ 는  $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 2이다.

[0327] 상기 임의의 구체예에서, 각  $R^4$  및 각  $R^5$ 는 H이다.

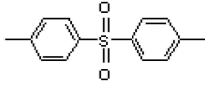
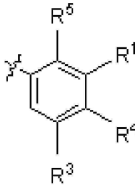
[0328] 일 구체예에서, Z는  이며; 각 Q는 독립적으로  이며; 각 X는 0 또는 S이며; 각  $R^1$ 은 독립적으로  $\text{CF}_3$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , 또는 할로이며; 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-\text{NH}-R^2$ 이며; 각  $R^2$ 는 독립적으로 H, 또는  $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 그리고 각  $R^4$  및 각  $R^5$ 는 H이다.

[0329] 일 구체예에서, Z는  이며; 각 Q는 독립적으로  이며; 각 X는 0이며; 각  $R^1$ 은  $\text{CF}_3$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , 또는 할로이며; 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-\text{NH}-R^2$ 이며; 각  $R^2$ 는 독립적으로  $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 1 또는 2이며; 그리고 각  $R^4$  및 각  $R^5$ 는 H이다.

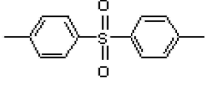
[0330]

일 구체예에서, Z는 이며; 각 Q는 독립적으로 이며; 각 X는 O이며; 각 R<sup>1</sup>은 CF<sub>3</sub> 또는 할로이며; 각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 -NH-R<sup>2</sup>이며; 각 R<sup>2</sup>는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 2이며; 그리고 각 R<sup>4</sup> 및 각 R<sup>5</sup>는 H이다.

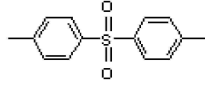
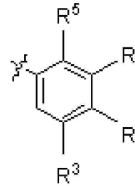

[0331]

일 구체예에서, Z는 이며; 각 Q는 독립적으로 이며; 각 X는 독립적으로 O 또는 S이며; 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 H 또는 CF<sub>3</sub>이며; 각 R<sup>3</sup>은 H이며; 각 R<sup>4</sup>는 독립적으로 H 또는 -NH-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 p는 독립적으로 3 또는 4이며; 그리고 각 R<sup>5</sup>는 독립적으로 H 또는 CF<sub>3</sub>이다.

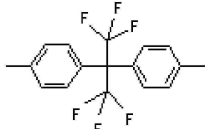
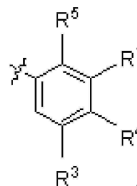

[0332]

일 구체예에서, Z는 이며; 각 Q는 독립적으로 -C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>-NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 b는 독립적으로 3 또는 4이며; 그리고 각 X는 N이다.

[0333]

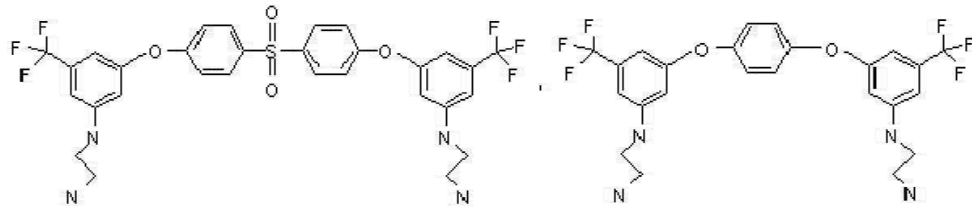
일 구체예에서, Z는 이며; 각 Q는 독립적으로 이며; 각 X는 O 또는 S이며; 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 H 또는 CF<sub>3</sub>이며; 각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-NH<sub>2</sub>, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-N이고, 여기에서 각 r은 독립적으로 1 또는 2이고, 각 w는 독립적으로 1 내지 3 사이의 자연수이고, 그리고 각 y는 독립적으로 1 또는 2이며; 각 R<sup>4</sup>는 H이며; 그리고 각 R<sup>5</sup>는 독립적으로 H 또는 CF<sub>3</sub>이다.

[0334]

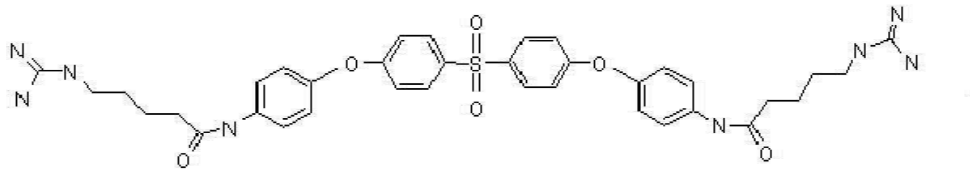
일 구체예에서, Z는  또는 페닐이며; 각 Q는 독립적으로 이며; 각 X는 독립적으로 O 또는 S이며; 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 H 또는 CF<sub>3</sub>이며; 각 R<sup>3</sup>은 H이며; 각 R<sup>4</sup>는 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-N이고, 여기에서 각 q는 독립적으로 1 또는 2이며; 그리고 각 R<sup>5</sup>는 독립적으로 H 또는 CF<sub>3</sub>이다.

[0335]

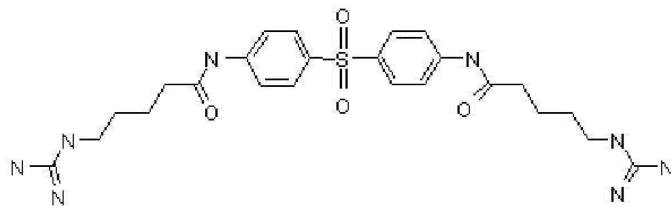
일 구체예에서, 상기 화합물은 하기 식으로부터 선택되거나, 약학적으로 수용가능한 이들의 염이다:



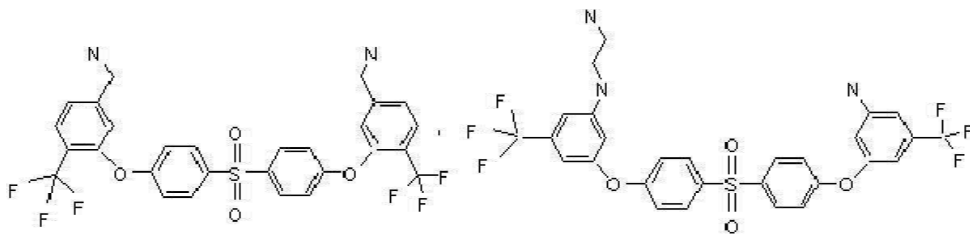
[0336]



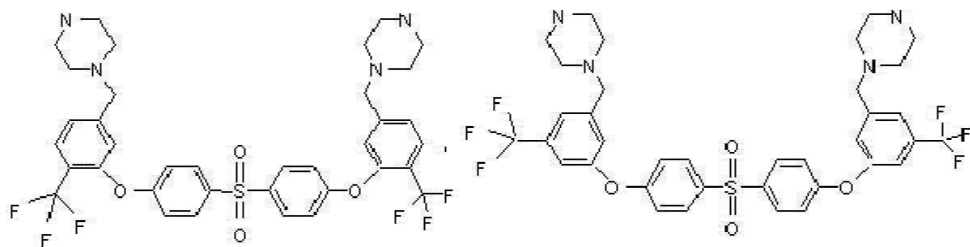
[0337]



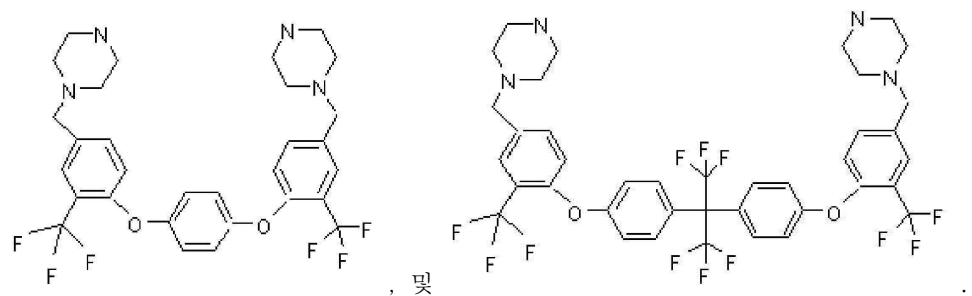
[0338]



[0339]

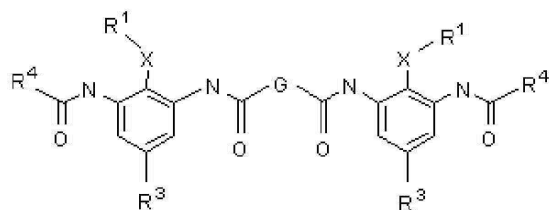


[0340]

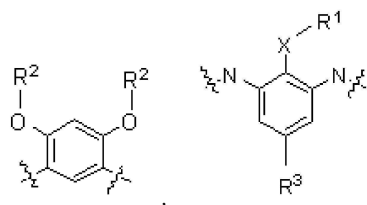


[0341]

[0342] 본 발명은 또한 하기 식 IV의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염을 제공한다:



[0343]



[0344]

상기 식에서, G는 , , 또는 이며;

[0345]

각 X는 독립적으로 O 또는 S이며;

[0346]

각  $R^1$ 은 독립적으로 , 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며;

[0347]

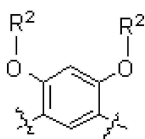
각  $R^2$ 는 독립적으로 H,  $C_1-C_8$ 알킬, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며;

[0348]

각  $R^3$ 은 독립적으로 H,  $CF_3$ ,  $C(CH_3)_3$ , 할로, 또는 OH이며; 그리고

[0349]

각  $R^4$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수임.



[0350]

일 구체예에서, G는 이고, 그리고 각 X는 S이다.

[0351]

상기 임의의 구체예에서, 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 또는 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 또는 2이며; 또는 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 2이다.

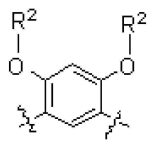
[0352]

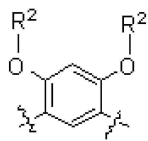
상기 임의의 구체예에서, 각  $R^2$ 는 독립적으로  $C_1-C_3$ 알킬, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 n은 1 내지 4 사이의 자연수이며; 또는 각  $R^2$ 는 독립적으로  $C_1-C_3$ 알킬, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 또는 2이며; 또는 각  $R^2$ 는 독립적으로 메틸, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 2이며; 또는 각  $R^2$ 는 메틸, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 2이다.

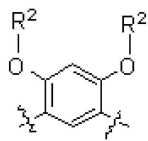
[0353]

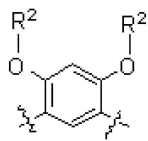
상기 임의의 구체예에서, 각  $R^3$ 은 독립적으로  $CF_3$ ,  $C(CH_3)_3$ , 또는 할로이며; 또는 각  $R^3$ 은  $CF_3$ 이다.

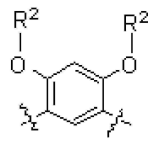
[0354] 상기 임의의 구체예에서, 각  $R^4$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 또는 각  $R^4$ 는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 4이다.

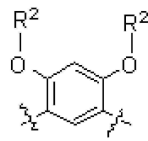


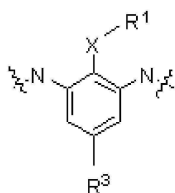
[0355] 일 구체예에서, G는 이며; 각 X는 S이며; 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 또는 2이며; 각  $R^2$ 는 독립적으로  $C_1-C_8$ 알킬, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 또는 2이며; 각  $R^3$ 은 독립적으로  $CF_3$ ,  $C(CH_3)_3$ , 또는 할로이며; 그리고 각  $R^4$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 3 또는 4이다.

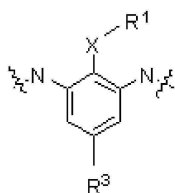


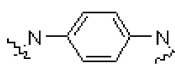
[0356] 일 구체예에서, G는 이며; 각 X는 S이며; 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 또는 2이며; 각  $R^2$ 는 독립적으로  $C_1-C_3$ 알킬, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 2이며; 각  $R^3$ 은 독립적으로  $CF_3$  또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고 각  $R^4$ 는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 3 또는 4이다.

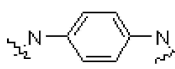



[0357] 일 구체예에서, G는 이며; 각 X는 S이며; 각  $R^1$ 은  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 2이며; 각  $R^2$ 는 독립적으로 메틸, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 2이며; 각  $R^3$ 은 독립적으로  $CF_3$  또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고 각  $R^4$ 는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 4이다.

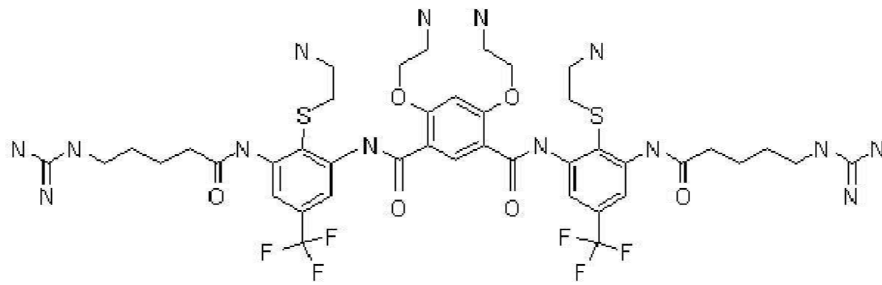


[0358] 일 구체예에서, G는 이며; 각 X는 독립적으로 0 또는 S이며; 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 각  $R^3$ 은 독립적으로 H 또는  $CF_3$ 이며; 그리고 각  $R^4$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이다.

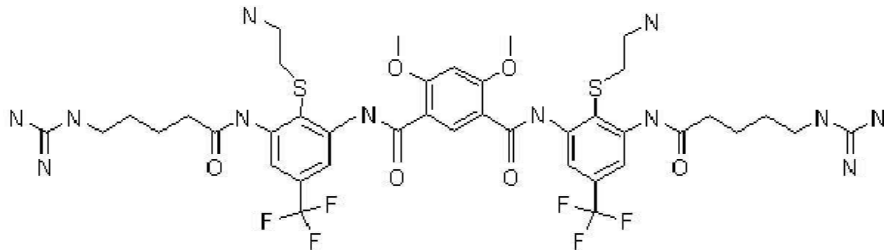


[0359] 일 구체예에서, G는 이며; 각 X는 독립적으로 0 또는 S이며; 각  $R^1$ 은 이며; 각  $R^3$ 은 독립적으로 H 또는  $CF_3$ 이며; 그리고 각  $R^4$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이다.

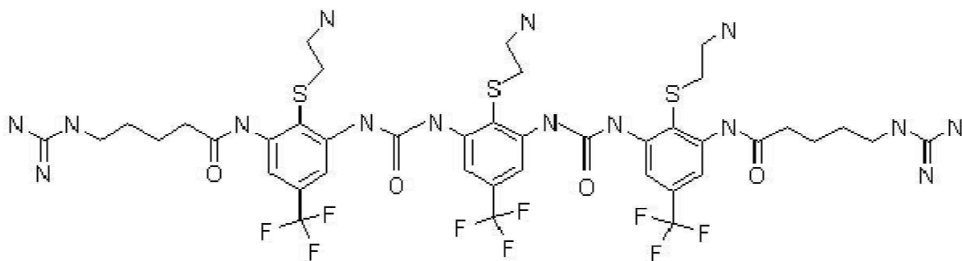
[0360] 일 구체예에서, 상기 화합물은 하기 식으로부터 선택되거나, 약학적으로 수용가능한 이들의 염이다:



[0361]

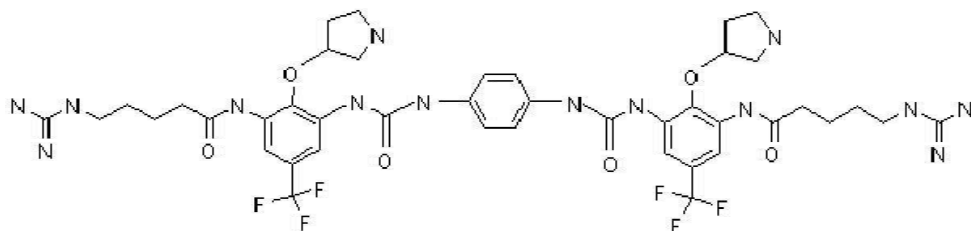


[0362]



[0363]

[0364] 및

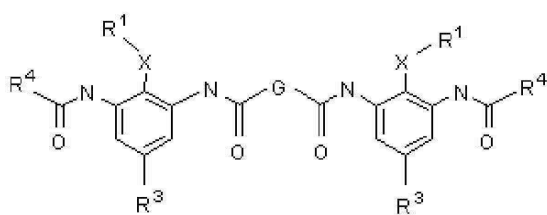


[0365]

[0366] 일 구체예에서, 어느 하나 이상의 상기 화합물은 상기 화합물의 임의의 속(屬)으로부터 제외될 수 있다.

[0367] 본 발명은 또한 하나 이상의 상기 화합물 또는 염 및 약학적으로 수용가능한 운반체를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0368] 본 발명은 또한 하기 식 IV의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염의 치료적으로 효과적인 함량을 동물 내에 투여하는 것을 포함하는 동물의 말라리아 치료방법을 제공한다:



[0369]


[0370]

상기 식에서, G는 , , 또는 이며;

[0371]

각 X는 독립적으로 0 또는 S이며;

[0372]

각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 , 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며;

[0373]

각 R<sup>2</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알킬, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며;

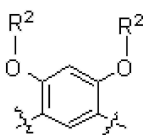
[0374]

각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 H, CF<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 할로, 또는 OH이며; 그리고

[0375]

각 R<sup>4</sup>는 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수임.

[0376]

일 구체예에서, G는 이고, 그리고 각 X는 S이다.

[0377]

상기 임의의 구체예에서, 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 또는 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 또는 2이며; 또는 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 2이다.

[0378]

상기 임의의 구체예에서, 각 R<sup>2</sup>는 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 n은 1 내지 4 사이의 자연수이며; 또는 각 R<sup>2</sup>는 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 또는 2이며; 또는 각 R<sup>2</sup>는 독립적으로 메틸, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 2이며; 또는 각 R<sup>2</sup>는 메틸, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 2이다.

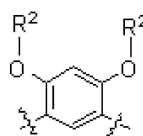
[0379]

상기 임의의 구체예에서, 각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 CF<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 또는 할로이며; 또는 각 R<sup>3</sup>은 CF<sub>3</sub>이다.

[0380]

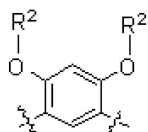
상기 임의의 구체예에서, 각 R<sup>4</sup>는 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 또는 각 R<sup>4</sup>는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 4이다.


[0381]

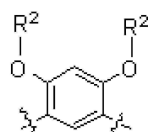
일 구체예에서, G는 이며; 각 X는 S이며; 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>의 무염기 또는 염형태




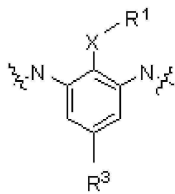
고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 또는 2이며; 각  $R^2$ 는 독립적으로  $C_1-C_8$ 알킬, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 또는 2이며; 각  $R^3$ 은 독립적으로  $CF_3$ ,  $C(CH_3)_3$ , 또는 할로이며; 그리고 각  $R^4$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 3 또는 4이다.




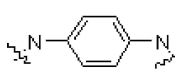
[0382] 일 구체예에서, G는 이며; 각 X는 S이며; 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 또는 2이며; 각  $R^2$ 는 독립적으로  $C_1-C_3$ 알킬, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 2이며; 각  $R^3$ 은 독립적으로  $CF_3$  또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고 각  $R^4$ 는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 3 또는 4이다.





[0383] 일 구체예에서, G는 이며; 각 X는 S이며; 각  $R^1$ 은  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 2이며; 각  $R^2$ 는 독립적으로 메틸, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 2이며; 각  $R^3$ 은 독립적으로  $CF_3$  또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고 각  $R^4$ 는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 4이다.

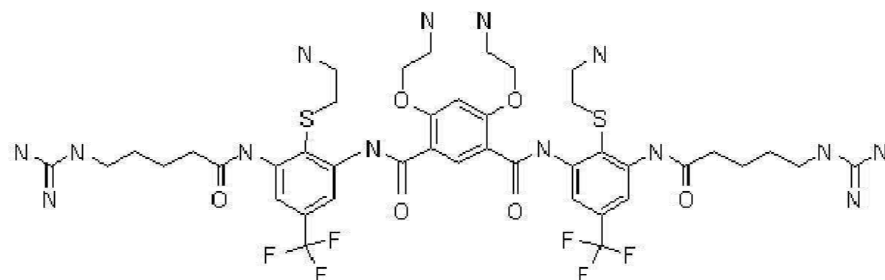


[0384] 일 구체예에서, G는 이며; 각 X는 독립적으로 O 또는 S이며; 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 각  $R^3$ 은 독립적으로 H 또는  $CF_3$ 이며; 그리고 각  $R^4$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이다.



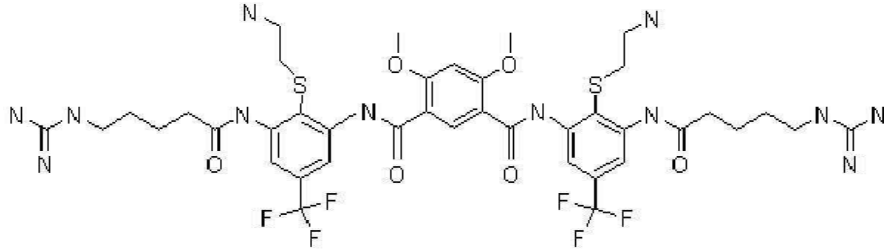
[0385] 일 구체예에서, G는 이며; 각 X는 독립적으로 O 또는 S이며; 각  $R^1$ 은 이며; 각  $R^3$ 은 독립적으로 H 또는  $CF_3$ 이며; 그리고 각  $R^4$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이다.

[0386] 일 구체예에서, 상기 화합물은 하기 식으로부터 선택되거나, 약학적으로 수용가능한 이들의 염이다:



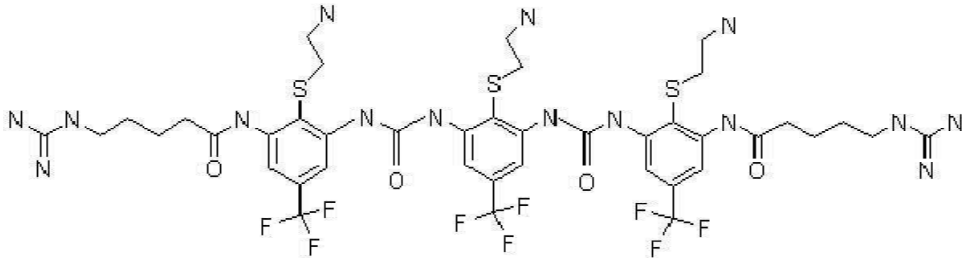
[0387]

[0388] 화합물 102



[0389]

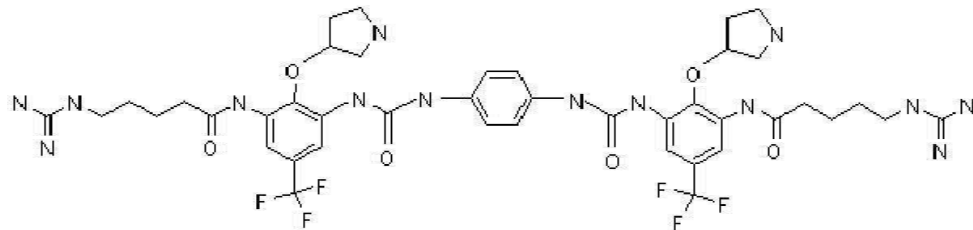
[0390] 화합물 101



[0391]

[0392] 화합물 150

[0393] 및

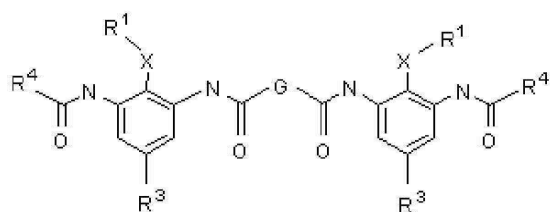


[0394]

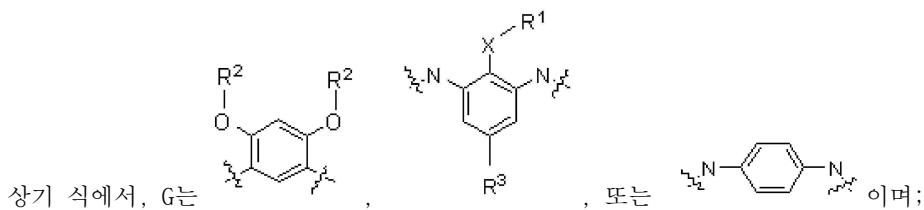
[0395] 화합물 151

[0396] 상기 임의의 구체예에서, 상기 말라리아는 클로로퀸 민감성 또는 클로로퀸 저항성일 수 있다.

[0397] 본 발명은 또한 말라리아 병원충 종과 하기 식 IV의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염의 효과적인 함량을 접촉시키는 것을 포함하는 말라리아 병원충 중 성장의 약화 또는 억제방법을 제공한다:




[0398]



[0399]

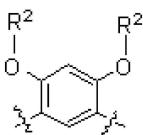
[0400] 각 X는 독립적으로 O 또는 S이며;

[0401] 각  $R^1$ 은 독립적으로 , 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며;

[0402] 각  $R^2$ 는 독립적으로 H,  $C_1-C_8$ 알킬, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며;

[0403] 각  $R^3$ 은 독립적으로 H,  $CF_3$ ,  $C(CH_3)_3$ , 할로, 또는 OH이며; 그리고

[0404] 각  $R^4$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수임.

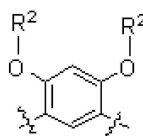
[0405] 일 구체예에서, G는  이고, 그리고 각 X는 S이다.

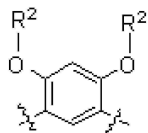
[0406] 상기 임의의 구체예에서, 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 또는 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 또는 2이며; 또는 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 2이다.

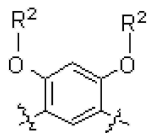
[0407] 상기 임의의 구체예에서, 각  $R^2$ 는 독립적으로  $C_1-C_3$ 알킬, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서  $n$ 은 1 내지 4 사이의 자연수이며; 또는 각  $R^2$ 는 독립적으로  $C_1-C_3$ 알킬, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 또는 2이며; 또는 각  $R^2$ 는 독립적으로 메틸, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 2이며; 또는 각  $R^2$ 는 메틸, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 2이다.

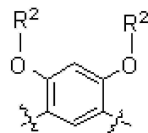
[0408] 상기 임의의 구체예에서, 각  $R^3$ 은 독립적으로  $CF_3$ ,  $C(CH_3)_3$ , 또는 할로이며; 또는 각  $R^3$ 은  $CF_3$ 이다.

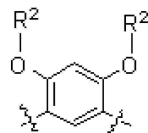
[0409] 상기 임의의 구체예에서, 각  $R^4$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 또는 각  $R^4$ 는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 4이다.

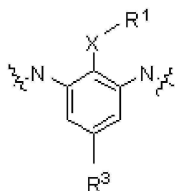
[0410] 일 구체예에서, G는  이며; 각 X는 S이며; 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 또는 2이며; 각  $R^2$ 는 독립적으로  $C_1-C_8$ 알킬, 또는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 또는 2이며; 각  $R^3$ 은 독립적으로  $CF_3$ ,  $C(CH_3)_3$ , 또는 할로이며; 그리고 각  $R^4$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 3 또는 4이다.

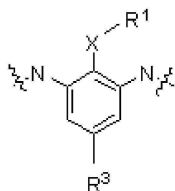


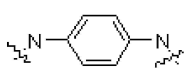
[0411] 일 구체예에서, G는 이며; 각 X는 S이며; 각 R¹은 독립적으로 -(CH₂)ₙ-NH₂의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 또는 2이며; 각 R²는 독립적으로 C₁-C₃알킬, 또는 -(CH₂)ₙ-NH₂의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 2이며; 각 R³은 독립적으로 CF₃ 또는 C(CH₃)₃이며; 그리고 각 R⁴는 -(CH₂)ₙ-NH-C(=NH)NH₂이고, 여기에서 각 n은 3 또는 4이다.

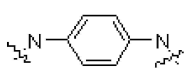



[0412] 일 구체예에서, G는 이며; 각 X는 S이며; 각 R¹은 -(CH₂)ₙ-NH₂의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 2이며; 각 R²는 독립적으로 메틸, 또는 -(CH₂)ₙ-NH₂의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 2이며; 각 R³은 독립적으로 CF₃ 또는 C(CH₃)₃이며; 그리고 각 R⁴는 -(CH₂)ₙ-NH-C(=NH)NH₂이고, 여기에서 각 n은 4이다.

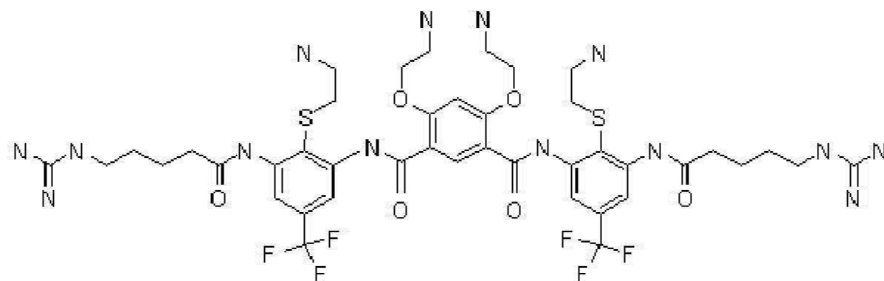


[0413] 일 구체예에서, G는 이며; 각 X는 독립적으로 0 또는 S이며; 각 R¹은 독립적으로 -(CH₂)ₙ-NH₂ 또는 -(CH₂)ₙ-NH-C(=NH)NH₂의 무염기 또는 염형태이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 각 R³은 독립적으로 H 또는 CF₃이며; 그리고 각 R⁴는 독립적으로 -(CH₂)ₙ-NH₂ 또는 -(CH₂)ₙ-NH-C(=NH)NH₂이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이다.

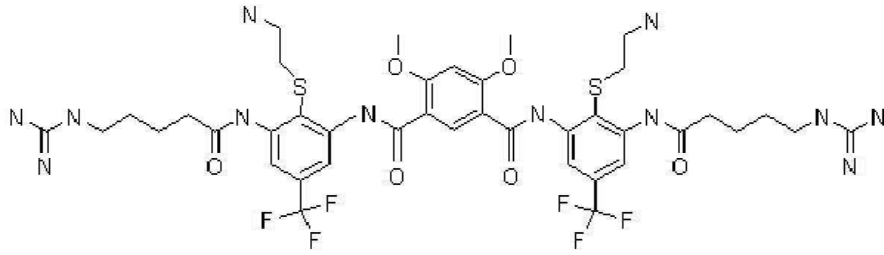


[0414] 일 구체예에서, G는 이며; 각 X는 독립적으로 0 또는 S이며; 각 R¹은 이며; 각 R³은 독립적으로 H 또는 CF₃이며; 그리고 각 R⁴는 독립적으로 -(CH₂)ₙ-NH₂ 또는 -(CH₂)ₙ-NH-C(=NH)NH₂이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이다.

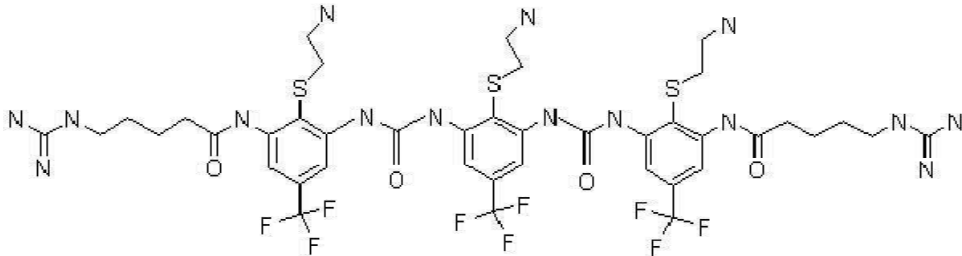
[0415] 일 구체예에서, 상기 화합물은 하기 식으로부터 선택되거나, 약학적으로 수용가능한 이들의 염이다:



[0416]

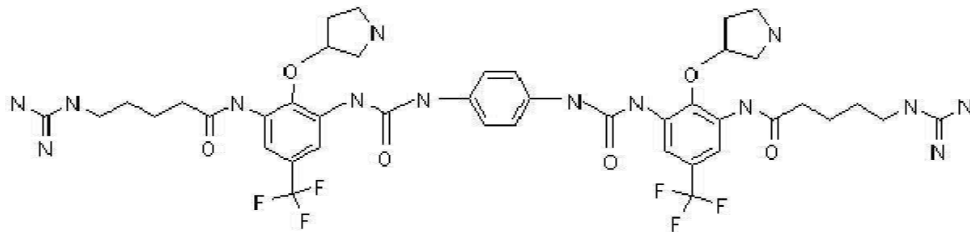


[0417]



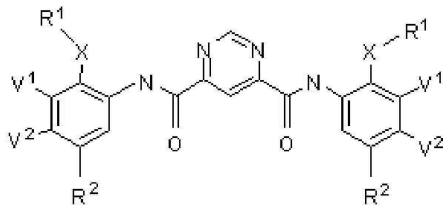
[0418]

[0419] 및



[0420]

[0421] 본 발명은 또한 하기 식 V의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염을 제공한다:



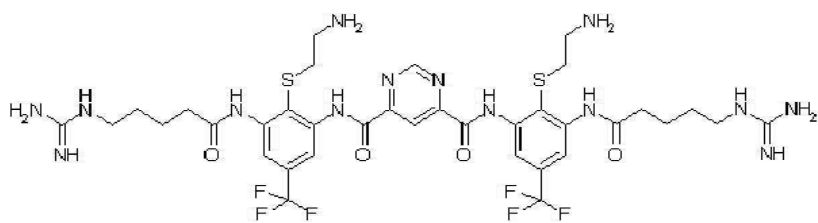
[0422]

[0423] 상기 식에서, 각 X는 독립적으로 O, S, 또는 S(=O)<sub>2</sub>이며;

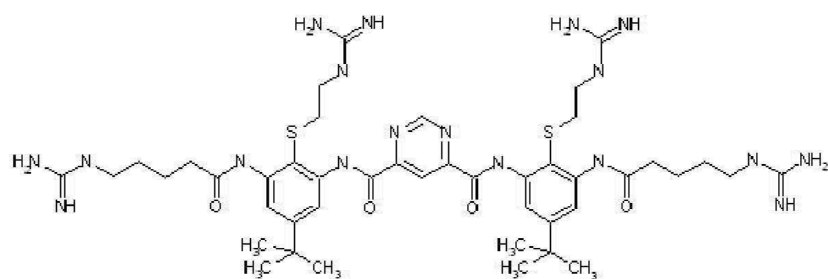
[0424] 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=O)-R<sup>4</sup>이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이고, 그리고 각 R<sup>4</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 p는 독립적으로 1 또는 2이며;

[0425] 각 R<sup>2</sup>는 독립적으로 H, 할로, CF<sub>3</sub>, 또는 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>이며; 그리고

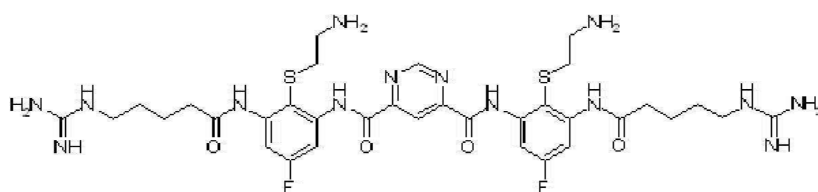
[0426] 각 V<sup>2</sup>는 H이고, 그리고 각 V<sup>1</sup>은 독립적으로 -N-C(=O)-R<sup>3</sup>이고, 여기에서 각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 또는 각 V<sup>1</sup>은 H이고 그리고 각 V<sup>2</sup>는 독립적으로 -S-R<sup>5</sup>이고, 여기에서 각 R<sup>5</sup>는 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 상기 화합물은



a) ;



b) ; 또는



c) 이 아님.

일 구체예에서, 각 X는 S이다.

상기 임의의 구체예에서, 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ ,  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ , 또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=O)-R^4$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 또는 2이고, 그리고 각  $R^4$ 은 독립적으로 H 또는 메틸이며; 또는 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ ,  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ , 또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=O)-R^4$ 이고, 여기에서 각 n은 2이고, 그리고 각  $R^4$ 은 H이며; 또는 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 2이며; 또는 각  $R^1$ 은  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 2이다.

상기 임의의 구체예에서, 각  $R^2$ 는 독립적으로 H, Br, F, Cl,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 또는 각  $R^2$ 는 Br, F, Cl,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 이다.

상기 임의의 구체예에서, 각  $V^2$ 는 H이고, 그리고 각  $V^1$ 은 독립적으로  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기에서 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 또는 각  $V^2$ 는 H이고 그리고 각  $V^1$ 은 독립적으로  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기에서 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 또는 2이며; 또는 각  $V^2$ 는 H이고 그리고 각  $V^1$ 은 독립적으로  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기에서 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 2이며; 또는 각  $V^2$ 는 H이고 그리고 각  $V^1$ 은  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기에서 각  $R^3$ 은  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 n은 2이다.

상기 임의의 구체예에서, 각  $V^1$ 은 H이고, 그리고 각  $V^2$ 는 독립적으로  $-S-R^5$ 이고, 여기에서 각  $R^5$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 또는 각  $V^1$ 은 H이고 그리고 각  $V^2$ 는 독립적으로  $-S-R^5$ 이고, 여기에서 각  $R^5$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-$

C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 또는 2이며; 또는 각 V<sup>1</sup>은 H이고 그리고 각 V<sup>2</sup>는 독립적으로 -S-R<sup>5</sup>이고, 여기에서 각 R<sup>5</sup>는 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 2이며; 또는 각 V<sup>1</sup>은 H이고 그리고 각 V<sup>2</sup>는 -S-R<sup>5</sup>이고, 여기에서 각 R<sup>5</sup>는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 2이다.

[0435] 일 구체예에서, 각 X는 S이며; 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 각 R<sup>2</sup>는 독립적으로 할로, CF<sub>3</sub>, 또는 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>이며; 그리고 각 V<sup>1</sup>은 H이고 그리고 각 V<sup>2</sup>는 독립적으로 -S-R<sup>5</sup>이고, 여기에서 각 R<sup>5</sup>는 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이다.

[0436] 일 구체예에서, 각 X는 S이며; 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 또는 2이며; 각 R<sup>2</sup>는 독립적으로 CF<sub>3</sub> 또는 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>이며; 그리고 각 V<sup>1</sup>은 H이고 그리고 각 V<sup>2</sup>는 독립적으로 -S-R<sup>5</sup>이고, 여기에서 각 R<sup>5</sup>는 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 또는 2이다.

[0437] 일 구체예에서, 각 X는 S이며; 각 R<sup>1</sup>은 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 1 또는 2이며; 각 R<sup>2</sup>는 독립적으로 CF<sub>3</sub> 또는 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>이며; 그리고 각 V<sup>1</sup>은 H이고 그리고 각 V<sup>2</sup>는 -S-R<sup>5</sup>이고, 여기에서 각 R<sup>5</sup>는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 1 또는 2이다.

[0438] 일 구체예에서, 각 X는 0 또는 S이며; 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=O)-R<sup>4</sup>이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이고, 그리고 각 R<sup>4</sup>는 독립적으로 H 또는 메틸이며; 각 R<sup>2</sup>는 독립적으로 할로, CF<sub>3</sub>, 또는 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>이며; 그리고 각 V<sup>2</sup>는 H이고 그리고 각 V<sup>1</sup>은 독립적으로 -N-C(=O)-R<sup>3</sup>이고, 여기에서 각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이다.

[0439] 일 구체예에서, 각 X는 S이며; 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=O)-R<sup>4</sup>이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 또는 2이고, 그리고 각 R<sup>4</sup>는 독립적으로 H 또는 메틸이며; 각 R<sup>2</sup>는 독립적으로 할로이며; 그리고 각 V<sup>2</sup>는 H이고 그리고 각 V<sup>1</sup>은 -N-C(=O)-R<sup>3</sup>이고, 여기에서 각 R<sup>3</sup>은 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 4이다.

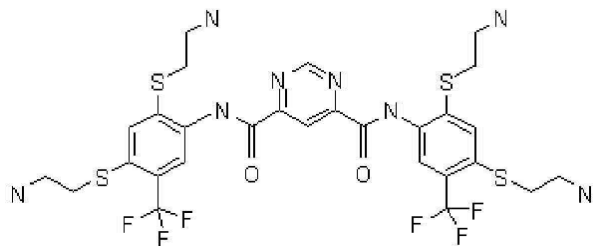
[0440] 일 구체예에서, 각 X는 0 또는 S이며; 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 각 R<sup>2</sup>는 독립적으로 할로, CF<sub>3</sub>, 또는 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>이며; 그리고 각 V<sup>2</sup>는 H이고 그리고 각 V<sup>1</sup>은 독립적으로 -N-C(=O)-R<sup>3</sup>이고, 여기에서 각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이다.

[0441] 일 구체예에서, 각 X는 0 또는 S이며; 각 R<sup>1</sup>은 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 1 또는 2이며; 각 R<sup>2</sup>는 할로, CF<sub>3</sub>, 또는 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>이며; 그리고 각 V<sup>2</sup>는 H이고 그리고 각 V<sup>1</sup>은 -N-C(=O)-R<sup>3</sup>이고, 여기에서 각 R<sup>3</sup>은 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 3 또는 4이다.

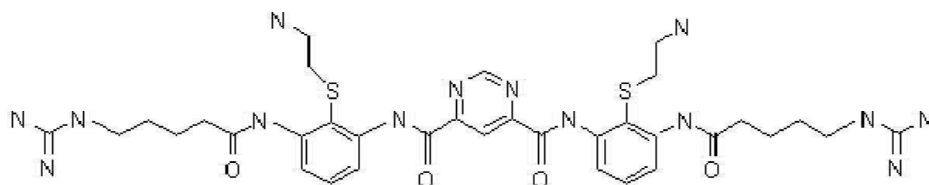
[0442] 일 구체예에서, 각 X는 독립적으로 S 또는 S(=O)<sub>2</sub>이며; 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=O)-

$R^4$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 또는 2이고, 그리고 각  $R^4$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_p-NH_2$ 이고, 여기에서 각  $p$ 는 독립적으로 1 또는 2이며; 각  $R^2$ 는 독립적으로 할로 또는  $CF_3$ 이며; 그리고 각  $V^2$ 는 H이고 그리고 각  $V^1$ 은 독립적으로  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기에서 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 3 또는 4이다.

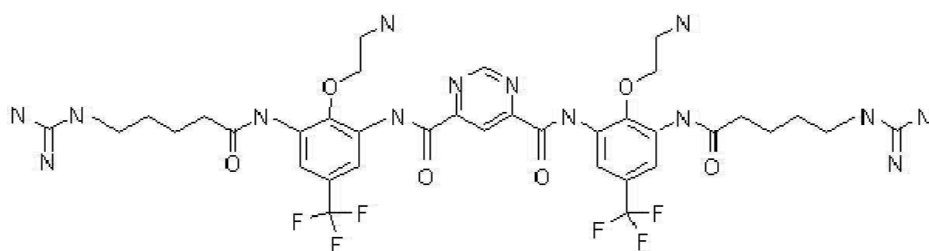
[0443] 일 구체예에서, 상기 화합물은 하기 식으로부터 선택되거나, 약학적으로 수용가능한 이들의 염이다:



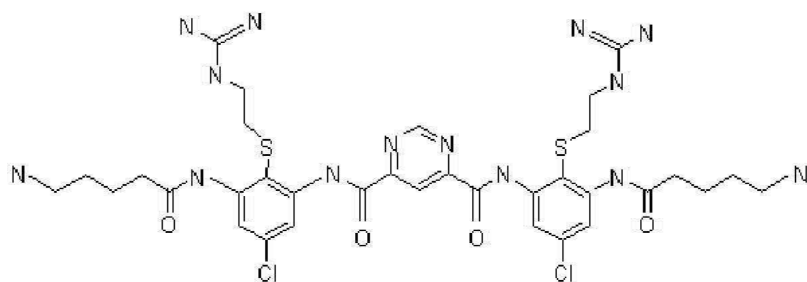
[0444]



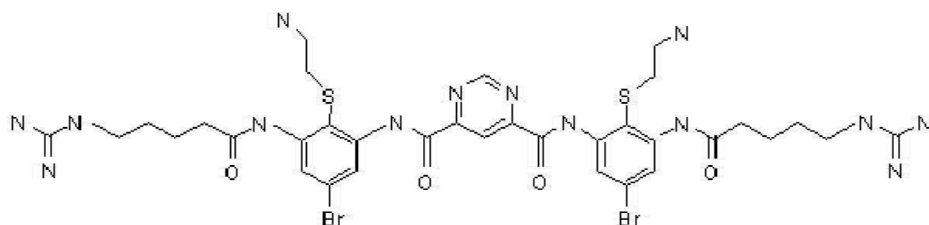
[0445]



[0446]

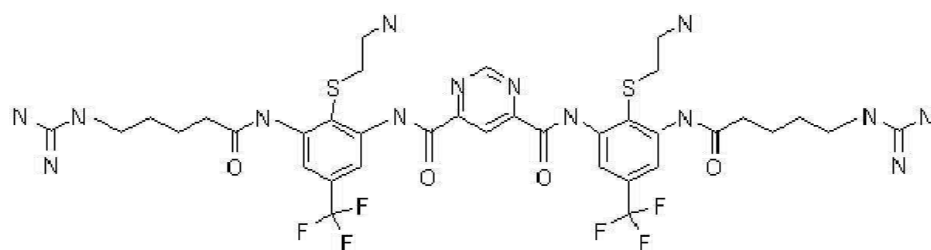


[0447]

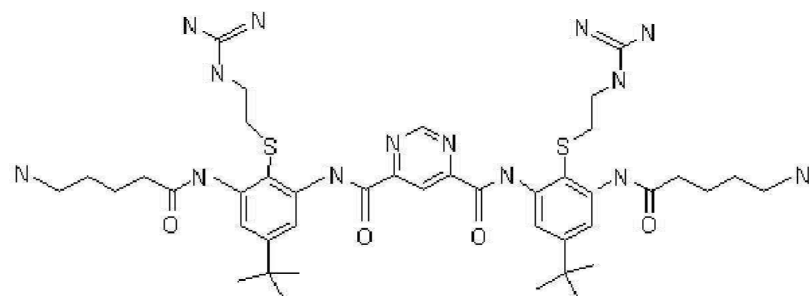


[0448]

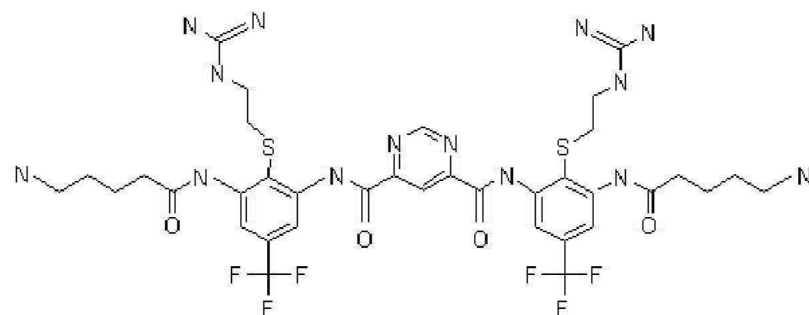




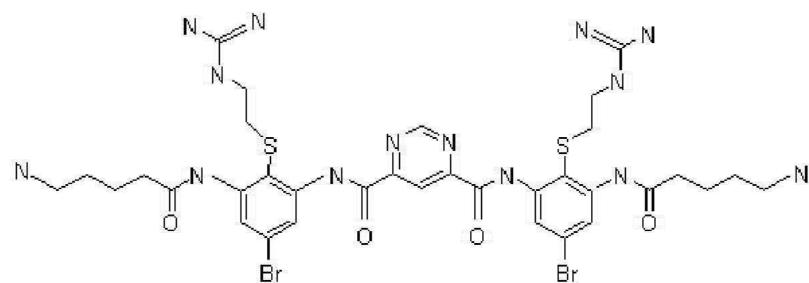
[0449]



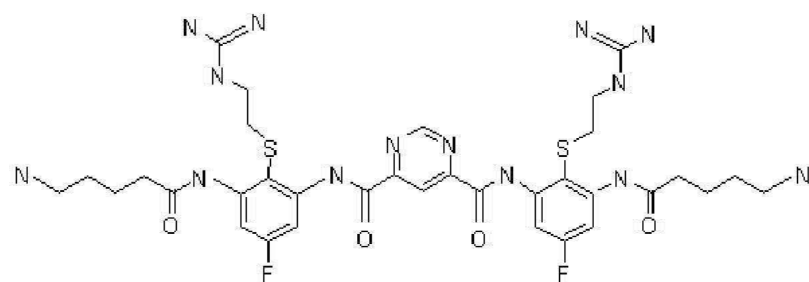
[0450]



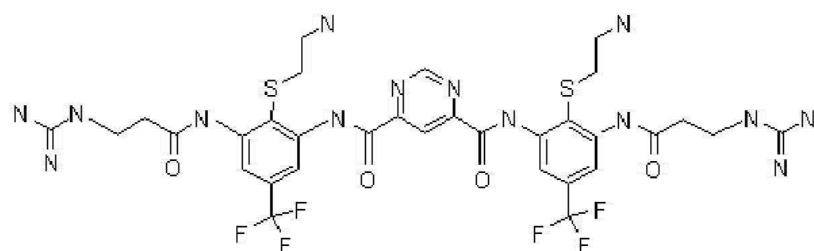
[0451]



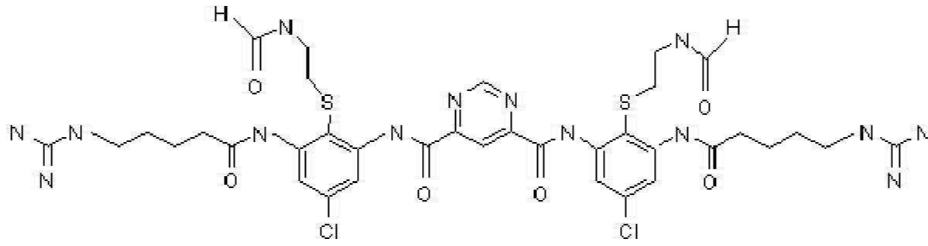
[0452]



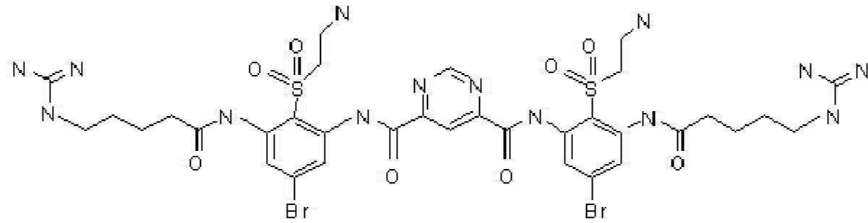
[0453]



[0454]

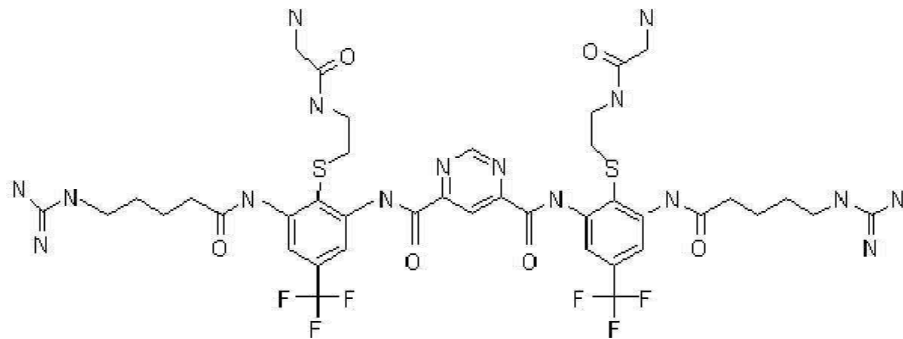


[0455]



[0456]

[0457] 및

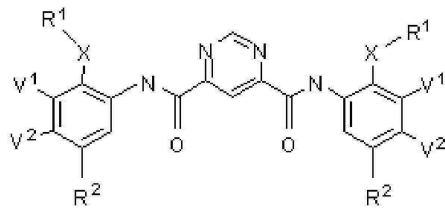


[0458]

[0459] 일 구체예에서, 어느 하나 이상의 상기 화합물은 상기 화합물의 임의의 속(屬)으로부터 제외될 수 있다.

[0460] 본 발명은 또한 하나 이상의 상기 화합물 또는 염 및 약학적으로 수용가능한 운반체를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0461] 본 발명은 또한 하기 식 V의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염의 치료적으로 효과적인 함량을 동물 내에 투여하는 것을 포함하는 동물의 말라리아 치료방법을 제공한다:



[0462]

[0463] 상기 식에서, 각 X는 독립적으로 O, S, 또는 S(=O)<sub>2</sub>이며;

[0464] 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=O)-R<sup>4</sup>이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이고, 그리고 각 R<sup>4</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 p는 독립적으로 1 또는 2이며;

[0465] 각 R<sup>2</sup>는 독립적으로 H, 할로, CF<sub>3</sub>, 또는 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>이며; 그리고

- [0466] 각  $V^2$ 는 H이고, 그리고 각  $V^1$ 은 독립적으로  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기에서 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 또는 각  $V^1$ 은 H이고 그리고 각  $V^2$ 는 독립적으로  $-S-R^5$ 이고, 여기에서 각  $R^5$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수임.
- [0467] 일 구체예에서, 각 X는 S이다.
- [0468] 상기 임의의 구체예에서, 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ ,  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ , 또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=O)-R^4$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 또는 2이고, 그리고 각  $R^4$ 는 독립적으로 H 또는 메틸이며; 또는 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ ,  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ , 또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=O)-R^4$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 2이고, 그리고 각  $R^4$ 는 H이며; 또는 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 2이며; 또는 각  $R^1$ 은  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 2이다.
- [0469] 상기 임의의 구체예에서, 각  $R^2$ 는 독립적으로 H, Br, F, Cl,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 또는 각  $R^2$ 는 Br, F, Cl,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 이다.
- [0470] 상기 임의의 구체예에서, 각  $V^2$ 는 H이고, 그리고 각  $V^1$ 은 독립적으로  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기에서 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 또는 각  $V^2$ 는 H이고 그리고 각  $V^1$ 은 독립적으로  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기에서 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 또는 2이며; 또는 각  $V^2$ 는 H이고 그리고 각  $V^1$ 은 독립적으로  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기에서 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 2이며; 또는 각  $V^2$ 는 H이고 그리고 각  $V^1$ 은  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기에서 각  $R^3$ 은  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서  $n$ 은 2이다.
- [0471] 상기 임의의 구체예에서, 각  $V^1$ 은 H이고, 그리고 각  $V^2$ 는 독립적으로  $-S-R^5$ 이고, 여기에서 각  $R^5$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 또는 각  $V^1$ 은 H이고 그리고 각  $V^2$ 는 독립적으로  $-S-R^5$ 이고, 여기에서 각  $R^5$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 또는 2이며; 또는 각  $V^1$ 은 H이고 그리고 각  $V^2$ 는 독립적으로  $-S-R^5$ 이고, 여기에서 각  $R^5$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 2이며; 또는 각  $V^1$ 은 H이고 그리고 각  $V^2$ 는  $-S-R^5$ 이고, 여기에서 각  $R^5$ 는  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 2이다.
- [0472] 일 구체예에서, 각 X는 S이며; 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 각  $R^2$ 는 독립적으로 할로,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고 각  $V^1$ 은 H이고 그리고 각  $V^2$ 는 독립적으로  $-S-R^5$ 이고, 여기에서 각  $R^5$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이다.
- [0473] 일 구체예에서, 각 X는 S이며; 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 또는 2이며;

각  $R^2$ 는 독립적으로  $CF_3$  또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고 각  $V^1$ 은 H이고 그리고 각  $V^2$ 는 독립적으로  $-S-R^5$ 이고, 여기에서 각  $R^5$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 또는 2이다.

[0474] 일 구체예에서, 각  $X$ 는 S이며; 각  $R^1$ 은  $-(CH_2)_n-NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 1 또는 2이며; 각  $R^2$ 는 독립적으로  $CF_3$  또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고 각  $V^1$ 은 H이고 그리고 각  $V^2$ 는  $-S-R^5$ 이고, 여기에서 각  $R^5$ 는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 1 또는 2이다.

[0475] 일 구체예에서, 각  $X$ 는 O 또는 S이며; 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ ,  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ , 또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=O)-R^4$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이고, 그리고 각  $R^4$ 는 독립적으로 H 또는 메틸이며; 각  $R^2$ 는 독립적으로 할로,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고 각  $V^2$ 는 H이고 그리고 각  $V^1$ 은 독립적으로  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기에서 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이다.

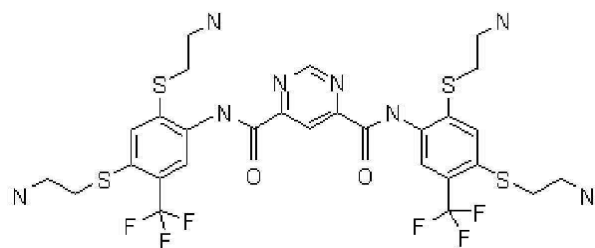
[0476] 일 구체예에서, 각  $X$ 는 S이며; 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=O)-R^4$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 또는 2이고, 그리고 각  $R^4$ 는 독립적으로 H 또는 메틸이며; 각  $R^2$ 는 독립적으로 할로이며; 그리고 각  $V^2$ 는 H이고 그리고 각  $V^1$ 은  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기에서 각  $R^3$ 은  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 4이다.

[0477] 일 구체예에서, 각  $X$ 는 O 또는 S이며; 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 각  $R^2$ 는 독립적으로 할로,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고 각  $V^2$ 는 H이고 그리고 각  $V^1$ 은 독립적으로  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기에서 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이다.

[0478] 일 구체예에서, 각  $X$ 는 O 또는 S이며; 각  $R^1$ 은  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 1 또는 2이며; 각  $R^2$ 는 할로,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고 각  $V^2$ 는 H이고 그리고 각  $V^1$ 은  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기에서 각  $R^3$ 은  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 3 또는 4이다.

[0479] 일 구체예에서, 각  $X$ 는 독립적으로 S 또는  $S(=O)_2$ 이며; 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=O)-R^4$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 또는 2이고, 그리고 각  $R^4$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_p-NH_2$ 이고, 여기에서 각  $p$ 는 독립적으로 1 또는 2이며; 각  $R^2$ 는 독립적으로 할로 또는  $CF_3$ 이며; 그리고 각  $V^2$ 는 H이고 그리고 각  $V^1$ 은 독립적으로  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기에서 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 3 또는 4이다.

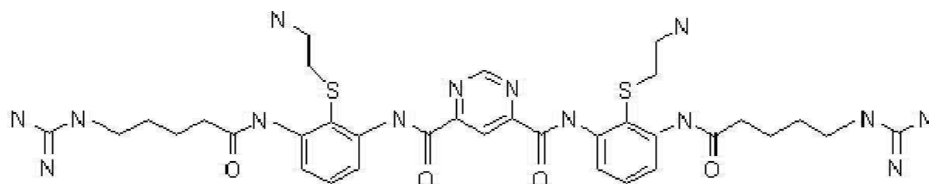
[0480] 일 구체예에서, 상기 화합물은 하기 식으로부터 선택되거나, 약학적으로 수용가능한 이들의 염이다:



[0481]

[0482]

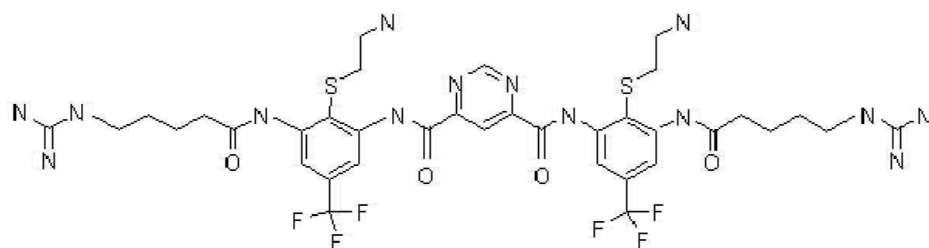
화합물 112



[0483]

[0484]

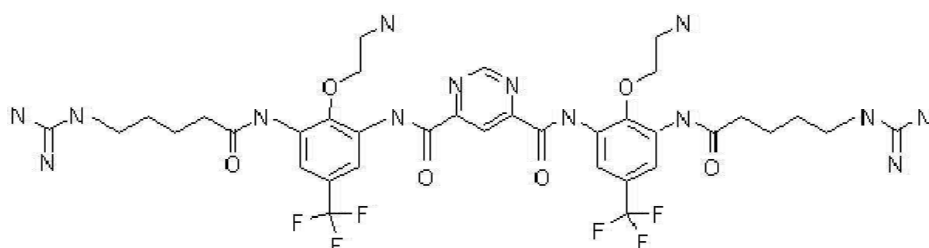
화합물 113



[0485]

[0486]

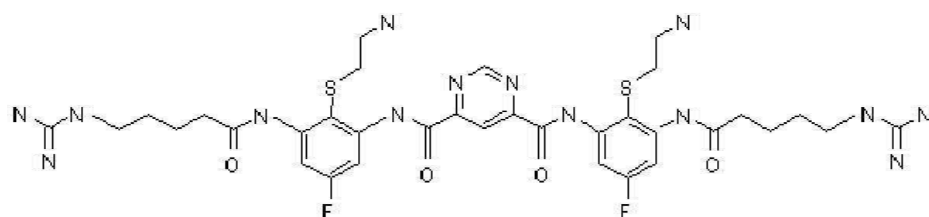
화합물 121



[0487]

[0488]

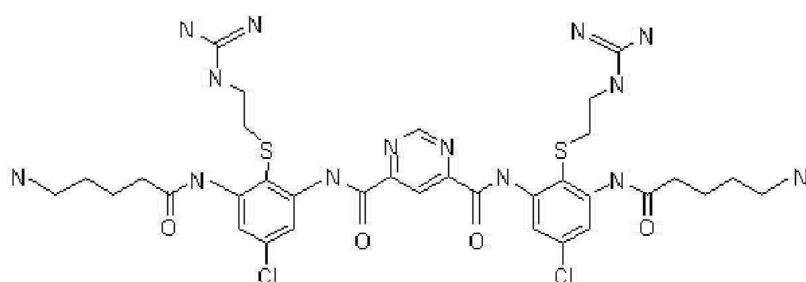
화합물 114



[0489]

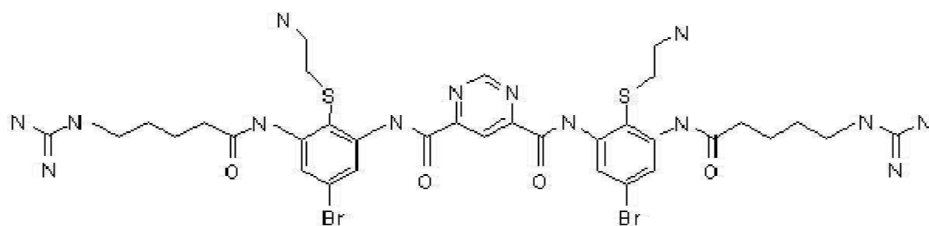
[0490]

화합물 107



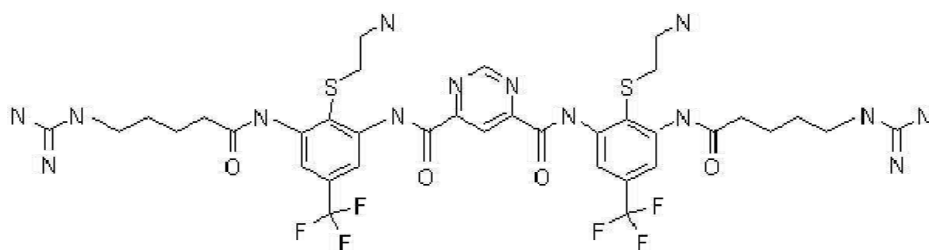
[0491]

[0492] 화합물 122



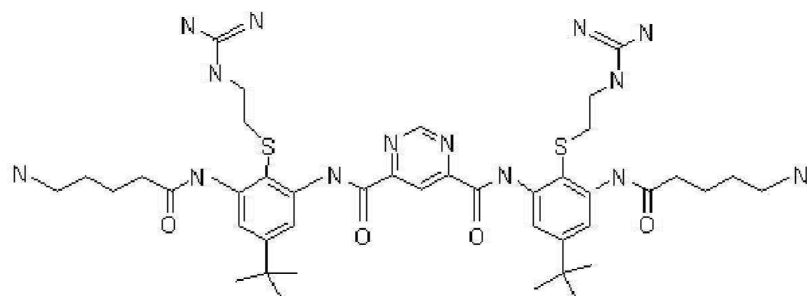
[0493]

[0494] 화합물 123



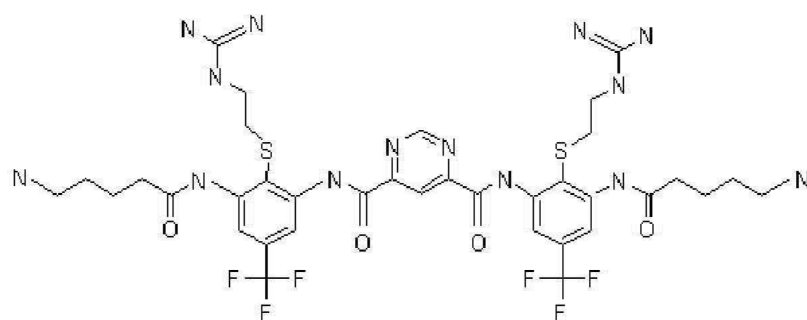
[0495]

[0496] 화합물 124



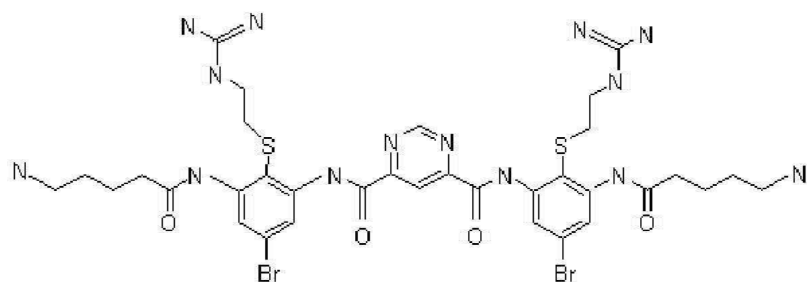
[0497]

[0498] 화합물 129



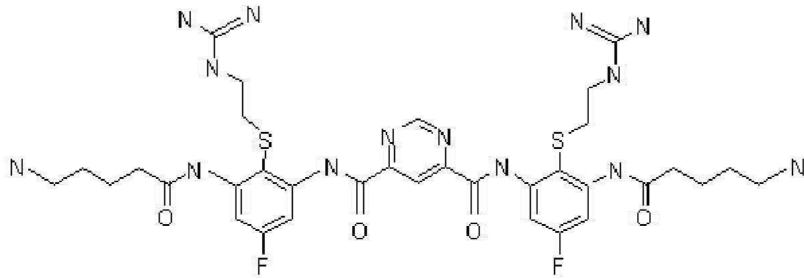
[0499]

[0500] 화합물 128



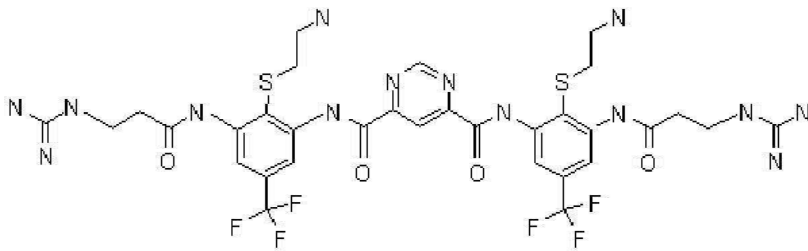
[0501]

[0502] 화합물 127



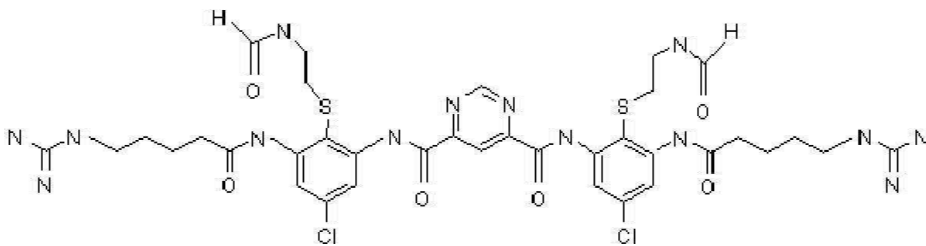
[0503]

[0504] 화합물 126



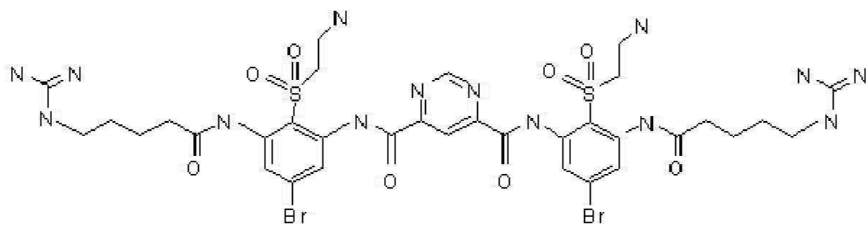
[0505]

[0506] 화합물 108



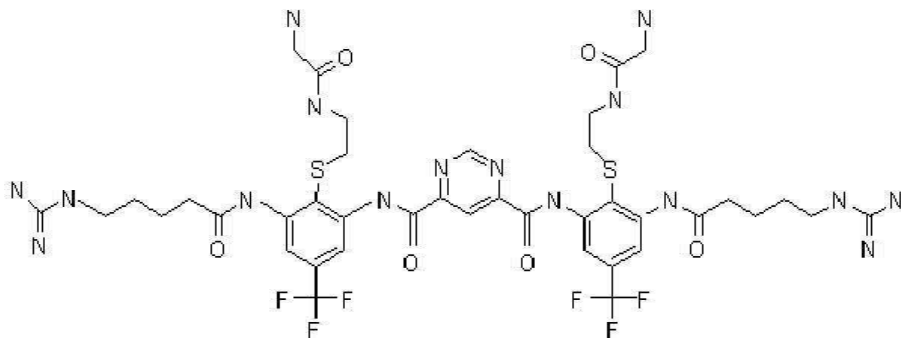
[0507]

[0508] 화합물 125



[0509]

[0510] 화합물 152, 및

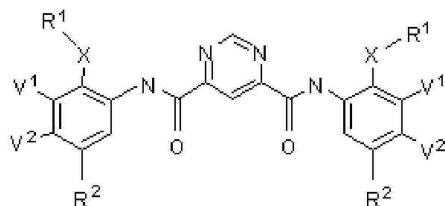


[0511]

[0512] 화합물 153

[0513] 상기 임의의 구체예에서, 상기 말라리아는 클로로퀸 민감성 또는 클로로퀸 저항성일 수 있다.

[0514] 본 발명은 또한 말라리아 병원충 종과 하기 식 V의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염의 효과적인 함량을 접촉시키는 것을 포함하는 말라리아 병원충 중 성장의 억제 또는 억제방법을 제공한다:



[0515]  
[0516] 상기 식에서, 각 X는 독립적으로 O, S, 또는 S(=O)<sub>2</sub>이며;

[0517] 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=O)-R<sup>4</sup>이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이고, 그리고 각 R<sup>4</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 p는 독립적으로 1 또는 2이며;

[0518] 각 R<sup>2</sup>는 독립적으로 H, 할로, CF<sub>3</sub>, 또는 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>이며; 그리고

[0519] 각 V<sup>2</sup>는 H이고, 그리고 각 V<sup>1</sup>은 독립적으로 -N-C(=O)-R<sup>3</sup>이고, 여기에서 각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 또는 각 V<sup>1</sup>은 H이고 그리고 각 V<sup>2</sup>는 독립적으로 -S-R<sup>5</sup>이고, 여기에서 각 R<sup>5</sup>는 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수임.

[0520] 일 구체예에서, 각 X는 S이다.

[0521] 상기 임의의 구체예에서, 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=O)-R<sup>4</sup>이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 또는 2이고, 그리고 각 R<sup>4</sup>는 독립적으로 H 또는 메틸이며; 또는 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=O)-R<sup>4</sup>이고, 여기에서 각 n은 2이고, 그리고 각 R<sup>4</sup>는 H이며; 또는 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 2이며; 또는 각 R<sup>1</sup>은 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 2이다.

[0522] 상기 임의의 구체예에서, 각 R<sup>2</sup>는 독립적으로 H, Br, F, Cl, CF<sub>3</sub>, 또는 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>이며; 또는 각 R<sup>2</sup>는 Br, F, Cl, CF<sub>3</sub>, 또는 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>이다.

[0523] 상기 임의의 구체예에서, 각 V<sup>2</sup>는 H이고, 그리고 각 V<sup>1</sup>은 독립적으로 -N-C(=O)-R<sup>3</sup>이고, 여기에서 각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 또는 각 V<sup>2</sup>는 H이고 그리고 각 V<sup>1</sup>은 독립적으로 -N-C(=O)-R<sup>3</sup>이고, 여기에서 각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 또는 2이며; 또는 각 V<sup>2</sup>는 H이고 그리고 각 V<sup>1</sup>은 독립적으로 -N-C(=O)-R<sup>3</sup>이고, 여기에서 각 R<sup>3</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 2이며; 또는 각 V<sup>2</sup>는 H이고 그리고 각 V<sup>1</sup>은 -N-C(=O)-R<sup>3</sup>이고, 여기에서 각 R<sup>3</sup>은 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 n은 2이다.



- [0524] 상기 임의의 구체예에서, 각  $V^1$ 은 H이고, 그리고 각  $V^2$ 는 독립적으로  $-S-R^5$ 이고, 여기에서 각  $R^5$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 또는 각  $V^1$ 은 H이고 그리고 각  $V^2$ 는 독립적으로  $-S-R^5$ 이고, 여기에서 각  $R^5$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 또는 2이며; 또는 각  $V^1$ 은 H이고 그리고 각  $V^2$ 는 독립적으로  $-S-R^5$ 이고, 여기에서 각  $R^5$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 2이며; 또는 각  $V^1$ 은 H이고 그리고 각  $V^2$ 는  $-S-R^5$ 이고, 여기에서 각  $R^5$ 는  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 2이다.
- [0525] 일 구체예에서, 각  $X$ 는 S이며; 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 각  $R^2$ 는 독립적으로 할로,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고 각  $V^1$ 은 H이고 그리고 각  $V^2$ 는 독립적으로  $-S-R^5$ 이고, 여기에서 각  $R^5$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이다.
- [0526] 일 구체예에서, 각  $X$ 는 S이며; 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 또는 2이며; 각  $R^2$ 는 독립적으로  $CF_3$  또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고 각  $V^1$ 은 H이고 그리고 각  $V^2$ 는 독립적으로  $-S-R^5$ 이고, 여기에서 각  $R^5$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 또는 2이다.
- [0527] 일 구체예에서, 각  $X$ 는 S이며; 각  $R^1$ 은  $-(CH_2)_n-NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 1 또는 2이며; 각  $R^2$ 는 독립적으로  $CF_3$  또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고 각  $V^1$ 은 H이고 그리고 각  $V^2$ 는  $-S-R^5$ 이고, 여기에서 각  $R^5$ 는  $-(CH_2)_n-NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 1 또는 2이다.
- [0528] 일 구체예에서, 각  $X$ 는 0 또는 S이며; 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ ,  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ , 또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=O)-R^4$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이고, 그리고 각  $R^4$ 는 독립적으로 H 또는 메틸이며; 각  $R^2$ 는 독립적으로 할로,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고 각  $V^2$ 는 H이고 그리고 각  $V^1$ 은 독립적으로  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기에서 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이다.
- [0529] 일 구체예에서, 각  $X$ 는 S이며; 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=O)-R^4$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 또는 2이고, 그리고 각  $R^4$ 는 독립적으로 H 또는 메틸이며; 각  $R^2$ 는 독립적으로 할로이며; 그리고 각  $V^2$ 는 H이고 그리고 각  $V^1$ 은  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기에서 각  $R^3$ 은  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 4이다.
- [0530] 일 구체예에서, 각  $X$ 는 0 또는 S이며; 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 각  $R^2$ 는 독립적으로 할로,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고 각  $V^2$ 는 H이고 그리고 각  $V^1$ 은 독립적으로  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기에서 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이다.
- [0531] 일 구체예에서, 각  $X$ 는 0 또는 S이며; 각  $R^1$ 은  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 1 또는 2이며; 각  $R^2$ 는 할로,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 그리고 각  $V^2$ 는 H이고 그리고 각  $V^1$ 은  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기

에서 각  $R^3$ 은  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 3 또는 4이다.

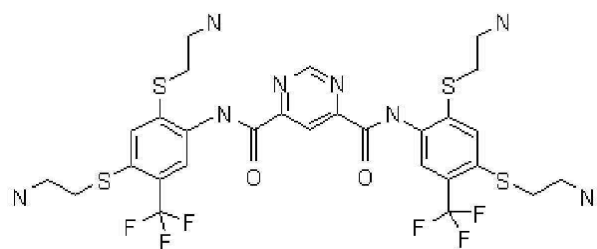
[0532]

일 구체예에서, 각  $X$ 는 독립적으로  $S$  또는  $S(=O)_2$ 이며; 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=O)-R^4$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 또는 2이고, 그리고 각  $R^4$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_p-NH_2$ 이고, 여기에서 각  $p$ 는 독립적으로 1 또는 2이며; 각  $R^2$ 는 독립적으로 할로 또는  $CF_3$ 이며; 그리고 각  $V^2$ 는  $H$ 이고 그리고 각  $V^1$ 은 독립적으로  $-N-C(=O)-R^3$ 이고, 여기에서 각  $R^3$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 3 또는 4이다.

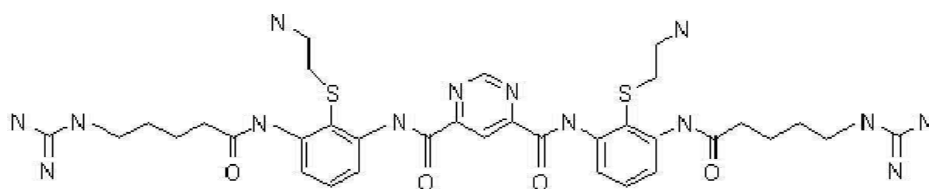
[0533]

일 구체예에서, 상기 화합물은 하기 식으로부터 선택되거나, 약학적으로 수용가능한 이들의 염이다:

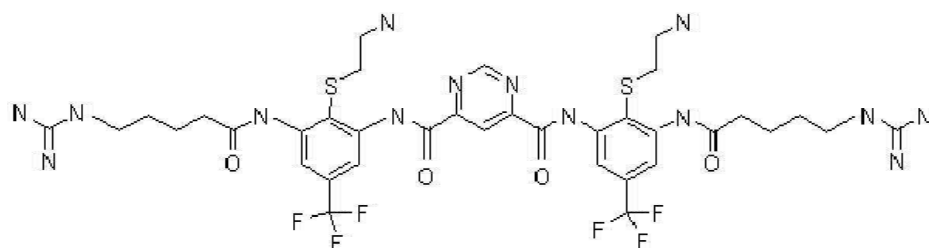
[0534]



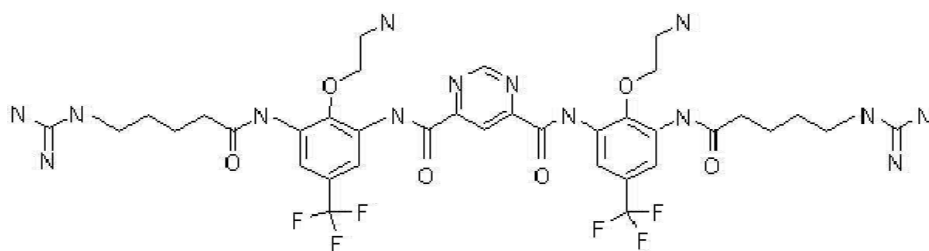
[0535]



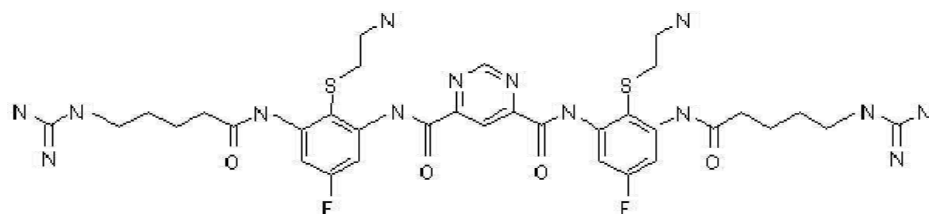
[0536]

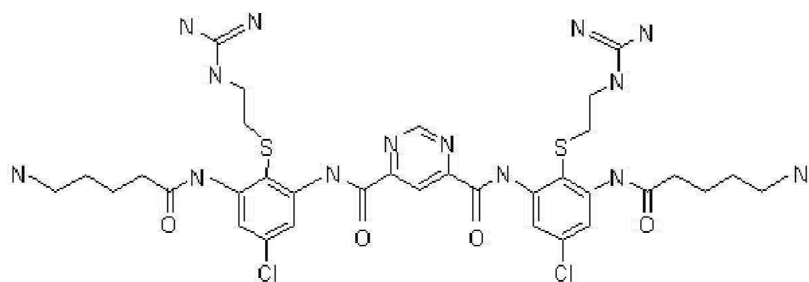


[0537]

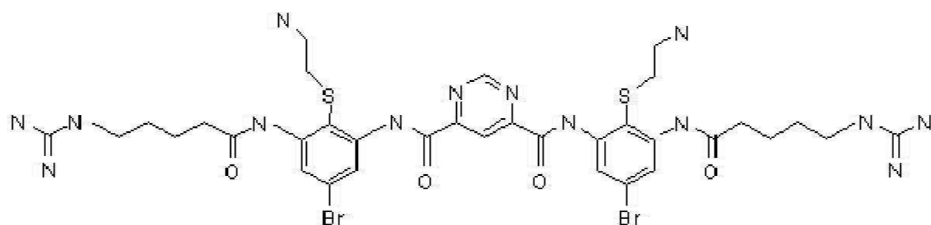


[0538]





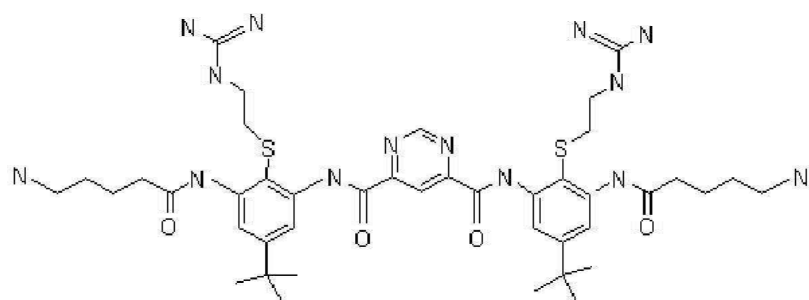
[0539]



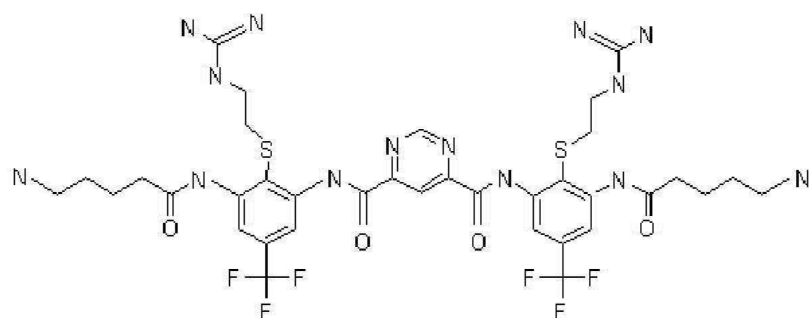
[0540]



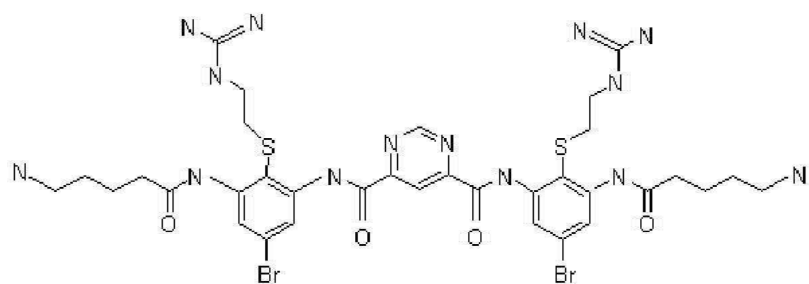
[0541]



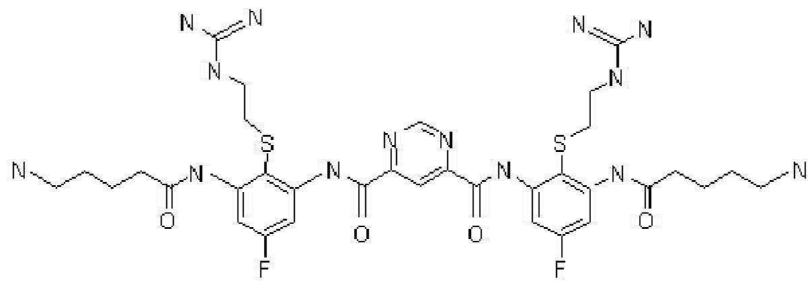
[0542]



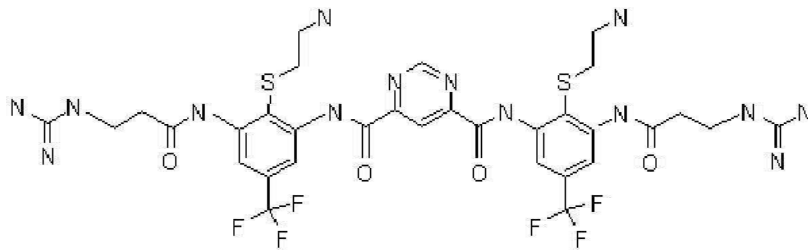
[0543]



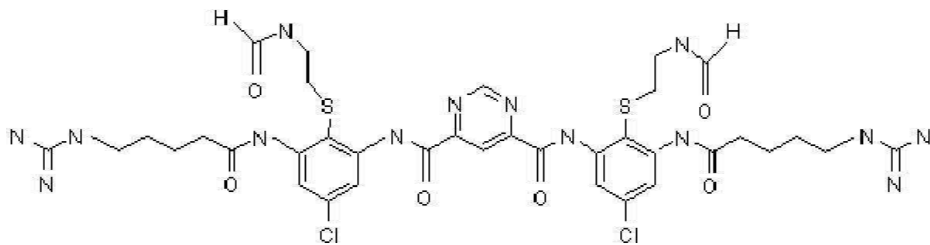
[0544]



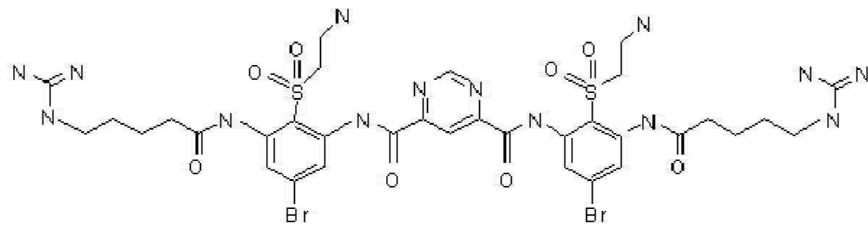
[0545]



[0546]

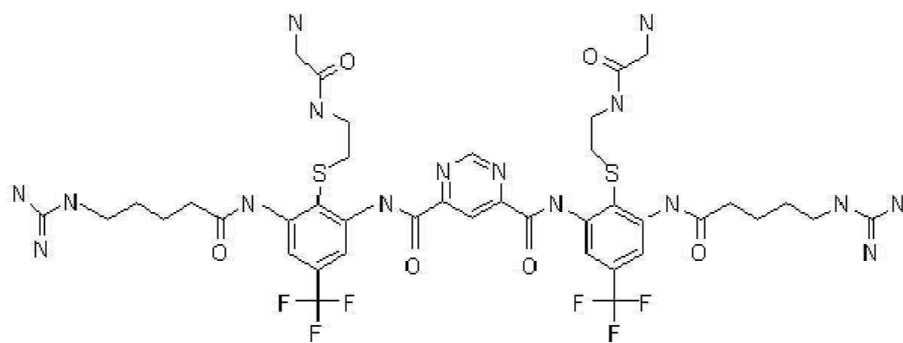


[0547]



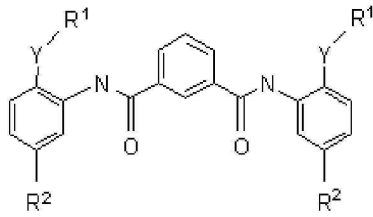
[0548]

[0549] 및



[0550]

[0551] 본 발명은 또한 하기 식 VI의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염을 제공한다:



[0552]

[0553]

상기 식에서, 각 Y는 독립적으로 O, S, 또는 NH이며;

[0554]

각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 그리고

[0555]

각 R<sup>2</sup>는 독립적으로 H, 할로, CF<sub>3</sub>, 또는 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>임.

[0556]

일 구체예에서, 각 Y는 독립적으로 O 또는 S이며; 또는 각 Y는 O 또는 S이다.

[0557]

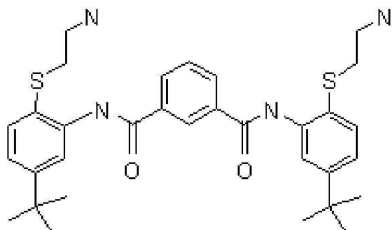
상기 임의의 구체예에서, 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 2 내지 4 사이의 자연수이며; 또는 각 R<sup>1</sup>은 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>이고, 여기에서 각 n은 2 내지 4 사이의 자연수이다.

[0558]

상기 임의의 구체예에서, 각 R<sup>2</sup>는 독립적으로 할로, CF<sub>3</sub>, 또는 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>이며; 또는 각 R<sup>2</sup>는 할로, CF<sub>3</sub>, 또는 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>이다.

[0559]

일 구체예에서, 상기 화합물은



[0560]

[0561]

또는 약학적으로 수용가능한 이의 염이다.

[0562]

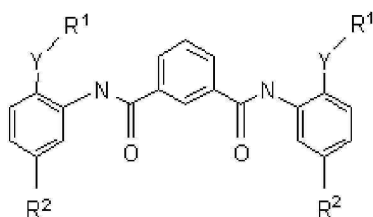
일 구체예에서, 어느 하나 이상의 상기 화합물은 상기 화합물의 임의의 속(屬)으로부터 제외될 수 있다.

[0563]

본 발명은 또한 하나 이상의 상기 화합물 또는 염 및 약학적으로 수용가능한 운반체를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0564]

본 발명은 또한 하기 식 VI의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염의 치료적으로 효과적인 함량을 동물 내에 투여하는 것을 포함하는 동물의 말라리아 치료방법을 제공한다:



[0565]

[0566]

상기 식에서, 각 Y는 독립적으로 O, S, 또는 NH이며;

[0567] 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 그리고

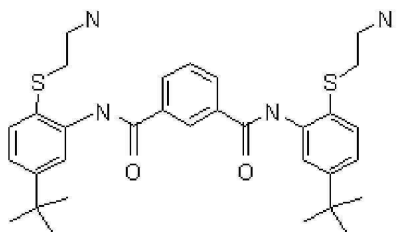
[0568] 각  $R^2$ 는 독립적으로 H, 할로,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 임.

[0569] 일 구체예에서, 각 Y는 독립적으로 O 또는 S이며; 또는 각 Y는 O 또는 S이다.

[0570] 상기 임의의 구체예에서, 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 2 내지 4 사이의 자연수이며; 또는 각  $R^1$ 은  $-(CH_2)_n-NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 2 내지 4 사이의 자연수이다.

[0571] 상기 임의의 구체예에서, 각  $R^2$ 는 독립적으로 할로,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 또는 각  $R^2$ 는 할로,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 이다.

[0572] 일 구체예에서, 상기 화합물은



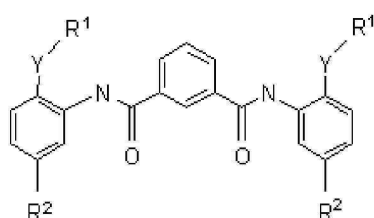
[0573] ,

[0574] 화합물 100

[0575] 또는 약학적으로 수용가능한 이의 염이다.

[0576] 상기 임의의 구체예에서, 상기 말라리아는 클로로퀸 민감성 또는 클로로퀸 저항성일 수 있다.

[0577] 본 발명은 또한 말라리아 병원충 종과 하기 식 VI의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염의 효과적인 함량을 접촉시키는 것을 포함하는 말라리아 병원충 중 성장의 억제 또는 억제방법을 제공한다:



[0578]

[0579] 상기 식에서, 각 Y는 독립적으로 O, S, 또는 NH이며;

[0580] 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 그리고

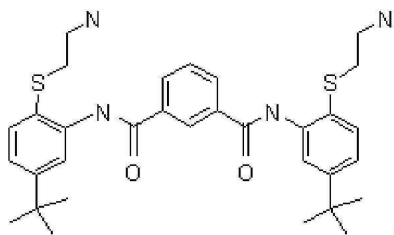
[0581] 각  $R^2$ 는 독립적으로 H, 할로,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 임.

[0582] 일 구체예에서, 각 Y는 독립적으로 O 또는 S이며; 또는 각 Y는 O 또는 S이다.

[0583] 상기 임의의 구체예에서, 각  $R^1$ 은 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 독립적으로 2 내지 4 사이의 자연수이며; 또는 각  $R^1$ 은  $-(CH_2)_n-NH_2$ 이고, 여기에서 각  $n$ 은 2 내지 4 사이의 자연수이다.

[0584] 상기 임의의 구체예에서, 각  $R^2$ 는 독립적으로 할로,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 이며; 또는 각  $R^2$ 는 할로,  $CF_3$ , 또는  $C(CH_3)_3$ 이다.

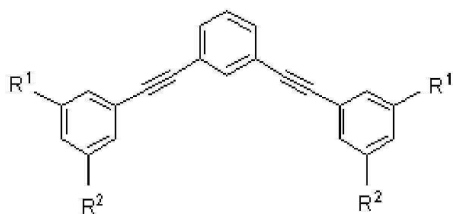
[0585] 일 구체예에서, 상기 화합물은



[0586] ,

[0587] 또는 약학적으로 수용가능한 이의 염이다.

[0588] 본 발명은 또한 하기 식 VII의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염의 치료적으로 효과적인 함량을 동물 내에 투여하는 것을 포함하는 동물의 말라리아 치료방법을 제공한다:



[0589]

[0590] 상기 식에서, 각  $R^1$ 은 독립적으로 H,  $C_1$ - $C_8$ 알킬,  $C_1$ - $C_8$ 알콕시, 할로, OH,  $CF_3$ , 또는 CN이며;

[0591] 각  $R^2$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수임.

[0592] 일 구체예에서, 각  $R^1$ 은 독립적으로  $C_1$ - $C_8$ 알킬, 할로, OH,  $CF_3$ , 또는 CN이며; 또는 각  $R^1$ 은 독립적으로  $C_1$ - $C_3$ 알킬, 할로,  $CF_3$ , 또는 CN이며; 또는 각  $R^1$ 은 메틸 또는 할로이며; 또는 각  $R^1$ 은 Br, F, 또는 Cl이다.

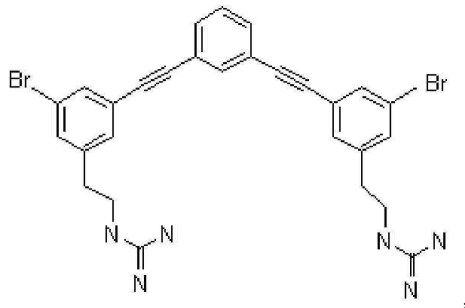
[0593] 상기 임의의 구체예에서, 각  $R^2$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 또는 각  $R^2$ 는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 1 내지 4 사이의 자연수이며; 또는 각  $R^2$ 는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 1 또는 2이다.

[0594] 일 구체예에서, 각  $R^1$ 은 독립적으로  $C_1$ - $C_8$ 알킬, 할로, OH,  $CF_3$ , 또는 CN이며; 그리고 각  $R^2$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이다.

[0595] 일 구체예에서, 각  $R^1$ 은 독립적으로  $C_1$ - $C_3$ 알킬, 할로,  $CF_3$ , 또는 CN이며; 그리고 각  $R^2$ 는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 1 내지 4 사이의 자연수이다.

[0596] 일 구체예에서, 각  $R^1$ 은 메틸 또는 할로이며; 그리고 각  $R^2$ 는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 1 또는 2이다.

[0597] 일 구체예에서, 상기 화합물은



[0598]

[0599]

화합물 115

[0600]

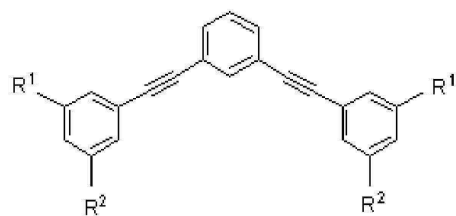
또는 약학적으로 수용가능한 이의 염이다.

[0601]

상기 임의의 구체예에서, 상기 말라리아는 클로로퀸 민감성 또는 클로로퀸 저항성일 수 있다.

[0602]

본 발명은 또한 말라리아 병원충 종과 하기 식 VII의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염의 효과적인 함량을 접촉시키는 것을 포함하는 말라리아 병원충 중 성장의 억제 또는 억제방법을 제공한다:



[0603]

[0604]

상기 식에서, 각  $R^1$ 은 독립적으로 H,  $C_1-C_8$ 알킬,  $C_1-C_8$ 알콕시, 할로, OH,  $CF_3$ , 또는 CN이며;

[0605]

각  $R^2$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH_2$  또는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수임.

[0606]

일 구체예에서, 각  $R^1$ 은 독립적으로  $C_1-C_8$ 알킬, 할로, OH,  $CF_3$ , 또는 CN이며; 또는 각  $R^1$ 은 독립적으로  $C_1-C_3$ 알킬, 할로,  $CF_3$ , 또는 CN이며; 또는 각  $R^1$ 은 메틸 또는 할로이며; 또는 각  $R^1$ 은 Br, F, 또는 Cl이다.

[0607]

상기 임의의 구체예에서, 각  $R^2$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이며; 또는 각  $R^2$ 는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 1 내지 4 사이의 자연수이며; 또는 각  $R^2$ 는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 1 또는 2이다.

[0608]

일 구체예에서, 각  $R^1$ 은 독립적으로  $C_1-C_8$ 알킬, 할로, OH,  $CF_3$ , 또는 CN이며; 그리고 각  $R^2$ 는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이다.

[0609]

일 구체예에서, 각  $R^1$ 은 독립적으로  $C_1-C_3$ 알킬, 할로,  $CF_3$ , 또는 CN이며; 그리고 각  $R^2$ 는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 1 내지 4 사이의 자연수이다.

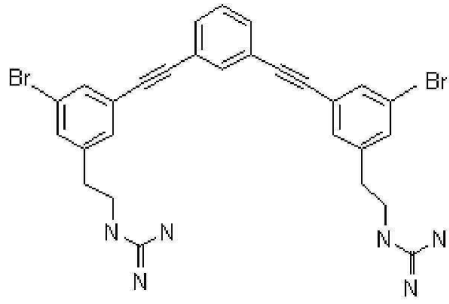
[0610]

일 구체예에서, 각  $R^1$ 은 메틸 또는 할로이며; 그리고 각  $R^2$ 는  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 1 또는 2이다.

[0611]

일 구체예에서, 상기 화합물은





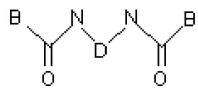
[0612]

[0613]

또는 약학적으로 수용가능한 이의 염이다.

[0614]

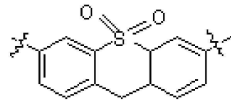
본 발명은 또한 하기 식 VIII의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염을 제공한다:



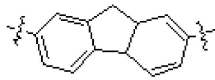
[0615]

[0616]

상기 식에서, D는



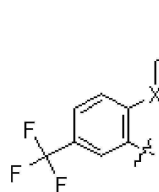
또는



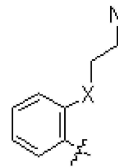
이며;

[0617]

각 B는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ ,



, 또는

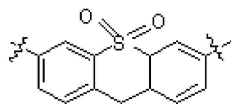


이고, 여기에서 각 n은 독립적으

로 1 내지 4 사이의 자연수이고 그리고 각 X는 독립적으로 0 또는 S임.

[0618]

일 구체예에서, D는



이다.

[0619]

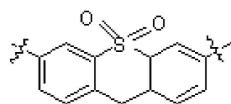
상기 임의의 구체예에서, 각 B는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이다.

[0620]

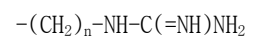
상기 임의의 구체예에서, 각 X는 S이다.

[0621]

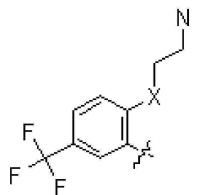
일 구체예에서, D는



이며; 각 B는 독립적으로

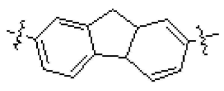
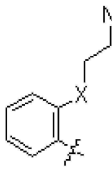


또는



이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 3 또는 4이고 그리고 각 X는 S이다.

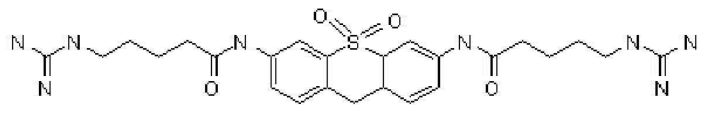
[0622]

일 구체예에서, D는 이며; 각 B는 독립적으로 이며; 그리고 각 X는 독립적으로 O 또는 S이다.

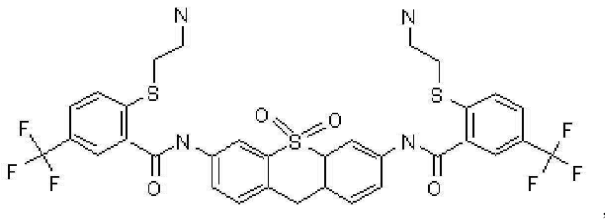
[0623]

일 구체예에서, 상기 화합물은 하기 식으로부터 선택되거나, 약학적으로 수용가능한 이들의 염이다:

[0624]



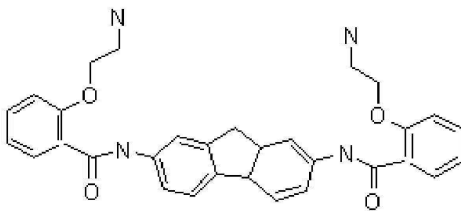
[0625]



[0626]

및

[0627]



[0628]

일 구체예에서, 어느 하나 이상의 상기 화합물은 상기 화합물의 임의의 속(屬)으로부터 제외될 수 있다.

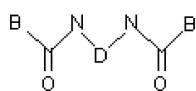
[0629]

본 발명은 또한 하나 이상의 상기 화합물 또는 염 및 약학적으로 수용가능한 운반체를 포함하는 조성물을 제공한다.

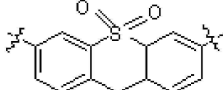
[0630]

본 발명은 또한 하기 식 VIII의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염의 치료적으로 효과적인 함량을 동물 내에 투여하는 것을 포함하는 동물의 말라리아 치료방법을 제공한다:

[0631]



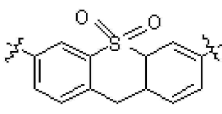
[0632]

상기 식에서, D는  또는 이며;

[0633]

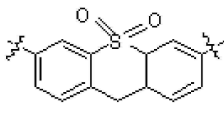
각 B는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ , , 또는 이고, 여기에서 각 n은 독립적으

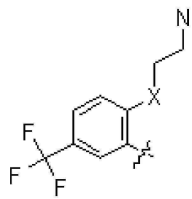
로 1 내지 4 사이의 자연수이고 그리고 각 X는 독립적으로 0 또는 S임.

[0634] 일 구체예에서, D는  이다.

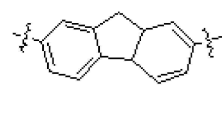
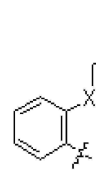
[0635] 상기 임의의 구체예에서, 각 B는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이다.

[0636] 상기 임의의 구체예에서, 각 X는 S이다.

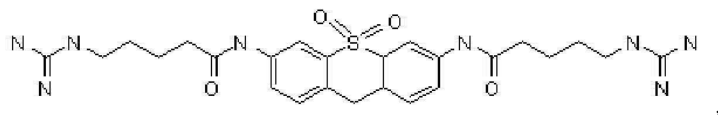
[0637] 일 구체예에서, D는  이며; 각 B는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$  또는



이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 3 또는 4이고 그리고 각 X는 S이다.

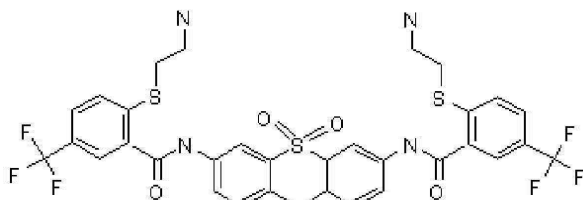
[0638] 일 구체예에서, D는  이며; 각 B는 독립적으로  이며; 그리고 각 X는 독립적으로 0 또는 S이다.

[0639] 일 구체예에서, 상기 화합물은 하기 식으로부터 선택되거나, 약학적으로 수용가능한 이들의 염이다:



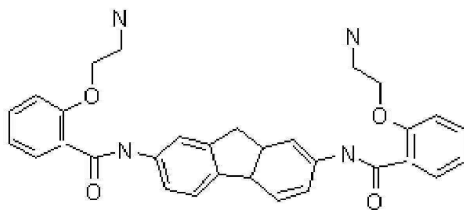
[0640] ,

[0641] 화합물 154



[0642] ,

[0643] 화합물 155 및

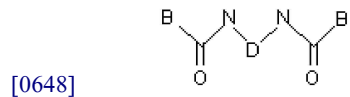


[0644] .

[0645] 화합물 156

[0646] 상기 임의의 구체예에서, 상기 말라리아는 클로로퀸 민감성 또는 클로로퀸 저항성일 수 있다.

[0647] 본 발명은 또한 말라리아 병원충 종과 하기 식 VIII의 화합물; 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염의 효과적인 함량을 접촉시키는 것을 포함하는 말라리아 병원충 중 성장의 약화 또는 억제방법을 제공한다:



[0649] 상기 식에서, D는 또는 이며;

[0650] 각 B는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ , , 또는 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이고 그리고 각 X는 독립적으로 0 또는 S임.

[0651] 일 구체예에서, D는 이다.

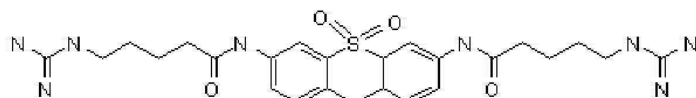
[0652] 상기 임의의 구체예에서, 각 B는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$ 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 1 내지 4 사이의 자연수이다.

[0653] 상기 임의의 구체예에서, 각 X는 S이다.

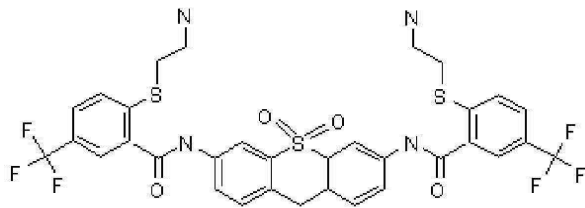
[0654] 일 구체예에서, D는 이며; 각 B는 독립적으로  $-(CH_2)_n-NH-C(=NH)NH_2$  또는 이고, 여기에서 각 n은 독립적으로 3 또는 4이고 그리고 각 X는 S이다.

[0655] 일 구체예에서, D는 이며; 각 B는 독립적으로 이며; 그리고 각 X는 독립적으로 0 또는 S이다.

[0656] 일 구체예에서, 상기 화합물은 하기 식으로부터 선택되거나, 약학적으로 수용가능한 이들의 염이다:

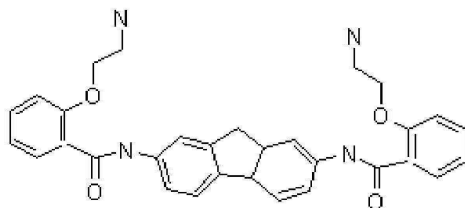


[0657]



[0658]

[0659] 및



[0660]

[0661] 임의의 특정 화학식 내에서, 임의의 한 구체예가 임의의 다른 구체예(들)과 결합될 수 있다는 것은 적절한 것으로 이해되어야 할 것이다.

[0662] 일 구체예에서, 상기 항말라리아 화합물(들)은 미국특허출원공보 제2005/0287108호 및/또는 제2006/0041023호에 개시된 하나 이상의 화합물(즉, 속(屬), 아속(亞屬), 및 종(種))으로부터 선택될 수 있으며, 이들 각각은 전체적으로 참고문헌으로서 여기에 포함된다. 여기에 설명된 방법은 또한 미국특허출원공보 제2005/0287108호 및/또는 제2006/0041023호에 속, 아속, 또는 종으로서 개시된 어느 하나 이상의 화합물을 사용하여 수행될 수 있다.

[0663] 본 발명의 몇몇 화합물은 분자의 극성 및 비극성 영역의 서로 다른 공간 영역으로의 분리를 가능케 하고 수많은 용도의 기초를 제공하는 양친매성 물질(amphiphilic) 구조를 채택할 수 있다. 예를 들어, 몇몇의 항말라리아 화합물은 미생물 세포막의 완전한 상태를 붕괴하여, 그 결과로 예를 들어, 말라리아 병원충 종의 성장을 억제하거나 말라리아 병원충 종을 죽음에 이르게 할 수 있는 양친매성 물질 구조를 채택할 수 있다.

[0664] 상기 항말라리아 화합물은 수많은 용도의 항말라리아 약품으로서 유용할 수 있다. 예를 들어, 항말라리아 화합물은 인간 및 야생, 길든 및 농장 동물과 같은 비인간 척추 동물을 포함하는 동물의 말라리아를 치료하는데 치료적으로 사용될 수 있다. 동물의 말라리아 감염은 항말라리아 화합물, 또는 이를 포함하는 약학적 조성물의 효과적인 함량을 동물에 투여하는 것에 의해서 치료될 수 있다. 상기 항말라리아 화합물, 또는 이의 조성물은 전신적으로 또는 국소적으로 투여될 수 있으며 임의의 몸 부위 또는 조직에 투여될 수 있다.

[0665] 비록 상기 항말라리아 화합물이 적합하긴 하나, 다른 관능기도 유사한 효과의 기대와 함께 상기 화합물 내에 포함될 수 있다. 특히, 티오아미드 및 티오에스테르는 매우 유사한 물성을 가질 것으로 예상된다. 방향족 고리들 사이의 거리는 상기 화합물의 기하학적 형태에 영향을 줄 수 있고, 이 거리는 다양한 길이의 지방족 사슬을 포함시킴으로써 변경될 수 있으며, 상기 지방족 사슬은 선택적으로 치환되거나 아미노산, 디카르복실산 또는 디아민을 포함할 수 있다. 상기 사이 거리 및 상기 화합물 내에서의 단량체들의 상대적인 방향은 또한 아마이드 결합을 추가 원자를 갖는 대용물로 바꿈으로써 변경될 수 있다. 따라서 카르보닐기를 디카르보닐로 바꾸는 것은 상기 단량체들 사이의 거리 및 디카르보닐 단위의 성향을 상기 두 카르보닐 잔기의 반대 배열을 채택하도록 변경하고, 상기 화합물의 주기성을 변경한다. 피로멜리트산 무수물은 여전히, 상기 구조 및 상기 화합물의 물리적 물성을 변경할 수 있는, 단순한 아마이드 결합에 대한 또 다른 대안을 제시한다. 고체상 유기 화학의 현대적인 방법(E. Atherton and R. C. Sheppard, Solid Phase Peptide Synthesis A Practical Approach IRL Press Oxford 1989)은 현재 5,000 Da에 가까운 분자량을 가진 동중분산 화합물의 합성을 가능케 한다.

[0666] 여기에서 사용된 용어 "말라리아사멸(malarialicidal)"은 상기 화합물이 말라리아 병원충 종의 성장 또는 증식을 억제하거나, 예방하거나, 또는 파괴하는 것을 의미한다.

- [0667] 상기 항말라리아 화합물은 표면 위의 말라리아 병원충 중의 성장을 억제하도록 표면용으로 구성된 광택제, 도료, 스프레이, 또는 세제 내에 포함될 수 있다. 이러한 표면은 조리대, 책상, 의자, 실험실 벤치, 탁자, 바닥, 침대 스탠드, 도구 또는 장비, 문 손잡이, 및 창문과 같은 표면을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 상기 항말라리아 화합물은 비누 및 핸드 로션에 포함될 수 있다. 현재의 클렌저, 광택제, 도료, 스프레이, 비누, 또는 세제는 말라리아 정적 특성을 이들에게 제공하는 항말라리아 화합물을 포함한다. 상기 항말라리아 화합물은 적합한 용매(들), 운반체(들), 증점제, 안료, 방향제, 탈취제, 유화제, 계면활성제, 습윤제, 왁스, 또는 오일을 선택적으로 포함할 수 있다. 예를 들어, 일 관점에서, 상기 항말라리아 화합물은 약학적으로 수용가능한 피부 클렌저로서 외부용, 특히 인간 손의 표면용 구성물 내에 포함될 수 있다. 상기 항말라리아 화합물이 함유된 클렌저, 광택제, 도료, 스프레이, 비누, 핸드 로션, 및 세제 등은 가정 및 시설 내, 특히 그러나 배타적이지 않게 병원내 감염의 예방을 위해서 병원 설비 내에서 유용할 수 있다.
- [0668] 일 관점에서, 상기 항말라리아 화합물은 전구약물(prodrug)로 일컫는 유도체를 포함한다. 어구 "전구약물"은 곧바로 작용하는 공지된 약물의 유도체를 의미하며, 상기 유도체는 상기 약물에 비해 전달 특성 및 치료 수준이 강화된 것이며, 효소 또는 화학 공정에 의해서 활성 약물로 전환된다.
- [0669] 본 발명이 상기 항말라리아 화합물의 혼합물뿐만 아니라, 상기 화합물의 적용가능한 입체 이성질체, 부분입체 이성질체 및 및 광학 이성질체의, 말라리아 감염의 치료 및/또는 말라리아 병원충 중 성장의 약화 또는 억제 용도로의 사용을 포함하는 것으로 여겨진다. 게다가, 상기 항말라리아 화합물의 입체 이성질체, 부분입체 이성질체, 및 광학 이성질체, 그리고 이들의 혼합물이 본 발명의 범위 내에 속하는 것으로 여겨진다. 비제한적인 예로서, 상기 혼합물은 라세미 화합물(racemate)일 수 있으며, 또는 상기 화합물은 다른 것과는 부동(不同)한 비율을 가진 어느 특정 입체 이성질체를 포함할 수 있다. 게다가, 상기 항말라리아 화합물은 실질적으로 순수한 입체 이성질체, 부분입체 이성질체 및 광학 이성질체의 형태로 제공될 수 있다.
- [0670] 또 다른 관점에서, 상기 항말라리아 화합물은 말라리아 감염의 치료, 및/또는 말라리아 병원충 중 성장의 약화 또는 억제를 위해서 수용가능한 염(즉, 약학적으로 수용가능한 염)의 형태로 제공될 수 있다. 염은 약학적인 용도, 또는 상기 항말라리아 화합물의 약학적으로 바람직한 형태를 제조하는데 있어서의 중간체로 제공될 수 있다. 수용가능한 것으로 간주될 수 있는 염은 염산 추가 염이다. 염산 추가 염은 약학적으로 활성적인 체제가 양성자화될 수 있는 아민기를 가지고 있을 때 종종 수용가능한 염이다. 항말라리아 화합물이 폴리아민과 같은 다이온일 수 있기 때문에, 상기 수용가능한 염은 폴리(아민 하이드로클로라이드)의 형태로 제공될 수 있다.
- [0671] 유용한 폴리아미드 및 폴리에스테르는 전형적인 축합 중합 및 첨가 중합 공정에 의해서 제조될 수 있다. 예를 들어, G. Odian, Principles of Polymerization, John Wiley & Sons, Third Edition (1991), M. Steven, Polymer Chemistry, Oxford University Press (1999)를 보라. 가장 일반적인 폴리아미드는 (a) 카르복실산의 아민 염의 열 탈수, (b) 염화 산과 아민의 반응 및 (c) 에스테르의 아미노분해에 의해서 제조된다. 방법 (a) 및 (c)는 염화 산을 이용하여 일반적으로 제조되는 아닐린 유도체의 중합에서 제한적으로 사용된다. 그러나 숙련된 화학자는, 염화 산을 대체할 수 있고, 제조되는 특정 중합체에 따라 염화 산 보다 우수할 수 있는, 많은 대안적인 활성 아실화제, 예를 들어 포스포릴 무수물, 활성 에스테르 또는 아지드가 있다는 것을 인지할 것이다. 상기 염화 산 방법은 아마도 가장 다용도인 것이며 방향족 폴리아미드의 합성에 광범위하게 사용되고 있다.
- [0672] 치환된 아미노벤조산 유도체로부터 유도된 단일 중합체는 또한 단계적인 방법으로 제조될 수 있다. 단계적인 공정은 N-보호 아미노산을 아민 (또는 히드록시기)에 연결하고, 그리고 그 다음에 상기 아민-보호기를 제거하고 그리고 이 공정을 반복하는 것을 포함한다. 이러한 기술은 특정 펩티드를 위해서 고도로 정제되고 있고, 특정 서열의 합성을 가능케 하고, 그리고 펩티드 합성에 관한 고체상 및 용액 기술 모두는 본 발명에 직접적으로 적용될 수 있다. 본 발명의 대안적인 구체에는 카르복실산 클로라이드 대신에 설폰일 클로라이드를 이용함으로써 유사한 방법으로 제조될 수 있는 상응하는 폴리설폰아미드이다.
- [0673] 가장 일반적인 폴리요소(polyurea)의 제조방법은 디아민과 디이소시아네이트의 반응이다(Yamaguchi, et al., Polym. Bull., 2000, 44, 247). 이 발열 반응은 용액 기술 또는 계면 기술에 의해서 수행될 수 있다. 유기 및 고분자 화학 분야에서 숙련된 자는 상기 디이소시아네이트가 다양한 다른 비스-아실화제, 예를 들어 포스겐 또는 N,N'-(디이미다졸릴)카르보닐로 유사한 결과를 가지면서 대체될 수 있다는 것을 인지할 것이다. 폴리우레탄은 디이소시아네이트 및 디알코올을 사용한 유사 기술 또는 디아민과 비스-클로로포르메이트(bis-chloroformate)의 반응에 의해서 제조된다.
- [0674] 상기 항말라리아 화합물의 합성은, 예를 들어 미국특허출원공보 제2005/0287108호 및 제2006/0041023호에 개시된 것과 같은 통상적인 방법 및/또는 공지된 방법에 의해서 수행될 수 있으며, 이들 각각은 여기에 참조문헌으



로서 전체적으로 포함된다. 수많은 경로가 극성 및 비극성 측쇄를 포함하는데 사용될 수 있다. 단량체의 폐놀기는 알킬화될 수 있다. 상업적으로 이용가능한 폐놀의 알킬화는 알킬화제로서 에틸 브로마이드와 함께 비극성 측쇄를 위한 표준 윌리엄슨 에테르 합성법(Williamson ether synthesis)으로 달성될 것이다. 극성 측쇄는 BOC-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Br과 같은 이관능성 알킬화제로 도입될 수 있다. 대안적으로, 상기 폐놀기는 BOC-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OH, 트리페닐 포스핀, 및 디에틸 아세틸렌디카르복실레이트와의 미쯔노부 반응(Mitsunobu reaction)을 이용함으로써 바람직한 극성 측쇄가 도입되도록 알킬화될 수 있다. 니트로기의 감소 및 에스테르의 가수분해를 위한 표준 조건은 아미노산을 제공한다. 아닐린 및 벤조산을 제어함으로써 결합은 다양한 조건 하에서 달성될 수 있다. 대안적으로, (디)니트로페놀의 히드록시기는 이탈기(leaving group)로 변환될 수 있으며 친핵성 방향족 치환 조건 하의 기능성이 도입된다. 유사한 순서로 제조될 수 있는 다른 잠재적인 골격은 메틸 2-니트로-4-히드록시벤조에이트 및 메틸 2-히드록시-4-니트로벤조에이트이다.

[0675]

상기 항말라리아 화합물은 또한 양친매성 물질 속성을 구현하기 위해서 새로운(*de novo*) 디자인 기술과 같은 컴퓨터 지원 전산 기술을 사용하여 디자인될 수 있다. 일반적으로, 항말라리아 화합물의 새로운 디자인은 분자 동역학 및 양자 역장(force field) 계산을 사용하여 단량체의 반복되는 서열로부터 조립된 주쇄의 3차원 골격을 정의함으로써 진행된다. 다음으로, 다양성을 최대화하고 유사 약물 속성을 유지하기 위해서 측쇄는 주쇄 위에 계산적으로 그래프트된다. 관능기의 최적 조합은 그 다음에 계산적으로 선택되어 양이온의, 양친매성 물질 구조를 형성한다. 구조를 확인하고 이들의 생물학적 활성을 시험하기 위해서 대표적인 화합물은 이 선택된 라이브러리로부터 합성될 수 있다. 이러한 올리고머 적용분야에서 펩티드와 같은 생물학적 분자를 위해 개발된 존재하는 역장을 신뢰할 수 없기 때문에, 신규 분자 동역학 및 거친 입자 모델링 프로그램은 또한 이 접근법에 대해서 개발되고 있다(Car, R., and Parrinello, M., Phys. Rev. Lett., 55:2471-2474 (1985); Siepmann, J. I., and Frenkel, D., Mol. Phys. 75:59-70 (1992); Martin, M. G., and Siepmann, J. I., J. Phys. Chem. B 103:4508-4517 (1999); Brooks, B. R., et al., J. Comp. Chem. 4:187-217 (1983)). 화합물의 몇몇 화학적 구조 시리즈가 제조되었다. 예를 들어, 여기에 참고문헌으로서 전체적으로 포함되는 국제출원공보 제2002/100295호를 보라. 상기 항말라리아 화합물은 유사한 방식으로 제조될 수 있다. 분자 동역학 및 거친 입자 모델링 프로그램은 디자인 접근법에 사용될 수 있다. 예를 들어, 여기에 참고문헌으로서 전체적으로 포함되는 미국특허출원공보 제2004-0107056호 및 미국특허출원공보 제2004-0102941호를 보라.

[0676]

구조의 계산된 예측 및 열역학 특성을 유사한 비틀림 패턴을 갖는 분자와 비교하여 역장의 적합성을 확인한 후에, 실험 데이터가 가능한 것에 대해서, 맞춰진 비틀림은 그 다음에 CHARMM (Brooks, B. R., et al., J. Comp. Chem. 4:187-217 (1983)) 및 TraPPE (Martin, M. G., and Siepmann, J. I., J. Phys. Chem. B 103:4508-4517 (1999); Wick, C. D., et al., J. Phys. Chem. B 104:3093-3104 (2000)) 분자 동역학 역장으로부터 차용한 결합 신축, 굽힘, 1-4(one-four), 반 데르 발스, 및 정전기 포텐셜과 결합될 수 있다. 극성 기 및 반대쪽에 정렬된 무극성 기와 함께 주기성 접힘 패턴을 채택할 수 있는 구조를 확인하기 위해서, 최초 구조는 가우스 패키지(Gaussian package)(Frisch, M., et al., Gaussian 98 (revision A.7) Gaussian Inc., Pittsburgh, Pa. 1998)를 이용하여 얻을 수 있다. 그 다음에, 병렬 평면-파 카-파리넬로 분자동역학(CP-MD)(Car, R., and Parrinello, M., Phys. Rev. Lett. 55:2471-2474 (1985)) 프로그램(Rothlisberger, U., et al., J. Chem. Phys. 3692-3700 (1996) 참고)이 최저 및 제약된 구조에서의 에너지를 획득하는데 사용될 수 있다. 측쇄가 없는 상기 화합물의 구조는 기체상에서 조사될 수 있다. MD 및 MC 방법 모두는 구조의 표본을 추출하는데 사용될 수 있다. 전자는 상기 화합물의 전체적인 움직임에 유용하다. 바이어스 기법(biasing techniques)(Siepmann, J. I., and Frenkel, D., Mol. Phys. 75:59-70 (1992); Martin, M. G., and Siepmann, J. I., J. Phys. Chem. B 103:4508-4517 (1999); Vlught, T. J. H., et al. Mol. Phys. 94:727-733 (1998))을 이용하여, 후자는 상대적으로 큰 장벽에 의해서 분리되는 다중 로컬 최저 구성을 가진 화합물을 위한 효율적인 샘플링을 가능케 한다.

[0677]

포텐셜 구조는 양친매성 물질 특성을 2차 구조에 부여할 펜던트 그룹을 붙이는 위치에 대해서 시험을 받는다. 적합한 주쇄 구조 및 양친매성을 도입하기 위한 최적의 위치에서의 측쇄를 가진 기체상 연구로부터 선택된 화합물은 모델 계면 시스템에서 더 평가될 수 있다. 지질/물 이중층 환경을 꽤 비슷하게 구성하면서 계산하는데 간단하고 값싸기 때문에 노말-헥산/물이 선택될 수 있다. 화합물 간의 상호작용이 필요한 화합물의 2차 구조는 주기적으로 반복되는 다양한 대칭성의 일련의 단위 세포(소위 가변 세포 분자 동역학 또는 몬테카를로 기법)를 용매와 함께 또는 용매 없이 사용하여 상기 계산법을 반복함으로써 확인될 수 있다. 이러한 계산의 결과는 합성 후보를 선택하는데 도움을 줄 수 있다.

[0678]

본 발명 화합물의 관련된 기(基)인, 아릴아미드 중합체 및 올리고머의 디자인, 합성, 및 시험의 예는 Tew, G. N., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99:5110-5114 (2002)에 제시되어 있으며, 이는 여기에 참조문헌으로

서 전체적으로 포함된다.

- [0679] 상기 항말라리아 화합물은 당업자에게 잘 알려진 고체상 합성 절차에 의해서 합성될 수 있다. 예를 들어, Tew et al. (Tew, G. N., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99:5110-5114 (2002))을 보라. 또한 Barany, G., et al., Int. J. Pept. Prot. Res. 30:705-739 (1987); Solid-phase Synthesis: A Practical Guide, Kates, S. A., and Albericio, F., eds., Marcel Dekker, New York (2000); 및 Dorwald, F. Z., Organic Synthesis on Solid Phase: Supports, Linkers, Reactions, 2nd Ed., Wiley-VCH, Weinheim (2002)을 보라.
- [0680] 당업자는 상기 항말라리아 화합물이 당업계에서 잘 알려진 방법에 의해서 항말라리아 활성이 시험될 수 있다는 것을 인지할 것이다. 활성적인 것으로 알려진 모든 화합물은 동질성을 위해서 정제될 수 있고 정확한 IC<sub>50</sub>을 획득하기 위해서 재시험될 수 있다.
- [0681] 상기 항말라리아 화합물은 모든 종래의 방법에 의해서 이들이 활성인 임의의 경로로 투여될 수 있다. 투여는 전신적으로, 국소적으로, 또는 경구로 이루어질 수 있다. 예를 들어, 투여는 비경구, 피하, 정맥내, 근육내, 복강내, 경피, 경구, 구강, 또는 눈 경로, 또는 질내로 흡입, 데포(depot) 주사, 또는 임플란트에 의해서 이루어질 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 따라서 (단독으로 또는 다른 제약과 함께) 항말라리아 화합물의 투여 방법은 혀밑, (피하 또는 근육내로 주사되는 속효성, 데포, 임플란트 및 펠렛 형태를 포함하는) 주사, 또는 질 크림, 좌약, 패서리, 질 링, 직장 좌약, 자궁내 장치, 및 패치 및 크림과 같은 경피 형태의 사용에 의해서 이루어질 수 있으나 이에 제한되지 않는다. 바람직한 임상 결과를 얻기 위해서 투여의 특정 경로의 선택 및 투여량 계획은 임상 의사에게 공지된 방법을 따라 임상 의사에 의해서 조절되거나 적정될 수 있다.
- [0682] 임의의 특정 항말라리아 화합물의 투여될 함량은 치료적으로 효과적인 함량이다. 투여될 함량은 치료되는 대상의 특성, 예를 들어 치료되는 특정 동물, 연령, 체중, 건강상태, 병행 치료의 유형, 및 만약 있다면 치료의 빈도수에 따라 달라질 것이며, 당업자(예를 들어, 임상 의사)에 의해서 용이하게 결정될 수 있다. 말라리아의 치료에 효과적인 상기 항말라리아의 함량은 말라리아의 특성에 따라 달라질 것이며, 표준 임상 기술에 의해서 결정될 수 있다. 게다가, 생체 외 또는 생체 내 분석은 최적 투여량 범위를 확인하는데 선택적으로 이용될 수 있다. 상기 조성물에 사용될 정확한 투여량은 또한 투여 경로, 및 장애의 심각성에 따라 달라질 것이며, 의료인의 판단 및 각 환자의 상황에 따라 결정되어야 한다. 그러나 경구 투여의 적합한 투여량 범위는 일반적으로 체중 1kg 당 약 0.001 mg 내지 약 200 mg이다. 일 구체예에서, 상기 경구 투여량은 체중 1kg당 약 0.01 mg 내지 100 mg, 체중 1kg당 약 0.01 mg 내지 약 70 mg, 체중 1kg당 약 0.1 mg 내지 약 50 mg, 체중 1kg당 약 0.5 mg 내지 약 20 mg, 또는 체중 1kg당 약 1 mg 내지 약 10 mg이다. 이 구체예에서, 상기 경구 투여량은 체중 1kg당 약 5 mg이다.
- [0683] 상기 항말라리아 화합물 및 적합한 운반체가 함유된 약학적 조성물 및/또는 조성은, 항말라리아 화합물의 효과적인 함량을 포함하는, 정제, 캡슐, 교갑(cachet), 펠렛, 알약, 분말 및 과립을 포함하지만 이에 제한되지 않는 고체 투여 형태; 용액, 분말, 유체 에멀션, 유체 서스펜션, 반고체, 연고, 페이스트, 크림, 젤 및 젤리, 및 발포체를 포함하지만 이에 제한되지 않는 국소 투여 형태; 및 용액, 서스펜션, 에멀션, 및 건조 분말을 포함하지만 이에 제한되지 않는 비경구 투여 형태일 수 있다. 활성 성분이 약학적으로 수용가능한 희석액, 충전제, 붕괴제, 결합제, 윤활제, 계면활성제, 소수성 부형제(賦形劑), 수용성 부형제, 유화제, 완충제, 습윤제, 보습제, 가용화제, 방부제 등과 함께 그런 조성물에 포함될 수 있다는 것 또한 당업계에 알려져 있다. 투여 수단 및 방법은 당업계에 공지되어 있으며 당업자는 안내를 위해 다양한 약리학적 문헌을 참고할 수 있다. 예를 들어, Modern Pharmaceuticals, Banker & Rhodes, Marcel Dekker, Inc. (1979); and Goodman & Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, 6th Edition, MacMillan Publishing Co., New York (1980)이 참고될 수 있다.
- [0684] 상기 항말라리아 화합물은 주사에 의한, 예를 들어 일시 주사 또는 연속 주입에 의한 비경구 투여용으로 조성될 수 있다. 상기 항말라리아 화합물은 약 15분 내지 약 24시간의 기간 동안의 연속 주입에 의해서 피하로 투여될 수 있다. 주사용 조성은 단위 투여 형태, 예를 들어 앰플 또는 수회 투여량 용기의 형태로 추가 방부제와 함께 제공될 수 있다. 상기 조성물은 유성 또는 수성 부형제 내의 서스펜션, 용액 또는 에멀션과 같은 형태일 수 있으며, 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 공식적인 제제를 포함할 수 있다.
- [0685] 경구 투여를 위해서, 상기 항말라리아 화합물은 이러한 화합물과 당업계에서 잘 알려진 약학적으로 수용가능한 운반체를 조합함으로써 용이하게 조성될 수 있다.
- [0686] 그런 운반체는 치료될 환자에 의한 경구 섭취를 위해서 상기 항말라리아 화합물이 정제, 알약, 드라제(dragee), 캡슐, 액체, 젤, 시럽, 슬러리, 서스펜션 등으로 조성되도록 해준다. 경구용 약학적 조제는, 예를 들어, 고체



첨가제를 추가하고, 결과 혼합물을 선택적으로 가루로 만들고, 그리고 원할 경우 적합한 보조물을 추가한 다음에 과립 혼합물을 가공하여 정제 또는 드라제 코어를 얻는 것에 의해서 획득될 수 있다. 적합한 첨가제는 락토오스, 자당, 마니톨, 및 소르비톨을 포함하지만 이에 제한되지 않는 당류와 같은 충전제; 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트래거칸스 고무(gum tragacanth), 메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 및 폴리비닐피롤리돈(PVP)과 같은 그러나 이에 제한되지 않는 셀룰로오스 조제를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 원할 경우, 가교 폴리비닐 피롤리돈, 한천(agar), 또는 알긴산 또는 알긴산 나트륨과 같은 이의 염과 같은 그러나 이에 제한되지 않는 붕괴제가 추가될 수 있다.

[0687] 드라제 코어는 적합한 코팅과 함께 제공될 수 있다. 이 목적을 위해서, 아라비아 고무, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 카보폴 겔(carbopol gel), 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 이산화티탄, 래커(lacquer) 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 선택적으로 포함할 수 있는 농축된 당 용액이 사용될 수 있다. 염료 또는 안료가 식별을 위해서 또는 활성 화합물 투여량의 서로 다른 조합을 특징짓기 위해서 정제 또는 드라제 코팅에 추가될 수 있다.

[0688] 경구용으로 사용될 수 있는 약학적 조제는 젤라틴 및 글리세롤 또는 소르비톨과 같은 가소제로 만들어진 부드러운, 봉인된 캡슐 뿐만 아니라, 젤라틴으로 만들어진 푸시-핏 캡슐을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 상기 푸시-핏 캡슐은 상기 활성 성분을 예를 들어 락토오스와 같은 충전제, 예를 들어 전분과 같은 결합제, 및/또는 예를 들어 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제, 그리고 선택적으로 안정화제와의 혼합물로 포함할 수 있다. 부드러운 캡슐에서, 상기 활성 화합물은 지방 오일, 액체 파라핀, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적합한 액체 내에 용해되거나 떠 있을 수 있다. 게다가, 안정화제가 추가될 수 있다. 경구 투여를 위한 모든 조성은 그런 투여를 위해 적합한 투여량을 가져야 한다.

[0689] 구강 투여를 위해서, 상기 조성물은 예를 들어 종래 방식으로 조성된 정제 또는 마름모꼴(lozenge)의 형태를 가질 수 있다.

[0690] 흡입에 의한 투여를 위해서, 본 발명에 따른 용도의 상기 항말라리아 화합물은 가압된 팩 또는 분무기로부터의 에어로졸 스프레이 배출의 형태로 적합한 추진제, 예를 들어 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적합한 기체를 사용하여 편리하게 전달될 수 있다. 가압된 에어로졸의 경우에 상기 투여량 단위는 계량된 함량을 전달하기 위해서 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 흡입 또는 취입기에서의 사용을 위한, 예를 들어 젤라틴의 캡슐 및 카트리지는 상기 화합물 및 락토오스 또는 전분과 같은 적합한 분말 베이스로 이루어진 분말 믹스를 포함하도록 조성될 수 있다.

[0691] 상기 항말라리아 화합물은 또한 좌약 또는 체류 관장약, 예를 들어 코코아 버터 또는 다른 글리세리드와 같은 종래의 좌약 베이스를 포함하는 것과 같은 직장 투여 조성물로 조성될 수 있다.

[0692] 상기 조성물에 더하여, 상기 항말라리아 화합물은 또한 데포(depot) 조제로 조성될 수 있다. 그런 장시간 작용하는 조성은 주입(예를 들어 피하로 또는 근육내로) 또는 근육내 주사에 의해서 투여될 수 있다. 데포 주사는 약 1 내지 약 6 개월 또는 더 긴 간격으로 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 상기 항말라리아 화합물은 적합한 중합성 또는 소수성 물질(예를 들어 수용가능한 오일 내의 에멀션으로서) 또는 이온 교환 수지와 함께, 또는 난용성 유도체로서, 예를 들어 난용성 염으로서 조성될 수 있다.

[0693] 경피 투여에서, 상기 항말라리아 화합물은 고약에 적용될 수 있으며, 또한 결과적으로 유기체에 공급되는 경피 치료 시스템에 의해서 적용될 수 있다.

[0694] 상기 항말라리아 화합물을 포함하는 약학적 조성물은 또한 적합한 고체 또는 겔 상 운반체 또는 첨가제를 포함할 수 있다. 그런 운반체 또는 첨가제의 예는 탄산칼슘, 인산칼슘, 각종 당분, 전분, 셀룰로오스 유도체, 젤라틴, 및 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜과 같은 중합체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0695] 다른 구체예에서, 상기 항말라리아 화합물은 소포(vesicle), 이 중에서도 피포솜 내로 전달될 수 있다(Langer, Science, 1990, 249, 1527-1533; Treat et al., in Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, New York, pp. 353-365 (1989); Lopez-Berestein, ibid., pp. 317-327; see generally ibid.를 보라).

[0696] 또 다른 구체예에서, 상기 항말라리아 화합물은 방출 제어 시스템으로 전달될 수 있다. 한 구체예에서, 펌프가 사용될 수 있다(Langer, supra; Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng., 1987, 14, 201; Buchwald et al., Surgery, 1980, 88, 507 Saudek et al., N. Engl. J. Med., 1989, 321, 574를 보라). 다른 구체예에서, 중합성 물질이 사용될 수 있다(Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), CRC Pres.,

Boca Raton, Fla. (1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger et al., J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem., 1983, 23, 61; see, also Levy et al., Science, 1985, 228, 190; During et al., Ann. Neurol., 1989, 25, 351; Howard et al., J. Neurosurg., 1989, 71, 105를 보라). 또 다른 구체예에서, 방출 제어 시스템은 상기 항말라리아 화합물의 표적과 근접한 곳, 예를 들어 간에 위치할 수 있어 전신 투여량의 일부만을 요구할 수 있다(예를 들어, Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115-138 (1984)를 보라). Langer, Science, 1990, 249, 1527-1533에 의한 검토에서 논의된 다른 방출 제어 시스템이 사용될 수 있다.

[0697] 상기 항말라리아 화합물은 또한 예를 들어 반코마이신(vancomycin), 시프로플록사신(ciprofloxacin), 메로페넴(meropenem), 옥사실린(oxacillin), 및 아미카신(amikacin)을 포함하지만 이에 제한되지 않는 항생제와 같은 다른 활성 성분과 함께 투여될 수 있다. 상기 항말라리아 화합물은 또한 예를 들어 아르테미시닌(artemisinin), 퀴닌(quinine), 아르테수네이트(artesunate), 설파독신-피리메타민(sulfadoxine-pyrimethamine), 히드록시클로로퀸(hydroxychloroquine), 클로로퀸(chloroquine), 아모다퀸(amodiaquine), 피리메타민(pyrimethamine), 설파독신(sulphadoxine), 프로구아닐(proguanil), 메플로퀸(mefloquine), 아토바쿰(atovaquone), 프리마퀸(primaquine), 할로판트린(halofantrine), 독시사이클린(doxycycline), 클린다마이신(clindamycin) 중 어느 하나 이상과 같은 다른 항말라리아 화합물과 함께 투여될 수 있다.

[0698] 따라서 본 발명은 또한 항말라리아 화합물 또는 이들의 염의 효과적인 함량을 이들을 필요로 하는 동물에 투여하는 것을 포함하는 동물의 말라리아 치료방법을 제공한다. 본 발명은 또한 항말라리아 화합물, 또는 이들의 염을 포함하는 조성물을 이들을 필요로 하는 동물에 투여하는 것을 포함하는 동물의 말라리아 치료방법을 제공한다. 본 발명은 또한 말라리아 병원충 종과 항말라리아 화합물, 또는 이들의 염의 효과적인 함량을 접촉시키는 것을 포함하는 말라리아 병원충 중 성장의 약화 또는 억제방법을 제공한다. 본 발명은 또한 말라리아 병원충 종과 항말라리아 화합물, 또는 이들의 염을 포함하는 조성물을 접촉시키는 것을 포함하는 말라리아 병원충 중 성장의 약화 또는 억제방법을 제공한다. 본 발명은 또한 말라리아 병원충 종과 항말라리아 화합물, 또는 이들의 염의 효과적인 함량을 접촉시키는 것을 포함하는 클로로퀸-민감성 또는 클로로퀸-저항성 말라리아 병원충 중 성장의 약화 또는 억제방법을 제공한다. 본 발명은 또한 말라리아 병원충 종과 항말라리아 화합물, 또는 이들의 염을 포함하는 조성물을 접촉시키는 것을 포함하는 클로로퀸-민감성 또는 클로로퀸-저항성 말라리아 병원충 중 성장의 약화 또는 억제방법을 제공한다. 본 발명은 또한 말라리아 병원충 종과 항말라리아 화합물, 또는 이들의 염의 효과적인 함량을 접촉시키는 것을 포함하는 말라리아 병원충 중 식포(food vacuole)의 방해방법을 제공한다. 본 발명은 또한 말라리아 병원충 종과 항말라리아 화합물, 또는 이들의 염을 포함하는 조성물을 접촉시키는 것을 포함하는 말라리아 병원충 중 식포의 방해방법을 제공한다.

[0699] "이들을 필요로 하는 동물"은 말라리아 진단을 받은 동물, 말라리아에 감염되었을 것으로 의심되는 동물, 및/또는 말라리아가 유행하고 있는 환경에 있거나 그곳으로 이동할 동물이다.

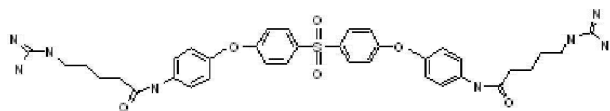
[0700] 본 발명은 또한 동물의 말라리아 감염을 치료하는데 사용되는 항말라리아 화합물, 또는 이들의 염, 또는 이를 포함하는 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 말라리아 병원충 종의 성장을 약화시키거나 억제하는데 사용되는 항말라리아 화합물, 또는 이들의 염, 또는 이를 포함하는 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 동물의 말라리아 감염을 치료하는 의약의 제조에 사용되는 항말라리아 화합물, 또는 이들의 염, 또는 이를 포함하는 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 말라리아 병원충 중 성장의 약화 또는 억제를 위한 의약의 제조에 사용되는 항말라리아 화합물, 또는 이들의 염, 또는 이를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0701] 상기 항말라리아 화합물은 여기에 설명된 하나, 둘, 또는 셋의 다른 항말라리아 화합물과 조합되어 혼합물을 형성할 수 있다. 이 혼합물은 또한 다른 항말라리아 화합물을 포함할 수 있다.

[0702] 여기에 개시된 본 발명이 더 효율적으로 이해될 수 있도록 실시예가 이하에 제공된다. 이러한 실시예는 설명 목적만을 위한 것이며 어떤 식으로든 본 발명을 제한하는 것으로 해석되지 않는 것으로 이해되어야만 한다.

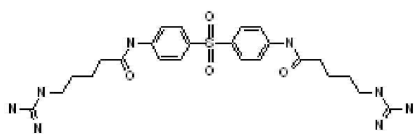
[0703] 실시예

[0704] 실시예 1: 화합물 142 및 149의 합성



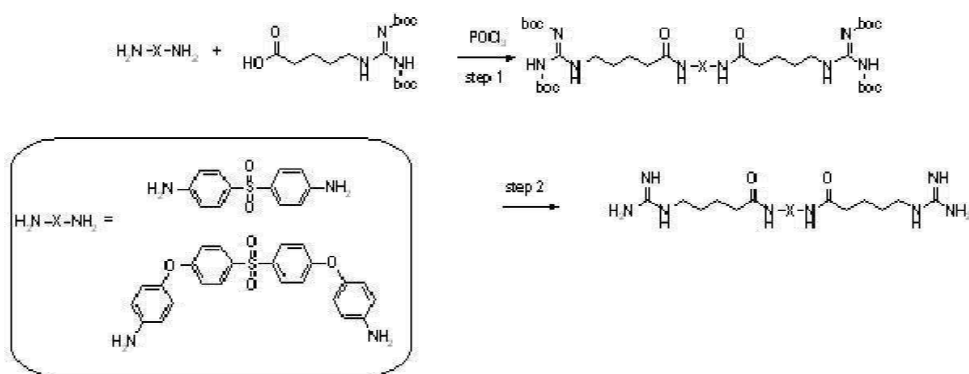
[0705]

[0706] 화합물 142



[0707]

[0708] 화합물 149

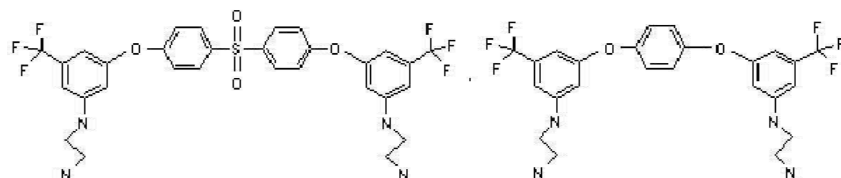


[0709]

[0710] 단계 1: 디아민(0.1 mol) 및 ({[(터셔리-부톡시카르보닐)아미노][[(터셔리-부톡시카르보닐)이미노]메틸}아미노)펜탄산(4 당량비)을 피리딘 3 mL에 용해시키고 0 ℃까지 냉각시킨다. 상기 용액을 POCl<sub>3</sub>(4 당량비)에 한 방울씩 추가하고 0 ℃에서 1.5시간 동안 교반한다. 상기 반응을 얼음물로 중단시킨다. 상기 용매를 회전 증발기에서 제거한다.

[0711] 단계 2: 상기 단계 1로부터 제조된 생성물을 디클로로메탄(DCM) 내의 50% 트리플루오로아세트산(TFA)으로 처리한다. 그 결과로 생긴 생성물을 역상 크로마토그래피로 정제한다.

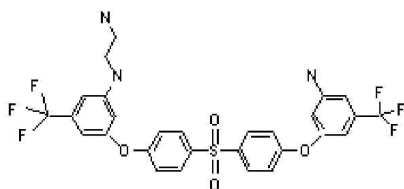
[0712] 실시예 2: 화합물 109, 111, 및 144의 합성



[0713]

[0714] 화합물 111

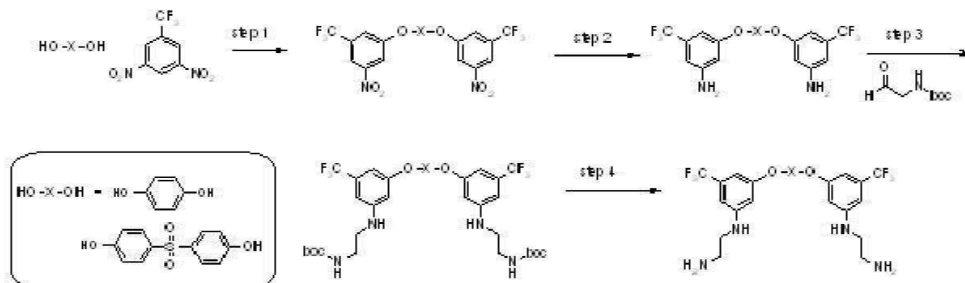
화합물 109



[0715]

[0716]

화합물 144



[0717]

[0718]

단계 1: 디메틸포름아미드(DMF) 4.0 ml 내의 4,4-디히드록시페닐 319.6 mg을  $K_2CO_3$  839.0 mg 및 3,5-디니트로벤조트리플루오라이드 1.3166 g에 연속적으로 추가한다. 상기 반응 혼합물을 밤새도록 교반하며 125 °C로 가열한다. TLC 분석은 출발 물질이 소모되는 것을 표시한다. 상기 반응을 물로 중단시키고 에틸 아세테이트(EtOAc)로 두 번 추출한다. 감소된 압력 하에서 농축되기 전에 상기 유기상을 물로 세척하고, 황산나트륨으로 절이고 건조한다. 생성물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 865.6 mg(69%)의 수율을 얻는다.

[0719]

단계 2: MeOH 5.0 ml 내의 상기 단계 1로부터 제조된 생성물 312.3 mg을  $NH_4Cl$  365.3 mg, 및 아연 가루 400.2 mg에 연속적으로 추가한다. 상기 반응 혼합물에 마이크로파를 115 °C에서 20분 동안 조사한다. LCMS 분석은 출발 물질이 소모되는 것을 표시한다. 상기 반응 혼합물을 여과하고 농축한다. 잔류물을 물로 제지하고 EtOAc로 두 번 추출한다. 감소된 압력 하에서 농축되기 전에 상기 유기상을 물로 세척하고, 황산나트륨으로 절이고 건조한다. 조 생성물을 고진공 하에 6 시간 동안 놓고, 추가 정제없이 사용한다.

[0720]

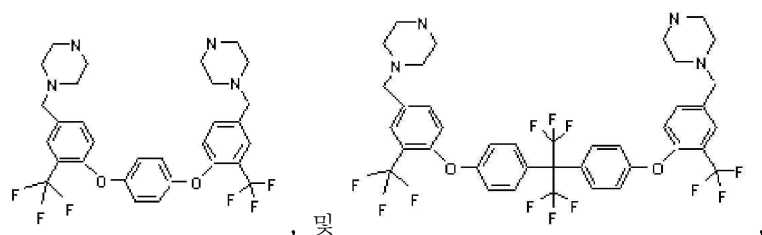
단계 3: 상기 단계 2로부터 제조된 디아민 44.9 mg을 무수 EtOH 1.5 ml 내의 (2-옥소-에틸)-카르바산 터서리-부틸 에스테르(화합물 109 및 111에 대해서 2 당량비, 화합물 144에 대해서 1 당량비)에 추가한다. 상기 반응 혼합물을 HOAc 3 방울 및  $NaCNBH_3$  78.6 mg에 연속적으로 추가한다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반한다. LCMS 분석은 출발 물질이 소모되는 것을 표시한다. 상기 반응 혼합물을 농축하고 잔류물을 물로 제지하고 EtOAc로 두 번 추출한다. 감소된 압력 하에서 농축되기 전에 상기 유기상을 물로 세척하고, 황산나트륨으로 절이고 건조한다. 생성물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 72.3 mg(97%)의 수율을 얻는다.

[0721]

단계 4: DCM 1.5 ml 내의 상기 단계 3으로부터 제조된 Boc-보호 디아민 41.3 mg을 TFA 1.5 ml에 추가하고 상기 반응 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반한다. LCMS 분석은 출발 물질이 소모되는 것을 표시한다. 상기 반응 혼합물을 농축하고 잔류물을 에테르로 두 번 세척한다. 에테르 2 ml 내의 백색 분말을 10분 동안 추가로 초음파 처리한다. 그 다음에 상기 백색 분말을 에테르로 두 번 세척하고 고진공 하에 12시간 동안 놓는다. 수율은 39.6 mg이다.

[0722]

실시예 3: 화합물 148 및 147의 합성

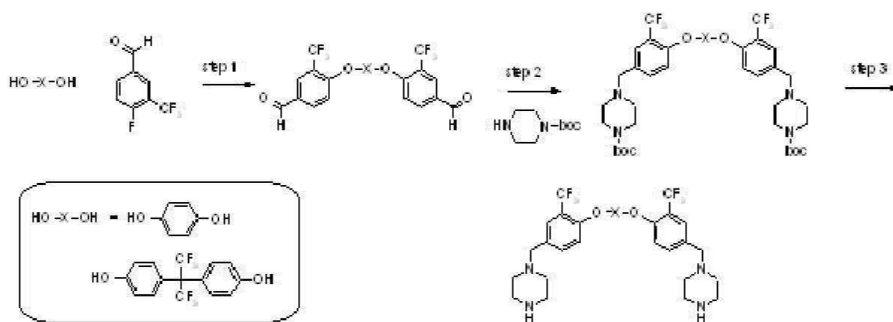


[0723]

[0724]

화합물 147

화합물 148



[0725]

[0726]

단계 1: DMF 4.0 ml 내의 비스-(4,4-디히드록시페닐)-비스-(트리플루오로메틸)-메탄 1.1071 g을 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1.36 g, 및 4-플루오로3-트리플루오로메틸벤즈알데히드 1.2777 g에 연속적으로 추가한다. 상기 반응 혼합물을 130 °C로 가열하고 6 시간 동안 교반한다. 상기 반응을 물로 중단시키고 EtOAc로 두 번 추출한다. 감소된 압력 하에서 농축되기 전에 상기 유기상을 물로 세척하고, 황산나트륨으로 절이고 건조한다. 생성물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 400.0 mg의 수율을 얻는다.

[0727]

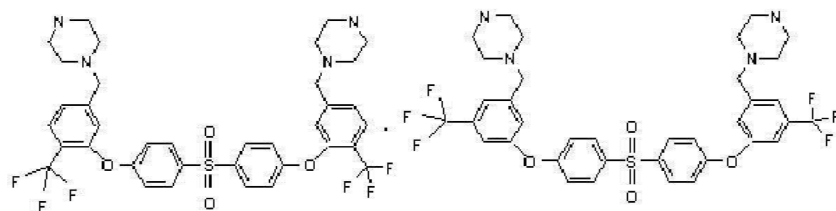
단계 2: 디클로로에탄 3.0 ml 내의 상기 단계 1로부터 제조된 디알데히드 71.4 mg을 피페라진-1-카르복실산 터셔리-부틸 에스테르 241.8 mg, 및 NaBH(OAc)<sub>3</sub> 257.8 mg에 연속적으로 추가한다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반한다. LCMS 분석은 출발 물질이 소모되는 것을 표시한다. 상기 반응 혼합물을 농축하고 잔류물을 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액으로 제지하고 EtOAc로 두 번 추출한다. 감소된 압력 하에서 농축되기 전에 상기 유기상을 물로 세척하고, 황산나트륨으로 절이고 건조한다. 생성물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 113.7 mg(91%)의 수율을 얻는다.

[0728]

단계 3: DCM 2.0 ml 내의 상기 단계 2로부터 제조된 Boc-보호 디아민 73.0 mg을 TFA 2.0 ml에 추가하고 상기 반응 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반한다. LCMS 분석은 출발 물질이 소모되는 것을 표시한다. 상기 반응 혼합물을 농축하고 잔류물을 에테르로 두 번 세척한다. 에테르 2 ml 내의 백색 분말을 10분 동안 추가로 초음파 처리한다. 그 다음에 상기 백색 분말을 에테르로 두 번 세척하고 고진공 하에 12시간 동안 놓는다. 수율은 70.3 mg이다.

[0729]

실시예 4: 화합물 145 및 146의 합성



[0730]

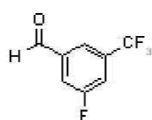
[0731]

화합물 145

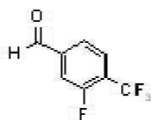
화합물 146

[0732]

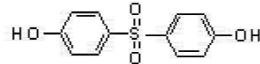
화합물 145는 화합물 147의 제조방법과 유사하게 합성한다. 단계 1의 출발 물질은 4-[(4-히드록시페닐)설포닐]페놀 및 3-플루오로-4-트리플루오로메틸벤즈알데히드이다.



3-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzaldehyde



3-fluoro-4-(trifluoromethyl)benzaldehyde



4-[(4-hydroxyphenyl)sulfonyl]phenol

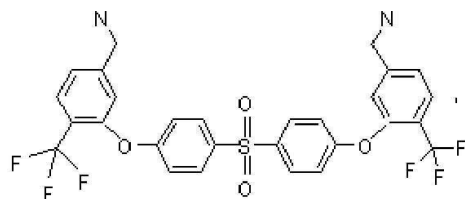
[0733]

[0734]

화합물 146은 화합물 147의 제조방법과 유사하게 합성한다. 단계 1의 출발 물질은 4-[(4-히드록시페닐)설폰닐]페놀 및 3-플루오로-5-트리플루오로메틸벤즈알데히드이다.

[0735]

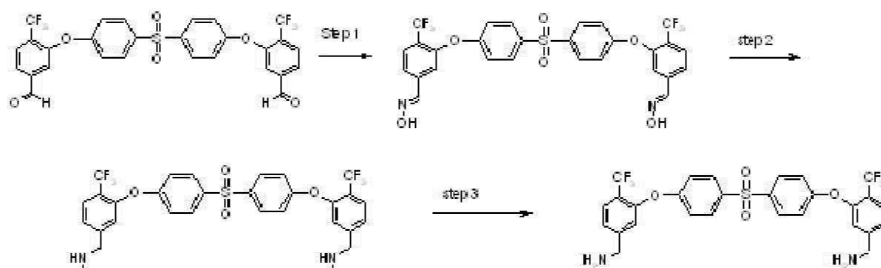
실시예 5: 화합물 143의 합성



[0736]

[0737]

화합물 143



[0738]

[0739]

단계 1: 화합물 145의 합성의 단계 1에서와 같은 방법을 사용하여 출발 물질을 제조한다. 결합 반응에서 형성된 EtOH 2.0 ml 내의 디알데히드 60.6 mg을  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$  220.3 mg, 물 0.5 ml, 및 피리딘 0.1 ml에 연속적으로 추가한다. 상기 반응 혼합물에 마이크로파를 120 °C에서 30분 동안 조사한다. LCMS 분석은 출발 물질이 소모되는 것을 표시한다. 상기 반응 혼합물을 농축하고 잔류물을 물 2 ml로 제지한다. 조 생성물을 여과하고 추가 정제없이 다음 단계를 위해서 사용한다.

[0740]

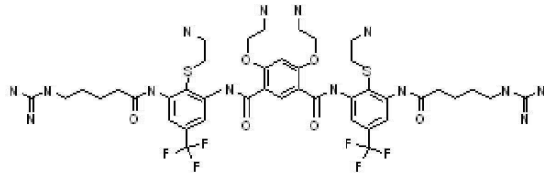
단계 2: 상기 단계 1로부터 제조된 조 생성물을 HOAc 4 ml에 용해시킨다. 아연 가루(321.3 mg)를 두 부분으로 추가한다. 그 결과로 생긴 혼합물을 60 °C에서 6시간 동안 가열한다. 상기 반응 혼합물을 여과하고 농축한다. 잔류물에 테트라하이드로퓨란(THF) 5ml, triethylamine(TEA) 0.3 ml 및 Boc 무수물 100.6 mg을 채운다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  용액으로 제지하고 EtOAc로 두 번 추출한다. 감소된 압력 하에서 농축되기 전에 상기 유기상을 물로 세척하고, 황산나트륨으로 절이고 건조한다. 생성물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 67.8 mg (82%, 두 단계)의 수율을 얻는다.

[0741]

단계 3: DCM 2.0 ml 내의 상기 단계 2로부터 제조된 Boc-보호 디아민 42.1 mg을 TFA 2.0 ml에 추가하고 상기 반응 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반한다. LCMS 분석은 출발 물질이 소모되는 것을 표시한다. 상기 반응 혼합물을 농축하고 잔류물을 에테르로 두 번 세척한다. 에테르 2 ml 내의 백색 분말을 10분 동안 추가로 초음파 처리한다. 그 다음에 상기 백색 고체를 에테르로 두 번 세척하고 고진공 하에 12시간 동안 놓는다. 수율은 30.2 mg이다.

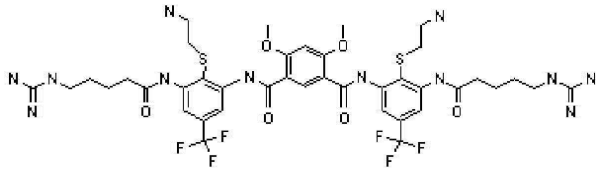


[0742] 실시예 6: 화합물 101, 102, 107, 113, 114, 121, 123, 및 124의 합성



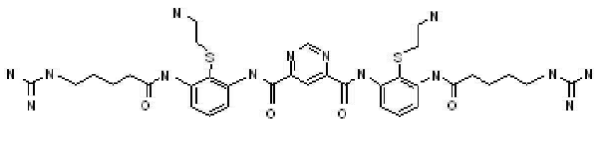
[0743] ,

[0744] 화합물 102



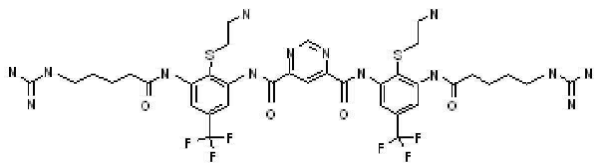
[0745] ,

[0746] 화합물 101



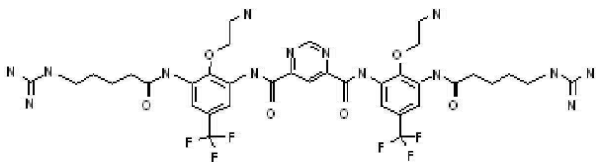
[0747] ,

[0748] 화합물 113



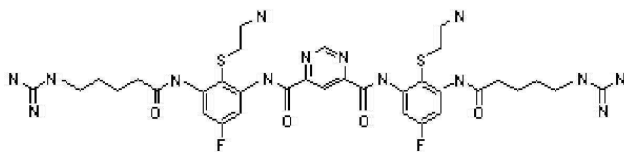
[0749] ,

[0750] 화합물 121



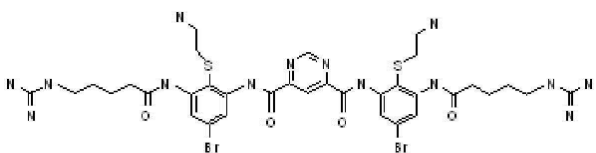
[0751] ,

[0752] 화합물 114



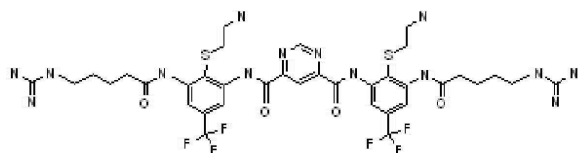
[0753] ,

[0754] 화합물 107



[0755] ,

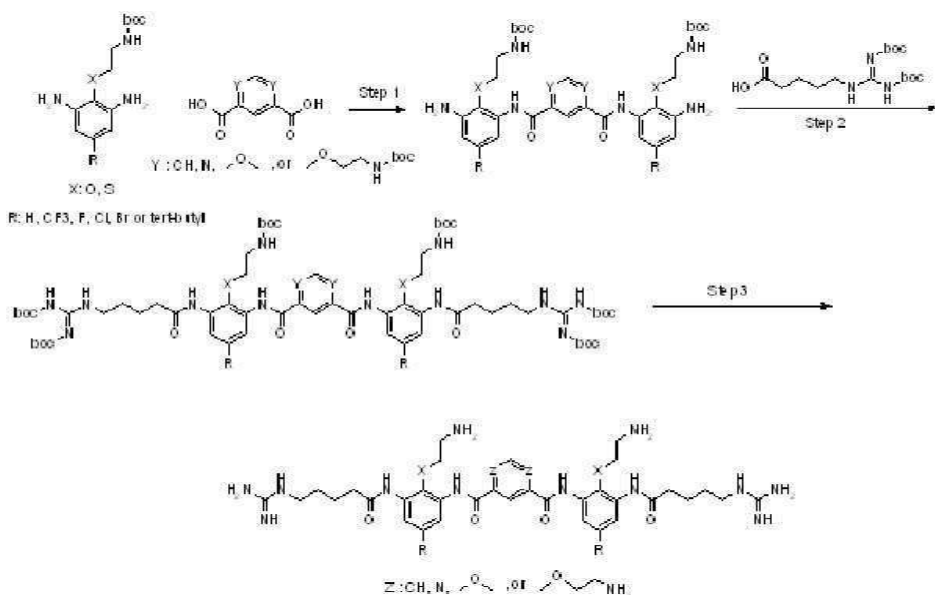
[0756] 화합물 123



[0757]

[0758]

화합물 124



[0759]

[0760]

단계 1: 디아닐린(0.15 mol) 및 이산(0.062 mol)을 질소가 제거된 2 L RBF 내에서 피리딘(121 mL) 및 교반 막대와 화합시키고 15분 동안 교반하여 작은 조각이 존재하는 서스펜션을 형성한다. 그 다음에 EDCI(0.185 mol)를 추가하고 상기 혼합물을 대기 온도에서 7.5시간 동안 교반한다. 반응을 물(810 mL)로 중단시킨다. 생성물을 칼럼 크로마토그래피 또는 헵탄 및 에틸 아세테이트를 사용하는 트리터레이션(trituration)으로 정제한다.

[0761]

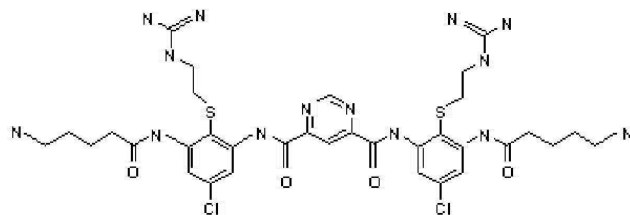
단계 2: 상기 단계 1로부터 제조된 생성물(0.179 mol) 및 ([[(터셔리-부톡시카르보닐)아미노][(터셔리-부톡시카르보닐)이미노]메틸)아미노)펜탄산(0.734 mol)을 건조 피리딘 2.1 L에 용해시킨다. 상기 용액을 -20 °C 내지 0 °C로 냉각시킨다. 상기 용액에, POCl<sub>3</sub>(0.716 mol)를 30분 동안 천천히 추가한다. 상기 반응 혼합물을 -20 °C 내지 0 °C에서 2시간 동안 교반하고 그 다음에 실온으로 따뜻하게 하고 2 시간 더 교반한다. 반응을 중단시키기 위해서 얼음물(8 L)을 추가한다. 침전된 고체를 모아서 칼럼 크로마토그래피 또는 트리터레이션으로 정제한다.

[0762]

단계 3: 단계 3으로부터 제조된 생성물(98.4 mmol)을 포름산 465 mL에 용해시킨다. 상기 용액을 디옥산 내의 4M HCl 246 mL에 추가하고 실온에서 10시간 동안 교반한다. 이 반응 혼합물에 1-부탄올(2.5 L)을 추가한다. 그 결과로 생긴 침전물을 여과하여 모으고 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제한다.

[0763]

실시예 7: 화합물 122 및 126-129의 합성

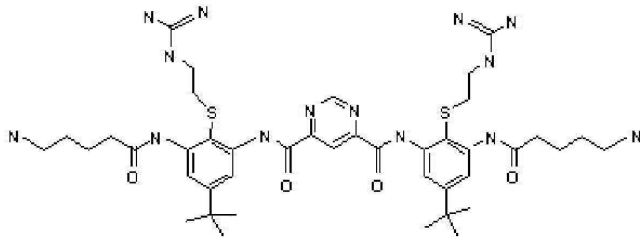


[0764]

[0765]

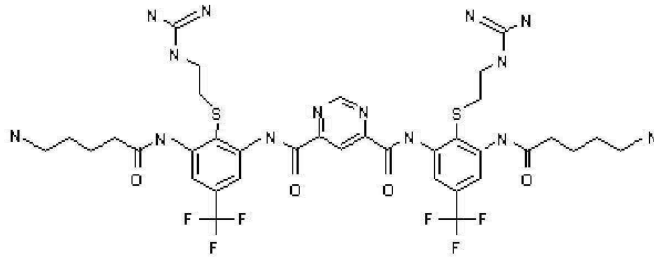
화합물 122





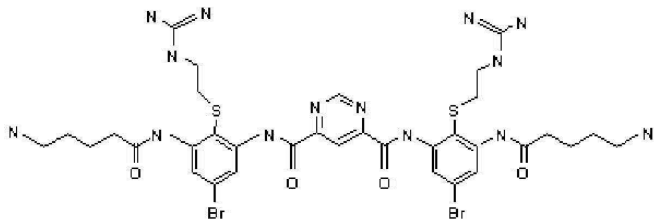
[0766]

[0767] 화합물 129



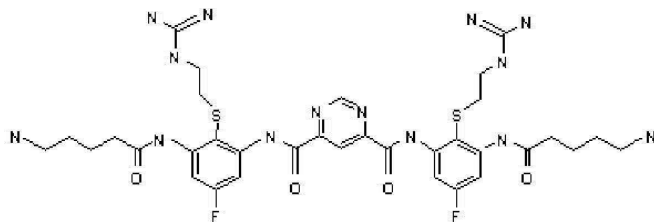
[0768]

[0769] 화합물 128



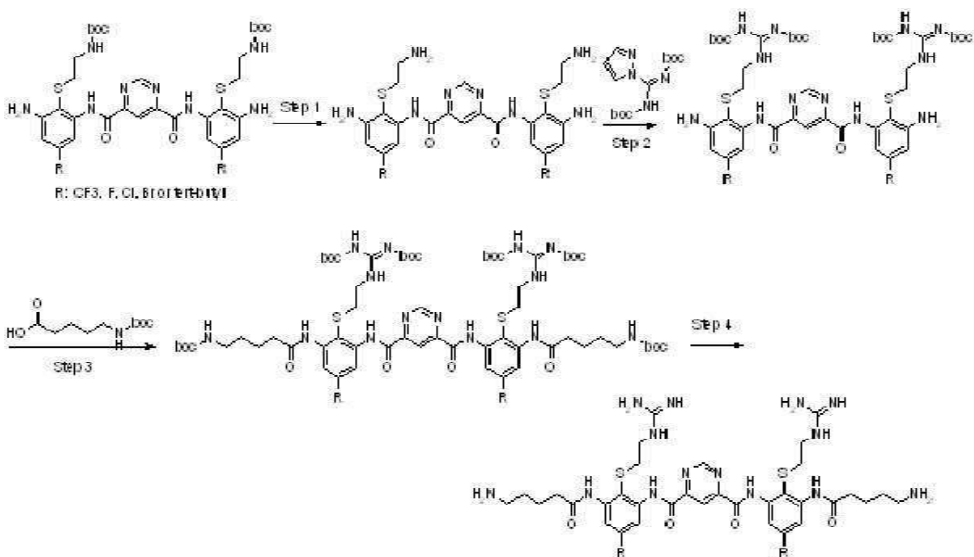
[0770]

[0771] 화합물 127



[0772]

[0773] 화합물 126



[0774]

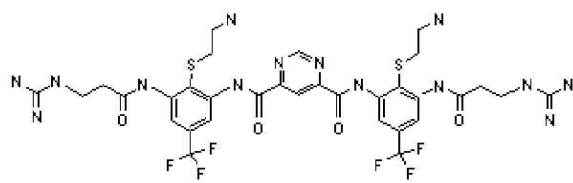
[0775] 단계 1: 공통 합성 2의 단계 1과 유사한 방법을 사용하여 출발 디아민을 만든다. 디아민을 디클로로메탄 내의 50% 트리플루오로아세트산으로 2시간 동안 처리한다. 그 결과로 생긴 용액을 오일로 농축하고 차가운 디에틸 에테르로 분쇄한다. 여과하여 고체를 모은다.

[0776] 단계 2: 상기 단계 1로부터 제조된 생성물(1 mmol) 및 N,N'-비스-Boc-1-구아닐피라졸(2 mmol)을 메탄올 10 mL, 그 다음에 디이소프로필에틸아민 mL로 2 등량에 용해시킨다. 용매가 회전 증발기에서 제거되기 전에 상기 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반한다. 생성물을 칼럼 크로마토그래피로 정제한다.

[0777] 단계 3: 이 단계는 상기 단계 2로부터 제조된 생성물 및 N-터셔리-부톡시아르보닐아미노-펜탄산을 사용하여 공통 합성 2의 단계 2와 유사하게 수행한다.

[0778] 단계 4: 이 단계는 공통 합성 2의 단계 3과 동일하다.

#### [0779] 실시예 8: 화합물 108의 합성

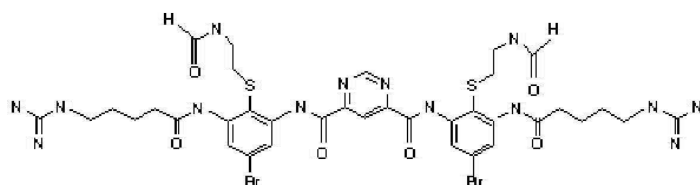


[0780] ,

[0781] 화합물 108

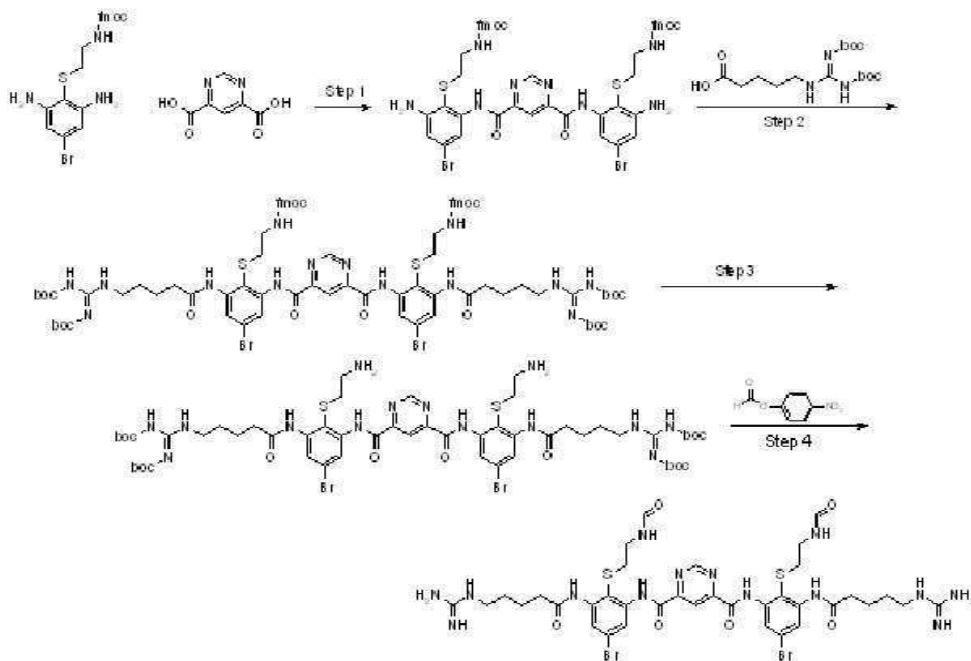
[0782] 상기 합성은 단계 3에서 ({(터셔리-부톡시카르보닐)아미노}[(터셔리-부톡시카르보닐)이미노]메틸)아미노)프로판산이 사용되는 것을 제외하면, 공통 합성 2와 유사하다.

#### [0783] 실시예 9: 화합물 125의 합성



[0784]

[0785] 화합물 125



[0786]

[0787]

단계 1 및 2는 화합물 101의 합성의 단계 1 및 2와 유사하다.

[0788]

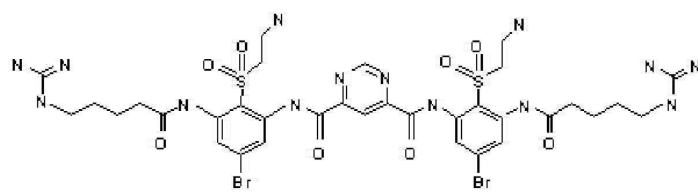
단계 3: 상기 단계 2로부터 제조된 생성물을 DMF 내의 20% 피페리딘으로 처리한다. 에틸 아세테이트로 희석하고 10% 구연산 및 소금물로 세척한 후에, 유기상을 농축하고 헥산으로 분쇄한다.

[0789]

단계 4: 상기 단계 3으로부터 제조된 생성물(0.03 mmol)을 DMF 3 mL 내의 4-니트로페닐 포르메이트(2 당량비)와 혼합하고, 그 다음에 DIEA(4 당량비)를 추가한다. 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하기 전에 4시간 동안 교반한다. 유기층이 고체로 농축되기 전에 유기층을 포화  $K_2CO_3$ , 10% 구연산 및 물로 세척한다. 상기 고체를 DCM 내의 50% TFA로 처리하고 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제한다.

[0790]

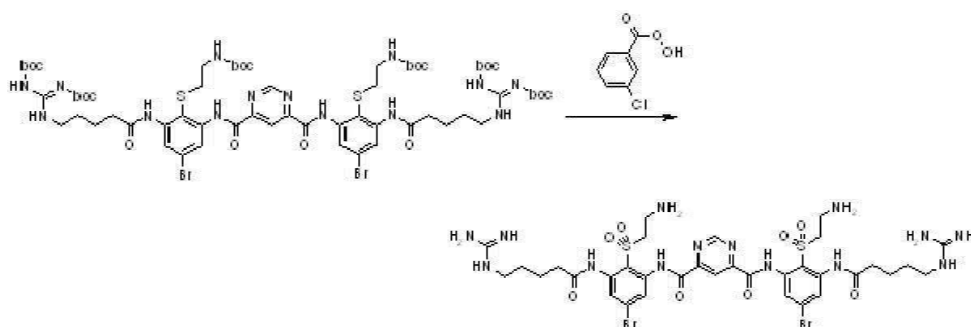
실시예 10: 화합물 152의 합성



[0791]

[0792]

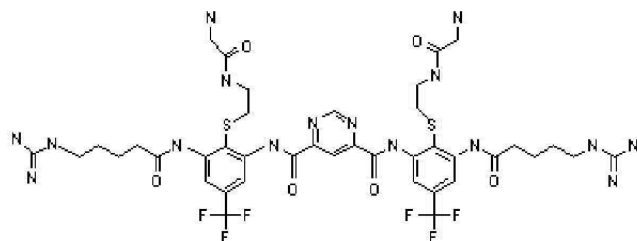
화합물 152



[0793]

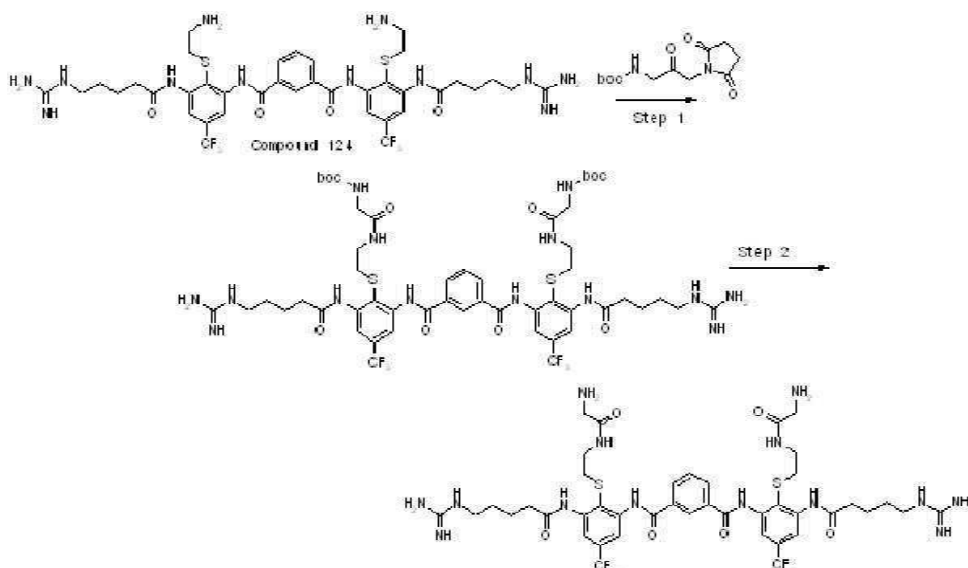
[0794] 화합물 123의 합성의 단계 1 내지 2를 이용하여 출발 물질을 만든다. 출발 Boc-보호 아미드(0.023 mmol) 및 3-클로로퍼옥시벤조산(MCPBA, 42.3 mg)을 DCM(0.8 mL)에 용해시키고 Ar하에서 1시간 동안 교반한다. 상기 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고 포화  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , 포화  $\text{NaHCO}_3$  및 물로 세척한다. 유기층을 건조하고 농축하여 고체를 형성한다. 상기 고체를 DCM 내의 50% TFA로 처리한다. 최종 생성물을 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제한다.

[0795] 실시예 11: 화합물 153의 합성



[0796]

[0797] 화합물 153

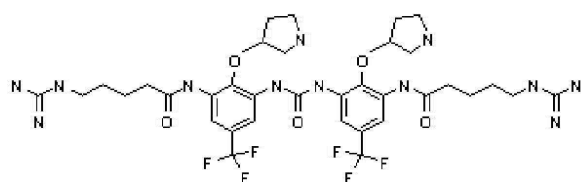


[0798]

[0799] 단계 1: 화합물 124(0.29 mmol)를 물 10 mL에 용해시키고 그 다음에 N-메틸 모르폴린(NMM, 2.7 당량비) 및 DMF 5 mL에 추가한다. DMF 5 mL 내의 N-Boc-Gly-Osu(2.2 mmol)을 상기 용액에 한 방울씩 추가한다. 상기 반응 혼합물이 고체로 농축되기 전에 상기 반응 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반한다.

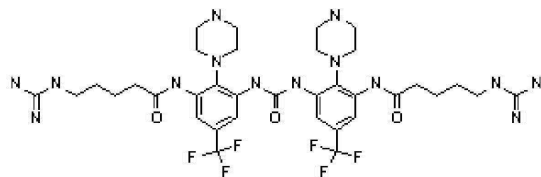
[0800] 단계 2: 상기 단계 1로부터 제조된 생성물을 디옥산 내의 4 N HCl로 처리하고 역상 칼럼 크로마토그래피로 정제한다.

[0801] 실시예 12: 화합물 103-105 및 150의 합성



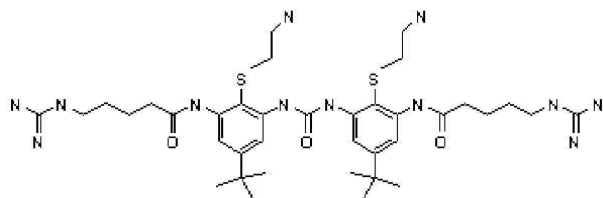
[0802]

[0803] 화합물 104



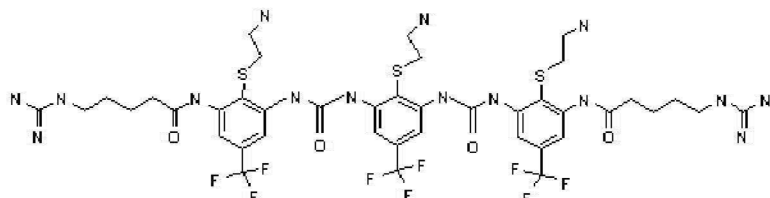
[0804]

[0805] 화합물 105



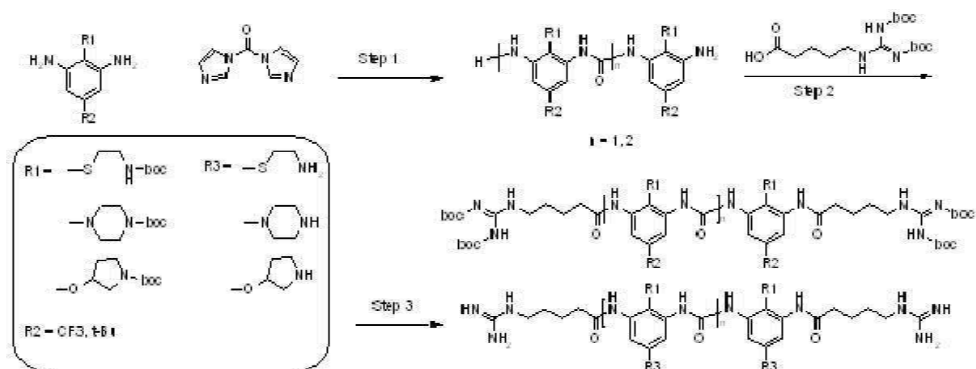
[0806]

[0807] 화합물 103



[0808]

[0809] 화합물 150

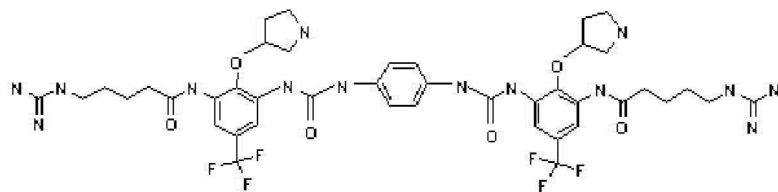


[0810]

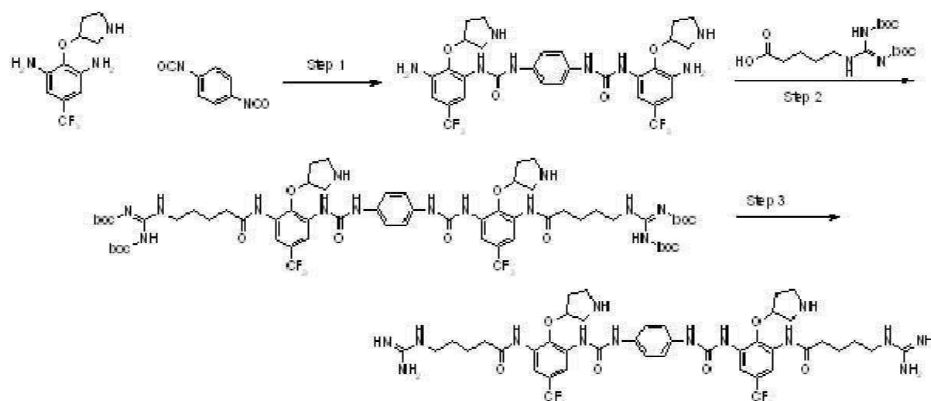
[0811] 단계 1: 비스아닐린 및 카르보닐 디이미다졸(CDI)을 건조 DMSO에서 혼합한다(몰비 비스아닐린: CDI = 4:1). 상기 반응 혼합물을 100 °C에서 24시간 동안 교반한다. 식힌 다음에, 물을 반응 혼합물에 추가한다. 침전물을 여과하고 진공하에서 건조한다. 조 생성물을 용리액으로서 디클로로메탄 및 에틸 아세테이트와 함께 실리카겔 칼럼으로 정제한다.

[0812] 단계 2 및 3은 화합물 101의 합성 방법의 단계 2 및 3과 유사하다.

**실시예 13: 화합물 151의 합성**



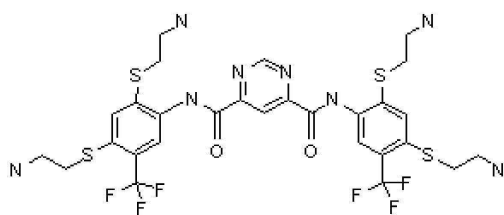
**화합물 151**



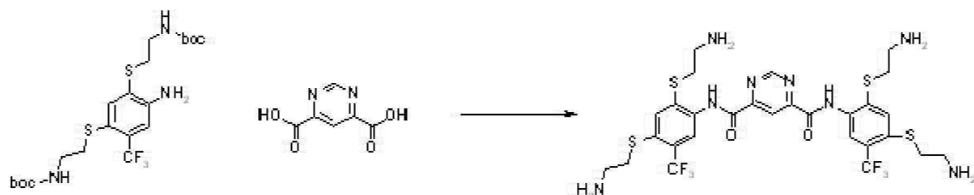
단계 1: 비스아닐린(4 당량비) 및 1, 4-벤젠다이소시아네이트(1 당량비)를 건조 DMSO에서 혼합한다. 상기 반응 혼합물을 100 °C에서 24시간 동안 교반한다. 식힌 다음에, 물을 상기 반응 혼합물에 추가한다. 침전물을 여과하고 진공 상태에서 건조한다. 조 생성물을 용리액으로서 디클로로메탄 및 에틸 아세테이트와 함께 실리카겔 칼럼으로 정제한다.

단계 2 및 3은 화합물 101의 합성 방법의 단계 2 및 3과 유사하다.

**실시예 14: 화합물 112의 합성**



**화합물 112**

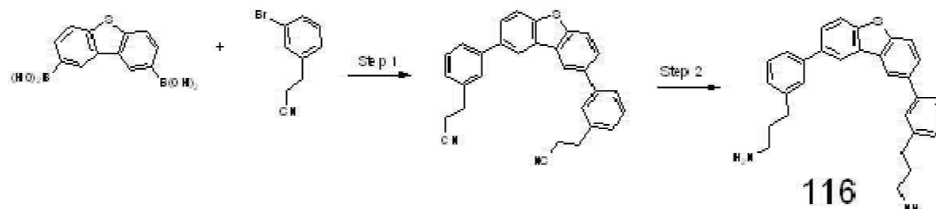


무수 THF 내에서 2-클로로-4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진을 교반한다. N-메틸모르폴린을 추가한다. 그 결과로 생긴 혼합물을 상온에서 30분 동안 교반한다. 그 다음에 아닐린 및 피리미딘-4,6-디카복실산을 추가한다. 상기 혼합물을 상온에서 24시간 동안 교반한다. 그 다음에, 상기 용매를 진공상태에서 완전히 증발시킨다. 물을 추가

하고 상기 혼합물을 4시간 동안 교반한다. 고체 침전물을 모으고 용리액으로서 디클로로메탄 및 에틸 아세테이트와 함께 실리카겔 칼럼으로 정제한다. 상온에서 밤새도록 4N HCl 디옥산 용액을 사용하여 Boc-보호 화합물을 탈보호시켜 최종 생성물을 제조한다.

[0824] 실시예 15: 화합물 116 및 133-141의 합성

[0825] 화합물 116은 3 가지 합성 방법을 이용하여 합성한다.

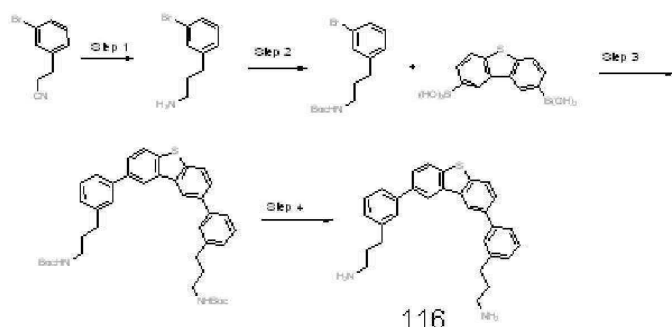


[0826]

[0827] 방법 1

[0828] 단계 1: 8-(디히드록시보릴)디벤조[b,d]티오펜-2-일보론산(4 mmol, 1.08 g) 및 3-(3-브로모페닐)프로판니트릴(8.8 mmol, 1.875g)을 아르곤 기체 하에서 마이크로파 관에 추가한다. 디옥산(10 mL), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.4 mmol, 0.46g) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(16 mmol, 4 mL, 4M)을 추가한다. 상기 혼합물에 마이크로파를 조사하면서(120 °C, 15 분) 상기 혼합물을 교반한다. 그 다음에 상기 반응물을 상온으로 냉각하고, EtOAc 및 소금물과 함께 추출한다. 유기층을 NaSO<sub>4</sub>로 건조시키고 진공 상태에서 증발시킨다. 잔류물을 실리카 칼럼으로 정제한다(용리액: EtOAc/헥산 = 1/2, v/v). 생성물로서 노란 고체(1.18 g, 70%)를 얻는다. <sup>1</sup>HNMR이 가능하다.

[0829] 단계 2: 2,8-디(3-페닐프로판니트릴)벤조티오펜(1.33 mmol, 0.59g) 및 백금 산화물 수화물(80 mg)을 MeOH(10 mL)/EtOAc(40mL)의 혼합물에 추가한다. HCl(2 mol, 0.5 mL, 디옥산 내에서 4M)을 추가한다. 공기를 제거한 후에 60 psi의 수소를 도입한다. 상기 혼합물을 밤새도록 흔들어 섞는다. 그 다음에 상기 수소를 제거한다. 상기 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과한다. 여과액을 진공 상태에서 증발시킨다. 잔류물을 역상 HPLC로 정제한다. 생성물로서 백색 고체(70 mg, 12%)를 얻는다. LC-MS 및 <sup>1</sup>HNMR이 가능하다.



[0830]

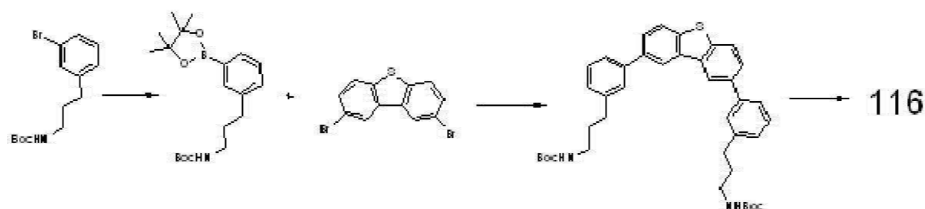
[0831] 방법 2

[0832] 단계 1, 2 및 3: 2,8-디(터셔리-부틸 3-페닐프로필카바메이트) 벤조티오펜의 합성. BH<sub>3</sub> 환원 및 Boc 보호에 의해서 3-(3-브로모페닐)프로판니트릴로부터 터셔리-부틸 3-(3-브로모페닐)프로필카바메이트 중간체를 합성한다. 터셔리-부틸 3-(3-브로모페닐)프로필카바메이트(2.2 mmol, 0.69 g), 8-(디히드록시보릴)디벤조[b,d]티오펜-2-일보론산(1 mmol, 0.272 g)을 아르곤 기체 하에서 마이크로파 관 내에 추가한다. 디옥산(4 mL), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.1 mmol, 0.115 g) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2 mmol, 2 mL, 4M)을 추가한다. 상기 혼합물에 마이크로파를 조사하면서(120 °C, 15 분) 상기 혼합물을 교반한다. 그 다음에 상기 반응물을 상온으로 냉각하고, EtOAc 및 소금물과 함께 추출한다.

유기층을  $\text{NaSO}_4$ 로 건조시키고 진공 상태에서 증발시킨다. 잔류물을 실리카 칼럼으로 정제한다(용리액: EtOAc/헥산 = 1/100-1/2, v/v). 생성물로서 노란 고체(1.0 g, 76.9%)를 얻는다.  $^1\text{H}$ NMR이 가능하다.

[0833]

단계 4: 상기 반응으로부터 제조된 노란 고체를 상온에서 밤새도록 디옥산(4 M) 내의 10 ml HCl에서 교반한다. 그 다음에 상기 혼합물을 여과하고 여과물을 에테르로 세척한다. 고체를 역상 칼럼으로 정제한다. 백색 고체(0.376 g, 46.6%)를 얻는다. LC-MS 및  $^1\text{H}$ NMR이 가능하다.



[0834]

[0835]

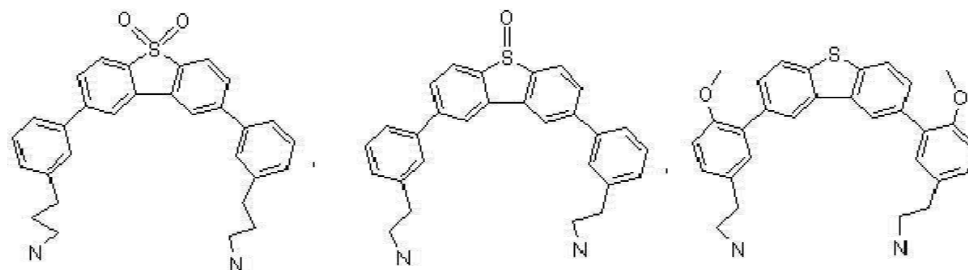
방법 3

[0836]

2,8-디브로모디벤조티오펜 및 터셔리-부틸 3-(3-브로모페닐)프로필카바메이트로부터 얻어진 터셔리-부틸 3-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)프로필카바메이트의 스즈키 반응으로 중간체 2,8-디(터셔리-부틸 3-페닐프로필카바메이트)벤조티오펜을 합성한다. 방법 2의 탈보호 반응 조건과 유사한 방법으로 화합물 116을 얻는다.

[0837]

하기 합성 방법뿐만 아니라, 상기 합성 방법을 기초로 정형적인 실험법 및 당업자의 지식을 사용하여 화합물 133-141을 제조할 수 있다.



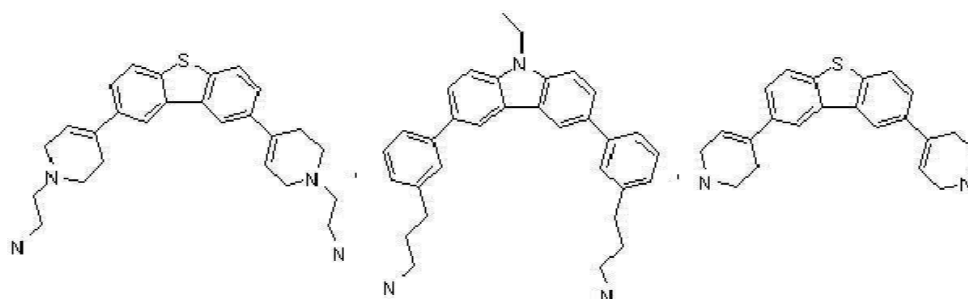
[0838]

[0839]

화합물 133

화합물 134

화합물 135



[0840]

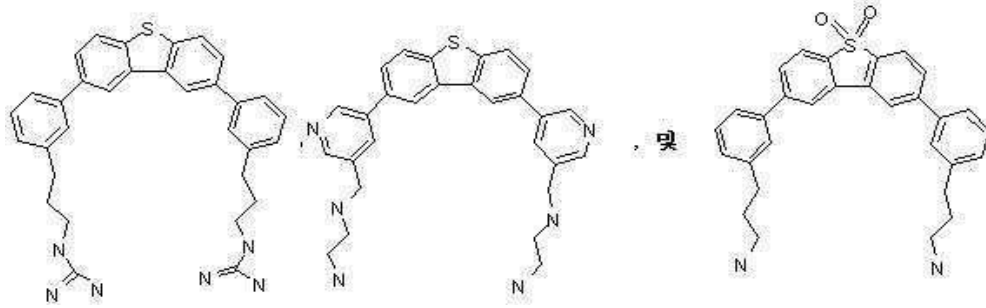
[0841]

화합물 136

화합물 137

화합물 138

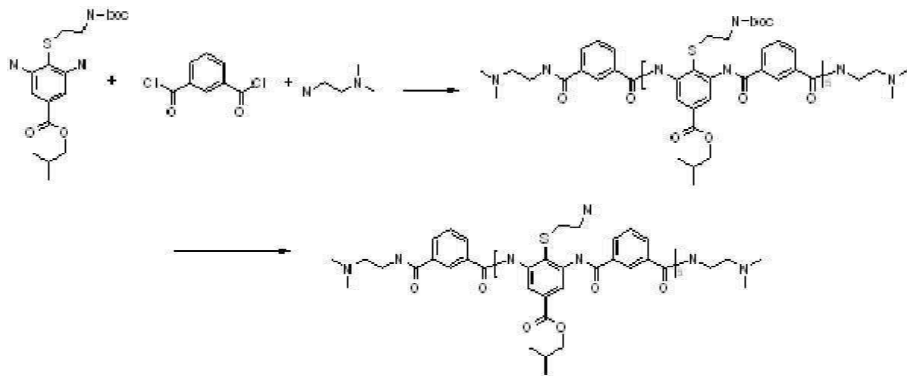




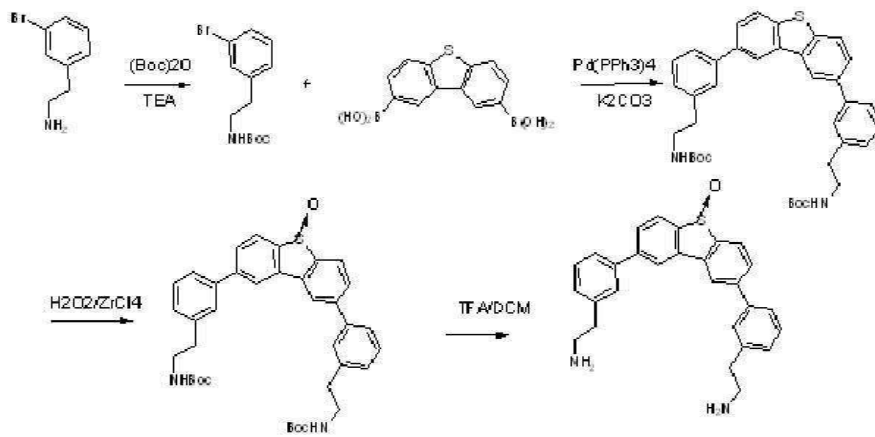
화합물 139

화합물 140

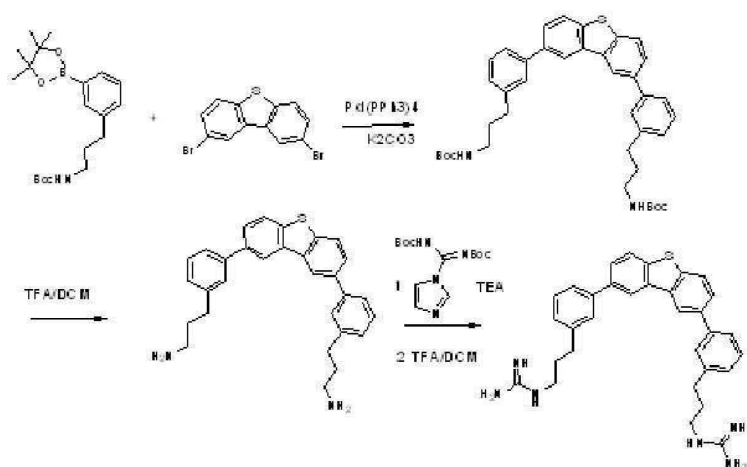
화합물 141



화합물 133 방법

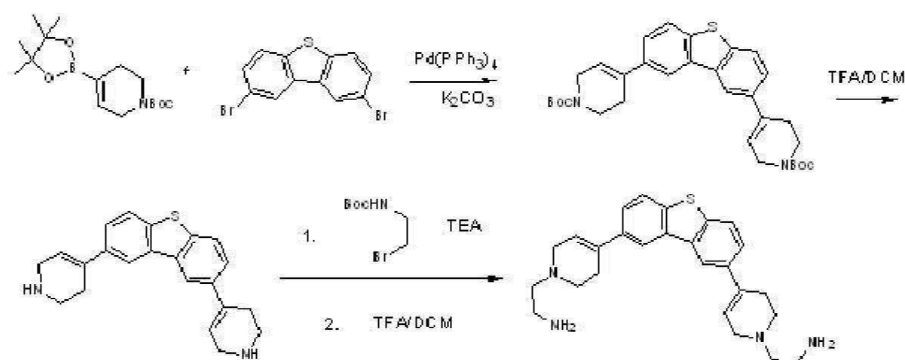


화합물 134 방법



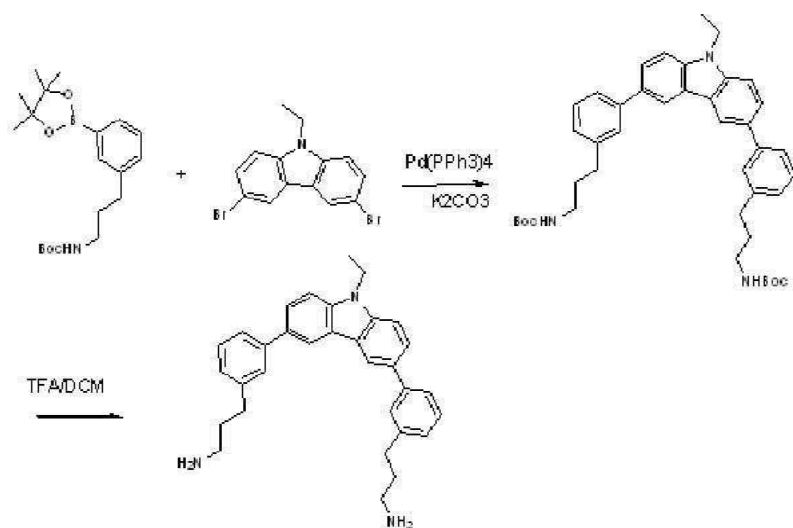
[0848]

[0849] 화합물 135 방법



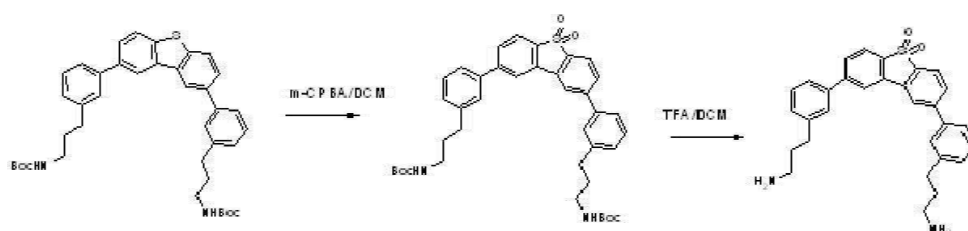
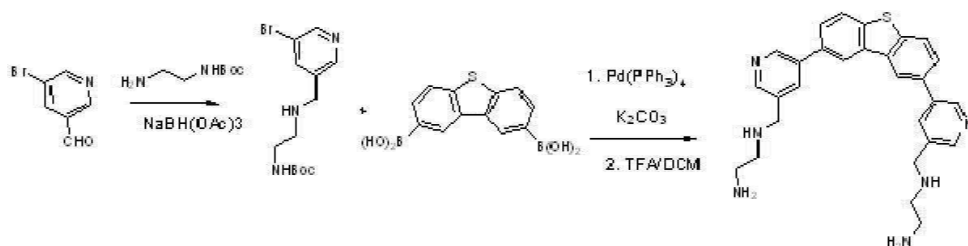
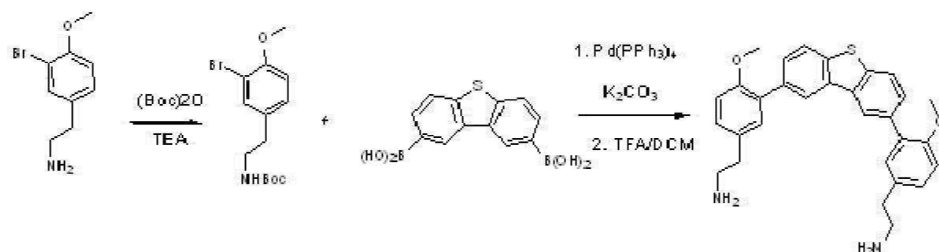
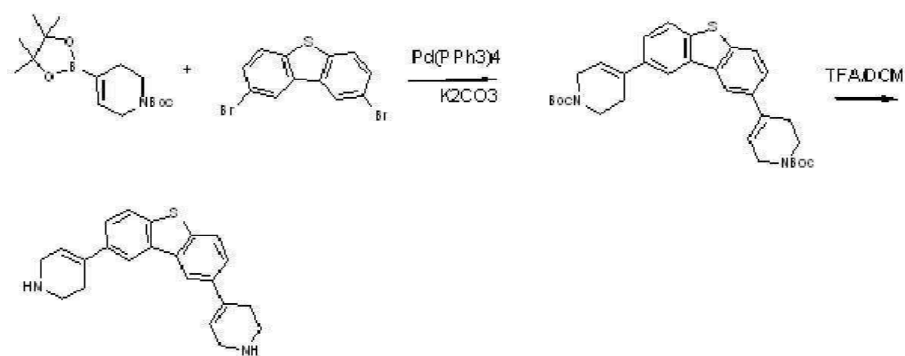
[0850]

[0851] 화합물 136 방법



[0852]

[0853] 화합물 137 방법



[0862] 실시예 16: 화합물 106의 합성

[0863] 화합물 116의 방법 2와 유사한 방법으로, 백색 고체로서 총수율 45%의 화합물 106을 합성한다.

[0864] 실시예 17: 화합물 110, 117, 118, 119, 131, 및 132의 합성

[0865] 화합물 116의 방법 3과 유사한 방법으로, 화합물 110, 117, 118, 119, 131 및 132를 각각 68%, 40%, 20%, 22%, 71%, 및 15%의 총수율로 얻는다.

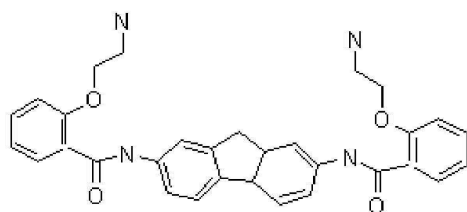
[0866] 실시예 18: 화합물 130의 합성

[0867] 화합물 116의 방법 1과 유사한 방법으로, 화합물 130을 7%의 총수율로 얻는다.

[0868] 실시예 19: 화합물 120의 합성

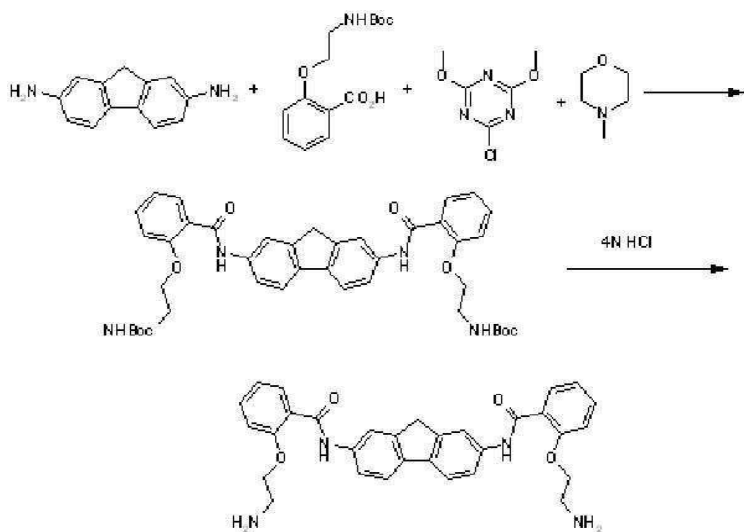
[0869] 브롬화반응으로 2,8-디브로모디벤조[b,d]퓨란을 29%의 수율로 합성한다. 방법 3과 유사한 방법으로, 2 단계 반응 이후에 화합물 120을 69%로 얻는다.

[0870] 실시예 20: 화합물 154-156의 합성



[0871]

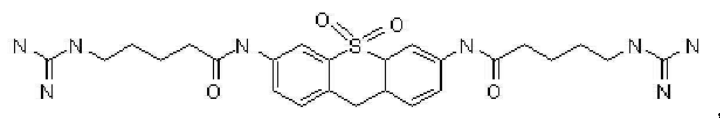
[0872] 화합물 156



[0873]

[0874] 1.77 그램 2-클로로-4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진을 무수 50 ml THF 내에서 교반한다. 2.02 그램 N-메틸모르폴린을 추가한다. 그 결과로 생긴 혼합물을 상온에서 30분 동안 교반한다. 그 다음에 비스-아닐린 및 살리실산을 추가한다. 상기 혼합물을 상온에서 24시간 동안 교반한다. 그 다음에 용매를 진공 상태에서 완전히 증발시킨다. 물을 추가하고 혼합물을 4시간 동안 교반한다. 고체 침전물을 모으고 진공 상태에서 건조한다. 그 다음에 DCM 및 헥산을 이용한 결정화로 정제한다. 상온에서 밤새도록 4N HCl 디옥산 용액을 사용하여 Boc-보호 화합물을 탈보호시킨다.

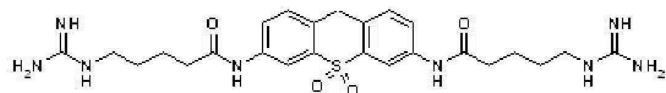
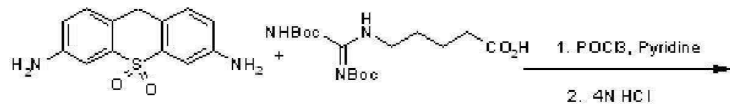
[0875] 화합물 154 및 155를 하기 두 가지 합성 방법뿐만 아니라, 상기 합성 방법을 기초로 정형적인 실험법 및 당업자의 지식을 사용하여 제조할 수 있다.



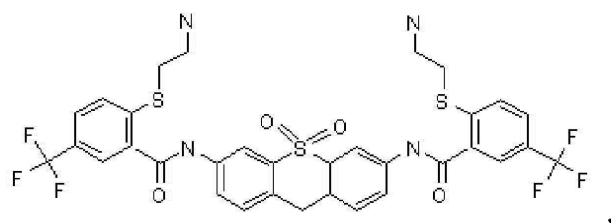
[0876]

[0877]

화합물 154



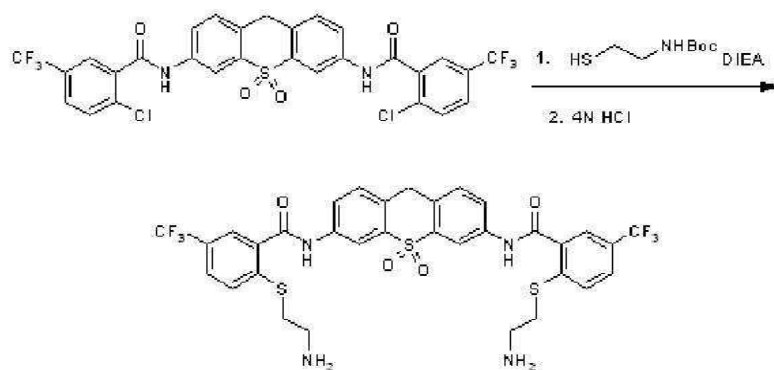
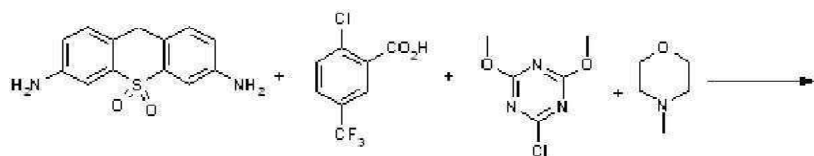
[0878]



[0879]

[0880]

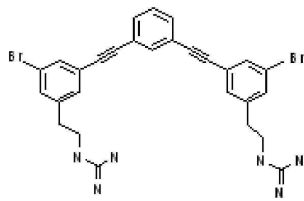
화합물 155



[0881]

[0882]

실시예 21: 화합물 115의 합성



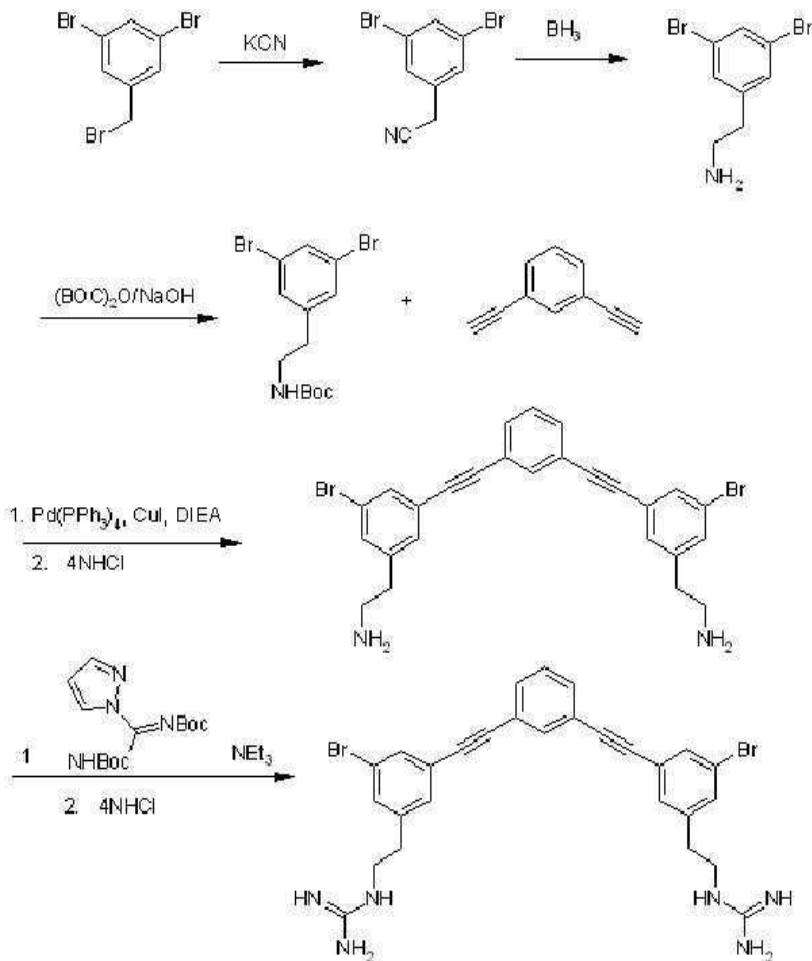
[0883]

[0884]

화합물 115

[0885]

화합물 115를 하기 합성 방법을 기초로 정형적인 실험법 및 당업자의 지식을 사용하여 제조할 수 있다.



[0886]

[0887]

펩티드의 현저한 치료적 한계를 고려하였을 때, 예를 들어 말라리아를 포함하는 많은 미생물에 대한 신규하고 강력한 치료력을 나타내는 이러한 AMAPs(SMAMPs)의 일련의 비펩티드 모조물이 개발되었다. 새로운 치료법 개발에 대한 새로운 접근법을 제안하는, 마우스 모델의 황색 포도상 구균(*Staphylococcal aureus*)에 대한 강한 체내 활성을 갖는, 다수의 작은 분자의, 서열-특이적 올리고머, 및 중합체 SMAMPs가 여기에 디자인되었다. 6가지의 이러한 SMAMPs가 50 nM 내지 3  $\mu$ M의 IC<sub>50</sub>s 범위를 갖는 배양액에서 열대열 말라리아(*P. falciparum*) 기생충을 죽이는데 실험되었고 증명되었다.

[0888]

본 접근법은 몇몇의 이점을 가진다. 항균성 펩티드는 이들의 작용 메커니즘이 세균 반응을 방해하여 독성 물질에 대한 저항을 유도하는 것을 나타내면서 진화 시간 동안 여전히 세균 감염에 대한 효과적인 무기로 여겨지고 있다. 상기 내용은 상기 펩티드의 준치사량 농도의 존재하에서의 다수의 일련의 세균 통과 이후에 상기 항말라리아 펩티드의 작용에 대한 감지할 수 있을 정도의 저항이 발생하지 않음을 나타내지 않는 직접적인 실험 데이터에 의해서 뒷받침된다. 따라서, 단백질보다는 기생충 막을 표적화하는 것이 기생충 질병 치료에 대한 고도로

혁신적이고 새로운 접근법을 나타내며 당해 분야의 대부분의 다른 것들로부터 본 발명을 구별한다.

- [0889] 전체 수명 주기에 걸친 기생충 성장에 대한 SMAMP 억제제의 효과를 더 완전하게 평가하기 위해서, 세포 독성/세포 증식 억제 성장 분석법이 수행된다. 기생충의 동기화된 집단은 고리, 영양체, 또는 분열체 단계 동안에 8시간에 걸쳐 활성 SMAMPs로 규칙적으로 처리될 수 있다. 상기 억제제는 그 다음에 기생충을 세척함으로써 제거될 수 있으며, 그 다음에 기생충은 이들의 주기를 마치도록 놓아둔다. 성공적인 기생충 성장을 추정하기 위해서, 기생충을 발현시키는 루시페라아제를 사용하는 정량적인 성장 분석법이 이용될 수 있다. 고정된 효과가 독성 효과로부터 구별될 수 있으며 이러한 화합물의 활동 시간이 결정될 수 있다.
- [0890] 억제로부터 기인하는 형태학적 표현형이 결정될 수 있다. 적혈구 생활 주기의 배양액 모델 내의 열대열 말라리아(*P. falciparum*) 기생충을 사용하여 모든 억제제를 평가할 수 있다. 김사 염색법(Giemsa staining) 및 표준 광 현미경 검사법을 사용하여 모든 기생충 처리에 대한 표현형을 분석할 수 있다. 기생충 사멸 시간을 결정한 후에, 저속도 촬영 DIC/형광 현미경 검사법이 SMAMPs의 첨가 이후에 원형질막이 손상되는 것을 결정하는데 사용될 수 있다. 세포질 GFP를 발현하는 열대열 말라리아 기생충은 SMAMPs의 첨가 이후에 세포질 성분 누출의 가시화를 가능케 하는데 사용될 수 있다.
- [0891] AMP 화합물의 항기생충 활성에 대한 저항을 발달시키는 기생충의 잠재력을 조사하기 위해서, 열대열 말라리아가 0.25 X EC<sub>50</sub>, 0.5 X EC<sub>50</sub> 및 상위권 3가지 AMP 화합물의 EC<sub>50</sub> 농도로 연속적으로 통과될 수 있다. 결과 EC<sub>50</sub> 값은 각 억제제에 대한 각 통로에서 결정될 수 있다. 대조군으로서, 비슷한 배양액이 또한, 저항이 보고된 바 있는 두 가지의 잘 확립된 항기생충제인, 항엽산제 WR99210 및/또는 피리메타민의 0.5 EC<sub>50</sub> 농도에 노출될 수 있다. 만약 SMAMPs에 저항이 있는 기생충이 생성된다면, 마이크로레이(REF)를 개발하는 것이 저항에 기여하는 임의의 유전자를 결정하는데 사용될 수 있다.
- [0892] SMAMPs는 작용 및 저항의 메커니즘을 검사하는데 사용될 수 있도록 디자인될 수 있으며, 체내에서 활성인 화합물이 얻어질 수 있다. 포유류 세포에 대한 독성 및 분자의 전체적인 소수성 사이의 매우 좋은 상관 관계는 관찰되었다. 분자의 전하가 일정하게 유지되는 한, 특정 세균에 대한 활성은 소수성뿐만 아니라 분자의 전체적인 양친매성과 서로 관련된다.
- [0893] **실시예 22: 항원충 활성 대 말라리아 기생충**
- [0894] 다양한 구조를 가진 7가지 화합물이 상기 말라리아 병원체 열대열 말라리아(*Plasmodium falciparum*)에 대하여 체내에서 검사되었다. *P. falciparum*는 원생동물 기생충이며 말라리아의 가장 일반적인 치명적인 형태에 대한 감염원이다. 이것은 모든 인간 말라리아 감염의 80% 및 사인의 90%를 차지한다. 1억 2천만 이상의 말라리아 임상 케이스 및 1백만 내지 1백 5십만의 사망이 매해 세계적으로 발생한다. 말라리아에 대한 백신은 없으며 현재의 치료법은 세계의 특정 지역에서 풍토병이 되고 있는 빠른 저항에 시달리고 있다. 몇몇의 항균성 펩티드는 항기생충 활성을 가지며 과도한 투과성, 용해 및 사멸을 일으키는 원형질 막과 상호작용함으로써 기생충을 죽이는 것 같다. 포유류 숙주 세포에 대한 기생충의 특이성은 인지질 함량의 차이 및 원생동물 세포막 내의 콜레스테롤의 결핍에 기인한다.
- [0895] 항기생충 활성은 인간 적혈구 분석법을 사용하여 체내에서 측정한다. 단일 *P. falciparum* 유기체는 전형적으로 적혈구를 감염시키며 감염 후 48시간 내에 24개의 자손을 생성한다. 상기 자손은 방출되며 인접한 적혈구를 순식간에 감염시킨다. 7가지 화합물(표 1)이 단일 농도에서 첫 번째로 검사되었으며 7가지 화합물 중 6가지가 10 μM 농도에서 *P. falciparum* 자손을 죽였다. 상기 활성 화합물 중 4가지가 IC<sub>50</sub> 및 IC<sub>100</sub> 값, 또는 50% 및 100% 각각의 사멸 결과를 나타내는 최소 농도를 결정하기 위해서 더 시험되었다. 숙주 적혈구 내부 및 외부에서의 생활 단계 동안의 기생충의 감수성을 평가하기 위해서 48시간 배양기간 동안의 관찰이 행해졌다. 두 가지 화합물, 화합물 116 및 화합물 107은 서브-μM의 살균 능력을 가지며 화합물 116은 0.05 μM의 IC<sub>50</sub>으로 강력하게 죽인다. 감염 주기 동안 행해진 관찰은 적혈구 내부의 기생충 유기체만이 활성 화합물의 존재하에서 가시적이며 세포 밖의 유기체는 식별할 수 없다는 것을 밝혀냈다. 게다가, 이러한 데이터는 상기 화합물이 방출 시간과 재감염 전 사이에 원생동물을 급속히 죽이는 것을 나타낸다. 단백질 또는 대사 경로보다는 기생충 막을 표적화하는 것의 한 목적은 기생충 질병의 치료를 위한 고도로 혁신적이고 새로운 전략을 나타내며 이 접근법을 당해 분야의 대부분의 다른 것들로부터 구별한다.

표 1

*P. falciparum*의 화합물에 대한 감수성

화합물	10 $\mu$ M에서의 살균 %	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	IC <sub>100</sub> ( $\mu$ M)
116	100	0.050	0.850
107	100	0.200	0.850
102	100	1.5	3.5
103	100	0.200	1.5
101	100	NT	NT
108	100	NT	NT
102	<10	NT	NT

실시예 23: 항말라리아 활성

몇몇의 화합물이 1.0 또는 1.5  $\mu$ M의 농도로 *P. falciparum*의 배양액 내에서 검사되었으며 강한 효능을 나타내었다. 시험된 화합물 중에서, 화합물 106 및 107은 최고의 결과를 나타내었다. 화합물 106은 인간 HepG2 세포 내의 약 40-50  $\mu$ M의 세포 독성과 함께 150 nM의 3D7 세포 내의 IC<sub>50</sub>을 가진다. 화합물 107은 인간 HepG2 세포 내의 약 50-100  $\mu$ M의 세포 독성과 함께 275 nM의 3D7 세포 내의 IC<sub>50</sub>을 가진다. 기생충 살균은 일반적으로 6 내지 9 시간 사이에서 일어난다(데이터 제시되지 않음). 그러나 어느 화합물도 헤모글로빈 방출을 위한 표준 흡광도 분석법을 사용한 감염되지 않은 적혈구의 처리에 의해서 결정되는 것과 같이 용혈성은 아니다(데이터 제시되지 않음). 게다가, 화합물 둘 모두는 식포를 위한 마커(plasmeprin II-YFP)를 표현하는 기생충에 의해서 분석되는 것과 같이 식포와 표준 형광 현미경 검사법에 의해서 측정되는 식포의 완전한 상태를 분열시킨다.

실시예 24: 항말라리아 활성

화합물 106 및 107이 또한 *P. falciparum* 3D7 및 DD2의 배양액에서 검사되었으며 클로로퀸과 비교되었다. 유동 세포 분석법이 LSRII 위의 SYOX Green을 사용하는 기생충혈의 정량화를 위해서 사용되었다. 그 결과는 표 2에 나타나있다.

표 2

화합물	IC <sub>50</sub> (3D7)	IC <sub>50</sub> (DD2)
클로로퀸	20 nM	80 nM
화합물 107	275 nM	200 nM
화합물 106	150 nM	100 nM

*P. falciparum*의 DD2 계통은 3D7 계통에 비해 4배의 클로로퀸에 대한 저항력이 있다. 화합물 106 및 107 모두는 계통 DD2에 효과적이다. 따라서, 이러한 화합물은 클로로퀸-민감성 및/또는 클로로퀸-저항성 계통에 효과적이다.

실시예 25: 항말라리아 활성

세포질 반딧불이 루시페라아제(Cornell Medical College의 Dr. Kirk Deitsch로부터 얻음)를 표현하는 기생충의 계통을 사용하는 고 처리량 정량 기생충 성장 분석법을 사용하여 다수의 화합물을 처음으로 검사하였다. 이러한 기생충은 반딧불이 루시페라아제 유전자가 함유된 벡터를 이용하여 말라리아 HRPPII 프로모터를 사용하여 세포로 감염된다. 기생충을 기르기 위해서, 96 웰 플레이트에서 30 ml 용기에 이르는 배양액 용기가 사용된다. 분석을 위한 *P. falciparum*의 3D7 계통 및 트랜스펙션이, 표준 클로로퀸 민감성 참조 계통이 되고 계통 서열 프로젝트에 사용되기 때문에, 주로 사용된다. 기생충은 인간 RBCs에서 5% O<sub>2</sub>/7% CO<sub>2</sub>/88% N<sub>2</sub>의 공기하에서 25 mM 헤페스



(Hepes), 30 mg/L 하이포크산틴(hypoxanthine), 0.225% (w/v) NaHCO<sub>3</sub> 및 0.5% (w/v) Albumax II로 채워진 RPMI 1640 배지에서 배양된다(Life Technologies, Grand Island, NY). 기생충 성장은 고리 단계 기생충의 선택을 위한 일련의 D-소르비톨 처리, 그 다음에 Super Macs II 자기 분리기를 사용하는 성숙한 분열체의 선택적인 정제의 조합에 의해서 정상적으로 동기화된다(Miltenyi Biotec).

[0905] 표준 발광 판독이 기생충의 성장을 측정하는데 사용된다. 기생충은 정상적인 조건하에서 성장하고, 발광 시약 (Bright Glo, Promega)의 존재하에서 용해되고, 그 다음에 측정된다. 성장을 위한 최초 시험을 위해서, 루시페라아제 표현 기생충이 일련의 소르비톨 처리법을 사용하여 동기화되며, 그 다음에, 기생충에 감염된 RBCs의 백분율인, 기생충혈이 감염되지 않은 RBCs를 사용하여 조절된다. 100  $\mu$ l의 전체 배지가 96 웰 포맷에 사용된다. 감염된 RBCs가 96 웰 플레이트 내에서 37 °C에서 배양되었으며 여기에 5% CO<sub>2</sub>, 5% O<sub>2</sub>, 90% N<sub>2</sub>가 공급되었다. 기생충을, 이들이 성공적으로 분열되고, 찢어지고 그리고 새로운 RBCs를 침범할 때까지, 대략 60시간 동안 성장하게 놔두었다. 10-15 시간 침범 이후에, 세포가 용해되고, 그리고 루시페라아제 수치가 Analyst HT 광도계 (Molecular Devices)를 사용하여 측정된다. 결과는 표 3에 나타나있다.

표 3

[0906]

화합물	IC <sub>50</sub> $\mu$ M
아르테수네이트	0.009
화합물 106	1.153
화합물 118	0.364
화합물 119	1.858
화합물 110	0.584
화합물 117	0.301
화합물 104	>10
화합물 111	0.587
화합물 113	0.241
화합물 112	>10
화합물 120	0.604
화합물 121	1.505
화합물 114	>10
화합물 102	5.376
화합물 103	0.783
화합물 107	0.314
화합물 116	0.318
화합물 101	0.308
화합물 122	0.260
화합물 123	1.366
화합물 124	1.582
화합물 129	0.832
화합물 128	1.725
화합물 127	1.765
화합물 126	1.420
화합물 125	0.286
화합물 130	2.559
화합물 131	0.235
화합물 132	0.236
화합물 133	2.028
화합물 134	2.438
화합물 135	0.108
화합물 136	0.958
화합물 137	0.604

화합물 138	0.213
화합물 139	1.169
화합물 140	1.674
화합물 142	0.063
화합물 154	0.200
화합물 149	0.357
화합물 141	1.344
화합물 143	0.258
화합물 144	3.399
화합물 145	0.369
화합물 146	0.127
화합물 155	0.535
화합물 152	0.783
화합물 153	0.925
화합물 150	6.608
화합물 151	2.784
화합물 147	0.221
화합물 148	0.704
화합물 156	0.107

[0907] 여기에 설명된 것에 더하여 본 발명의 다양한 변형은 상기 내용으로부터 당업자에게 자명할 것이다. 그런 변형은 또한 하기 특허청구범위의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다. 본 출원에서 인용된 (간행물 기사, 미국 및 비미국 특허, 특허 출원 공보, 국제 특허 출원 공보, 유전자 은행 접근 번호, 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는) 각 문헌은 참조문헌으로서 여기에 전체적으로 포함된다. 2009년 3월 23일에 제출된 미국 임시 출원 번호 제61/162,467호 및 2008년 7월 28일에 제출된 미국 임시 출원 번호 제61/083,972호는 각각 참조문헌으로서 여기에 전체적으로 포함된다.