



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0020774
(43) 공개일자 2019년03월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 69/65 (2006.01) A61K 31/235 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61K 47/44 (2017.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/10 (2006.01)
A61P 33/06 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07C 69/65 (2013.01)
A61K 31/235 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7001880
(22) 출원일자(국제) 2017년06월19일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2019년01월18일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/038173
(87) 국제공개번호 WO 2017/222996
국제공개일자 2017년12월28일
(30) 우선권주장
62/352,455 2016년06월20일 미국(US)

(71) 출원인
더 스크립스 리서치 인스티튜트
미국 캘리포니아주 92037 라 줄라 노스 토리 파
인 로드 10550
(72) 발명자
앤다헤이지 월 조셉
미국 22310 버지니아주 알렉산드리아 클라우즈
밀 드라이브 5684
채터지 아남 케이.
미국 92129 캘리포니아주샌디에고 토리 크레스트
코트 13268
(74) 대리인
(뒷면에 계속)
특허법인한성

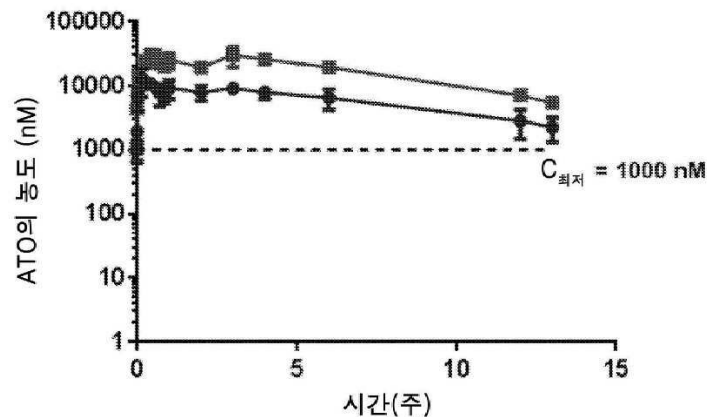
전체 청구항 수 : 총 34 항

(54) 발명의 명칭 항말라리아 조성물 및 이의 용도

(57) 요약

말라리아를 치료하거나 예방하기 위한 화합물, 조성물 및 이를 사용하는 방법이 본원에 제공된다.

대표도 - 도38



상부 곡선(정사각형): 화합물 33 (60 mg/kg)

하부 곡선(원형): 화합물 33 (20 mg/kg)

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 47/44 (2013.01)

A61K 9/0019 (2013.01)

A61K 9/10 (2013.01)

A61P 33/06 (2018.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

맥나마리 케이스 더블유.

미국 92069 캘리포니아주 샌 마르코스 체스트넛 에 비뉴 469

비즐리 페데리코 씨.

미국 92122 캘리포니아주 샌디에고 #69 칼라브리아 코트 7275

에리아센 앤더슨 마이칼

미국 92122 캘리포니아주 샌디에고 에이퍼티. 97 아베니다 나비다 7954

페트라 행크 마이클 제임스

미국 92130 캘리포니아주 샌디에고 세레나타 플레 이스 4695

롤랜드 제이슨 티.

미국 92127 캘리포니아주 샌디에고 비아 몬테크리스토 15698

웰스 터머시

스위스 샴베지 1292 슈팡 데 코닐론스 40아

자틀로치나야 올가 블라디미로브나

미국 06810 코네티컷 덴베리 에이퍼티. 14323, 쏘우 밀 로드 50

주 페이

미국 92122 캘리포니아주 샌디에이고 유닛 48 노벨 드라이브 4435

슐츠 피터 쥐.

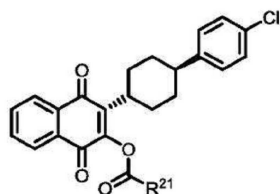
미국 92037 캘리포니아주 라 줄라 라 줄라 란초 로드 1650

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (IV)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체:



(식 중, R^{21} 은 선택적으로 치환된 C_3 - C_{30} 알케닐 또는 선택적으로 치환된 C_2 - C_{30} 알킬닐임).

청구항 2

제1항에 있어서, R^{21} 은 C_3 - C_{30} 알케닐인, 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, R^{21} 은 C_6 - C_{30} 알케닐인, 화합물.

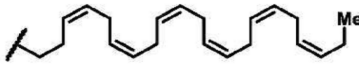
청구항 4

제1항에 있어서, R^{21} 은 C_6 - C_{25} 알케닐인, 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, R^{21} 은 C_{15} - C_{25} 알케닐인, 화합물.

청구항 6

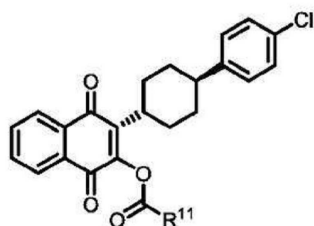
제1항에 있어서, R^{21} 은 인, 화합물.

청구항 7

(i) 오일; 및

(ii) 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 포함하는 약제학적 조성물:

[화학식 III]



(식 중,

R^{11} 은 친유성 모이어티임).

청구항 8

제7항에 있어서, R^{11} 은 선택적으로 치환된 C_1 - C_{30} 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_{30} 알케닐 또는 선택적으로 치환된 C_2 - C_{30} 알키닐인, 약제학적 조성물.

청구항 9

제7항 또는 제8항에 있어서, R^{11} 은 선택적으로 치환된 C_1 - C_{20} 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_{20} 알케닐 또는 선택적으로 치환된 C_2 - C_{20} 알키닐인, 약제학적 조성물.

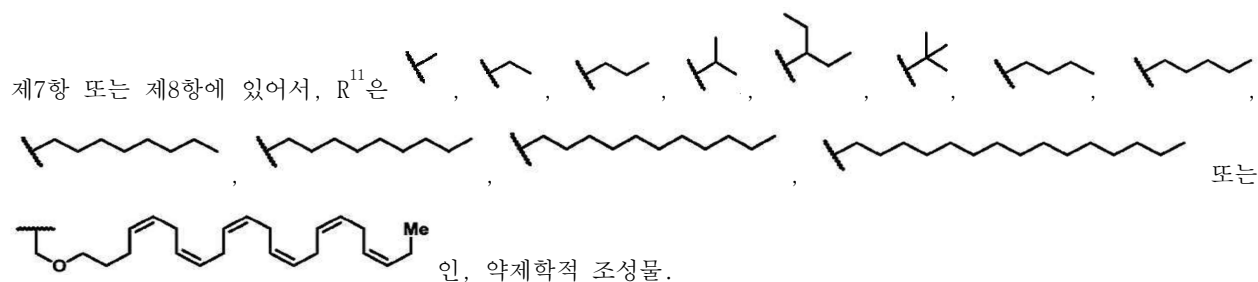
청구항 10

제7항 또는 제8항에 있어서, R^{11} 은 C_1 - C_6 알킬인, 약제학적 조성물.

청구항 11

제7항 또는 제8항에 있어서, R^{11} 은 C_7 - C_{30} 알킬인, 약제학적 조성물.

청구항 12

제7항 또는 제8항에 있어서, R^{11} 은  또는 인, 약제학적 조성물.

청구항 13

제7항 또는 제8항에 있어서, R^{11} 은 C_2 - C_{30} 알케닐인, 약제학적 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, R^{11} 은 C_3 - C_{30} 알케닐인, 약제학적 조성물.

청구항 15

제13항에 있어서, R^{11} 은 C_6 - C_{30} 알케닐인, 약제학적 조성물.

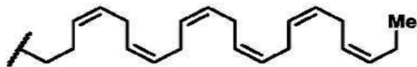
청구항 16

제13항에 있어서, R^{11} 은 C_6 - C_{25} 알케닐인, 약제학적 조성물.

청구항 17

제13항에 있어서, R^{11} 은 C_{15} - C_{25} 알케닐인, 약제학적 조성물.

청구항 18

제13항에 있어서, R¹¹은 인, 약제학적 조성물.

청구항 19

제7항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 오일은 식물성 오일인, 약제학적 조성물.

청구항 20

제7항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 오일은 옥수수유, 땅콩유, 참깨유, 올리브유, 팜유, 홍화유, 대두유, 면실유, 유채씨유, 해바라기유 및 이들의 혼합물로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 21

제7항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 오일은 참깨유인, 약제학적 조성물.

청구항 22

제7항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 농도는 약 50 mg/ml 초과인, 약제학적 조성물.

청구항 23

제7항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 농도는 약 100 mg/ml 초과인, 약제학적 조성물.

청구항 24

제7항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 농도는 약 200 mg/ml 초과인, 약제학적 조성물.

청구항 25

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제7항 내지 제24항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 말라리아의 치료 또는 예방을 위한 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 약제학적 조성물은 피하 또는 근육내 주사에 의해 투여되는, 방법.

청구항 27

제25항 또는 제26항에 있어서, 약제학적 조성물은 서방성 또는 제어 방출에 효과적인, 방법.

청구항 28

제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 제7항 내지 제24항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물 내에 포함된 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체는 약 5 내지 약 20 mg/일의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 29

제25항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 제7항 내지 제24항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물 내에 포함된 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체는 투여 후 최소 약 30일의 기간에 걸쳐 약제학적 조성물로부터 방출되는, 방법.

청구항 30

제25항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 제7항 내지 제24항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물 내에 포함된 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체는 약 13주에 걸쳐

적어도 약 1000 nM의 상기 대상체의 혈액 혈장에서 트랜스-2-[4-(4-클로로페닐)사이클로헥실]-3-하이드록시-1,4-나프탈렌디온의 평균 농도를 제공하는 속도로 약제학적 조성물로부터 방출되는, 방법.

청구항 31

제25항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 추가적인 항말라리아제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 추가적인 항말라리아제는 아르테미시닌, 아르테미시닌 유도체, 아토바쿠온, 프로구아닐, 퀴닌, 클로로퀸, 아모디아퀸, 피리메타민, 독시사이클린, 클린다마이신, 메플로퀸, 프리마퀸, 피로나리딘, 할로판트린 또는 ELQ-300으로부터 선택되는, 방법.

청구항 33

플라스모듐(Plasmodium) 종을 사멸시키거나 이의 성장을 저해하는 방법으로서, 상기 종을 유효량의 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 플라스모듐 종은 플라스모듐 팔시파룸(Plasmodium falciparum), 플라스모듐 비박스(Plasmodium vivax), 플라스모듐 오발레(Plasmodium ovale), 플라스모듐 말라리아에(Plasmodium malariae) 또는 플라스모듐 날레시(Plasmodium knowlesi)인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 상호 참조

[0002] 본 출원은 2016년 6월 20일에 출원된 미국 출원 제62/352,455호(모두 그 전문이 참고로 포함됨)의 이익을 주장한다.

배경 기술

[0003] 말라리아는 아프리카, 아시아 및 미국의 열대 및 아열대 지역에서 퍼진 감염성 질병이다. 2010년에, 세계 보건 기구(World Health Organization)는 말라리아의 21900만 초과와 보고된 사례가 있고, 질병으로부터 660,000건 내지 120만 건의 사망이 있다고 예상하였다(Nayyar, Lancet Infectious Diseases, 12:488-496, 2012).

[0004] 말라리아는 플라스모듐(Plasmodium) 유형에 속하는 기생충 원생동물(단세포 미생물의 그룹)에 의해 생긴 인간 및 다른 동물의 모기 매개 감염성 질병이다. 말라리아는 초기에 냉기, 열, 피로, 두통 및 구역을 포함하는 경증 내지는 중증의 증상으로 표출된다. 나중의 증상은 중증 빈혈, 및 뇌 손상 및 다른 합병증을 야기할 수 있는 혈액 응고, 및 사망을 포함한다. 플라스모듐의 5개의 종(피. 팔시파룸(P. falciparum), 피. 비박스(P. vivax), 피. 오발레(P. ovale), 피. 말라리아에(P. malariae) 및 피. 날레시(P. knowlesi))이 인간을 감염시킬 수 있지만, 대부분의 말라리아 사망은 피. 팔시파룸 및 피. 비박스에 의해 생긴다. 증상은 보통 물린 후 10일 내지 15일에 시작한다. 적절히 치료되지 않는 경우, 사람들은 수개월 후 질병의 재발을 가질 수 있다. 최근에 감염에 생존한 사람에서, 재감염은 보통 더 경증인 증상을 야기한다. 이 부분 내성은 사람이 말라리아에 대한 계속된 노출을 갖지 않는 경우 수개월 내지 수년에 걸쳐 사라진다. 플라스모듐 기생충의 5개의 종은 인간을 감염시킬 수 있고, 질병의 가장 심각한 형태는 플라스모듐 팔시파룸에 의해 야기된다. 플라스모듐 비박스, 플라스모듐 오발레 및 플라스모듐 말라리아에에 의해 생긴 말라리아는 일반적으로 치명적이지 않은 인간에서 더 경증인 질병을 야기한다. 플라스모듐 날레시인 제5 종은 마카크에서 말라리아를 야기하지만 인간을 또한 감염시킬 수 있는 인수공통전염병이다. 모기가 감염된 사람을 물 때, 말라리아 기생충을 함유하는 적은 양의 혈액이 취해진다. 이것은 모기 내에 발생하고, 약 1주 후, 모기가 이의 다음의 혈액 식사를 할 때, 기생충은 모기의 타액에 의해 물린 사람에게 주입된다. 간에서 보낸 2주 내지 수개월(때때로 수년)의 기간 후, 말라리아 기생충은 적혈구 내에 증식하기 시작하여, 열 및 두통을 포함하는 증상을 야기한다. 중증의 경우에, 질병은 악화하여 환각, 혼수 및 사망을 야기한다.

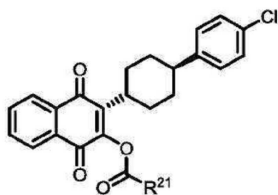
[0005] 말라리아를 치료하기 위해 매우 다양한 항말라리아 약물이 이용 가능하다. 지난 5년 동안, 풍토병 나라에서의 피. 팔시파룸 감염의 치료는 아르테미시닌 유도체를 함유하는 약물의 조합의 사용에 의해 탈바꿈되었다. 중증 말라리아는 정맥내 또는 근육내 퀴닌 또는, 점점 더 아르테미시닌 유도체 아르테수네이트에 의해 치료된다. 몇몇 약물은 말라리아 풍토병 나라로의 여행객에서 말라리아를 예방하도록(예방책) 또한 이용 가능하다. 몇몇 항 말라리아 약물, 가장 특히 클로로퀸에 내성이 발생되었다.

[0006] 말라리아 전파는 저렴한 모기장 및 방충제의 배포, 또는 모기 방제 조치, 예컨대 집 내에 살충제의 살포 및 모기가 이의 알을 까는 정수의 배수에 의해 모기 물림을 예방함으로써 감소될 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 화학식 (IV)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체가 본원에 기재된다:

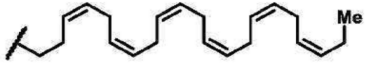


[0008]

[0009] (식 중, R^{21} 은 선택적으로 치환된 C_3 - C_{30} 알케닐 또는 선택적으로 치환된 C_2 - C_{30} 알킬닐임).

과제의 해결 수단

[0010] 화학식 (IV)의 화합물에서, R^{21} 은 C_3 - C_{30} 알케닐일 수 있다. 화학식 (IV)의 화합물에서, R^{21} 은 C_6 - C_{30} 알케닐일 수 있다. 화학식 (IV)의 화합물에서, R^{21} 은 C_6 - C_{25} 알케닐일 수 있다. 화학식 (IV)의 화합물에서, R^{21} 은 C_{15} - C_{25} 알케닐

일 수 있다. 화학식 (IV)의 화합물에서, R^{21} 은  일 수 있다.

[0011]

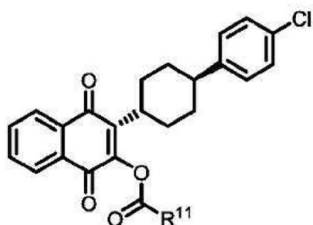
(i) 오일; 및

[0012]

(ii) 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 포함하는 약제학적 조성물이 또한 본원에 기재된다:

[0013]

[화학식 III]



[0014]

[0015]

(식 중,

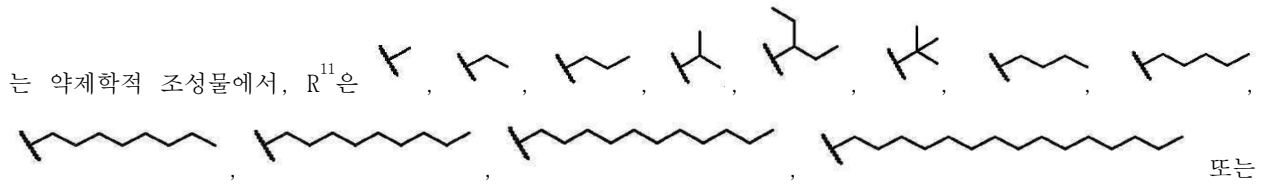
[0016]

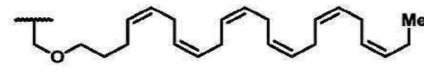
R^{11} 은 친유성 모이어티임).

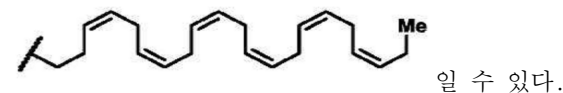
[0017]

화학식 (III)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에서, R^{11} 은 선택적으로 치환된 C_1 - C_{30} 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_{30} 알케닐 또는 선택적으로 치환된 C_2 - C_{30} 알킬닐일 수 있다. 화학식 (III)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에서, R^{11} 은 선택적으로 치환된 C_1 - C_{20} 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_{20} 알케닐 또는 선택적으로 치환된 C_2 - C_{20}

알킬닐일 수 있다. 화학식 (III)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에서, R^{11} 은 C_1 - C_6 알킬일 수 있다. 화학식 (III)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에서, R^{11} 은 C_7 - C_{30} 알킬일 수 있다. 화학식 (III)의 화합물을 포함하는



 일 수 있다. 화학식 (III)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에서, R^{11} 은 C_2 - C_{30} 알케닐일 수 있다. 화학식 (III)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에서, R^{11} 은 C_3 - C_{30} 알케닐일 수 있다. 화학식 (III)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에서, R^{11} 은 C_6 - C_{30} 알케닐일 수 있다. 화학식 (III)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에서, R^{11} 은 C_6 - C_{25} 알케닐일 수 있다. 화학식 (III)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에서, R^{11} 은 C_{15} - C_{25} 알케닐일 수 있다. 화학식 (III)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에서, R^{11} 은



[0018] 화학식 (III)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에서, 오일은 식물성 오일일 수 있다. 화학식 (III)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에서, 오일은 옥수수유, 땅콩유, 참깨유, 올리브유, 팜유, 홍화유, 대두유, 면실유, 유채씨유, 해바라기유 및 이들의 혼합물로부터 선택될 수 있다. 화학식 (III)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에서, 오일은 참깨유일 수 있다.

[0019] 화학식 (III)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에서, 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 농도는 약 50 mg/ml 초과일 수 있다. 화학식 (III)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에서, 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 농도는 약 100 mg/ml 초과일 수 있다. 화학식 (III)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에서, 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 농도는 약 200 mg/ml 초과일 수 있다.

[0020] 화학식 (IV)의 화합물 또는 화학식 (III)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 말라리아의 치료 또는 예방을 위한 방법이 본원에 기재된다. 말라리아의 치료 또는 예방을 위한 방법에서, 약제학적 조성물은 피하 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 말라리아의 치료 또는 예방을 위한 방법에서, 약제학적 조성물은 서방성 또는 제어 방출에 효과적일 수 있다. 말라리아의 치료 또는 예방을 위한 방법에서, 약제학적 조성물 내에 포함된 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체는 약 5 내지 약 20 mg/일의 용량으로 투여될 수 있다. 말라리아의 치료 또는 예방을 위한 방법에서, 약제학적 조성물 내에 포함된 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체는 투여 후 최소 약 30일의 기간에 걸쳐 약제학적 조성물로부터 방출될 수 있다. 말라리아의 치료 또는 예방을 위한 방법에서, 약제학적 조성물 내에 포함된 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체는 약 13주에 걸쳐 적어도 약 1000 nM의 상기 대상체의 혈액 혈장에서 트랜스-2-[4-(4-클로로페닐)사이클로헥실]-3-하이드록시-1,4-나프탈렌디온의 평균 농도를 제공하는 속도로 약제학적 조성물로부터 방출된다. 말라리아의 치료 또는 예방을 위한 방법에서, 상기 방법은 추가적인 항말라리아제를 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 말라리아의 치료 또는 예방을 위한 방법에서, 추가적인 항말라리아제는 아르테미시닌, 아르테미시닌 유도체, 아토바쿠온, 프로구아닐, 퀴닌, 클로로퀸, 아모디아퀸, 피리메타민, 독시사이클린, 클린다마이신, 메플로퀸, 프리마퀸, 피로나리딘, 할로판트린 또는 ELQ-300으로부터 선택된다.

[0021] 플라스모뎀 종을 유효량의 화학식 (IV)의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 플라스모뎀 종을 사멸시키거나 이의 성장을 저해하는 방법이 본원에 기재된다. 플라스모뎀 종의 사멸 또는 이의 성장의 저해의 방법에서, 플라스모뎀 종은 플라스모뎀 팔시파름, 플라스모뎀 비박스, 플라스모뎀 오발레, 플라스모뎀 말라리아에 또는 플라스

모듈 날레시이다.

도면의 간단한 설명

[0022]

도 1은 화합물 2에 의한 PO 또는 IM 투약 이후의 ELQ-300의 노출을 도시한다.

도 2a는 화합물 2(3, 10 및 30 mg/kg)의 IM 투여 이후의 14일에 포자소체 시험감염 이후의 보호 백분율을 도시한다.

도 2b는 화합물 2(3, 10 및 30 mg/kg)의 IM 투여 이후의 마우스에서의 ELQ-300의 노출을 도시한다.

도 3a는 화합물 2(참깨유 중의 3.72 mg/kg)의 IM 투여 이후의 랫트에서의 ELQ-300의 노출을 도시한다.

도 3b는 화합물 2(20 mg/ml, 3% TPGS, 1% HPMC E5 현탁액)의 IM 투여 이후의 개에서의 ELQ-300 및 화합물 2의 혈장 노출을 도시한다.

도 4a는 화합물 2, 4, 8, 9 및 10(참깨유 중의 3 mg/kg, 1.5 mg/ml)의 IM 투여 이후의 마우스에서의 ELQ-300의 노출을 도시한다.

도 4b는 화합물 12, 13, 14, 16, 17 및 18(참깨유 중의 3 mg/kg, 1.5 mg/ml)의 IM 투여 이후의 마우스에서의 ELQ-300의 노출을 도시한다.

도 5는 결정질 ELQ-300-IA 형태의 특징적인 X선 회절 패턴을 도시한다.

도 6은 결정질 ELQ-300-IB 형태의 특징적인 X선 회절 패턴을 도시한다.

도 7은 결정질 ELQ-300-II 형태(제1 제조)의 특징적인 X선 회절 패턴을 도시한다.

도 8은 결정질 ELQ-300-II 형태(제1 제조)의 DSC를 도시한다.

도 9는 스케일업된 결정질 ELQ-300-II 형태(제1 스케일업 배치)의 특징적인 X선 회절 패턴을 도시한다.

도 10은 결정질 ELQ-300-II 형태의 제2 스케일업 배치(제2 스케일업 배치)의 특징적인 X선 회절 패턴을 도시한다.

도 11은 결정질 ELQ-300-II 형태(제2 스케일업 배치)의 DSC를 도시한다.

도 12는 결정질 ELQ-300-III 형태의 특징적인 X선 회절 패턴을 도시한다.

도 13a는 결정질 ELQ-300-III 형태의 DSC를 도시한다.

도 13b는 결정질 ELQ-300-III 형태의 TGA를 도시한다.

도 14는 결정질 ELQ-300-IV 형태의 특징적인 X선 회절 패턴을 도시한다.

도 15a는 결정질 ELQ-300-IV 형태의 DSC를 도시한다.

도 15b는 결정질 ELQ-300-IV 형태의 TGA를 도시한다.

도 16은 결정질 ELQ-300-V 형태의 특징적인 X선 회절 패턴을 도시한다.

도 17a는 결정질 ELQ-300-V 형태의 DSC를 도시한다.

도 17b는 결정질 ELQ-300-V 형태의 TGA를 도시한다.

도 18은 2개의 ELQ-300-II 형태 현탁액에 대한 참깨유 중의 화합물 2 및 13의 IM 투여 이후의 ELQ-300의 노출에서의 비교를 도시한다.

도 19a는 3개의 ELQ-300-II 형태 현탁액(100 mg/ml의 Synperonic)의 IM 주사 이후의 ELQ-300의 노출을 도시한다.

도 19b는 3개의 ELQ-300-II 형태 현탁액(100 mg/ml의 3% TPGS)의 IM 주사 이후의 ELQ-300의 노출을 도시한다.

도 20은 2개의 ELQ-300-II 형태 현탁액(4 mg/kg)에 대한 참깨유 중의 화합물 2(4 mg/kg)의 IM 투여 이후의 ELQ-300의 노출에서의 비교를 도시한다.

도 21은 화합물 27, 화합물 28 및 아토바쿠온에 의한 PO 또는 IM 투약 이후의 아토바쿠온의 노출을 도시한다.

- 도 22a는 화합물 27(16.6, 50 및 150 mg/kg)의 IM 투여 이후의 15일에 포자소체 시험감염 이후의 보호 백분율을 도시한다.
- 도 22b는 화합물 27(16.6, 50 및 150 mg/kg)의 IM 투여 이후의 마우스에서의 아토바쿠온의 노출을 도시한다.
- 도 23은 결정질 아토바쿠온-I 형태의 특징적인 X선 회절 패턴을 도시한다.
- 도 24a는 결정질 아토바쿠온-I 형태의 DSC를 도시한다.
- 도 24b는 결정질 아토바쿠온-I 형태의 TGA를 도시한다.
- 도 25는 결정질 아토바쿠온-II 형태의 특징적인 X선 회절 패턴을 도시한다.
- 도 26a는 결정질 아토바쿠온-II 형태의 DSC를 도시한다.
- 도 26b는 결정질 아토바쿠온-II 형태의 TGA를 도시한다.
- 도 27은 2개의 아토바쿠온-II 형태 현탁액(200 mg/ml의 Synperonic)의 IM 주사 이후의 아토바쿠온의 노출을 도시한다.
- 도 28은 결정질 피로나리딘-I 형태의 특징적인 X선 회절 패턴을 도시한다.
- 도 29a는 결정질 피로나리딘-I 형태의 DSC를 도시한다.
- 도 29b는 결정질 피로나리딘-I 형태의 TGA를 도시한다.
- 도 30은 결정질 피로나리딘-II 형태의 특징적인 X선 회절 패턴을 도시한다.
- 도 31a는 결정질 피로나리딘-II 형태의 DSC를 도시한다.
- 도 31b는 결정질 피로나리딘-II 형태의 TGA를 도시한다.
- 도 32는 결정질 피로나리딘-III 형태의 특징적인 X선 회절 패턴을 도시한다.
- 도 33a는 결정질 피로나리딘-III 형태의 DSC를 도시한다.
- 도 33b는 결정질 피로나리딘-III 형태의 TGA를 도시한다.
- 도 34는 결정질 피로나리딘-IV 형태의 특징적인 X선 회절 패턴을 도시한다.
- 도 35a는 결정질 피로나리딘-IV 형태의 DSC를 도시한다.
- 도 35b는 결정질 피로나리딘-IV 형태의 TGA를 도시한다.
- 도 36은 결정질 피로나리딘-V 형태의 특징적인 X선 회절 패턴을 도시한다.
- 도 37은 결정질 피로나리딘-V 형태의 DSC를 도시한다.
- 도 38은 참깨유 중의 화합물 33의 IM 투여 이후의 아토바쿠온의 랫트 노출을 도시한다.
- 도 39는 화합물 35의 IM 투여 이후의 ELQ-300의 랫트 노출을 도시한다.
- 도 40은 화합물 2(8 및 24 mg/kg)의 IM 투여 이후의 ELQ-300의 노출을 도시한다.
- 도 41은 결정질 화합물 2의 특징적인 X선 회절 패턴을 도시한다.
- 도 42a는 결정질 화합물 2의 DSC를 도시한다.
- 도 42b는 결정질 화합물 2의 TGA를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023]

계절성 말라리아 화학예방요법(Seasonal Malaria Chemoprevention: SMC)은 3 내지 59개월의 어린이에서의 말라리아 사망률 및 이환율을 75% 이하로 감소시키기 위한 효과적인 전략이다. 가장 높은 말라리아 전파의 계절(3 내지 4개월)에 걸쳐 주어진 되풀이되는 매달의 용량으로 제공되면서, 전 계절에 걸쳐 연속 커버리지를 보장하고, 환자 순응도를 단순화하여 95% 이상의 목표 효율 목적으로 화학예방을 최대화하기 위해 단일 경구 또는 주사용 용량이 바람직할 것이다. 많은 치료가 개발 중이지만, 지속된 기간 동안 높은 수준의 보호를 제공하

는 널리 이용 가능한 단일 용량 치료를 생성하는 것의 도전이 여전히 충족되어야 한다.

[0024] 허가된 항말라리아 화합물인 아토바쿠온의 유도체를 포함하거나 ELQ-300의 유도체를 포함하는 새로운 제형이 본원에 개시된다. 이들 유도체를 포함하는 새로운 지속 방출 제형, 예컨대 테포 제형이 조사되고 있다. ELQ-300, 아토바쿠온 또는 피로나리딘의 새로운 결정질 형태의 나노입자 또는 마이크로입자를 포함하는 새로운 현탁액 제형이 본원에 개시된다. 아토바쿠온의 결정질 유도체의 나노입자 또는 마이크로입자를 포함하거나 ELQ-300의 결정질 유도체를 포함하는 새로운 현탁액 제형이 본원에 또한 개시된다. 이들 새로운 제형 중 하나를 이를 요하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 말라리아를 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 개시된다.

[0025] 정의

[0026] 본 명세서 및 첨부된 청구항에 사용된 바대로, 반대로 언급되지 않는 한, 하기 용어는 하기 표시된 의미를 갖는다.

[0027] "옥소"는 =O 치환기를 의미한다.

[0028] "티옥소"는 =S 치환기를 의미한다.

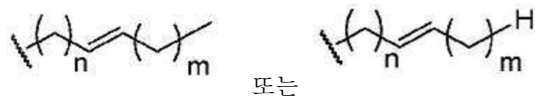
[0029] "알킬"은 완전 포화되고, 1개 내지 30개의 탄소 원자를 갖고, 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착된 선형 또는 분지형 탄화수소 사슬 라디칼을 의미한다. 1개 내지 30개의 임의의 수의 탄소 원자를 포함하는 알킬이 포함된다. 30개 이하의 탄소 원자를 포함하는 알킬은 C₁-C₃₀ 알킬이라 칭해지고, 마찬가지로, 예를 들어 12개 이하의 탄소 원자를 포함하는 알킬은 C₁-C₁₂ 알킬이다. 다른 수의 탄소 원자를 포함하는 알킬(및 본원에 정의된 다른 모이어티)은 유사하게 표시된다. 알킬 기는 C₁-C₃₀ 알킬, C₁-C₂₀ 알킬, C₁-C₁₅ 알킬, C₁-C₁₀ 알킬, C₁-C₈ 알킬, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₂ 알킬, C₂-C₈ 알킬, C₃-C₈ 알킬, C₄-C₈ 알킬, C₅-C₁₂ 알킬 및 C₇-C₂₀ 알킬을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 대표적인 알킬 기는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 부틸, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데카닐, 운데카닐, 도데칸, 트리데칸, 테트라데칸, 펜타데칸, 헥사데칸, 헵타데칸, 옥타데칸, 노나데칸, 이코산 등을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 대표적인 알킬 기는 메틸, 에틸, n-프로필, 1-메틸에틸(이소프로필), n-부틸, i-부틸, s-부틸, n-펜틸, 1,1-디메틸에틸(t-부틸) 등을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 대표적인 선형 알킬 기는 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸 등을 포함하지만, 이들로



로 제한되지는 않는다. 알킬은 또는 (여기서, p 및 q는 각각 독립적으로 0 내지 18임)일 수 있다. 본 명세서에 구체적으로 달리 기재되지 않는 한, 알킬 기는 하기 치환기 중 하나 이상에 의해 선택적으로 치환된다: 할로, 시아노, 니트로, 옥소, 티옥소, 이미노, 옥시모, 트리메틸실라닐, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^f, -OC(O)-NR^aR^f, -N(R^a)C(O)R^f, -N(R^a)S(O)_tR^f(여기서, t는 1 또는 2임), -S(O)_tOR^a(여기서, t는 1 또는 2임), -S(O)_tR^f(여기서, t는 1 또는 2임) 및 -S(O)_tN(R^a)₂(여기서, t는 1 또는 2임)(여기서, R^a는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, R^f는 각각 독립적으로 알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬임). 알킬은 옥소, 할로젠, -OR^a, -CN 및 -N(R^a)₂ 중 하나 이상에 의해 선택적으로 치환될 수 있다. 알킬은 옥소, 할로젠, -OH, -CN 및 -NH₂ 중 하나 이상에 의해 선택적으로 치환될 수 있다.

[0030] "알케닐"은 오로지 탄소 및 수소 원자로 이루어지고, 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하고, 2개 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 사슬 라디칼 기를 의미한다. 30개 이하의 탄소 원자를 포함하는 알케닐은 C₂-C₃₀ 알케닐이라 칭해지고, 마찬가지로, 예를 들어 12개 이하의 탄소 원자를 포함하는 알케닐은 C₂-C₁₂ 알케닐이다. 다른 수의 탄소 원자를 포함하는 알케닐(및 본원에 정의된 다른 모이어티)은 유사하게 표시된다. 알케닐 기는 C₂-C₃₀ 알케닐, C₂-C₂₀ 알케닐, C₂-C₁₅ 알케닐, C₂-C₁₀ 알케닐, C₂-C₈ 알케닐, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₄ 알케닐, C₂-C₃ 알케닐, C₂-C₈ 알케닐, C₃-C₈ 알케닐, C₄-C₈ 알케닐, C₅-C₁₂ 알케닐 및 C₇-C₂₀ 알케닐을 포함하

지만, 이들로 제한되지는 않는다. 알케닐, 예를 들어 에테닐(즉, 비닐), 프로프-1-엔일(즉, 알릴), 부트-1-엔일, 펜트-1-엔일, 펜타-1,4-디엔일 등은 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착된다. 알케닐은



또는 (여기서, n 및 m은 각각 독립적으로 0 내지 18임)일 수 있다.

본 명세서에 구체적으로 달리 기재되지 않는 한, 알케닐 기는 하기 치환기 중 하나 이상에 의해 선택적으로 치환된다: 할로, 시아노, 니트로, 옥소, 티옥소, 이미노, 옥시모, 트리메틸실라닐, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^f$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^f$, $-OC(O)-NR^aR^f$, $-N(R^a)C(O)R^f$, $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (여기서, t는 1 또는 2임), $-S(O)_tOR^f$ (여기서, t는 1 또는 2임), $-S(O)_tR^f$ (여기서, t는 1 또는 2임) 및 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서, t는 1 또는 2임)(여기서, R^a 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, R^f 는 각각 독립적으로 알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬임). 알케닐은 옥소, 할로젠, $-OR^a$, $-CN$ 및 $-N(R^a)_2$ 중 하나 이상에 의해 선택적으로 치환될 수 있다. 알케닐은 옥소, 할로젠, $-OH$, $-CN$ 및 $-NH_2$ 중 하나 이상에 의해 선택적으로 치환될 수 있다.

[0031]

"알킬닐"은 오로지 탄소 및 수소 원자로 이루어지고, 적어도 1개의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하고, 2개 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 사슬 라디칼 기를 의미한다. 30개 이하의 탄소 원자를 포함하는 알킬닐은 C_2-C_{30} 알킬닐이라 칭해지고, 마찬가지로, 예를 들어 12개 이하의 탄소 원자를 포함하는 알킬닐은 C_2-C_{12} 알킬닐이다. 다른 수의 탄소 원자를 포함하는 알킬닐(및 본원에 정의된 다른 모이어티)은 유사하게 표시된다. 알킬닐 기는 C_2-C_{30} 알킬닐, C_2-C_{20} 알킬닐, C_2-C_{15} 알킬닐, C_2-C_{10} 알킬닐, C_2-C_8 알킬닐, C_2-C_6 알킬닐, C_2-C_4 알킬닐, C_2-C_3 알킬닐, C_2-C_8 알킬닐, C_3-C_8 알킬닐, C_4-C_8 알킬닐, C_5-C_{12} 알킬닐 및 C_7-C_{20} 알킬닐을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 알킬닐, 예를 들어 에틸닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐 등은 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착된다. 본 명세서에 구체적으로 달리 기재되지 않는 한, 알킬닐 기는 하기 치환기 중 하나 이상에 선택적으로 치환된다: 할로, 시아노, 니트로, 옥소, 티옥소, 이미노, 옥시모, 트리메틸실라닐, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^f$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^f$, $-OC(O)-NR^aR^f$, $-N(R^a)C(O)R^f$, $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (여기서, t는 1 또는 2임), $-S(O)_tOR^f$ (여기서, t는 1 또는 2임), $-S(O)_tR^f$ (여기서, t는 1 또는 2임) 및 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서, t는 1 또는 2임)(여기서, R^a 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, R^f 는 각각 독립적으로 알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬임). 알킬닐은 옥소, 할로젠, $-OR^a$, $-CN$ 및 $-N(R^a)_2$ 중 하나 이상에 의해 선택적으로 치환될 수 있다. 알킬닐은 옥소, 할로젠, $-OH$, $-CN$ 및 $-NH_2$ 중 하나 이상에 의해 선택적으로 치환될 수 있다.

[0032]

"알킬렌" 또는 "알킬렌 사슬"은 분자의 나머지를 라디칼 기에 연결하고, 오로지 탄소 및 수소로 이루어지고, 불포화를 함유하지 않고, 1개 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 2가 탄화수소 사슬, 예를 들어 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌 등을 의미한다. 알킬렌 사슬은 단일 결합을 통해 분자의 나머지에 부착되고, 단일 결합을 통해 라디칼 기에 부착된다. 분자의 나머지 및 라디칼 기에 대한 알킬렌 사슬의 부착의 점은 알킬렌 사슬에서의 1개의 탄소 또는 사슬 내의 임의의 2개의 탄소를 통해서이다. 알킬렌은 1개 내지 8개의 탄소 원자(예를 들어, C_1-C_8 알킬렌)를 포함할 수 있다. 알킬렌은 1개 내지 5개의 탄소 원자(예를 들어, C_1-C_5 알킬렌)를 포함할 수 있다. 알킬렌은 1개 내지 4개의 탄소 원자(예를 들어, C_1-C_4 알킬렌)를 포함할 수 있다. 알킬렌은 1개 내지 3개의 탄소 원자(예를 들어, C_1-C_3 알킬렌)를 포함할 수 있다. 알킬렌은 1개 내지 2개의 탄소 원자(예를 들어, C_1-C_2 알킬렌)를 포함할 수 있다. 알킬렌은 1개의 탄소 원자(예를 들어, C_1 알킬렌)를 포함할 수 있다.

알킬렌은 5개 내지 8개의 탄소 원자(예를 들어, C₅-C₈ 알킬렌)를 포함할 수 있다. 알킬렌은 2개 내지 5개의 탄소 원자(예를 들어, C₂-C₅ 알킬렌) 포함할 수 있다. 알킬렌은 3개 내지 5개의 탄소 원자(예를 들어, C₃-C₅ 알킬렌)를 포함할 수 있다. 본 명세서에 구체적으로 달리 기재되지 않는 한, 알킬렌 사슬은 하기 치환기 중 하나 이상에 의해 선택적으로 치환된다: 할로, 시아노, 니트로, 옥소, 티옥소, 이미노, 옥시모, 트리메틸실라닐, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^f, -OC(O)-NR^aR^f, -N(R^a)C(O)R^f, -N(R^a)S(O)_tR^f(여기서, t는 1 또는 2임), -S(O)_tOR^a(여기서, t는 1 또는 2임), -S(O)_tR^f(여기서, t는 1 또는 2임) 및 -S(O)_tN(R^a)₂(여기서, t는 1 또는 2임)(여기서, R^a는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, R^f는 각각 독립적으로 알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬임). 알킬렌은 옥소, 할로젠, -OR^a, -CN 및 -N(R^a)₂ 중 하나 이상에 의해 선택적으로 치환될 수 있다. 알킬렌은 옥소, 할로젠, -OH, -CN 및 -NH₂ 중 하나 이상에 의해 선택적으로 치환될 수 있다.

[0033]

"아미노알킬"은 화학식 -R^c-N(R^a)₂ 또는 -R^c-N(R^a)-R^c의 라디칼(여기서, R^c는 각각 독립적으로 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬, 예를 들어 메틸렌, 에틸렌 등이고; R^a는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬임)을 의미한다.

[0034]

"알콕시"는 화학식 -OR^a의 라디칼(여기서, R^a는 정의된 바와 같은 알킬 라디칼임)을 의미한다. 본 명세서에 구체적으로 달리 기재되지 않는 한, 알콕시 기는 알킬에 대해 상기 기재된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

[0035]

"아릴"은 수소, 6개 내지 30개의 탄소 원자 및 적어도 1개의 방향족 고리를 포함하는 탄화수소 고리 시스템으로부터 유래된 라디칼을 의미한다. 아릴 라디칼은, 융합된(사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리와 융합될 때, 아릴은 방향족 고리 원자를 통해 결합됨) 또는 브릿징된 고리 시스템을 포함할 수 있는, 단환식, 이환식, 삼환식 또는 사환식 고리 시스템일 수 있다. 아릴 라디칼은 아세안트릴렌, 아세나프틸렌, 아세페나트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센, 플루오르안테, 플루오렌, as-인다센, s-인다센, 인단, 인덴, 나프탈렌, 페날렌, 페난트렌, 플레이아덴, 피렌 및 트리페닐렌의 탄화수소 고리 시스템으로부터 유래된 아릴 라디칼을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 본 명세서에 구체적으로 달리 기재되지 않는 한, 아릴 기는 하기 치환기 중 하나 이상에 의해 선택적으로 치환된다: 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 플루오로알킬, 시아노, 니트로, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 아르알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, -R^b-OR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-OR^a, -R^b-OC(O)-N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)₂, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-C(O)N(R^a)₂, -R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)C(O)OR^a, -R^b-N(R^a)C(O)R^a, -R^b-N(R^a)S(O)_tR^a(여기서, t는 1 또는 2임), -R^b-S(O)_tOR^a(여기서, t는 1 또는 2임), -R^b-S(O)_tR^a(여기서, t는 1 또는 2임) 및 -R^b-S(O)_tN(R^a)₂(여기서, t는 1 또는 2임)(여기서, R^a는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴(하나 이상의 할로 기에 의해 선택적으로 치환됨), 아르알킬, 헤테로사이클로알킬(하나 이상의 알킬 기에 의해 선택적으로 치환됨), 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이거나, 동일한 질소 원자에 부착된 2개의 R^a는 조합되어 헤테로사이클로알킬을 형성하고, R^b는 각각 독립적으로 직접 결합 또는 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌 또는 알케닐렌 사슬이고, R^c는 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌 또는 알케닐렌 사슬이고, 상기 치환기의 각각은 달리 표시되지 않는 한, 비치환됨). 아릴은 할로젠, 알킬, -OR^a, -CN 및 -N(R^a)₂ 중 하나 이상에 의해 선택적으로 치환될 수 있다. 아릴은 할로젠, 메틸, -OH, -CN 및 -NH₂ 중 하나 이상에 의해 선택적으로 치환될 수 있다.

[0036]

"아릴옥시"는 화학식 -O-아릴의 산소 원자를 통해 결합된 라디칼(여기서, 아릴은 상기 정의된 바와 같음)을 의

미한다.

[0037] "아르알킬"은 화학식 $-R^c$ -아릴의 라디칼(여기서, R^c 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬임), 예를 들어 메틸렌, 에틸렌 등을 의미한다. 아르알킬 라디칼의 알킬렌 사슬 부분은 알킬렌 사슬에 대해 상기 기재된 바대로 선택적으로 치환된다. 아르알킬 라디칼의 아릴 부분은 아릴 기에 대해 상기 기재된 바대로 선택적으로 치환된다.

[0038] "사이클로알킬" 또는 "카보사이클"은, 2개 내지 20개의 탄소 원자를 포함하는 포화 또는 불포화인, 융합된(아릴 또는 헤테로아릴 고리와 융합될 때, 사이클로알킬은 비방향족 고리 원자를 통해 결합됨) 또는 브릿징된 고리 시스템을 포함할 수 있는, 안정한, 비방향족, 단환식 또는 다환식 탄소환식 고리를 의미한다. 사이클로알킬은 C_3 - C_{20} 사이클로알킬, C_3 - C_{15} 사이클로알킬, C_3 - C_{10} 사이클로알킬, C_3 - C_8 사이클로알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, C_3 - C_5 사이클로알킬 및 C_3 - C_4 사이클로알킬, C_2 - C_8 사이클로알킬, C_3 - C_8 사이클로알킬, C_4 - C_8 사이클로알킬, C_5 - C_{12} 사이클로알킬 및 C_7 - C_{20} 사이클로알킬을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 단환식 사이클로알킬 또는 카보사이클은 예를 들어 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸을 포함한다. 다환식 사이클로알킬 또는 카보사이클은 예를 들어 아다만틸, 노르보닐, 데칼리닐, 바이사이클로[3.3.0]옥탄, 바이사이클로[4.3.0]노난, 시스-데칼린, 트랜스-데칼린, 바이사이클로[2.1.1]헥산, 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 바이사이클로[2.2.2]옥탄, 바이사이클로[3.2.2]노난 및 바이사이클로[3.3.2]데칸 및 7,7-디메틸-바이사이클로[2.2.1]헵탄일을 포함한다. 본 명세서에 구체적으로 달리 기재되지 않는 한, 사이클로알킬은 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 플루오로알킬, 옥소, 티옥소, 시아노, 니트로, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아르알킬, 선택적으로 치환된 아르알케닐, 선택적으로 치환된 아르알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알킬알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_tR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2임) 및 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서, t 는 1 또는 2임)(여기서, R^a 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, R^b 는 각각 독립적으로 직접 결합 또는 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌 또는 알케닐렌 사슬이고, R^c 는 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌 또는 알케닐렌 사슬이고, 상기 치환기는 각각, 달리 표시되지 않는 한, 비치환됨)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환된다. 사이클로알킬은 옥소, 할로젠, 알킬, $-OR^a$, $-CN$ 및 $-N(R^a)_2$ 중 하나 이상에 의해 선택적으로 치환될 수 있다. 사이클로알킬은 옥소, 할로젠, 메틸, $-OH$, $-CN$ 및 $-NH_2$ 중 하나 이상에 의해 선택적으로 치환될 수 있다.

[0039] "사이클로알킬알킬"은 화학식 $-R^c$ -사이클로알킬의 라디칼(여기서, R^c 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬임)을 의미한다. 알킬렌 사슬 및 사이클로알킬 라디칼은 상기 정의된 바대로 선택적으로 치환된다.

[0040] "융합된"은 기존의 고리 구조에 융합된 본원에 기재된 임의의 고리 구조를 의미한다. 융합된 고리가 헤테로사이클로알킬 고리 또는 헤테로아릴 고리일 때, 융합된 헤테로사이클로알킬 고리 또는 융합된 헤테로아릴 고리의 일부가 되는 기존의 고리 구조에서의 임의의 탄소 원자는 질소 원자에 의해 대체될 수 있다.

[0041] "헤테로알킬"은 불포화를 함유하지 않고, 1개 내지 15개의 탄소 원자(예를 들어, C_1 - C_{15} 알킬)를 갖고, 탄소 및 수소 원자, 및 O, N 및 S(여기서, 질소 또는 황 원자는 선택적으로 산화될 수 있고, 질소 원자는 4급화될 수 있음)로부터 선택된 1개 또는 2개의 이종원자로 이루어진, 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 사슬 알킬 라디칼을 의미한다. 이종원자(들)는 헤테로알킬 기의 나머지와 이것이 부착된 단편 사이를 포함하는 헤테로알킬 기의 임의의 위치에서 위치할 수 있다. 헤테로알킬은 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착된다. 본 명세서에 구체적으로 달리 기재되지 않는 한, 헤테로알킬 기는 하기 치환기 중 하나 이상에 의해 선택적으로 치환된다: 할로, 시아노, 니트로, 옥소, 티옥소, 이미노, 옥시모, 트리메틸실라닐, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$,

$-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^f$, $-OC(O)-NR^f$, $-N(R^a)C(O)R^f$, $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (여기서, t 는 1 또는 2임), $-S(O)_tOR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2임), $-S(O)_tR^f$ (여기서, t 는 1 또는 2임) 및 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서, t 는 1 또는 2임) (여기서, R^a 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, R^f 는 각각 독립적으로 알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬임).

[0042] "할로" 또는 "할로젠"은 브로모, 클로로, 플루오로 또는 요오도를 의미할 수 있다. 할로젠은 클로로 또는 플루오로를 의미할 수 있다. 할로젠은 플루오로를 의미할 수 있다.

[0043] "할로알킬"은 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 할로 라디칼에 의해 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼, 예를 들어 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 트리클로로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1,2-디플루오로에틸, 3-브로모-2-플루오로프로필, 1,2-디브로모에틸 등을 의미한다. 본 명세서에 구체적으로 달리 기재되지 않는 한, 할로알킬 기는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0044] "할로알콕시"는 유사하게 화학식 $-ORa$ 의 라디칼(여기서, Ra 는 정의된 바와 같은 할로알킬 라디칼임)을 의미한다. 본 명세서에 구체적으로 달리 기재되지 않는 한, 할로알콕시 기는 상기 기재된 바대로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0045] "헤테로사이클로알킬" 또는 "헤테로사이클"은 2개 내지 23개의 탄소 원자 및 질소, 산소, 인 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 내지 8개의 이종원자를 포함하는 안정한 3원 내지 24원 비방향족 고리 라디칼을 의미한다. 헤테로사이클로알킬은 C_2-C_{20} 헤테로사이클로알킬, C_2-C_{15} 헤테로사이클로알킬, C_2-C_{10} 헤테로사이클로알킬, C_2-C_8 헤테로사이클로알킬, C_2-C_6 헤테로사이클로알킬, C_2-C_5 헤테로사이클로알킬 및 C_2-C_4 헤테로사이클로알킬, C_2-C_8 헤테로사이클로알킬, C_3-C_8 헤테로사이클로알킬, C_4-C_8 헤테로사이클로알킬, C_5-C_{12} 헤테로사이클로알킬 및 C_7-C_{20} 헤테로사이클로알킬을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 본 명세서에 구체적으로 달리 기재되지 않는 한, 헤테로사이클로알킬 라디칼은, 융합된(아릴 또는 헤테로아릴 고리와 융합될 때, 헤테로사이클로알킬은 비방향족 고리 원자를 통해 결합됨) 또는 브릿징된 고리 시스템을 포함할 수 있는, 단환식, 이환식, 삼환식 또는 사환식 고리 시스템일 수 있고; 헤테로사이클로알킬 라디칼 내의 질소, 탄소 또는 황 원자는 선택적으로 산화될 수 있고; 질소 원자는 선택적으로 4급화될 수 있고; 헤테로사이클로알킬 라디칼은 부분적으로 또는 완전히 포화될 수 있다. 이러한 헤테로사이클로알킬 라디칼의 예는 아지리디닐, 아제티디닐, 디옥솔라닐, 티에닐[1,3]디티아닐, 데카하이드로이소퀴놀릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로이소인돌릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 퀴놀리디닐, 티아졸리디닐, 테트라하이드로푸릴, 트리티아닐, 테트라하이드로피라닐, 티오모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 1-옥소-티오모르폴리닐, 1,1-디옥소-티오모르폴리닐, 1,3-디하이드로이소벤조푸란-1-일, 3-옥소-1,3-디하이드로이소벤조푸란-1-일, 메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일, 2-옥소-1,3-디옥솔-4-일, 1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피라닐, 테트라하이드로-2H-티오피라닐 및 테트라하이드로-2H-피라닐을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 용어 헤테로사이클로알킬은 또한 모노사카라이드, 디사카라이드 및 올리고사카라이드(이들로 제한되지는 않음)를 포함하는 탄수화물의 모든 고리 형태를 포함한다. 달리 기재되지 않는 한, 헤테로사이클로알킬은 고리 내에 2개 내지 10개의 탄소를 갖는다. 헤테로사이클로알킬 내의 탄소 원자의 수를 언급할 때, 헤테로사이클로알킬 내의 탄소 원자의 수는 헤테로사이클로알킬(즉, 헤테로사이클로알킬 고리의 골격 원자)을 구성하는 원자(이종원자 포함)의 전체 수와 동일하지 않은 것으로 이해된다. 본 명세서에 구체적으로 달리 기재되지 않는 한, 헤테로사이클로알킬 기는 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 플루오로알킬, 옥소, 티옥소, 시아노, 니트로, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아르알킬, 선택적으로 치환된 아르알케닐, 선택적으로 치환된 아르알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알킬알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2임), $-R^b-$

$S(O)_tOR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_tR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2임) 및 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서, t 는 1 또는 2임)(여기서, R^a 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, R^b 는 각각 독립적으로 직접 결합 또는 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌 또는 알케닐렌 사슬이고, R^c 는 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌 또는 알케닐렌 사슬이고, 상기 치환기의 각각은, 달리 표시되지 않는 한, 비치환된)로부터 선택된 치환기 중 하나 이상에 의해 선택적으로 치환된다. 헤테로사이클로알킬은 옥소, 할로젠, 알킬, $-OR^a$, $-CN$ 및 $-N(R^a)_2$ 중 하나 이상에 의해 선택적으로 치환될 수 있다. 헤테로사이클로알킬은 옥소, 할로젠, 메틸, $-OH$, $-CN$ 및 $-NH_2$ 중 하나 이상에 의해 선택적으로 치환될 수 있다.

[0046] "헤테로사이클로알킬알킬"은 화학식 $-R^c$ -헤테로사이클로알킬의 라디칼(여기서, R^c 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬임)을 의미한다. 헤테로사이클로알킬이 질소 함유 헤테로사이클로알킬인 경우, 헤테로사이클로알킬은 질소 원자에서 알킬 라디칼에 선택적으로 부착된다. 헤테로사이클로알킬알킬 라디칼의 알킬렌 사슬은 알킬렌 사슬에 대해 상기 정의된 바와 같이 선택적으로 치환된다. 헤테로사이클로알킬알킬 라디칼의 헤테로사이클로알킬 부분은 헤테로사이클로알킬 기에 대해 상기 정의된 바와 같이 선택적으로 치환된다.

[0047] "헤테로사이클로알킬알콕시"는 화학식 $-O-R^c$ -헤테로사이클로알킬의 산소 원자를 통해 결합된 라디칼(여기서, R^c 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬임)을 의미한다. 헤테로사이클로알킬이 질소 함유 헤테로사이클로알킬인 경우, 헤테로사이클로알킬은 질소 원자에서 알킬 라디칼에 선택적으로 부착된다. 헤테로사이클로알킬알콕시 라디칼의 알킬렌 사슬은 알킬렌 사슬에 대해 상기 정의된 바와 같이 선택적으로 치환된다. 헤테로사이클로알킬알콕시 라디칼의 헤테로사이클로알킬 부분은 헤테로사이클로알킬 기에 대해 상기 정의된 바와 같이 선택적으로 치환된다.

[0048] "헤테로아릴"은 수소 원자, 1개 내지 13개의 탄소 원자, 질소, 산소, 인 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 내지 6개의 이종원자, 및 적어도 1개의 방향족 고리를 포함하는 5원 내지 14원 고리 시스템 라디칼을 의미한다. 헤테로아릴은 5원 헤테로아릴일 수 있다. 헤테로아릴은 6원 헤테로아릴일 수 있다. 본 발명의 목적을 위해, 헤테로아릴 라디칼은, 융합된(사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리와 융합될 때, 헤테로아릴은 방향족 고리 원자를 통해 결합됨) 또는 브릿징된 고리 시스템을 포함할 수 있는, 단환식, 이환식, 삼환식 또는 사환식 고리 시스템일 수 있고; 헤테로아릴 라디칼 내의 질소, 탄소 또는 황 원자는 선택적으로 산화될 수 있고; 질소 원자는 선택적으로 4급화될 수 있다. 예는 아제피닐, 아크리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈인돌릴, 벤조디옥솔릴, 벤조푸라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조[b][1,4]디옥세피닐, 1,4-벤조디옥사닐, 벤조나프토포라닐, 벤조사졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥시닐, 벤조피라닐, 벤조피라노닐, 벤조푸라닐, 벤조푸라노닐, 벤조티에닐(벤조티오펜), 벤조트리아졸릴, 벤조[4,6]이미다조[1,2-a]피리디닐, 카바졸릴, 신놀리닐, 디벤조푸라닐, 디벤조티오펜, 푸라닐, 푸라노닐, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 이소퀴놀릴, 인돌리지닐, 이속사졸릴, 나프티리디닐, 옥사디아졸릴, 2-옥소아제피닐, 옥사졸릴, 옥시라닐, 1-옥시도피리디닐, 1-옥시도피리미디닐, 1-옥시도피라지닐, 1-옥시도피리다지닐, 1-페닐-1H-피롤릴, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀살리닐, 퀴놀리닐, 퀴누클리디닐, 이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐 및 티오펜(즉, 티에닐)을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 본 명세서에 구체적으로 달리 기재되지 않는 한, 헤테로아릴 기는 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 플루오로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐, 옥소, 티옥소, 시아노, 니트로, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아르알킬, 선택적으로 치환된 아르알케닐, 선택적으로 치환된 아르알키닐, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알킬알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서, t 는 1 또는 2임)(여기서, R^a 는 각각 독립적으로 수소, 알킬,

플루오로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, R^b 는 각각 독립적으로 직접 결합 또는 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌 또는 알케닐렌 사슬이고, R^c 는 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌 또는 알케닐렌 사슬이고, 상기 치환기의 각각은, 달리 표시되지 않는 한, 비치환됨)의 치환기 중 하나 이상에 의해 선택적으로 치환된다. 헤테로아릴은 할로젠, 알킬, $-OR^a$, $-CN$ 및 $-N(R^a)_2$ 중 하나 이상에 의해 선택적으로 치환될 수 있다. 헤테로아릴은 할로젠, 메틸, $-OH$, $-CN$ 및 $-NH_2$ 중 하나 이상에 의해 선택적으로 치환될 수 있다.

[0049] "*N*-헤테로아릴"은 분자의 나머지에 대한 헤테로아릴 라디칼의 부착의 점이 헤테로아릴 라디칼 내의 질소 원자를 통한 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 라디칼을 의미한다. *N*-헤테로아릴 라디칼은 헤테로아릴 라디칼에 대해 상기 기재된 바대로 선택적으로 치환된다.

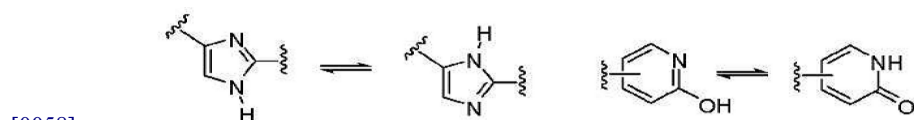
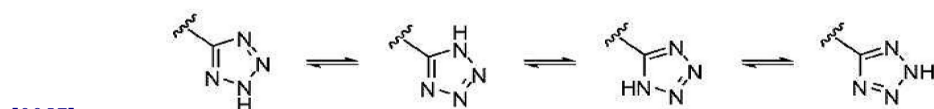
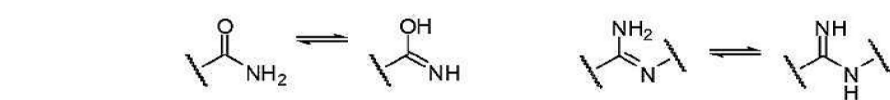
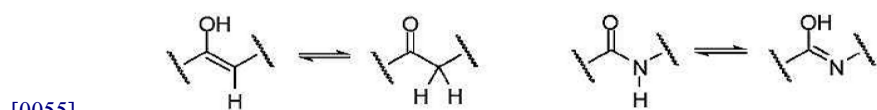
[0050] "*C*-헤테로아릴"은 분자의 나머지에 대한 헤테로아릴 라디칼의 부착의 점이 헤테로아릴 라디칼 내의 탄소 원자를 통한 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 라디칼을 의미한다. *C*-헤테로아릴 라디칼은 헤테로아릴 라디칼에 대해 상기 기재된 바대로 선택적으로 치환된다.

[0051] "헤테로아릴옥시"는 화학식 $-O-R^c$ -헤테로아릴의 산소 원자를 통해 결합된 라디칼(여기서, 헤테로아릴은 상기 정의된 바와 같음)을 의미한다.

[0052] "헤테로아릴알킬"은 화학식 $-R^c$ -헤테로아릴의 라디칼(여기서, R^c 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬임)을 의미한다. 헤테로아릴이 질소 함유 헤테로아릴인 경우, 헤테로아릴은 질소 원자에서 알킬 라디칼에 선택적으로 부착된다. 헤테로아릴알킬 라디칼의 알킬렌 사슬은 알킬렌 사슬에 대해 상기 정의된 바와 같이 선택적으로 치환된다. 헤테로아릴알킬 라디칼의 헤테로아릴 부분은 헤테로아릴 기에 대해 상기 정의된 바와 같이 선택적으로 치환된다.

[0053] "헤테로아릴알콕시"는 화학식 $-O-R^c$ -헤테로아릴의 산소 원자를 통해 결합된 라디칼(여기서, R^c 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬임)을 의미한다. 헤테로아릴이 질소 함유 헤테로아릴인 경우, 헤테로아릴은 질소 원자에서 알킬 라디칼에 선택적으로 부착된다. 헤테로아릴알콕시 라디칼의 알킬렌 사슬은 알킬렌 사슬에 대해 상기 정의된 바와 같이 선택적으로 치환된다. 헤테로아릴알콕시 라디칼의 헤테로아릴 부분은 헤테로아릴 기에 대해 상기 정의된 바와 같이 선택적으로 치환된다.

[0054] "호변이체"는 분자의 하나의 원자로부터 동일한 분자의 또 다른 원자로의 양성자 이동이 가능한 분자를 의미한다. 본원에 제시된 화합물은 호변이체로서 존재할 수 있다. 호변이성이 가능한 상황에서, 호변이체의 화학 평형이 존재할 것이다. 호변이체의 정확한 비율은 물리적 상태, 온도, 용매 및 pH를 포함하는 몇몇 인자에 따라 달라진다. 호변이성 평형의 몇몇 예는 하기를 포함한다:



[0059] "선택적" 또는 "선택적으로"는 후속하여 기재된 사건 또는 상황이 발생하거나 발생하지 않을 수 있고, 설명이

사건 또는 상황이 발생할 때의 경우 및 이들이 발생하지 않는 경우를 포함한다는 것을 의미한다. 예를 들어, "선택적으로 치환된 아릴"은 아릴 라디칼이 치환되거나 치환되지 않을 수 있고, 설명이 치환된 아릴 라디칼 및 치환을 갖지 않는 아릴 라디칼 둘 모두를 포함한다는 것을 의미한다. "선택적으로 치환된" 및 "치환된 또는 비치환된" 및 "비치환된 또는 치환된"은 본원에서 상호 교환되어 사용된다.

[0060] "약제학적으로 허용 가능한 염"은 산 및 염기 부가염 둘 모두를 포함한다. 본원에 기재된 화합물 중 임의의 하나의 약제학적으로 허용 가능한 염은 임의의 및 모든 약제학적으로 적합한 염 형태를 포함하는 것으로 의도된다. 본원에 기재된 화합물의 바람직한 약제학적으로 허용 가능한 염은 약제학적으로 허용 가능한 산 부가염 및 약제학적으로 허용 가능한 염기 부가염이다.

[0061] "약제학적으로 허용 가능한 산 부가염"은 생물학적으로 또는 달리 바람직하고, 무기 산, 예컨대 염산, 브롬산, 황산, 질산, 인산, 요오드산, 불산, 인산 등에 의해 형성되는, 유리 염기의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하는 염을 의미한다. 유기 산, 예컨대 지방족 모노- 및 디카복실산, 페닐-치환된 알칸산, 하이드록시 알칸산, 알칸디온산, 방향족 산, 지방족 및 방향족 설폰산 등에 의해 형성된 염은 또한 포함되고, 예를 들어 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산 등을 포함한다. 예시적인 염은 따라서 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설페이트, 바이설페이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로겐포스페이트, 디하이드로겐포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 프로피오네이트, 카프릴레이트, 이소부티레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 숙시네이트 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말레에이트, 만델레이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 페닐아세테이트, 시트레이트, 락테이트, 말레이트, 타르트레이트, 메탄설포네이트 등을 포함한다. 아미노산의 염, 예컨대 아르기네이트, 글루코네이트 및 갈락투로네이트가 또한 고려된다(예를 들어, 문헌[Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1997)] 참조). 염기성 화합물의 산 부가염은 염을 제조하기 위해 유리 염기 형태를 원하는 산의 충분한 양과 접촉시킴으로써 제조된다.

[0062] "약제학적으로 허용 가능한 염기 부가염"은 생물학적으로 또는 달리 바람직한 유리 산의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하는 염을 의미한다. 이들 염은 유리 산에 대한 무기 염기 또는 유기 염기의 첨가로부터 제조된다. 약제학적으로 허용 가능한 염기 부가염은 금속 또는 아민, 예컨대 알칼리 및 알칼리 토금속 또는 유기 아민에 의해 형성될 수 있다. 무기 염기로부터 유래된 염은 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 염 등을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 유기 염기로부터 유래된 염은 1차, 2차 및 3차 아민의 염, 치환된 아민, 예를 들어 천연 발생 치환된 아민, 사이클릭 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예를 들어 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 2-디메틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 디사이클로헥실아민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, N,N-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 하이드라바민, 콜린, 베타인, 에틸렌디아민, 에틸렌디아닐린, N-메틸글루카민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브로민, 푸린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 폴리아민 수지 등을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 상기 Berge 등의 문헌을 참조한다.

[0063] 본원 및 첨부된 청구항에 사용된 바대로, 단수 형태 "일", "하나" 및 "이"는, 문맥이 명확히 달리 기재하지 않는 한, 복수 지시어를 포함한다. 따라서, 예를 들어 "물질"에 대한 언급은 복수의 이러한 물질을 포함하고, "세포"에 대한 언급은 하나 이상의 세포(또는 복수의 세포) 및 이의 등가물에 대한 언급을 포함한다.

[0064] 예컨대 화학 화학식에서 물성, 예컨대 분자량 또는 화학 특성에 대해 범위가 본원에서 사용될 때, 범위의 모든 조합 및 하위조합 및 여기 내의 구체적인 구현예가 포함되도록 의도된다.

[0065] 용어 "약"이, 숫자 또는 숫자 범위를 언급할 때, 언급된 숫자 또는 숫자 범위가 실험 변동 내에(또는 통계학적 실험 오차 내에) 근사치이고, 따라서 숫자 또는 숫자 범위는 기재된 숫자 또는 숫자 범위의 1% 내지 10%로 변한다는 것을 의미한다.

[0066] 용어 "포함하는"(및 관련 용어, 예컨대 "포함한다" 또는 "포함" 또는 "갖는" 또는 "함유하는")은 다른 소정의 구현예, 예를 들어 본원에 기재된 물질의 임의의 조성물, 조성물, 방법, 또는 공정 등의 구현예에서, 기재된 특징으로 "이루어진" 또는 "본질적으로 이루어진" 것을 배제하도록 의도되지 않는다.

[0067] 용어 "대상체" 또는 "환자"는 포유류 및 비포유류를 포함한다. 포유류의 예는 포유류 종류의 임의의 구성원: 인간, 비인간 영장류, 예컨대 침팬지 및 다른 유인원 및 원숭이 종; 농장 동물, 예컨대 소, 말, 양, 염소, 돼지;

가축 동물, 예컨대 토끼, 개 및 고양이; 실험실 동물, 예를 들어 설치류, 예컨대 랫트, 마우스 및 기니아 피그 등을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 비포유류의 예는 조류, 어류 등을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 본원에 제공된 방법 및 조성물의 일 구현예에서, 포유류는 인간이다.

[0068] 용어 "나노입자"는 나노미터 범위의 입자를 의미한다. 입자의 크기는 최대 크기 미만이어야 하고, 이것 초과에서 피하 또는 근육내 주사에 의한 투여가 손상되거나 심지어 더 이상 가능하지 않다. 상기 최대 크기는 예를 들어 침 직경 또는 큰 입자에 대한 신체의 부반응, 또는 둘 모두에 의해 부여된 제한에 따라 달라진다.

[0069] 용어 "마이크로입자"는 마이크로미터 범위의 입자를 의미한다. 입자의 크기는 최대 크기 미만이어야 하고, 이것 초과에서 피하 또는 근육내 주사에 의한 투여가 손상되거나 심지어 더 이상 가능하지 않다. 상기 최대 크기는 예를 들어 침 직경 또는 큰 입자에 대한 신체의 부반응, 또는 둘 모두에 의해 부여된 제한에 따라 달라진다.

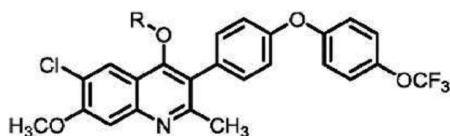
[0070] 본원에 사용된 바대로, 질환을 "치료하는 것" 또는 질환(예를 들어, 말라리아)의 "치료"는 유리한 또는 원하는 결과, 예컨대 임상 결과를 얻기 위한 접근법이다. 유리한 또는 원하는 결과는, 검출 가능하든 또는 검출 불가능하든, 하나 이상의 증상 또는 질환의 완화 또는 경감; 질병, 장애 또는 질환의 정도의 감소; 질병, 장애 또는 질환의 안정화(즉, 악화하지 않는) 상태; 질병, 장애 또는 질환의 확산의 예방(예를 들어, 간을 넘어 플라스모뎀 감염의 확산의 예방, 전신 질병의 예방, 말라리아의 증상성 상태의 예방, 및/또는 플라스모뎀 감염의 확립의 예방); 질병, 장애 또는 질환의 진행의 지연 또는 느려짐; 질병, 장애 또는 질환의 경감 또는 완화; 및 관해(부분이든 또는 전체이든)를 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 질병, 장애 또는 질환의 "완화"는 치료의 부재 하의 정도 또는 시간 과정과 비교하여 질병, 장애 또는 질환의 정도 및/또는 원치 않는 임상 표출이 감소하고/하거나, 진행의 시간 과정이 느려지거나 길어진다는 것을 의미한다.

[0071] 본원에 사용된 바대로, "예방하는"은 말라리아의 개시를 예방하는 것 및/또는 말라리아의 중증도 또는 강도를 감소시키는 것을 포함한다.

[0072] 화합물

[0073] 화학식 (I')의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형 또는 입체이성질체가 본원에 기재된다:

[0074] [화학식 I']



[0075]

[0076] (식 중,

[0077] R은 -CH₂OC(=O)R¹, -R², -C(=O)OR³ 또는 -C(=O)R⁴이고;

[0078] R¹은 선택적으로 치환된 C₁-C₂₀알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₂₀알케닐, 선택적으로 치환된 C₂-C₂₀알키닐, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 C₂-C₈헤테로사이클로알킬이고;

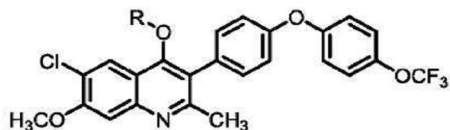
[0079] R²은 선택적으로 치환된 (C₁-C₆알킬렌)아릴, 선택적으로 치환된 (C₁-C₆알킬렌)헤테로아릴, 선택적으로 치환된 (C₁-C₆알킬렌)C₃-C₈사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 (C₁-C₆알킬렌)C₂-C₈헤테로사이클로알킬이고;

[0080] R³은 선택적으로 치환된 C₁-C₂₀알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₂₀알케닐 또는 선택적으로 치환된 C₂-C₂₀알키닐이고; 단 R³은 에틸이 아니고;

[0081] R⁴은 선택적으로 치환된 C₁-C₂₀알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₂₀알케닐 또는 선택적으로 치환된 C₂-C₂₀알키닐임).

[0082] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형 또는 입체이성질체가 본원에 기재된다:

[0083] [화학식 I]



[0084]

[0085] (식 중,

[0086] R은 $-C(R^{1a})_2OC(=O)R^1$, $-R^2$, $-C(=O)OR^3$ 또는 $-C(=O)R^4$ 이고;

[0087] R^1 은 선택적으로 치환된 C_1-C_{30} 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_{30} 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_{30} 알키닐, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 C_2-C_8 헤테로사이클로알킬이고;

[0088] R^{1a} 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나;

[0089] 2개의 R^{1a} 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 취하여 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬을 형성하고;

[0090] R^2 는 선택적으로 치환된 (C_1-C_6 알킬렌)아릴, 선택적으로 치환된 (C_1-C_6 알킬렌)헤테로아릴, 선택적으로 치환된 (C_1-C_6 알킬렌) C_3-C_8 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 (C_1-C_6 알킬렌) C_2-C_8 헤테로사이클로알킬이고;

[0091] R^3 은 선택적으로 치환된 C_5-C_{30} 알킬, 선택적으로 치환된 C_4-C_{30} 알케닐 또는 선택적으로 치환된 C_2-C_{30} 알키닐이고;

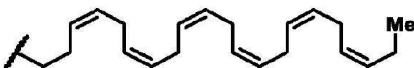
[0092] R^4 는 선택적으로 치환된 C_5-C_{30} 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_{30} 알케닐 또는 선택적으로 치환된 C_2-C_{30} 알키닐임).

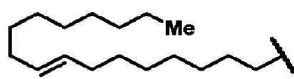
[0093] 화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-C(R^{1a})_2OC(=O)R^1$, $-C(=O)OR^3$ 또는 $-C(=O)R^4$ 일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-C(R^{1a})_2OC(=O)R^1$ 또는 $-C(=O)OR^3$ 일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-C(R^{1a})_2OC(=O)R^1$ 또는 $-C(=O)R^4$ 일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-C(=O)OR^3$ 또는 $-C(=O)R^4$ 일 수 있다.

[0094] 화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-C(R^{1a})_2OC(=O)R^1$ 일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-C(R^{1a})_2OC(=O)R^1$ 일 수 있고, R^{1a} 는 각각 수소일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-C(R^{1a})_2OC(=O)R^1$ 일 수 있고, R^{1a} 는 각각 C_1-C_6 알킬일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-C(R^{1a})_2OC(=O)R^1$ 일 수 있고, 1개의 R^{1a} 는 C_1-C_6 알킬일 수 있고, 1개의 R^{1a} 는 수소일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-C(R^{1a})_2OC(=O)R^1$ 일 수 있고, 1개의 R^{1a} 는 할로젠일 수 있고, 1개의 R^{1a} 는 수소일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-CH_2OC(=O)R^1$ 일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-CH_2OC(=O)R^1$ 일 수 있고, R^1 은 선택적으로 치환된 C_1-C_{20} 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_{20} 알케닐 또는 선택적으로 치환된 C_2-C_{20} 알키닐일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-CH_2OC(=O)R^1$ 일 수 있고, R^1 은 선택적으로 치환된 C_1-C_{20} 알킬 또는 선택적으로 치환된 C_2-C_{20} 알케닐일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-CH_2OC(=O)R^1$ 일 수 있고, R^1 은 선택적으로 치환된 C_1-C_{20} 알킬 또는 선택적으로 치환된 C_2-C_{30} 알케닐일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-CH_2OC(=O)R^1$ 일 수 있고, R^1 은 C_1-C_{20} 알킬 또는 C_2-C_{20} 알케닐일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-CH_2OC(=O)R^1$ 일 수 있고, R^1 은 C_1-C_{20} 알킬 또는 C_2-C_{30} 알케닐일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-CH_2OC(=O)R^1$ 일 수 있고, R^1 은 C_1-C_{30} 알킬일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-CH_2OC(=O)R^1$ 일 수 있고, R^1 은 C_1-C_{25} 알킬일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-CH_2OC(=O)R^1$ 일 수 있고, R^1 은 C_1-C_{20} 알킬일 수 있다.

화학식 (I)의 화합물에서, n은 13일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, n은 14일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, n은 15일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, n은 16일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, n은 17일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, n은 18일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, m은 0일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, m은 1일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, m은 2일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, m은 3일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, m은 4일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, m은 5일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, m은 6일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, m은 7일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, m은 8일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, m은 9일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, m은 10일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, m은 11일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, m은 12일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, m은 13일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, m은 14일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, m은 15일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, m은 16일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, m은 17일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, m은 18일 수 있다.

[0095]

화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^1$ 일 수 있고, R^1 은  또는

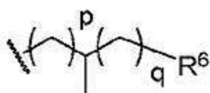


일 수 있다.

[0096]

화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$ 일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$ 일 수 있고, R^3 은 선택적으로 치환된 C_5 - C_{20} 알킬, 선택적으로 치환된 C_4 - C_{20} 알케닐 또는 선택적으로 치환된 C_2 - C_{20} 알키닐일 수 있다.

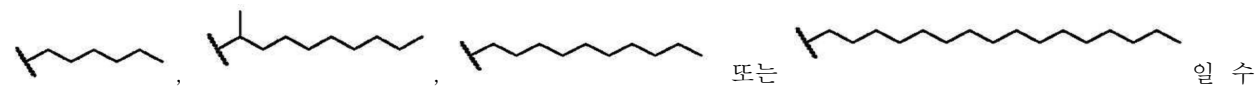
화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$ 일 수 있고, R^3 은 선택적으로 치환된 C_5 - C_{20} 알킬 또는 선택적으로 치환된 C_4 - C_{20} 알케닐일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$ 일 수 있고, R^3 은 C_5 - C_{30} 알킬일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$ 일 수 있고, R^3 은 C_5 - C_{20} 알킬일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$ 일 수 있고, R^3 은 C_5 - C_{10} 알킬일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$ 일 수 있고, R^3 은 C_5 - C_{15} 알킬일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$ 일 수 있고, R^3 은 C_6 - C_{16} 알킬일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$ 일 수 있고, R^3 은 치환된 C_5 - C_{30} 알킬일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$ 일 수 있고, R^3 은 치환된 C_5 - C_{20} 알킬일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$ 일 수 있고, R^3 은 치환된 C_5 - C_{10} 알킬일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$ 일 수 있고, R^3 은 치환된 C_{11} - C_{30} 알킬일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$ 일 수 있고, R^3 은 치환된 C_5 - C_{15} 알킬일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$ 일 수 있고, R^3 은 치환된 C_6 - C_{16} 알킬일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$ 일 수 있고,



R^3 은 (여기서, R^6 은 H 또는 메틸이고; p는 0 내지 18이고; q는 0 내지 18이고; 단 R^6 이 H일

때 $p+q$ 는 18 미만이거나, R^6 이 메틸일 때 $p+q$ 는 17 미만일)일 수 있고; 단 R^3 은 에틸이 아니다. 화학식 (I)의 화합물에서, p는 0일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, p는 1일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, p는 2일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, p는 3일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, p는 4일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, p는 5일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, p는 6일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, p는 7일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, p는 8일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, p는 9일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, p는 10일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, p는 11일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, p는 12일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, p는 13일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, p는 14일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, p는 15일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, p는 16일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, p는 17일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, q는 0일 수

있다. 화학식 (I)의 화합물에서, q는 1일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, q는 2일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, q는 3일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, q는 4일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, q는 5일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, q는 6일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, q는 7일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, q는 8일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, q는 9일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, q는 10일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, q는 11일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, q는 12일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, q는 13일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, q는 14일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, q는 15일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, q는 16일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, q는 17일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, q는 18일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-C(=O)OR^3$ 일 수 있고, R^3 은



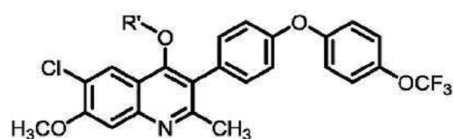
있다.

[0097] 화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-C(=O)R^4$ 일 수 있다.

[0098] 화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-C(=O)R^4$ 일 수 있고, R^4 는 C_5-C_{30} 알킬일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-C(=O)R^4$ 일 수 있고, R^4 는 선택적으로 치환된 C_5-C_{20} 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_{20} 알케닐 또는 선택적으로 치환된 C_2-C_{20} 알키닐일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-C(=O)R^4$ 일 수 있고, R^4 는 선택적으로 치환된 C_5-C_{20} 알킬 또는 선택적으로 치환된 C_2-C_{20} 알케닐일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-C(=O)R^4$ 일 수 있고, R^4 는 C_5-C_{30} 알킬일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-C(=O)R^4$ 일 수 있고, R^4 는 C_5-C_{20} 알킬일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-C(=O)R^4$ 일 수 있고, R^4 는 C_5-C_{10} 알킬일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-C(=O)R^4$ 일 수 있고, R^4 는 $C_{11}-C_{30}$ 알킬일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-C(=O)R^4$ 일 수 있고, R^4 는 C_5-C_{15} 알킬일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-C(=O)R^4$ 일 수 있고, R^4 는 $C_{15}-C_{30}$ 알킬일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-C(=O)R^4$ 일 수 있고, R^4 는 $C_{15}-C_{25}$ 알킬일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-C(=O)R^4$ 일 수 있고, R^4 는 치환된 C_5-C_{30} 알킬일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-C(=O)R^4$ 일 수 있고, R^4 는 치환된 C_5-C_{20} 알킬일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-C(=O)R^4$ 일 수 있고, R^4 는 치환된 C_5-C_{10} 알킬일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-C(=O)R^4$ 일 수 있고, R^4 는 치환된 $C_{11}-C_{30}$ 알킬일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-C(=O)R^4$ 일 수 있고, R^4 는 치환된 C_5-C_{15} 알킬일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-C(=O)R^4$ 일 수 있고, R^4 는 치환된 $C_{15}-C_{30}$ 알킬일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, R은 $-C(=O)R^4$ 일 수 있고, R^4 는 치환된 $C_{15}-C_{25}$ 알킬일 수 있다.

[0099] 화학식 (II')의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형 또는 입체이성질체가 본원에 기재된다:

[0100] [화학식 II']



[0101]

[0102] (식 중,

[0103] R' 는 $-CH_2OC(=O)R^7$, $-R^8$, $-C(=O)OR^9$ 또는 $-C(=O)R^{10}$ 이고;

[0104] R^7 은 선택적으로 치환된 C_1-C_{20} 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_{20} 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_{20} 알키닐, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 C_2-C_8 헤테로사이클로알킬이고;

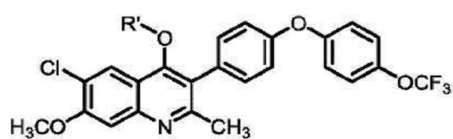
[0105] R^8 은 선택적으로 치환된 $(C_1-C_6$ 알킬렌)아릴, 선택적으로 치환된 $(C_1-C_6$ 알킬렌)헤테로아릴, 선택적으로 치환된 $(C_1-C_6$ 알킬렌) C_3-C_8 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 $(C_1-C_6$ 알킬렌) C_2-C_8 헤테로사이클로알킬이고;

[0106] R^9 은 선택적으로 치환된 C_1-C_{20} 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_{20} 알케닐 또는 선택적으로 치환된 C_2-C_{20} 알키닐이고;

[0107] R^{10} 은 선택적으로 치환된 C_1-C_{20} 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_{20} 알케닐 또는 선택적으로 치환된 C_2-C_{20} 알키닐임).

[0108] 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형 또는 입체이성질체가 본원에 기재된다:

[0109] [화학식 II]



[0110]

[0111] (식 중,

[0112] R' 는 $-C(R^{7a})_2OC(=O)R^7$, $-R^8$, $-C(=O)OR^9$ 또는 $-C(=O)R^{10}$ 이고;

[0113] R^7 은 선택적으로 치환된 C_1-C_{30} 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_{30} 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_{30} 알키닐, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 C_2-C_8 헤테로사이클로알킬이고;

[0114] R^{7a} 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나;

[0115] 2개의 R^{7a} 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 취해져 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬을 형성하고;

[0116] R^8 은 선택적으로 치환된 $(C_1-C_6$ 알킬렌)아릴, 선택적으로 치환된 $(C_1-C_6$ 알킬렌)헤테로아릴, 선택적으로 치환된 $(C_1-C_6$ 알킬렌) C_3-C_8 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 $(C_1-C_6$ 알킬렌) C_2-C_8 헤테로사이클로알킬이고;

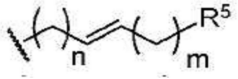
[0117] R^9 은 선택적으로 치환된 C_1-C_{30} 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_{30} 알케닐 또는 선택적으로 치환된 C_2-C_{30} 알키닐이고;

[0118] R^{10} 은 선택적으로 치환된 C_1-C_{30} 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_{30} 알케닐 또는 선택적으로 치환된 C_2-C_{30} 알키닐임).

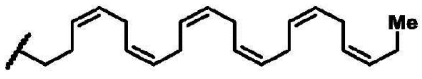
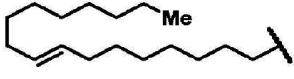
[0119] 화학식 (II)의 화합물에서, R' 는 $-C(R^{7a})_2OC(=O)R^7$, $-C(=O)OR^9$ 또는 $-C(=O)R^{10}$ 일 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, R' 는 $-C(R^{7a})_2OC(=O)R^7$ 또는 $-C(=O)OR^9$ 일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, R' 는 $-C(R^{7a})_2OC(=O)R^7$ 또는 $-C(=O)R^{10}$ 일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, R' 는 $-C(=O)OR^9$ 또는 $-C(=O)R^{10}$ 일 수 있다.

[0120] 화학식 (II)의 화합물에서, R' 는 $-C(R^{7a})_2OC(=O)R^7$ 일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, R' 는 $-C(R^{7a})_2OC(=O)R^7$ 일 수 있고, R^{7a} 는 각각 수소일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, R' 는 $-C(R^{7a})_2OC(=O)R^7$ 일 수 있고, R^{7a} 는 각각 C_1-C_6 알킬일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, R' 는 $-C(R^{7a})_2OC(=O)R^7$ 일 수 있고, 1개의 R^{7a} 는 C_1-C_6 알킬일 수 있고, 1개의 R^{7a} 는 수소일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, R' 는 $-C(R^{7a})_2OC(=O)R^7$ 일 수 있고, 1개의 R^{7a} 는 할로젠일 수 있고, 1개의 R^{7a} 는 수소일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, R' 는 $-CH_2OC(=O)R^7$ 일 수 있다.

$-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^7$ 일 수 있고, R^7 은 치환된 C_{20} - C_{30} 알케닐일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, R' 는 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^7$ 일

수 있고, R^7 은  (여기서, R^5 는 H 또는 메틸이고; n 은 0 내지 18이고; m 은 0 내지 18이고; 단 R^5 가 H일 때 $n+m$ 은 18 미만이거나, R^5 가 메틸일 때 $n+m$ 은 17 미만임)일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, n 은 0일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, n 은 1일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, n 은 2일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, n 은 3일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, n 은 4일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, n 은 5일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, n 은 6일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, n 은 7일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, n 은 8일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, n 은 9일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, n 은 10일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, n 은 11일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, n 은 12일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, n 은 13일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, n 은 14일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, n 은 15일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, n 은 16일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, n 은 17일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, n 은 18일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, m 은 0일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, m 은 1일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, m 은 2일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, m 은 3일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, m 은 4일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, m 은 5일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, m 은 6일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, m 은 7일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, m 은 8일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, m 은 9일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, m 은 10일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, m 은 11일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, m 은 12일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, m 은 13일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, m 은 14일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, m 은 15일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, m 은 16일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, m 은 17일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, m 은 18일 수 있다.

[0121]

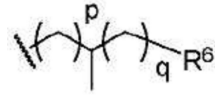
화학식 (II)의 화합물에서, R' 는 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^7$ 일 수 있고, R^7 은  또는  일 수 있다.

[0122]

화학식 (II)의 화합물에서, R' 는 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^9$ 일 수 있다.

[0123]

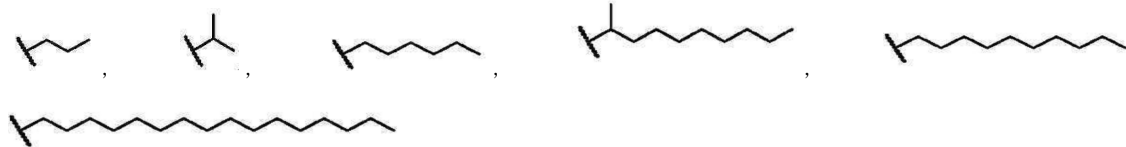
화학식 (II)의 화합물에서, R' 는 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^9$ 일 수 있고, R^9 는 선택적으로 치환된 C_1 - C_{20} 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_{20} 알케닐 또는 선택적으로 치환된 C_2 - C_{20} 알키닐일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, R' 는 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^9$ 일 수 있고, R^9 는 선택적으로 치환된 C_1 - C_{20} 알킬 또는 선택적으로 치환된 C_2 - C_{20} 알케닐일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, R' 는 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^9$ 일 수 있고, R^9 는 C_5 - C_{30} 알킬일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, R' 는 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^9$ 일 수 있고, R^9 는 C_5 - C_{20} 알킬일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, R' 는 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^9$ 일 수 있고, R^9 는 C_5 - C_{10} 알킬일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, R' 는 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^9$ 일 수 있고, R^9 는 C_{11} - C_{30} 알킬일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, R' 는 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^9$ 일 수 있고, R^9 는 C_5 - C_{15} 알킬일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, R' 는 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^9$ 일 수 있고, R^9 는 C_6 - C_{16} 알킬일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, R' 는 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^9$ 일 수 있고, R^9 는 치환된 C_5 - C_{30} 알킬일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, R' 는 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^9$ 일 수 있고, R^9 는 치환된 C_5 - C_{20} 알킬일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, R' 는 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^9$ 일 수 있고, R^9 는 치환된 C_5 - C_{10} 알킬일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, R' 는 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^9$ 일 수 있고, R^9 는 치환된 C_{11} - C_{30} 알킬일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, R' 는 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^9$ 일 수 있고, R^9 는 치환된 C_5 - C_{15} 알킬일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, R' 는 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^9$ 일 수 있고, R^9 는 치환된



C₆-C₁₆알킬일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, R'는 -C(=O)OR⁹일 수 있고, R⁹는 (여기서,

R⁶은 H 또는 메틸이고; p는 0 내지 18이고; q는 0 내지 18이고; 단 R⁶이 H일 때 p+q는 18 미만이거나, R⁶이 메틸일 때 p+q는 17 미만일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, p는 0일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, p는 1일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, p는 2일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, p는 3일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, p는 4일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, p는 5일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, p는 6일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, p는 7일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, p는 8일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, p는 9일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, p는 10일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, p는 11일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, p는 12일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, p는 13일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, p는 14일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, p는 15일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, p는 16일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, p는 17일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, p는 18일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, q는 0일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, q는 1일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, q는 2일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, q는 3일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, q는 4일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, q는 5일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, q는 6일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, q는 7일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, q는 8일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, q는 9일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, q는 10일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, q는 11일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, q는 12일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, q는 13일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, q는 14일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, q는 15일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, q는 16일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, q는 17일 수 있다. 화학

식 (II)의 화합물에서, q는 18일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, R'는 -C(=O)OR⁹일 수 있고, R⁹는



또는

일 수 있다.

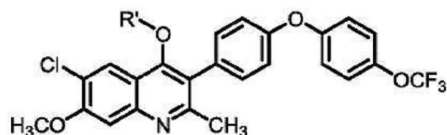
[0124] 화학식 (II)의 화합물에서, R'는 -C(=O)R¹⁰일 수 있다.

[0125] 화학식 (II)의 화합물에서, R'는 -C(=O)R¹⁰일 수 있고, R¹⁰은 선택적으로 치환된 C₁-C₂₀알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₂₀알케닐 또는 선택적으로 치환된 C₂-C₂₀알키닐일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, R'는 -C(=O)R¹⁰일 수 있고, R¹⁰은 선택적으로 치환된 C₁-C₂₀알킬 또는 선택적으로 치환된 C₂-C₂₀알케닐일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, R'는 -C(=O)R¹⁰일 수 있고, R¹⁰은 C₅-C₃₀알킬일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, R'는 -C(=O)R¹⁰일 수 있고, R¹⁰은 C₅-C₂₀알킬일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, R'는 -C(=O)R¹⁰일 수 있고, R¹⁰은 C₅-C₁₀알킬일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, R'는 -C(=O)R¹⁰일 수 있고, R¹⁰은 C₁₁-C₃₀알킬일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, R'는 -C(=O)R¹⁰일 수 있고, R¹⁰은 C₅-C₁₅알킬일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, R'는 -C(=O)R¹⁰일 수 있고, R¹⁰은 C₁₅-C₃₀알킬일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, R'는 -C(=O)R¹⁰일 수 있고, R¹⁰은 C₁₅-C₂₅알킬일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, R'는 -C(=O)R¹⁰일 수 있고, R¹⁰은 치환된 C₅-C₃₀알킬일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, R'는 -C(=O)R¹⁰일 수 있고, R¹⁰은 치환된 C₅-C₂₀알킬일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, R'는 -C(=O)R¹⁰일 수 있고, R¹⁰은 치환된 C₅-C₁₀알킬일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, R'는 -C(=O)R¹⁰일 수 있고, R¹⁰은 치환된 C₁₁-C₃₀알킬일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, R'는 -C(=O)R¹⁰일 수 있고, R¹⁰은 치환된 C₅-

C₁₅알킬일 수 있다. 화학식 (II)의 화합물에서, R'¹⁰은 치환된 C₁₅-C₃₀알킬일 수 있다.
화학식 (II)의 화합물에서, R'¹⁰은 치환된 C₁₅-C₂₅알킬일 수 있다.

[0126] 화학식 (II)의 결정질 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체가 본원에 기재된다:

[0127] [화학식 II]



[0128]

[0129] (식 중,

[0130] R'⁷은 -C(R'^{7a})₂OC(=O)R'⁷, -R'⁸, -C(=O)OR'⁹ 또는 -C(=O)R'¹⁰이고;

[0131] R'⁷은 선택적으로 치환된 C₁-C₃₀알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₃₀알케닐, 선택적으로 치환된 C₂-C₃₀알키닐, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 C₂-C₈헤테로사이클로알킬이고;

[0132] R'^{7a}는 각각 독립적으로 수소, 할로젠 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬이거나;

[0133] 2개의 R'^{7a}는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 취해져 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬을 형성하고;

[0134] R'⁸은 선택적으로 치환된 (C₁-C₆알킬렌)아릴, 선택적으로 치환된 (C₁-C₆알킬렌)헤테로아릴, 선택적으로 치환된 (C₁-C₆알킬렌)C₃-C₈사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 (C₁-C₆알킬렌)C₂-C₈헤테로사이클로알킬이고;

[0135] R'⁹은 선택적으로 치환된 C₁-C₃₀알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₃₀알케닐 또는 선택적으로 치환된 C₂-C₃₀알키닐이고;

[0136] R'¹⁰은 선택적으로 치환된 C₁-C₃₀알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₃₀알케닐 또는 선택적으로 치환된 C₂-C₃₀알키닐임).

[0137] 화학식 (II)의 결정질 화합물은 결정질 ((6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4-일)옥시)메틸 부티레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체일 수 있다.

[0138] ((6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4-일)옥시)메틸 부티레이트의 결정질 형태는 하기 특징 중 적어도 하나를 가질 수 있다:

[0139] (a) 도 41에 도시된 것과 실질적으로 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴; 또는

[0140] (b) 약 14.4±0.1° 2θ, 약 15.1±0.1° 2θ, 약 17.7±0.1° 2θ, 약 18.1±0.1° 2θ, 약 22.3±0.1° 2θ 및 약 22.6±0.1° 2θ에서의 특징적인 피크를 포함하는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴; 또는

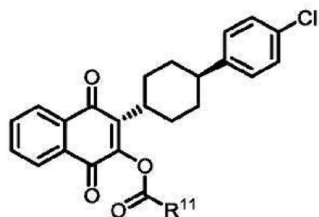
[0141] (c) 도 42a에 기재된 것과 실질적으로 동일한 DSC 온도기록도; 또는

[0142] (d) 약 99.5°C에서의 피크를 갖는 흡열성을 갖는 DSC 온도기록도.

[0143] ((6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4-일)옥시)메틸 부티레이트의 결정질 형태는 약 19.0° ±0.1° 2θ, 약 20.3° ±0.1° 2θ, 약 21.2° ±0.1° 2θ, 약 26.7° ±0.1° 2θ 및 약 29.2° ±0.1° 2θ에서의 특징적인 피크를 추가로 포함하는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 가질 수 있다.

[0144] 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형 또는 입체이성질체가 본원에 기재된다:

[0145] [화학식 III]



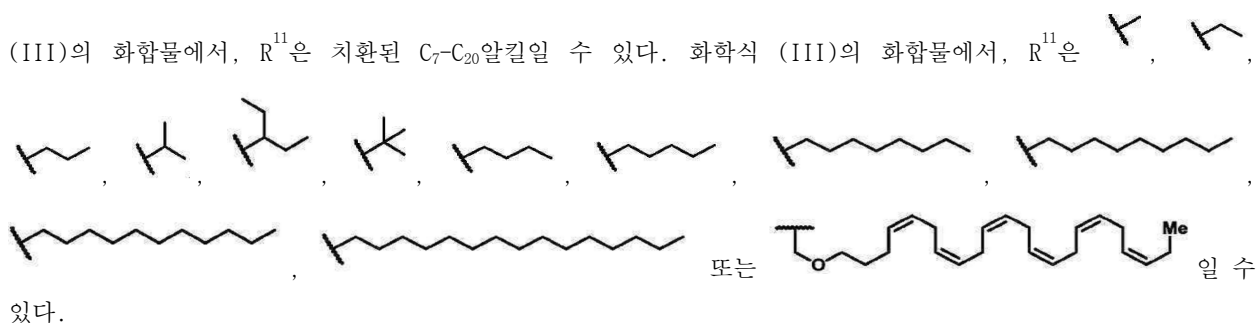
[0146]

[0147] (식 중,

[0148] R^{11} 은 친유성 모이어티임).

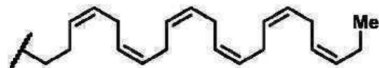
[0149] 화학식 (III)의 화합물에서, R^{11} 은 선택적으로 치환된 C_1 - C_{30} 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_{30} 알케닐 또는 선택적으로 치환된 C_2 - C_{30} 알키닐일 수 있다. 화학식 (III)의 화합물에서, R^{11} 은 선택적으로 치환된 C_1 - C_{20} 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_{20} 알케닐 또는 선택적으로 치환된 C_2 - C_{20} 알키닐일 수 있다.

[0150] 화학식 (III)의 화합물에서, R^{11} 은 C_1 - C_{20} 알킬일 수 있다. 화학식 (III)의 화합물에서, R^{11} 은 C_1 - C_{30} 알킬일 수 있다. 화학식 (III)의 화합물에서, R^{11} 은 C_1 - C_6 알킬일 수 있다. 화학식 (III)의 화합물에서, R^{11} 은 C_7 - C_{30} 알킬일 수 있다. 화학식 (III)의 화합물에서, R^{11} 은 C_7 - C_{20} 알킬일 수 있다. 화학식 (III)의 화합물에서, R^{11} 은 치환된 C_1 - C_{20} 알킬일 수 있다. 화학식 (III)의 화합물에서, R^{11} 은 치환된 C_1 - C_{30} 알킬일 수 있다. 화학식 (III)의 화합물에서, R^{11} 은 치환된 C_1 - C_6 알킬일 수 있다. 화학식 (III)의 화합물에서, R^{11} 은 치환된 C_7 - C_{30} 알킬일 수 있다. 화학식 (III)의 화합물에서, R^{11} 은 치환된 C_7 - C_{20} 알킬일 수 있다. 화학식 (III)의 화합물에서, R^{11} 은



[0151] 화학식 (III)의 화합물에서, R^{11} 은 C_2 - C_{30} 알케닐일 수 있다. 화학식 (III)의 화합물에서, R^{11} 은 C_3 - C_{30} 알케닐일 수 있다. 화학식 (III)의 화합물에서, R^{11} 은 C_6 - C_{30} 알케닐일 수 있다. 화학식 (III)의 화합물에서, R^{11} 은 C_6 - C_{25} 알케닐일 수 있다. 화학식 (III)의 화합물에서, R^{11} 은 C_{15} - C_{25} 알케닐일 수 있다. 화학식 (III)의 화합물에서, R^{11} 은 C_2 - C_{25} 알케닐일 수 있다. 화학식 (III)의 화합물에서, R^{11} 은 C_2 - C_{20} 알케닐일 수 있다. 화학식 (III)의 화합물에서, R^{11} 은 C_2 - C_{15} 알케닐일 수 있다. 화학식 (III)의 화합물에서, R^{11} 은 C_2 - C_{10} 알케닐일 수 있다. 화학식 (III)의 화합물에서, R^{11} 은 C_2 - C_6 알케닐일 수 있다. 화학식 (III)의 화합물에서, R^{11} 은 C_6 - C_{30} 알케닐일 수 있다. 화학식 (III)의 화합물에서, R^{11} 은 C_6 - C_{25} 알케닐일 수 있다. 화학식 (III)의 화합물에서, R^{11} 은 치환된 C_2 - C_{30} 알케닐일 수 있다. 화학식 (III)의 화합물에서, R^{11} 은 치환된 C_3 - C_{30} 알케닐일 수 있다. 화학식 (III)의 화합물에서, R^{11} 은 치환된 C_6 - C_{30} 알케닐일 수 있다. 화학식 (III)의 화합물에서, R^{11} 은 치환된 C_6 - C_{25} 알케닐일 수 있다. 화학식 (III)의 화합물에서, R^{11} 은 치환된 C_{15} - C_{25} 알케닐일 수 있다. 화학식 (III)의 화합물에서, R^{11} 은 치환된 C_2 - C_{25} 알케닐일 수

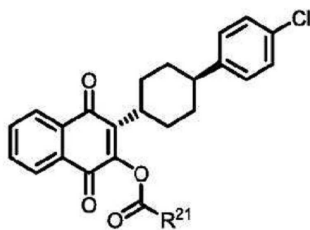
있다. 화학식 (III)의 화합물에서, R^{11} 은 치환된 C_2 - C_{20} 알케닐일 수 있다. 화학식 (III)의 화합물에서, R^{11} 은 치환된 C_2 - C_{15} 알케닐일 수 있다. 화학식 (III)의 화합물에서, R^{11} 은 치환된 C_2 - C_{10} 알케닐일 수 있다. 화학식 (III)의 화합물에서, R^{11} 은 치환된 C_2 - C_6 알케닐일 수 있다. 화학식 (III)의 화합물에서, R^{11} 은 치환된 C_6 - C_{30} 알케닐일 수 있다. 화학식 (III)의 화합물에서, R^{11} 은 치환된 C_6 - C_{25} 알케닐일 수 있다. 화학식 (III)의 화합물에서, R^{11} 은



일 수 있다. 화학식 (III)의 화합물에서, R^{21} 은 1개 내지 10개의 이중 결합을 포함할 수 있다. 화학식 (III)의 화합물에서, R^{21} 은 1개 내지 6개의 이중 결합을 포함할 수 있다. 화학식 (III)의 화합물에서, R^{21} 은 4개 내지 8개의 이중 결합을 포함할 수 있다. 화학식 (III)의 화합물에서, R^{21} 은 4개 내지 6개의 이중 결합을 포함할 수 있다. 화학식 (III)의 화합물에서, R^{21} 은 2개 내지 8개의 이중 결합을 포함할 수 있다. 화학식 (III)의 화합물에서, R^{21} 은 2개 내지 6개의 이중 결합을 포함할 수 있다. 화학식 (III)의 화합물에서, R^{21} 은 1개 초과인 이중 결합을 포함할 수 있다. 화학식 (III)의 화합물에서, R^{21} 은 2개 초과인 이중 결합을 포함할 수 있다. 화학식 (III)의 화합물에서, R^{21} 은 3개 초과인 이중 결합을 포함할 수 있다. 화학식 (III)의 화합물에서, R^{21} 은 4개 초과인 이중 결합을 포함할 수 있다. 화학식 (III)의 화합물에서, R^{21} 은 5개 초과인 이중 결합을 포함할 수 있다. 화학식 (III)의 화합물에서, R^{21} 은 1개의 이중 결합을 포함할 수 있다. 화학식 (III)의 화합물에서, R^{21} 은 2개의 이중 결합을 포함할 수 있다. 화학식 (III)의 화합물에서, R^{21} 은 3개의 이중 결합을 포함할 수 있다. 화학식 (III)의 화합물에서, R^{21} 은 4개의 이중 결합을 포함할 수 있다. 화학식 (III)의 화합물에서, R^{21} 은 5개의 이중 결합을 포함할 수 있다. 화학식 (III)의 화합물에서, R^{21} 은 6개의 이중 결합을 포함할 수 있다.

[0152] 화학식 (IV)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형 또는 입체이성질체가 본원에 기재된다:

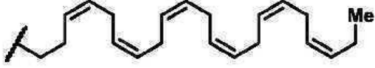
[0153] [화학식 IV]



[0154]

[0155] (식 중, R^{21} 은 선택적으로 치환된 C_3 - C_{30} 알케닐 또는 선택적으로 치환된 C_2 - C_{30} 알킬닐임).

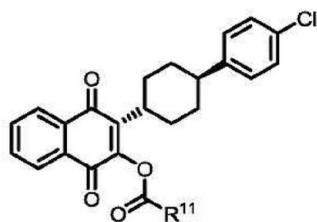
[0156] 화학식 (IV)의 화합물에서, R^{21} 은 C_3 - C_{30} 알케닐 또는 C_2 - C_{30} 알킬닐일 수 있다. 화학식 (IV)의 화합물에서, R^{21} 은 C_3 - C_{30} 알케닐일 수 있다. 화학식 (IV)의 화합물에서, R^{21} 은 C_6 - C_{30} 알케닐일 수 있다. 화학식 (IV)의 화합물에서, R^{21} 은 C_6 - C_{25} 알케닐일 수 있다. 화학식 (IV)의 화합물에서, R^{21} 은 C_{15} - C_{25} 알케닐일 수 있다. 화학식 (IV)의 화합물에서, R^{21} 은 치환된 C_3 - C_{30} 알케닐일 수 있다. 화학식 (IV)의 화합물에서, R^{21} 은 치환된 C_6 - C_{30} 알케닐일 수 있다. 화학식 (IV)의 화합물에서, R^{21} 은 치환된 C_6 - C_{25} 알케닐일 수 있다. 화학식 (IV)의 화합물에서, R^{21} 은 치환된 C_{15} -

C_{25} 알케닐일 수 있다. 화학식 (IV)의 화합물에서, R^{21} 은  일 수 있다. 화학식

(IV)의 화합물에서, R^{21} 은 1개 내지 10개의 이중 결합을 포함할 수 있다. 화학식 (IV)의 화합물에서, R^{21} 은 1개 내지 6개의 이중 결합을 포함할 수 있다. 화학식 (IV)의 화합물에서, R^{21} 은 4개 내지 8개의 이중 결합을 포함할 수 있다. 화학식 (IV)의 화합물에서, R^{21} 은 4개 내지 6개의 이중 결합을 포함할 수 있다. 화학식 (IV)의 화합물에서, R^{21} 은 2개 내지 8개의 이중 결합을 포함할 수 있다. 화학식 (IV)의 화합물에서, R^{21} 은 2개 내지 6개의 이중 결합을 포함할 수 있다. 화학식 (IV)의 화합물에서, R^{21} 은 1개 초과 이중 결합을 포함할 수 있다. 화학식 (IV)의 화합물에서, R^{21} 은 2개 초과 이중 결합을 포함할 수 있다. 화학식 (IV)의 화합물에서, R^{21} 은 3개 초과 이중 결합을 포함할 수 있다. 화학식 (IV)의 화합물에서, R^{21} 은 4개 초과 이중 결합을 포함할 수 있다. 화학식 (IV)의 화합물에서, R^{21} 은 5개 초과 이중 결합을 포함할 수 있다. 화학식 (IV)의 화합물에서, R^{21} 은 1개 이중 결합을 포함할 수 있다. 화학식 (IV)의 화합물에서, R^{21} 은 2개의 이중 결합을 포함할 수 있다. 화학식 (IV)의 화합물에서, R^{21} 은 3개의 이중 결합을 포함할 수 있다. 화학식 (IV)의 화합물에서, R^{21} 은 4개의 이중 결합을 포함할 수 있다. 화학식 (IV)의 화합물에서, R^{21} 은 5개의 이중 결합을 포함할 수 있다. 화학식 (IV)의 화합물에서, R^{21} 은 6개의 이중 결합을 포함할 수 있다.

[0157] 화학식 (III)의 결정질 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체가 본원에 기재된다:

[0158] [화학식 III]

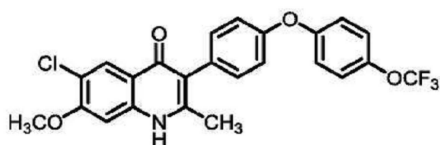


[0159]

[0160] (식 중,

[0161] R^{11} 은 친유성 모이어티임).

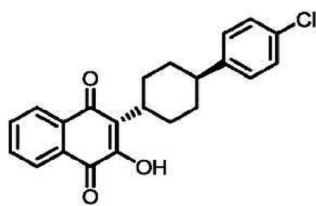
[0162] ELQ-300의 결정질 형태, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체가 본원에 기재된다:



[0163]

ELQ-300(6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4(1H)-온). ELQ-300의 결정질 형태, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체는 ELQ-300-IA 형태일 수 있다. ELQ-300의 결정질 형태, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체는 ELQ-300-IB 형태일 수 있다. ELQ-300의 결정질 형태, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체는 ELQ-300-II 형태일 수 있다. ELQ-300의 결정질 형태, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체는 ELQ-300-III 형태일 수 있다. ELQ-300의 결정질 형태, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체는 ELQ-300-IV 형태일 수 있다. ELQ-300의 결정질 형태, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체는 ELQ-300-V 형태일 수 있다.

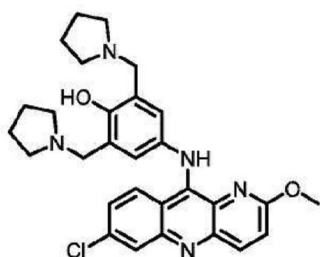
[0164] 아토바쿠온의 결정질 형태, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체가 본원에 기재된다:



[0165] 아토바쿠온(트랜스-2-[4-(4-클로로페닐)사이클로헥실]-3-하이드록시-1,4-나프탈렌 디온).

[0166] 아토바쿠온의 결정질 형태, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체는 아토바쿠온 -I 형태일 수 있다. 아토바쿠온의 결정질 형태, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체는 아토바쿠온 -II 형태일 수 있다.

[0167] 피로나리딘의 결정질 형태, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체가 본원에 기재된다:



[0168] 피로나리딘(4-[(7-클로로-2-메톡시-pyrido[3,2-b]퀴놀린-10-일)아미노]-2,6-비스(피롤리딘-1-일메틸)페놀).

[0169] 피로나리딘의 결정질 형태는 피로나리딘 염으로부터 얻어질 수 있다. 피로나리딘 염은 피로나리딘 파모에이트, 피로나리딘 벤젠설포네이트, 피로나리딘 팔미테이트, 피로나리딘 나프탈레이트, 피로나리딘 벤조에이트, 피로나리딘 에테에이트, 피로나리딘 에디실레이트, 피로나리딘 에스톨레이트, 피로나리딘 납실레이트, 피로나리딘 메실레이트, 피로나리딘 스테아레이트 또는 피로나리딘 발러레이트일 수 있다. 피로나리딘 염은 피로나리딘 파모에이트일 수 있다.

[0170] 피로나리딘의 결정질 형태, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체는 피로나리딘 -I 형태일 수 있다. 피로나리딘의 결정질 형태, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체는 피로나리딘-II 형태일 수 있다. 피로나리딘의 결정질 형태, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체는 피로나리딘-III 형태일 수 있다. 피로나리딘의 결정질 형태, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체는 피로나리딘-V 형태일 수 있다. 피로나리딘의 결정질 형태, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체는 피로나리딘-V 형태일 수 있다.

[0171] 몇몇 구현예에서, 본원에 개시된 화합물은 표 1에 제공된 구조를 갖는다.

[0172] [표 1]

화합물	명칭	구조
1	(6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4-일옥시)메틸 아세테이트	
2	(6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4-일옥시)메틸 부티레이트	
3	(6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4-일옥시)메틸 이소부티레이트	
4	(6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4-일옥시)메틸 헥사노에이트	
5	(6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4-일옥시)메틸 사이클로헥산카복실레이트	
6	4-((6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4-일옥시)메틸)아세테이트	
7	(6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4-일옥시)메틸 2-프로필펜타노에이트	

[0173]

화합물	명칭	구조
8	(6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4-일옥시)메틸 데카노에이트	
9	(6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4-일옥시)메틸 테트라데카노에이트	
10	(6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4-일옥시)메틸 팔미테이트	
11	(E)-(6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4-일옥시)메틸 옥타데크-9-에노에이트	
12	6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4-일 메틸 카보네이트	
13	6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4-일 에틸 카보네이트	
14	6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4-일 프로필 카보네이트	
15	6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4-일 이소프로필 카보네이트	
16	6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4-일 헥실 카보네이트	

[0174]

화합물	명칭	구조
17	6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4-일 테실 카보네이트	
18	6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4-일 헥사테실 카보네이트	
19	6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4-일 데칸-2-일 카보네이트	
35	((6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4-일)옥시)메틸 (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-도코사-4,7,10,13,16,19-헥사에노에이트	

[0175]

[0176]

몇몇 구현예에서, 본원에 개시된 화합물은 표 2에 제공된 구조를 갖는다.

[0177]

[표 2]

화합물	명칭	구조
20	3-((1r,4r)-4-(4-클로로페닐)사이클로헥실)-1,4-디옥소-1,4-디하이드로나프탈렌-2-일 아세테이트	
21	3-((1r,4r)-4-(4-클로로페닐)사이클로헥실)-1,4-디옥소-1,4-디하이드로나프탈렌-2-일 프로피오네이트	
22	3-((1r,4r)-4-(4-클로로페닐)사이클로헥실)-1,4-디옥소-1,4-디하이드로나프탈렌-2-일 부티레이트	
23	3-((1r,4r)-4-(4-클로로페닐)사이클로헥실)-1,4-디옥소-1,4-디하이드로나프탈렌-2-일 피발레이트	
24	3-((1r,4r)-4-(4-클로로페닐)사이클로헥실)-1,4-디옥소-1,4-디하이드로나프탈렌-2-일 이소부티레이트	
25	3-((1r,4r)-4-(4-클로로페닐)사이클로헥실)-1,4-디옥소-1,4-디하이드로나프탈렌-2-일 헥사노에이트	

[0178]

화합물	명칭	구조
26	3-((1r,4r)-4-(4-클로로페닐)사이클로헥실)-1,4-디옥소-1,4-디하이드로나프탈렌-2-일 펠타노에이트	
27	3-((1r,4r)-4-(4-클로로페닐)사이클로헥실)-1,4-디옥소-1,4-디하이드로나프탈렌-2-일 데카노에이트	
28	3-((1r,4r)-4-(4-클로로페닐)사이클로헥실)-1,4-디옥소-1,4-디하이드로나프탈렌-2-일 do 데카노에이트	
29	3-((1r,4r)-4-(4-클로로페닐)사이클로헥실)-1,4-디옥소-1,4-디하이드로나프탈렌-2-일 팔미네이트	
30	3-((1r,4r)-4-(4-클로로페닐)사이클로헥실)-1,4-디옥소-1,4-디하이드로나프탈렌-2-일 2-프로필펠타노에이트	
31	3-((1r,4r)-4-(4-클로로페닐)사이클로헥실)-1,4-디옥소-1,4-디하이드로나프탈렌-2-일 부티레이트	

[0179]

화합물	명칭	구조
32	3-((1r,4r)-4-(4-클로로페닐)사이클로헥실)-1,4-디옥소-1,4-디하이드로나프탈렌-2-일 노나노에이트	
33	3-((1r,4r)-4-(4-클로로페닐)사이클로헥실)-1,4-디옥소-1,4-디하이드로나프탈렌-2-일 (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-도코사-4,7,10,13,16,19-헥사엔노에이트	
34	2-((1r,4r)-4-(4-클로로페닐)사이클로헥실)-3-(((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-도코사-4,7,10,13,16,19-헥사엔-1-일)옥시)테트라하이드로나프탈렌-1,4-디온	

[0180]

[0181]

화합물의 제조

[0182]

본원에 기재된 반응에 사용된 화합물은 상업적으로 구입 가능한 화학물질 및/또는 화학 문헌에 기재된 화합물로부터 시작하여 공지된 유기 합성 기법에 따라 만들어진다. "상업적으로 구입 가능한 화학물질"은 Acros Organics(벨기에 질), Aldrich Chemical(위스콘신주 밀워키, Sigma Chemical 및 Fluka 포함), Apin Chemicals

Ltd.(영국 밀튼 파크), Ark Pharm, Inc.(일리노이주 리버티빌), Avocado Research(영국 랭커셔), BDH Inc.(캐나다 토론토), Bionet(영국 콘월), Chemservise Inc.(펜실베이니아주 웨스트 체스터), Combi-blocks(캘리포니아주 샌 디에고), Crescent Chemical Co.(뉴욕주 하퍼지), eMolecules(캘리포니아주 샌 디에고), Fisher Scientific Co.(펜실베이니아주 피츠버그), Fisons Chemicals(영국 레스터셔), Frontier Scientific(유타주 로건), ICN Biomedicals, Inc.(캘리포니아주 코스타메사), Key Organics(영국 콘월), Lancaster Synthesis(뉴햄프셔주 윈덤), Matrix Scientific(사우스 캐롤라이나주 콜롬비아), Maybridge Chemical Co. Ltd.(영국 콘월), Parish Chemical Co.(유타주 오렐), Pfaltz & Bauer, Inc.(코네티컷주 워터베리), Polyorganix(텍사스주 휴스턴), Pierce Chemical Co.(일리노이주 록포트), Riedel de Haen AG(독일 하노버), Ryan Scientific, Inc.(사우스 캐롤라이나주 마운트 플레전트), Spectrum Chemicals(캘리포니아주 가테나), Sundia Meditech((중국 상하이), TCI America(오레건주 포틀랜드), Trans World Chemicals, Inc.(메릴랜드주 록빌) 및 WuXi(중국 상하이)를 포함하는 표준 상업적 공급사로부터 얻어진다.

[0183] 본원에 기재된 화합물의 제조에 유용한 반응물질의 합성을 기재하거나, 제조를 기재하는 기사에 대한 참조를 제공하는 적합한 참고 서적 및 논문은 예를 들어 문헌["Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., "Organic Functional Group Preparations," 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992]을 포함한다. 본원에 기재된 화합물의 제조에 유용한 반응물질의 합성을 기재하거나, 제조를 기재하는 기사에 대한 참조를 제공하는 추가적인 적합한 참고 서적 및 논문은 예를 들어 문헌[Fuhrhop, J. and Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, in 8 volumes; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, in over 55 volumes; and "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, in 73 volumes]을 포함한다.

[0184] 구체적이고 유사한 반응물질은 또한 대부분의 공공 및 대학 도서관에서 이용 가능한 미국 화학 협회(American Chemical Society)의 화학 초록 서비스(Chemical Abstract Service)에 의해 준비된 공지된 화합물질의 색인을 통해, 및 온라인 데이터베이스(American Chemical Society(워싱턴 D.C.), 더 상세함을 위해 접속될 수 있음)를 통해 확인된다. 공지되어 있지만 카테고리에서 상업적으로 구입 가능하지 않은 화합물질은 많은 표준 화학 공급 하우스(예를 들어, 상기 기재된 것)가 주문 합성 서비스를 제공하는 주문 화학 합성 하우스에 의해 선택적으로 제조된다. 본원에 기재된 화합물의 약제학적 염의 제조 및 선택을 위한 참고문헌은 [P. H. Stahl & C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002]이다.

[0185] **본원에 개시된 화합물의 추가의 형태**

[0186] 이성질체

[0187] 더욱이, 본원에 기재된 화합물은 기하 이성질체로서 존재할 수 있다. 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 이중 결합을 보유할 수 있다. 본원에 제시된 화합물은 모든 시스, 트랜스, 신(syn), 안티(anti), 반대 자리(*E*) 및 같은 자리(*Z*) 이성질체, 및 이들의 상응하는 혼합물을 포함한다. 몇몇 상황에서, 화합물은 호변이체로서 존재한다. 본원에 기재된 화합물은 본원에 기재된 화학식 내에 모든 가능한 호변이체를 포함한다.

[0188] 몇몇 상황에서, 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 키랄 중앙을 보유하고, 각각의 중앙은 R 구성 또는 S 구성으로 존재한다. 본원에 기재된 화합물은 3개의 키랄 중앙을 보유할 수 있고, 각각의 중앙은 R 구성 또는 S 구성으로 존재한다. 본원에 기재된 화합물은 4개의 키랄 중앙을 보유할 수 있고, 각각의 중앙은 R 구성 또는 S 구성

으로 존재한다. 본원에 기재된 화합물은 모든 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 에피머 형태, 및 이들의 상응하는 혼합물을 포함할 수 있다. 본원에 제공된 화합물 및 방법의 추가적인 구현예에서, 단일 제조 단계, 조합 또는 상호전환으로부터 생긴 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체의 혼합물은 본원에 기재된 분야에 유용하다. 본원에 기재된 화합물은 화합물의 라세미 혼합물을 광학적으로 활성인 분할제와 반응시켜 한 쌍의 부분입체이성질체 화합물을 형성하고, 부분입체이성질체를 분리하고, 광학적으로 순수한 거울상이성질체를 회수함으로써 이의 개별 입체이성질체로서 제조될 수 있다. 분해 가능한 복합체(예를 들어, 결정질 부분입체이성질체 염)가 선호될 수 있다. 부분입체이성질체는 명확한 물성(예를 들어, 용점, 비점, 용해도, 반응성 등)을 가질 수 있고, 이 비유사성의 이점을 취함으로써 분리된다. 부분입체이성질체는 키랄 크로마토그래피, 또는 바람직하게는 용해도의 차이에 기초한 분리/분할 기법에 의해 분리될 수 있다. 이후, 광학적으로 순수한 거울상이성질체는, 라세미체화를 발생시키지 않는 임의의 실질적인 수단에 의해, 분할제와 함께, 회수될 수 있다.

[0189] 표지된 화합물

[0190] 본원에 기재된 화합물은 이의 동위원소로 표지된 형태로 존재할 수 있다. 본원에 개시된 방법은 이러한 동위원소로 표지된 화합물을 투여함으로써 질병을 치료하는 방법을 포함한다. 본원에 개시된 방법은 약제학적 조성물로서 이러한 동위원소로 표지된 화합물을 투여함으로써 질병을 치료하는 방법을 포함할 수 있다. 따라서, 본원에 개시된 화합물은, 하나 이상의 원자가 자연에서 보통 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 다른 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된다는 사실을 제외하고, 본원에 기재된 것과 동일한 동위원소로 표지된 화합물을 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물로 도입된 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소 및 염소의 동위원소, 예컨대 각각 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F 및 ^{36}Cl 을 포함한다. 상기 언급된 동위원소 및/또는 다른 원자의 다른 동위원소를 함유하는, 본원에 기재된 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 에스테르, 용매화물, 수화물 또는 유도체는 본 발명의 범위 내에 있다. 소정의 동위원소로 표지된 화합물, 예를 들어 방사선 동위원소, 예컨대 ^3H 및 ^{14}C 가 도입된 것은 약물 및/또는 기질 조직 분포 검정에서 유용하다. 삼중수소화, 즉, ^3H 및 탄소-14, 즉 ^{14}C 동위원소는 이의 제조의 용이성 및 검출가능성에 특히 바람직하다. 추가로, 무거운 동위원소, 예컨대 중수소, 즉 ^2H 에 의한 치환은 생체내 반감기의 증가 또는 투약량 요건의 감소와 같은 더 큰 대사 안정성으로부터 생긴 소정의 치료학적 이점을 생성한다. 동위원소로 표지된 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 에스테르, 용매화물, 수화물 또는 유도체는 임의의 적합한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0191] 본원에 기재된 화합물은 발색단 또는 형광성 모이어티, 생물발광 라벨, 또는 화학발광 라벨의 사용(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는 다른 수단에 의해 표지될 수 있다.

[0192] 약제학적으로 허용 가능한 염

[0193] 본원에 기재된 화합물은 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로서 존재할 수 있다. 본원에 개시된 방법은 이러한 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여함으로써 질병을 치료하는 방법을 포함할 수 있다. 본원에 개시된 방법은 약제학적 조성물로서 이러한 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여함으로써 질병을 치료하는 방법을 포함할 수 있다.

[0194] 본원에 기재된 화합물은 산성 또는 염기성 기를 보유하고, 따라서 임의의 다수의 무기 또는 유기 염기, 및 무기 및 유기 산과 반응하여 약제학적으로 허용 가능한 염을 형성할 수 있다. 이들 염은 본 발명의 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 동일계대로, 또는 이의 유리 형태의 정제된 화합물을 적합한 산 또는 염기와 별개로 반응시키고, 이렇게 형성된 염을 단리함으로써 제조될 수 있다.

[0195] 용매화물

[0196] 본원에 기재된 화합물은 용매화물로서 존재할 수 있다. 본 발명은 이러한 용매화물을 투여함으로써 질병을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 약제학적 조성물로서 이러한 용매화물을 투여함으로써 질병을 치료하는 방법을 추가로 제공한다.

[0197] 용매화물은 용매의 화학량론적 또는 비화학량론적 양을 함유하고, 약제학적으로 허용 가능한 용매, 예컨대 물, 에탄올 등에 의한 결정화의 공정 동안 형성될 수 있다. 용매가 물일 때 수화물이 형성되거나, 용매가 알콜일 때 알콜화물이 형성된다. 본원에 기재된 화합물의 용매화물은 본원에 기재된 공정 동안 편리하게 제조되거나 형성된다. 오직 예로서, 본원에 기재된 화합물의 수화물은 디옥산, 테트라하이드로푸란 또는 메탄올(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는 유기 용매를 사용하여 수성/유기 용매 혼합물로부터의 재결정화에 의해 편리하게 제조된

다. 또한, 본원에 제공된 화합물은 비용매화된 형태, 및 용매화된 형태로 존재한다. 일반적으로, 용매화된 형태는 본원에 제공된 화합물 및 방법의 목적을 위해 비용매화된 형태와 동등하게 생각된다.

[0198] **다형**

[0199] 본원에 기재된 화합물은 다형으로도 공지된 결정질 형태일 수 있다. 다형은 화합물의 동일한 원소 조성의 상이한 결정 패킹 배열을 포함한다. 다형은 보통 상이한 X선 회절 패턴, 용점, 밀도, 경도, 결정 형상, 광학 특성, 안정성 및 용해도를 갖는다. 재결정화 용매, 결정화의 속도 및 저장 온도와 같은 다양한 인자는 단일 결정 형태가 우세하게 할 수 있다.

[0200] 결정질 형태는 ELQ-300-IA 형태일 수 있다. 결정질 형태는 ELQ-300-IB 형태일 수 있다. 결정질 형태는 ELQ-300-II 형태일 수 있다. 결정질 형태는 ELQ-300-III 형태일 수 있다. 결정질 형태는 ELQ-300-IV 형태일 수 있다. 결정질 형태는 ELQ-300-V 형태일 수 있다.

[0201] 결정질 형태는 화학식 (II)의 결정질 화합물일 수 있다. 결정질 형태는 결정질 6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4-일 프로피오네이트일 수 있다. 결정질 형태는 결정질 6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4-일 에틸 카보네이트일 수 있다. 결정질 형태는 결정질 (6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4-일옥시)메틸 부티레이트일 수 있다.

[0202] 결정질 형태는 아토바쿠온-I 형태일 수 있다. 결정질 형태는 아토바쿠온-II 형태일 수 있다.

[0203] 결정질 형태는 화학식 (III)의 결정질 화합물일 수 있다. 결정질 형태는 결정질 결정질 3-((1r,4r)-4-(4-클로로페닐)사이클로헥실)-1,4-디옥소-1,4-디하이드로나프탈렌-2-일 데카노에이트일 수 있다.

[0204] 결정질 형태는 피로나리딘-I 형태일 수 있다. 결정질 형태는 피로나리딘-II 형태일 수 있다. 결정질 형태는 피로나리딘-III 형태일 수 있다. 결정질 형태는 피로나리딘-IV 형태일 수 있다. 결정질 형태는 피로나리딘-V 형태일 수 있다.

[0205] **약제학적 조성물**

[0206] 본원에 기재된 화합물은 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다. 약제학적 조성물은 약제학적으로 사용된 제제로 활성 화합물의 가공을 수월하게 하는 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 불활성 성분을 사용하여 종래의 방식으로 제형화된다. 적절한 제형은 선택된 투여의 경로에 따라 달라진다. 본원에 기재된 약제학적 조성물의 요약은 예를 들어 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, twentyfirst Ed (Lippincott Williams & Wilkins 2012); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1980; 및 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)](본원에 이의 개시내용을 위해 참고로 포함됨)에서 발견된다.

[0207] 본원에 기재된 화합물은 약제학적 조성물 내에 약제학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제와 조합되어 투여될 수 있다. 본원에 기재된 화합물 및 조성물의 투여는 작용의 부위로 화합물의 전달이 가능하게 하는 임의의 방법에 의해 실행될 수 있다. 본원에 개시된 화합물, 예컨대 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물은 근육내 또는 피하 주사를 통한 투여를 위해 데포 제형으로 제형화될 수 있다. 본원에 개시된 화합물, 예컨대 결정질 ELQ-300(ELQ-300-IA 형태, ELQ-300-IB 형태, ELQ-300-II 형태, ELQ-300-III 형태, ELQ-300-IV 형태 또는 ELQ-300-V 형태), 화학식 (II)의 결정질 화합물, 결정질 아토바쿠온(아토바쿠온-I 형태 또는 아토바쿠온-II 형태), 화학식 (III)의 결정질 화합물 또는 결정질 피로나리딘(피로나리딘-I 형태, 피로나리딘-II 형태, 피로나리딘-III 형태, 피로나리딘-IV 형태 또는 피로나리딘-V 형태)은 근육내 또는 피하 주사를 통한 투여를 위해 현탁액으로 제형화될 수 있다.

[0208] **데포 제형**

[0209] 데포 제형은 수주, 예컨대 적어도 약 1주, 적어도 약 2주, 적어도 약 3주, 적어도 약 4주, 적어도 약 5주, 적어도 약 6주, 적어도 약 7주, 적어도 약 8주, 적어도 약 9주, 적어도 약 10주, 적어도 약 11주, 적어도 약 12주 또는 이것 초과 동안 치료학적으로 효과적인 활성 성분의 효율적인, 매우 관용적인, 서방성 또는 지효성 방출 조성물이다. 데포 제형은 수일, 예컨대 적어도 약 5일, 적어도 약 10일, 적어도 약 15일, 적어도 약 20일, 적어도 약 25일, 적어도 약 30일, 적어도 약 35일, 적어도 약 40일, 적어도 약 45일, 적어도 약 50일, 적어도 약 55일, 적어도 약 60일, 적어도 약 65일, 적어도 약 70일, 적어도 약 75일, 적어도 약 80일, 적어도 약 85일, 적어도

도 약 90일, 적어도 약 95일, 적어도 약 100일, 적어도 약 105일, 적어도 약 110일, 적어도 약 115일, 적어도 약 120일 또는 이것 초과 동안 치료학적으로 효과적인 활성 성분의 효율적인, 매우 관용적인, 서방성 또는 지효성 방출 조성물이다.

[0210] 본원에 기재된 활성제 이외에, 추가적인 성분은 계면활성제, 가용화제, 유화제, 보존제, 등장화제, 분산제, 습윤제, 충전제, 용매, 완충제, 안정화제, 활택제, 점증제, 현탁제, 및 이들의 조합을 포함하는 본 발명의 데포 제형에서 사용될 수 있다.

[0211] 데포 제형은 본원에 개시된 화합물 및 적합한 소수성 재료를 포함할 수 있다. 적합한 소수성 재료는 모노글리세라이드, 디글리세라이드 또는 트리글리세라이드일 수 있다. 적합한 소수성 재료는 오일일 수 있다. 오일은 생체 적합성 오일일 수 있다. 오일은 광유일 수 있다. 오일은 캐스터유일 수 있다. 오일은 식물성 오일일 수 있다. 식물성 오일은 옥수수유, 땅콩유, 참깨유, 올리브유, 팜유, 홍화유, 대두유, 면실유, 유채씨유, 해바라기유 및 이들의 혼합물로부터 선택될 수 있다. 오일은 참깨유일 수 있다. 오일은 천연 식물성 오일의 전체 에스테르화 및/또는 가수분해 및/또는 분별화에 의해 얻은 반합성 식물성 오일, 예를 들어 식물성 오일로부터 유래된 지방산 트리글리세라이드, 예컨대 카프릴산, 카프르산, 리놀레산 또는 숙신산의 트리글리세라이드(상표명 Miglyol(TM) 810, 812, 818, 820, 829 하에 판매), 프로필렌 글리콜 및 식물성 오일로부터 유래된 지방산의 에스테르, 예컨대 프로필렌 글리콜 및 카프릴산 및 카프르산의 에스테르(상표명 Miglyol(TM) 840 하에 판매), 및 또한 이들의 혼합물일 수 있다.

[0212] 데포 제형은 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체 및 오일을 포함할 수 있다. 오일 내의 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 농도는 약 20 mg/ml 내지 약 500 mg/ml, 약 20 mg/ml 내지 약 400 mg/ml, 약 20 mg/ml 내지 약 300 mg/ml, 약 20 mg/ml 내지 약 200 mg/ml, 약 20 mg/ml 내지 약 100 mg/ml, 또는 약 50 mg/ml 내지 약 100 mg/ml일 수 있다. 농도는 적어도 약 20 mg/ml, 적어도 약 30 mg/ml, 적어도 약 40 mg/ml, 적어도 약 50 mg/ml, 적어도 약 60 mg/ml, 적어도 약 70 mg/ml, 적어도 약 80 mg/ml, 적어도 약 90 mg/ml, 또는 적어도 약 100 mg/ml일 수 있다. 농도는 약 20 mg/ml 미만, 약 30 mg/ml 미만, 약 40 mg/ml 미만, 약 50 mg/ml 미만, 약 60 mg/ml 미만, 약 70 mg/ml 미만, 약 80 mg/ml 미만, 약 90 mg/ml 미만, 또는 약 100 mg/ml 미만일 수 있다. 농도는 약 20 mg/ml 초과, 약 30 mg/ml 초과, 약 40 mg/ml 초과, 약 50 mg/ml 초과, 약 60 mg/ml 초과, 약 70 mg/ml 초과, 약 80 mg/ml 초과, 약 90 mg/ml 초과, 약 100 mg/ml 초과, 약 150 mg/ml 초과, 또는 약 200 mg/ml 초과일 수 있다.

[0213] 화학식 (II)의 화합물은 약 12주의 기간에 걸쳐 적어도 약 1 μ M의 6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4(1H)-온(ELQ-300)의 평균 혈장 농도를 제공하는 속도로 데포 제형으로부터 방출될 수 있다. 6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4(1H)-온의 평균 혈장 농도는 약 12주, 약 11주, 약 10주, 약 9주, 약 8주, 약 7주, 약 6주, 약 5주, 약 4주, 약 3주, 약 2주, 또는 약 1주의 기간에 걸쳐 적어도 약 900 nM, 적어도 약 800 nM, 적어도 약 700 nM, 적어도 약 600 nM, 적어도 약 500 nM, 적어도 약 400 nM, 적어도 약 300 nM, 적어도 약 200 nM, 적어도 약 100 nM, 적어도 약 95 nM, 적어도 약 90 nM, 적어도 약 85 nM, 적어도 약 80 nM, 적어도 약 75 nM, 적어도 약 70 nM, 적어도 약 65 nM, 적어도 약 60 nM, 적어도 약 55 nM, 적어도 약 50 nM, 적어도 약 45 nM, 적어도 약 40 nM, 적어도 약 35 nM, 적어도 약 30 nM, 적어도 약 25 nM, 또는 적어도 약 20 nM일 수 있다. 6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4(1H)-온의 평균 혈장 농도는 화학식 (II)의 화합물의 투여 시 약 4주의 기간에 걸쳐 적어도 약 100 nM일 수 있다.

[0214] 데포 제형은 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체 및 오일을 포함할 수 있다. 오일 내의 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 농도는 약 20 mg/ml 내지 약 500 mg/ml, 약 20 mg/ml 내지 약 400 mg/ml, 약 20 mg/ml 내지 약 300 mg/ml, 약 20 mg/ml 내지 약 200 mg/ml, 약 20 mg/ml 내지 약 100 mg/ml, 또는 약 50 mg/ml 내지 약 100 mg/ml일 수 있다. 농도는 적어도 약 20 mg/ml, 적어도 약 30 mg/ml, 적어도 약 40 mg/ml, 적어도 약 50 mg/ml, 적어도 약 60 mg/ml, 적어도 약 70 mg/ml, 적어도 약 80 mg/ml, 적어도 약 90 mg/ml, 또는 적어도 약 100 mg/ml일 수 있다. 농도는 약 20 mg/ml 미만, 약 30 mg/ml 미만, 약 40 mg/ml 미만, 약 50 mg/ml 미만, 약 60 mg/ml 미만, 약 70 mg/ml 미만, 약 80 mg/ml 미만, 약 90 mg/ml 미만, 또는 약 100 mg/ml 미만일 수 있다. 농도는 약 20 mg/ml 초과, 약 30 mg/ml 초과, 약 40 mg/ml 초과, 약 50 mg/ml 초과, 약 60 mg/ml 초과, 약 70 mg/ml 초과, 약 80 mg/ml 초과, 약 90 mg/ml 초과, 약 100 mg/ml 초과, 약 150 mg/ml 초과, 또는 약 200 mg/ml 초과일 수 있다.

수 있다.

[0215] 화학식 (III)의 화합물은 약 13주의 기간에 걸쳐 적어도 약 5 μM 의 트랜스-2-[4-(4-클로로페닐)사이클로헥실]-3-하이드록시-1,4-나프탈렌디온(아토바쿠온)의 평균 혈장 농도를 제공하는 속도로 테포 제형으로부터 방출될 수 있다. 트랜스-2-[4-(4-클로로페닐)사이클로헥실]-3-하이드록시-1,4-나프탈렌디온의 평균 혈장 농도는 약 13주, 약 12주, 약 11주, 약 10주, 약 9주, 약 8주, 약 7주, 약 6주, 약 5주, 약 4주, 약 3주, 약 2주, 또는 약 1주의 기간에 걸쳐 적어도 약 5 μM , 적어도 약 4.5 μM , 적어도 약 4 μM , 적어도 약 3.5 μM , 적어도 약 3 μM , 적어도 약 2.5 μM , 적어도 약 2 μM , 적어도 약 1.5 μM , 적어도 약 1 μM , 적어도 약 900 nM, 적어도 약 800 nM, 적어도 약 700 nM, 적어도 약 600 nM, 적어도 약 500 nM, 적어도 약 400 nM, 적어도 약 300 nM, 적어도 약 200 nM, 적어도 약 100 nM, 적어도 약 95 nM, 적어도 약 90 nM, 적어도 약 85 nM, 적어도 약 80 nM, 적어도 약 75 nM, 적어도 약 70 nM, 적어도 약 65 nM, 적어도 약 60 nM, 적어도 약 55 nM, 적어도 약 50 nM, 적어도 약 45 nM, 적어도 약 40 nM, 적어도 약 35 nM, 적어도 약 30 nM, 적어도 약 25 nM, 또는 적어도 약 20 nM일 수 있다. 트랜스-2-[4-(4-클로로페닐)사이클로헥실]-3-하이드록시-1,4-나프탈렌디온의 평균 혈장 농도는 화학식 (III)의 화합물의 투여 시 약 4주의 기간에 걸쳐 적어도 약 100 nM일 수 있다.

[0216] 화학식 (III)의 화합물은 3-((1r,4r)-4-(4-클로로페닐)사이클로헥실)-1,4-디옥소-1,4-디하이드로나프탈렌-2-일(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-도코사-4,7,10,13,16,19-헥사노에이트일 수 있고, 약 13주의 기간에 걸쳐 적어도 약 2 μM 의 트랜스-2-[4-(4-클로로페닐)사이클로헥실]-3-하이드록시-1,4-나프탈렌디온(아토바쿠온)의 평균 혈장 농도를 제공하는 속도로 테포 제형으로부터 방출될 수 있다. 트랜스-2-[4-(4-클로로페닐)사이클로헥실]-3-하이드록시-1,4-나프탈렌디온의 평균 혈장 농도는 약 13주, 약 12주, 약 11주, 약 10주, 약 9주, 약 8주, 약 7주, 약 6주, 약 5주, 약 4주, 약 3주, 약 2주, 또는 약 1주의 기간에 걸쳐 적어도 약 2 μM , 약 1.9 μM , 약 1.8 μM , 약 1.7 μM , 약 1.6 μM , 약 1.5 μM , 약 1.4 μM , 약 1.3 μM , 약 1.2 μM , 약 1.1 μM , 약 1 μM , 적어도 약 900 nM, 적어도 약 800 nM, 적어도 약 700 nM, 적어도 약 600 nM, 적어도 약 500 nM, 적어도 약 400 nM, 적어도 약 300 nM, 적어도 약 200 nM, 적어도 약 100 nM, 적어도 약 95 nM, 적어도 약 90 nM, 적어도 약 85 nM, 적어도 약 80 nM, 적어도 약 75 nM, 적어도 약 70 nM, 적어도 약 65 nM, 적어도 약 60 nM, 적어도 약 55 nM, 적어도 약 50 nM, 적어도 약 45 nM, 적어도 약 40 nM, 적어도 약 35 nM, 적어도 약 30 nM, 적어도 약 25 nM, 또는 적어도 약 20 nM일 수 있다. 트랜스-2-[4-(4-클로로페닐)사이클로헥실]-3-하이드록시-1,4-나프탈렌디온의 평균 혈장 농도는 3-((1r,4r)-4-(4-클로로페닐)사이클로헥실)-1,4-디옥소-1,4-디하이드로나프탈렌-2-일(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-도코사-4,7,10,13,16,19-헥사노에이트의 화합물의 투여 시 약 13주의 기간에 걸쳐 적어도 약 1000 nM일 수 있다.

[0217] **나노입자 또는 마이크로입자 현탁액**

[0218] 본원에 개시된 화합물은 나노입자 또는 마이크로입자 현탁액으로서 제형화될 수 있다. 본원에 기재된 약제학적 현탁액은 본원에 개시된 결정질 화합물 및 적합한 부형제의 나노입자 또는 마이크로입자를 포함한다.

[0219] 나노입자는 약 10 nm 내지 약 1000 nm 또는 약 50 nm 내지 약 1000 nm의 범위의 크기를 갖는 준미시적 고체 입자이다. 본원에 기재된 나노입자의 평균 입자 크기는 약 1000 nm 미만, 또는 약 900 nm 미만, 또는 약 800 nm 미만, 또는 약 700 nm 미만, 또는 약 600 nm 미만, 또는 약 500 nm 미만, 또는 약 400 nm 미만, 또는 약 300 nm 미만, 또는 약 200 nm 미만, 또는 약 100 nm 미만일 수 있다. 평균 입자 크기의 하한은 약 100 nm만큼 낮거나 약 50 nm만큼 낮을 수 있다. 평균 입자 크기는 약 50 nm 내지 약 1000 nm, 또는 약 50 nm 내지 약 500 nm, 또는 약 50 nm 내지 약 400 nm, 또는 약 50 nm 내지 약 300 nm, 또는 약 50 nm 내지 약 250 nm, 또는 약 100 nm 내지 약 250 nm, 또는 약 150 nm 내지 약 220 nm, 또는 100 내지 200 nm, 또는 약 150 nm 내지 약 200 nm, 예를 들어 약 100 nm, 약 130 nm, 또는 약 150 nm의 범위일 수 있다.

[0220] 마이크로입자는 약 1 μm 내지 약 1000 μm 의 범위의 크기를 갖는 고체 입자이다. 본원에 기재된 마이크로입자의 평균 입자 크기는 약 1000 μm 미만, 또는 약 900 μm 미만, 또는 약 800 μm 미만, 또는 약 700 μm 미만, 또는 약 600 μm 미만, 또는 약 500 μm 미만, 또는 약 400 μm 미만, 또는 약 300 μm 미만, 또는 약 200 μm 미만, 또는 약 100 μm 미만, 또는 약 90 μm 미만, 또는 약 80 μm 미만, 또는 약 70 μm 미만, 또는 약 60 μm 미만, 또는 약 50 μm 미만, 또는 약 40 μm 미만, 또는 약 30 μm 미만, 또는 약 20 μm 미만, 또는 약 10 μm 미만, 또는 약 5 μm 미만, 또는 약 2 μm 미만일 수 있다. 평균 입자 크기의 하한은 약 10 μm 만큼 낮거나, 약 5 μm 만큼 낮을 수 있다. 평균 입자 크기는 약 1 μm 내지 약 100 μm , 또는 약 1 μm 내지 약 50 μm , 또는 약 1 μm 내지 약 40 μm , 또는 약 1 μm 내지 약 30 μm , 또는 약 1 μm 내지 약 20 μm , 또는 약 1 μm 내지 약 10 μm 또는 약 1 μm 내지 약 5 μm , 예를 들어 약 1 μm , 약 2 μm , 약 3 μm , 약 4 μm , 또는 약 5 μm 의 범위일 수 있다. 나노입자 또는 마이크로입자 현

탁액은 수주, 예컨대 적어도 약 1주, 적어도 약 2주, 적어도 약 3주, 적어도 약 4주, 적어도 약 5주, 적어도 약 6주, 적어도 약 7주, 적어도 약 8주, 적어도 약 9주, 적어도 약 10주, 적어도 약 11주, 적어도 약 12주 또는 이것 초과 동안 치료학적으로 효과적인 활성 성분의 서방성 또는 지효성 방출 조성물일 수 있다. 나노입자 또는 마이크로입자 현탁액은 수일, 예컨대 적어도 약 5일, 적어도 약 10일, 적어도 약 15일, 적어도 약 20일, 적어도 약 25일, 적어도 약 30일, 적어도 약 35일, 적어도 약 40일, 적어도 약 45일, 적어도 약 50일, 적어도 약 55일, 적어도 약 60일, 적어도 약 65일, 적어도 약 70일, 적어도 약 75일, 적어도 약 80일, 적어도 약 85일, 적어도 약 90일, 적어도 약 95일, 적어도 약 100일, 적어도 약 105일, 적어도 약 110일, 적어도 약 115일, 적어도 약 120일 또는 이것 초과 동안 치료학적으로 효과적인 활성 성분의 효율적인, 매우 관용적인, 서방성 또는 지효성 방출 조성물이다.

[0221]

활성제 이외에, 추가적인 성분은 계면활성제, 가용화제, 유화제, 보존제, 등장화제, 분산제, 습윤제, 충전제, 용매, 완충제, 안정화제, 활택제, 점증제, 현탁제, 및 이들의 조합을 포함하는 본 발명의 나노입자 또는 마이크로입자 현탁액에서 사용될 수 있다. 현탁액은 현탁제 및 계면활성제를 포함할 수 있다. 가장 흔히, 계면활성제는 극성 헤드 기에 따라 분류된다. 비이온성 계면활성제는 이의 헤드에서 하전된 기를 갖지 않는다. 이온성 계면활성제의 헤드는 순 양 또는 음의 전하를 보유한다. 전하가 음성인 경우, 계면활성제는 더 구체적으로 음이온성이라 불리고; 전하가 양성인 경우, 이것은 양이온성이라 불린다. 계면활성제가 2개의 반대의 하전된 기를 갖는 헤드를 함유하는 경우, 이것은 쌍성이온이라 불린다. 음이온성 계면활성제는 이의 헤드에서 음이온성 작용기, 예컨대 설페이트, 설포네이트, 포스페이트 및 카복실레이트를 함유한다. 중요한 알킬 설페이트는 라우릴 황산 암모늄, 라우릴 황산 나트륨(도데실 황산 나트륨, SLS 또는 SDS), 및 관련된 알킬-에테르 설페이트 나트륨 라우레스 설페이트(나트륨 라우릴 에테르 설페이트 또는 SLES), 및 나트륨 미레스 설페이트를 포함한다. 기타는 도쿠세이트(디옥틸 나트륨 설포숙시네이트), 퍼플루오로옥탄설포네이트(PFOS), 퍼플루오로부탄설포네이트, 알킬-아릴 에테르 포스페이트, 알킬 에테르 포스페이트를 포함한다. 양이온성 계면활성제는 pH 의존적 1차, 2차 또는 3차 아민, 예컨대 옥테닌 디하이드로클로라이드; 및 영구적으로 하전된 4차 암모늄염, 예컨대 세트리모늄 브로마이드(CTAB), 세틸피리디늄 클로라이드(CPC), 벤즈알코늄 클로라이드(BAC), 벤즈에토늄 클로라이드(BZT), 디메틸도데실암모늄 클로라이드 및 디옥타데실디메틸암모늄 브로마이드(DODAB)를 포함한다. 쌍성이온(양쪽성) 계면활성제는 동일한 분자에 양이온성 중심 및 음이온성 중심 둘 모두를 갖는다. 양이온성 부분은 1차, 2차 또는 3차 아민 또는 4차 암모늄 양이온에 기초한다. 음이온성 부분은 더 가변적일 수 있고, 술탄인 CHAPS(3-[(3-콜라미도프로필)디메틸암모니오]-1-프로판설포네이트) 및 코카미도프로필 하이드록시술탄인에서 처럼 설포네이트를 포함한다. 베타인, 예컨대 코카미도프로필 베타인은 암모늄을 갖는 카복실레이트를 갖는다. 가장 흔한 생물학적 쌍성이온 계면활성제, 예컨대 인지질 포스파티딜세린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜콜린 및 시핑고미엘린은 아민 또는 암모늄을 갖는 포스페이트 음이온을 갖는다. 비이온성 계면활성제는 지방 알콜, 세틸 알콜, 스테아릴 알콜, 및 세토스테아릴 알콜, 및 올레일 알콜을 포함한다. 폴리에틸렌 글리콜 알킬 에테르(예컨대, 옥타에틸렌 글리콜 모노도데실 에테르, 펜타에틸렌 글리콜 모노도데실 에테르), 폴리프로필렌 글리콜 알킬 에테르, 글루코사이드 알킬 에테르(예컨대, 데실 글루코사이드, 라우릴 글루코사이드, 옥틸 글루코사이드), 폴리에틸렌 글리콜 옥틸페닐 에테르(예컨대, 트리톤 X-100), 폴리에틸렌 글리콜 알킬페닐 에테르(예컨대, 노녹시놀-9), 글리세롤 알킬 에스테르(예컨대, 글리세릴 라우레이트), 폴리옥시에틸렌 글리콜 소르비탄 알킬 에스테르(예컨대, 폴리소르베이트, 즉 폴리소르베이트 20 및 폴리소르베이트 80), 소르비탄 알킬 에스테르(예컨대, Spans), 코카미드 MEA, 코카미드 DEA, 도데실디메틸아민 옥시드, 폴리에틸렌 글리콜의 블록 및 폴리프로필렌 글리콜의 블록을 포함하는 삼중블록 공중합체, 예컨대 폴리(에틸렌 글리콜)-블록-폴리(프로필렌 글리콜)-블록-폴리(에틸렌 글리콜)(예컨대, 폴록사머) 및 폴리에톡실화 텔로우 아민(POEA)은 또한 비이온성 계면활성제로서 사용된다. 현탁액은 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%의 계면활성제를 포함할 수 있다. 현탁액은 약 0.5 중량% 내지 약 5 중량%의 계면활성제를 포함할 수 있다. 현탁액은 약 1 중량% 내지 약 4 중량%의 계면활성제를 포함할 수 있다. 현탁액은 약 2 중량% 내지 약 4 중량%의 계면활성제를 포함할 수 있다. 현탁액은 약 3 중량%의 계면활성제를 포함할 수 있다. 현탁액은 비이온성 계면활성제를 포함할 수 있다. 비이온성 계면활성제는 폴리에틸렌 글리콜을 포함할 수 있다. 비이온성 계면활성제는 폴리에틸렌 글리콜의 블록 및 폴리프로필렌 글리콜의 블록을 포함하는 삼중블록 공중합체, 예컨대 폴리(에틸렌 글리콜)-블록-폴리(프로필렌 글리콜)-블록-폴리(에틸렌 글리콜)일 수 있다. 비이온성 계면활성제는 Synperonic® F108일 수 있다. 비이온성 계면활성제는 Pluronic®일 수 있다. 비이온성 계면활성제는 비타민 유도체, 예컨대 비타민 E 유도체일 수 있다. 비이온성 계면활성제는 비타민 E 숙시네이트와 폴리에틸렌 글리콜의 에스테르화 생성물일 수 있다. 비이온성 계면활성제는 비타민 E 숙시네이트와 폴리에틸렌 글리콜 1000의 에스테르화 생성물일 수 있다. 비이온성 계면활성제는 D- α -토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 숙시네이트일 수 있다. 비이온성 계면활성제는 D- α -토코페릴 폴리에틸렌 글리콜

1000 숙시네이트(TPGS)일 수 있다. 현탁액은 음이온성 계면활성제를 포함할 수 있다. 음이온성 계면활성제는 황산 도데실 나트륨(SLS)일 수 있다. 현탁액은 현탁제를 포함할 수 있다. 현탁액은 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%의 현탁제를 포함할 수 있다. 현탁액은 약 0.5 중량% 내지 약 5 중량%의 현탁제를 포함할 수 있다. 현탁액은 약 0.5 중량% 내지 약 2 중량%의 현탁제를 포함할 수 있다. 현탁액은 약 0.5 중량% 내지 약 1.5 중량%의 현탁제를 포함할 수 있다. 현탁액은 약 1 중량%의 현탁제를 포함할 수 있다. 현탁제는 아카시아, 한천, 알긴산, 벤토 나이트, 스테아르산칼슘, 카보머, 셀룰로스 또는 셀룰로스 유도체(예컨대, 카복시메틸셀룰로스 칼슘, 카복시메틸셀룰로스 나트륨, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시에틸메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC), 메틸셀룰로스), 카라기난, 세라토니아, 콜로이드성 이산화규소, 텍스트린, 젤라틴, 구아 검, 카울린, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 말티톨, 중쇄(medium-사슬) 트리글리세라이드, 미결정질 셀룰로스, 미결정질 셀룰로스 및 카복시메틸셀룰로스 나트륨, 폴리카보필, 폴리에틸렌 글리콜, 칼륨 알기네이트, 포비돈, 프로필렌 글리콜 알기네이트, 참깨유, 나트륨 알기네이트, 나트륨 전분 글리콜레이트, 소르비탄 에스테르, 수크로스, 트래거캔스 및 잔탄 겜으로부터 선택될 수 있다. 현탁제는 셀룰로스 유도체일 수 있다. 현탁액은 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC)를 포함할 수 있다. 현탁액은 Synperonic[®] F108, 황산 도데실 나트륨(SLS) 또는 D- α -토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트(TPGS) 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 현탁액은 Synperonic[®] F108, 황산 도데실 나트륨(SLS), D- α -토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트(TPGS) 또는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC) 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 현탁액은 D- α -토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트(TPGS) 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC)를 포함할 수 있다.

[0222] 본원에 기재된 나노입자 또는 마이크로입자는 기계적 수단에 의해 마이크로화/입자 크기 감소/나노화의 수단에 의해 제조될 수 있다. 나노입자 또는 마이크로입자는 건식 분쇄에 의해 제조될 수 있다. 나노입자 또는 마이크로입자는 습식 분쇄에 의해 제조될 수 있다.

[0223] 약제학적 현탁액은 결정질 6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4(1H)-온, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체(예컨대, ELQ-300-IA 형태, ELQ-300-IB 형태, ELQ-300-II 형태, ELQ-300-III 형태, ELQ-300-IV 형태 또는 ELQ-300-V 형태)를 포함할 수 있다. 약제학적 현탁액은 ELQ-300-II 형태를 포함할 수 있다. 현탁액 내의 결정질 6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4(1H)-온, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 농도는 약 20 mg/ml 내지 약 500 mg/ml, 약 20 mg/ml 내지 약 400 mg/ml, 약 20 mg/ml 내지 약 300 mg/ml, 약 20 mg/ml 내지 약 200 mg/ml, 약 20 mg/ml 내지 약 100 mg/ml, 또는 약 50 mg/ml 내지 약 100 mg/ml일 수 있다. 농도는 적어도 약 20 mg/ml, 적어도 약 30 mg/ml, 적어도 약 40 mg/ml, 적어도 약 50 mg/ml, 적어도 약 60 mg/ml, 적어도 약 70 mg/ml, 적어도 약 80 mg/ml, 적어도 약 90 mg/ml, 또는 적어도 약 100 mg/ml일 수 있다. 농도는 약 20 mg/ml 미만, 약 30 mg/ml 미만, 약 40 mg/ml 미만, 약 50 mg/ml 미만, 약 60 mg/ml 미만, 약 70 mg/ml 미만, 약 80 mg/ml 미만, 약 90 mg/ml 미만, 또는 약 100 mg/ml 미만일 수 있다.

[0224] 몇몇 양태에서, 6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4(1H)-온은 약 12 주의 기간에 걸쳐 적어도 약 3 μ M의 6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4(1H)-온(ELQ-300)의 평균 혈장 농도를 제공하는 속도로 현탁액으로부터 방출된다. 6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4(1H)-온의 평균 혈장 농도는 약 12주, 약 11주, 약 10주, 약 9주, 약 8주, 약 7주, 약 6주, 약 5주, 약 4주, 약 3주, 약 2주, 또는 약 1주의 기간에 걸쳐 적어도 약 3 μ M, 적어도 약 2.5 μ M, 적어도 약 2 μ M, 적어도 약 1.5 μ M, 적어도 약 1 μ M, 적어도 약 900 nM, 적어도 약 800 nM, 적어도 약 700 nM, 적어도 약 600 nM, 적어도 약 500 nM, 적어도 약 400 nM, 적어도 약 300 nM, 적어도 약 200 nM, 적어도 약 100 nM, 적어도 약 95 nM, 적어도 약 90 nM, 적어도 약 85 nM, 적어도 약 80 nM, 적어도 약 75 nM, 적어도 약 70 nM, 적어도 약 65 nM, 적어도 약 60 nM, 적어도 약 55 nM, 적어도 약 50 nM, 적어도 약 45 nM, 적어도 약 40 nM, 적어도 약 35 nM, 적어도 약 30 nM, 적어도 약 25 nM, 또는 적어도 약 20 nM일 수 있다. 6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4(1H)-온의 평균 혈장 농도는 약 4주의 기간에 걸쳐 적어도 약 500 nM일 수 있다.

[0225] 약제학적 현탁액은 결정질 트랜스-2-[4-(4-클로로페닐)사이클로헥실]-3-하이드록시-1,4-나프탈렌디온, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체(예컨대, 아토바쿠온-I 형태 또는 아토바쿠온-II 형태)를 포함할 수 있다. 약제학적 현탁액은 아토바쿠온-II 형태를 포함할 수 있다. 현탁액 내의 결정질 트랜스-2-[4-(4-클로로페닐)사이클로헥실]-3-하이드록시-1,4-나프탈렌디온, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 농도는 약 20 mg/ml 내지 약 500 mg/ml, 약 20 mg/ml 내지 약 400 mg/ml, 약 20

mg/ml 내지 약 300 mg/ml, 약 20 mg/ml 내지 약 200 mg/ml, 약 20 mg/ml 내지 약 100 mg/ml, 또는 약 50 mg/ml 내지 약 100 mg/ml일 수 있다. 농도는 적어도 약 20 mg/ml, 적어도 약 30 mg/ml, 적어도 약 40 mg/ml, 적어도 약 50 mg/ml, 적어도 약 60 mg/ml, 적어도 약 70 mg/ml, 적어도 약 80 mg/ml, 적어도 약 90 mg/ml, 또는 적어도 약 100 mg/ml일 수 있다. 농도는 약 20 mg/ml 미만, 약 30 mg/ml 미만, 약 40 mg/ml 미만, 약 50 mg/ml 미만, 약 60 mg/ml 미만, 약 70 mg/ml 미만, 약 80 mg/ml 미만, 약 90 mg/ml 미만, 또는 약 100 mg/ml 미만일 수 있다.

[0226] 몇몇 양태에서, 트랜스-2-[4-(4-클로로페닐)사이클로헥실]-3-하이드록시-1,4-나프탈렌디온은 약 12주의 기간에 걸쳐 적어도 약 5 μ M의 트랜스-2-[4-(4-클로로페닐)사이클로헥실]-3-하이드록시-1,4-나프탈렌디온(아토바쿠온)의 평균 혈장 농도를 제공하는 속도로 현탁액으로부터 방출된다. 트랜스-2-[4-(4-클로로페닐)사이클로헥실]-3-하이드록시-1,4-나프탈렌디온의 평균 혈장 농도는 약 12주, 약 11주, 약 10주, 약 9주, 약 8주, 약 7주, 약 6주, 약 5주, 약 4주, 약 3주, 약 2주, 또는 약 1주의 기간에 걸쳐 적어도 약 5 μ M, 적어도 약 4.5 μ M, 적어도 약 4 μ M, 적어도 약 3.5 μ M, 적어도 약 3 μ M, 적어도 약 2.5 μ M, 적어도 약 2 μ M, 적어도 약 1.5 μ M, 적어도 약 1 μ M, 적어도 약 900 nM, 적어도 약 800 nM, 적어도 약 700 nM, 적어도 약 600 nM, 적어도 약 500 nM, 적어도 약 400 nM, 적어도 약 300 nM, 적어도 약 200 nM, 적어도 약 100 nM, 적어도 약 95 nM, 적어도 약 90 nM, 적어도 약 85 nM, 적어도 약 80 nM, 적어도 약 75 nM, 적어도 약 70 nM, 적어도 약 65 nM, 적어도 약 60 nM, 적어도 약 55 nM, 적어도 약 50 nM, 적어도 약 45 nM, 적어도 약 40 nM, 적어도 약 35 nM, 적어도 약 30 nM, 적어도 약 25 nM, 또는 적어도 약 20 nM일 수 있다. 트랜스-2-[4-(4-클로로페닐)사이클로헥실]-3-하이드록시-1,4-나프탈렌디온의 평균 혈장 농도는 약 4주의 기간에 걸쳐 적어도 약 3 μ M일 수 있다.

[0227] 약제학적 현탁액은 결정질 (6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4-일옥시)메틸 부티레이트(화합물 2), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 포함할 수 있다. 현탁액 내의 결정질 (6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4-일옥시)메틸 부티레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 농도는 약 20 mg/ml 내지 약 500 mg/ml, 약 20 mg/ml 내지 약 400 mg/ml, 약 20 mg/ml 내지 약 300 mg/ml, 약 20 mg/ml 내지 약 200 mg/ml, 약 20 mg/ml 내지 약 100 mg/ml, 또는 약 50 mg/ml 내지 약 100 mg/ml일 수 있다. 농도는 적어도 약 20 mg/ml, 적어도 약 30 mg/ml, 적어도 약 40 mg/ml, 적어도 약 50 mg/ml, 적어도 약 60 mg/ml, 적어도 약 70 mg/ml, 적어도 약 80 mg/ml, 적어도 약 90 mg/ml, 또는 적어도 약 100 mg/ml일 수 있다. 농도는 약 20 mg/ml 미만, 약 30 mg/ml 미만, 약 40 mg/ml 미만, 약 50 mg/ml 미만, 약 60 mg/ml 미만, 약 70 mg/ml 미만, 약 80 mg/ml 미만, 약 90 mg/ml 미만, 또는 약 100 mg/ml 미만일 수 있다.

[0228] 몇몇 양태에서, (6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4-일옥시)메틸 부티레이트는 약 12주의 기간에 걸쳐 적어도 약 3 μ M의 6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4(1H)-온(ELQ-300)의 평균 혈장 농도를 제공하는 속도로 현탁액으로부터 방출된다. 6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4(1H)-온의 평균 혈장 농도는 약 12주, 약 11주, 약 10주, 약 9주, 약 8주, 약 7주, 약 6주, 약 5주, 약 4주, 약 3주, 약 2주, 또는 약 1주의 기간에 걸쳐 적어도 약 3 μ M, 적어도 약 2.5 μ M, 적어도 약 2 μ M, 적어도 약 1.5 μ M, 적어도 약 1 μ M, 적어도 약 900 nM, 적어도 약 800 nM, 적어도 약 700 nM, 적어도 약 600 nM, 적어도 약 500 nM, 적어도 약 400 nM, 적어도 약 300 nM, 적어도 약 200 nM, 적어도 약 100 nM, 적어도 약 95 nM, 적어도 약 90 nM, 적어도 약 85 nM, 적어도 약 80 nM, 적어도 약 75 nM, 적어도 약 70 nM, 적어도 약 65 nM, 적어도 약 60 nM, 적어도 약 55 nM, 적어도 약 50 nM, 적어도 약 45 nM, 적어도 약 40 nM, 적어도 약 35 nM, 적어도 약 30 nM, 적어도 약 25 nM, 또는 적어도 약 20 nM일 수 있다.

[0229] 약제학적 현탁액은 화학식 (II)의 결정질 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 포함할 수 있다. 현탁액 내의 화학식 (II)의 결정질 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 농도는 약 20 mg/ml 내지 약 500 mg/ml, 약 20 mg/ml 내지 약 400 mg/ml, 약 20 mg/ml 내지 약 300 mg/ml, 약 20 mg/ml 내지 약 200 mg/ml, 약 20 mg/ml 내지 약 100 mg/ml, 또는 약 50 mg/ml 내지 약 100 mg/ml일 수 있다. 농도는 적어도 약 20 mg/ml, 적어도 약 30 mg/ml, 적어도 약 40 mg/ml, 적어도 약 50 mg/ml, 적어도 약 60 mg/ml, 적어도 약 70 mg/ml, 적어도 약 80 mg/ml, 적어도 약 90 mg/ml, 또는 적어도 약 100 mg/ml일 수 있다. 농도는 약 20 mg/ml 미만, 약 30 mg/ml 미만, 약 40 mg/ml 미만, 약 50 mg/ml 미만, 약 60 mg/ml 미만, 약 70 mg/ml 미만, 약 80 mg/ml 미만, 약 90 mg/ml 미만, 또는 약 100 mg/ml 미만일 수 있다.

[0230] 몇몇 양태에서, 화학식 (II)의 결정질 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성

질체는 약 12주의 기간에 걸쳐 적어도 약 3 μM 의 6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4(1H)-온(ELQ-300)의 평균 혈장 농도를 제공하는 속도로 현탁액으로부터 방출된다. 6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4(1H)-온의 평균 혈장 농도는 약 12주, 약 11주, 약 10주, 약 9주, 약 8주, 약 7주, 약 6주, 약 5주, 약 4주, 약 3주, 약 2주, 또는 약 1주의 기간에 걸쳐 적어도 약 3 μM , 적어도 약 2.5 μM , 적어도 약 2 μM , 적어도 약 1.5 μM , 적어도 약 1 μM , 적어도 약 900 nM, 적어도 약 800 nM, 적어도 약 700 nM, 적어도 약 600 nM, 적어도 약 500 nM, 적어도 약 400 nM, 적어도 약 300 nM, 적어도 약 200 nM, 적어도 약 100 nM, 적어도 약 95 nM, 적어도 약 90 nM, 적어도 약 85 nM, 적어도 약 80 nM, 적어도 약 75 nM, 적어도 약 70 nM, 적어도 약 65 nM, 적어도 약 60 nM, 적어도 약 55 nM, 적어도 약 50 nM, 적어도 약 45 nM, 적어도 약 40 nM, 적어도 약 35 nM, 적어도 약 30 nM, 적어도 약 25 nM, 또는 적어도 약 20 nM일 수 있다.

[0231] 약제학적 현탁액은 화학식 (III)의 결정질 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 포함할 수 있다. 현탁액 내의 화학식 (III)의 결정질 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 농도는 약 20 mg/ml 내지 약 500 mg/ml, 약 20 mg/ml 내지 약 400 mg/ml, 약 20 mg/ml 내지 약 300 mg/ml, 약 20 mg/ml 내지 약 200 mg/ml, 약 20 mg/ml 내지 약 100 mg/ml, 또는 약 50 mg/ml 내지 약 100 mg/ml일 수 있다. 농도는 적어도 약 20 mg/ml, 적어도 약 30 mg/ml, 적어도 약 40 mg/ml, 적어도 약 50 mg/ml, 적어도 약 60 mg/ml, 적어도 약 70 mg/ml, 적어도 약 80 mg/ml, 적어도 약 90 mg/ml, 또는 적어도 약 100 mg/ml일 수 있다. 농도는 약 20 mg/ml 미만, 약 30 mg/ml 미만, 약 40 mg/ml 미만, 약 50 mg/ml 미만, 약 60 mg/ml 미만, 약 70 mg/ml 미만, 약 80 mg/ml 미만, 약 90 mg/ml 미만, 또는 약 100 mg/ml 미만일 수 있다.

[0232] 몇몇 양태에서, 화학식 (III)의 결정질 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체는 약 12주의 기간에 걸쳐 적어도 약 5 μM 의 트랜스-2-[4-(4-클로로페닐)사이클로헥실]-3-하이드록시-1,4-나프탈렌디온(아토바쿠온)의 평균 혈장 농도를 제공하는 속도로 현탁액으로부터 방출된다. 트랜스-2-[4-(4-클로로페닐)사이클로헥실]-3-하이드록시-1,4-나프탈렌디온의 평균 혈장 농도는 약 12주, 약 11주, 약 10주, 약 9주, 약 8주, 약 7주, 약 6주, 약 5주, 약 4주, 약 3주, 약 2주, 또는 약 1주의 기간에 걸쳐 적어도 약 5 μM , 적어도 약 4.5 μM , 적어도 약 4 μM , 적어도 약 3.5 μM , 적어도 약 3 μM , 적어도 약 2.5 μM , 적어도 약 2 μM , 적어도 약 1.5 μM , 적어도 약 1 μM , 적어도 약 900 nM, 적어도 약 800 nM, 적어도 약 700 nM, 적어도 약 600 nM, 적어도 약 500 nM, 적어도 약 400 nM, 적어도 약 300 nM, 적어도 약 200 nM, 적어도 약 100 nM, 적어도 약 95 nM, 적어도 약 90 nM, 적어도 약 85 nM, 적어도 약 80 nM, 적어도 약 75 nM, 적어도 약 70 nM, 적어도 약 65 nM, 적어도 약 60 nM, 적어도 약 55 nM, 적어도 약 50 nM, 적어도 약 45 nM, 적어도 약 40 nM, 적어도 약 35 nM, 적어도 약 30 nM, 적어도 약 25 nM, 또는 적어도 약 20 nM일 수 있다.

[0233] 치료의 방법 및 치료 섭생

[0234] 말라리아의 치료 또는 예방을 위한 방법이 본원에 기재된다.

[0235] 치료학적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 이를 요하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 말라리아의 치료 또는 예방을 위한 방법이 본원에 기재된다.

[0236] 오일 및 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 포함하는 약제학적 조성물을 이를 요하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 말라리아의 치료 또는 예방을 위한 방법이 본원에 기재된다. 화학식 (II)의 화합물은 ((6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4-일)옥시)메틸 부티레이트일 수 있다.

[0237] 오일 및 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 포함하는 약제학적 조성물을 이를 요하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 말라리아의 치료 또는 예방을 위한 방법이 본원에 기재된다. 화학식 (III)의 화합물은 3-((1r,4r)-4-(4-클로로페닐)사이클로헥실)-1,4-디옥소-1,4-디하이드로나프탈렌-2-일(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-도코사-4,7,10,13,16,19-헥사노에이트일 수 있다.

[0238] 6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4(1H)-온의 결정질 형태, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 나노입자 또는 마이크로입자를 포함하는 약제학적 현탁액을 이를 요하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 말라리아의 치료 또는 예방을 위한 방법이 본원에 기재된다. 6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4(1H)-온의 결정

질 형태는 ELQ-300-IA 형태일 수 있다. 6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4(1H)-온의 결정질 형태는 ELQ-300-IB 형태일 수 있다. 6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4(1H)-온의 결정질 형태는 ELQ-300-II 형태일 수 있다. 6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4(1H)-온의 결정질 형태는 ELQ-300-III 형태일 수 있다. 6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4(1H)-온의 결정질 형태는 ELQ-300-IV 형태일 수 있다. 6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4(1H)-온의 결정질 형태는 ELQ-300-V 형태일 수 있다.

[0239] 화학식 (II)의 결정질 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 나노입자 또는 마이크로입자를 포함하는 약제학적 현탁액을 이를 요하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 말라리아의 치료 또는 예방을 위한 방법이 본원에 기재된다. 화학식 (II)의 결정질 화합물은 결정질 6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4-일 프로피오네이트일 수 있다. 화학식 (II)의 결정질 화합물은 6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4-일 에틸 카보네이트일 수 있다. 화학식 (II)의 결정질 화합물은 (6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4-일옥시)메틸 부티레이트일 수 있다.

[0240] 트랜스-2-[4-(4-클로로페닐)사이클로헥실]-3-하이드록시-1,4-나프탈렌디온의 결정질 형태, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 나노입자 또는 마이크로입자를 포함하는 약제학적 현탁액을 이를 요하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 말라리아의 치료 또는 예방을 위한 방법이 본원에 기재된다. 트랜스-2-[4-(4-클로로페닐)사이클로헥실]-3-하이드록시-1,4-나프탈렌디온의 결정질 형태는 아토바쿠온-I 형태일 수 있다. 트랜스-2-[4-(4-클로로페닐)사이클로헥실]-3-하이드록시-1,4-나프탈렌디온의 결정질 형태는 아토바쿠온-II 형태일 수 있다.

[0241] 화학식 (III)의 결정질 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 나노입자 또는 마이크로입자를 포함하는 약제학적 현탁액을 이를 요하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 말라리아의 치료 또는 예방을 위한 방법이 본원에 기재된다. 화학식 (III)의 결정질 화합물은 결정질 3-((1r,4r)-4-(4-클로로페닐)사이클로헥실)-1,4-디옥소-1,4-디하이드로나프탈렌-2-일 데카노에이트일 수 있다.

[0242] 4-(7-클로로-2-메톡시벤조[b][1,5]나프티리딘-10-일아미노)-2,6-비스(피롤리딘-1-일메틸)페놀의 결정질 형태, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 나노입자 또는 마이크로입자를 포함하는 약제학적 현탁액을 이를 요하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 말라리아의 치료 또는 예방을 위한 방법이 본원에 기재된다. 4-(7-클로로-2-메톡시벤조[b][1,5]나프티리딘-10-일아미노)-2,6-비스(피롤리딘-1-일메틸)페놀의 결정질 형태는 피로나리딘-I 형태일 수 있다. 4-(7-클로로-2-메톡시벤조[b][1,5]나프티리딘-10-일아미노)-2,6-비스(피롤리딘-1-일메틸)페놀의 결정질 형태는 피로나리딘-II 형태일 수 있다. 4-(7-클로로-2-메톡시벤조[b][1,5]나프티리딘-10-일아미노)-2,6-비스(피롤리딘-1-일메틸)페놀의 결정질 형태는 피로나리딘-III 형태일 수 있다. 4-(7-클로로-2-메톡시벤조[b][1,5]나프티리딘-10-일아미노)-2,6-비스(피롤리딘-1-일메틸)페놀의 결정질 형태는 피로나리딘-IV 형태일 수 있다. 4-(7-클로로-2-메톡시벤조[b][1,5]나프티리딘-10-일아미노)-2,6-비스(피롤리딘-1-일메틸)페놀의 결정질 형태는 피로나리딘-V 형태일 수 있다.

[0243] 임의의 상기 방법의 몇몇 구현예에서, 말라리아는 약물 내성이다(예를 들어, 말라리아는 클로로퀸, 퀴닌, 피리메타민, 설파독신, 메플로퀸, 아르테메터, 루메판트린, 아르테수네이트, 아모디아퀸, 디하이드로아르테미시닌, 피페라퀸, 프로구아닐, 독시사이클린, 클린다마이신, 아르테미시닌, 아토바쿠온, 또는 이들의 임의의 조합에 내성이다). 말라리아는 간 단계일 수 있다.

[0244] 본원에 기재된 화합물은 임의의 상기 방법에서 유용할 수 있고, 이론에 의해 구속되지 않지만, 말라리아를 야기하는 기생충 원생동물(예를 들어, 피. 팔시파룸, 피. 비박스, 피. 오발레, 피. 말라리아에, 피. 날레시)의 성장을 저해하거나 이를 사멸시키는 이의 능력을 통해 이의 원하는 효과를 발휘한다고 믿어진다. 말라리아의 치료는 원인 예방책, 예컨대 간을 넘어 플라스모뎀 감염의 확산의 예방, 전신 질병의 예방, 말라리아의 증상성 상태의 예방, 및/또는 감염의 확립의 예방을 포함할 수 있다. 말라리아의 치료는 (예를 들어, 피. 비박스 또는 피. 말라리아에의) 치유를 달성하도록 의도된 치료, 예를 들어 근본적인 치유를 위한 치료(즉, 간으로부터 휴면체의 청소)를 의미할 수 있다. 상기 방법은 간으로부터 본원에 기재된 바와 같은 말라리아 야기 기생충의 감염의 확산을 예방하는 것을 포함할 수 있다.

[0245] 본원에 기재된 화합물(들)을 함유하는 약제학적 조성물 및 약제학적 현탁액은 예방학적 및/또는 치료학적 치료를 위해 투여될 수 있다. 소정의 치료학적 분야에서, 약제학적 조성물 및 약제학적 현탁액은 말라리아의 증상을

중 적어도 하나를 치유하거나 적어도 부분적으로 정지시키기에 충분한 양으로 말라리아를 이미 겪는 환자에게 투여된다. 이 용도에 효과적인 양은 질병 또는 질환의 중증도 및 과정, 이전의 치료, 환자의 건강 상태, 체중 및 약물에 대한 반응, 및 치료의 판단에 따라 달라진다. 치료학적 유효량은 용량 상승 및/또는 용량 범위 임상 실험(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는 방법에 의해 선택적으로 결정된다

[0246] 예방학적 분야에서, 본원에 기재된 화합물을 함유하는 약제학적 조성물 및 약제학적 현탁액은 말라리아에 감수성이거나 그렇지 않으면 이를 발생시킬 위험에 있는 환자에게 투여된다. 이러한 양은 "예방학적 유효량 또는 용량"인 것으로 정의된다. 이러한 용도에서, 정확한 양은 또한 환자의 건강 상태, 체중 등에 따라 달라진다. 환자에서 사용될 때, 이 용도를 위한 유효량은 질병의 중증도 및 과정, 장애 또는 질환, 이전의 치료, 환자의 건강 상태 및 약물에 대한 반응, 및 치료의 판단에 따라 달라질 것이다. 일 양태에서, 예방학적 치료는 질병 또는 질환의 증상의 복귀를 예방하기 위해 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 치료되는 질병의 적어도 하나의 증상을 이전에 경험하거나 현재 관해 중인 포유류에게 투여하는 것을 포함한다.

[0247] 환자의 질환이 개선하지 않는 소정의 구현예에서, 의사의 결정시 화합물의 투여는 만성적으로, 즉 연장된 시간 기간 동안 환자의 질병 또는 질환의 증상을 경감시키거나 그렇지 않으면 제어하고 제한하기 위해 환자의 생애에 걸쳐 투여된다.

[0248] 환자의 상태가 개선하지 않는 소정의 구현예에서, 투여되는 약물의 용량은 소정의 시간 기간 동안 일시적으로 감소하거나 일시적으로 중단된다(즉, "약물 휴약"). 구체적인 구현예에서, 약물 휴약의 기간은, 예로서 오직, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 10일, 12일, 15일, 20일, 28일, 또는 28일 초과를 포함하여, 2일 내지 1년이다. 약물 휴약 동안 용량 감소는, 오직 예로서 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 및 100%를 포함하여, 오직 예로서 10% 내지 100%이다.

[0249] 환자의 질환의 개선이 발생하면, 필요한 경우 유지 용량이 투여된다. 후속하여, 구체적인 구현예에서, 투약량 또는 투여 빈도, 또는 둘 모두가 개선된 질병, 장애 또는 질환이 보유되는 수준으로 증상의 함수로서 감소한다. 그러나, 소정의 구현예에서, 환자는 임의의 증상의 재발 시 장기간 기준으로 간헐적 치료를 요한다.

[0250] 이러한 양에 상응하는 소정의 물질의 양은 특정한 화합물, 질병 질환 및 이의 중증도, 치료를 요하는 대상체 또는 숙주의 정체성(예를 들어, 체중, 성별)과 같은 인자에 따라 변하지만, 그럼에도 불구하고 예를 들어 투여되는 특정 물질, 투여 경로, 치료되는 질환, 및 치료되는 대상체 또는 숙주를 포함하는 사례를 둘러싼 특정한 상황에 따라 결정된다.

[0251] 그러나, 일반적으로, 성인 인간 치료를 위해 사용된 용량은 통상적으로 매일 0.1 mg 내지 100 mg의 범위이다. 일 양태에서, 성인 인간 치료를 위해 사용된 용량은 매일 약 0.5 mg 내지 약 10 mg이다. 약제학적 조성물 또는 약제학적 현탁액은 약 90일 동안 매일 약 0.5 mg 내지 약 10 mg을 전달하도록 제형화될 수 있다. 약제학적 조성물 또는 약제학적 현탁액은 약 90일, 약 80일, 약 70일, 약 60일, 약 50일, 약 40일, 약 30일, 약 20일, 또는 약 10일 동안 매일 약 0.5 mg, 약 0.6 mg, 약 0.7 mg, 약 0.8 mg, 약 0.9 mg, 약 1 mg, 약 1.1 mg, 약 1.2 mg, 약 1.3 mg, 약 1.4 mg, 약 1.5 mg, 약 1.6 mg, 약 1.7 mg, 약 1.8 mg, 약 1.9 mg, 약 2 mg, 약 2.1 mg, 약 2.2 mg, 약 2.3 mg, 약 2.4 mg, 약 2.5 mg, 약 2.6 mg, 약 2.7 mg, 약 2.8 mg, 약 2.9 mg, 약 3 mg, 약 3.1 mg, 약 3.2 mg, 약 3.3 mg, 약 3.4 mg, 약 3.5 mg, 약 3.6 mg, 약 3.7 mg, 약 3.8 mg, 약 3.9 mg, 약 4 mg, 약 4.1 mg, 약 4.2 mg, 약 4.3 mg, 약 4.4 mg, 약 4.5 mg, 약 4.6 mg, 약 4.7 mg, 약 4.8 mg, 약 4.9 mg, 약 5 mg, 약 5.1 mg, 약 5.2 mg, 약 5.3 mg, 약 5.4 mg, 약 5.5 mg, 약 5.6 mg, 약 5.7 mg, 약 5.8 mg, 약 5.9 mg, 약 6 mg, 약 6.1 mg, 약 6.2 mg, 약 6.3 mg, 약 6.4 mg, 약 6.5 mg, 약 6.6 mg, 약 6.7 mg, 약 6.8 mg, 약 6.9 mg, 약 7 mg, 약 7.1 mg, 약 7.2 mg, 약 7.3 mg, 약 7.4 mg, 약 7.5 mg, 약 7.6 mg, 약 7.7 mg, 약 7.8 mg, 약 7.9 mg, 약 8 mg, 약 8.1 mg, 약 8.2 mg, 약 8.3 mg, 약 8.4 mg, 약 8.5 mg, 약 8.6 mg, 약 8.7 mg, 약 8.8 mg, 약 8.9 mg, 약 9 mg, 약 9.1 mg, 약 9.2 mg, 약 9.3 mg, 약 9.4 mg, 약 9.5 mg, 약 9.6 mg, 약 9.7 mg, 약 9.8 mg, 약 9.9 mg, 또는 약 10 mg을 전달하도록 제형화될 수 있다. 약제학적 조성물 또는 약제학적 현탁액은 약 120일 동안 매일 약 0.5 mg 내지 약 10 mg을 전달하도록 제형화될 수 있다. 약제학적 조성물 또는 약제학적 현탁액은 약 120일, 약 115일, 약 110일, 약 105일, 약 100일, 약 95일, 약 90일, 약 85일, 약 80일, 약 75일, 약 70일, 약 65일, 약 60일, 약 55일, 약 50일, 약 45일, 약 40일, 약 35일, 약 30일, 약 25일, 약 20일, 약 15일, 또는 약 10일 동안 매일 약 0.5 mg 내지 약 10 mg을 전달하도록 제형화될 수 있다.

[0252] 일 구현예에서, 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 적절한 투약량은 체중 1kg당 약 0.01 내지 약 100 mg이다. 일 양태에서, 투약량은 약 5 내지 약 50 mg/kg, 또는 약 5 mg/kg, 약 10 mg/kg,

약 15 mg/kg, 약 20 mg/kg, 약 25 mg/kg, 약 30 mg/kg, 약 35 mg/kg, 약 40 mg/kg, 약 45 mg/kg, 약 50 mg/kg, 약 55 mg/kg, 약 60 mg/kg, 약 65 mg/kg, 약 70 mg/kg, 약 75 mg/kg, 약 80 mg/kg, 약 85 mg/kg, 약 90 mg/kg, 약 95 mg/kg, 또는 약 100 mg/kg이다.

[0253] 투약 형태 내의 활성제의 일일 투약량 또는 양은 개별 치료 섭생과 관련하여 다수의 변수에 기초하여 본원에 표시된 범위보다 낮거나 높을 수 있다. 다양한 구현예에서, 일일 및 단위 투약량은 사용된 화합물의 활성, 치료되는 질병 또는 질환, 투여 방식, 개별 대상체의 요건, 치료되는 질병 또는 질환의 중증도, 및 의사의 판단(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는 다수의 변수에 따라 변경된다.

[0254] 이러한 치료 섭생의 독성 및 치료 효율은 LD₅₀ 및 ED₅₀의 결정(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는 세포 배양물 또는 실험 동물에서의 표준 약제학적 절차에 의해 결정된다. 독성 효과와 치료 효과 사이의 용량 비율은 치료 지수이고, 이것은 LD₅₀과 ED₅₀ 사이의 비율로서 표시된다. 소정의 구현예에서, 세포 배양 검정 및 동물 연구로부터 얻은 데이터는 인간을 포함하는 포유류에서의 사용을 위해 치료학적 유효 일일 투약 범위 및/또는 치료학적 유효 단위 투약 양을 제형화하는 데 사용된다. 본원에 기재된 화합물의 일일 투약 양은 최소 독성으로 ED₅₀을 포함하는 순환 농도의 범위 내에 있을 수 있다. 소정의 구현예에서, 일일 투약 범위 및/또는 단위 투약 양은 사용된 투약 형태 및 사용된 투여 경로에 따라 이 범위 내에 변한다.

[0255] 일 구현예에서, 본원에 기재된 화합물 중 하나의 치료 유효성은 애주번트의 투여에 의해 증대된다(즉, 홀로 애주번트는 최소 치료 이익을 갖지만, 또 다른 치료학적 물질과 조합되어, 환자에 대한 전체 치료 이익은 증대된다). 또는, 환자가 경험한 이익은 치료 이익을 또한 갖는(치료 섭생을 또한 포함하는) 또 다른 물질과 본원에 기재된 화합물 중 하나를 투여함으로써 증가할 수 있다. 다른 물질은 추가적인 항말리리아제일 수 있다. 추가적인 항말리리아제는 아르테미시닌, 아르테미시닌 유도체, 아토바쿠온, 프로구아닐, 퀴닌, 클로로퀸, 아모디아퀸, 피리메타민, 독시사이클린, 클린다마이신, 메플로퀸, 프리마퀸, 피로나리딘, 할로판트린 또는 ELQ-300일 수 있다.

[0256] 임의의 경우에, 치료되는 질병, 장애 또는 질환과 무관하게, 환자가 경험하는 전체 이익은 2개의 치료학적 물질의 상가작용일 수 있거나, 환자는 상승작용 이익을 경험할 수 있다.

[0257] 경감이 추구되는 질환(들)을 치료하거나 예방하거나 경감하기 위한 투약 섭생이 다양한 인자(예를 들어, 대상체가 겪는 질병, 장애 또는 질환; 대상체의 연령, 체중, 성별, 식이 및 의학 질환)에 따라 변형되는 것으로 이해된다. 따라서, 몇몇 경우에, 실제로 사용된 투약 섭생은 변하고, 본원에 기재된 투약 섭생으로부터 벗어난다.

[0258] 본원에 기재된 병용 치료를 위해, 동시투여된 화합물의 투약량은 사용된 동시약물의 유형, 사용된 특정한 약물, 치료되는 질병 또는 질환 등에 따라 변한다. 추가적인 구현예에서, 하나 이상의 다른 치료학적 물질과 동시투여될 때, 본원에 제공된 화합물은 하나 이상의 다른 치료학적 물질과 동시에 또는 순차적으로 투여된다.

[0259] 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 병용 치료는 질병 또는 질환의 발생 전에, 동안에 또는 후에 투여되고, 화합물을 함유하는 조성물을 투여하는 시기는 변한다. 따라서, 일 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 예방으로 사용되고, 질병 또는 질환의 발생을 예방하기 위해 질환 또는 질병을 발생시키는 경향을 갖는 대상체에게 연속하여 투여된다. 또 다른 구현예에서, 화합물 및 조성물은 증상의 발병 동안에 또는 발병 이후에 가능한 한 바로 대상체에게 투여된다. 구체적인 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 질병의 치료에 필요한 시간의 기간 동안 질병 또는 질환의 발병이 검출되거나 의심된 이후에 실행 가능하게 가능한 한 바로 투여된다. 치료에 필요한 기간을 변할 수 있고, 치료 기간은 각각의 대상체의 특정한 수요를 맞추도록 조정된다. 예를 들어, 구체적인 구현예에서, 본원에 기재된 화합물 또는 화합물을 함유하는 제형은 적어도 2주, 약 1개월 내지 약 5년 동안 투여된다.

[0260] 실시예

[0261] 하기 실시예는 본원에 제공된 청구항의 범위를 제한하기 위한 것이 아니라 오직 예시 목적을 위해 제공된다.

[0262] 실시예 1: 화합물 1 내지 5, 7 내지 11 및 35의 제조를 위한 일반 절차.

[0263] 6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4(1H)-온(1 당량), Cs₂CO₃(3 당량) 및 무수 DMF(0.1 M), 이어서 적절한 클로로메틸에스테르(3 당량)를 바이알에 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 밤새 교반되게 하였다. 이후, 반응물을 포화 수성 NH₄Cl 용액에 의해 급냉시키고, EtOAc에 의해 추출하고, 염수에

의해 세척하였다. 유기 층을 합하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 재료를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 처리하여 백색의 고체로서 원하는 생성물(용리제 헥산 \rightarrow 헥산:EtOAc = 4:1)을 얻었다.

[0264] 실시예 2: 화합물 12 내지 19의 제조를 위한 일반 절차.

[0265] 무수 THF(0.1 M) 중의 6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4(1H)-온(1 당량) 및 NaH(2 당량)의 현탁액을 80°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각시킨 후, 적절한 클로로포르메이트(2 당량)를 첨가하였다. 이후, 반응 혼합물을 80°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 이후, 반응물을 포화 수성 NH_4Cl 용액에 의해 급냉시키고, EtOAc에 의해 추출하고, 염수에 의해 세척하였다. 유기 층을 합하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 재료를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 처리하여 백색의 고체로서 원하는 생성물(용리제 헥산 \rightarrow 헥산:EtOAc = 4:1)을 얻었다.

[0266] 실시예 3: 화합물 20 내지 33의 제조를 위한 일반 절차.

[0267] 무수 CH_3CN (0.1 M) 중의 트랜스-2-[4-(4-클로로페닐)사이클로헥실]-3-하이드록시-1,4-나프탈렌디온(1 당량) 및 K_2CO_3 (2 당량)의 현탁액에 적절한 산 클로라이드(3.5 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C 에서 10시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 상온으로 냉각시키고, 물에 의해 급냉시키고, EtOAc에 의해 추출하고, 염수에 의해 세척하였다. 유기 층을 합하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 재료를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 처리하여 황색의 고체로서 원하는 생성물(용리제 헥산 \rightarrow 헥산:EtOAc = 19:1)을 얻었다.

[0268] 분석 데이터는 표 3에 제시된다.

[0269] [표 3]

화합물	규명 데이터 (NMR 및 LCMS)
2	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.26 (d, m, 2H), 7.17 - 7.10 (m, 4H), 5.31 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.17 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.54 (sex, $J = 7.4$ Hz, 2H), 0.85 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -58.24 (s, 3F), MS-ESI: m/z 576.14 관찰된 (M+H) $^+$
3	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.18 - 7.09 (m, 4H), 5.30 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.43 (sept, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.06 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H), ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -58.23, MS-ESI: m/z 576.15 관찰된 (M+H) $^+$
4	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 2H), 7.28 - 7.24 (m, 2H), 7.18 - 7.10 (m, 4H), 5.31 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.17 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.48 (p, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.28 - 1.1 (m, 4H), 0.84 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -58.24 (s, 3F), MS-ESI: m/z 604.16 관찰된 (M+H) $^+$
8	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 7.18 - 7.07 (m, 4H), 5.31 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.18 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.54 - 1.43 (m, 2H), 1.33 - 1.12 (m, 12H), 0.89 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -58.24 (s, 3F), MS-ESI: m/z 659.83 관찰된 (M+H) $^+$
9	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.41 - 7.26 (m, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 7.19 - 7.09 (m, 4H), 5.31 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.18 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.53 - 1.40 (m, 2H), 1.36 - 1.12 (m, 20H), 0.89 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H), MS-ESI: m/z 716.29 관찰된 (M+H) $^+$
10	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 7.17 - 7.10 (m, 4H), 5.31 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.18 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.54 - 1.44 (m, 2H), 1.34 - 1.13 (m, 24H), 0.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 4H), ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -58.24 (s, 3F), MS-ESI: m/z 745.30 관찰된 (M+H) $^+$
12	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 4H), 7.15 - 7.06 (m, 4H), 4.07 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), MS-ESI: m/z 534.04 관찰된 (M+H) $^+$
13	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.35 - 7.18 (m, 4H), 7.15 - 7.07 (m, 4H), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -58.25 (s, 3F), MS-ESI: m/z 548.10 관찰된 (M+H) $^+$

[0270]

화합물	규명 데이터 (NMR 및 LCMS)
14	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 4H), 7.15 - 7.05 (m, 4H), 4.12 - 4.05 (m, 5H), 2.57 (s, 3H), 1.62 (sex, $J = 7.2$, 2H), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 4H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -58.25 (s, 3F). MS-ESI: m/z 562.11 관찰된 $(\text{M}+\text{H})^+$
15	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 7.13 - 7.05 (m, 4H), 4.80 (sept, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.22 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -58.25 (s, 3F). MS-ESI: m/z 562.11 관찰된 $(\text{M}+\text{H})^+$
16	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.36 - 7.21 (m, 4H), 7.18 - 7.04 (m, 4H), 4.12 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 1.58 (p, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.38 - 1.22 (m, 6H), 0.91 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H). MS-ESI: m/z 604.16 관찰된 $(\text{M}+\text{H})^+$
17	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.22 (m, 2H), 7.14 - 7.05 (m, 4H), 4.10 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.62 - 1.51 (m, 2H), 1.34 - 1.22 (m, 14H), 0.92 - 0.89 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -58.27 (s, 3F). MS-ESI: m/z 659.89 관찰된 $(\text{M}+\text{H})^+$
18	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.34 - 7.17 (m, 4H), 7.15 - 7.04 (m, 4H), 4.10 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.57 (s, 2H), 1.34 - 1.22 (m, 26H), 0.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -58.26 (s, 3F). MS-ESI: m/z 743.98 관찰된 $(\text{M}+\text{H})^+$
20	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16 - 8.10 (m, 1H), 8.10 - 8.06 (m, 1H), 7.79 - 7.69 (m, 2H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 7.21 - 7.14 (m, 2H), 3.08 (tt, $J = 12.3$, 3.5 Hz, 1H), 2.60 (tt, $J = 12.3$, 3.3 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.07 - 1.93 (m, 4H), 1.88 - 1.78 (m, 2H), 1.61 - 1.48 (m, 2H).
21	^1H NMR (400 MHz, 클로로폼- d) δ 8.19 - 8.13 (m, 1H), 8.10 (dd, $J = 7.2$, 1.8 Hz, 1H), 7.83 - 7.71 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 3.27 - 3.01 (m, 1H), 2.80 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J = 12.1$ Hz, 1H), 2.04 (dd, $J = 15.4$, 11.7 Hz, 5H), 1.91 - 1.78 (m, 2H), 1.39 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).
22	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.14 - 8.10 (m, 1H), 8.10 - 8.06 (m, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 2H), 7.27 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.20 - 7.13 (m, 2H), 3.13 - 3.03 (m, 1H), 2.71 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.59 (t, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.08 - 1.94 (m, 5H), 1.92 - 1.77 (m, 4H), 1.53 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 1.13 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

[0271]

화합물	규명 데이터 (NMR 및 LCMS)
23	^1H NMR (400 MHz, 글로로폼- <i>d</i>) δ 8.23 - 8.12 (m, 1H), 8.12 - 8.04 (m, 1H), 7.83 - 7.70 (m, 2H), 7.30 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 3.12 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.59 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 13.3 Hz, 3H), 1.85 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.64 - 1.52 (m, 2H), 1.50 (s, 9H).
24	^1H NMR (400 MHz, 글로로폼- <i>d</i>) δ 8.18 - 8.12 (m, 1H), 8.12 - 8.06 (m, 1H), 7.81 - 7.71 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 3.13 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.60 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 12.3 Hz, 5H), 1.85 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.46 (d, J = 7.0 Hz, 6H).
25	^1H NMR (400 MHz, 글로로폼- <i>d</i>) δ 8.18 - 8.13 (m, 1H), 8.10 (dd, J = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.82 - 7.72 (m, 2H), 7.30 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.10 (s, 1H), 2.75 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.62 (s, 1H), 2.02 (s, 4H), 1.87 (q, J = 7.9 Hz, 4H), 1.56 - 1.52 (m, 6H), 0.99 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
26	^1H NMR (400 MHz, 글로로폼- <i>d</i>) δ 8.20 - 8.12 (m, 1H), 8.10 (dd, J = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.83 - 7.70 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.20 (td, J = 6.3, 5.9, 2.3 Hz, 2H), 3.14 - 3.04 (m, 1H), 2.75 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.68 - 2.56 (m, 1H), 2.02 (dd, J = 13.3, 7.7 Hz, 4H), 1.92 - 1.79 (m, 4H), 1.69 - 1.47 (m, 4H), 1.05 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
27	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.17 - 8.08 (m, 2H), 7.81 - 7.70 (m, 2H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.22 - 7.17 (m, 2H), 3.18 - 3.03 (m, 1H), 2.78 - 2.72 (m, 2H), 2.67 - 2.57 (m, 1H), 2.11 - 1.96 (m, 4H), 1.93 - 1.80 (m, 4H), 1.66 - 1.22 (m, 15H), 0.96 - 0.86 (m, 3H).
28	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.20 - 8.05 (m, 2H), 7.85 - 7.68 (m, 2H), 7.36 - 7.23 (m, 2H), 7.23 - 7.09 (m, 2H), 3.18 - 3.00 (m, 1H), 2.75 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.68 - 2.52 (m, 1H), 2.12 - 1.92 (m, 4H), 1.92 - 1.75 (m, 4H), 1.64 - 1.45 (m, 5H), 1.45 - 1.18 (m, 13H), 0.90 (t, J = 6.7 Hz, 3H).
29	^1H NMR (400 MHz, 글로로폼- <i>d</i>) δ 8.17 - 8.12 (m, 1H), 8.12 - 8.07 (m, 1H), 7.81 - 7.67 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 3.09 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.74 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.01 (d, J = 12.3 Hz, 4H), 1.86 (q, J = 7.4 Hz, 4H), 1.67 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.62 - 1.46 (m, 6H), 1.28 (m, 19H), 0.96 - 0.82 (m, 3H).

[0272]

화합물	규명 데이터 (NMR 및 LCMS)
30	^1H NMR (400 MHz, 클로로폼- <i>d</i>) δ 8.16 - 8.12 (m, 1H), 8.12 - 8.09 (m, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 3.20 - 2.95 (m, 1H), 2.86 - 2.71 (m, 1H), 2.72 - 2.55 (m, 1H), 2.22 - 2.06 (m, 2H), 2.01 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.97 - 1.76 (m, 4H), 1.74 - 1.43 (m, 9H), 1.06 (t, J = 7.1Hz, 6H).
31	^1H NMR (400 MHz, 클로로폼- <i>d</i>) δ 8.18 - 8.12 (m, 1H), 8.12 - 8.07 (m, 1H), 7.81 - 7.71 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 3.22 - 2.97 (m, 1H), 2.73 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 5H), 1.96 - 1.80 (m, 4H), 1.15 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
32	^1H NMR (400 MHz, 클로로폼- <i>d</i>) δ 8.18 - 8.12 (m, 1H), 8.12 - 8.07 (m, 1H), 7.81 - 7.71 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.22 - 7.16 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.75 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.66 - 2.54 (m, 1H), 2.02 (s, 4H), 1.86 (q, J = 7.2, 6.7 Hz, 4H), 1.38 (d, J = 46.6 Hz, 12H), 0.97 - 0.83 (m, 3H).
33	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.14 - 8.12 (m, 1H), 8.10 - 8.08 (m, 1H), 7.78 - 7.71 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.20 - 7.13 (m, 2H), 5.60 - 5.51 (m, 2H), 5.47 - 5.31 (m, 10H), 3.16 - 3.08 (m, 1H), 2.96 - 2.82 (m, 12H), 2.67 - 2.59 (m, 3H), 2.13 - 1.99 (m, 6H), 1.88 - 1.84 (m, 2H), 1.63 - 1.52 (m, 2H), 0.99 (t, J = 8.0 Hz, 3H).
34	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 - 8.08 (m, 1H), 8.07 - 8.04 (m, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.20 - 7.13 (m, 2H), 5.52 (s, 2H), 5.45 - 5.29 (m, 12H), 3.82 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.31 - 3.23 (m, 1H), 2.87 - 2.79 (m, 10H), 2.72 - 2.64 (m, 1H), 2.29 (qd, J = 12.0, 4.0 Hz, 2H), 2.22 - 2.16 (m, 2H), 2.13 - 2.05 (m, 2H), 2.04 - 1.99 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 4H), 1.61 - 1.50 (m, 2H), 0.99 (t, J = 8.0 Hz, 3H).
35	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.37 - 7.35 (m, 2H), 7.26 - 7.23 (m, 2H), 7.14 - 7.09 (m, 4H), 5.41 - 5.30 (m, 11H), 5.29 (s, 2H), 5.23 - 5.18 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.84 - 2.73 (m, 10H), 2.52 (s, 3H), 2.27 - 2.21 (m, 4H), 2.10 - 2.02 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -58.24 (s, 3F), MS-ESI: m/z 816.10 관찰된 $(\text{M}+\text{H})^+$

[0273]

[0274] **실시예 5: 참깨유 제형**

[0275]

참깨유(10 μl)를 화합물(10 mg) 중에 분배하였다. 혼합물을 와류시키고, 음파처리하고, (열 충을 사용하여) 가온시켜 분해를 도왔다. 참깨유 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 화합물의 용해도를 판단하였다. 화합물이 완전히 용해되지 않는 경우, 추가적인 참깨유를 낮은 용적의 증분으로 첨가하였다.

[0276]

실시예 6: 고체 상태 규명을 위한 일반 방법 및 재료

[0277]

편광 현미경(PLM)

[0278]

Nikon LV100 PLM(Nikon Instruments Inc.(미국))은 밀링된 결정질 화합물 현탁액에서 큰 결정(통상적으로 5 μm 초과 크기)의 존재를 조사하도록 사용되었다. 1 방울의 시험 현탁액을 현미경 슬라이드에 도말하고, 십자모양 편광판 하에 조사를 위해 커버 슬라이드에 의해 덮었다.

[0279]

X선 분말 회절(XRPD)

[0280]

화합물의 모든 결정질 형태의 X선 분말 회절 패턴을 Bruker D8 advance X선 분말 회절계에서 얻었다. 시험 재료를 분석을 위해 단결정질 실리콘 XRPD 팬에 배치하였다. 장치 사양 및 세팅은 하기와 같다:

[0281]

관: Cu: K-알파(λ = 1.54179 Å).

[0282]

생성장치: 전압: 40 kV; 전류: 40 mA.

[0283]

스캔 범위: 4 내지 40°

[0284] 샘플 회전 속도: 15 rpm.

[0285] 스캐닝 속도: 10° /분.

[0286] 시차 주사 열량법(DSC)

[0287] TA Q2000 DSC를 사용하여 DSC 데이터를 획득하였다. 0.5 내지 1 mg으로 칭량된 샘플을 핀홀을 갖는 알루미늄 팬으로 밀봉하였다. 이 팬을 열량계 셀에서 샘플 위치에 배치하였다. 빈 팬을 기준 위치에 배치하였다. 가열 프로그램을 10℃/분의 속도로 30℃에서 300℃까지 샘플을 가열하도록 설정하였다. 실행을 완료한 때, TA Universal Analysis를 이용하여 데이터를 분석하였다.

[0288] 열 중량 분석(TGA)

[0289] TA Q5000 TGA를 사용하여 TGA 데이터를 획득하였다. 2 내지 5 mg으로 칭량된 샘플을 개방 백금 팬에 배치하고, 10℃/분의 속도로 25℃에서 300℃까지 가열하였다. 실행을 완료한 때, TA Universal Analysis를 이용하여 데이터를 분석하였다.

[0290] 크기 분포 측정

[0291] 밀링된 결정질 화합물 현탁액의 크기 분포를 Nicomp Zeta Potential & Particle Sizer 380(Particle Sizing Systems Inc.(미국))에 의해 측정하였다. 1 방울의 시험 현탁액을 원하는 광 산란 강도(통상적으로 300 내지 700 kHz)로 탈이온수에 의해 희석하고, 셀 용적의 1/3 내지 2/3로 샘플 셀에 첨가하였다. 샘플 셀을 5분 동안 셀 페데스탈에 두어서 온도 평형을 허용하였다. 장치 매개변수의 세팅은 하기와 같다:

[0292] 강도 설정값: 300 kHz.

[0293] 고정된 각도: 90°

[0294] 온도: 23℃.

[0295] 액체 점도: 0.933 CP.

[0296] 액체 굴절률: 1.333.

[0297] HPLC 방법

[0298] 하기한 바대로 Agilent HPLC 1200 및 1260 및 HPLC 조건을 이용하여 현탁액 중의 결정질 화합물의 농도를 결정하였다:

칼럼	Ascentis Express C18, 100 x 4.6 mm, 2.7 μ m
이동상	A = 0.1% H_3PO_4 /H ₂ O B = ACN
구배	A:B 초기: 90:10 6 분: 5:95 8 분: 5:95
유속	1.8 mL/분
구배 시간	8 분(+ 2 분 재평형)
온도	40℃
주입 용적	10 μ L
파장	210 nm

[0299]

[0300] 실시예 7: ELQ-300 결정질 형태의 합성

[0301] ELQ-300 결정질 형태를 제조하고, DSC, XRPD 및 TGA를 통해 규명하였다. IA 형태 및 IB 형태로 지정된 원료의 2 개의 명확한 결정질 형태를 확인하였다. ELQ-300의 4개의 새로운 결정질 형태가 확인되었고, II 형태, III 형태, IV 형태 및 V 형태로 지정되었다. 도 5는 결정질 ELQ-300-IA 형태의 특징적인 X선 회절 패턴을 보여준다. 도 6은 결정질 ELQ-300-IB 형태의 특징적인 X선 회절 패턴을 보여준다.

[0302] 표 4는 결정질 ELQ-300-1A 형태에 대한 특징적인 반사 및 상응하는 d-간격을 보여준다.

[0303] [표 4]

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

[0304]

[0305] 표 5는 결정질 ELQ-300-1B 형태에 대한 특징적인 반사 및 상응하는 d-간격을 보여준다.

[0306] [표 5]

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

[0307]

[0308] 결정질 ELQ-300-II 형태의 제1 제조 및 규명

[0309] 모든 조작을, 구체적으로 기재되지 않는 한, 실온에서 18 내지 23℃에서 수행하였다. 37 mg의 ELQ-300-IA 형태를 5 ml의 DCM-MeOH 혼합물(1:1) 중에 완전히 용해시켰다. 용액을 200 rpm에서 교반하고, 15 ml의 헥산을 약 0.5분에 걸쳐 용액에 첨가하였다. 침전물이 헥산의 첨가 후 관찰되었고, 현탁액을 200 rpm에서 3시간 동안 교반하면서 유지시켰다. 샘플을 14,000 rpm에서 10분 동안 원심분리하고, 침전물을 진공 오븐에서 40℃에서 밤새 건조시켰다. 얻은 생성물을 XRPD 및 DSC에 의해 규명하고, ELQ-300-II 형태로 지정된 새로운 결정질 형태인 것으로 밝혀졌다. 도 7은 결정질 ELQ-300-II 형태의 특징적인 X선 회절 패턴을 보여준다. 결정질 II 형태에 대한 특징적인 반사 및 상응하는 d-간격은 표 6에 기재되어 있다. 도 8은 결정질 ELQ-300-II 형태의 DSC를 보여준다.

[0310] [표 6]

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

[0311]

[0312] 결정질 ELQ-300-II 형태의 제1 스케일업 및 규명

[0313] 모든 조작을, 구체적으로 기재되지 않는 한, 실온에서 18 내지 23℃에서 수행하였다. 188.64 mg의 ELQ-300-IA 형태를 15 ml의 DCM-MeOH 혼합물(1:1) 중에 완전히 용해시켰다. 용액을 200 rpm에서 교반하고, 45 ml의 헥산을 약 1분에 걸쳐 용액에 첨가하였다. 침전물이 헥산의 첨가 후 관찰되었고, 현탁액을 200 rpm에서 3시간 동안 교반하면서 유지시켰다. 샘플을 14,000 rpm에서 10분 동안 원심분리하고, 침전물을 진공 오븐에서 40℃에서 밤새 건조시켰다. 얻은 생성물을 XRPD에 의해 규명하여 결정질 II 형태의 형성을 확인하고 결정질 ELQ-300-II 형태의 제1 스케일업 배치로 명칭되었다. 도 9는 스케일업된 결정질 ELQ-300-II 형태(제1 스케일업 배치)의 특징적인 X선 회절 패턴을 보여준다. 스케일업된 결정질 ELQ-300-II 형태(제1 스케일업 배치)에 대한 특징적인 반사 및 상응하는 d-간격은 표 7에 기재되어 있다.

[0314] [표 7]

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

[0315]

[0316]

결정질 ELQ-300-II 형태의 제2 스케일업 및 규명

[0317]

모든 조작을, 구체적으로 기재되지 않는 한, 실온에서 18 내지 23℃에서 수행하였다. 1.2 그램의 ELQ-300-IB 형태를 100 ml의 DCM-MeOH 혼합물(1:1) 중에 완전히 용해시켰다. 용액을 200 rpm에서 교반하고, 290 ml의 헥산을 약 3분에 걸쳐 용액에 첨가하였다. 침전물이 헥산의 첨가 후 관찰되었고, 현탁액을 200 rpm에서 2일 동안 교반 하면서 유지시켰다. 샘플을 14,000 rpm에서 10분 동안 원심분리하고, 침전물을 진공 오븐에서 40℃에서 밤새 건조시켰다. 얻은 생성물을 XRPD 및 DSC에 의해 규명하여 결정질 II 형태의 형성을 확인하고 결정질 ELQ-300-II 형태의 제2 스케일업 배치로 명칭되었다. 도 10은 결정질 ELQ-300-II 형태의 제2 스케일업 배치의 특징적인 X선 회절 패턴을 보여준다. 결정질 II 형태의 제2 스케일업 배치에 대한 특징적인 반사 및 상응하는 d-간격은 표 8에 기재되어 있다. 도 11은 결정질 ELQ-300-II 형태의 제2 스케일업 배치(제2 스케일업 배치)의 DSC를 보여준다.

[0318] [표 8]

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

[0319]

[0320] 결정질 ELQ-300-III 형태 및 ELQ-300-IV 형태

[0321] 결정질 ELQ-300-III 형태는 용매로서 THF를 사용하여 슬러리 방법에 의해 제조되고, 이것은 DSC에 의해 용매화물인 것으로 밝혀졌다. 100℃에서 5분 동안 가열한 후, 결정질 ELQ-300-III 형태는 결정질 ELQ-300-IV 형태라 지정된 새로운 결정질 형태로 변환되었다.

[0322] 결정질 ELQ-300-III 형태의 제조 및 규명

[0323] 약 30 mg의 결정질 ELQ-300-IA 형태를 1.5 ml의 밀봉 유리 바이알에서 0.3 ml의 THF 중에 현탁시켰다. 바이알을 Eppendorf Thermomixer에 배치하고, 50℃, 700 rpm에서 72시간 동안 진탕시켰다. 바이알을 원심분리하여 고체를 수집하였다. XRPD는 단리된 고체가 새로운 XRPD 패턴을 갖는다는 것을 보여주었다. 따라서, 습식 고체를 진공 오븐에서 40℃에서 밤새 건조시키고, 생성된 건조된 생성물을 XRPD 및 DSC에 의해 규명하여 ELQ-300-III 형태로 지정된 새로운 결정질 형태의 형성을 확인하였다. 도 12는 결정질 ELQ-300-III 형태의 특징적인 X선 회절 패턴을 보여준다. 결정질 ELQ-300-III 형태에 대한 특징적인 반사 및 상응하는 d-간격은 표 9에 기재되어 있다. 결정질 ELQ-300-III 형태의 DSC 및 TGA는 각각 도 13a 및 도 13b에 도시되어 있다.

[0324] [표 9]

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

[0325]

[0326] 결정질 ELQ-300-IV 형태의 제조 및 규명

[0327] THF 중의 슬러리로 부터 얻은 결정질 ELQ-300-III 형태를 100℃까지 가열하고, 5분 동안 온도를 유지시키고, 얻은 생성물을 XRPD, DSC 및 TGA에 규명하고, 결정질 ELQ-300-IV 형태로 지정된 새로운 결정질 형태인 것을 밝혀졌다. 도 14는 결정질 ELQ-300-IV 형태의 특징적인 X선 회절 패턴을 보여준다. 결정질 ELQ-300-IV 형태에 대한 특징적인 반사 및 상응하는 d-간격은 표 10에 기재되어 있다. 결정질 ELQ-300-IV 형태의 DSC 및 TGA는 각각 도 15a 및 도 15b에 도시되어 있다.

[0328] [표 10]

번호	2 θ (°)	d-간격(Å)	번호	2 θ (°)	d-간격(Å)
1	7.65	11.55	14	23.17	3.84
2	8.91	9.92	15	24.33	3.66
3	12.97	6.82	16	24.83	3.58
4	15.88	5.58	17	25.95	3.43
5	17.45	5.08	18	27.32	3.26
6	18.04	4.91	19	28.32	3.15
7	18.81	4.71	20	29.92	2.98
8	19.19	4.62	21	30.07	2.97
9	19.77	4.49	22	32.46	2.76
10	20.29	4.37	23	32.72	2.74
11	20.64	4.30	24	33.70	2.66
12	21.08	4.21	25	36.23	2.48
13	22.48	3.95	26	36.41	2.47

[0329]

[0330] 결정질 ELQ-300-V 형태의 제조 및 규명

[0331] 용매로서 NMP를 사용하여 슬러리 방법에 의해 결정질 V 형태를 제조하였다. 약 48 mg의 결정질 ELQ-300-IA 형태를 1.5 ml의 밀봉 유리 바이알에서 0.2 ml의 NMP 중에 현탁시켰다. 바이알을 Eppendorf Thermomixer에 배치하고, 37°C, 700 rpm에서 24시간 동안 진탕시켰다. 바이알을 원심분리하여 고체를 수집하였다. XRPD는 단리된 고체가 새로운 XRPD 패턴을 갖는다는 것을 보여주었다. 따라서, 0.5 ml의 에탄올을 NMP를 제거하기 위해 습식 고체에 첨가하였다. 샘플을 14,000 rpm에서 10분 동안 원심분리하고, 상청액을 제거하였다. 침전된 고체를 진공 오븐에서 30°C에서 밤새 건조시키고, XRPD, DSC 및 TGA에 의해 분석하였다. 얻은 생성물은 ELQ-300-V 형태로 지정된 새로운 결정질 형태인 것으로 밝혀졌다.

[0332] 도 16은 결정질 ELQ-300-V 형태의 특징적인 X선 회절 패턴을 보여준다. 결정질 V 형태에 대한 특징적인 반사 및 상응하는 d-간격은 표 11에 기재되어 있다. 결정질 ELQ-300-V 형태의 DSC 및 TGA는 각각 도 17a 및 도 17b에 도시되어 있다.

[0333] [표 11]

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

[0334]

[0335] **실시예 8: ELQ-300 결정질 형태 현탁액의 제조 및 규명**

[0336] 현탁액을 제조하기 위해 습식 밀링 방법을 이용하였다. 결정질 ELQ-300-II 형태를 밀링을 위한 원료로서 선택하고, 2개의 제형에서 현탁액을 준비하였다:

[0337] (a) 1%(w/v)의 Synperonic[®] F108(Flake) 내지 0.2%(w/v)의 황산 도데실 나트륨(SLS, Richjoint Chemicals); 및

[0338] (b) 3%(w/v)의 D- α -토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트(TPGS, Sigma Aldrich).

[0339] ELQ-300-II 형태 현탁액을 각각 15 mg/ml 및 100 mg/ml의 2개의 농도에서 제조하였다.

[0340] 15 mg/ml의 ELQ-300-II 형태 현탁액의 제조

[0341] 결정질 ELQ-300-II 형태의 제1 스케일업 배치를 사용하여 15 mg/ml의 ELQ-300-II 형태 현탁액을 제조하였다. 약 30 mg의 얻은 결정질 ELQ-300-II 형태를 30 ml의 고밀도 폴리에틸렌 병에 칭량하였다. 1.2 ml의 현탁액 비히클, 즉 1%(w/v)의 Synperonic[®] F108 내지 0.2%(w/v)의 SLS 또는 3%(w/v) TPGS를 첨가하였다. 0.8 mm의 직경을 갖는 2.4 ml의 지르코늄 비드(YTZ[®] Grinding Media, Nikkato Co.(일본))를 측정 실린더를 사용하여 첨가하였다. 병을 US Stoneware Roller Mixer에 배치하고, 롤링 속도를 220 rpm에서 설정하였다.

[0342] 밀링 기간은 2일이고, 1 방울의 밀링된 현탁액을 Nicomp Zeta Potential & Particle Sizer 380에 의한 크기 분포 측정을 위해 탈이온수에 의해 희석하였다. 얻은 생성물이 5 μ m보다 큰 입자를 함유하는지를 보기 위해, 현탁액을 PLM 하에 또한 조사하였다. 대부분의 입자가 5 μ m보다 작은 경우, 1 ml의 피펫을 사용하여 현탁액을 수집

하였다. 현탁액 내의 ELQ-300-II 형태의 농도는 HPLC에 의한 결정이었다. 현탁액을 이의 상응하는 제형 비히클에 의해 15 mg/ml의 최종 농도로 추가로 희석하고, PK 연구 전에 실온에서 밀봉 유리 바이알에서 저장하였다. 현탁액의 시각 검사는 생성물이 균질하고, 주사 가능하고, 단시간 와류 또는 수욕 음파처리 이후 쉽게 재현탁 가능하고, 근육내 주사를 통한 전임상 PK 연구에 적합하다는 것을 보여주었다. 현탁액을 입도분석기 및 HPLC에 의해 투약 일에 규명하여서, 샘플이 입자 크기 및 API 농도의 면에서 실온에서 저장 후 안정하게 있도록 보장하였다.

[0343] 100 mg/ml의 ELQ-300-II 형태 현탁액의 제조

[0344] 100 mg/ml에서의 수성 ELQ-300-II 형태 현탁액을 제조하기 위해 결정질 ELQ-300-II 형태의 제2 스케일업된 배치를 사용하였다. 초기에, ELQ-300-II 형태 현탁액의 목표 농도를 200 mg/ml에서 설정하였다. 약 250 mg의 결정질 ELQ-300-II 형태를 30 ml의 고밀도 폴리에틸렌 병에서 칭량하였다. 1 ml의 현탁액 비히클, 즉 1%(w/v)의 Synperonic® F108 내지 0.2%(w/v)의 SLS 또는 3%(w/v) TPGS를 첨가하였다. 0.8 mm의 직경을 갖는 2 ml의 지르코늄 비드(YTZ® Grinding Media, Nikkato Co.(일본))를 측정 실린더를 사용하여 첨가하였다. 병을 US Stoneware Roller Mixer에 배치하고, 롤링 속도를 220 rpm에서 설정하였다. 2일의 밀링 후, 밀링 비히클 둘 모두 중에 현탁된 결정은 고상을 형성하였다. 따라서, 추가의 밀링 매질(대략 1 ml)을 연속 밀링을 위한 액체 형태를 얻기 위해 각각의 샘플에 첨가하였다. 샘플을 72시간 동안 밀링하고, 생성물을 상기 기재된 바대로 Nicomp Zeta Potential & Particle Sizer 380, PLM 및 HPLC에 의해 규명하였다. 현탁액을 PK 연구를 위해 100 mg/ml의 최종 농도로 이의 상응하는 제형 비히클에 의해 추가로 희석하였다. 현탁액의 시각 검사는 생성물이 균질하고, 주사 가능하고, 단시간 와류 또는 수욕 음파처리 이후 쉽게 재현탁 가능하고, 근육내 주사를 통한 전임상 PK 연구에 적합하다는 것을 보여주었다. 현탁액을 입도분석기 및 HPLC에 의해 투약 일에 규명하여서, 샘플이 입자 크기 및 API 농도의 면에서 실온에서 저장 후 안정하게 있도록 보장하였다.

[0345] 실시예 9: 아토바쿠온 결정질 형태의 합성

[0346] 아토바쿠온의 다형 스크리닝은 2개의 안정한 형태를 확인하였다. 원료 I 형태는 5 mm만큼 긴 길이를 갖는 다양한 형상의 큰 결정(아토바쿠온-I 형태)을 특징으로 한다. 제2 다형은 아세톤:1,4-디옥산(1:1)으로부터 원료 API의 증발에 의해 확인되었다. 아토바쿠온-II 형태로 명칭된 이 결정질 형태는 PLM에 의해 규명되었고, 작은 침상인 것으로 밝혀졌다.

[0347] 결정질 아토바쿠온-I 형태의 규명

[0348] 결정질 아토바쿠온-I 형태를 XRPD 및 DSC에 의해 규명하였다. 도 23은 결정질 아토바쿠온-I 형태의 특징적인 X선 회절 패턴을 보여준다. 결정질 아토바쿠온-I 형태에 대한 특징적인 반사 및 상응하는 d-간격은 표 12에 기재되어 있다. 도 24a는 결정질 아토바쿠온-I 형태의 DSC를 보여준다. 도 24b는 결정질 아토바쿠온-I 형태의 TGA를 보여준다.

[0349] [표 12]

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

[0350]

[0351] 결정질 아토바쿠온-II 형태의 제조 및 규명

[0352] 결정질 아토바쿠온-II 형태를 용매 증발 방법에 의해 제조하였다. 모든 조작을, 구체적으로 기재되지 않는 한, 실온, 18 내지 23℃에서 수행하였다. 300 mg의 아토바쿠온-I 형태를 40 ml의 유리 바이알에 칭량하고, 아세톤 및 1,4-디옥산의 9 ml의 혼합물(용적 비율: 1:1)을 첨가하였다. 짧은 시간의 와류 또는 음파처리(대략 5 내지 10초)를 또한 이용하고, 아토바쿠온-I 형태는 완전히 쉽게 용해되었다. 바이알을 실온에서 폼 컵보트에서 밤샘 용매 증발을 위해 한 조각의 알루미늄 호일에 의해 커버하였다. 얻은 고체를 진공 오븐에서 30℃에서 밤새 추가로 건조시키고, 이후 XRPD, DSC 및 TGA에 의해 규명하였다. 생성물은 결정질 아토바쿠온-II 형태로 지정된 새로운 결정질 형태인 것으로 밝혀졌다. 도 25는 결정질 아토바쿠온-II 형태의 특징적인 X선 회절 패턴을 보여준다. 결정질 아토바쿠온-II 형태에 대한 특징적인 반사 및 상응하는 d-간격은 표 13에 기재되어 있다. 도 26a는 결정질 아토바쿠온-II 형태의 DSC를 보여준다. 도 26b는 결정질 아토바쿠온-II 형태의 DSC를 보여준다.

[0353] [표 13]

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

[0354]

[0355] **실시예 10: 아토바쿠온 결정질 형태 현탁액의 제조 및 규명**

[0356] 습식 밀링 방법을 이용하여 결정질 아토바쿠온 현탁액을 제조하였다. 결정질 아토바쿠온-I 형태 및 아토바쿠온-II 형태 둘 모두를 200 mg/ml의 목표 농도의 1%(w/v)의 Synperonic[®] F108(Flake) 내지 0.2%(w/v)의 황산 도데실 나트륨(SLS, Richjoint Chemicals)을 사용하여 밀링 및 현탁액을 위한 원료로서 사용하였다. 그러나, 결정질 아토바쿠온-I 형태는, Ostwald 숙성 이론에 의해 설명될 수 있는 것처럼, 대략 5 mm 길이의 큰 봉 형상의 결정이 수집된 현탁액 중에 관찰되므로 현탁액 제조에 적합하지 않다. 반대로, 200 mg/ml에서의 결정질 아토바쿠온-II 형태의 나노현탁액을 성공적으로 준비하고, PK 연구에서 사용하였다.

[0357] 결정질 아토바쿠온-II 형태를 사용한 200 mg/ml의 나노현탁액의 제조

[0358] 결정질 아토바쿠온-II 형태를 사용하여 200 mg/ml의 나노현탁액을 제조하였다. 약 200 mg의 얻은 결정질 아토바쿠온-II 형태를 30 ml의 고밀도 폴리에틸렌 병에서 칭량하였다. 0.8 ml의 현탁액 비히클, 즉 1%(w/v)의 Synperonic[®] F108 내지 0.2%(w/v)의 SLS를 첨가하였다. 0.8 mm의 직경을 갖는 1.6 ml의 지르코늄 비드(YTZ[®] Grinding Media, Nikkato Co.(일본))를 측정 실린더를 사용하여 첨가하였다. 병을 US Stoneware Roller Mixer에 배치하고, 롤링 속도를 220 rpm에서 설정하였다. 밀링 기간은 3일이고, 1 방울의 밀링된 현탁액을 Nicomp Zeta Potential & Particle Sizer 380에 의한 크기 분포 측정을 위해 탈이온수에 의해 희석하였다. 얻은 생성물이 5 μ m보다 큰 입자를 함유하는지를 보기 위해, 현탁액을 PLM 하에 또한 조사하였다. 대부분의 입자가 5 μ m보다 작은 경우, 1 ml의 피펫을 사용하여 현탁액을 수집하였다. 현탁액 내의 아토바쿠온-II 형태의 농도는 HPLC에 의해 결정되었다. 현탁액을 200 mg/ml의 최종 농도로 1%(w/v)의 Synperonic[®] F108 내지 0.2%(w/v)의 SLS에 의해 추가로 희석하였다. 최종 생성물을 실온에서 1.5 ml의 밀봉 유리 바이알에서 저장하고, PK 연구 전에 광으로부터 보호하였다. 현탁액의 시각 검사는 생성물이 균질하고, 주사 가능하고, 단시간 와류 또는 수욕 음파처리 이후 쉽게 재현탁 가능하고, 근육내 주사를 통한 전임상 PK 연구에 적합하다는 것을 보여주었다. 현탁액을 입도 분석기 및 HPLC에 의해 투약 일에 규명하여서, 샘플이 입자 크기 및 API 농도의 면에서 실온에서 저장 후 안정하게 있도록 보장하였다.

[0359] **실시예 11: 피로나리딘 결정질 형태의 합성**

[0360] 4개의 새로운 피로나리딘의 결정질 형태는 표 14에 요약되어 있고, II 형태, III 형태, IV 형태 및 V 형태로 지정되었다.

[0361] [표 14]

결정질 형태 번호	제조 방법	사용된 용매 및 조건	
II 형태	슬러리 방법	EtOH	40℃, 48 시간
III 형태	슬러리 방법	IPA	40℃, 48 시간
		아세톤	
		THF	
		1,4-디옥산	
IV 형태	슬러리 방법	MeOH:H2O(v:v, 3:1)	40℃, 48 시간
		EtOH:H2O(v:v, 3:1)	
		아세톤:H2O(v:v, 1:2)	
		IPA:H2O(v:v, 1:1)	
V 형태	가열 방법	사용된 용매 없음, 5 분 동안 120℃로 가열됨	

[0362]

[0363] 결정질 피로나리딘-I 형태의 규명

[0364] 결정질 피로나리딘-I 형태를 XRPD, DSC 및 TGA에 의해 규명하였다. 도 28은 결정질 피로나리딘-I 형태의 특징적인 X선 회절 패턴을 보여준다. 결정질 피로나리딘-I 형태에 대한 특징적인 반사 및 상응하는 d-간격은 표 15에 기재되어 있다. 도 29a는 결정질 피로나리딘-I 형태의 DSC를 보여준다. 도 29b는 결정질 피로나리딘-I 형태의 TGA를 보여준다.

[0365] [표 15]

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

[0366]

[0367] 결정질 피로나리딘-II 형태, 피로나리딘-III 형태 및 피로나리딘-IV 형태의 제조 및 규명 결과

[0368] 상이한 용매(표 14에 요약된 상세내용)를 사용하여 슬러리 방법에 의해 피로나리딘의 결정질 II 형태, III 형태 및 IV 형태를 제조하였다. 약 30 mg의 결정질 피로나리딘-I 형태를 1.5 ml의 밀봉 유리 바이알에서 0.2 ml의 각각의 용매 중에 현탁시켰다. 바이알을 Eppendorf Thermomixer에 배치하고, 40℃, 700 rpm에서 48시간 동안 진탕시켰다. API 고체는 원심분리에 의해 수집되었고, 새로운 결정질 형태인 것으로 밝혀졌다. 따라서, 습식 고체를 진공 오븐에서 30℃에서 밤새 건조시키고, 생성된 건조된 생성물을 XRPD, DSC 및 TGA에 의해 규명하였다.

[0369] 에탄올 중의 슬러리로부터 얻은 새로운 결정질 형태는 피로나리딘-II 형태로 지정되었다. 도 30은 결정질 피로나리딘-II 형태의 특징적인 X선 회절 패턴을 보여준다. 결정질 피로나리딘-II 형태에 대한 특징적인 반사 및 상응하는 d-간격은 표 16에 기재되어 있다. 도 31a는 결정질 피로나리딘-II 형태의 DSC를 보여준다. 도 31b는 결정질 피로나리딘-II 형태의 TGA를 보여준다.

[0370] [표 16]

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

[0371]

[0372] IPA, 아세톤, THF 및 1,4-디옥산 중의 슬러리 후, 결정질 피로나리딘-I 형태를 피로나리딘-III 형태로 지정된 또 다른 새로운 결정질 형태로 변환시켰다. 도 32는 결정질 피로나리딘-III 형태의 특징적인 X선 회절 패턴을 보여준다. 결정질 III 형태에 대한 특징적인 반사 및 상응하는 d-간격은 표 17에 기재되어 있다. 도 33a는 결정질 피로나리딘-III 형태의 DSC를 보여준다. 도 33b는 결정질 피로나리딘-III 형태의 TGA를 보여준다.

[0373] [표 17]

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

[0374]

[0375] MeOH:H₂O(v:v, 3:1), EtOH:H₂O(v:v, 3:1), 아세톤:H₂O(v:v, 1:2) 및 IPA:H₂O(v:v, 1:1) 중의 슬러리 후 얻은 건조된 결정은 피로나리딘의 I, II 및 III 형태로부터의 상이한 결정질 형태를 보여주고, 이것은 결정질 피로나리딘-IV 형태로 지정되었다. 도 34는 결정질 피로나리딘-IV 형태의 특징적인 X선 회절 패턴을 보여준다. 결정질 형태 IV에 대한 특징적인 반사 및 상응하는 d-간격은 표 18에 기재되어 있다. 도 35a는 결정질 피로나리딘-IV 형태의 DSC를 보여준다. 도 35b는 결정질 피로나리딘-IV 형태의 TGA를 보여준다.

[0376] [표 18]

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

[0377]

[0378] 결정질 피로나리딘-V 형태의 제조 및 규명 결과

[0379] 가열 및 냉각 방법에 의해 결정질 피로나리딘-I 형태로부터 결정질 피로나리딘-V 형태를 제조하였다. 약 10 mg의 결정질 피로나리딘-I 형태를 개봉 백금 팬에 배치하고, TA Q5000 TGA에 의해 가열하였다. 가열 공정을 10℃/분의 속도로 25℃에서 120℃까지 샘플을 가열하도록 설정하고, 120℃에서 5분 동안 유지시켰다. 이후, 분말을 실온으로 냉각되게 하였다. 얻은 고체를 XRPD 및 DSC에 의해 규명하고, 결정질 피로나리딘-V 형태로 지정된 새로운 결정질 형태인 것으로 밝혀졌다. 도 36은 결정질 피로나리딘-V 형태의 특징적인 X선 회절 패턴을 보여준다. 결정질 피로나리딘-V 형태에 대한 특징적인 반사 및 상응하는 d-간격은 표 19에 기재되어 있다. 도 37은 결정질 피로나리딘-V 형태의 DSC를 보여준다.

[0380] [표 19]

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

[0381]

[0382] **실시예 12: 약동학적 연구**

[0383] **PO**

[0384] **1. 동물**

[0385] 동물(수컷 CD-1 마우스, 7 내지 9주령)을 승인된 공급자(SLAC Laboratory Animal Co. Ltd.(중국 상하이); 또는 SIPPR-B&K Laboratory Animal Co. Ltd.(중국 상하이))로부터 얻었다.

[0386] **순응/격리:** 도착 이후에, 수의학 직원 또는 다른 관계자의 구성원이 동물을 이의 일반 건강에 관해 평가하였다. 동물을 연구에 배치하기 전 적어도 3일 동안 순응시켰다.

[0387] **동물 축산:** 동물을 순응 동안 그룹 하우징하고, 연구 동안 개별적으로 하우징하였다. 동물 룸 환경을 제어하였다(목표 조건: 온도 18 내지 26℃, 상대 습도 30 내지 70%, 12시간 인공 광 및 12시간 암). 온도 및 상대 습도를 매일 모니터링하였다.

[0388] 동물을 투여 전 적어도 12시간 공복시켰다. 모든 동물은 임의로 투약 전 4시간에 공인 설치류 식이(Certified Rodent Diet)(카탈로그 M01-F호, SLAC Laboratory Animal Co. Ltd.(중국 상하이))에 접근을 가졌다.

[0389] 물을 동물에게 임의로 제공되기 전에 오토클레이빙하였다. 물의 정기적 분석을 수행하였다.

[0390] **2. 제형**

[0391] **PO 제형**

[0392] 적절한 양의 시험 화합물을 정확히 계량하고, 적절한 용적의 비히클과 혼합하여, 투명한 용액 또는 균일한 현탁액을 얻고, 수욕 중의 와류 또는 음파처리가 때때로 필요하였다. 투약 일에 제형을 준비하였다. 제형을 준비한 후 4시간 내에 동물에게 투약하였다. 각각의 제형의 2개의 20 μ l의 분취량을 각각의 제형 용액으로부터 제거하고, 1.5 ml의 폴리프로필렌 마이크로원심분리 관으로 옮기고, LC/UV 또는 LC-MS/MS에 의해 용량 검증을 실행하

였다.

[0393] 3. 용량 투여

[0394] 시설 SOP에 따라 경구 위관영양법을 통해 PO 용량 제형을 투여하였다.

[0395] 4. 샘플 수집

[0396] PO 그룹에 대해, 각각의 시점에 복제 정맥으로부터 대략 30 μ l의 혈액을 수집하였다. 모든 혈액 샘플을 항응고제로서 2 μ l의 K₂EDTA(0.5 M)를 함유하는 마이크로원심분리 관으로 옮기고, 혈장에 대한 가공까지 웨트 아이스(wet ice)에 배치하였다.

[0397] 5. 혈액/혈장 가공

[0398] 수집의 30분 내에 15분에 대략 4°C, 3000 g에서 원심분리에 의해 혈액 샘플을 혈장에 대해 가공하였다. 혈장 샘플을 폴리프로필렌 관에 저장하고, 드라이아이스 위로 빨리 동결시키고, LC/MS/MS 분석까지 -70±10°C에서 유지시켰다.

[0399] 6. 샘플 분석

[0400] 용량 제형 농도 검증

[0401] 제형의 분취량을 각각의 용량 제형의 중간 지점에서 2회 수집하였다.

[0402] 용량 제형 샘플 내의 시험 화합물의 농도를 LC/UV 또는 LC/MS/MS 방법에 의해 결정하였다.

[0403] 생물분석 방법 및 샘플 분석

[0404] 상응하는 생물학적 매트릭스 내의 시험 화합물의 정량적 결정을 위한 LC-MS/MS 방법은 비-GLP 준수 하에 개발되었다.

[0405] 8개의 비-0 보정 표준품에 의한 보정 곡선을 LLOQ를 포함하는 방법에 적용하였다.

[0406] 저, 중 및 고 농도로 이루어진 일련의 QC 샘플을 상기 방법에 적용하였다.

[0407] 연구 샘플 분석은 LC-MS/MS 방법을 이용하여 일련의 보정 표준품 및 2개 세트의 QC 샘플과 동시에 수행되었다(샘플 번호가 48 초과인 경우, 2개 세트의 QC 샘플을 갖는 2개의 보정 곡선이 적용될 것이다).

[0408] 승인 기준:

[0409] 직선성: 최소 6개의 보정 표준품은 혈장에서의 이의 공칭 값의 ±20% 내인 것으로 다시 계산되었다.

[0410] 정확성: 6개 중 최소 4개의 QC 샘플은 혈장에서의 이의 공칭 값의 ±20% 내인 것으로 다시 계산되었다.

[0411] 사양서: 단일 브랭크 매트릭스에서의 평균 계산된 농도는 LLOQ의 0.5배이어야 한다.

[0412] 민감도: LLOQ 목표: 1 내지 3 ng/ml.

[0413] 캐리오버: 최고 표준 주사 직후의 단일 브랭크 매트릭스에서의 평균 계산된 캐리오버 농도는 LLOQ 이하이어야 한다. 캐리오버가 기준을 충족시키지 않는 경우, 캐리오버의 백분율은 인하우스 생물분석 SOP에 따라 예상되어야 한다.

[0414] 7. 데이터 분석

[0415] Phoenix WinNonlin 6.3 소프트웨어 프로그램을 이용하여 시간 데이터에 대한 혈장 농도는 비구획적 접근법에 의해 분석될 것이다. 시간에 대한 C_{max}, T_{max}, T_{1/2}, AUC_(0-t), AUC_(0-inf), MRT_(0-t), MRT_(0-inf), %F 및 혈장 농도 프로파일의 그래프가 보고될 것이다.

[0416] IM/SC

[0417] 1. 동물

[0418] 랫트(스프래그-다울리, 수컷, 7 내지 9주령)를 승인된 공급자(SLAC Laboratory Animal Co. Ltd.(중국 상하이))

또는 SIPPR/BK Laboratory Animal Co. Ltd.(중국 상하이)로부터 얻었다.

[0419] 순응/격리: 도착 이후에, 수의학 직원 또는 다른 관계자의 구성원이 동물을 이의 일반 건강에 관해 평가하였다. 동물을 연구에 배치하기 전 적어도 3일 동안 순응시켰다.

[0420] 동물 축산: 동물을 순응 동안 그룹 하우징하고, 연구 동안 개별적으로 하우징하였다. 동물 룸 환경을 제어하였다(목표 조건: 온도 18 내지 26℃, 상대 습도 30 내지 70%, 12시간 인공 광 및 12시간 암). 온도 및 상대 습도를 매일 모니터링하였다.

[0421] 동물을 투여 전 적어도 12시간 공복시켰다. 모든 동물은 임의로 투약 전 4시간에 공인 설치류 식이(카탈로그 M01-F호, SLAC Laboratory Animal Cl. Ltd.(중국 상하이))에 접근을 가졌다. 물을 동물에게 임의로 제공되기 전에 오토클레이빙하였다. 물의 정기적 분석을 수행하였다.

[0422] 2. 용량 제형

[0423] 제형은 PDS로부터 바로 선별될 것이다.

[0424] 각각의 제형의 2개의 20 μ l의 분취량을 각각의 제형 용액으로부터 제거하고, 1.5 ml의 폴리프로필렌 마이크로원심분리 관으로 옮기고, LC/UV 또는 LC-MS/MS에 의해 용량 검증을 실행하였다.

[0425] 3. 용량 투여

[0426] IM/SC 투약을 위해, 시설 SOP에 따라 근육내/피하 주사를 통해 용량 제형을 투여하였다.

[0427] 4. 샘플 수집

[0428] 각각의 시점에 복제 정맥으로부터 대략 200 μ l의 혈액을 수집하였다. 모든 혈액 샘플을 항응고제로서 4 μ l의 K₂EDTA(0.5M)를 함유하는 마이크로원심분리 관으로 옮기고, 혈장에 대한 가공까지 웨트 아이스에 배치하였다.

[0429] 5. 혈액/혈장 가공

[0430] 수집의 30분 내에 15분에 대략 4℃, 3000 g에서 원심분리에 의해 혈액 샘플을 혈장에 대해 가공하였다. 혈장 샘플을 폴리프로필렌 관에 저장하고, 드라이아이스 위로 빨리 동결시키고, LC/MS/MS 분석까지 -70±10℃에서 유지시켰다.

[0431] 6. 샘플 분석

[0432] 용량 제형 농도 검증

[0433] • 투명한 용액을 위해, 1개의 샘플을 각각의 용량 제형의 중간에서 수집하고; 현탁액을 위해, 3개의 샘플을 각각의 용량 용액의 상부, 중간, 버튼으로부터 수집하였다.

[0434] • LC/UV 방법을 개발하고, 1개의 표준 용액을 준비하였다.

[0435] • 용량 제형 용액 및 표준 용액 샘플에서의 시험 물품의 피크 면적은 LC/UV 방법에 의해 결정되었다.

[0436] • 승인 기준: 제형 용액 샘플의 피크 면적은 표준 용액에서의 것의 80% 내지 120% 내이다.

[0437] 생물분석 방법 및 샘플 분석

[0438] • 상응하는 생물학적 매트릭스에서의 시험 화합물의 정량적 결정을 위한 LC-MS/MS 방법은 비-GLP 준수 하에 개발되었다.

[0439] • 8개의 비-0 보정 표준품에 의한 보정 곡선을 LLOQ를 포함하는 방법에 적용하였다.

[0440] • 저, 중 및 고 농도로 이루어진 일련의 QC 샘플을 상기 방법에 적용하였다.

[0441] • 연구 샘플 분석은 LC-MS/MS 방법을 이용하여 일련의 보정 표준품 및 2개 세트의 QC 샘플과 동시에 수행되었다(샘플 번호가 48 초과인 경우, 2개 세트의 QC 샘플을 갖는 2개의 보정 곡선이 적용될 것이다).

[0442] • 승인 기준:

[0443] 직선성: 최소 6개의 보정 표준품은 혈장에서의 이의 공칭 값의 $\pm 20\%$ 내인 것으로 다시 계산되었다.

[0444] 정확성: 6개 중 최소 4개의 QC 샘플은 혈장에서의 이의 공칭 값의 $\pm 20\%$ 내인 것으로 다시 계산되었다.

[0445] 사양성: 단일 브랭크 매트릭스에서의 평균 계산된 농도는 LLOQ의 0.5배이어야 한다.

[0446] 민감도: LLOQ 목표: 1 내지 3 ng/mL.

[0447] 캐리오버: 최고 표준 주사 직후의 단일 브랭크 매트릭스에서의 평균 계산된 캐리오버 농도는 LLOQ 이하이어야 한다. 캐리오버가 기준을 충족시키지 않는 경우, 캐리오버의 백분율은 인하우스 생물분석 SOP에 따라 예상되어야 한다.

[0448] 7. 데이터 분석

[0449] Phoenix WinNonlin 6.3 소프트웨어 프로그램을 이용하여 시간 데이터에 대한 혈장 농도는 비구획적 접근법에 의해 분석될 것이다. 시간에 대한 C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$, $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-inf)}$, $MRT_{(0-t)}$, $MRT_{(0-inf)}$, %F 및 혈장 농도 프로파일의 그래프가 보고될 것이다.

[0450] 표 20은 PO 및 IM 투여 이후의 화합물 2에 대한 PK 데이터를 보여준다. 그래프는 도 1에 도시되어 있다.

[0451] [표 20]

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

[0452]

[0453] 표 21은 3개 용량(3, 10 및 30 mg/kg)에서의 화합물 2의 IM 투여 이후의 ELQ-300의 평균 혈장 농도를 보여준다. 표 22는 (포자소체 시험감염 전에) 14일에 모든 동물에서의 ELQ-300 혈장 농도를 보여준다. 노출은 주어진 그룹에서 동물 사이에 크게 변하지 않는다. $C_{최저}$ 는 감염으로부터 보호된 동물에 대해 약 83 ± 32 nM이다. 그래프는 도 2a 및 도 2b에 도시되어 있다.

[0454] [표 21]

시간	ELQ-300(nM)		
	3.33 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg
1 일	723±144	2942±633	10959±2029
7 일	36±16	112±66	257±70
14 일	27±14	68±40	214±54
21 일	28±17	88±61	155±38
28 일	21±32	69±37	181±59

[0455]

[0456] [표 22]

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

[0457]

[0458] 표 23은 근육내 주사된 화합물 2(100% 참깨유 중의 3.72 mg/kg)에 대한 랫트 PK 데이터를 보여준다. 표 24는 화합물 2의 IM 투여 이후의 ELQ-300의 평균 혈장 농도를 보여준다. 화합물 2의 랫트 IM PK는, 1일에 4의 상당한 폭발 및 1주와 2주 사이에 농도의 상당한 하강을 통해 2주에 대략 70 nM의 ELQ-300 혈장 수준에 의해, 첫 달 동안 느린 방출을 입증하였다. 그래프는 도 3a에 도시되어 있다.

[0459] [표 23]

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

[0460]

[0461] [표 24]

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

[0462]

[0463] 표 24a는 근육내 주사된 결정질 화합물 2(20 mg/ml, 3% TPGS, 1% HPMC E5 현탁액)에 대한 개 PK 데이터를 보여준다. 화합물 2를 10 mg/kg(주사 용적: 0.5 ml/kg)에서 개에서 투약하였다. 재료는 3% TPGS 및 1% HPMC E5 중의 20 mg/ml의 현탁액으로서 제형화되었다. 화합물 2 혈장 노출은 낮지만, 연구의 기간에 걸쳐 검출 가능하다. ELQ-300의 혈장 농도는 화합물 2의 것보다 높은 규모의 몇 차수로 있었다. ELQ-300의 반감기는 화합물 2(각각 205 및 124)의 것만큼 약 2배 길었다. 추가적으로, ELQ-300의 청소율은 매우 낮았다(0.23 ml/분/kg). 그래프는 도 3b에 도시되어 있다.

[0464] [표 24a]

	화합물 2	ELQ-300
$T_{max}(h)$	3(2)	48(0)
$T_{1/2}(h)$	124(34)	205(39)
$C_{max}(nM)$	730(149)	4639(832)
$C_{last}(nM)$	4.5(4.7)	482(123)
$AUC_{0-last}(nM \cdot h)$	16427(3738)	1140080(100116)
$AUC_{0-inf}(nM \cdot h)$	18054(3387)	1287335(95176)
$CL/F(mL/분/kg)$	14.4(3.3)	0.23(0.02)

[0465]

[0466] 표 25는 화합물 2, 8, 9, 10, 12, 16, 17 및 18(100% 참깨유 중의 3 mg/kg, 1.5 mg/mL)의 투여 이후의 ELQ-300 혈장 농도를 보여준다. 그래프는 도 4a 및 도 4b에 도시되어 있다.

[0467] [표 25]

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

[0468]

[0469] 표 26은 100% 참깨유 중의 화합물 2 및 화합물 13(1.5 mg/mL, 3 mg/kg)의 IM 투여 이후의 ELQ-300의 평균 혈장 농도와 비교하여 2개의 상이한 제형에서 ELQ-300-II 형태의 현탁액(15 mg/mL, 30 mg/kg)의 IM 투여 이후의 ELQ-300의 평균 혈장 농도를 보여준다. 그래프는 도 18에 도시되어 있다.

[0470] [표 26]

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

[0471]

[0472] 표 27은 6개의 상이한 ELQ-300-II 형태 현탁액(100 mg/mL)의 IM 투여 이후의 마우스 PK 데이터를 보여준다. IM1 = Synperonic® 4 mg/kg, IM2 = Synperonic® 12 mg/kg, IM3 = Synperonic® 36 mg/kg. IM4 = TPGS 4 mg/kg, IM5 = TPGS 12 mg/kg, IM6 = TPGS 36 mg/kg. 용량 비례성(13일 이하)은 2개의 상이한 비히클에서 관찰된다. 그래프는 도 19a 및 도 19b에 도시되어 있다.

[0473] [표 27]

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

[0474]

[0475] 표 28은 참깨유 중의 (4mg/kg에서의) 화합물 2의 IM 투여와 비교하여 (4mg/kg에서의) 2개의 상이한 ELQ-300-II 형태 현탁액의 IM 투여 이후의 마우스 PK 데이터를 보여준다. 그래프는 도 20에 도시되어 있다.

[0476] [표 28]

	ELQ-300-II 형태 (Synperonic [®])	ELQ-300-II 형태 (TPGS)	화합물 2(참깨유)
공칭 용량(mg/kg)	4	4	5
농도(mg/ml)	100	100	12.5
용량 용적(μ l)	10	10	100
$t_{1/2}$ (h)	242(34)	381(182)	359(26)
C_{max} (nM)	333(118)	263(17)	399(54)
C_{last} (nM)	37(2)	31(4)	68(4)
AUC _{0-∞} (nM*h/ml)	87091(22497)	70864(5521)	103321(9160)
CL/F(ml/h/kg)	1.7(0.4)	2.0(0.2)	1.0(0.1)

[0477]

[0478] 표 29는 아토바쿠온의 PO 투여와 비교하여 (참깨유 중의) 화합물 27의 IM 및 PO 투여 이후의 평균 아토바쿠온 혈장 농도를 보여준다. 그래프는 도 21에 도시되어 있다.

[0479] [표 29]

시간	화합물 27로부터 아토바쿠온(μ M)	
	IM	PO
8 시간	4.6 \pm 2.7	19 \pm 3
1 일	4.9 \pm 1.6	27 \pm 9
7 일	3.8 \pm 2.1	15 \pm 11
14 일	2.8 \pm 0.9	0.3 \pm 0.3
28 일	3.3 \pm 0.9	BQL

[0480]

[0481] 표 30은 3개의 상이한 용량(16.7, 50 및 150 mg/kg)에서의 화합물 27의 IM 투여 이후의 평균 아토바쿠온 혈장 및 간 농도를 보여준다. 표 31은 16.7 mg/kg 그룹에서 동물에 의한 혈장 농도를 보여준다. 그래프는 도 22a 및 도 22b에 도시되어 있다.

[0482] [표 30]

시간	아토바쿠온(nM)		
	16.7 mg/kg	50 mg/kg	150 mg/kg
1 일	1445 ± 550	6371 ± 3619	8035 ± 3452
14 일	55 ± 25	295 ± 280	1279 ± 752
28 일	35 ± 31*	180 ± 68	1170 ± 644
49 일	33 ± 11*	75 ± 38	294 ± 85
49 일(간)		36.7 ± 0.2	138 ± 28
* 생존한 동물에 대해			

[0483]

[0484] [표 31]

시간	아토바쿠온(nM)			
	동물 5	동물 6	동물 7	동물 8
1 일	1761	660	1477	1884
7 일	78	148	152	102
14 일	30	61	88	40
21 일	47	49	78	55
28 일	-	19	56	65
49 일	-	-	40	25

[0485]

[0486] 표 32는 참깨유 중에 제형화된 2개의 상이한 용량(20 및 60 mg/kg)에서의 화합물 33의 IM 랫트 투여 이후의 평균 아토바쿠온 농도를 보여준다. 표 33은 13주에 간 및 뇌 노출을 보여준다. 그래프는 도 38에 도시되어 있다.

[0487] [표 32]

	화합물 33	화합물 33
아토바쿠온의 용량(mg/kg)	20	60
아토바쿠온의 농도(최대 x 농도)	295 mg/ml(650 mg/ml)	295 mg/ml(650 mg/ml)
주사 용적(μl)	2x10	2x30
제형	참깨유 용액	참깨유 용액
C _{max} (nM)	13813(4909)	35349(5413)
C _{last} (nM)	2256(935)	5379(886)
AUC _{0-∞} (nM*h/ml)	8172753(466892)	23869258(1387755)
CL/F(ml/분/kg)	0.06(0.02)	0.06(0.03)

[0488]

[0489] [표 33]

	화합물 33	화합물 33
아토바쿠온의 용량(mg/kg)	20	60
간 노출(nM)	2793(944)	3717(351)
뇌 노출(nM)	37.9(13.8)	64.0(10.3)

[0490]

[0491] 표 34는 참깨유 중에 제형화된 2개의 상이한 용량(10.5 및 30 mg/kg)에서의 화합물 35의 IM 랫트 투여 이후의 평균 ELQ-300 농도를 보여준다. 그래프는 도 39에 도시되어 있다.

[0492] [표 34]

	화합물 35	화합물 35
ELQ-300 의 용량(mg/kg)	10.5	30
ELQ-300 의 농도(최대 농도)	291 mg/ml(580 mg/ml)	291 mg/ml(580 mg/ml)
주사 용적(μ l)	10	30
C _{max} (nM)	2265(512)	2431(1105)
C _{last} (nM)	51(10)	145(11)
AUC _{0-∞} (nM*h/ml)	410174(22195)	1024416(225651)
CL/F(ml/분/kg)	0.8(0.1)	0.9(0.2)

[0493]

[0494] 표 35는 2개의 상이한 용량(8 및 24 mg/kg)에서의 결정질 화합물 2의 IM 랫트 투여 이후의 평균 ELQ-300 농도를 보여준다. 표 36은 화합물 2에 대한 중요한 시험관내 ADME를 보여준다. 그래프는 도 40에 도시되어 있다.

[0495] [표 35]

	화합물 2	화합물 2
ELQ-300 의 용량(mg/kg)	8	24
제형	3% TPGS 및 1% HPMC E5 중의 34 mg/ml	
주사 용적(μ l)	59	177
C _{max} (nM)	474(70)	1201(114)
C _{last} (nM)	90(10)	232(28)
AUC _{0-∞} (nM*h/ml)	108338(5183)	332595(47709)
CL/F(ml/분/kg)	1.37(0.22)	1.57(0.19)

[0496]

[0497] [표 36]

	혈장	간 S9	간세포 T1/2
	2 시간 후 남은 %		
마우스	0%		
랫트	0%		
개	83%	47%	22 분
원숭이	85%		
인간	82%	35%	77 분

[0498]

[0499] 실시예 13: (6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4-일옥시)메틸 부티레이트(화합물 2)의 고체 상태 규명

[0500] 도 41은 화합물 2의 특징적인 X선 회절 패턴을 보여준다. 결정질 화합물 2에 대한 특징적인 반사 및 상응하는 d-간격은 표 37에 기재되어 있다. 도 42a는 결정질 화합물 2의 DSC를 보여주고, 도 42b는 결정질 화합물 2의 TGA를 보여준다.

[0501] [표 37]

번호	2 θ (°)	d-간격(A)	높이	I%
1	8.90	9.93	503	6.3
2	12.31	7.19	474	5.9
3	13.04	6.78	337	4.2
4	13.93	6.35	749	9.4
5	14.44	6.13	6919	86.5
6	14.96	5.92	540	6.8
7	15.15	5.84	3178	39.7
8	16.30	5.44	251	3.1
9	16.50	5.37	745	9.3
10	16.89	5.25	317	4
11	17.03	5.20	224	2.8
12	17.68	5.01	2694	33.7
13	18.11	4.89	2475	30.9
14	18.54	4.78	295	3.7
15	19.06	4.65	1048	13.1
16	20.30	4.37	973	12.2
17	20.52	4.33	383	4.8
18	20.80	4.27	721	9
19	21.21	4.19	1018	12.7
20	21.66	4.10	1910	23.9
21	21.94	4.05	946	11.8
22	22.32	3.98	2300	28.8
23	22.59	3.93	8000	100
24	22.90	3.87	566	7.1
25	23.44	3.79	332	4.2
26	23.62	3.76	646	8.1
27	24.09	3.69	783	9.8
28	24.62	3.61	430	5.4
29	25.75	3.46	1597	20

[0502]

30	26.66	3.34	840	10.5
31	27.09	3.29	503	6.3
32	28.06	3.18	424	5.3
33	28.93	3.08	364	4.6
34	29.21	3.06	1023	12.8
35	29.93	2.98	486	6.1
36	31.36	2.85	614	7.7
37	31.85	2.81	220	2.8
38	31.90	2.80	177	2.2
39	32.80	2.73	277	3.5
40	33.19	2.70	162	2
41	33.41	2.68	345	4.3
42	33.65	2.66	244	3
43	35.64	2.52	178	2.2
44	35.90	2.50	416	5.2
45	36.23	2.48	63	0.8
46	37.02	2.43	96	1.2
47	37.32	2.41	110	1.4
48	37.75	2.38	130	1.6
49	39.03	2.31	195	2.4
50	39.39	2.29	183	2.3

[0503]

[0504]

결정질 화합물 2는 1 내지 50 μm 의 입자 크기 범위를 보여준 PLM에 의해 또한 규명되었다.

[0505]

실시예 14. 화합물 2 마이크로현탁액의 제조 및 규명

[0506]

2개의 화합물 2 마이크로현탁액을 준비하였다.

[0507]

1. 167.27 mg/ml 화합물 2 마이크로현탁액의 제조 및 규명

[0508]

습식 밀링 방법에 의해 화합물 2 마이크로현탁액을 제조하였다. 약 240 mg의 화합물 2를 밀링 단지에서 1 ml의 3%(w/v) TPGS-1%(w/v) HPMC E5에 첨가하였다. 0.8 mm의 직경을 갖는 2 ml의 지르코늄 비드(YTZ® Grinding Media, Nikkato Co.(일본))를 측정 실린더를 사용하여 첨가하였다. 밀링 단지를 유성형 밀러에 배치하였다. 밀링을 각각의 사이클에서 800 rpm의 회전 속도에서 1시간 동안 수행하고, 현탁액을 3회 밀링 사이클 후 수집하였다.

[0509]

수집된 현탁액은 약 0.1 내지 0.2 ml였다. 많은 용적 손실은 밀링 비드에서 잔류하는 샘플로 인했다. PLM은 대부분의 입자가 5 μm 미만의 크기인 것을 보여주었다. HPLC에 의해 결정된 현탁액 내의 화합물 2의 농도는 167.27 mg/ml였다. 최종 생성물을 실온에서 1.5 ml의 밀봉 유리 바이알 내에 저장하고, PK 연구 전에 광으로부터 보호하였다. 현탁액의 시각 검사는 생성물이 균질하고, 주사 가능하고, 단시간 와류 또는 수욕 음파처리 이후 쉽게 재현탁 가능하고, 근육내 주사에 적합하다는 것을 보여주었다.

[0510]

2. 259.62 mg/ml의 화합물 2 마이크로현탁액의 제조 및 규명

[0511]

화합물 2 마이크로현탁액을 습식 밀링 방법에 의해 제조하였다. 약 1.6 g의 화합물 2를 밀링 단지에서 4 ml의 3%(w/v) TPGS-1%(w/v) HPMC E5에 첨가하였다. 0.8 mm의 직경을 갖는 4 ml의 지르코늄 비드(YTZ® Grinding Media, Nikkato Co.(일본))를 측정 실린더를 사용하여 첨가하였다. 밀링 단지를 유성형 밀러에 배치하였다. 밀링을 각각의 사이클에서 800 rpm의 회전 속도에서 1시간 동안 수행하고, 현탁액을 3회 밀링 사이클 후 수집하였다.

[0512]

수집된 현탁액은 약 2.8 ml이고, 대부분의 입자는 1 μm 내지 5 μm 크기였다. HPLC에 의해 결정된 현탁액 내의 화합물 2의 농도는 259.62 mg/ml였다. 수집된 마이크로현탁액을 실온에서 1.5 ml의 밀봉 유리 바이알 내에 저장하고, PK 연구 전에 광으로부터 보호하였다. 현탁액의 시각 검사는 생성물이 균질하고, 주사 가능하고, 단시간 와류 또는 수욕 음파처리 이후 쉽게 재현탁 가능하고, 근육내 주사를 통한 전임상 PK 연구에 적합하다는 것을

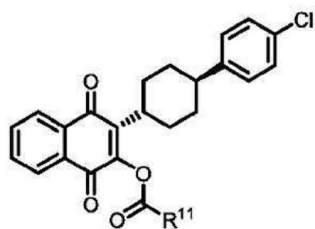
보여주었다.

[0513] 본 발명의 바람직한 양태가 본원에 도시되고 기재되어 있지만, 이러한 양태가 오직 예로서 제공된다는 것이 당업자에게 명확할 것이다. 본 발명으로부터 벗어나지 않으면서 당업자에게 다수의 변형, 변경 및 치환이 이제 발생할 것이다. 본원에 기재된 발명의 양태에 대한 다양한 대안이 본 발명을 실행하는 데 사용될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 하기 청구항이 본 발명의 범위를 한정하고, 이 청구항의 범위 내의 방법 및 구조 및 이의 등가물이 이에 의해 포괄되는 것으로 의도된다.

[0514] 결정질 화학식 (III)을 포함하는 약제학적 현탁액에 관한 구현예

[0515] 구현예 1: 화학식 (III)의 결정질 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 나노입자 또는 마이크로입자를 포함하는 약제학적 현탁액:

[0516] [화학식 III]



[0517]

[0518] (식 중,

[0519] R^{11} 은 친유성 모이어티임).

[0520] 구현예 2: 구현예 1에 있어서, R^{11} 은 선택적으로 치환된 C_1 - C_{30} 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_{30} 알케닐 또는 선택적으로 치환된 C_2 - C_{30} 알키닐인, 약제학적 조성물.

[0521] 구현예 3: 구현예 1 또는 2에 있어서, R^{11} 은 선택적으로 치환된 C_1 - C_{20} 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_{20} 알케닐 또는 선택적으로 치환된 C_2 - C_{20} 알키닐인, 약제학적 조성물.

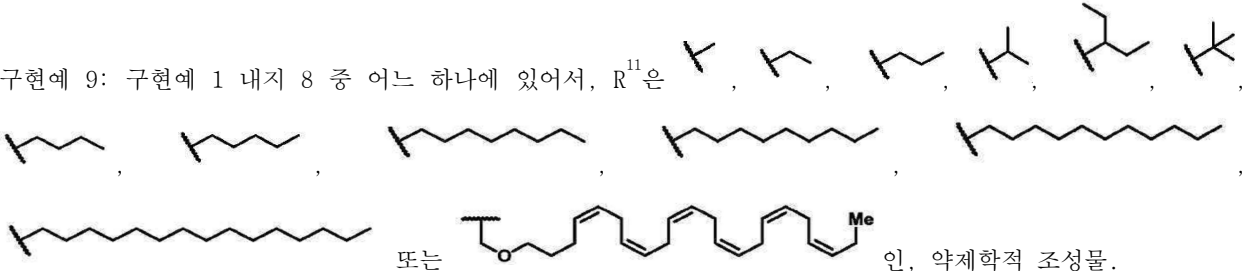
[0522] 구현예 4: 구현예 1 또는 2에 있어서, R^{11} 은 C_1 - C_{20} 알킬인, 약제학적 조성물.

[0523] 구현예 5: 구현예 1 또는 2에 있어서, R^{11} 은 C_1 - C_{30} 알킬인, 약제학적 조성물.

[0524] 구현예 6: 구현예 1 또는 2에 있어서, R^{11} 은 C_1 - C_6 알킬인, 약제학적 조성물.

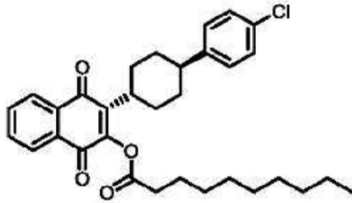
[0525] 구현예 7: 구현예 1 또는 2에 있어서, R^{11} 은 C_7 - C_{30} 알킬인, 약제학적 조성물.

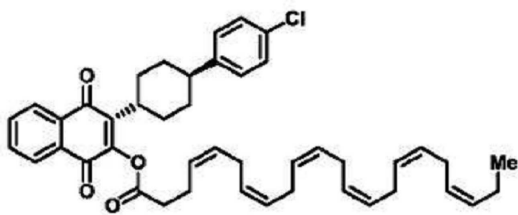
[0526] 구현예 8: 구현예 1 또는 2에 있어서, R^{11} 은 C_7 - C_{20} 알킬인, 약제학적 조성물.

[0527] 구현예 9: 구현예 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, R^{11} 은  인, 약제학적 조성물.

[0528] 구현예 10: 구현예 1 또는 2에 있어서, R^{11} 은 C_2 - C_{30} 알케닐인, 약제학적 조성물.

[0529] 구현예 11: 구현예 10에 있어서, R¹¹은  인, 약제학적 조성물.

[0530] 구현예 12: 구현예 1에 있어서, 화학식 (III)의 화합물은 , 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체인, 약제학적 현탁액.

[0531] 구현예 13: 구현예 1에 있어서, 화학식 (III)의 화합물은 , 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체인, 약제학적 현탁액.

[0532] 구현예 14: 구현예 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서, 나노입자의 크기는 약 50 nm 내지 약 1000 nm인, 약제학적 현탁액.

[0533] 구현예 15: 구현예 1 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 나노입자의 크기는 약 100 nm인, 약제학적 현탁액.

[0534] 구현예 16: 구현예 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서, 마이크로입자의 크기는 약 1 μm 내지 약 10 μm인, 약제학적 현탁액.

[0535] 구현예 17: 구현예 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서, 마이크로입자의 크기는 약 1 μm 내지 약 5 μm인, 약제학적 현탁액.

[0536] 구현예 18: 구현예 1 내지 17 중 어느 하나에 있어서, 계면활성제, 가용화제, 유화제, 보존제, 등장화제, 분산제, 습윤제, 충전제, 용매, 완충제, 안정화제, 활택제, 점증제, 현탁제, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 추가로 포함하는, 약제학적 현탁액.

[0537] 구현예 19: 구현예 1 내지 18 중 어느 하나에 있어서, 계면활성제를 추가로 포함하는, 약제학적 현탁액.

[0538] 구현예 20: 구현예 1 내지 19 중 어느 하나에 있어서, 현탁제를 추가로 포함하는, 약제학적 현탁액.

[0539] 구현예 21: 구현예 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, Synperonic[®] F108, 황산 도데실 나트륨(SLS), D-α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트(TPGS), 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC), 및 이들의 임의의 조합을 추가로 포함하는, 약제학적 현탁액.

[0540] 구현예 22: 구현예 1 내지 21 중 어느 하나에 있어서, D-α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트(TPGS) 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC)를 추가로 포함하는, 약제학적 현탁액.

[0541] 구현예 23: 구현예 1 내지 22 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (III)의 결정질 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 농도는 약 10 mg/ml 내지 약 50 mg/ml인, 약제학적 현탁액.

[0542] 구현예 24: 구현예 1 내지 23 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (III)의 결정질 화합물의 농도는 약 50 mg/ml 초과인, 약제학적 현탁액.

[0543] 구현예 25: 구현예 1 내지 24 중 어느 하나의 약제학적 현탁액을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 말라리아의 치료 또는 예방을 위한 방법.

[0544] 구현예 26: 구현예 25에 있어서, 약제학적 현탁액은 피하 또는 근육내 주사에 의해 투여되는, 방법.

[0545] 구현예 27: 구현예 25에 있어서, 약제학적 현탁액은 서방성 또는 제어 방출에 효과적인, 방법.

- [0546] 구현예 28: 구현예 25 내지 27 중 어느 하나에 있어서, 추가적인 항말리리아제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.
- [0547] 구현예 29: 구현예 28에 있어서, 추가적인 항말리리아제는 아르테미시닌, 아르테미시닌 유도체, 아토바쿠온, 프로구아닐, 퀴닌, 클로로퀸, 아모디아퀸, 피리메타민, 독시사이클린, 클린다마이신, 메플로퀸, 프리마퀸, 피로나리딘, 할로판트린 또는 ELQ-300으로부터 선택된, 방법.
- [0548] **결정질 아토바쿠온을 포함하는 약제학적 현탁액에 관한 구현예**
- [0549] 구현예 1: 아토바쿠온의 결정질 형태, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 나노입자 또는 마이크로입자를 포함하는 약제학적 현탁액.
- [0550] 구현예 2: 구현예 1에 있어서, 아토바쿠온의 결정질 형태, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체는 아토바쿠온-I 형태 또는 아토바쿠온-II 형태인, 약제학적 현탁액.
- [0551] 구현예 3: 구현예 2에 있어서, 아토바쿠온의 결정질 형태, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체는 아토바쿠온-II 형태이고, 결정질 형태는 하기 특성 중 적어도 하나를 갖는, 약제학적 현탁액:
- [0552] (a) 도 25에 도시된 것과 실질적으로 동일한 X선 분말 회절(XRPD) 패턴; 또는
- [0553] (b) 약 $7.0 \pm 0.1^\circ$ 2θ , 약 $9.3 \pm 0.1^\circ$ 2θ , 약 $14.3 \pm 0.1^\circ$ 2θ , 약 $14.9 \pm 0.1^\circ$ 2θ , 약 $18.6 \pm 0.1^\circ$ 2θ , 약 $19.3 \pm 0.1^\circ$ 2θ , 약 $20.1 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $22.8 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $23.4 \pm 0.1^\circ$ 2θ 및 $24.4 \pm 0.1^\circ$ 2θ 에서의 특징적인 피크를 포함하는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴; 또는
- [0554] 구현예 4: 구현예 3에 있어서, 아토바쿠온의 결정질 형태-II 형태는 하기 특성 중 적어도 하나를 갖는, 약제학적 현탁액:
- [0555] (a) 도 26a에 도시된 것과 실질적으로 동일한 DSC 온도기록도; 또는
- [0556] (b) 약 219.9°C에서의 피크를 갖는 흡열성을 갖는 DSC 온도기록도.
- [0557] 구현예 5: 구현예 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, 나노입자의 크기는 약 50 nm 내지 약 1000 nm인, 약제학적 현탁액.
- [0558] 구현예 6: 구현예 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, 나노입자의 크기는 약 100 nm인, 약제학적 현탁액.
- [0559] 구현예 7: 구현예 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, 마이크로입자의 크기는 약 1 μm 내지 약 10 μm 인, 약제학적 현탁액.
- [0560] 구현예 8: 구현예 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, 마이크로입자의 크기는 약 1 μm 내지 약 5 μm 인, 약제학적 현탁액.
- [0561] 구현예 9: 구현예 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, 계면활성제, 가용화제, 유화제, 보존제, 등장화제, 분산제, 습윤제, 충전제, 용매, 완충제, 안정화제, 활택제, 점증제, 현탁제, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 추가로 포함하는, 약제학적 현탁액.
- [0562] 구현예 10: 구현예 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, 계면활성제를 추가로 포함하는, 약제학적 현탁액.
- [0563] 구현예 11: 구현예 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서, 현탁제를 추가로 포함하는, 약제학적 현탁액.
- [0564] 구현예 12: 구현예 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, Synperonic[®] F108, 황산 도데실 나트륨(SLS), D- α -토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트(TPGS), 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC), 및 이들의 임의의 조합을 추가로 포함하는, 약제학적 현탁액.
- [0565] 구현예 13: 구현예 1 내지 12 중 어느 하나에 있어서, D- α -토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트(TPGS) 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC)를 추가로 포함하는, 약제학적 현탁액.
- [0566] 구현예 14: 구현예 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서, 결정질 아토바쿠온, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 농도는 약 10 mg/ml 내지 약 50 mg/ml인, 약제학적 현탁액.
- [0567] 구현예 15: 구현예 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서, 결정질 아토바쿠온의 농도는 약 50 mg/ml 초과인, 약제학

적 현탁액.

- [0568] 구현예 16: 구현예 1 내지 15 중 어느 하나의 약제학적 현탁액을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 말라리아의 치료 또는 예방을 위한 방법.
- [0569] 구현예 17: 구현예 16에 있어서, 약제학적 현탁액은 피하 또는 근육내 주사에 의해 투여되는, 방법.
- [0570] 구현예 18: 구현예 17에 있어서, 약제학적 현탁액은 서방성 또는 제어 방출에 효과적인, 방법.
- [0571] 구현예 19: 구현예 10 내지 18 중 어느 하나에 있어서, 추가적인 항말라리아제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.
- [0572] 구현예 20: 구현예 19에 있어서, 추가적인 항말라리아제는 아르테미시닌, 아르테미시닌 유도체, 아토바쿠온, 프로그루아닐, 퀴닌, 클로로퀸, 아모디아퀸, 피리메타민, 독시사이클린, 클린다마이신, 메플로퀸, 프리마퀸, 피로나리딘, 할로판트린 또는 ELQ-300으로부터 선택된, 방법.
- [0573] **결정질 피로나리딘을 포함하는 약제학적 현탁액에 관한 구현예**
- [0574] 구현예 1: 피로나리딘의 결정질 형태, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 나노입자 또는 마이크로입자를 포함하는 약제학적 현탁액.
- [0575] 구현예 2: 구현예 1에 있어서, 피로나리딘의 약제학적 허용 가능한 염은 피로나리딘 파모에이트, 피로나리딘 벤젠설포네이트, 피로나리딘 팔미테이트 또는 피로나리딘 나프탈레이트인, 약제학적 현탁액.
- [0576] 구현예 3: 구현예 1 또는 2에 있어서, 피로나리딘의 결정질 형태, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체는 피로나리딘-I 형태, 피로나리딘-II 형태, 피로나리딘-III 형태, 피로나리딘-IV 형태 또는 피로나리딘-V 형태인, 약제학적 현탁액.
- [0577] 구현예 4: 구현예 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 나노입자의 크기는 약 50 nm 내지 약 1000 nm인, 약제학적 현탁액.
- [0578] 구현예 5: 구현예 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, 나노입자의 크기는 약 100 nm인, 약제학적 현탁액.
- [0579] 구현예 6: 구현예 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 마이크로입자의 크기는 약 1 μ m 내지 약 10 μ m인, 약제학적 현탁액.
- [0580] 구현예 7: 구현예 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 마이크로입자의 크기는 약 1 μ m 내지 약 5 μ m인, 약제학적 현탁액.
- [0581] 구현예 8: 구현예 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, 계면활성제, 가용화제, 유화제, 보존제, 등장화제, 분산제, 습윤제, 충전제, 용매, 완충제, 안정화제, 활택제, 점증제, 현탁제, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 추가로 포함하는, 약제학적 현탁액.
- [0582] 구현예 9: 구현예 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, 계면활성제를 더 포함하는, 약제학적 현탁액.
- [0583] 구현예 10: 구현예 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, 현탁제를 추가로 포함하는, 약제학적 현탁액.
- [0584] 구현예 11: 구현예 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서, Synperonic[®] F108, 황산 도데실 나트륨(SLS), D- α -토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트(TPGS), 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC), 및 이들의 임의의 조합을 추가로 포함하는, 약제학적 현탁액.
- [0585] 구현예 12: 구현예 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, D- α -토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트(TPGS) 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC)를 추가로 포함하는, 약제학적 현탁액.
- [0586] 구현예 13: 구현예 1 내지 12 중 어느 하나에 있어서, 결정질 피로나리딘, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 농도는 약 10 mg/ml 내지 약 50 mg/ml인, 약제학적 현탁액.
- [0587] 구현예 14: 구현예 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서, 결정질 피로나리딘의 농도는 약 50 mg/ml 초과인, 약제학적 현탁액.
- [0588] 구현예 15: 구현예 1 내지 14 중 어느 하나의 약제학적 현탁액을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 말라리아의 치료 또는 예방을 위한 방법.

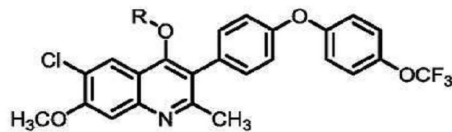
- [0589] 구현예 16: 구현예 15에 있어서, 약제학적 현탁액은 피하 또는 근육내 주사에 의해 투여되는, 방법.
- [0590] 구현예 17: 구현예 15에 있어서, 약제학적 현탁액은 서방성 또는 제어 방출에 효과적인, 방법.
- [0591] 구현예 18: 구현예 15 내지 17 중 어느 하나에 있어서, 추가적인 항말리리아제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.
- [0592] 구현예 19: 구현예 18에 있어서, 추가적인 항말리리아제는 아르테미시닌, 아르테미시닌 유도체, 아토바쿠온, 프 로구아닐, 퀴닌, 클로로퀸, 아모디아퀸, 피리메타민, 독시사이클린, 클린다마이신, 메플로퀸, 프리마퀸, 피로나 리딘, 할로판트린 또는 ELQ-300으로부터 선택된, 방법.
- [0593] **결정질 ELQ-300을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 구현예**
- [0594] 구현예 1: ELQ-300의 결정질 형태, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 나 노입자 또는 마이크로입자를 포함하는 약제학적 현탁액.
- [0595] 구현예 2: 구현예 1에 있어서, ELQ-300의 결정질 형태, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체는 ELQ-300-IA 형태, ELQ-300-IB 형태, ELQ-300-II 형태, ELQ-300-III 형태, ELQ-300-IV 형태 또는 ELQ-300-V 형태인, 약제학적 현탁액.
- [0596] 구현예 3: 구현예 2에 있어서, ELQ-300의 결정질 형태, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체는 ELQ-300-II 형태이고, 결정질 형태는 하기 특성 중 적어도 하나를 갖는, 약제학적 현탁액:
- [0597] (a) 도 9에 도시된 것과 실질적으로 동일한 X선 분말 회절(XRPD) 패턴; 또는
- [0598] (b) 약 $7.6 \pm 0.1^\circ$ 2θ , 약 $12.7 \pm 0.1^\circ$ 2θ , 약 $20.4 \pm 0.1^\circ$ 2θ , 약 $23.0 \pm 0.1^\circ$ 2θ , 약 $25.6 \pm 0.1^\circ$ 2θ , 약 $28.2 \pm 0.1^\circ$ 2θ , 약 $30.8 \pm 0.1^\circ$ 2θ , 약 $33.5 \pm 0.1^\circ$ 2θ , 약 36.1° 2θ 및 약 $38.8 \pm 0.1^\circ$ 2θ 에서의 특징적인 피크를 포함하는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴.
- [0599] 구현예 4: 구현예 3에 있어서, ELQ-300-II 형태의 결정질 형태는 하기 특성 중 적어도 하나를 갖는, 약제학적 현탁액:
- [0600] (a) 도 11에 도시된 것과 실질적으로 동일한 DSC 온도기록도; 또는
- [0601] (b) 약 297.5°C 에서의 피크를 갖는 흡열성을 갖는 DSC 온도기록도.
- [0602] 구현예 5: 구현예 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서 나노입자의 크기는 약 50 nm 내지 약 1000 nm인, 약제학적 현탁액.
- [0603] 구현예 6: 구현예 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, 나노입자의 크기는 약 100 nm인, 약제학적 현탁액.
- [0604] 구현예 7: 구현예 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, 마이크로입자의 크기는 약 1 μm 내지 약 10 μm 인, 약제학적 현탁액.
- [0605] 구현예 8: 구현예 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, 마이크로입자의 크기는 약 1 μm 내지 약 5 μm 인, 약제학적 현탁액.
- [0606] 구현예 9: 구현예 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, 계면활성제, 가용화제, 유화제, 보존제, 등장화제, 분산제, 습윤제, 충전제, 용매, 완충제, 안정화제, 활택제, 점증제, 현탁제, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 약 제학적으로 허용 가능한 부형제를 추가로 포함하는, 약제학적 현탁액.
- [0607] 구현예 10: 구현예 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, 계면활성제를 추가로 포함하는, 약제학적 현탁액.
- [0608] 구현예 11: 구현예 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서, 현탁제를 추가로 포함하는, 약제학적 현탁액.
- [0609] 구현예 12: 구현예 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, Synperonic[®] F108, 황산 도데실 나트륨(SLS), D- α -토코 페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트(TPGS), 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC), 및 이들의 임의의 조합 을 추가로 포함하는, 약제학적 현탁액.
- [0610] 구현예 13: 구현예 1 내지 12 중 어느 하나에 있어서, D- α -토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트(TPGS) 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC)를 추가로 포함하는, 약제학적 현탁액.
- [0611] 구현예 14: 구현예 1 내지 12 중 어느 하나에 있어서, D- α -토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트(TPG

S)를 추가로 포함하는, 약제학적 현탁액.

- [0612] 구현예 15: 구현예 1 내지 12 중 어느 하나에 있어서, Synperonic[®] F108을 추가로 포함하는, 약제학적 현탁액.
- [0613] 구현예 16: 구현예 1 내지 15 중 어느 하나에 있어서, 결정질 ELQ-300, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 농도는 약 10 mg/ml 내지 약 50 mg/ml 인, 약제학적 조성물.
- [0614] 구현예 17: 구현예 1 내지 15 중 어느 하나에 있어서, 결정질 ELQ-300의 농도는 약 50 mg/ml 초과인, 약제학적 현탁액.
- [0615] 구현예 18: 구현예 1 내지 17 중 어느 하나의 약제학적 현탁액을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 말라리아의 치료 또는 예방을 위한 방법.
- [0616] 구현예 19: 구현예 18에 있어서, 약제학적 현탁액은 피하 또는 근육내 주사에 의해 투여되는, 방법.
- [0617] 구현예 20: 구현예 19에 있어서, 약제학적 현탁액은 서방성 또는 제어 방출에 효과적인, 방법.
- [0618] 구현예 21: 구현예 18 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 추가적인 항말라리아제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.
- [0619] 구현예 22: 구현예 21에 있어서, 추가적인 항말라리아제는 아르테미시닌, 아르테미시닌 유도체, 아토바쿠온, 프로그루아닐, 퀴닌, 클로로퀸, 아모디아퀸, 피리메타민, 독시사이클린, 클린다마이신, 메플로퀸, 프리마퀸, 피로나리딘, 할로판트린 또는 ELQ-300으로부터 선택된, 방법.

[0620] 화학식 (I)의 화합물에 관한 구현예

- [0621] 구현예 1: 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체:
- [0622] [화학식 I]

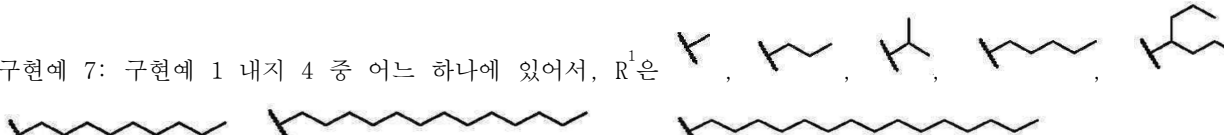




- [0623]
- [0624] (식 중,
- [0625] R은 $-C(R^{1a})_2OC(=O)R^1$, $-R^2$, $-C(=O)OR^3$ 또는 $-C(=O)R^4$ 이고;
- [0626] R^1 은 선택적으로 치환된 C_1-C_{30} 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_{30} 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_{30} 알키닐, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 C_2-C_8 헤테로사이클로알킬이고;
- [0627] R^{1a} 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나;
- [0628] 2개의 R^{1a} 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 취해져 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬을 형성하고;
- [0629] R^2 는 선택적으로 치환된 (C_1-C_6 알킬렌)아릴, 선택적으로 치환된 (C_1-C_6 알킬렌)헤테로아릴, 선택적으로 치환된 (C_1-C_6 알킬렌) C_3-C_8 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 (C_1-C_6 알킬렌) C_2-C_8 헤테로사이클로알킬이고;
- [0630] R^3 은 선택적으로 치환된 C_5-C_{30} 알킬, 선택적으로 치환된 C_4-C_{30} 알케닐 또는 선택적으로 치환된 C_2-C_{30} 알키닐이고;
- [0631] R^4 는 선택적으로 치환된 C_5-C_{30} 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_{30} 알케닐 또는 선택적으로 치환된 C_2-C_{30} 알키닐임).
- [0632] 구현예 2: 구현예 1에 있어서, R은 $-C(R^{1a})_2OC(=O)R^1$ 인, 화합물.
- [0633] 구현예 3: 구현예 1 또는 2에 있어서, R^{1a} 는 각각 수소인, 화합물.

[0634] 구현예 4: 구현예 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, R^1 은 선택적으로 치환된 C_1 - C_{20} 알킬 또는 선택적으로 치환된 C_2 - C_{30} 알케닐인, 화합물.

[0635] 구현예 5: 구현예 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, R^1 은 C_1 - C_6 알킬인, 화합물.

[0636] 구현예 6: 구현예 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, R^1 은 C_7 - C_{20} 알킬인, 화합물.

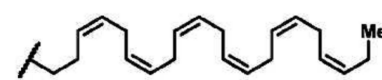
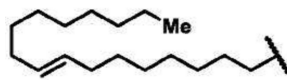
[0637] 구현예 7: 구현예 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, R^1 은 , 또는 인, 화합물.

[0638] 구현예 8: 구현예 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서 R^1 은 인, 화합물, 화합물.

[0639] 구현예 9: 구현예 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, R^1 은 C_2 - C_{30} 알케닐인, 화합물.

[0640] 구현예 10: 구현예 9에 있어서, R^1 은 C_2 - C_6 알케닐인, 화합물.

[0641] 구현예 11: 구현예 9에 있어서, R^1 은 C_7 - C_{30} 알케닐인, 화합물.

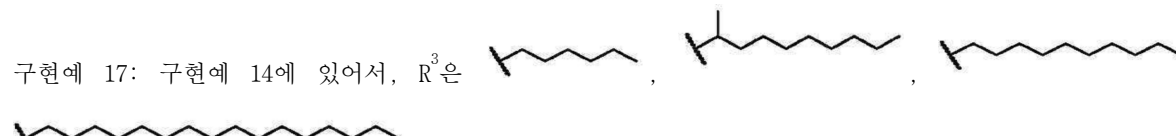
[0642] 구현예 12: 구현예 9에 있어서, R^1 은  또는 인, 화합물.

[0643] 구현예 13: 구현예 1에 있어서, R은 $-C(=O)OR^3$ 인, 화합물.

[0644] 구현예 14: 구현예 13에 있어서, R^3 은 C_5 - C_{20} 알킬인, 화합물.

[0645] 구현예 15: 구현예 14에 있어서, R^3 은 C_5 - C_{10} 알킬인, 화합물.

[0646] 구현예 16: 구현예 14에 있어서, R^3 은 C_{11} - C_{20} 알킬인, 화합물.

[0647] 구현예 17: 구현예 14에 있어서, R^3 은 인, 화합물.

[0648] 구현예 18: 구현예 1에 있어서, R은 $-C(=O)R^4$ 인, 화합물.

[0649] 구현예 19: 구현예 18에 있어서, R^4 은 C_5 - C_{20} 알킬인, 화합물.

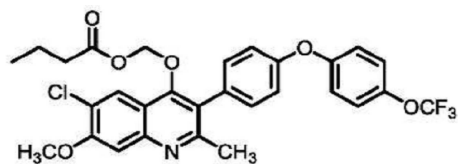
[0650] 구현예 20: 구현예 18에 있어서, R^4 은 C_5 - C_{10} 알킬인, 화합물.

[0651] 구현예 21: 구현예 18에 있어서, R^4 은 C_{11} - C_{20} 알킬인, 화합물.

[0652] ((6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4-일)옥시)메틸 부티레이트의 결정질 형태에 관한 구현예

[0653] 구현예 1: ((6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4-일)옥시)메틸 부티

레이트의 결정질 형태, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체:



[0654]

[0655]

구현예 2: 구현예 1에 있어서, ((6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4-일)옥시)메틸 부티레이트의 결정질 형태는 하기 특성 중 적어도 하나를 갖는, 결정질 형태:

[0656]

(a) 도 41에 도시된 것과 실질적으로 동일한 X선 분말 회절(XRPD) 패턴; 또는

[0657]

(b) 약 $14.4 \pm 0.1^\circ$ 2θ , 약 $15.1 \pm 0.1^\circ$ 2θ , 약 $17.7 \pm 0.1^\circ$ 2θ , 약 $18.1 \pm 0.1^\circ$ 2θ , 약 $22.3 \pm 0.1^\circ$ 2θ 및 약 $22.6 \pm 0.1^\circ$ 2θ 에서의 특징적인 피크를 포함하는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴; 또는

[0658]

(c) 도 42a에 도시된 것과 실질적으로 동일한 DSC 온도기록도; 또는

[0659]

(d) 약 99.5°C 에서의 피크를 갖는 흡열성을 갖는 DSC 온도기록도.

[0660]

구현예 3: 구현예 2에 있어서, X선 분말 회절(XRPD) 패턴은 약 $19.1^\circ \pm 0.1^\circ$ 2θ , 약 $20.3^\circ \pm 0.1^\circ$ 2θ , 약 $21.2^\circ \pm 0.1^\circ$ 2θ , 약 $26.7^\circ \pm 0.1^\circ$ 2θ 및 약 $29.21^\circ \pm 0.1^\circ$ 2θ 에서의 특징적인 피크를 추가로 포함하는, 결정질 형태.

[0661]

화학식 (II)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 구현예

[0662]

구현예 1:

[0663]

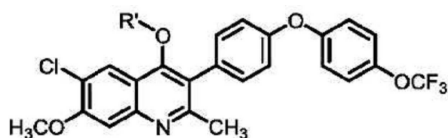
(i) 오일; 및

[0664]

(ii) 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 포함하는, 약제학적 조성물:

[0665]

[화학식 II]



[0666]

[0667]

(식 중,

[0668]

R' 는 $-C(R^{7a})_2OC(=O)R^7$, $-R^8$, $-C(=O)OR^9$ 또는 $-C(=O)R^{10}$ 이고;

[0669]

R^7 은 선택적으로 치환된 C_1 - C_{30} 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_{30} 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2 - C_{30} 알키닐, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 C_2 - C_8 헤테로사이클로알킬이고;

[0670]

R^{7a} 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠 또는 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이거나;

[0671]

2개의 R^{7a} 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 취해져 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬을 형성하고;

[0672]

R^8 은 선택적으로 치환된 (C_1 - C_6 알킬렌)아릴, 선택적으로 치환된 (C_1 - C_6 알킬렌)헤테로아릴, 선택적으로 치환된 (C_1 - C_6 알킬렌) C_3 - C_8 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 (C_1 - C_6 알킬렌) C_2 - C_8 헤테로사이클로알킬이고;

[0673]

R^9 은 선택적으로 치환된 C_1 - C_{30} 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_{30} 알케닐 또는 선택적으로 치환된 C_2 - C_{30} 알키닐이고;

[0674]

R^{10} 은 선택적으로 치환된 C_1 - C_{30} 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_{30} 알케닐 또는 선택적으로 치환된 C_2 - C_{30} 알키닐임).

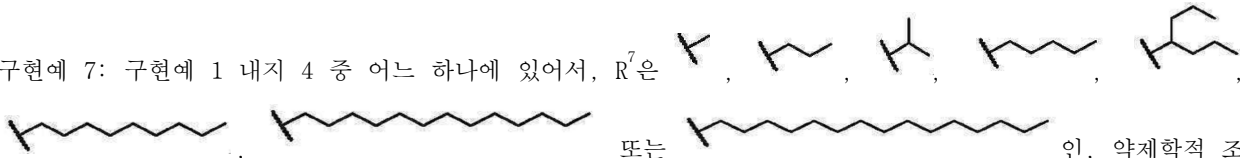
[0675] 구현예 2: 구현예 1에 있어서, R'는 $-C(R^{7a})_2OC(=O)R^7$ 인, 약제학적 조성물.


[0676] 구현예 3: 구현예 1 또는 2에 있어서, R^{7a} 는 각각 수소인, 약제학적 조성물.

[0677] 구현예 4: 구현예 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, R^7 은 선택적으로 치환된 C_1 - C_{20} 알킬 또는 선택적으로 치환된 C_2 - C_{30} 알케닐인, 약제학적 조성물.

[0678] 구현예 5: 구현예 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, R^7 은 C_1 - C_6 알킬인, 약제학적 조성물.

[0679] 구현예 6: 구현예 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, R^7 은 C_7 - C_{20} 알킬인, 약제학적 조성물.

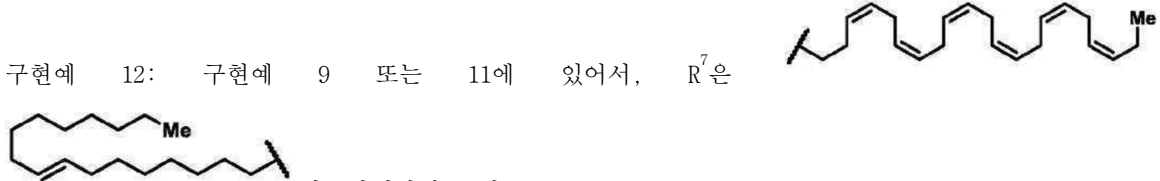
[0680] 구현예 7: 구현예 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, R^7 은  인, 약제학적 조성물.

[0681] 구현예 8: 구현예 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, R^7 은  인, 약제학적 조성물.

[0682] 구현예 9: 구현예 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, R^7 은 C_2 - C_{30} 알케닐인, 약제학적 조성물.

[0683] 구현예 10: 구현예 9에 있어서, R^7 은 C_2 - C_6 알케닐인, 약제학적 조성물.

[0684] 구현예 11: 구현예 9에 있어서, R^7 은 C_7 - C_{30} 알케닐인, 약제학적 조성물.

[0685] 구현예 12: 구현예 9 또는 11에 있어서, R^7 은  인, 약제학적 조성물.

[0686] 구현예 13: 구현예 1에 있어서, R'는 $-C(=O)OR^9$ 인, 약제학적 조성물.

[0687] 구현예 14: 구현예 13에 있어서, R^9 는 선택적으로 치환된 C_5 - C_{30} 알킬, 선택적으로 치환된 C_4 - C_{30} 알케닐 또는 선택적으로 치환된 C_2 - C_{30} 알키닐인, 약제학적 조성물.

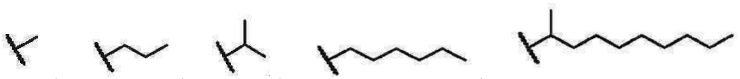
[0688] 구현예 15: 구현예 13에 있어서, R^9 는 C_1 - C_6 알킬인, 약제학적 조성물.

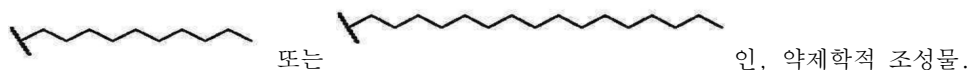
[0689] 구현예 16: 구현예 13에 있어서, R^9 는 C_7 - C_{20} 알킬인, 약제학적 조성물.

[0690] 구현예 17: 구현예 13에 있어서, R^9 는 C_5 - C_{20} 알킬인, 약제학적 조성물.

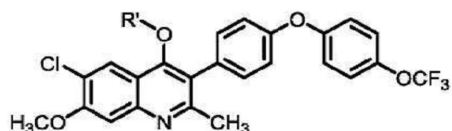
[0691] 구현예 18: 구현예 13에 있어서, R^9 는 C_5 - C_{10} 알킬인, 약제학적 조성물.

[0692] 구현예 19: 구현예 13에 있어서, R^9 는 C_{11} - C_{20} 알킬인, 약제학적 조성물.

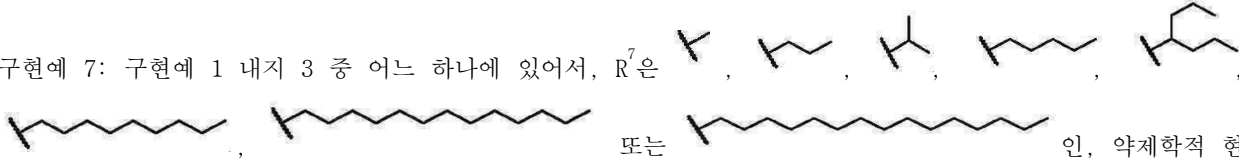

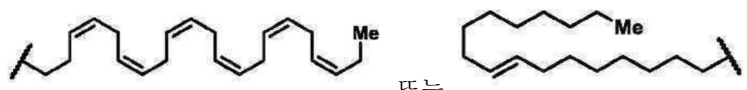
[0693] 구현예 20: 구현예 13에 있어서, R^9 는  인, 약제학적 조성물.

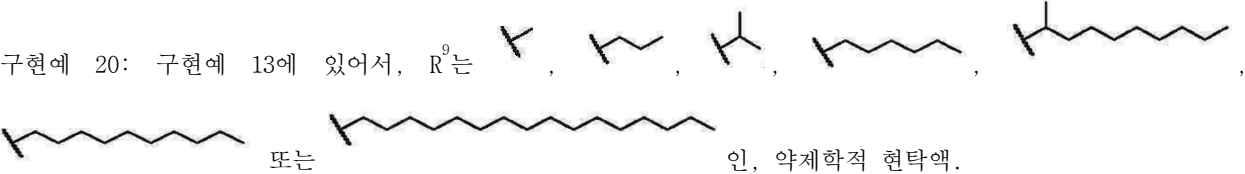


- [0694] 구현예 21: 구현예 1에 있어서, R'는 $-C(=O)R^{10}$ 인, 약제학적 조성물.
- [0695] 구현예 22: 구현예 21에 있어서, R^{10} 은 선택적으로 치환된 C_5-C_{30} 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_{30} 알케닐 또는 선택적으로 치환된 C_2-C_{30} 알키닐인, 약제학적 조성물.
- [0696] 구현예 23: 구현예 21에 있어서, R^{10} 은 C_1-C_6 알킬인, 약제학적 조성물.
- [0697] 구현예 24: 구현예 21에 있어서, R^{10} 은 C_7-C_{20} 알킬인, 약제학적 조성물.
- [0698] 구현예 25: 구현예 21에 있어서, R^{10} 은 C_5-C_{20} 알킬인, 약제학적 조성물.
- [0699] 구현예 26: 구현예 21에 있어서, R^{10} 은 C_5-C_{10} 알킬인, 약제학적 조성물.
- [0700] 구현예 27: 구현예 21에 있어서, R^{10} 은 $C_{11}-C_{20}$ 알킬인, 약제학적 조성물.
- [0701] 구현예 28: 구현예 1 내지 27 중 어느 하나에 있어서, 오일은 식물성 오일인, 약제학적 조성물.
- [0702] 구현예 29: 구현예 1 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 오일은 옥수수유, 땅콩유, 참깨유, 올리브유, 팜유, 홍화유, 대두유, 면실유, 유채씨유, 해바라기유 및 이들의 혼합물로부터 선택된, 약제학적 조성물.
- [0703] 구현예 30: 구현예 1 내지 29 중 어느 하나에 있어서, 오일은 참깨유인, 약제학적 조성물.
- [0704] 구현예 31: 구현예 1 내지 30 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 농도는 약 50 mg/ml 초과인, 약제학적 조성물.
- [0705] 결정질 화학식 (II)를 포함하는 약제학적 현탁액에 관한 구현예
- [0706] 구현예 1: 화학식 (II)의 결정질 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 나노입자 또는 마이크로입자를 포함하는 약제학적 현탁액:
- [0707] [화학식 II]



- [0708]
- [0709] (식 중,
- [0710] R' 는 $-C(R^{7a})_2OC(=O)R^7$, $-R^8$, $-C(=O)OR^9$ 또는 $-C(=O)R^{10}$ 이고;
- [0711] R^7 은 선택적으로 치환된 C_1-C_{30} 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_{30} 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_{30} 알키닐, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 C_2-C_8 헤테로사이클로알킬이고;
- [0712] R^{7a} 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나;
- [0713] 2개의 R^{7a} 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 취해져 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬을 형성하고;
- [0714] R^8 은 선택적으로 치환된 (C_1-C_6 알킬렌)아릴, 선택적으로 치환된 (C_1-C_6 알킬렌)헤테로아릴, 선택적으로 치환된 (C_1-C_6 알킬렌) C_3-C_8 사이클로알킬 또는 선택적으로 치환된 (C_1-C_6 알킬렌) C_2-C_8 헤테로사이클로알킬이고;

- [0715] R^9 는 선택적으로 치환된 C_1 - C_{20} 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_{20} 알케닐 또는 선택적으로 치환된 C_2 - C_{20} 알키닐이고;
- [0716] R^{10} 은 선택적으로 치환된 C_1 - C_{20} 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_{20} 알케닐 또는 선택적으로 치환된 C_2 - C_{20} 알키닐임).
- [0717] 구현예 2: 구현예 1에 있어서, R' 는 $-C(R^{7a})_2OC(=O)R^7$ 인, 약제학적 현탁액.
- [0718] 구현예 3: 구현예 1 또는 2에 있어서, R^{7a} 는 각각 수소인, 약제학적 현탁액.
- [0719] 구현예 4: 구현예 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, R^7 은 선택적으로 치환된 C_1 - C_{20} 알킬 또는 선택적으로 치환된 C_2 - C_{30} 알케닐인, 약제학적 현탁액.
- [0720] 구현예 5: 구현예 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, R^7 은 C_1 - C_6 알킬인, 약제학적 현탁액.
- [0721] 구현예 6: 구현예 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, R^7 은 C_7 - C_{20} 알킬인, 약제학적 현탁액.
- [0722] 구현예 7: 구현예 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, R^7 은  인, 약제학적 현탁액.
- [0723] 구현예 8: 구현예 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, R^7 은  인, 약제학적 현탁액.
- [0724] 구현예 9: 구현예 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, R^7 은 C_2 - C_{30} 알케닐인, 약제학적 현탁액.
- [0725] 구현예 10: 구현예 9에 있어서, R^7 은 C_2 - C_6 알케닐인, 약제학적 현탁액.
- [0726] 구현예 11: 구현예 9에 있어서, R^7 은 C_7 - C_{30} 알케닐인, 약제학적 현탁액.
- [0727] 구현예 12: 구현예 9에 있어서, R^7 은  인, 약제학적 현탁액.
- [0728] 구현예 13: 구현예 1에 있어서, R' 는 $-C(=O)OR^9$ 인, 약제학적 현탁액.
- [0729] 구현예 14: 구현예 13에 있어서, R^9 는 선택적으로 치환된 C_5 - C_{30} 알킬, 선택적으로 치환된 C_4 - C_{30} 알케닐 또는 선택적으로 치환된 C_2 - C_{30} 알키닐인, 약제학적 현탁액.
- [0730] 구현예 15: 구현예 13에 있어서, R^9 는 C_1 - C_6 알킬인, 약제학적 현탁액.
- [0731] 구현예 16: 구현예 13에 있어서, R^9 는 C_7 - C_{20} 알킬인, 약제학적 현탁액.
- [0732] 구현예 17: 구현예 13에 있어서, R^9 는 C_5 - C_{20} 알킬인, 약제학적 현탁액.
- [0733] 구현예 18: 구현예 13에 있어서, R^9 는 C_5 - C_{10} 알킬인, 약제학적 현탁액.
- [0734] 구현예 19: 구현예 13에 있어서, R^9 는 C_{11} - C_{20} 알킬인, 약제학적 현탁액.

- [0735] 구현예 20: 구현예 13에 있어서, R^9 는 인, 약제학적 현탁액.
- [0736] 구현예 21: 구현예 1에 있어서, R' 는 $-C(=O)R^{10}$ 인, 약제학적 현탁액.
- [0737] 구현예 22: 구현예 21에 있어서, R^{10} 은 선택적으로 치환된 C_5-C_{30} 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_{30} 알케닐 또는 선택적으로 치환된 C_2-C_{30} 알키닐인, 약제학적 현탁액.
- [0738] 구현예 23: 구현예 21에 있어서, R^{10} 은 C_1-C_6 알킬인, 약제학적 현탁액.
- [0739] 구현예 24: 구현예 21에 있어서, R^{10} 은 C_7-C_{20} 알킬인, 약제학적 현탁액.
- [0740] 구현예 25: 구현예 21에 있어서, R^{10} 은 C_5-C_{20} 알킬인, 약제학적 현탁액.
- [0741] 구현예 26: 구현예 21에 있어서, R^{10} 은 C_5-C_{10} 알킬인, 약제학적 현탁액.
- [0742] 구현예 27: 구현예 21에 있어서, R^{10} 은 $C_{11}-C_{20}$ 알킬인, 약제학적 현탁액.
- [0743] 구현예 28: 구현예 21에 있어서, 화학식 (II)의 화합물은 ((6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4-일)옥시)메틸 부티레이트, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체인, 약제학적 현탁액.
- [0744] 구현예 29: 구현예 28에 있어서, 결정질 ((6-클로로-7-메톡시-2-메틸-3-(4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)퀴놀린-4-일)옥시)메틸 부티레이트는 하기 특성 중 적어도 하나를 갖는, 약제학적 현탁액:
- [0745] (a) 도 41에 도시된 것과 실질적으로 동일한 X선 분말 회절(XRPD) 패턴; 또는
- [0746] (b) 약 $14.4 \pm 0.1^\circ$ 2θ , 약 $15.1 \pm 0.1^\circ$ 2θ , 약 $17.7 \pm 0.1^\circ$ 2θ , 약 $18.1 \pm 0.1^\circ$ 2θ , 약 $22.3 \pm 0.1^\circ$ 2θ 및 약 $22.6 \pm 0.1^\circ$ 2θ 에서의 특징적인 피크를 포함하는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴; 또는
- [0747] (c) 도 42a에 기재된 것과 실질적으로 동일한 DSC 온도기록도; 또는
- [0748] (d) 약 99.5°C 에서의 피크를 갖는 흡열성을 갖는 DSC 온도기록도.
- [0749] 구현예 30: 구현예 29에 있어서, X선 분말 회절(XRPD) 패턴은 약 $19.1^\circ \pm 0.1^\circ$ 2θ , 약 $20.3^\circ \pm 0.1^\circ$ 2θ , 약 $21.2^\circ \pm 0.1^\circ$ 2θ , 약 $26.7^\circ \pm 0.1^\circ$ 2θ 및 약 $29.2^\circ \pm 0.1^\circ$ 2θ 에서의 특징적인 피크를 추가로 포함하는, 약제학적 현탁액.
- [0750] 구현예 31: 구현예 1 내지 30 중 어느 하나에 있어서, 마이크로입자의 크기는 약 $1 \mu\text{m}$ 내지 약 $10 \mu\text{m}$ 인, 약제학적 현탁액.
- [0751] 구현예 32: 구현예 1 내지 31 중 어느 하나에 있어서, 마이크로입자의 크기는 약 $1 \mu\text{m}$ 내지 약 $5 \mu\text{m}$ 인, 약제학적 현탁액.
- [0752] 구현예 33: 구현예 1 내지 32 중 어느 하나에 있어서, 계면활성제, 가용화제, 유화제, 보존제, 등장화제, 분산제, 습윤제, 충전제, 용매, 완충제, 안정화제, 활택제, 점증제, 현탁제, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 추가로 포함하는, 약제학적 현탁액.
- [0753] 구현예 34: 구현예 1 내지 33 중 어느 하나에 있어서, 계면활성제를 추가로 포함하는, 약제학적 현탁액.
- [0754] 구현예 35: 구현예 1 내지 34 중 어느 하나에 있어서, 현탁제를 추가로 포함하는, 약제학적 현탁액.
- [0755] 구현예 36: 구현예 1 내지 35 중 어느 하나에 있어서, Synperonic[®] F108, 황산 도데실 나트륨(SLS), D-α -토

코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트(TPGS), 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC), 및 이들의 임의의 조합을 추가로 포함하는, 약제학적 현탁액.

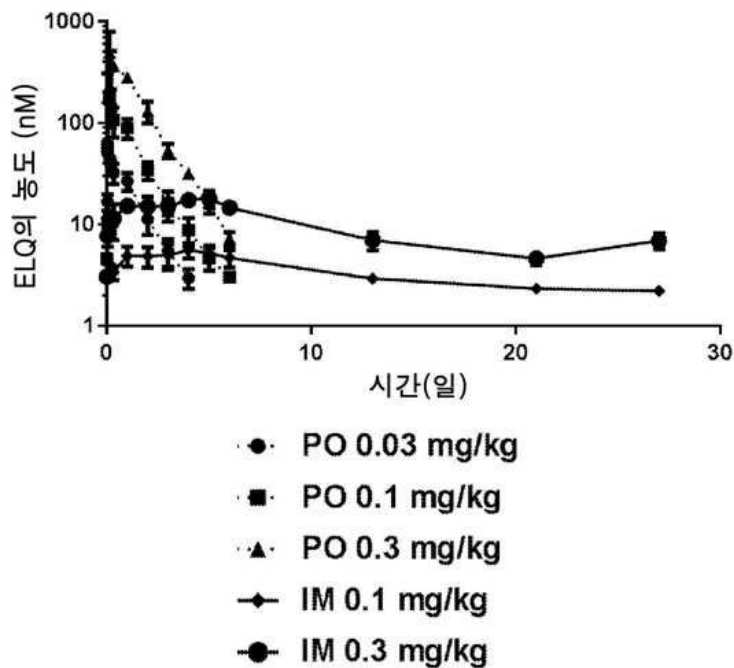
[0756] 구현예 37: 구현예 1 내지 36 중 어느 하나에 있어서, D- α -토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트(TPGS) 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC)를 추가로 포함하는, 약제학적 현탁액.

[0757] 구현예 38: 구현예 1 내지 37 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (II)의 결정질 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 농도는 약 10 mg/ml 내지 약 50 mg/ml인, 약제학적 조성물.

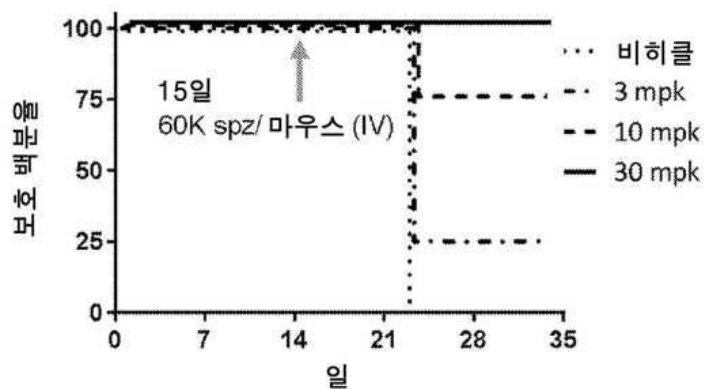
[0758] 구현예 39: 구현예 1 내지 38 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (II)의 결정질 화합물의 농도는 약 50 mg/ml 초과인, 약제학적 현탁액.

도면

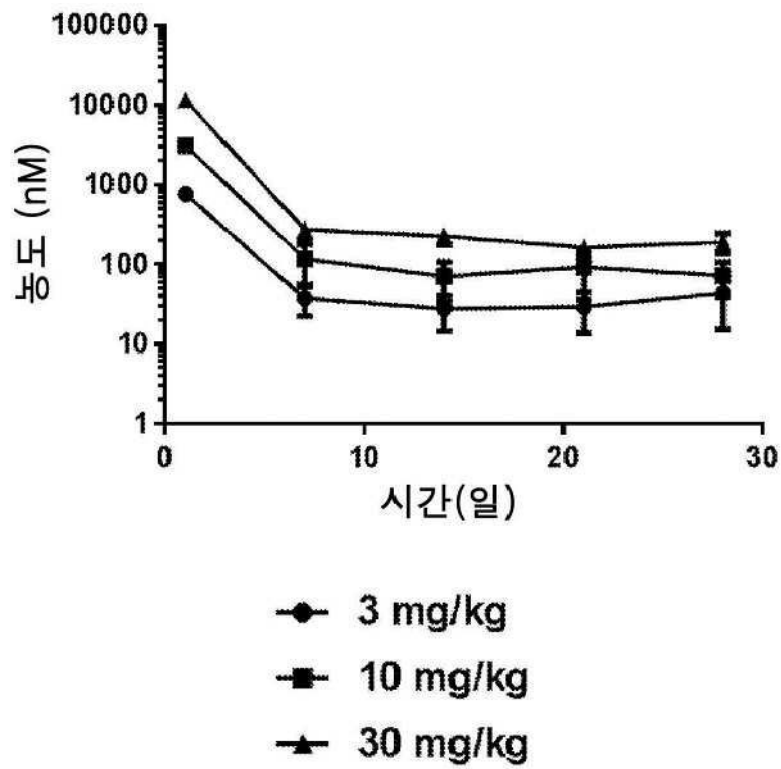
도면1



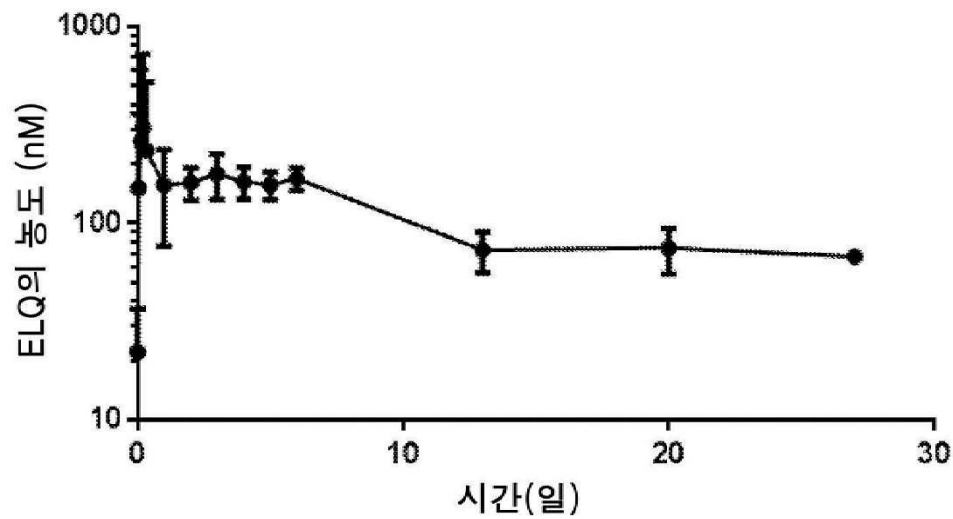
도면2



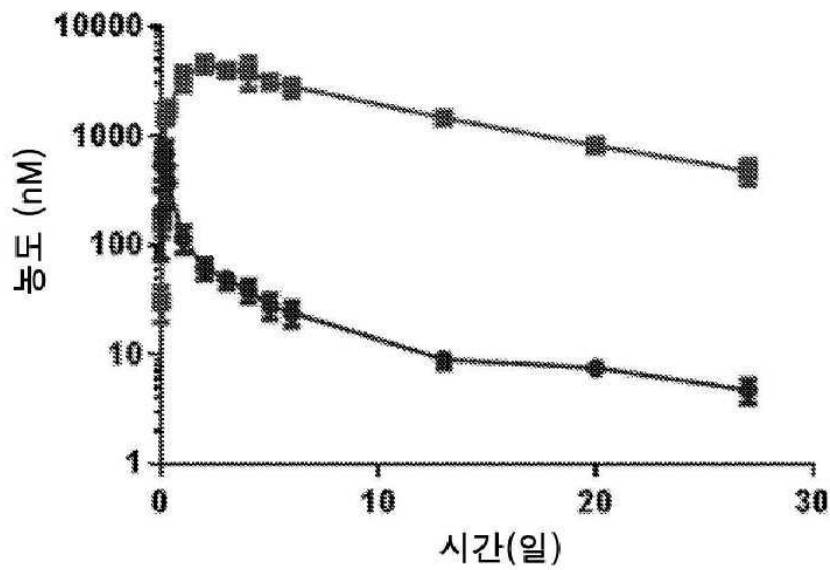
도면2b



도면3a

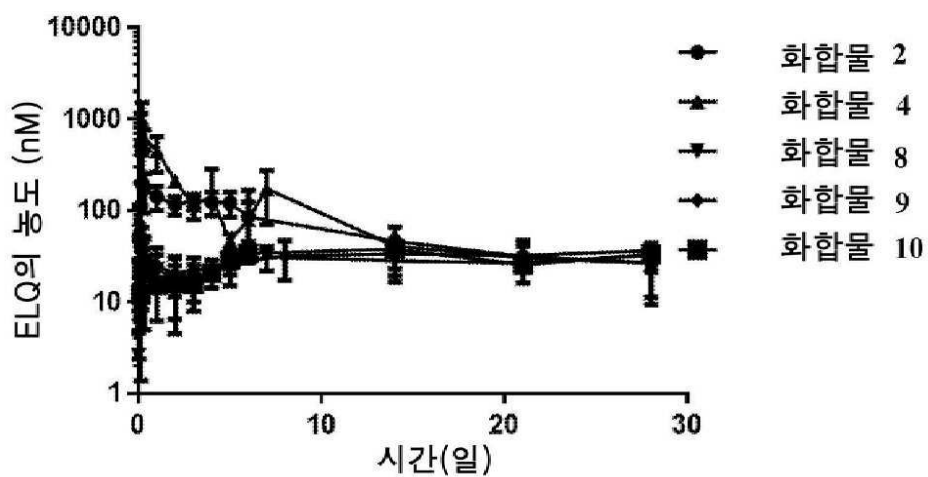


도면3b

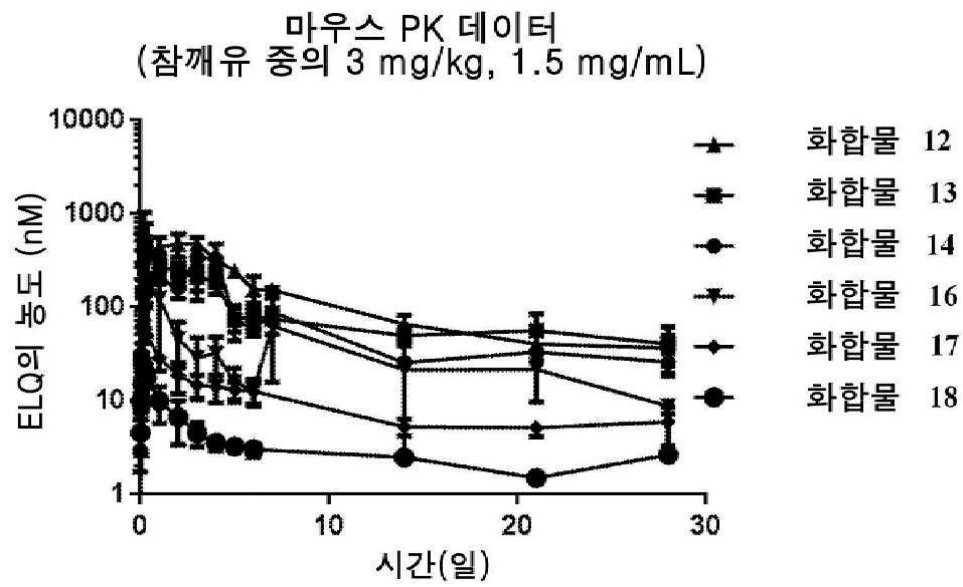


도면4a

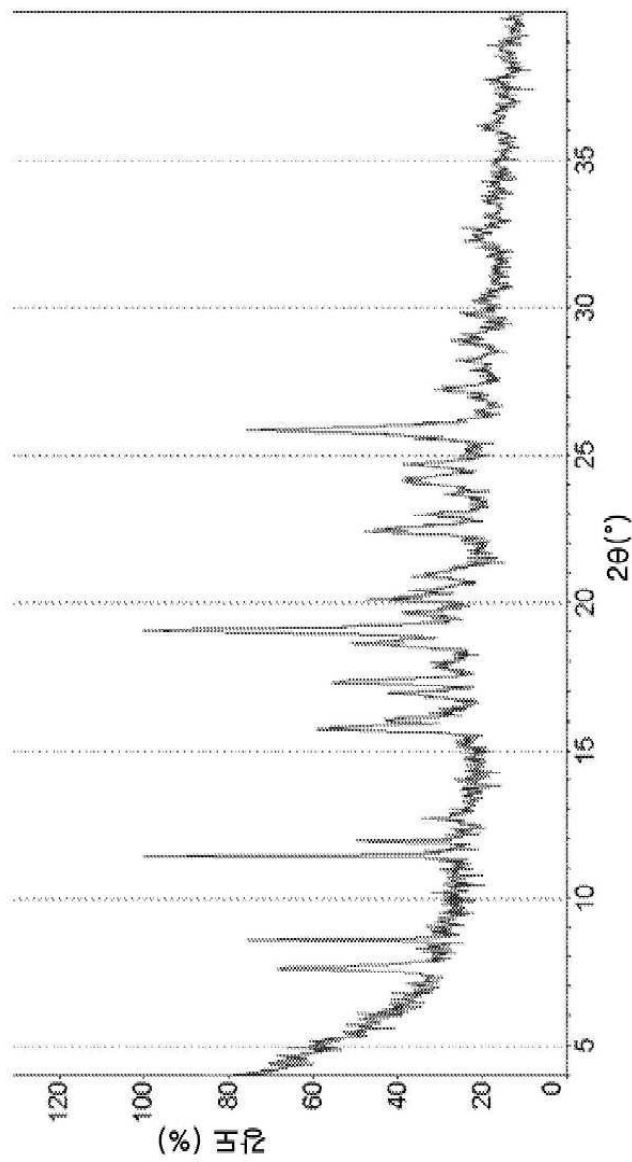
마우스 PK 데이터
(참깨유 중의 3 mg/kg, 1.5 mg/mL)



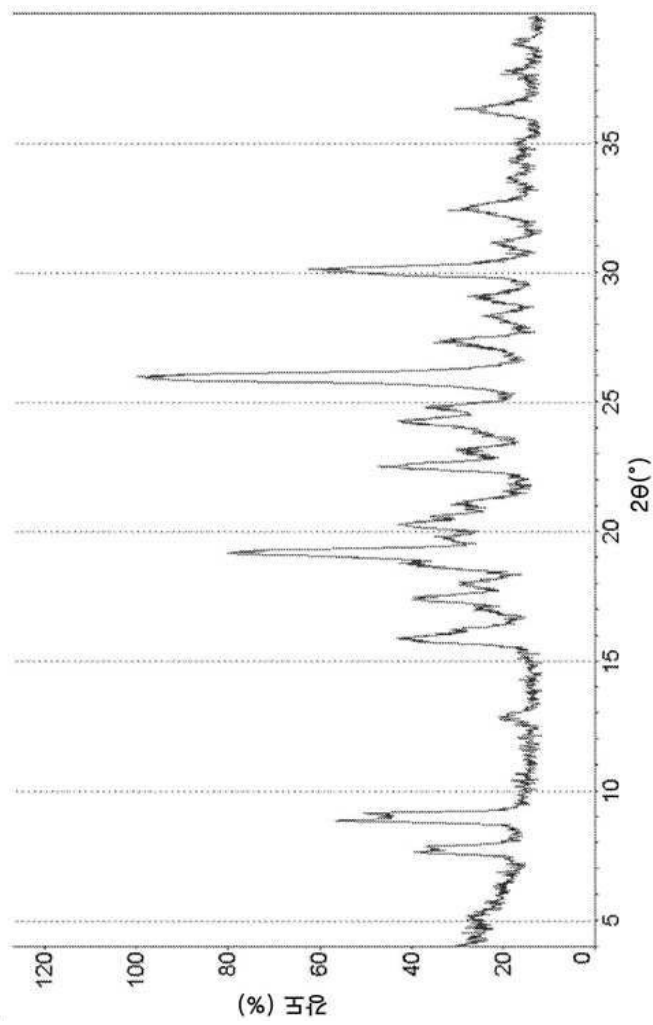
도면4b



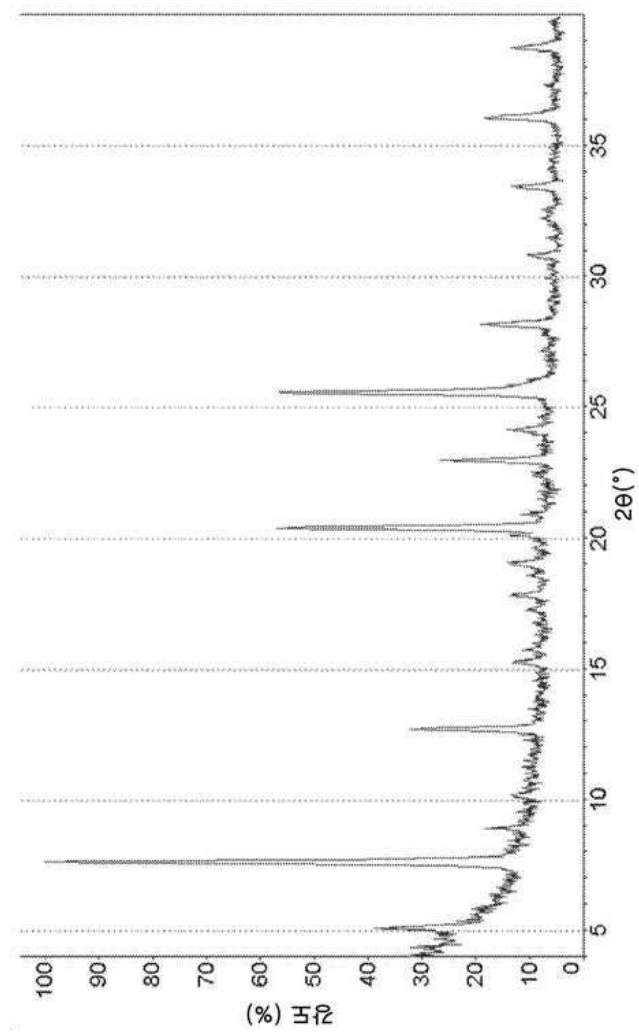
도면5



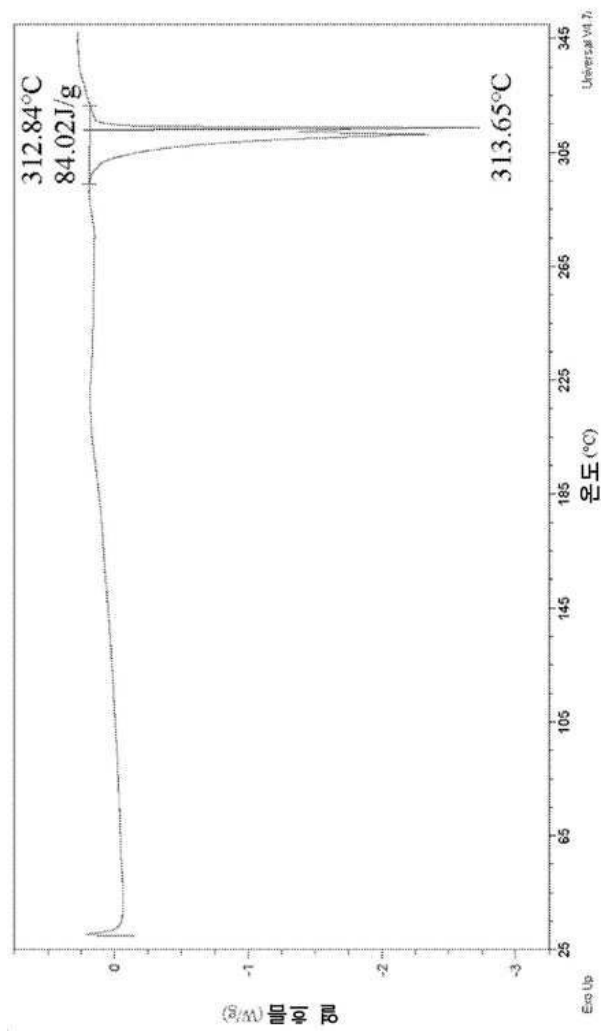
도면6



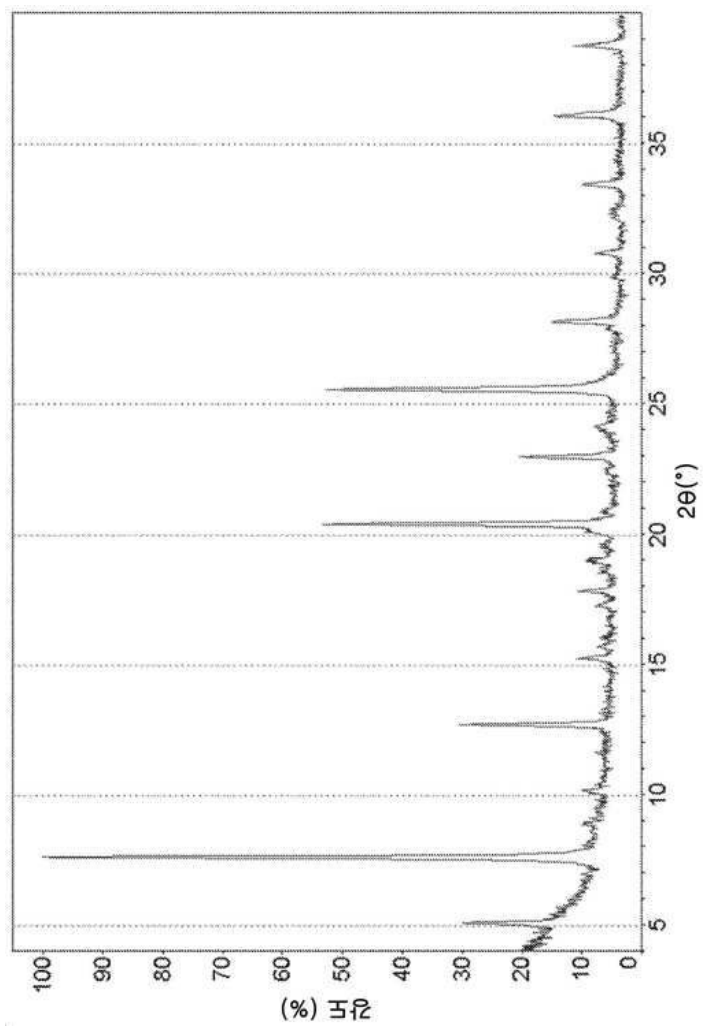
도면7



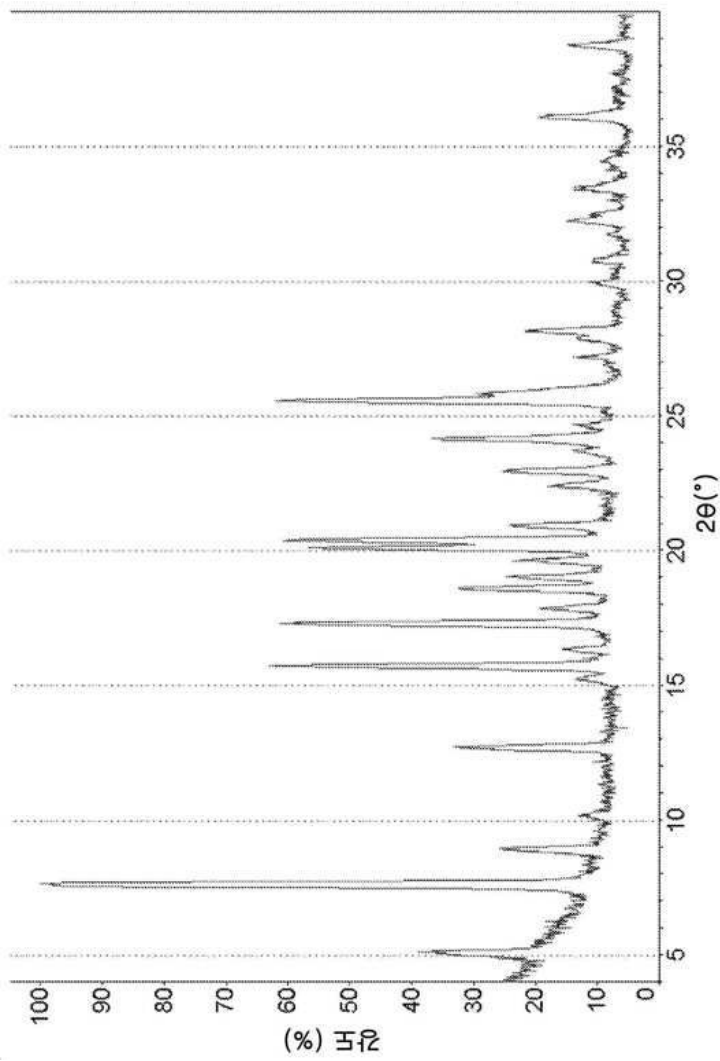
도면8



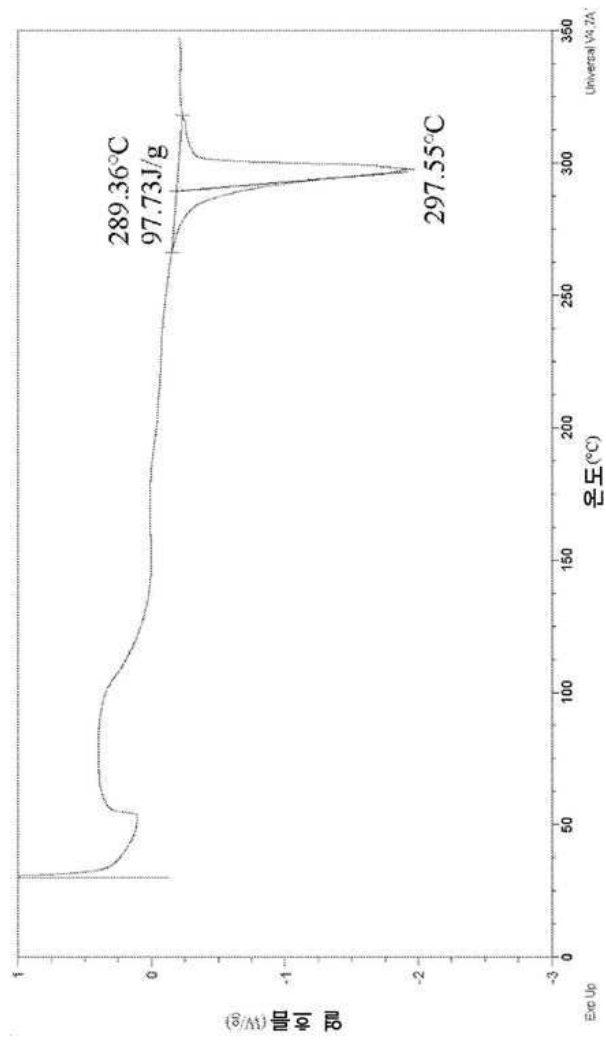
도면9



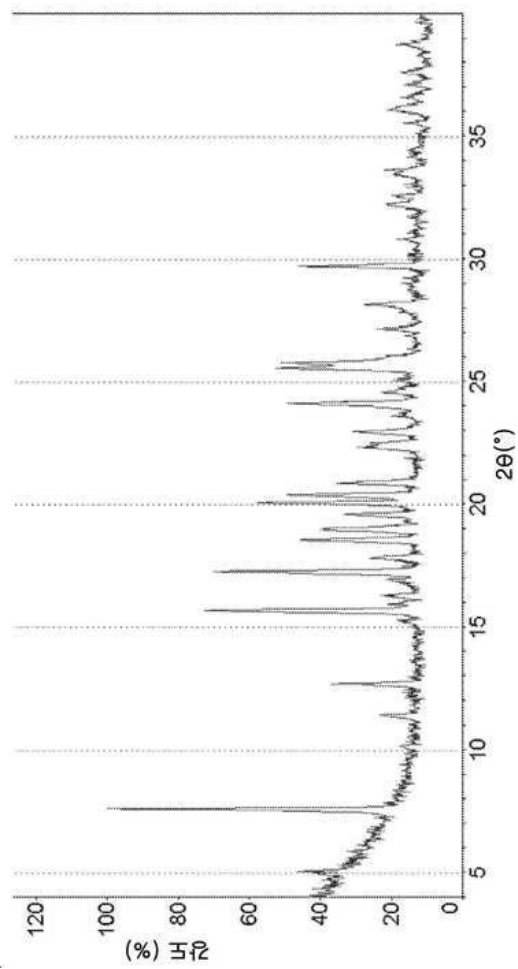
도면10



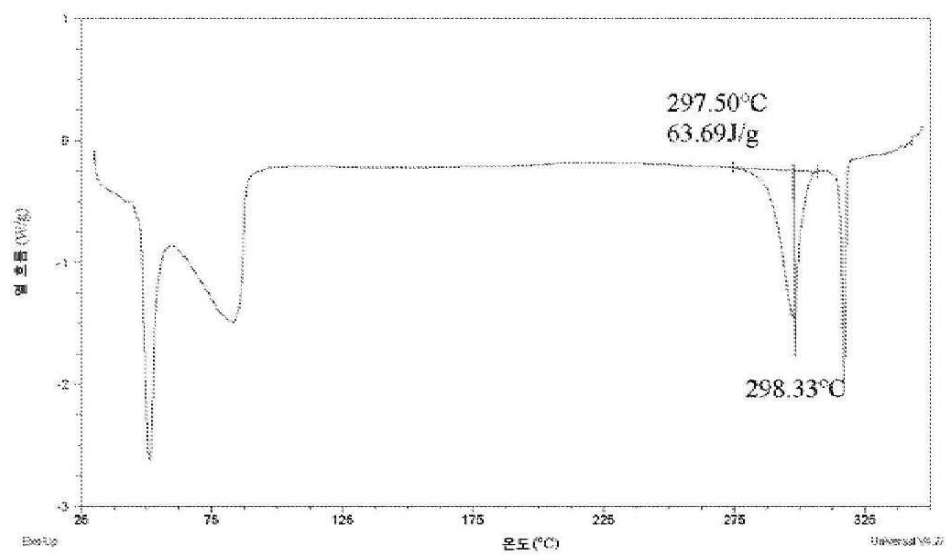
도면11



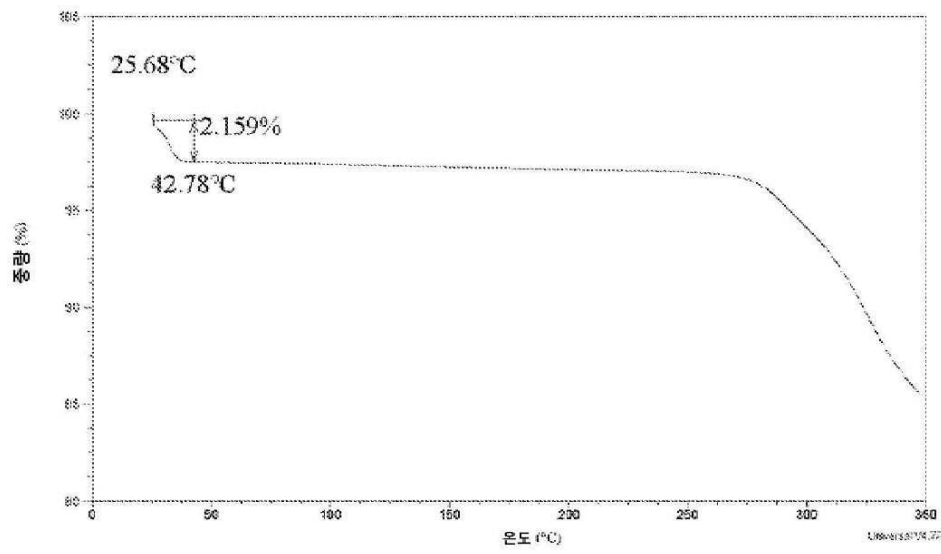
도면12



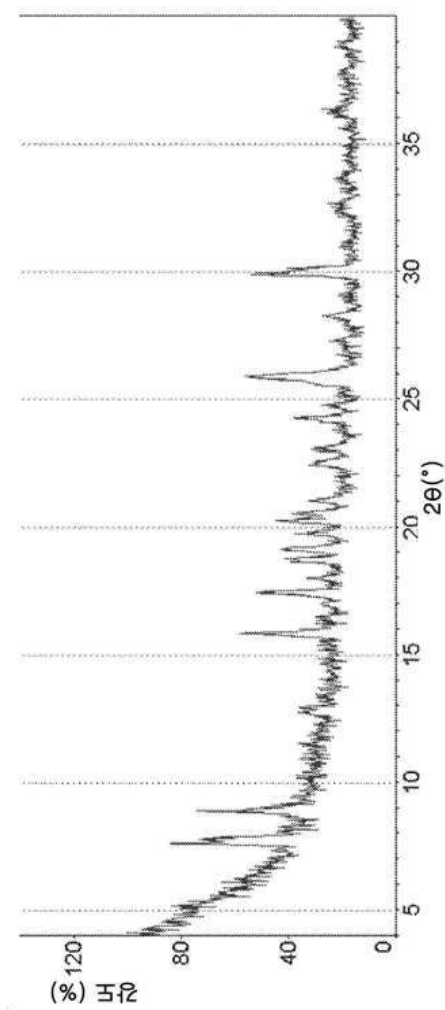
도면13a



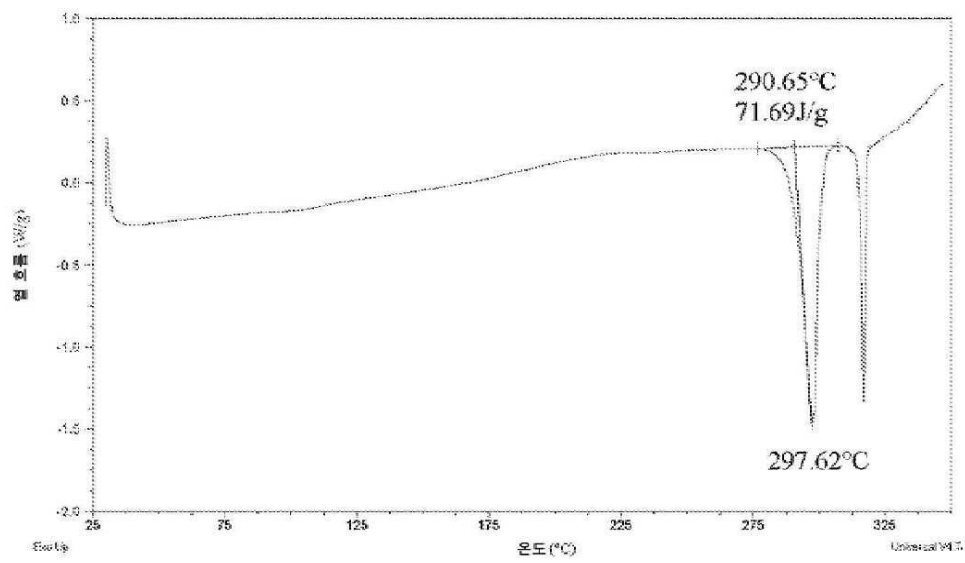
도면13b



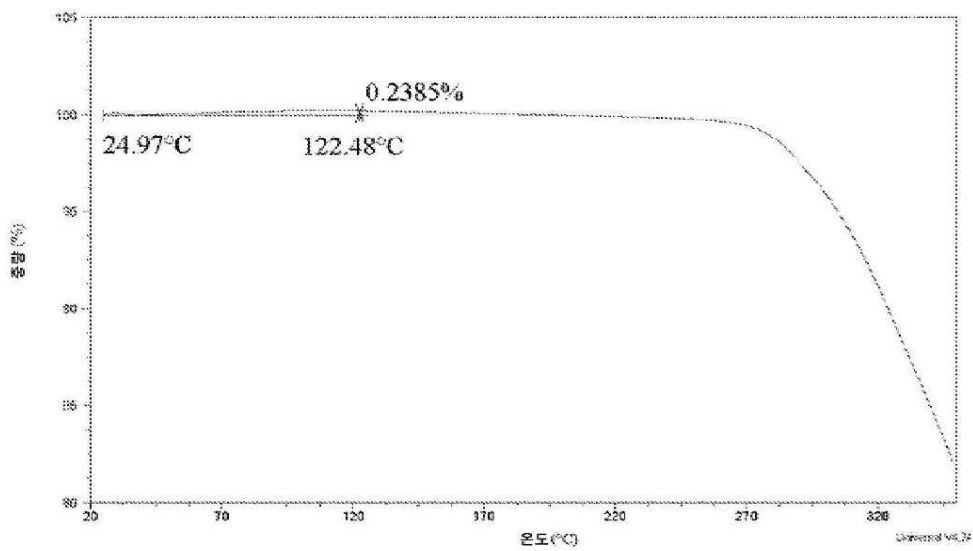
도면14



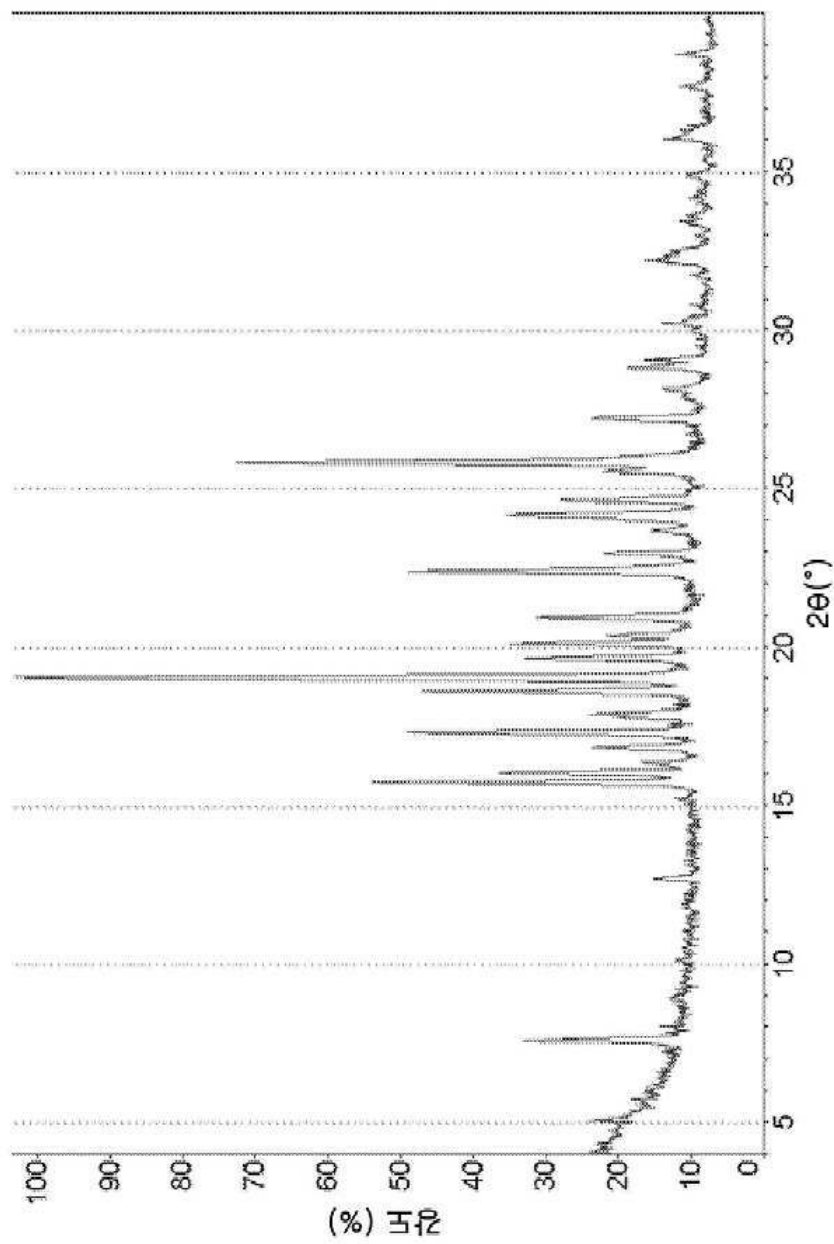
도면15a



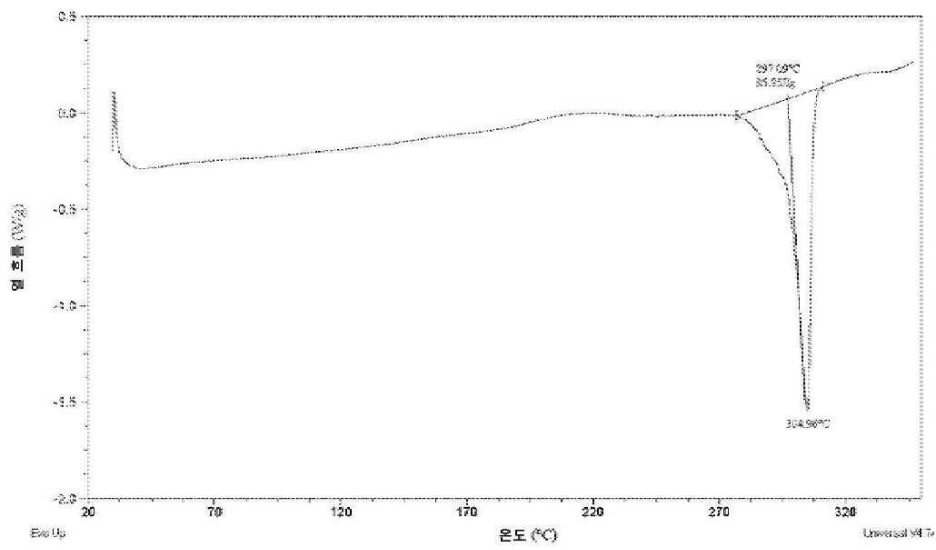
도면15b



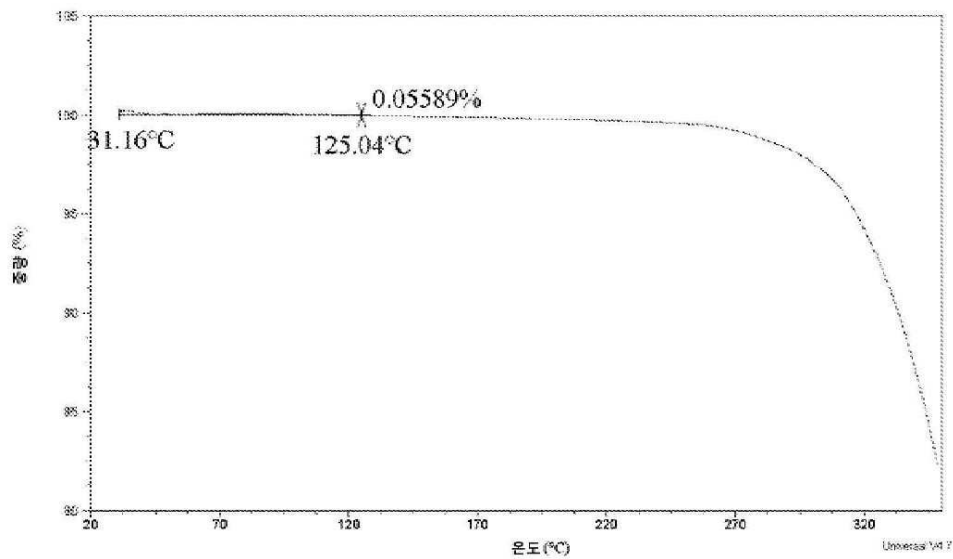
도면16



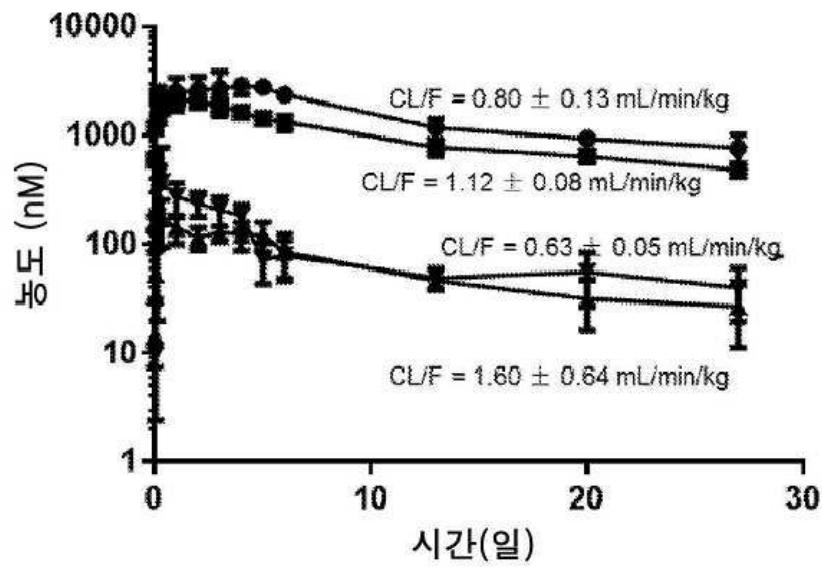
도면17a



도면17b



도면18



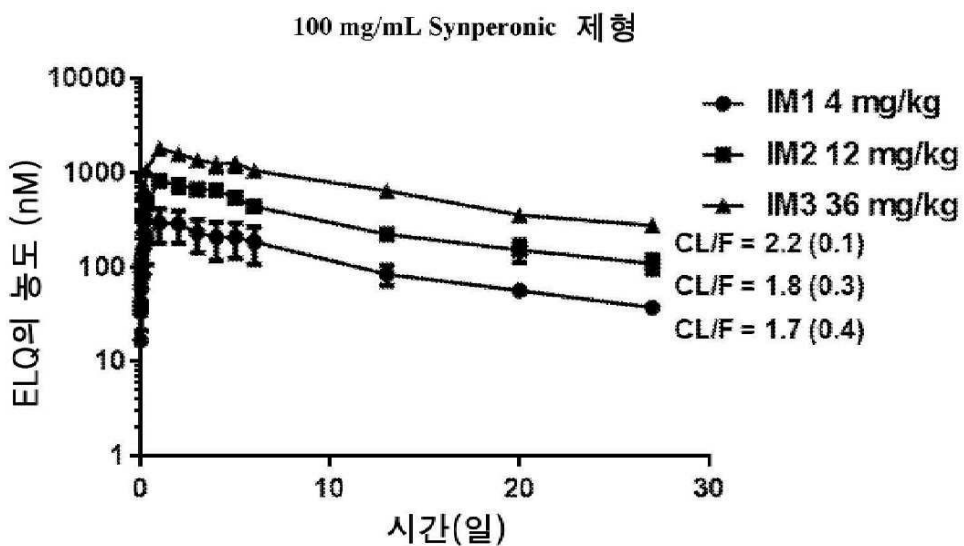
● ELQ-300-형태 II: Synperonic, 15 mg/mL; 30 mg/kg

■ ELQ-300-형태 II: TPGS, 15 mg/mL; 30 mg/kg

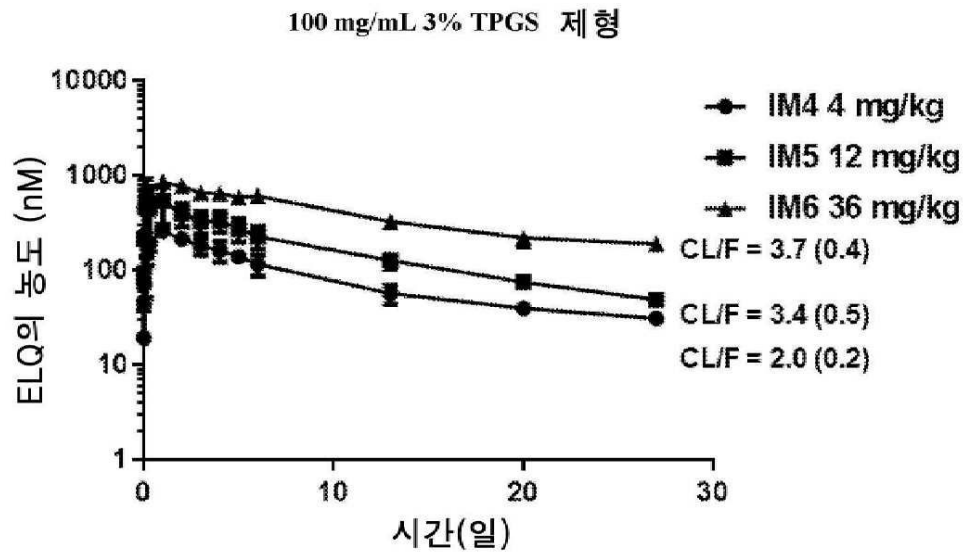
▲ 화합물 2: 참깨유, 1.5 mg/mL; 3 mg/kg

▼ 화합물 13: 참깨유, 1.5 mg/mL; 3 mg/kg

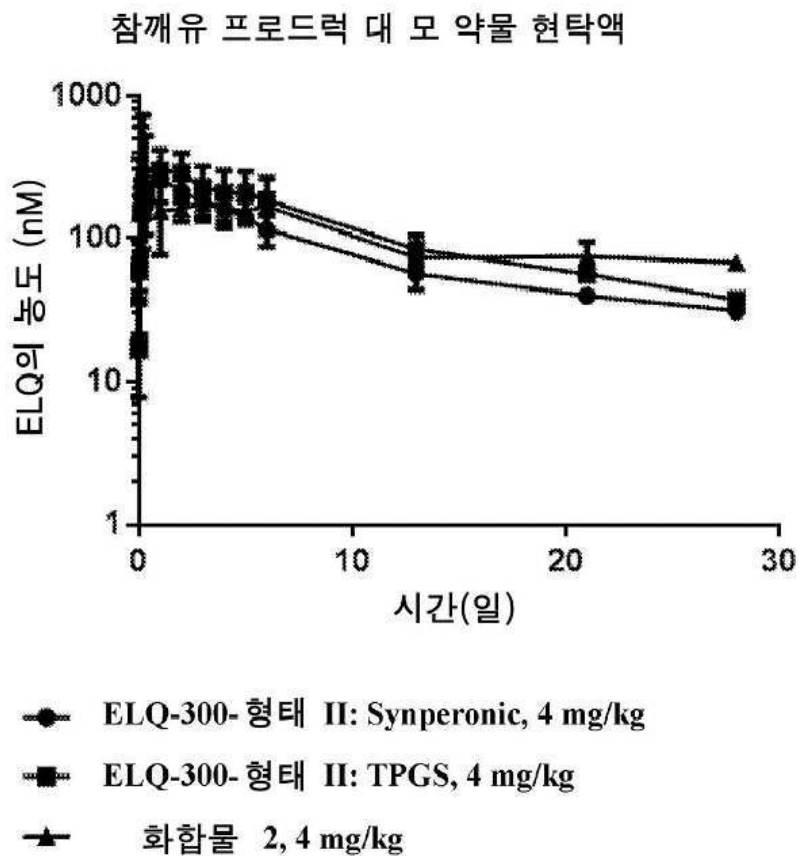
도면19a



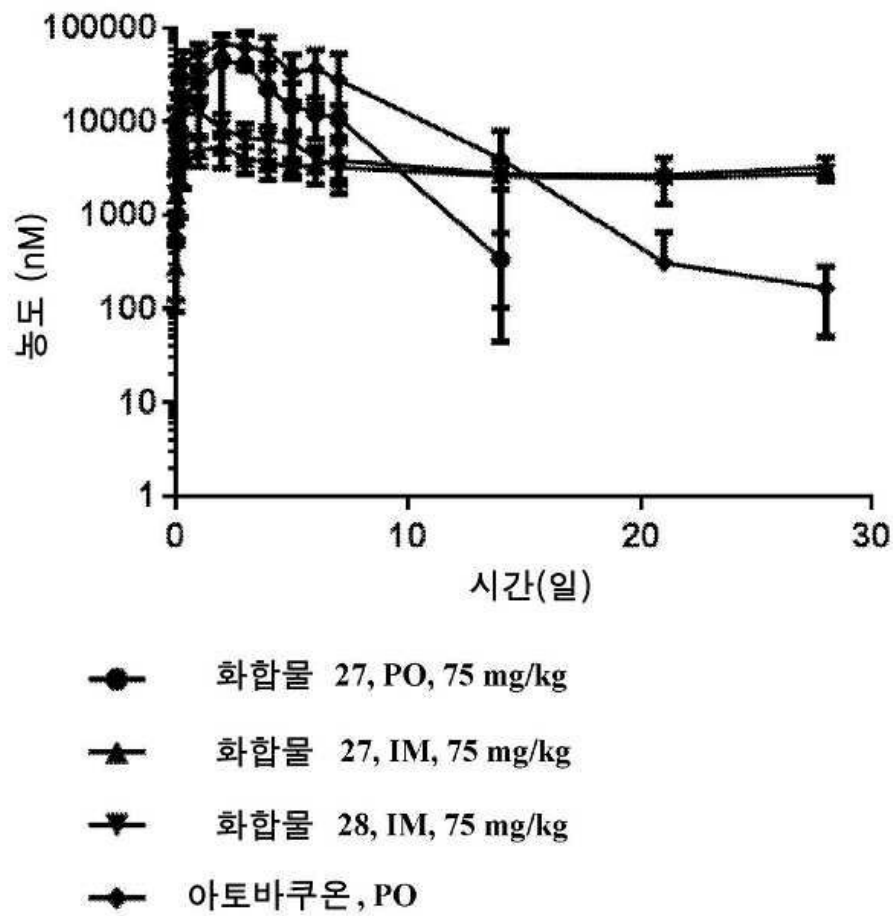
도면19b



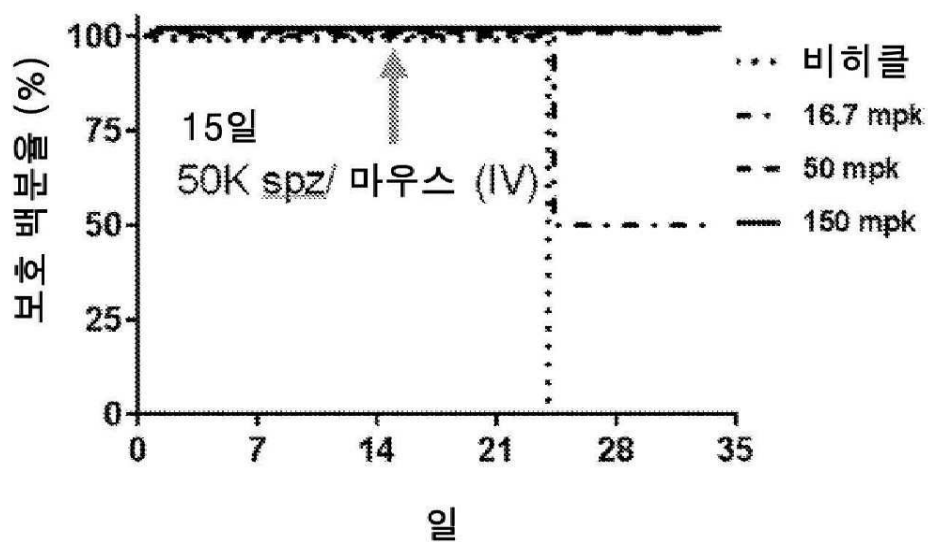
도면20



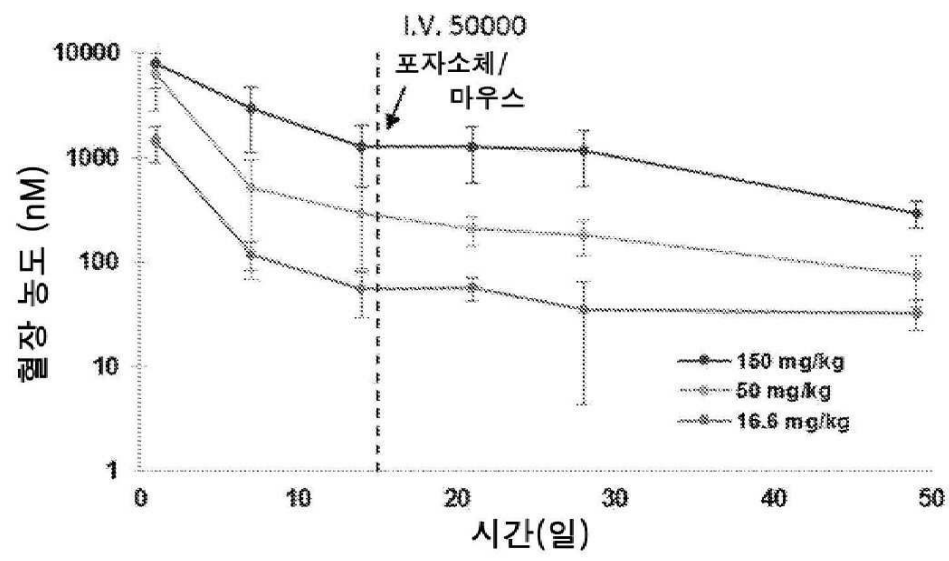
도면21



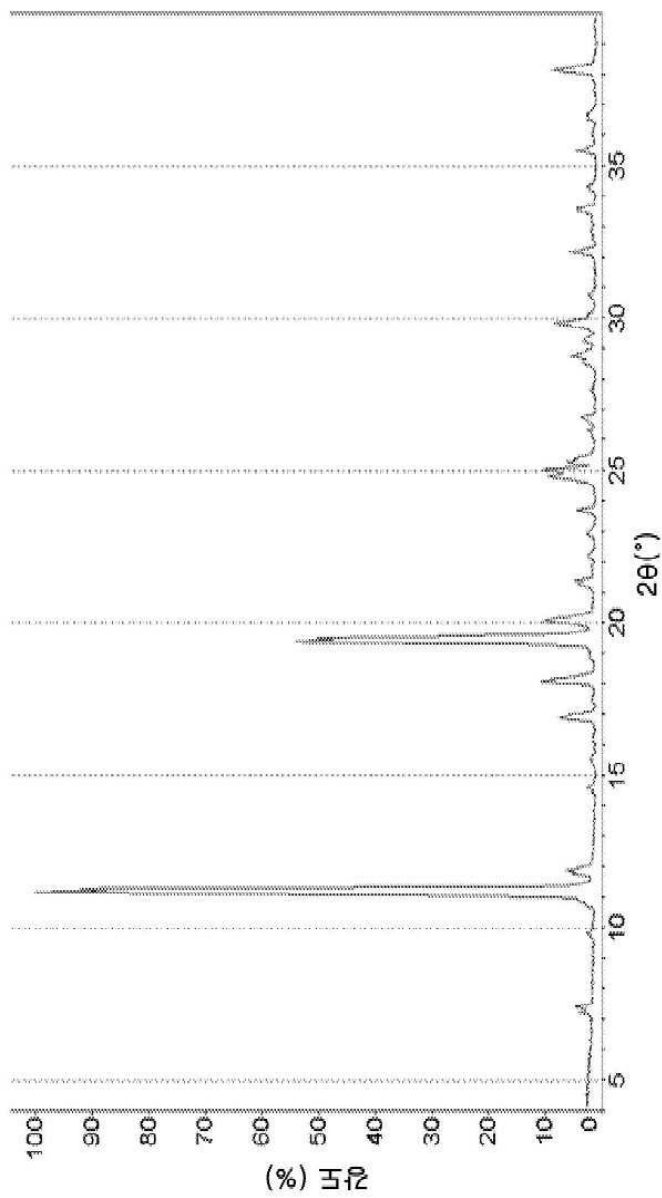
도면22a



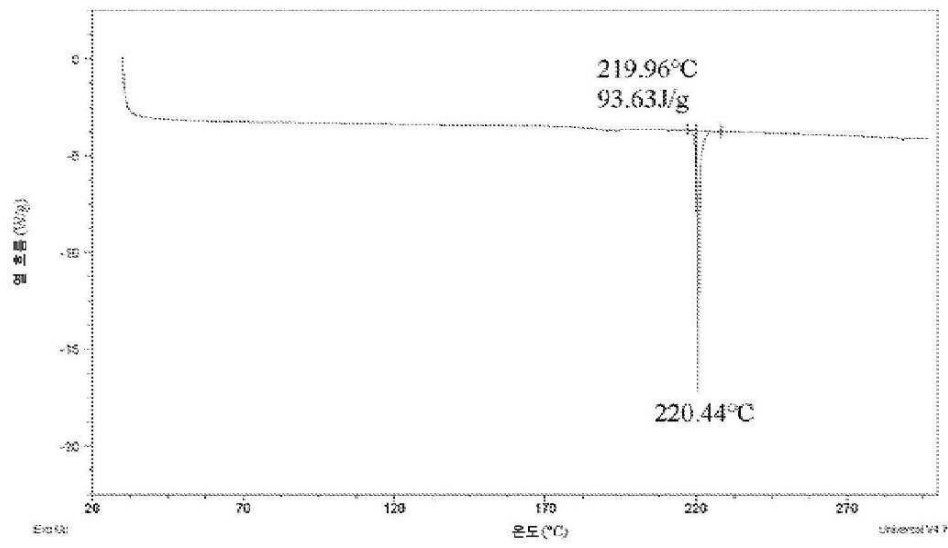
도면22b



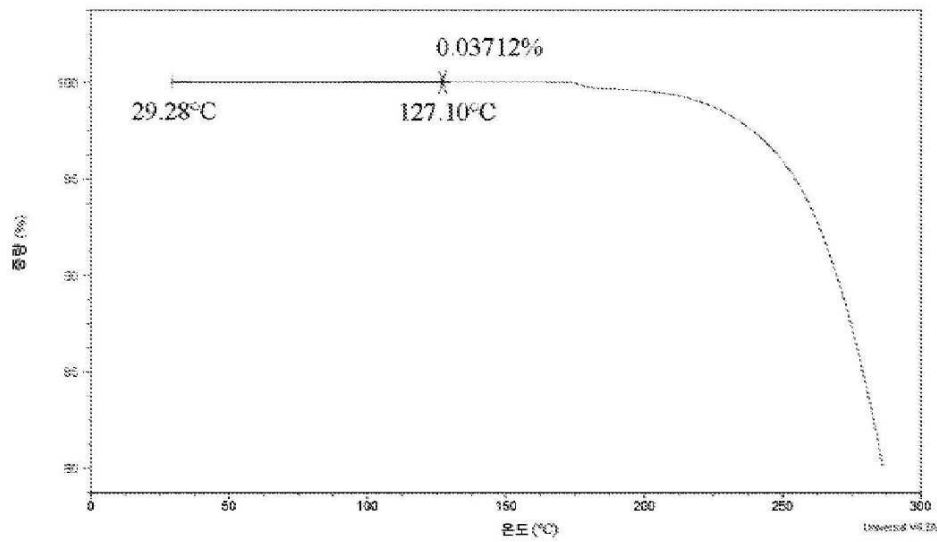
도면23



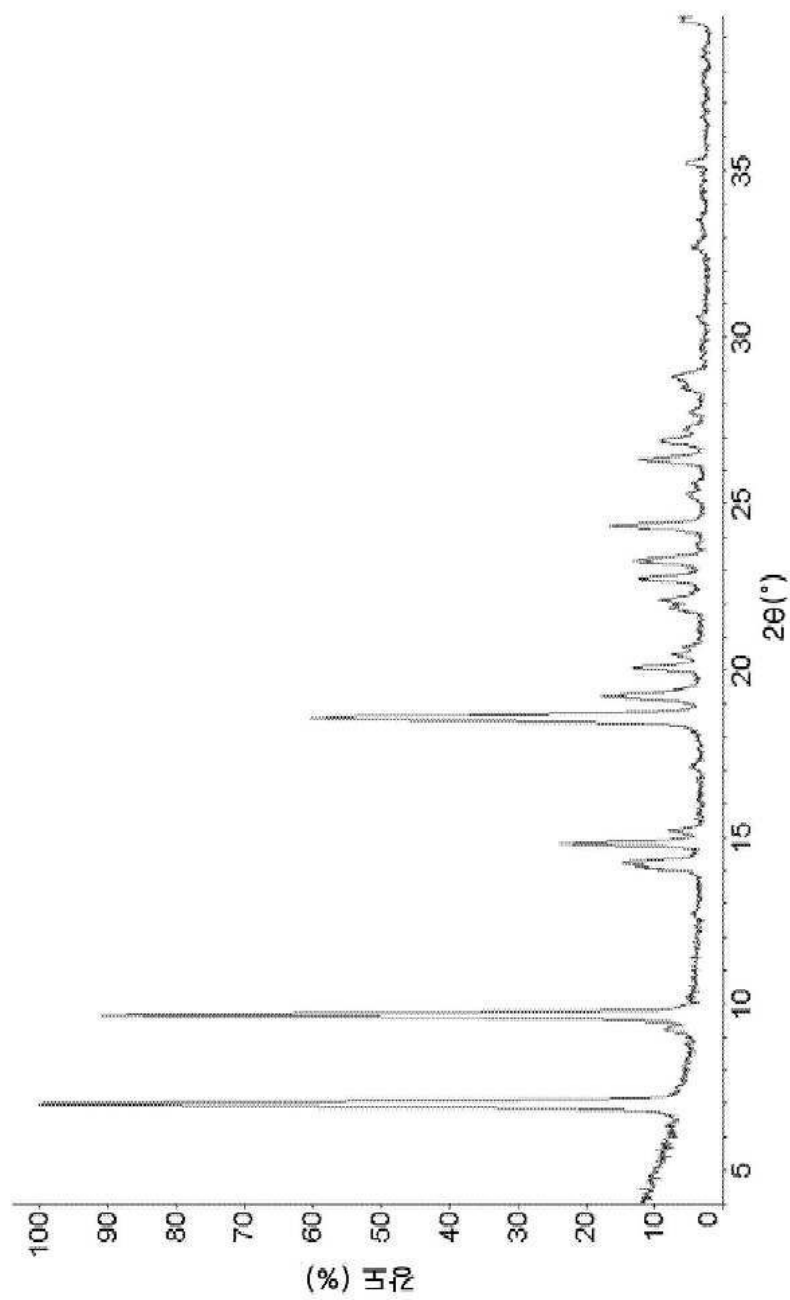
도면24a



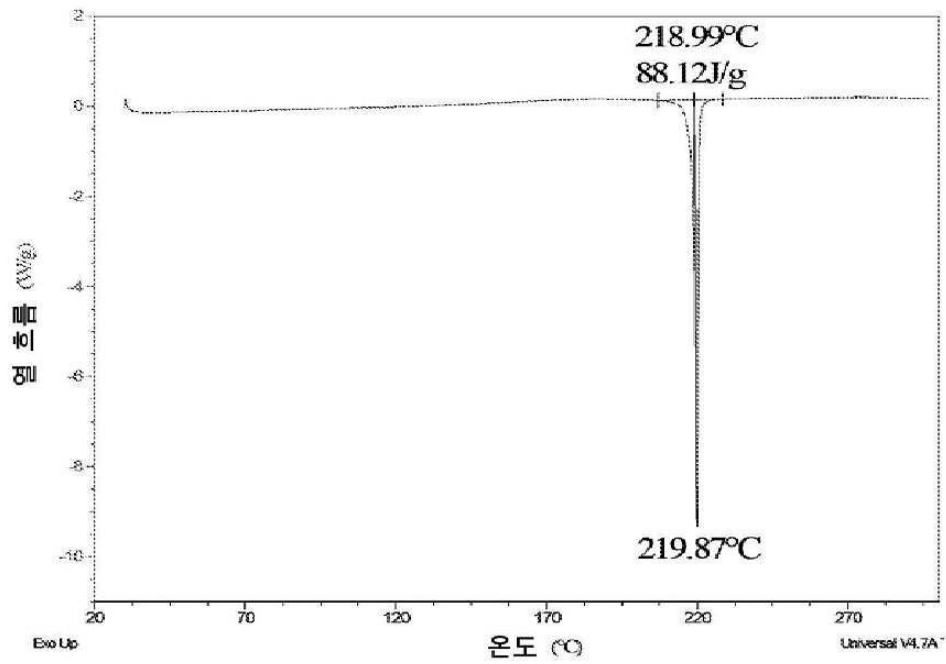
도면24b



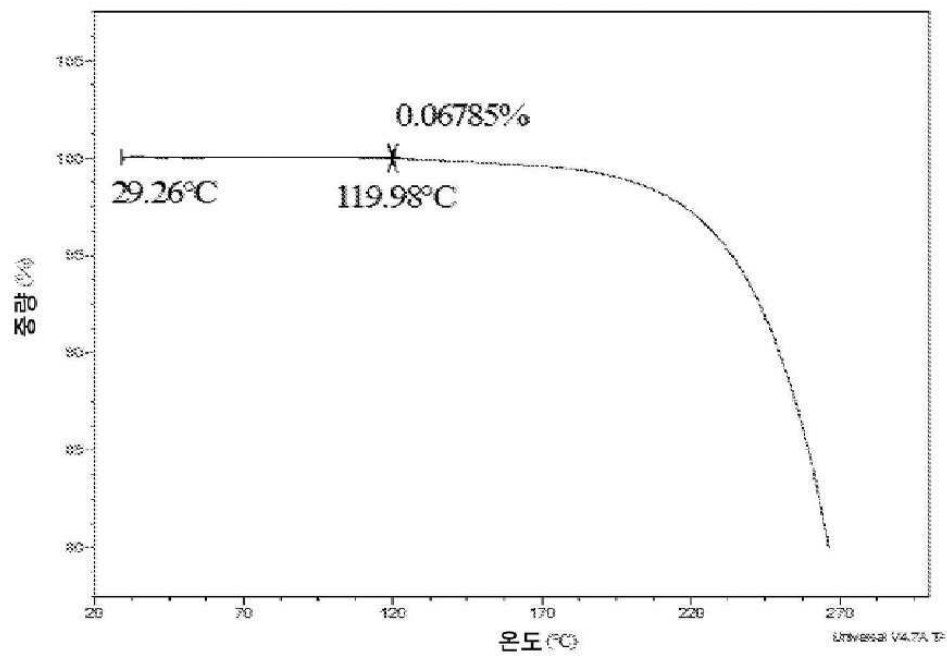
도면25



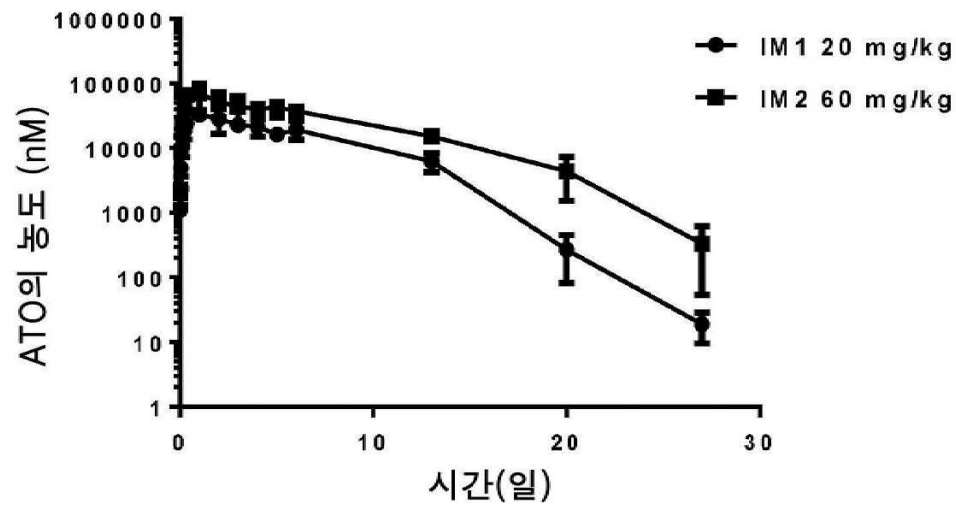
도면26a



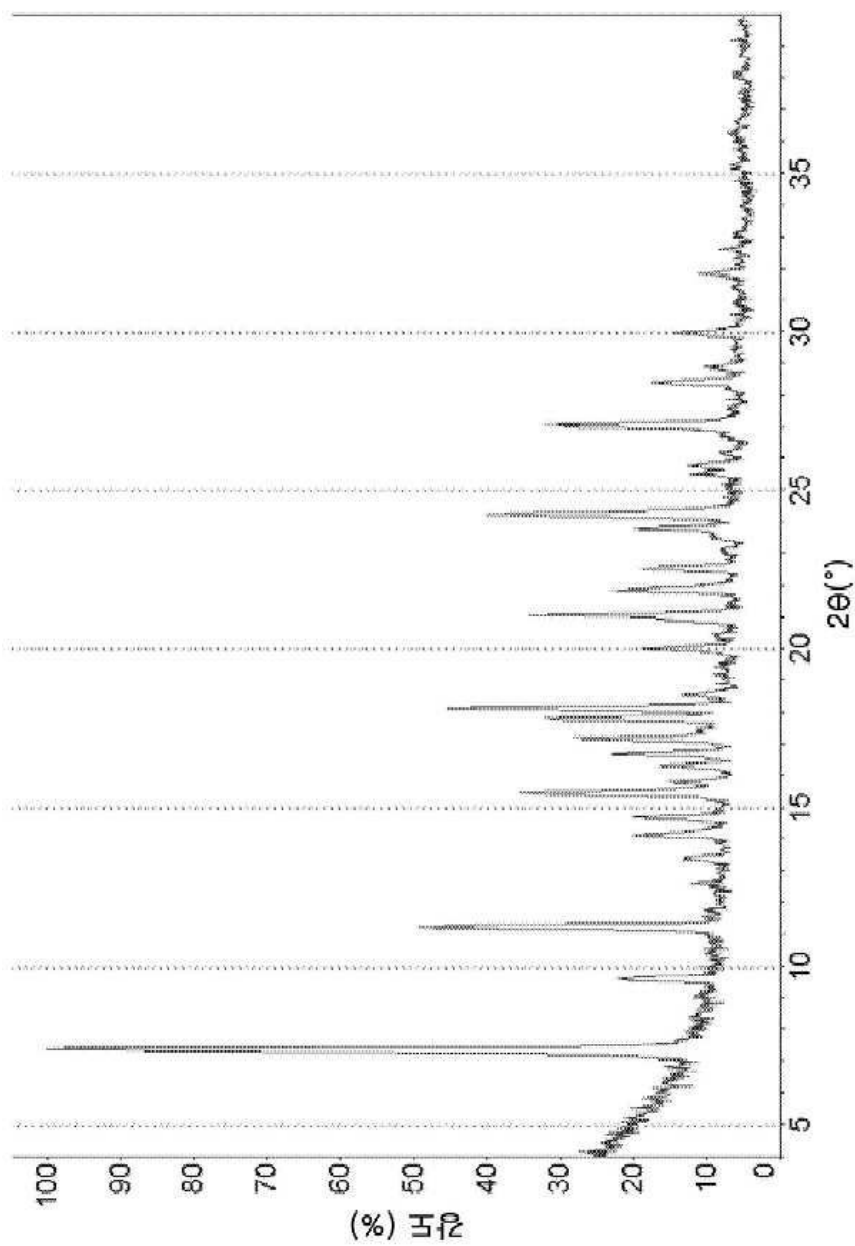
도면26b



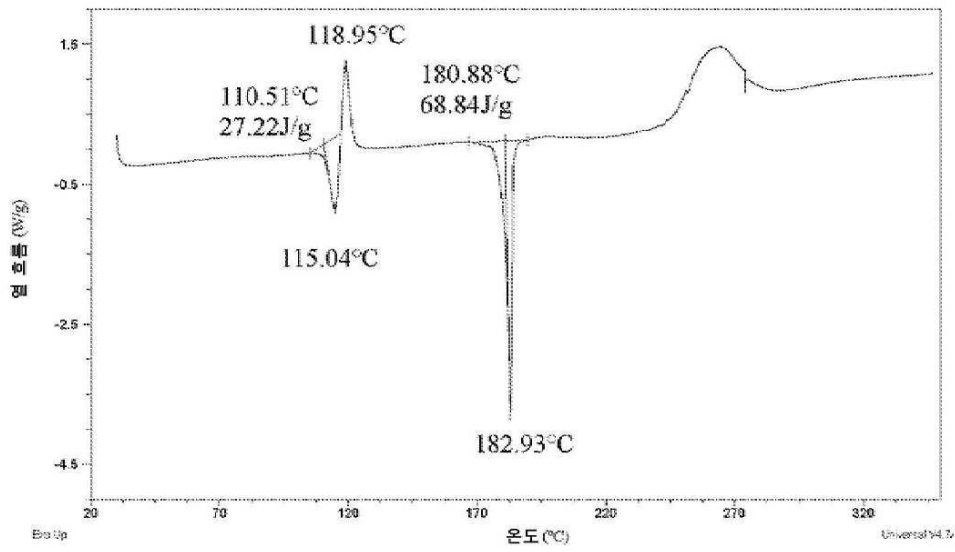
도면27



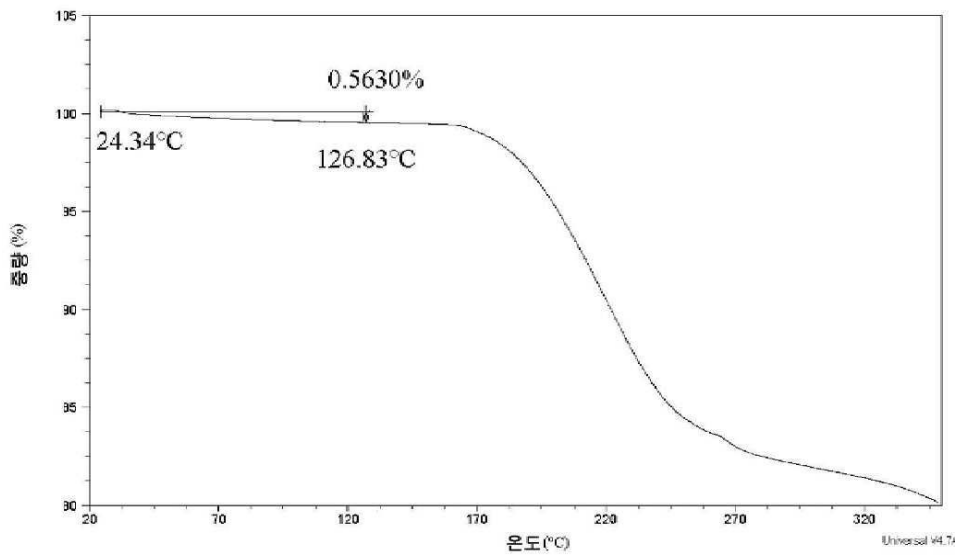
도면28



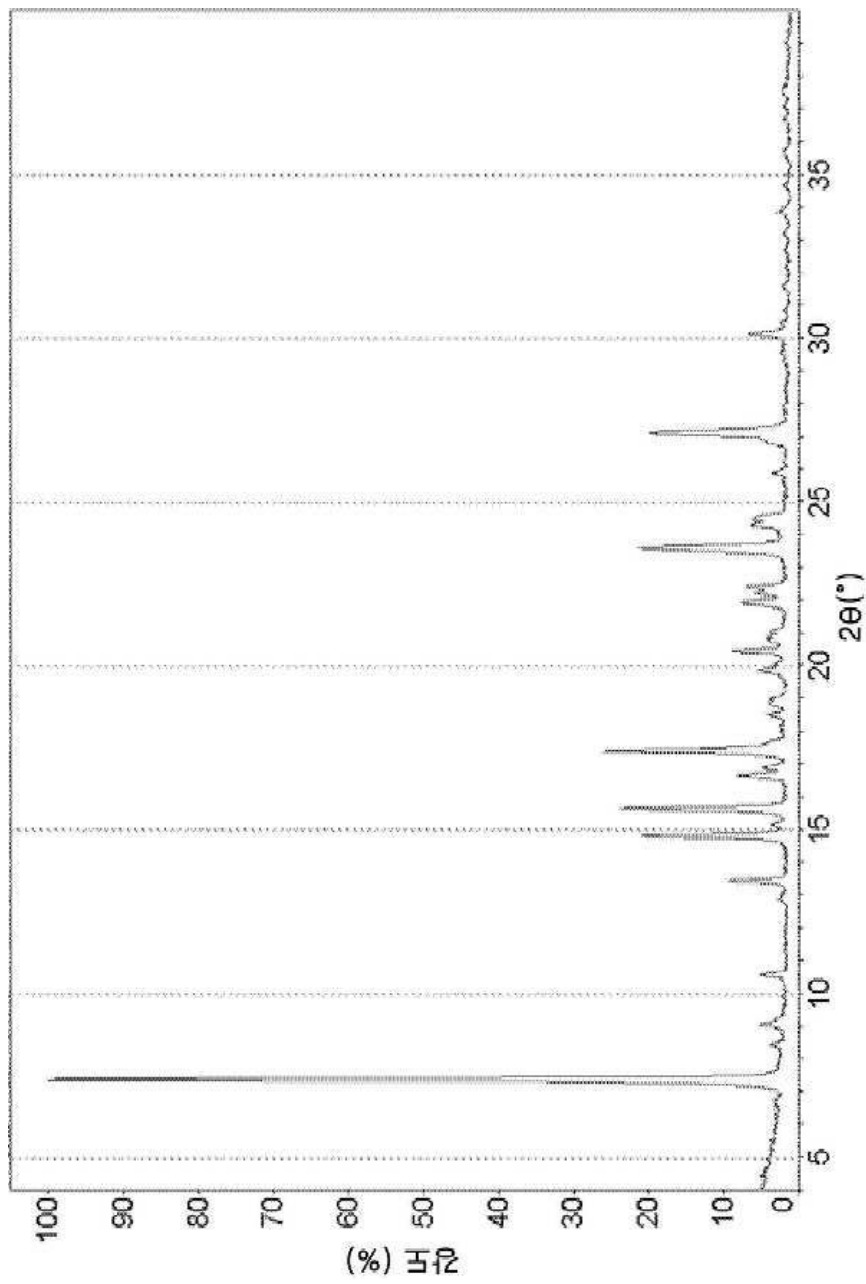
도면29a



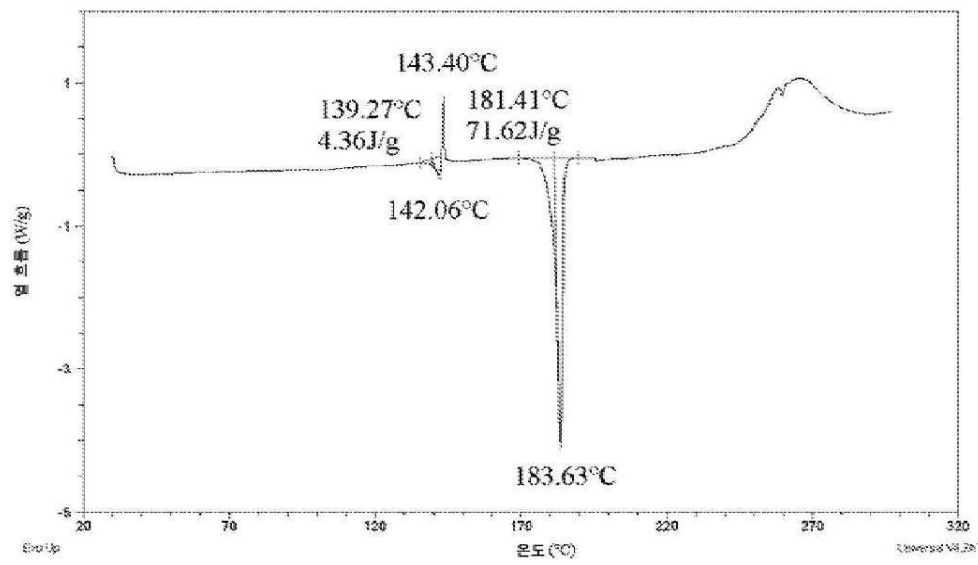
도면29b



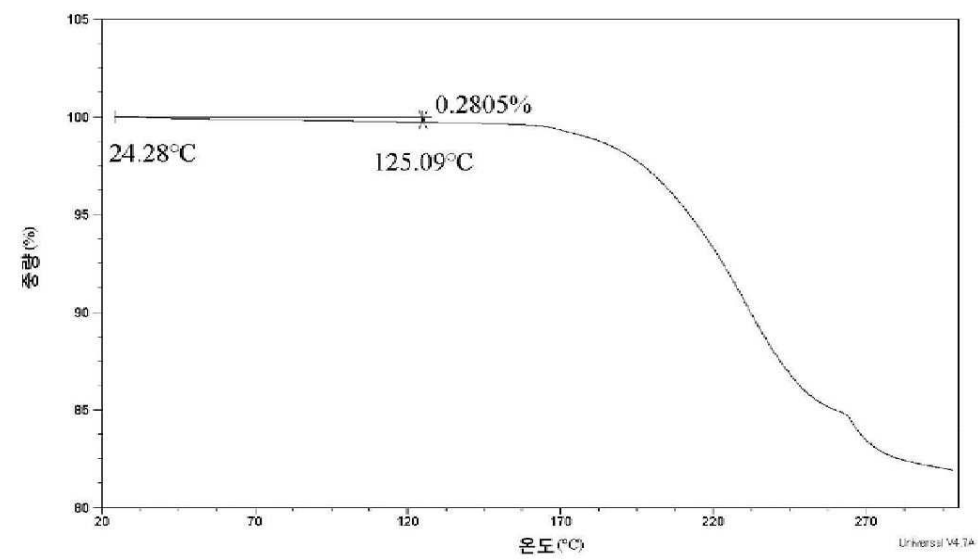
도면30



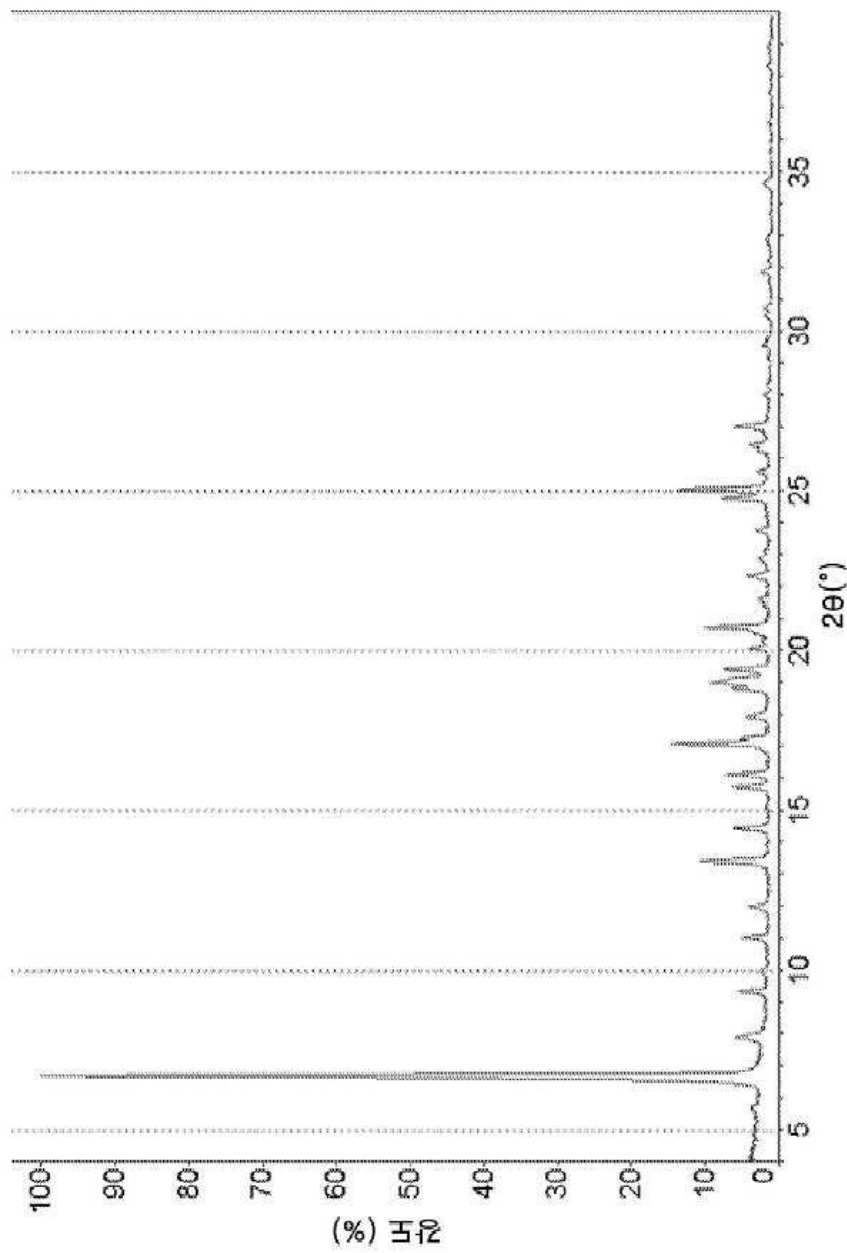
도면31a



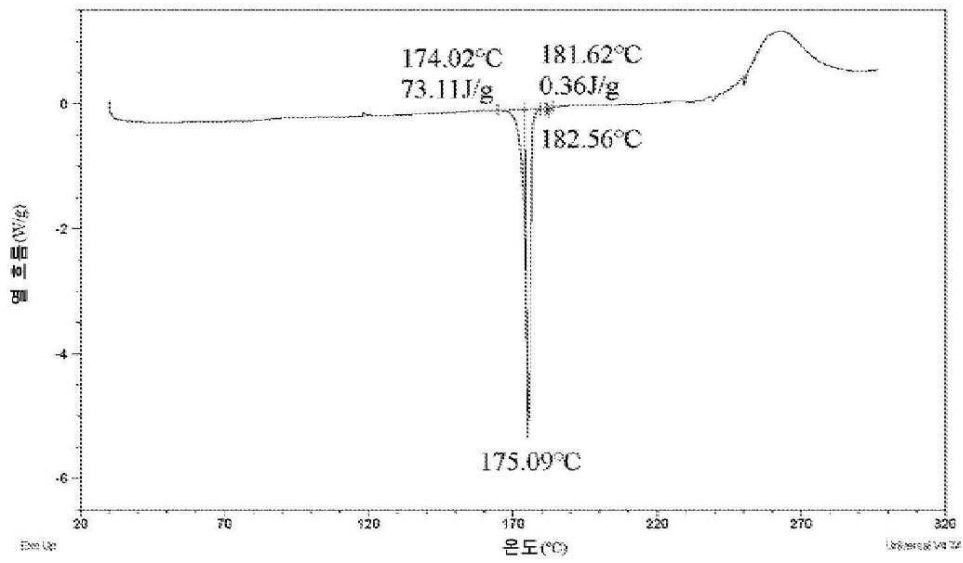
도면31b



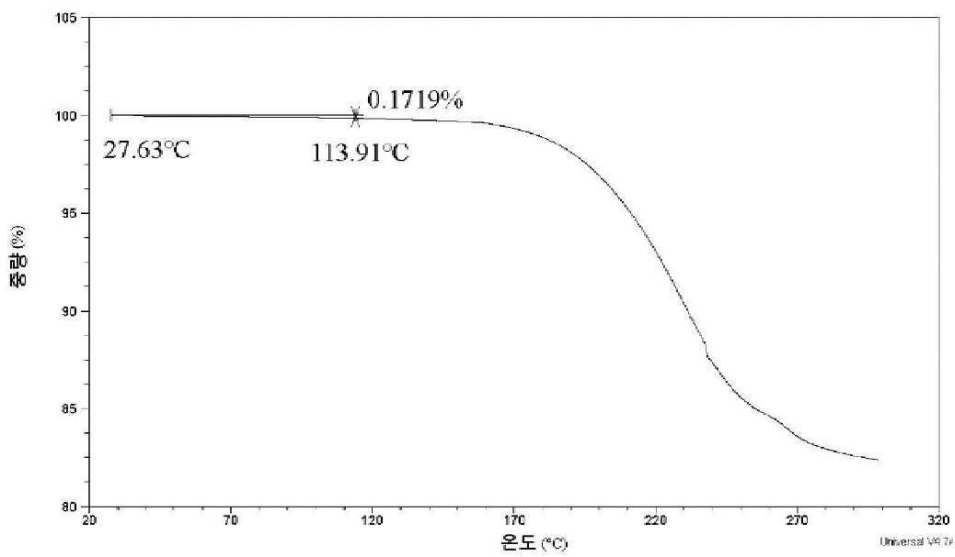
도면32



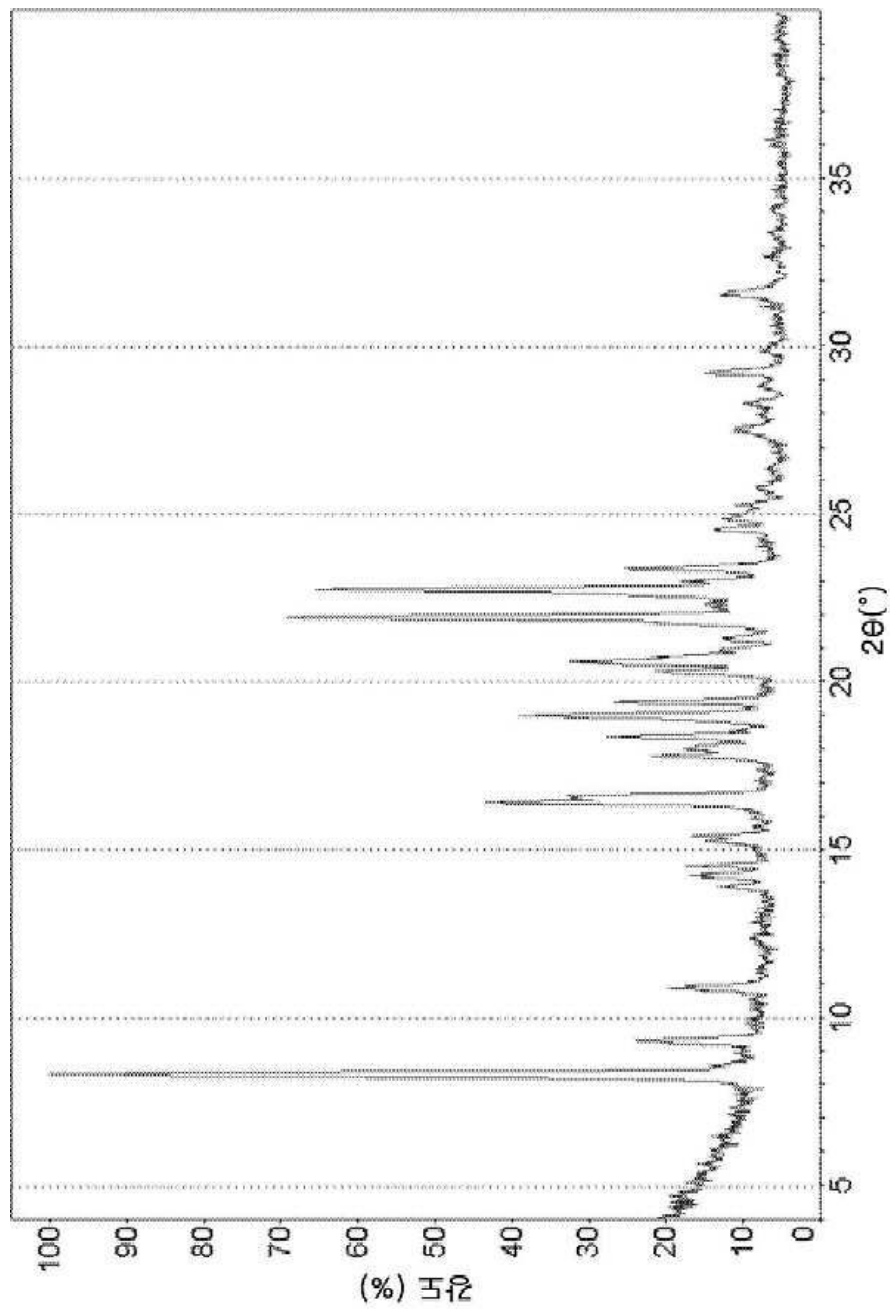
도면33a



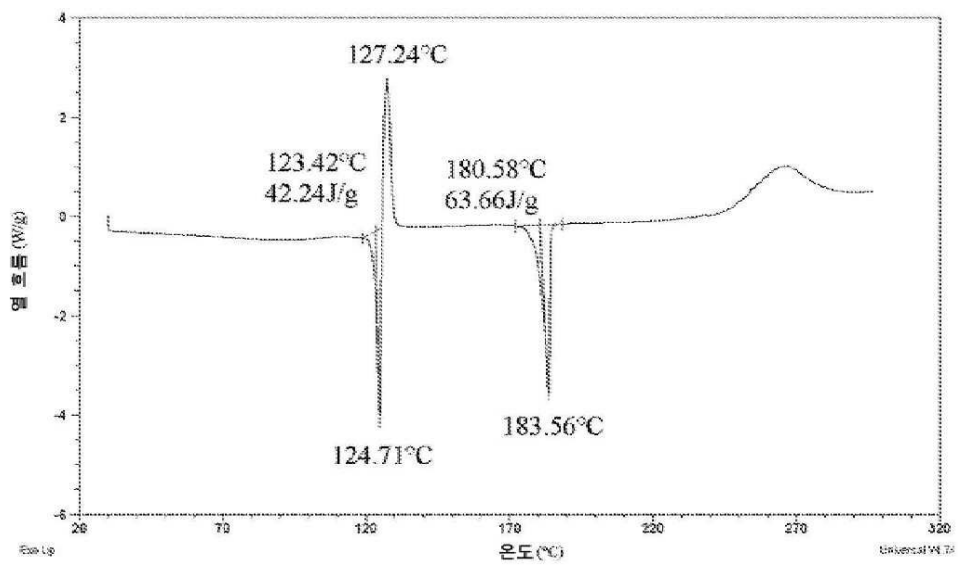
도면33b



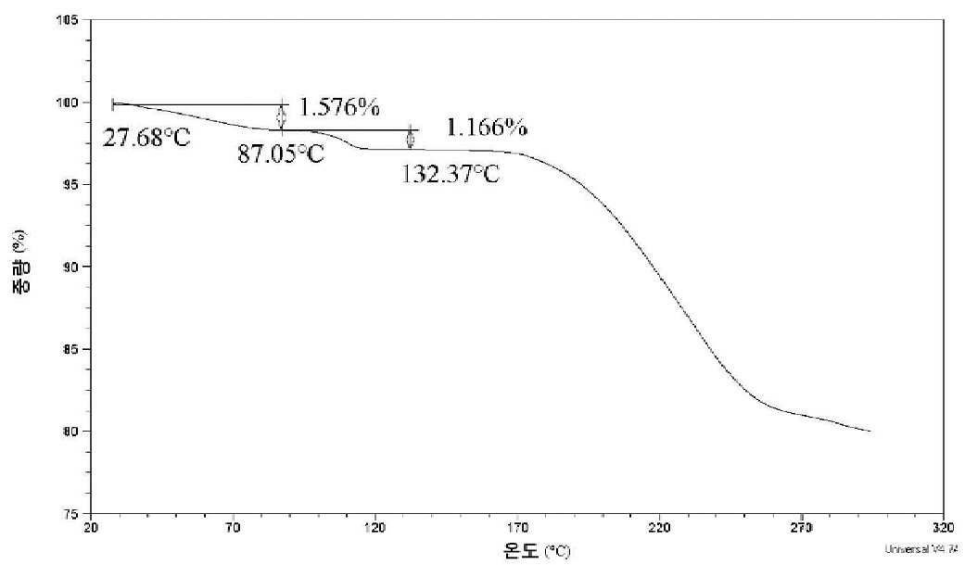
도면34



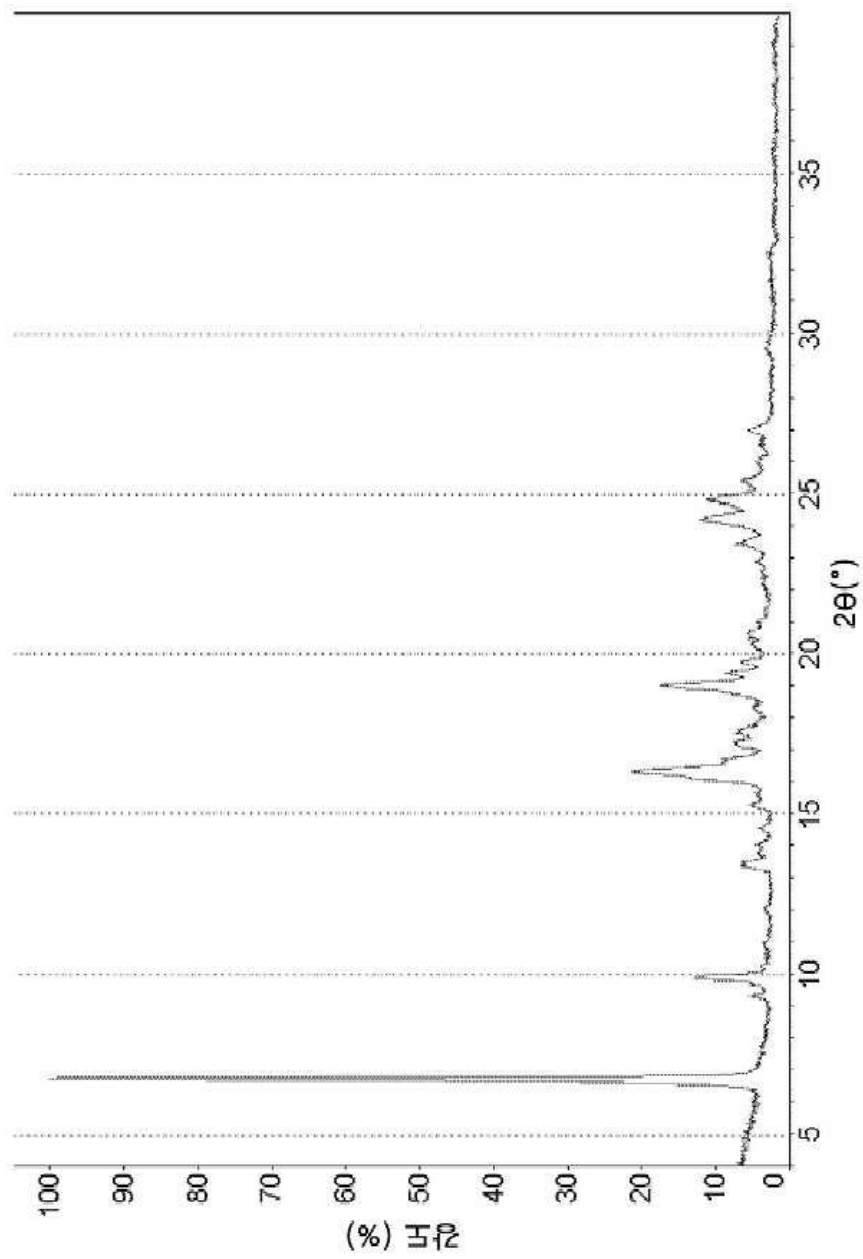
도면35a



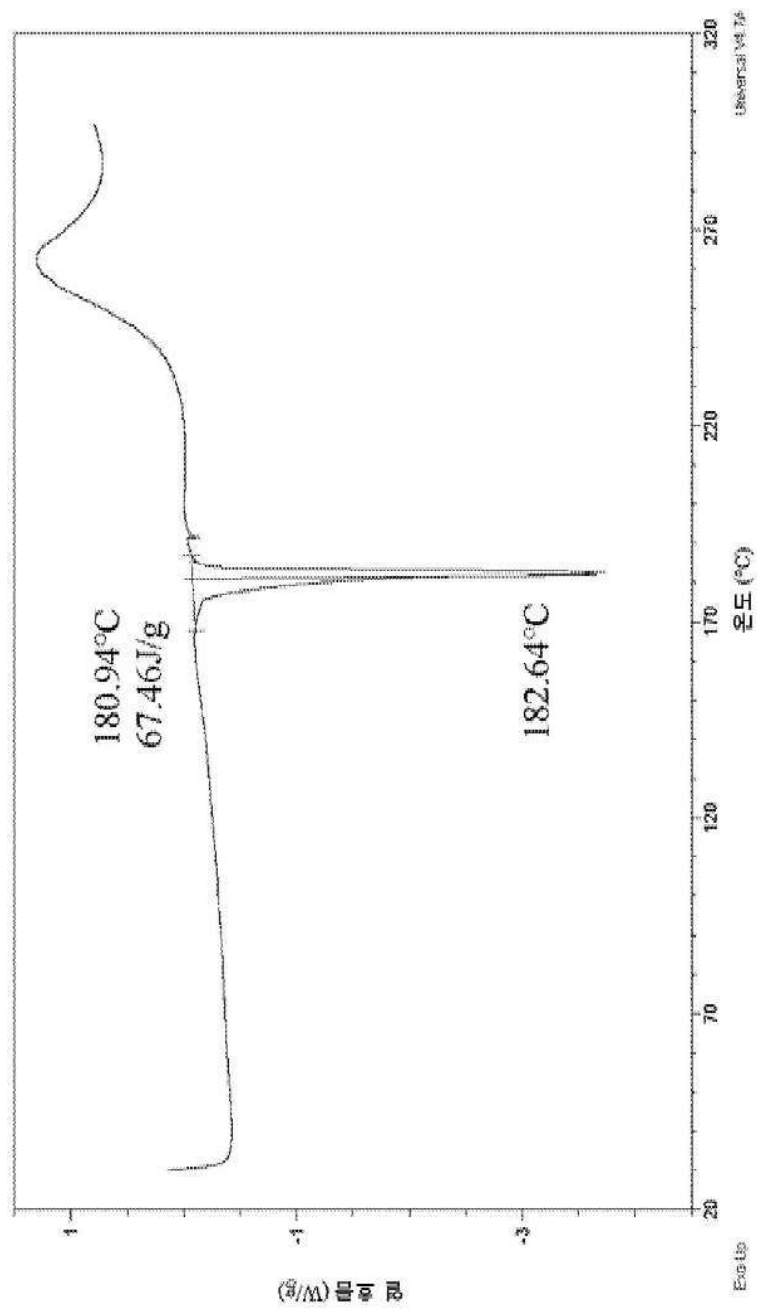
도면35b



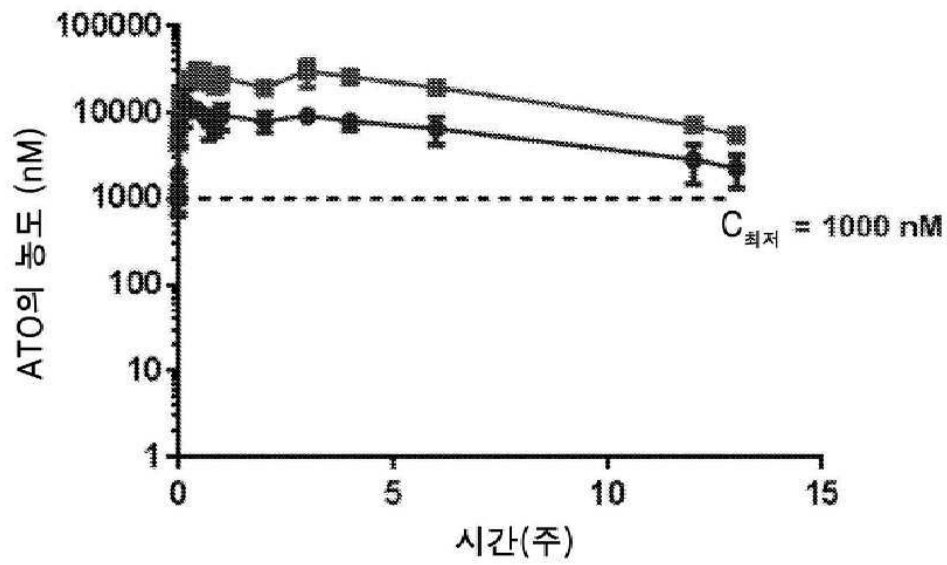
도면36



도면37



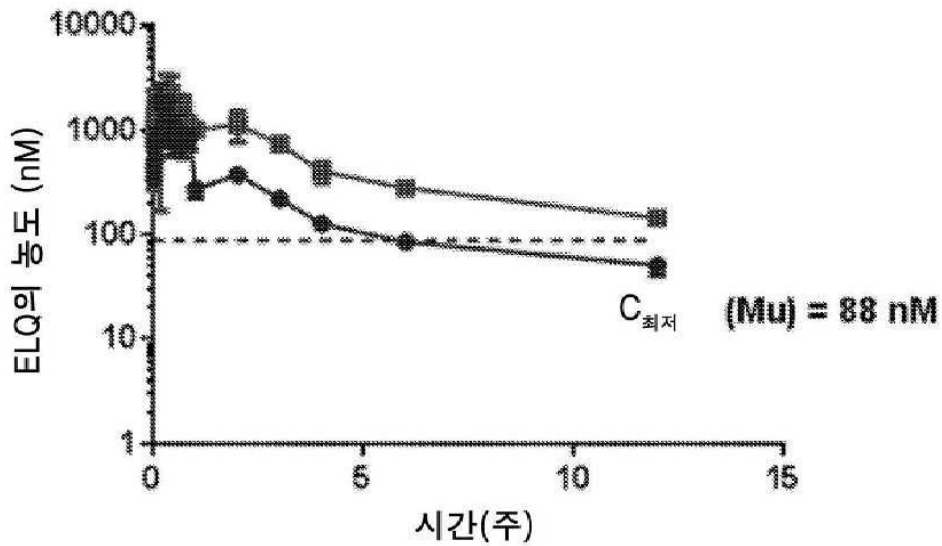
도면38



상부 곡선(정사각형): 화합물 33 (60 mg/kg)

하부 곡선(원형): 화합물 33 (20 mg/kg)

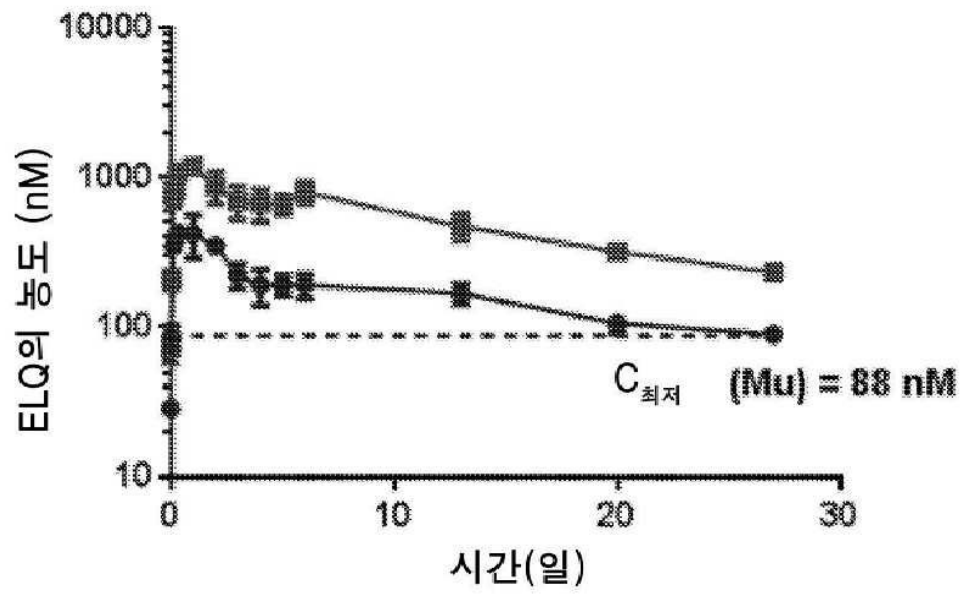
도면39



상부 곡선(정사각형): 화합물 35 (30 mg/kg)

하부 곡선(원형): 화합물 35 (10.5 mg/kg)

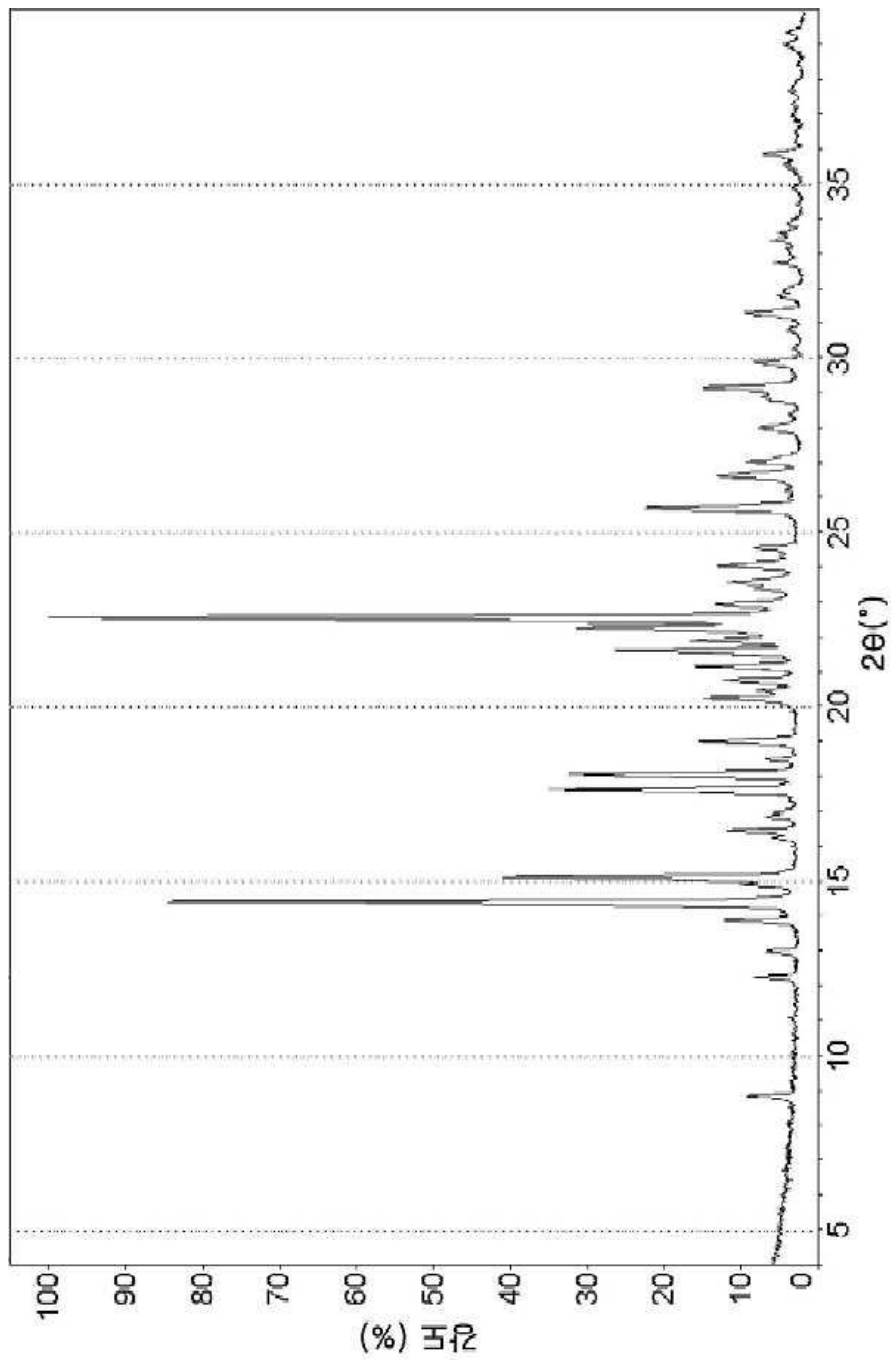
도면40



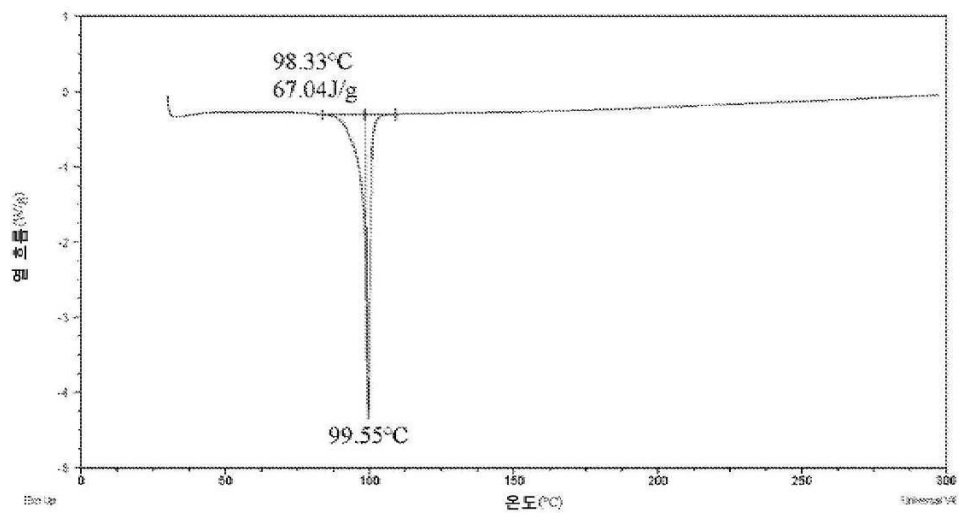
상부 곡선(정사각형): 화합물 2 (24 mg/kg)

하부 곡선(원형): 화합물 2 (8 mg/kg)

도면41



도면42a



도면42b

