



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0137449  
(43) 공개일자 2010년12월30일

- (51) Int. Cl.  
*A61K 31/437* (2006.01) *A61K 9/127* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01) *A61P 13/10* (2006.01)  
 (21) 출원번호 10-2010-7019944  
 (22) 출원일자(국제출원일자) 2009년02월06일  
 심사청구일자 없음  
 (85) 번역문제출일자 2010년09월07일  
 (86) 국제출원번호 PCT/US2009/000771  
 (87) 국제공개번호 WO 2009/099650  
 국제공개일자 2009년08월13일  
 (30) 우선권주장  
 61/026,999 2008년02월07일 미국(US)

- (71) 출원인  
 더 리전트 오브 더 유니버시티 오브 캘리포니아  
 미국 94607-5200 캘리포니아주 오클랜드 플랭크린  
 스트리트 1111 12층  
 텔로메디스 에스에이  
 스위스 체하-6934 비오지오 비아 델라 포스타 10  
 (72) 발명자  
 카슨, 테니스, 에이.  
 미국 92037 캘리포니아주 라 줄라 클레이본 스퀘  
 어 9672  
 레오니, 로렌조, 엠.  
 스위스 체하-6527 로드리노 비아 캄파그나 1  
 (74) 대리인  
 양영준, 김영

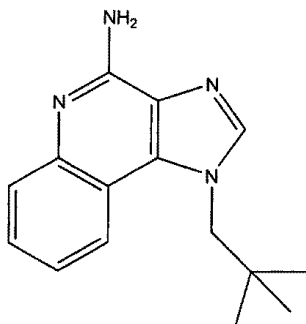
전체 청구항 수 : 총 42 항

(54) TLR7 활성화제를 사용한 방광 질환의 치료

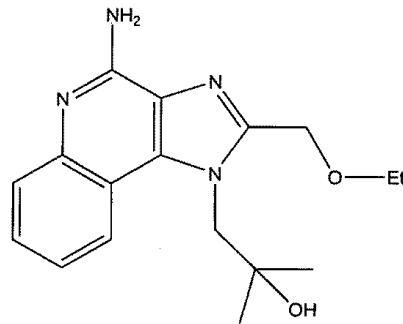
(57) 요약

본 발명은 특정 톨-유사 수용체 (TLR)-효능제를 사용한 표제성 방광암 및 염증성 방광 질환의 치료 방법을 제공한다.

대표도



이미퀴모드 (R837)



레시퀴모드 (R848)

합성 TLR7 리간드

IFN $\alpha$  유도인자

이미퀴모드보다 더 가용성임  
 10배 이상 강력한 IFN $\alpha$  유도인자  
 TLR7/8 리간드

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

방광 점막에서 효능제의 전신성 흡수를 억제하거나 국소 농도를 향상시키기 위해 제제화되거나 또는 화학적으로 변형된, 이미다조퀴놀린 아민 화합물 또는 거대분자 접합체 화합물인 TLR7 효능제를 포함하는 유효량의 조성물을 표재성 방광암을 갖는 포유동물에게 소포내(intravesicularly) 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 표재성 방광암의 억제 또는 치료 방법.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 조성물이 제약상 허용되는 희석제 또는 담체를 포함하는 것인 방법.

**청구항 3**

제2항에 있어서, 조성물이 TLR7 효능제 이외에 항암 화합물을 더 포함하는 것인 방법.

**청구항 4**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 에멀전을 포함하는 것인 방법.

**청구항 5**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 나노입자를 포함하는 것인 방법.

**청구항 6**

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 리포솜을 포함하는 것인 방법.

**청구항 7**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 나노결정을 포함하는 것인 방법.

**청구항 8**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 카테터를 사용하여 조성물을 투여하는 방법.

**청구항 9**

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 방광에 초음파를 적용하는 것을 더 포함하는 방법.

**청구항 10**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 방광에 전자기 방사선을 적용하는 것을 더 포함하는 방법.

**청구항 11**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 방광에 계면활성제를 적용하는 것을 더 포함하는 방법.

**청구항 12**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 포유동물이 인간인 방법.

**청구항 13**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 포유동물이 증가된 수의 비만 세포를 갖는 것인 방법.

**청구항 14**

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 포유동물이 뇨 내 상승된 뉴로키닌 수준을 갖는 것인 방법.

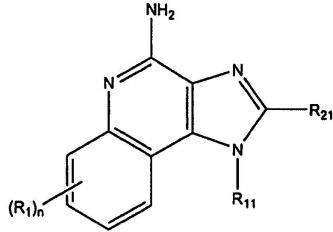
청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 포유동물이 경요도 절제술 후의 상태인 방법.

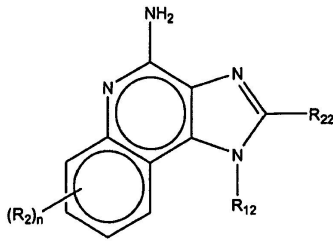
청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 이미다조퀴놀린 아민 화합물이 하기 화학식 II 내지 VI에 따른 화합물 또는 이들 중 어느 하나의 제약상 허용되는 염인 방법.

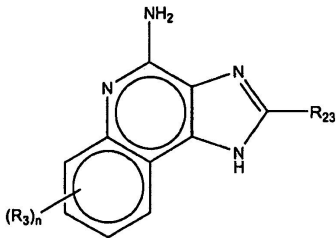
<화학식 II>



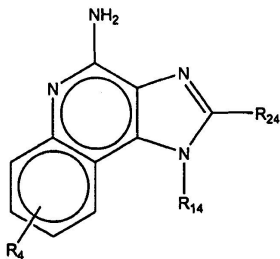
<화학식 III>



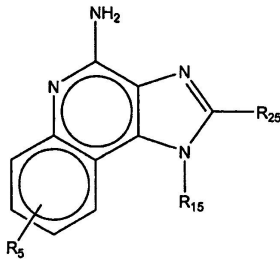
<화학식 IV>



<화학식 V>



<화학식 VI>



상기 식에서,

R<sub>11</sub>은 1개 내지 약 10개의 탄소 원자의 알킬, 1개 내지 약 6개의 탄소 원자의 히드록시알킬, 아실옥시 잔기가 2개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알카노일옥시 또는 벤조일옥시이고 알킬 잔기가 1개 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 것인 아실옥시알킬, 벤질, (페닐)에틸 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 벤질, (페닐)에틸 또는 페닐 치환기는 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알콕시 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 잔기에 의해 벤젠 고리 상에서 임의로 치환되되, 단, 상기 벤젠 고리가 상기 잔기 중 2개에 의해 치환되는 경우에 상기 잔기는 함께 6개 이하의 탄소 원자를 함유하고;

R<sub>21</sub>은 수소, 1개 내지 약 8개의 탄소 원자의 알킬, 벤질, (페닐)에틸 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 벤질, (페닐)에틸 또는 페닐 치환기는 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알콕시 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 잔기에 의해 벤젠 고리 상에서 임의로 치환되되, 단, 상기 벤젠 고리가 상기 잔기 중 2개에 의해 치환되는 경우에 상기 잔기는 함께 6개 이하의 탄소 원자를 함유하고;

각각의 R<sub>1</sub>은 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알콕시, 할로젠, 및 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, n은 0 내지 2의 정수이되, 단, n이 2인 경우에 상기 R<sub>1</sub>기는 함께 6개 이하의 탄소 원자를 함유하고;

R<sub>12</sub>는, 2개 내지 약 10개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알케닐, 및 치환기가 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬 및 3개 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 2개 내지 약 10개의 탄소 원자를 함유하는 치환된 직쇄 또는 분지쇄 알케닐; 및 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬로 치환된 3개 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R<sub>22</sub>는 수소, 1개 내지 약 8개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 벤질, (페닐)에틸 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 벤질, (페닐)에틸 또는 페닐 치환기는 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알콕시, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 잔기에 의해 벤젠 고리 상에서 임의로 치환되되, 단, 상기 벤젠 고리가 이러한 2개의 잔기에 의해 치환되는 경우에 상기 잔기는 함께 6개 이하의 탄소 원자를 함유하고;

각각의 R<sub>2</sub>는 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알콕시, 할로젠, 및 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, n은 0 내지 2의 정수이되, 단, n이 2인 경우에 상기 R<sub>2</sub>기는 함께 6개 이하의 탄소 원자를 함유하고;

R<sub>23</sub>은 수소, 1개 내지 약 8개의 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 벤질, (페닐)에틸 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 벤질, (페닐)에틸 또는 페닐 치환기는 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 잔기에 의해 벤젠 고리 상에서 임의로 치환되되, 단, 벤젠 고리가 이러한 2개의 잔기에 의해 치환되는 경우에 상기 잔기는 함께 6개 이하의 탄소 원자를 함유하고;

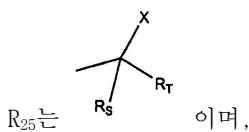
각각의  $R_3$ 은 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시, 할로젠, 및 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,  $n$ 은 0 내지 2의 정수이되, 단,  $n$ 이 2인 경우에 상기  $R_3$ 기는 함께 6개 이하의 탄소 원자를 함유하고;

$R_{14}$ 는  $-CHR_xR_y$ 이며, 여기서  $R_y$ 는 수소 또는 탄소-탄소 결합이되, 단,  $R_y$ 가 수소인 경우에  $R_x$ 는 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알콕시, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 히드록시알콕시, 2개 내지 약 10개의 탄소 원자의 1-알킬닐, 테트라히드로피라닐, 알콕시 잔기가 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하고 알킬 잔기가 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 것인 알콕시알킬, 2-, 3- 또는 4-피리딜이고, 추가로  $R_y$ 가 탄소-탄소 결합인 경우에  $R_y$  및  $R_x$ 는 함께, 히드록시 및 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 히드록시알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 테트라히드로피라닐기를 형성하고;

$R_{24}$ 는 수소, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬, 페닐, 및 치환기가 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알콕시, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 치환된 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$R_4$ 는 수소, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알콕시, 할로젠, 및 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$R_{15}$ 는 수소; 1개 내지 약 10개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 및 1개 내지 약 10개의 탄소 원자를 함유하는 치환된 직쇄 또는 분지쇄 알킬 (여기서, 치환기는 3개 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 시클로알킬, 및 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬로 치환된 3개 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨); 2개 내지 약 10개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알케닐, 및 2개 내지 약 10개의 탄소 원자를 함유하는 치환된 직쇄 또는 분지쇄 알케닐 (여기서, 치환기는 3개 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 시클로알킬, 및 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬로 치환된 3개 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨); 1개 내지 약 6개의 탄소 원자의 히드록시알킬; 알콕시 잔기가 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하고, 알킬 잔기가 1개 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 것인 알콕시알킬; 아실옥시 잔기가 2개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알카노일옥시 또는 벤조일옥시이고, 알킬 잔기가 1개 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 것인 아실옥시알킬; 벤질; (페닐)에틸; 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되며; 상기 벤질, (페닐)에틸 또는 페닐 치환기는 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알콕시 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 잔기에 의해 벤젠 고리 상에서 임의로 치환되되, 단, 상기 벤젠 고리가 상기 잔기 중 2개에 의해 치환되는 경우에 상기 잔기는 함께 6개 이하의 탄소 원자를 함유하고;



상기 식에서,

$R_S$  및  $R_T$ 는 수소, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬, 페닐, 및 치환기가 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알콕시 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 치환된 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

$X$ 는 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 알콕시, 알콕시 잔기가 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하고 알킬 잔기가 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 것인 알콕시알킬, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 히드록시알킬, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 할로알킬, 알킬기가 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 것인 알킬아미도, 아미노, 치환기가 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬 또는 히드록시알킬인 치환된 아미노, 아지도, 클로로, 히드록시, 1-모르폴리노, 1-피롤리디노, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬티오로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$R_5$ 는 수소, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알콕시, 할로젠, 및 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

**청구항 17**

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 이미다조퀴놀린 아민 화합물이 이미퀴모드 또는 레시퀴모드인 방법.

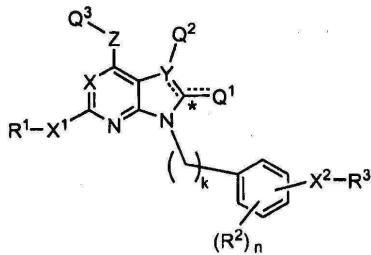
**청구항 18**

제17항에 있어서, 이미다조퀴놀린 아민 화합물이 이미퀴모드인 방법.

**청구항 19**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 거대분자 접합체가 하기 화학식 IC에 따른 화합물 또는 그의 수화물을 비롯한 제약상 허용되는 염인 방법.

<화학식 IC>



상기 식에서,

X는 N 또는 CR<sup>x</sup> (여기서, R<sup>x</sup>는 수소, 할로젠, 치환된 알킬, 비치환된 알킬, 치환된 헤테로알킬 또는 비치환된 헤테로알킬임)이고;

Y는 S 또는 N이고;

점선 (----)은 임의의 결합을 나타내고; 여기서, Y와 별표로 표시된 탄소 사이의 결합이 이중 결합인 경우, Q<sup>2</sup>는 존재하지 않고; Q<sup>1</sup>과 별표로 표시된 탄소 사이의 결합이 이중 결합인 경우, Q<sup>1</sup>은 O, S, NY<sup>1</sup> 또는 NNY<sup>2</sup>Y<sup>3</sup>이고; Q<sup>1</sup>과 별표로 표시된 탄소 사이의 결합이 단일 결합인 경우, Q<sup>1</sup>은 수소, 시아노, 니트로, O-Y<sup>2</sup>, S-Y<sup>2</sup>, NY<sup>1</sup>Y<sup>2</sup> 또는 NY<sup>2</sup>NY<sup>3</sup>Y<sup>4</sup>이고;

Y<sup>1</sup>은 수소, 치환된 알킬, 비치환된 알킬, 치환된 시클로알킬, 비치환된 시클로알킬, 치환된 헤테로알킬, 비치환된 헤테로알킬, 치환된 아릴, 비치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴, 비치환된 헤테로아릴, -C(=O)- 치환된 알킬, -C(=O)- 비치환된 알킬, -C(=O)O- 치환된 알킬, -C(=O)O- 비치환된 알킬, 시아노, 니트로, 히드록실 또는 O-Y<sup>2</sup>이고;

Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> 및 Y<sup>4</sup>는 각각 독립적으로 수소, 치환된 알킬, 비치환된 알킬, 치환된 헤테로알킬, 비치환된 헤테로알킬, 치환된 아릴, 비치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴, 비치환된 헤테로아릴이고;

Z는 O, S 또는 NY<sup>5</sup> (여기서, Y<sup>5</sup>는 수소, 치환된 알킬, 비치환된 알킬, 치환된 헤테로알킬, 비치환된 헤테로알킬, 치환된 아릴, 비치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴, 비치환된 헤테로아릴임)이고;

Q<sup>2</sup> 및 Q<sup>3</sup>은 각각 독립적으로 수소, 치환된 알킬, 비치환된 알킬, 치환된 헤테로알킬, 비치환된 헤테로알킬, 치환된 아릴, 비치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴, 비치환된 헤테로아릴이고;

X<sup>1</sup>은 -O-, -S- 또는 -NR<sup>c</sup>-이고;

R<sup>c</sup>는 수소, C<sub>1-10</sub>알킬 또는 치환된 C<sub>1-10</sub>알킬이거나, 또는 R<sup>c</sup> 및 R<sup>1</sup>이 질소 원자와 함께 헤테로시클릭 고리 또는 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

$R^1$ 은 수소,  $(C_1-C_{10})$ 알킬, 치환된  $(C_1-C_{10})$ 알킬,  $C_{6-10}$ 아릴, 또는 치환된  $C_{6-10}$ 아릴,  $C_{5-9}$ 헤테로시클릭, 또는 치환된  $C_{5-9}$ 헤테로시클릭 고리이고;

각각의  $R^2$ 는 독립적으로 수소,  $-OH$ ,  $(C_1-C_6)$ 알킬, 치환된  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시, 치환된  $(C_1-C_6)$ 알콕시,  $-C(O)-(C_1-C_6)$ 알킬 (알카노일), 치환된  $-C(O)-(C_1-C_6)$ 알킬,  $-C(O)-(C_6-C_{10})$ 아릴 (아로일), 치환된  $-C(O)-(C_6-C_{10})$ 아릴,  $-C(O)OH$  (카르복실),  $-C(O)O(C_1-C_6)$ 알킬 (알콕시카르보닐), 치환된  $-C(O)O(C_1-C_6)$ 알킬,  $-NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$  (카르바모일),  $-O-C(O)NR^aR^b$ ,  $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $NR^aR^b$ ,  $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)NR^aR^b$ , 할로, 니트로 또는 시아노이고;

각각의  $R^a$  및  $R^b$ 는 독립적으로 수소,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬,  $(C_1-C_6)$ 헤테로알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시, 할로  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬 $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알카노일, 히드록시 $(C_1-C_6)$ 알킬, 아릴, 아릴 $(C_1-C_6)$ 알킬, Het, Het  $(C_1-C_6)$ 알킬 또는  $(C_1-C_6)$ 알콕시카르보닐이고;

여기서, 임의의 알킬, 시클로알킬, 헤테로알킬, 아미노, 알콕시, 알카노일, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릭 기 상의 치환기는 하나 이상의 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의) 히드록시,  $C_{1-6}$ 알킬, 히드록시 $C_{1-6}$ 알킬렌,  $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{3-6}$ 시클로알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시 $C_{1-6}$ 알킬렌, 아미노, 시아노, 할로젠, 헤테로사이클 (예컨대, 피페리딘 또는 모르폴리딘) 또는 아릴이고;

$X^2$ 는 결합 또는 연결기이고;

k는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

$R^3$ 은 세포, 바이러스, 비타민, 보조인자, 펩티드, 단백질, 핵산 분자, 지질, 비드 또는 입자, 예컨대 폴리스티렌 비드 또는 나노입자, 또는 덴드리머(dendrimer)를 포함하는 거대분자이다.

### 청구항 20

제19항에 있어서,  $R^3$ 이 지질을 포함하는 거대분자인 방법.

### 청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, TLR7 효능제가 염산, 브롬화수소산, 황산, 술폰산, 인산, 질산, 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 파모산, 말레산, 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 술파닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 에탄 디술폰산, 옥살산 및 이세티온산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 산의 염으로서 제제화되는 것인 방법.

### 청구항 22

방광 점막에서 효능제의 국소 농도를 향상시키는 치료와 함께, 이미다조퀴놀린 아민 화합물 또는 거대분자 접합체 화합물인 TLR7 효능제를 포함하는 유효량의 조성물을 표재성 방광암을 갖는 포유동물에게 소포내 투여하는 것을 포함하는, 포유동물의 표재성 방광암의 억제 또는 치료 방법.

### 청구항 23

제22항에 있어서, 치료가 방광에 초음파를 적용하는 것을 포함하는 것인 방법.

### 청구항 24

제22항 또는 제23항에 있어서, 치료가 방광에 전자기 방사선을 적용하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 25

제22항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 치료가 방광에 계면활성제를 적용하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 26

제22항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 포유동물이 인간인 방법.

청구항 27

제22항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 포유동물이 증가된 수의 비만 세포를 갖는 것인 방법.

청구항 28

제22항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 포유동물이 뇨 내 상승된 뉴로키닌 수준을 갖는 것인 방법.

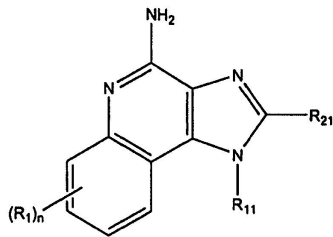
청구항 29

제22항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 포유동물이 경요도 절제술 후의 상태인 방법.

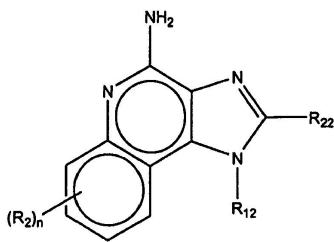
청구항 30

제22항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 이미다조퀴놀린 아민 화합물이 하기 화학식 II 내지 VI에 따른 화합물 또는 이들 중 어느 하나의 제약상 허용되는 염인 방법.

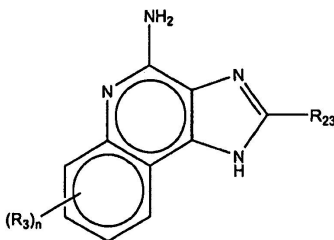
<화학식 II>



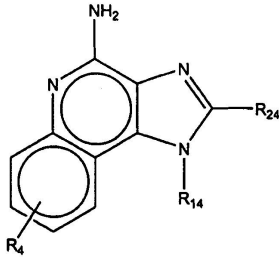
<화학식 III>



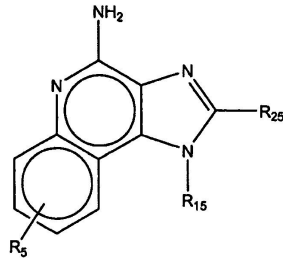
<화학식 IV>



<화학식 V>



<화학식 VI>



상기 식에서,

R<sub>11</sub>은 1개 내지 약 10개의 탄소 원자의 알킬, 1개 내지 약 6개의 탄소 원자의 히드록시알킬, 아실옥시 잔기가 2개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알카노일옥시 또는 벤조일옥시이고 알킬 잔기가 1개 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 것인 아실옥시알킬, 벤질, (페닐)에틸 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 벤질, (페닐)에틸 또는 페닐 치환기는 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알콕시 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 잔기에 의해 벤젠 고리 상에서 임의로 치환되며, 단, 상기 벤젠 고리가 상기 잔기 중 2개에 의해 치환되는 경우에 상기 잔기는 함께 6개 이하의 탄소 원자를 함유하고;

R<sub>21</sub>은 수소, 1개 내지 약 8개의 탄소 원자의 알킬, 벤질, (페닐)에틸 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 벤질, (페닐)에틸 또는 페닐 치환기는 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알콕시 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 잔기에 의해 벤젠 고리 상에서 임의로 치환되며, 단, 상기 벤젠 고리가 상기 잔기 중 2개에 의해 치환되는 경우에 상기 잔기는 함께 6개 이하의 탄소 원자를 함유하고;

각각의 R<sub>1</sub>은 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알콕시, 할로젠, 및 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, n은 0 내지 2의 정수이되, 단, n이 2인 경우에 상기 R<sub>1</sub>기는 함께 6개 이하의 탄소 원자를 함유하고;

R<sub>12</sub>는, 2개 내지 약 10개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알케닐, 및 치환기가 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬 및 3개 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 2개 내지 약 10개의 탄소 원자를 함유하는 치환된 직쇄 또는 분지쇄 알케닐; 및 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬로 치환된 3개 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R<sub>22</sub>는 수소, 1개 내지 약 8개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 벤질, (페닐)에틸 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 벤질, (페닐)에틸 또는 페닐 치환기는 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알콕시, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 잔기에 의해 벤젠 고리 상에서 임의로 치환되며, 단, 상기 벤젠 고리가 이러한 2개의 잔기에 의해 치환되는 경우에 상기 잔기는 함께 6개 이하의 탄소 원자를 함유하고;

각각의 R<sub>2</sub>는 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알콕시, 할로젠, 및 1개 내지 약 4개의

탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, n은 0 내지 2의 정수이되, 단, n이 2인 경우에 상기 R<sub>2</sub>기는 함께 6개 이하의 탄소 원자를 함유하고;

R<sub>23</sub>은 수소, 1개 내지 약 8개의 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 벤질, (페닐)에틸 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 벤질, (페닐)에틸 또는 페닐 치환기는 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 잔기에 의해 벤젠 고리 상에서 임의로 치환되되, 단, 벤젠 고리가 이러한 2개의 잔기에 의해 치환되는 경우에 상기 잔기는 함께 6개 이하의 탄소 원자를 함유하고;

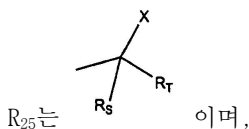
각각의 R<sub>3</sub>은 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시, 할로젠, 및 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, n은 0 내지 2의 정수이되, 단, n이 2인 경우에 상기 R<sub>3</sub>기는 함께 6개 이하의 탄소 원자를 함유하고;

R<sub>14</sub>는 -CHR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>이며, 여기서 R<sub>y</sub>는 수소 또는 탄소-탄소 결합이되, 단, R<sub>y</sub>가 수소인 경우에 R<sub>x</sub>는 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알콕시, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 히드록시알콕시, 2개 내지 약 10개의 탄소 원자의 1-알킬닐, 테트라히드로피라닐, 알콕시 잔기가 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하고 알킬 잔기가 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 것인 알콕시알킬, 2-, 3- 또는 4-피리딜이고, 추가로 R<sub>y</sub>가 탄소-탄소 결합인 경우에 R<sub>y</sub> 및 R<sub>x</sub>는 함께, 히드록시 및 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 히드록시알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 테트라히드로피라닐기를 형성하고;

R<sub>24</sub>는 수소, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬, 페닐, 및 치환기가 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알콕시, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 치환된 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R<sub>4</sub>는 수소, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알콕시, 할로젠, 및 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R<sub>15</sub>는 수소; 1개 내지 약 10개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 및 1개 내지 약 10개의 탄소 원자를 함유하는 치환된 직쇄 또는 분지쇄 알킬 (여기서, 치환기는 3개 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 시클로알킬, 및 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬로 치환된 3개 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨); 2개 내지 약 10개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알케닐, 및 2개 내지 약 10개의 탄소 원자를 함유하는 치환된 직쇄 또는 분지쇄 알케닐 (여기서, 치환기는 3개 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 시클로알킬, 및 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬로 치환된 3개 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨); 1개 내지 약 6개의 탄소 원자의 히드록시알킬; 알콕시 잔기가 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하고, 알킬 잔기가 1개 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 것인 알콕시알킬; 아실옥시 잔기가 2개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알카노일옥시 또는 벤조일옥시이고, 알킬 잔기가 1개 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 것인 아실옥시알킬; 벤질; (페닐)에틸; 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되며; 상기 벤질, (페닐)에틸 또는 페닐 치환기는 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알콕시 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 잔기에 의해 벤젠 고리 상에서 임의로 치환되되, 단, 상기 벤젠 고리가 상기 잔기 중 2개에 의해 치환되는 경우에 상기 잔기는 함께 6개 이하의 탄소 원자를 함유하고;



상기 식에서,

R<sub>S</sub> 및 R<sub>T</sub>는 수소, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬, 페닐, 및 치환기가 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알콕시 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 치환된 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

X는 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 알콕시, 알콕시 잔기가 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하고

알킬 잔기가 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 것인 알콕시알킬, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 히드록시알킬, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 할로알킬, 알킬기가 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 것인 알킬아미도, 아미노, 치환기가 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬 또는 히드록시알킬인 치환된 아미노, 아지도, 클로로, 히드록시, 1-모르폴리노, 1-피롤리디노, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬티오로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R<sub>5</sub>는 수소, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알콕시, 할로젠, 및 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

**청구항 31**

제22항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 이미다조퀴놀린 아민 화합물이 이미퀴모드 또는 레시퀴모드인 방법.

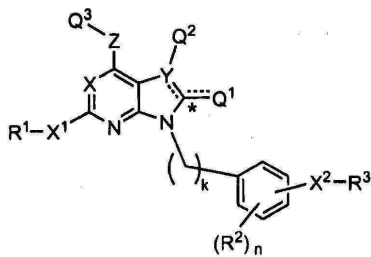
**청구항 32**

제31항에 있어서, 이미다조퀴놀린 아민 화합물이 이미퀴모드인 방법.

**청구항 33**

제22항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 거대분자 접합체가 하기 화학식 IC에 따른 화합물 또는 그의 수화물을 비롯한 제약상 허용되는 염인 방법.

<화학식 IC>



상기 식에서,

X는 N 또는 CR<sup>x</sup> (여기서, R<sup>x</sup>는 수소, 할로젠, 치환된 알킬, 비치환된 알킬, 치환된 헤테로알킬 또는 비치환된 헤테로알킬임)이고;

Y는 S 또는 N이고;

점선 (----)은 임의의 결합을 나타내고; 여기서, Y와 별표로 표시된 탄소 사이의 결합이 이중 결합인 경우, Q<sup>2</sup>는 존재하지 않고; Q<sup>1</sup>과 별표로 표시된 탄소 사이의 결합이 이중 결합인 경우, Q<sup>1</sup>은 O, S, NY<sup>1</sup> 또는 NNY<sup>2</sup>Y<sup>3</sup>이고; Q<sup>1</sup>과 별표로 표시된 탄소 사이의 결합이 단일 결합인 경우, Q<sup>1</sup>은 수소, 시아노, 니트로, O-Y<sup>2</sup>, S-Y<sup>2</sup>, NY<sup>1</sup>Y<sup>2</sup> 또는 NY<sup>2</sup>NY<sup>3</sup>Y<sup>4</sup>이고;

Y<sup>1</sup>은 수소, 치환된 알킬, 비치환된 알킬, 치환된 시클로알킬, 비치환된 시클로알킬, 치환된 헤테로알킬, 비치환된 헤테로알킬, 치환된 아릴, 비치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴, 비치환된 헤테로아릴, -C(=O)- 치환된 알킬, -C(=O)- 비치환된 알킬, -C(=O)O- 치환된 알킬, -C(=O)O- 비치환된 알킬, 시아노, 니트로, 히드록실 또는 O-Y<sup>2</sup>이고;

Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> 및 Y<sup>4</sup>는 각각 독립적으로 수소, 치환된 알킬, 비치환된 알킬, 치환된 헤테로알킬, 비치환된 헤테로알킬, 치환된 아릴, 비치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴, 비치환된 헤테로아릴이고;

Z는 O, S 또는 NY<sup>5</sup> (여기서, Y<sup>5</sup>는 수소, 치환된 알킬, 비치환된 알킬, 치환된 헤테로알킬, 비치환된 헤테로알킬, 치환된 아릴, 비치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴, 비치환된 헤테로아릴임)이고;

$Q^2$  및  $Q^3$ 은 각각 독립적으로 수소, 치환된 알킬, 비치환된 알킬, 치환된 헤테로알킬, 비치환된 헤테로알킬, 치환된 아릴, 비치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴, 비치환된 헤테로아릴이고;

$X^1$ 은 -O-, -S- 또는  $-NR^c-$ 이고;

$R^c$ 는 수소,  $C_{1-10}$ 알킬 또는 치환된  $C_{1-10}$ 알킬이거나, 또는  $R^c$  및  $R^1$ 이 질소 원자와 함께 헤테로시클릭 고리 또는 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

$R^1$ 은 수소,  $(C_1-C_{10})$ 알킬, 치환된  $(C_1-C_{10})$ 알킬,  $C_{6-10}$ 아릴, 또는 치환된  $C_{6-10}$ 아릴,  $C_{5-9}$ 헤테로시클릭, 또는 치환된  $C_{5-9}$ 헤테로시클릭 고리이고;

각각의  $R^2$ 는 독립적으로 수소, -OH,  $(C_1-C_6)$ 알킬, 치환된  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시, 치환된  $(C_1-C_6)$ 알콕시,  $-C(O)-(C_1-C_6)$ 알킬 (알카노일), 치환된  $-C(O)-(C_1-C_6)$ 알킬,  $-C(O)-(C_6-C_{10})$ 아릴 (아로일), 치환된  $-C(O)-(C_6-C_{10})$ 아릴,  $-C(O)OH$  (카르복실),  $-C(O)O(C_1-C_6)$ 알킬 (알콕시카르보닐), 치환된  $-C(O)O(C_1-C_6)$ 알킬,  $-NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$  (카르바모일),  $-O-C(O)NR^aR^b$ ,  $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $NR^aR^b$ ,  $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)NR^aR^b$ , 할로, 니트로 또는 시아노이고;

각각의  $R^a$  및  $R^b$ 는 독립적으로 수소,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬,  $(C_1-C_6)$ 헤테로알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시, 할로  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알카노일, 히드록시  $(C_1-C_6)$ 알킬, 아릴, 아릴  $(C_1-C_6)$ 알킬, Het, Het  $(C_1-C_6)$ 알킬 또는  $(C_1-C_6)$ 알콕시카르보닐이고;

여기서, 임의의 알킬, 시클로알킬, 헤테로알킬, 아미노, 알콕시, 알카노일, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릭 기 상의 치환기는 하나 이상의 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의) 히드록시,  $C_{1-6}$ 알킬, 히드록시  $C_{1-6}$ 알킬렌,  $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{3-6}$ 시클로알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시  $C_{1-6}$ 알킬렌, 아미노, 시아노, 할로겐, 헤테로사이클 (예컨대, 피페리딘 또는 모르폴리딘) 또는 아릴이고;

$X^2$ 는 결합 또는 연결기이고;

k는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

$R^3$ 은 세포, 바이러스, 비타민, 보조인자, 펩티드, 단백질, 핵산 분자, 지질, 비드 또는 입자, 예컨대 폴리스티렌 비드 또는 나노입자, 또는 덴드리머를 포함하는 거대분자이다.

**청구항 34**

제33항에 있어서,  $R^3$ 이 지질을 포함하는 거대분자인 방법.

**청구항 35**

제22항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, TLR7 효능제가 염산, 브롬화수소산, 황산, 술폰산, 인산, 질산, 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 파모산, 말레산, 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 술파닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 에탄 디술폰산, 옥살산 및 이세티온산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 산의 염으로서 제제화되는 것인 방법.

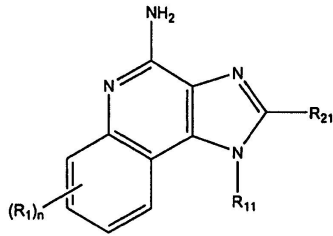
**청구항 36**

포유동물의 표재성 방광암의 억제 또는 치료에 효과적인 양의 의약 제조에서, 이미다조퀴놀린 아민 화합물 또는 거대분자 접합체 화합물인 TLR7 효능제의 용도.

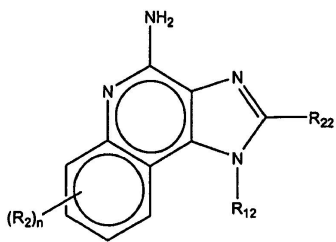
청구항 37

제36항에 있어서, 이미다조퀴놀린 아민 화합물이 하기 화학식 II 내지 VI에 따른 화합물 또는 이들 중 어느 하나의 제약상 허용되는 염인 용도.

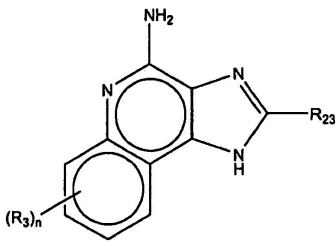
<화학식 II>



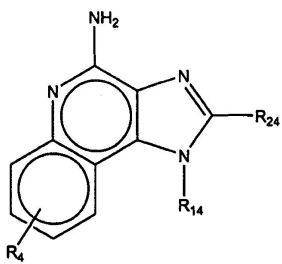
<화학식 III>



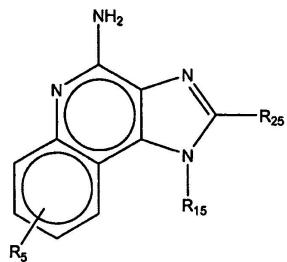
<화학식 IV>



<화학식 V>



<화학식 VI>



상기 식에서,

$R_{11}$ 은 1개 내지 약 10개의 탄소 원자의 알킬, 1개 내지 약 6개의 탄소 원자의 히드록시알킬, 아실옥시 잔기가 2개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알카노일옥시 또는 벤조일옥시이고 알킬 잔기가 1개 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 것인 아실옥시알킬, 벤질, (페닐)에틸 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 벤질, (페닐)에틸 또는 페닐 치환기는 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알콕시 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 잔기에 의해 벤젠 고리 상에서 임의로 치환되되, 단, 상기 벤젠 고리가 상기 잔기 중 2개에 의해 치환되는 경우에 상기 잔기는 함께 6개 이하의 탄소 원자를 함유하고;

$R_{21}$ 은 수소, 1개 내지 약 8개의 탄소 원자의 알킬, 벤질, (페닐)에틸 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 벤질, (페닐)에틸 또는 페닐 치환기는 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알콕시 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 잔기에 의해 벤젠 고리 상에서 임의로 치환되되, 단, 상기 벤젠 고리가 상기 잔기 중 2개에 의해 치환되는 경우에 상기 잔기는 함께 6개 이하의 탄소 원자를 함유하고;

각각의  $R_1$ 은 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알콕시, 할로젠, 및 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,  $n$ 은 0 내지 2의 정수이되, 단,  $n$ 이 2인 경우에 상기  $R_1$ 기는 함께 6개 이하의 탄소 원자를 함유하고;

$R_{12}$ 은, 2개 내지 약 10개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알케닐, 및 치환기가 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬 및 3개 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 2개 내지 약 10개의 탄소 원자를 함유하는 치환된 직쇄 또는 분지쇄 알케닐; 및 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬로 치환된 3개 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$R_{22}$ 은 수소, 1개 내지 약 8개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 벤질, (페닐)에틸 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 벤질, (페닐)에틸 또는 페닐 치환기는 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알콕시, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 잔기에 의해 벤젠 고리 상에서 임의로 치환되되, 단, 상기 벤젠 고리가 이러한 2개의 잔기에 의해 치환되는 경우에 상기 잔기는 함께 6개 이하의 탄소 원자를 함유하고;

각각의  $R_2$ 는 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알콕시, 할로젠, 및 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,  $n$ 은 0 내지 2의 정수이되, 단,  $n$ 이 2인 경우에 상기  $R_2$ 기는 함께 6개 이하의 탄소 원자를 함유하고;

$R_{23}$ 은 수소, 1개 내지 약 8개의 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 벤질, (페닐)에틸 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 벤질, (페닐)에틸 또는 페닐 치환기는 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 잔기에 의해 벤젠 고리 상에서 임의로 치환되되, 단, 벤젠 고리가 이러한 2개의 잔기에 의해 치환되는 경우에 상기 잔기는 함께 6개 이하의 탄소 원자를 함유하고;

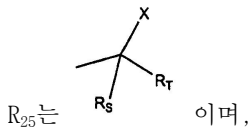
각각의  $R_3$ 은 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시, 할로젠, 및 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고,  $n$ 은 0 내지 2의 정수이되, 단,  $n$ 이 2인 경우에 상기  $R_3$ 기는 함께 6개 이하의 탄소 원자를 함유하고;

$R_{14}$ 는  $-CHR_xR_y$ 이며, 여기서  $R_y$ 는 수소 또는 탄소-탄소 결합이되, 단,  $R_y$ 가 수소인 경우에  $R_x$ 는 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알콕시, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 히드록시알콕시, 2개 내지 약 10개의 탄소 원자의 1-알킬닐, 테트라히드로피라닐, 알콕시 잔기가 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하고 알킬 잔기가 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 것인 알콕시알킬, 2-, 3- 또는 4-피리딜이고, 추가로  $R_y$ 가 탄소-탄소 결합인 경우에  $R_y$  및  $R_x$ 는 함께, 히드록시 및 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 히드록시알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 테트라히드로피라닐기를 형성하고;

R<sub>24</sub>는 수소, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬, 페닐, 및 치환기가 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알콕시, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 치환된 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R<sub>4</sub>는 수소, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알콕시, 할로젠, 및 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R<sub>15</sub>는 수소; 1개 내지 약 10개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 및 1개 내지 약 10개의 탄소 원자를 함유하는 치환된 직쇄 또는 분지쇄 알킬 (여기서, 치환기는 3개 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 시클로알킬, 및 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬로 치환된 3개 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨); 2개 내지 약 10개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알케닐, 및 2개 내지 약 10개의 탄소 원자를 함유하는 치환된 직쇄 또는 분지쇄 알케닐 (여기서, 치환기는 3개 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 시클로알킬, 및 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬로 치환된 3개 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨); 1개 내지 약 6개의 탄소 원자의 히드록시알킬; 알콕시 잔기가 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하고, 알킬 잔기가 1개 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 것인 알콕시알킬; 아실옥시 잔기가 2개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알카노일옥시 또는 벤조일옥시이고, 알킬 잔기가 1개 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 것인 아실옥시알킬; 벤질; (페닐)에틸; 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되며; 상기 벤질, (페닐)에틸 또는 페닐 치환기는 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알콕시 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 잔기에 의해 벤젠 고리 상에서 임의로 치환되되, 단, 상기 벤젠 고리가 상기 잔기 중 2개에 의해 치환되는 경우에 상기 잔기는 함께 6개 이하의 탄소 원자를 함유하고;



상기 식에서,

R<sub>S</sub> 및 R<sub>r</sub>는 수소, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬, 페닐, 및 치환기가 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알콕시 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 치환된 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

X는 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 알콕시, 알콕시 잔기가 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하고 알킬 잔기가 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 것인 알콕시알킬, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 히드록시알킬, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 할로알킬, 알킬기가 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 것인 알킬아미도, 아미노, 치환기가 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬 또는 히드록시알킬인 치환된 아미노, 아지도, 클로로, 히드록시, 1-모르폴리노, 1-피롤리디노, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬티오로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R<sub>5</sub>는 수소, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알콕시, 할로젠, 및 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

**청구항 38**

제36항 또는 제37항에 있어서, 이미다조퀴놀린 아민 화합물이 이미퀴모드 또는 레시퀴모드인 용도.

**청구항 39**

제38항에 있어서, 이미다조퀴놀린 아민 화합물이 이미퀴모드인 용도.

**청구항 40**

제36항에 있어서, 거대분자 접합체가 하기 화학식 IC에 따른 화합물 또는 그의 수화물을 비롯한 제약상 허용되는 염인 용도.



각각의  $R^a$  및  $R^b$ 는 독립적으로 수소,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬,  $(C_1-C_6)$ 헤테로알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시, 할로  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알카노일, 히드록시  $(C_1-C_6)$ 알킬, 아릴, 아릴  $(C_1-C_6)$ 알킬, Het, Het  $(C_1-C_6)$ 알킬 또는  $(C_1-C_6)$ 알콕시카르보닐이고;

여기서, 임의의 알킬, 시클로알킬, 헤테로알킬, 아미노, 알콕시, 알카노일, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릭 기 상의 치환기는 하나 이상의 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의) 히드록시,  $C_{1-6}$ 알킬, 히드록시  $C_{1-6}$ 알킬렌,  $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{3-6}$ 시클로알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시  $C_{1-6}$ 알킬렌, 아미노, 시아노, 할로겐, 헤테로사이클 (예컨대, 피페리딘 또는 모르폴리딘) 또는 아릴이고;

$X^2$ 는 결합 또는 연결기이고;

k는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

$R^3$ 은 세포, 바이러스, 비타민, 보조인자, 펩티드, 단백질, 핵산 분자, 지질, 비드 또는 입자, 예컨대 폴리스티렌 비드 또는 나노입자, 또는 덴드리머를 포함하는 거대분자이다.

**청구항 41**

제40항에 있어서,  $R^3$ 이 지질을 포함하는 거대분자인 용도.

**청구항 42**

제36항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, TLR7 효능제가 염산, 브롬화수소산, 황산, 술폰산, 인산, 질산, 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 파모산, 말레산, 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 술파닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 에탄 디술폰산, 옥살산 및 이세티온산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 산의 염으로서 제제화되는 것인 용도.

**명세서**

**기술분야**

[0001] **관련 출원에 대한 상호-참조**

[0002] 본 출원은 2008년 2월 7일자로 출원된 미국 출원 제61/026,999호의 출원일의 잇점을 청구하며, 상기의 개시내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0003] **정부 권리의 기술**

[0004] 본 발명은 적어도 부분적으로는 미국 정부로부터의 보조로 만들어졌다 (알레르기 및 감염성 질환 국립 연구소로부터의 보조 AI050564). 정부는 본 발명에 특정 권리를 갖는다.

**배경 기술**

[0005] 지난 십년간 미생물 병원체의 고유한 인식의 분자적 기반에 대해 알게 된 것이 많았다. 다수의 체세포가 적응성 면역계와 독립적으로 잠재적 병원체를 검출하는 일정 범위의 패턴 인식 수용체를 발현한다는 것이 일반적으로 받아들여진다 (Janeway et al., 2002). 상기 수용체는 병원체 관련 분자 패턴 (PAMP)이라 불리는 미생물 성분과 상호작용한다고 여겨진다. PAMP의 예로는 펩티도글리칸, 그람-양성 세포벽으로부터의 리포테이코산, 당만노스 (이는 미생물 탄수화물에서는 흔하지만 인간에서는 희귀함), 박테리아 DNA, 바이러스로부터의 이중가닥 RNA, 및 진균 세포벽으로부터의 글루칸이 포함된다. PAMP는 일반적으로 (a) 미생물의 포유동물 숙주가 아닌 미생물에 의한 PAMP의 발현, (b) 넓은 범위의 병원체에 걸친 구조의 보존, 및 (c) 고유한 면역성을 자극하는 역할을 포함하는 특정 기준을 만족시킨다.

[0006] 톨-유사 수용체 (TLR)는 PAMP의 검출 및 미생물 감염의 초기 반응에서 특정 역할을 한다고 밝혀졌다 (Underhill et al., 2002). 10개의 포유동물 TLR 및 다수의 그의 효능제가 인식되었다. 예를 들어, TLR7 및 TLR9는 각각

이미퀴모드 및 면역자극 CpG 올리고뉴클레오타이드 (ISS-ODN)를 인식하고 그에 반응한다. 합성 면역조절제 R-848 (레시퀴모드)은 TLR7 및 TLR8 둘 다를 활성화시킨다.

[0007] 내인성 리간드 뿐만 아니라 합성 소분자도 특정 TLR 경로를 활성화시킬 수 있다는 발견은 면역 반응과 관련된 질환에 대한 신규 치료제의 개발에 관심을 불러일으켰다. TLR 리간드는 HLA 및 공동자극 분자 발현의 상향조절 및 전-염증성 사이토카인, 예컨대 TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-12 및 IFN- $\alpha$ 의 분비를 비롯하여, 그의 성숙 프로그램을 촉발시킴으로써 항원-제시 세포, 특히 수상 세포의 활성화를 제어한다 (Stanley, 2002).

[0008] TLR 자극이 공통적인 신호전달 캐스케이드 (어댑터 단백질 MyD88, 전사 인자 NF- $\kappa$ B, 및 전-염증성 및 이펙터 사이토카인을 포함함)를 개시하지만, 특정 세포 유형은 특정 TLR을 생성하는 경향이 있다. 예를 들어, TLR7 및 TLR9는 수상 세포 (DC) 및 B 림프구의 엔도솜의 내측 면에서 우세하게 발견된다 (인간에서; 마우스 대식세포는 TLR7 및 TLR9를 발현함). 반면에, TLR8은 인간 혈액 단핵세포에서 발견된다 (Hornung et al., 2002).

[0009] TLR 효능제가 큰 치료학적 잠재력을 갖지만, 그의 사용은 전-염증성 사이토카인의 방출 및 전신성 분산과 관련된 부작용에 의해 제한되어 왔다. 그러므로, TLR7 리간드의 주된 생체내 적용법은 국소 적용되는 항바이러스제 또는 항종양제로서, 또는 소량으로 근육내 주사되는 면역 보조제로서였다 (Ambach et al., 2004; Hemmi et al., 2002).

**발명의 내용**

[0010] **발명의 요약**

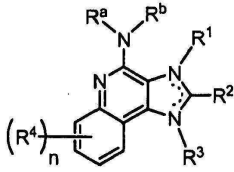
[0011] 본 발명은 표재성 방광암 및 염증성 방광 질환, 예를 들어, 간질성 방광염 또는 과활성 방광의 치료 방법을 제공한다. 상기 방법은 혈액 대비 방광 점막에서 합성 TLR7 효능제의 농도를 최적화하기 위해 제제화된, 또는 혈액 대비 방광 점막에서 합성 TLR7 효능제의 농도를 최적화하기 위해 변형된, 또는 혈액 대비 방광 점막에서 합성 TLR7 효능제의 농도를 최적화하기 위해 다른 치료제와 공동투여되는, 합성 TLR7 활성화제 (효능제)의 투여를 포함한다. 예를 들어, 상기 합성 TLR7 효능제는 혈액에서보다 적어도 2배, 5배 또는 그 이상, 예를 들어, 적어도 10배 더 높은 방광 점막 농도를 달성하도록 제제화되거나, 변형되거나 또는 다른 치료제와 함께 투여된다. 예를 들어, 혈액 중 TLR7 효능제의 농도가 일반적으로 약 10 nM 내지 약 1000 nM의 범위라면, 방광 중의 농도는 약 100 nM 내지 약 10,000 nM이다. 일 실시양태에서, TLR7 효능제는 방광 투과 장벽을 파괴하는 국소 적용 초음파, 전자기 방사선 또는 전기천공 또는 다른 전기적 기반의 약물 전달 기술, 국소 화학적 마모, 또는 국소 물리적 마모와 함께 투여된다. 일 실시양태에서, TLR7 효능제는 방광 점막을 가로질러 TLR7 효능제의 투과성을 향상시키는 국소 적용 계면활성제와 함께 투여된다. 일 실시양태에서, TLR 효능제, 그의 제제 또는 그의 접합체는 예컨대 입도의 결과로 향상된 엔도솜 흡수를 가지고/거나, 수용체 다중화(multimerization)를 유도하고/거나 지속 방출을 제공한다. 특히, TLR7의 국소 활성화는 악성 세포의 성장 및 생존에 요구되는 암 세포-매트릭스 상호작용을 파괴할 수 있고, 아포토시스를 유도할 수 있다.

[0012] 일 실시양태에서, 상기 제제 또는 접합체는 예를 들어, 사이토카인 유도 분석에 의해 시험관내 또는 생체내 측정되는 바와 같이 상응하는 TLR7 효능제 (제제화되거나 접합되지 않은 것)와 대비하여 향상된 효력을 가지고/거나, 예를 들어, 생체내 동물 모델 및 방광내 또는 다른 국소 전달을 이용하여 측정되는 바와 같이 낮은 전신 분포를 가지고/거나, 생체내 동물 모델 및 방광내 또는 다른 국소 전달을 이용하여 측정되는 바와 같이 개선된 활성/안전성 비율을 갖는다.

[0013] 일 실시양태에서, TLR7 효능제는 예를 들어 에멀전 내 분산, 나노입자 또는 리포솜 내 캡슐화, 나노입자 또는 나노결정 내 응집, 또는 단백질 또는 지질에 대한 화학적 구속(tethering)에 의하여 전신성 흡수를 최소화하도록 제제화되거나 화학적으로 변형될 수 있다 (예를 들어, 미국 출원 제60/710,337호; 동 제60/809,870호; 동 제60/809,879호; 및 동 제10/824,833호 참조, 이는 본원에 참고로 포함됨).

[0014] 일 실시양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 TLR7 효능제는 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0015] <화학식 I>



[0016]

[0017] 상기 식에서,

[0018] R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 각각 독립적으로 수소; 3, 4 또는 5개의 탄소 원자의 시클릭 알킬; 1 내지 약 10개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 및 1 내지 약 10개의 탄소 원자를 함유하는 치환된 직쇄 또는 분지쇄 알킬 (여기서, 치환기는 3 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 시클로알킬, 및 1 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬로 치환된 3 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨); 1 내지 약 10개의 탄소 원자 및 1개 이상의 불소 또는 염소 원자를 함유하는 플루오로- 또는 클로로알킬; 2 내지 약 10개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알케닐, 및 2 내지 약 10개의 탄소 원자를 함유하는 치환된 직쇄 또는 분지쇄 알케닐 (여기서, 치환기는 3 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 시클로알킬, 및 1 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬로 치환된 3 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 시클로알킬로부터 선택됨); 1 내지 약 6개의 탄소 원자의 히드록시알킬; 알콕시알킬 (여기서, 알콕시 잔기는 1 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하고, 알킬 잔기는 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유함); 아실옥시알킬 (여기서, 아실옥시 잔기는 2 내지 약 4개의 탄소 원자의 알카노일옥시 또는 벤조일옥시이고, 알킬 잔기는 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유함) (단, 임의의 상기 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 히드록시알킬, 알콕시알킬 또는 아실옥시알킬 기는 질소 원자에 직접 결합된 완전히 탄소 치환된 탄소 원자를 보유하지 않음); 벤질; (페닐)에틸; 및 페닐 (여기서, 상기 벤질, (페닐)에틸 또는 페닐 치환기는 1 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬, 1 내지 약 4개의 탄소 원자의 알콕시, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 잔기로 벤젠 고리 상에서 임의로 치환되되, 단, 상기 벤젠 고리가 상기 잔기 중 2개로 치환된 경우, 상기 잔기들은 함께 6개 이하의 탄소 원자를 함유함); CHR<sub>x</sub>R<sub>y</sub> (여기서, R<sub>x</sub>는 수소 또는 탄소-탄소 결합이되, 단, R<sub>x</sub>가 수소인 경우, R<sub>x</sub>는 1 내지 약 4개의 탄소 원자의 알콕시, 1 내지 약 4개의 탄소 원자의 히드록시알콕시, 2 내지 약 10개의 탄소 원자의 1-알킬닐, 테트라히드로피라닐, 알콕시알킬 (여기서, 알콕시 잔기는 1 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하고, 알킬 잔기는 1 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유함), 2-, 3- 또는 4-피리딜이고, 또한 R<sub>y</sub>가 탄소-탄소 결합인 경우, R<sub>y</sub>와 R<sub>x</sub>는 함께 히드록시 또는 1 내지 약 4개의 탄소 원자의 히드록시알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 테트라히드로피라닐기를 형성함);

[0019] 1 내지 약 8개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 히드록시알킬, 모르폴리노메틸, 벤질, (페닐)에틸 및 페닐 (여기서, 상기 벤질, (페닐)에틸 또는 페닐 치환기는 메틸, 메톡시 또는 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된 잔기로 벤젠 고리 상에서 임의로 치환됨);

[0020] -C(R<sub>s</sub>)(R<sub>t</sub>)(X) (여기서, R<sub>s</sub> 및 R<sub>t</sub>는 수소, 1 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬, 페닐, 및 치환된 페닐 (여기서, 상기 치환기는 1 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬, 1 내지 약 4개의 탄소 원자의 알콕시, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택됨)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0021] X는 1 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 알콕시, 알콕시알킬 (여기서, 알콕시 잔기는 1 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하고, 알킬 잔기는 1 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유함), 1 내지 약 4개의 탄소 원자의 할로알킬, 알킬아미도 (여기서, 알킬 기는 1 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유함), 아미노, 치환된 아미노 (여기서, 치환기는 1 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬 또는 히드록시알킬임), 아지도, 1 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬티오, 또는 모르폴리노알킬 (여기서, 알킬 잔기는 1 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유함)임)이고;

[0022] R<sup>4</sup>는 수소, C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>1-8</sub> 알콕시 또는 할로이고;

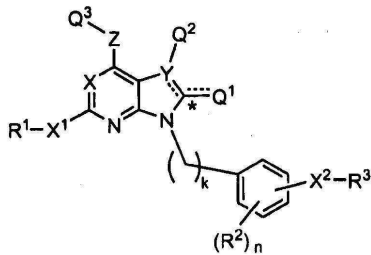
[0023] n은 1, 2, 3 또는 4이고;

[0024]  $R^a$  및  $R^b$ 는 각각 독립적으로 수소,  $(C_1-C_6)$ 알킬, 히드록시 $(C_1-C_6)$ 알킬, 아다만틸, 아다만틸 $(C_1-C_6)$ 알킬, 아미노 $(C_1-C_6)$ 알킬, 아미노술포닐,  $(C_1-C_6)$ 알카노일, 아릴 또는 벤질이거나; 또는  $R^a$  및  $R^b$ 가 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 피롤리디노, 피페리디노 또는 모르폴리노 기를 형성하고;

[0025] 화학식 I의 5원 고리에서의 점선은 5원 고리의 질소를 5원 고리의 2개의 질소 사이에 있는 탄소와 연결시키는 임의의 결합을 나타내고, 결합이 존재하는 경우,  $R^1$  또는  $R^3$  중 하나는 부재이다.

[0026] 일 실시양태에서, 본 발명의 방법에 사용하기 위한 합성 TLR 효능제 접합체는 PCT/US06/032371에 개시된 것이고, 이의 개시내용은 본원에 참고로 포함된다. 일 실시양태에서, 본 발명의 방법에 사용하기 위한 TLR 효능제 접합체는 하기 화학식 IC의 화합물 또는 그의 수화물을 비롯한 제약상 허용되는 염이다.

[0027] <화학식 IC>



[0028]

[0029] 상기 식에서,

[0030] X는 N 또는  $CR^x$  (여기서,  $R^x$ 는 수소, 할로겐, 치환된 알킬, 비치환된 알킬, 치환된 헤테로알킬 또는 비치환된 헤테로알킬임)이고;

[0031] Y는 S 또는 N이고;

[0032] 점선 (----)은 임의의 결합을 나타내고; 여기서,

[0033] Y와 별표로 표시된 탄소 사이의 결합이 이중 결합인 경우,  $Q^2$ 는 존재하지 않고;

[0034]  $Q^1$ 과 별표로 표시된 탄소 사이의 결합이 이중 결합인 경우,  $Q^1$ 은 O, S,  $NY^1$  또는  $NNY^2Y^3$ 이고;

[0035]  $Q^1$ 과 별표로 표시된 탄소 사이의 결합이 단일 결합인 경우,  $Q^1$ 은 수소, 시아노, 니트로,  $O-Y^2$ ,  $S-Y^2$ ,  $NY^1Y^2$  또는  $NY^2NY^3Y^4$ 이고; 여기서

[0036]  $Y^1$ 은 수소, 치환된 알킬, 비치환된 알킬, 치환된 시클로알킬, 비치환된 시클로알킬, 치환된 헤테로알킬, 비치환된 헤테로알킬, 치환된 아릴, 비치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴, 비치환된 헤테로아릴,  $-C(=O)-$  치환된 알킬,  $-C(=O)-$  비치환된 알킬,  $-C(=O)O-$  치환된 알킬,  $-C(=O)O-$  비치환된 알킬, 시아노, 니트로, 히드록실 또는  $O-Y^2$ 이고;

[0037]  $Y^2$ ,  $Y^3$  및  $Y^4$ 는 각각 독립적으로 수소, 치환된 알킬, 비치환된 알킬, 치환된 헤테로알킬, 비치환된 헤테로알킬, 치환된 아릴, 비치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴, 비치환된 헤테로아릴이고;

[0038] Z는 O, S 또는  $NY^5$  (여기서,  $Y^5$ 는 수소, 치환된 알킬, 비치환된 알킬, 치환된 헤테로알킬, 비치환된 헤테로알킬, 치환된 아릴, 비치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴, 비치환된 헤테로아릴임)이고;

[0039]  $Q^2$  및  $Q^3$ 은 각각 독립적으로 수소, 치환된 알킬, 비치환된 알킬, 치환된 헤테로알킬, 비치환된 헤테로알킬, 치환된 아릴, 비치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴, 비치환된 헤테로아릴이고;

[0040]  $X^1$ 은  $-O-$ ,  $-S-$  또는  $-NR^c-$ 이고;

- [0041]  $R^c$ 는 수소,  $C_{1-10}$ 알킬 또는 치환된  $C_{1-10}$ 알킬이거나, 또는  $R^c$  및  $R^1$ 이 질소 원자와 함께 헤테로시클릭 고리 또는 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;
- [0042]  $R^1$ 은 수소,  $(C_1-C_{10})$ 알킬, 치환된  $(C_1-C_{10})$ 알킬,  $C_{6-10}$ 아릴, 또는 치환된  $C_{6-10}$ 아릴,  $C_{5-9}$ 헤테로시클릭, 또는 치환된  $C_{5-9}$ 헤테로시클릭 고리이고;
- [0043] 각각의  $R^2$ 는 독립적으로 수소,  $-OH$ ,  $(C_1-C_6)$ 알킬, 치환된  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시, 치환된  $(C_1-C_6)$ 알콕시,  $-C(O)-(C_1-C_6)$ 알킬 (알카노일), 치환된  $-C(O)-(C_1-C_6)$ 알킬,  $-C(O)-(C_6-C_{10})$ 아릴 (아로일), 치환된  $-C(O)-(C_6-C_{10})$ 아릴,  $-C(O)OH$  (카르복실),  $-C(O)O(C_1-C_6)$ 알킬 (알콕시카르보닐), 치환된  $-C(O)O(C_1-C_6)$ 알킬,  $-NR^aR^b$ ,  $-C(O)NR^aR^b$  (카르바모일),  $-O-C(O)NR^aR^b$ ,  $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $NR^aR^b$ ,  $-(C_1-C_6)$ 알킬렌- $C(O)NR^aR^b$ , 할로, 니트로 또는 시아노이고;
- [0044] 각각의  $R^a$  및  $R^b$ 는 독립적으로 수소,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬,  $(C_1-C_6)$ 헤테로알킬,  $(C_1-C_6)$ 알콕시, 할로  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_3-C_8)$ 시클로알킬  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_1-C_6)$ 알카노일, 히드록시  $(C_1-C_6)$ 알킬, 아릴, 아릴  $(C_1-C_6)$ 알킬, Het, Het  $(C_1-C_6)$ 알킬 또는  $(C_1-C_6)$ 알콕시카르보닐이고;
- [0045] 여기서, 임의의 알킬, 시클로알킬, 헤테로알킬, 아미노, 알콕시, 알카노일, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릭 기 상의 치환기는 하나 이상의 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의) 히드록시,  $C_{1-6}$ 알킬, 히드록시  $C_{1-6}$ 알킬렌,  $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{3-6}$ 시클로알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시  $C_{1-6}$ 알킬렌, 아미노, 시아노, 할로젠, 헤테로사이클 (예컨대, 피페리딘 또는 모르폴리딘) 또는 아릴이고;
- [0046]  $X^2$ 는 결합 또는 연결기이고;
- [0047]  $k$ 는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;
- [0048]  $n$ 은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;
- [0049]  $R^3$ 은 세포, 바이러스, 비타민, 보조인자, 펩티드, 단백질, 핵산 분자, 지질, 비드 또는 입자, 예컨대 폴리스티렌 비드 또는 나노입자, 또는 덴드리머(dendrimer)를 포함하는 거대분자이다.
- [0050] 일 실시양태에서, 본 발명의 방법에 사용하기 위한 합성 TLR7 효능제로는 이미퀴모드의 제제 또는 변형제, 예를 들어, TMX 101, 레시퀴모드, 브로피리민, 프로피리민, 또는 다른 TLR7 효능제 (예컨대 미국 특허 제6,329,381호 및 문헌 [Lee et al., Proc. Natl. Acad. Sci USA, 103:1828 (2006)]에 기재된 것, 예를 들어, (9-벤질-8-히드록시-2-(2-메톡시에톡시)아테닌), 상기 개시내용은 본원에 참고로 포함됨) 또는 이미퀴모드 또는 레시퀴모드 투여를 포함하는 공동-치료제가 포함된다.
- [0051] 또한, 본 발명은 하나 이상의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 희석제 또는 담체와 조합하여 제약 조성물도 제공한다. 추가로, 본 발명은 본원에 개시된 화합물을 다른 공지된 항암 화합물과 조합하여 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0052] 일 실시양태에서, 본 발명은 변형 또는 제제화되거나 다른 치료제와 함께 투여되는 유효량의 TLR7 효능제를 투여함으로써 포유동물, 예를 들어, 인간 환자에서 방광, 자궁경부, 폐 또는 항문 장애를 억제 또는 예방하는 방법을 제공한다. 치료될 환자로는 비-침습성 방광암, 간질성 방광염, 자궁경부 형성이상, 전이성 폐암, 재발성/불응성 표재성 방광암, 및 항문 상피내 신생물, 또는 예컨대 카테터 또는 다른 약물 전달 디바이스의 직접적 적용 또는 사용에 의한 치료제의 국소 투여가 가능한 임의의 신생물전 또는 신생물 상태를 가진 환자가 포함되나 이들로 한정되지는 않는다. 예를 들어, 간질성 방광염은 빈뇨 및 배뇨장애를 특징으로 하는 여성에서의 흔한 임상적 증후군이다. 몇몇 환자에서, 방광은 비만 세포로 침윤되고, 노는 알레르기성 성분을 암시하는 물질 P를 증가시킨다. 환자의 계층화는 간질성 방광염에 대한 특이적 TLR7 효능제의 표적화된 치료를 가능하게 할 수 있다.
- [0053] 본 발명은 또한 이 요법이 필요한 포유동물에서 종양 세포 사멸을 향상시키는 방법을 제공한다. 상기 방법은

유효량의 본 발명의 화합물을 포유동물에 국소 투여하는 것을 포함한다.

[0054] 본 발명은 또한 포유동물, 예를 들어, 인간 환자에서의 방광, 자궁경부, 폐 또는 항문 암의 치료 방법을 제공한다. 상기 방법은 암 세포를 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이들의 혼합물과 국소 접촉시키는 것을 포함한다.

[0055] 또한, 본 발명은 포유동물, 예를 들어, 인간 환자의 세포에서 아폽토시스를 유도하거나 세포 사멸을 유도하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 표적 세포를, 표적 세포에서의 아폽토시스 또는 세포 사멸을 향상시키기 위한 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이들의 혼합물과 생체내 국소 접촉시키는 것을 포함한다.

[0056] 따라서, 본 발명은 임의로는 다른 화합물과 함께, 의료 요법에 사용하기 위한 화합물, 예컨대 아폽토시스 유도제 또는 특정 유형의 암의 억제제 또는 치료제를 제공한다. 따라서, 본 발명의 화합물은 암을 억제하거나 치료하는 데에 유용하다. 또한, 아폽토시스를 향상시키거나 특정 유형의 암을 억제 또는 치료하는 의학의 제조를 위한 상기 화합물의 용도도 제공한다.

**도면의 간단한 설명**

[0057] 도 1. 예시적인 TLR7 효능제.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

**[0058] 본 발명의 상세한 설명**

[0059] 정의

[0060] 달리 정의하지 않는다면 하기 정의를 사용한다: 할로는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다. 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐 등은 선형 및 분지형 기를 둘 다 나타낸다. "프로필"과 같이 개별 라디칼에 대한 언급은 오직 직쇄 라디칼만을 포함하며, "이소프로필"과 같이 분지쇄 이성질체는 명확하게 언급된다. 아릴은 페닐 라디칼 또는 적어도 하나의 고리가 방향족인 약 9 내지 10개의 고리 원자를 갖는 오르토-융합된 바이시클릭 카르보시클릭 라디칼을 나타낸다. 헤테로아릴은 탄소 및 1 내지 4개의 헤테로원자 (각각 비-과산화물 산소, 황 및 N(X) (여기서, X는 부재이거나, H, O, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬, 페닐 또는 벤질임)로 이루어진 군으로부터 선택됨)로 이루어진 5 또는 6개의 고리 원자를 함유하는 모노시클릭 방향족 고리의 고리 탄소를 통해 부착된 라디칼 뿐만 아니라, 그로부터 유도된 약 8 내지 10개의 고리 원자의 오르토-융합된 바이시클릭 헤테로사이클의 라디칼, 특히 벤즈-유도체 또는 거기에 프로필렌, 트리메틸렌 또는 테트라메틸렌 디라디칼을 융합함으로써 유도된 것을 포함한다.

[0061] 본원에 사용된 용어 "아미노 산"은 D 또는 L 형의 천연 아미노산 (예를 들어 Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Hyl, Hyp, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr 및 Val) 뿐만 아니라 비천연 아미노산 (예를 들어 포스포세린, 포스포트레오닌, 포스포티로신, 히드록시프롤린, 감마-카르복시글루타메이트; 히푸르산, 옥타하이드로인돌 2-카르복실산, 스타틴, 1,2,3,4,-테트라하이드로이소퀴놀린-3-카르복실산, 페니실아민, 오르니틴, 시트룰린, -메틸-알라닌, 파라-벤조일페닐알라닌, 페닐글리신, 프로파르길글리신, 사르코신 및 tert-부틸글리신)의 잔기를 포함한다. 상기 용어는 또한 통상의 아미노 보호기 (예를 들어, 아세틸 또는 벤질옥시카르보닐)를 보유하는 천연 및 비천연 아미노산 뿐만 아니라 카르복시 말단에서 (예를 들어, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 페닐 또는 벤질 에스테르 또는 아미드로서; 또는 -메틸벤질 아미드로서) 보호된 천연 및 비천연 아미노산을 포함한다. 다른 적합한 아미노 및 카르복시 보호기는 당업계에 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 [T.W. Greene, Protecting Groups In Organic Synthesis; Wiley: New York, 1981], 및 거기에 인용된 문헌 참조). 아미노 산은 카르복시 말단, 아미노 말단을 통하여, 또는 임의의 다른 편리한 부착점을 통하여, 예컨대 시스템의 황을 통하여 화학식 I의 화합물의 나머지 부분에 연결될 수 있다.

[0062] 용어 "톨-유사 수용체" (TLR)는 병원체 관련 분자 패턴 (PAMP)에 결합하여 포유동물에서의 면역 반응을 촉진하는 일군의 수용체의 구성원을 의미한다. 10종의 포유동물의 TLR, 예를 들어, TLR1-10이 공지되어 있다.

[0063] 용어 "톨-유사 수용체 효능제" (TLR 효능제)는 TLR에 결합하여 수용체를 길항하는 분자를 의미한다. 합성 TLR 효능제는 TLR에 결합하여 수용체를 활성화하도록 고안된 화학적 화합물이다. 본원에서 제시되는 예시적인 신규한 TLR 효능제로는 "TLR-7 효능제", "TLR-3 효능제" 및 "TLR-9 효능제"가 포함된다.

[0064] 본원에 사용된 "제약상 허용되는 염"은, 모 화합물을 그의 산 또는 염기 염을 제조하여 변형시킨, 개시된 화합물의 유도체를 의미한다. 제약상 허용되는 염의 예로는 염기성 잔기, 예컨대 아민의 무기 또는 유기산 염; 산

성 잔기, 예컨대 카르복실산의 알칼리 또는 유기 염 등이 포함되나, 이들로 한정되지는 않는다. 제약상 허용되는 염으로는 통상의 비독성 염, 또는 예를 들어 비독성 무기 또는 유기 산으로부터 형성되는 모 화합물의 4급 암모늄 염이 포함된다. 예를 들어, 상기 통상의 비독성 염에는 무기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 술폰산, 인산, 질산 등으로부터 유도되는 염; 및 유기산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 과모산, 말레산, 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 술파닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 툴루엔술폰산, 메탄술폰산, 에탄 디술폰산, 옥살산, 이세티온산 등으로부터 제조되는 염이 포함된다.

- [0065] 본 발명에 유용한 화합물의 제약상 허용되는 염은 염기성 또는 산성 잔기를 함유하는 모 화합물로부터 통상의 화학적 방법에 의해 합성할 수 있다. 일반적으로, 상기 염은 물 또는 유기 용매, 또는 이들 둘의 혼합물 중에서 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 화학량적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조할 수 있고; 일반적으로, 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴과 같은 비수성 매질이 바람직하다. 적합한 염의 목록은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, p. 1418 (1985)]에서 발견되며, 이의 개시내용은 본원에 참고로 포함된다.
- [0066] 어구 "제약상 허용되는"은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기성 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 합리적인 이익/위험 비율을 가지고 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 상기 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 의미하도록 본원에서 사용된다.
- [0067] "치료 유효량"은 예를 들어, 숙주에서 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한, 또는 질환 또는 장애의 증상을 치료하기 위한 본 발명에서 유용한 화합물의 양 또는 청구된 화합물의 조합물의 양을 포함하도록 의도된다. 본원에 사용된 "치료" 또는 "치료하다"는 (i) 병적 상태가 발생하는 것을 막는 것 (예를 들어 예방); (ii) 병적 상태를 억제하거나 그의 발전을 중지시키는 것; (iii) 병적 상태를 완화하고/거나 병적 상태와 관련된 증상을 소멸시키는 것을 포함한다.
- [0068] 본원에 사용된 용어 "환자"는 본 발명의 방법에 의해 치료될 유기체를 의미한다. 상기 유기체로는 포유동물, 예컨대 인간이 포함되나, 이들로 한정되지는 않는다. 본 발명의 문맥상, 용어 "대상체"는 일반적으로 암에 대한 치료 (예를 들어, 본 발명의 화합물 및 임의로 하나 이상의 항암제의 투여)를 받을 또는 받은 개체를 의미한다.
- [0069] "안정된 화합물" 및 "안정된 구조"는 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로의 단리 및 효과적인 치료제로의 제제화에서 살아 남기에 충분히 강건한 화합물을 나타내는 것을 의미한다. 본 발명은 오직 안정된 화합물만을 고려한다.
- [0070] 본 발명의 방법에 사용하기 위한 방법 및 화합물
- [0071] 방광암은 미국 및 유럽에서의 모든 암 중에서 4번째로 높은 유병률 및 5번째로 높은 발생률을 갖는다. 미국에서 매년 60,000명이 넘는 사람들이 방광암으로 새로이 진단받는다. 진단받은 방광암 환자의 수는 효과적인 진단 방법 및 노년 인구의 증가에 조력을 받아, 지난 십년간 20%가 넘게 증가되었다. 방광 종양의 70%는 진단 시 비-근육 침습성 (표재성)이고, 70%는 초기 경요도 절제술 후 재발된다.
- [0072] 비-침습성 방광암에 대한 현재의 치료표준은 국소로 (방광내) 투여되는 생 약독화된 미코박테리아 바실레-칼메테-퀘린(Bacille-Calmette-Guerin; BCG)이다 (80%의 사례). BCG는 결핵 예방에 사용되는, 박테리아 미코박테리움 튜베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*)의 약독화된 형태로 구성된 무특성(uncharacterized) 생성물이다. BCG는 요로상피에의 부착 및 요로상피에서의 내재화에 의해 국소의 감염을 확립시키며, 이는 차례로 IL-1, IL-6 및 IL-8을 방출시킨다 (Hedges et al., 1994). BCG의 주입(instillation)은 호중구의 유입을 야기하고, 그 후 주로 CD4<sup>+</sup> 세포로 이루어진 단핵 세포의 유입을 야기한다. 케모카인 신호의 순 효과는 각각의 연속적인 BCG 주입과 함께 호중구 및 단핵 백혈구의 방광으로의 모집을 증가시킨다 (Shapiro et al., 1988).
- [0073] 방광내 화학요법에 비해 완전한 국소적 반응의 발생률이 높지만 (70-75%), 다수의 환자들은 재발 및/또는 부작용 때문에 궁극적으로 방광 절제술을 필요로 하며, 독성 부작용 (국소 및 전신성)이 증가된다. 예를 들어, 환자 중 적어도 30%는 국소 또는 전신성 독성 때문에 BCG 요법을 미루거나 중지할 필요가 있다. 다수의 임상 의들은 생명을 위협하는 전신성 감염/패혈증의 위험 때문에 BCG 사용을 내켜하지 않는다.
- [0074] BCG가 또한 간질성 방광염의 치료에 사용되어 왔지만 (통제 시험에서 0 = 0.06의 p 값을 수득함), BCG 투여의 감염성 합병증 및 전신성 부작용은 암과 관련되지 않은 장애, 예컨대 간질성 방광염에 대한 그의 가치보다 증대

할 수 있다.

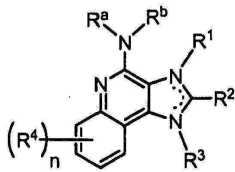
[0075] 본 발명은 조직 침투가 촉진되고 전신성 흡수가 억제 또는 예방되는 방식으로 제제화된, 국소 투여되는 TLR7 효능제를 제공한다. 이러한 치료는 생 박테리아의 전신성 부작용 없이 BCG와 동등하거나 그보다 더욱 효과적인 가능성이 있다. 예를 들어, 생체내 마우스 정위(orthotopic) 방광암 이식 모델은 TLR7 효능제의 접합체를 이용한 국소 TLR7 (소포내(intravesicular)) 활성화가 전신성 부작용을 유발시키지 않으며 항종양 효과를 나타낼 가능성이 있음을 증명하였다. 또한, TLR7 효능제의 생체내 효능은 세포 생존력을 감소시키고 아폽토시스를 유도하고 사이토카인 생성을 증가시키는 것에 의하여 방광암 세포주에서 증명되었으며, 이는 TLR7 효능제가 항종양 효과를 갖는다는 것을 나타낸다. TLR7의 활성화는 세포의 매트릭스에 결합된 성장 인자와 방광암 세포의 상호작용을 파괴할 수 있고, 이는 차례로 아폽토시스를 유발할 수 있다.

[0076] 일 실시양태에서, 본 발명은 방광 점막에서 최대의 (국소) 농도, 예를 들어, 혈액에서보다 적어도 10배 더 높은 농도를 달성하도록 제제화되거나 화학적으로 변형된 합성 TLR7 효능제의 소포내 (방광에서) 투여에 의한 확립된 표제성 방광암의 치료를 제공한다. 침투를 촉진시키기 위하여, TLR7 효능제는 국소 적용 초음파, 모든 유형의 전자기 방사선, 화학적 및 물리적 마모, 및 계면활성제의 사용을 비롯한 방광 투과 장벽을 파괴하는 물리적 또는 화학적 처치와 조합될 수 있다. 간질성 방광염 및 과활성 방광을 비롯한 염증성 방광 질환도 유사하게 치료할 수 있다.

[0077] 본 발명의 TLR7 효능제는 BCG보다 더욱 강력하고 덜 독성이어서, 보다 현저한 치료학적 효과를 달성할 가능성이 있다. 일 실시양태에서, TLR7 효능제는 방광의 생검과 조직학적 검사 및/또는 뇨 내 상승된 뉴로키닌 수준 (물질 P)의 측정에 의해 지시되는 바와 같이, 그의 질환에 대한 비만 세포 성분을 갖는 환자에게 비만 세포 기능을 감소시키기에 유효한 양으로 투여된다.

[0078] 일 실시양태에서, TLR7 효능제는 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0079] <화학식 I>



[0080]

[0081] 상기 식에서,

[0082] R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 각각 독립적으로 수소; 3, 4 또는 5개의 탄소 원자의 시클릭 알킬; 1 내지 약 10개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬; 및 1 내지 약 10개의 탄소 원자를 함유하는 치환된 직쇄 또는 분지쇄 알킬 (여기서, 치환기는 3 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 시클로알킬, 및 1 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬로 치환된 3 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨); 1 내지 약 10개의 탄소 원자 및 1개 이상의 불소 또는 염소 원자를 함유하는 플루오로- 또는 클로로알킬; 2 내지 약 10개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알케닐, 및 2 내지 약 10개의 탄소 원자를 함유하는 치환된 직쇄 또는 분지쇄 알케닐 (여기서, 치환기는 3 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 시클로알킬, 및 1 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬로 치환된 3 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 시클로알킬로부터 선택됨); 1 내지 약 6개의 탄소 원자의 히드록시알킬; 알콕시알킬 (여기서, 알콕시 잔기는 1 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하고, 알킬 잔기는 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유함); 아실옥시알킬 (여기서, 아실옥시 잔기는 2 내지 약 4개의 탄소 원자의 알카노일옥시 또는 벤조일옥시이고, 알킬 잔기는 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유함) (단, 임의의 상기 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 히드록시알킬, 알콕시알킬 또는 아실옥시알킬 기는 질소 원자에 직접 결합된 완전히 탄소 치환된 탄소 원자를 보유하지 않음); 벤질; (페닐)에틸; 및 페닐 (상기 벤질, (페닐)에틸 또는 페닐 치환기는 1 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬, 1 내지 약 4개의 탄소 원자의 알콕시, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 잔기로 벤젠 고리 상에서 임의로 치환되되, 단, 상기 벤젠 고리가 상기 잔기 중 2개로 치환된 경우, 상기 잔기들은 함께 6개 이하의 탄소 원자를 함유함); -CHR<sub>x</sub>R<sub>y</sub> (여기서, R<sub>y</sub>는 수소 또는 탄소-탄소 결합이되, 단, R<sub>y</sub>가 수소인 경우, R<sub>x</sub>는 1 내지 약 4개의 탄소 원자의 알콕시, 1 내지 약 4개의 탄소 원자의 히드록시알콕시, 2 내지 약 10개의 탄소 원자의 1-알킬닐, 테트라히드로피라닐, 알콕시알킬 (여기서, 알콕시 잔기는 1 내지 약 4개의 탄소 원

자를 함유하고, 알킬 잔기는 1 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유함), 2-, 3- 또는 4-피리딜이고, 또한 R<sub>y</sub>가 탄소-탄소 결합인 경우, R<sub>y</sub>와 R<sub>x</sub>는 함께 히드록시 또는 1 내지 약 4개의 탄소 원자의 히드록시알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 테트라히드로푸라닐 기를 형성함);

[0083] 1 내지 약 8개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 히드록시알킬, 모르폴리노메틸, 벤질, (페닐)에틸 및 페닐; 메틸, 메톡시 또는 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된 잔기로 벤젠 고리 상에서 임의로 치환된 벤질, (페닐)에틸 또는 페닐 치환기;

[0084] -C(R<sub>S</sub>)(R<sub>T</sub>)(X) (여기서, R<sub>S</sub> 및 R<sub>T</sub>는 수소, 1 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬, 페닐 및 치환된 페닐 (여기서, 상기 치환기는 1 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬, 1 내지 약 4개의 탄소 원자의 알콕시, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택됨)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0085] X는 1 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 알콕시, 알콕시알킬 (여기서, 알콕시 잔기는 1 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하고, 알킬 잔기는 1 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유함), 1 내지 약 4개의 탄소 원자의 할로알킬, 알킬아미도 (여기서, 알킬 기는 1 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유함), 아미노, 치환된 아미노 (여기서, 치환기는 1 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬 또는 히드록시알킬임), 아지도, 1 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬티오, 또는 모르폴리노알킬 (여기서, 알킬 잔기는 1 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유함)임)이고;

[0086] R<sup>4</sup>는 수소, C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>1-8</sub> 알콕시 또는 할로이고;

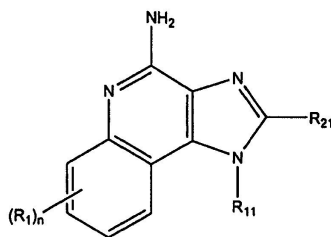
[0087] n은 1, 2, 3 또는 4이고;

[0088] R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 각각 독립적으로 수소, (C<sub>1-6</sub>)알킬, 히드록시(C<sub>1-6</sub>)알킬, 아다만틸, 아다만틸(C<sub>1-6</sub>)알킬, 아미노(C<sub>1-6</sub>)알킬, 아미노술포닐, (C<sub>1-6</sub>)알카노일, 아릴 또는 벤질이거나; 또는 R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>가 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 피롤리디노, 피페리디노, 또는 모르폴리노 기를 형성하고;

[0089] 화학식 I의 5원 고리에서의 점선은 5원 고리의 질소를 5원 고리의 2개의 질소 사이에 있는 탄소와 연결시키는 임의의 결합을 나타내고, 결합이 존재하는 경우, R<sup>1</sup> 또는 R<sup>3</sup> 중 하나는 부재이다.

[0090] 일 실시양태에서, TLR7 효능제는 하기 화학식 II 내지 VI 중 하나에 의해 정의된 이미다조퀴놀린 아민, 예컨대 1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민 또는 이들 중 어느 하나의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0091] <화학식 II>



[0092]

[0093] 상기 식에서,

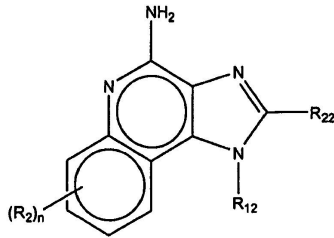
[0094] R<sub>11</sub>은 1개 내지 약 10개의 탄소 원자의 알킬, 1개 내지 약 6개의 탄소 원자의 히드록시알킬, 아실옥시 잔기가 2개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알카노일옥시 또는 벤조일옥시이고 알킬 잔기가 1개 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 것인 아실옥시알킬, 벤질, (페닐)에틸 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 벤질, (페닐)에틸 또는 페닐 치환기는 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 잔기에 의해 벤젠 고리 상에서 임의로 치환되며, 단, 상기 벤젠 고리가 상기 잔기 중 2개에 의해 치환되는 경우에 상기 잔기는 함께 6개 이하의 탄소 원자를 함유하고;

[0095] R<sub>21</sub>은 수소, 1개 내지 약 8개의 탄소 원자의 알킬, 벤질, (페닐)에틸 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 벤질, (페닐)에틸 또는 페닐 치환기는 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 잔기에 의해 벤젠 고리 상

에서 임의로 치환되되, 단, 상기 벤젠 고리가 상기 잔기 중 2개에 의해 치환되는 경우에 상기 잔기는 함께 6개 이하의 탄소 원자를 함유하고;

[0096] 각각의 R<sub>1</sub>은 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알콕시, 할로젠, 및 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, n은 0 내지 2의 정수이되, 단, n이 2인 경우에 상기 R<sub>1</sub>기는 함께 6개 이하의 탄소 원자를 함유하고;

[0097] <화학식 III>



[0098]

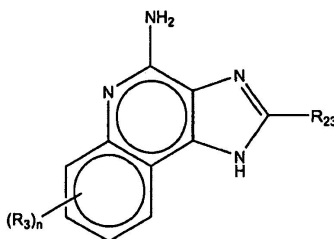
[0099] 상기 식에서,

[0100] R<sub>12</sub>는, 2개 내지 약 10개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알케닐, 및 치환기가 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬 및 3개 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 2개 내지 약 10개의 탄소 원자를 함유하는 치환된 직쇄 또는 분지쇄 알케닐; 및 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬로 치환된 3개 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0101] R<sub>22</sub>는 수소, 1개 내지 약 8개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 벤질, (페닐)에틸 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 벤질, (페닐)에틸 또는 페닐 치환기는 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알콕시, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 잔기에 의해 벤젠 고리 상에서 임의로 치환되되, 단, 상기 벤젠 고리가 이러한 2개의 잔기에 의해 치환되는 경우에 상기 잔기는 함께 6개 이하의 탄소 원자를 함유하고;

[0102] 각각의 R<sub>2</sub>는 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알콕시, 할로젠, 및 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, n은 0 내지 2의 정수이되, 단, n이 2인 경우에 상기 R<sub>2</sub>기는 함께 6개 이하의 탄소 원자를 함유하고;

[0103] <화학식 IV>



[0104]

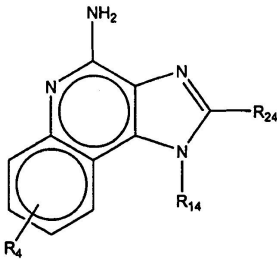
[0105] 상기 식에서,

[0106] R<sub>23</sub>은 수소, 1개 내지 약 8개의 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 벤질, (페닐)에틸 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 벤질, (페닐)에틸 또는 페닐 치환기는 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 잔기에 의해 벤젠 고리 상에서 임의로 치환되되, 단, 벤젠 고리가 이러한 2개의 잔기에 의해 치환되는 경우에 상기 잔기는 함께 6개 이하의 탄소 원자를 함유하고;

[0107] 각각의 R<sub>3</sub>은 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시, 할로젠, 및 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, n은 0 내지 2의 정수이되, 단, n이 2

인 경우에 상기 R<sub>3</sub>기는 함께 6개 이하의 탄소 원자를 함유하고;

[0108] <화학식 V>



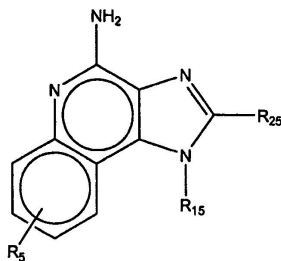
[0109] 상기 식에서,  
[0110]

[0111] R<sub>14</sub>는 -CHR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>이며, 여기서 R<sub>y</sub>는 수소 또는 탄소-탄소 결합이되, 단, R<sub>y</sub>가 수소인 경우에 R<sub>x</sub>는 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알콕시, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 히드록시알콕시, 2개 내지 약 10개의 탄소 원자의 1-알킬닐, 테트라히드로피라닐, 알콕시 잔기가 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하고 알킬 잔기가 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 것인 알콕시알킬, 2-, 3- 또는 4-피리딜이고, 추가로 R<sub>y</sub>가 탄소-탄소 결합인 경우에 R<sub>y</sub> 및 R<sub>x</sub>는 함께, 히드록시 및 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 히드록시알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 테트라히드로피라닐기를 형성하고;

[0112] R<sub>24</sub>는 수소, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬, 페닐, 및 치환기가 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알콕시, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 치환된 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

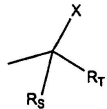
[0113] R<sub>4</sub>는 수소, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알콕시, 할로젠, 및 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0114] <화학식 VI>



[0115] 상기 식에서,  
[0116]

[0117] R<sub>15</sub>는 수소; 1개 내지 약 10개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 및 1개 내지 약 10개의 탄소 원자를 함유하는 치환된 직쇄 또는 분지쇄 알킬 (여기서, 치환기는 3개 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 시클로알킬, 및 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬로 치환된 3개 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨); 2개 내지 약 10개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알케닐, 및 2개 내지 약 10개의 탄소 원자를 함유하는 치환된 직쇄 또는 분지쇄 알케닐 (여기서, 치환기는 3개 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 시클로알킬, 및 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬로 치환된 3개 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨); 1개 내지 약 6개의 탄소 원자의 히드록시알킬; 알콕시 잔기가 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하고, 알킬 잔기가 1개 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 것인 알콕시알킬; 아실옥시 잔기가 2개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알카노일옥시 또는 벤조일옥시이고, 알킬 잔기가 1개 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 것인 아실옥시알킬; 벤질; (페닐)에틸; 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되며; 상기 벤질, (페닐)에틸 또는 페닐 치환기는 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알콕시 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 잔기에 의해 벤젠 고리 상에서 임의로 치환되되, 단, 상기 벤젠 고리가 상기 잔기 중 2개에 의해 치환되는 경우에 상기 잔기는 함께 6개 이하의 탄소 원자를 함유하고;



[0118] R<sub>S</sub>는 이며,

[0119] 상기 식에서,

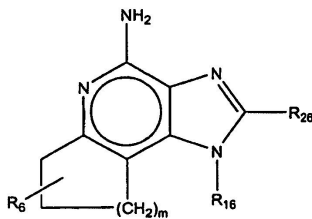
[0120] R<sub>S</sub> 및 R<sub>T</sub>는 수소, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬, 페닐, 및 치환기가 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 치환된 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0121] X는 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 알콕시, 알콕시 잔기가 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하고 알킬 잔기가 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 것인 알콕시알킬, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 히드록시알킬, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 할로알킬, 알킬기가 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 것인 알킬아미도, 아미노, 치환기가 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬 또는 히드록시알킬인 치환된 아미노, 아지도, 클로로, 히드록시, 1-모르폴리노, 1-피롤리디노, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬티오로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0122] R<sub>S</sub>는 수소, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알콕시, 할로겐, 및 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0123] 일 실시양태에서, TLR7 효능제는 하기 화학식 VII 또는 그의 제약상 허용되는 염을 갖는다.

[0124] <화학식 VII>



[0125] 상기 식에서,

[0126] m은 1, 2 또는 3이고;

[0127] R<sub>16</sub>은 수소; 3개, 4개 또는 5개의 탄소 원자의 시클릭 알킬; 1개 내지 약 10개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 및 1개 내지 약 10개의 탄소 원자를 함유하는 치환된 직쇄 또는 분지쇄 알킬 (여기서, 치환기는 3개 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 시클로알킬, 및 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬로 치환된 3개 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨); 1개 내지 약 10개의 탄소 원자 및 1개 이상의 불소 또는 염소 원자를 함유하는 플루오로- 또는 클로로알킬; 2개 내지 약 10개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알케닐, 및 2개 내지 약 10개의 탄소 원자를 함유하는 치환된 직쇄 또는 분지쇄 알케닐 (여기서, 치환기는 3개 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 시클로알킬, 및 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬로 치환된 3개 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨); 1개 내지 약 6개의 탄소 원자의 히드록시알킬; 알콕시 잔기가 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하고, 알킬 잔기가 1개 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 것인 알콕시알킬; 아실옥시 잔기가 2개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알카노일옥시 또는 벤조일옥시이고, 알킬 잔기가 1개 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 것인 아실옥시알킬 (단, 이러한 임의의 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 히드록시알킬, 알콕시알킬 또는 아실옥시알킬 기는 질소 원자에 직접 결합된 완전히 탄소 치환된 탄소 원자를 보유하지 않음); 벤질; (페닐)에틸; 및 페닐 (상기 벤질, (페닐)에틸 또는 페닐 치환기는 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알콕시, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 잔기에 의해 벤젠 고리 상에서 임의로 치환되되, 단, 상기 벤젠 고리가 상기 잔기 중 2개에 의해 치환되는 경우에 상기 잔기는 함께 6개 이하의 탄소 원자를 함유함); 및 -CHR<sub>x</sub>R<sub>y</sub> (여기서, R<sub>y</sub>는 수소 또는 탄소-탄소 결합이되, 단, R<sub>y</sub>가 수소인 경우에 R<sub>x</sub>는 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알콕시, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 히드록시알콕시, 2개 내지 약 10개의 탄소 원자의 1-알킬닐, 테트라히드로피라닐, 알콕시 잔

기가 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하고 알킬 잔기가 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 것인 알콕시알킬, 2-, 3- 또는 4-피리딜이고, 추가로 R<sub>y</sub>가 탄소-탄소 결합인 경우에 R<sub>y</sub> 및 R<sub>x</sub>는 함께, 히드록시 및 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 히드록시알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 테트라히드로푸라닐기를 형성함)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0129] R<sub>26</sub>은 수소, 1개 내지 약 8개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 1개 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 히드록시알킬, 모르폴리노메틸, 벤질, (페닐)에틸 및 페닐 (상기 벤질, (페닐)에틸 또는 페닐 치환기는 메틸, 메톡시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되는 잔기에 의해 벤젠 고리 상에서 임의로 치환됨); 및

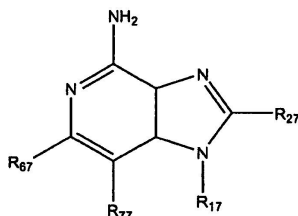
[0130] -(R<sub>8</sub>)(R<sub>T</sub>)(X) (여기서, R<sub>8</sub> 및 R<sub>T</sub>는 수소, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬, 페닐 및 치환된 페닐 (여기서, 치환기는 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알콕시, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택됨)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0131] X는 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 알콕시, 알콕시 잔기가 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하고 알킬 잔기가 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 것인 알콕시알킬, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 할로알킬, 알킬기가 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 것인 알킬아미도, 아미노, 치환기가 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬 또는 히드록시알킬인 치환된 아미노, 아지도, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자의 알킬티오, 및 알킬 잔기가 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 것인 모르폴리노알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨)로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0132] R<sub>6</sub>은 수소, 플루오로, 클로로, 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 및 1개 내지 약 4개의 탄소 원자 및 1개 이상의 불소 또는 염소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 플루오로- 또는 클로로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0133] 또다른 실시양태에서, TLR7 효능제는 하기 화학식 VIII 또는 그의 제약상 허용되는 염을 갖는다.

[0134] <화학식 VIII>



[0135]

상기 식에서,

[0137] R<sub>17</sub>은 수소; -CH<sub>2</sub>R<sub>w</sub> (여기서, R<sub>w</sub>는 1개 내지 약 10개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭 알킬, 2개 내지 약 10개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알케닐, 1개 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 히드록시알킬, 알콕시 잔기가 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하고 알킬 잔기가 1개 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 것인 알콕시알킬, 및 페닐에틸로 이루어진 군으로부터 선택됨); 및 -CH=CR<sub>2</sub>R<sub>z</sub> (여기서, 각각의 R<sub>z</sub>는 독립적으로 1개 내지 약 6개의 탄소 원자의 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭 알킬임)로 이루어진 군으로부터 선택되고,

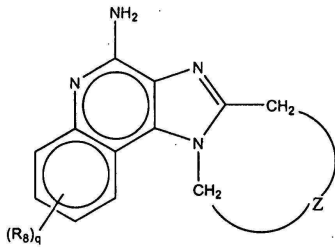
[0138] R<sub>27</sub>은 수소, 1개 내지 약 8개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 1개 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 히드록시알킬, 알콕시 잔기가 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하고 알킬 잔기가 1개 내지 약 6개의 탄소 원자를 함유하는 것인 알콕시알킬, 벤질, (페닐)에틸 및 페닐 (상기 벤질, (페닐)에틸 또는 페닐 치환기는 메틸, 메톡시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되는 잔기에 의해 벤젠 고리 상에서 임의로 치환됨), 및 알킬 잔기가 1개 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유하는 것인 모르폴리노알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0139] R<sub>67</sub> 및 R<sub>77</sub>은 수소 및 1개 내지 약 5개의 탄소 원자의 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 단, R<sub>67</sub> 및 R<sub>77</sub>은 함께 6개 이하의 탄소 원자를 함유하고, 추가로 R<sub>77</sub>이 수소인 경우, R<sub>67</sub>은 수소 이외의 것이며 R<sub>27</sub>은 수

소 이외의 것 또는 모르폴리노알킬이고, 추가로 R<sub>67</sub>이 수소인 경우, R<sub>77</sub> 및 R<sub>27</sub>은 수소 이외의 것이다.

[0140] 또다른 실시양태에서, TLR7 효능제는 하기 화학식 IX 또는 그의 제약상 허용되는 염을 갖는다.

[0141] <화학식 IX>



[0142]

[0143] 상기 식에서,

[0144] Z는

[0145]  $-(CH_2)_p-$  (여기서, p는 1 내지 4임);

[0146]  $-(CH_2)_a-C(R_0R_E)(CH_2)_b-$  (여기서, a 및 b는 정수이되, 단, a+b는 0 내지 3이고, R<sub>0</sub>는 수소 또는 1개 내지 4개의 탄소 원자의 알킬이고, R<sub>E</sub>는 1개 내지 4개의 탄소 원자의 알킬, 히드록시, -OR<sub>F</sub> (여기서, R<sub>F</sub>는 1개 내지 4개의 탄소 원자의 알킬임) 및 -NR<sub>G</sub>R'<sub>G</sub> (여기서, R<sub>G</sub> 및 R'<sub>G</sub>는 독립적으로 수소 또는 1개 내지 4개의 탄소 원자의 알킬임)로 이루어진 군으로부터 선택됨); 및

[0147]  $-(CH_2)_a-(Y)-(CH_2)_b-$  (여기서, a 및 b는 정수이되, 단, a+b는 0 내지 3이고, Y는 O, S 또는 -NR<sub>I</sub>- (여기서, R<sub>I</sub>는 수소 또는 1개 내지 4개의 탄소 원자의 알킬임)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0148] q는 0 또는 1이고, R<sub>8</sub>은 1개 내지 4개의 탄소 원자의 알킬, 1개 내지 4개의 탄소 원자의 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0149] 상기 치환기 R<sub>11</sub> 내지 R<sub>17</sub>은 본원에서 일반적으로 "1-치환기"로 지칭한다. 일 실시양태에서, 1-치환기는 1개 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알킬 및 1개 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 히드록시알킬이고, 예를 들어 1-치환기는 2-메틸프로필 또는 2-히드록시-2-메틸프로필이다.

[0150] 상기 치환기 R<sub>21</sub> 내지 R<sub>27</sub>은 본원에서 일반적으로 "2-치환기"로 지칭한다. 일 실시양태에서, 2-치환기는 수소, 1개 내지 6개의 탄소 원자의 알킬, 알콕시알킬 (여기서, 알콕시 잔기는 1개 내지 4개의 탄소 원자를 함유하고, 알킬 잔기는 1개 내지 4개의 탄소 원자를 함유함), 및 1개 내지 4개의 탄소 원자의 히드록시알킬이고, 예를 들어 2-치환기는 수소, 메틸, 부틸, 히드록시메틸, 에톡시메틸 또는 메톡시에틸이다.

[0151] n이 0, 1 또는 2일 수 있는 경우, n은 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0152] 구체적인 상황에서 화합물의 치료 유효량은 물론 특정 화합물의 활성, 투여 방법 및 치료할 질환에 따라 달라질 것이다. 이에 따라, 본원에서 구체적인 투여량을 확인하는 것은 실용적이지 않으나, 당업자라면 본원에 제공된 지침, 이들 화합물에 적용되는 당업계에서 입수가 가능한 정보 및 통상적인 시험에 기초하여 적절한 치료 유효량을 결정할 수 있을 것이다.

[0153] 당업자는, 키랄 중심을 갖는 본 발명의 화합물이 존재할 수 있고, 이를 광학 활성 및 라세믹 형태로 분리할 수 있음을 이해할 것이다. 일부 화합물은 동질이상을 나타낼 수 있다. 본 발명은 본원에 기재된 유용한 특성을 가지는 본 발명의 화합물의 임의의 라세믹, 광학-활성, 동질이상 또는 입체이성질체 형태, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 것으로 이해되며, 광학 활성 형태를 제조하는 방법 (예를 들어, 재결정화 기술에 의한 라세미체 형태의 분리, 광학적-활성 출발 물질로부터의 합성, 키랄 합성 또는 키랄 정지상을 이용한 크로마토그래피 분리), 및 본원에 기재된 표준 시험을 이용하거나 당업계에 널리 공지되어 있는 다른 유사한 시험을 이용하여 니코틴 효능제 활성을 측정하는 방법은 당업계에 널리 알려져 있다.

[0154] 화합물이 충분히 염기성 또는 산성이어서 산 또는 염기 염을 형성하는 경우에는, 염으로서 화합물의 사용이 적절할 수 있다. 허용되는 염의 예는 생리학상 허용되는 음이온을 형성하는 산으로 형성된 유기산 부가염, 예를

들어 토실레이트, 메탄술포네이트, 아세테이트, 시트레이트, 말로에이트, 타르타레이트, 숙시네이트, 벤조에이트, 아스코르베이트, α-케토글루타레이트 및 α-글리세로포스페이트이다. 또한, 히드로클로라이드, 술페이트, 니트레이트, 바이카르보네이트 및 카르보네이트 염을 포함하는 적합한 무기 염이 또한 형성될 수 있다.

- [0155] 허용되는 염은 당업계에 널리 알려져 있는 표준 절차를 이용하여, 예를 들어 충분한 염기성 화합물, 예컨대 아민을 생리학상 허용되는 음이온을 제공하는 적합한 산과 반응시켜 얻을 수 있다. 카르복실산의 알칼리 금속 (예를 들어, 나트륨, 칼륨 또는 리튬) 또는 알칼리 토금속 (예를 들어, 칼슘) 염을 또한 제조할 수 있다.
- [0156] 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1-10</sub> 알킬기, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 이소프로필, 이소부틸, 1-메틸프로필, 3-메틸부틸, 헥실 등을 포함한다.
- [0157] 저급 알킬은 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1-6</sub> 알킬기, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 1-메틸에틸, 부틸, 1-메틸프로필, 2-메틸프로필, 1,1-디메틸에틸, 펜틸, 1-메틸부틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, 1,1-디메틸프로필, 1,2-디메틸프로필, 2,2-디메틸프로필 등을 포함한다.
- [0158] 용어 "알킬렌"은 2가 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 (예를 들어, 에틸렌 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)를 지칭한다.
- [0159] C<sub>3-7</sub> 시클로알킬은 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 등과 같은 기, 및 알킬-치환된 C<sub>3-7</sub> 시클로알킬기, 바람직하게는 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1-6</sub> 알킬기, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 또는 펜틸, 및 C<sub>5-7</sub> 시클로알킬기, 예컨대 시클로펜틸 또는 시클로헥실 등을 포함한다.
- [0160] 저급 알콕시는 C<sub>1-6</sub> 알콕시기, 예컨대 메톡시, 에톡시 또는 프로폭시 등을 포함한다.
- [0161] 저급 알카노일은 C<sub>1-6</sub> 알카노일기, 예컨대 포르밀, 아세틸, 프로파노일, 부타노일, 펜타노일 또는 헥사노일 등을 포함한다.
- [0162] C<sub>7-11</sub> 아로일은 벤조일 또는 나프토일과 같은 기를 포함한다.
- [0163] 저급 알콕시카르보닐은 C<sub>2-7</sub> 알콕시카르보닐기, 예컨대 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐 또는 프로폭시카르보닐 등을 포함한다.
- [0164] 저급 알킬아미노기는 C<sub>1-6</sub> 알킬기로 치환된 아미노기, 예컨대 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 부틸아미노 등을 의미한다.
- [0165] 디(저급 알킬)아미노기는 동일 또는 상이한 C<sub>1-6</sub> 알킬기로 치환된 아미노기 (예를 들어, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 에틸메틸아미노)를 의미한다.
- [0166] 저급 알킬카르바모일기는 C<sub>1-6</sub> 알킬기로 치환된 카르바모일기 (예를 들어, 메틸카르바모일, 에틸카르바모일, 프로필카르바모일, 부틸카르바모일)를 의미한다.
- [0167] 디(저급 알킬)카르바모일기는 동일 또는 상이한 C<sub>1-6</sub> 알킬기로 치환된 카르바모일기 (예를 들어, 디메틸카르바모일, 디에틸카르바모일, 에틸메틸카르바모일)를 의미한다.
- [0168] 할로젠 원자는 할로젠 원자, 예컨대 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자 또는 요오드 원자를 의미한다.
- [0169] 아릴은 C<sub>6-10</sub> 모노시클릭 또는 융합된 시클릭 아릴기, 예컨대 페닐, 인데닐 또는 나프틸 등을 지칭한다.
- [0170] 헤테로시클릭은, 하나 이상의 헤테로원자, 예를 들어 0개 내지 3개의 질소 원자, 0개 내지 1개의 산소 원자 (-O-), 및 0개 내지 1개의 황 원자 (-S-)를 함유하는, 모노시클릭 포화 헤테로시클릭기, 또는 불포화 모노시클릭 또는 융합된 헤테로시클릭기를 지칭한다. 포화 모노시클릭 헤테로시클릭기의 비제한적인 예는 5원 또는 6원 포화 헤테로시클릭기, 예컨대 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 피페리딜, 피페라지닐 또는 피라졸리디닐을 포함한다. 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭기의 비제한적인 예는 5원 또는 6원 불포화 헤테로시클릭기, 예컨대 푸릴, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 티에닐, 피리딜 또는 피리미디닐을 포함한다. 불포화 융합된 헤테로시클릭기의 비제한적인 예는 불포화 바이시클릭 헤테로시클릭기, 예컨대 인돌릴, 이소인돌릴, 퀴놀릴, 벤조티졸릴, 크로마닐, 벤조푸라닐 등을 포함한다.
- [0171] 알킬, 아릴 및 헤테로시클릭 기는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있으며, 이때 치환기는 동일 또는 상

이하고, 저급 알킬; C<sub>1-6</sub> 알콕시, 예컨대 메톡시, 에톡시 또는 프로톡시; 카르복실; C<sub>2-7</sub> 알콕시카르보닐, 예컨대 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐 또는 프로톡시카르보닐, 및 할로젠; 시클로알킬, 예컨대 C<sub>3-6</sub> 시클로알킬; 히드록실; C<sub>1-6</sub> 알콕시; 아미노; 시아노; 아릴; 치환된 아릴, 예컨대 4-히드록시페닐, 4-메톡시페닐, 4-클로로페닐 또는 3,4-디클로로페닐; 니트로 및 할로젠, 히드록실; 히드록시 C<sub>1-6</sub> 알킬렌, 예컨대 히드록시에틸, 2-히드록시에틸 또는 3-히드록시프로필; 저급 알콕시; C<sub>1-6</sub> 알콕시 C<sub>1-6</sub> 알킬, 예컨대 2-메톡시에틸, 2-에톡시에틸 또는 3-메톡시프로필; 아미노; 알킬아미노; 디알킬 아미노; 시아노; 니트로; 아실; 카르복실; 저급 알콕시카르보닐; 할로젠; 머캅토; C<sub>1-6</sub> 알킬티오, 예컨대, 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오 또는 부틸티오; 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬티오, 예컨대 메톡시에틸티오, 메틸티오에틸티오, 히드록시에틸티오 또는 클로로에틸티오; 아릴; 치환된 C<sub>6-10</sub> 모노시클릭 또는 융합된-시클릭 아릴, 예컨대 4-히드록시페닐, 4-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐 또는 3,4-디클로로페닐; 5 내지 6원 불포화 헤테로시클릭, 예컨대 푸릴, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 티에닐, 피리디닐 또는 피리미디닐; 및 바이시클릭 불포화 헤테로시클릭, 예컨대 인돌릴, 이소인돌릴, 퀴놀릴, 벤조티아졸릴, 크로마닐, 벤조푸라닐 또는 프탈이미노를 포함한다.

[0172] 헤테로시클릭 고리는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있으며, 이때 치환기는 동일 또는 상이하고, C<sub>1-6</sub> 알킬; 히드록시 C<sub>1-6</sub> 알킬렌; C<sub>1-6</sub> 알콕시 C<sub>1-6</sub> 알킬렌; 히드록실; C<sub>1-6</sub> 알콕시; 및 시아노를 포함한다.

[0173] 본 발명의 화합물은 제약 조성물로 제제화되어, 선택된 투여 경로, 예를 들어 경구적으로 또는 비경구적으로, 정맥내, 근육내, 국소 또는 피하 경로에 적당한 각종 형태로 포유동물의 숙주, 예컨대 인간 환자에게 투여될 수 있다. 일 실시양태에서, 조성물은 국소적으로 투여되고, 예를 들어 소포내 투여된다.

[0174] 따라서, 본 발명의 화합물은 제약상 허용되는 비히클, 예컨대 비활성 희석제 또는 동화가 가능한 식용 담체와의 조합물로 진신성, 예를 들어 경구적으로 투여될 수 있다. 이들은 경질 또는 연질 쉐 젤라틴 캡슐에 동봉되거나, 정제로 압축되거나, 환자의 음식에 직접 혼입시킬 수 있다. 경구 치료학적 투여를 위해, 활성 화합물은 하나 이상의 부형제와 배합할 수 있고, 섭취가능한 정제, 구강 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭시르, 현탁액제, 시럽, 웨이퍼 등의 형태로 사용할 수 있다. 이러한 조성물 및 제제는 0.1%의 활성 화합물을 함유해야 한다. 조성물 및 제제의 백분율은 물론 변경가능하며, 통상적으로 주어진 단위 투여 형태의 약 2 내지 약 60 중량% 사이일 수 있다. 이러한 치료적으로 유용한 조성물 중의 활성 화합물의 양은 유효 투여 수준이 얻어질 정도의 양이다.

[0175] 정제, 트로키, 환제, 캡슐 등은 또한 이하를 함유할 수 있다: 결합제, 예컨대 트래거캔스 검, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대 인산이칼슘; 붕해제, 예컨대 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산 등; 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트; 및 감미제, 예컨대 수크로스, 프럭토스, 락토스 또는 아스파탐, 또는 향미제, 예컨대 페퍼민트, 윈터그린 오일 또는 체리향을 첨가할 수 있음. 단위 투여 형태가 캡슐인 경우, 상기 종류의 물질에 추가로, 액체 담체, 예컨대 식물유 또는 폴리에틸렌 글리콜을 함유할 수 있다. 다양한 다른 물질들이 코팅으로 존재하거나 또는 고체 단위 투여 형태의 물리적 형태를 달리 개질하여 존재할 수 있다. 예를 들어, 정제, 환제 또는 캡슐은 젤라틴, 왁스, 셀락 또는 당 등으로 코팅할 수 있다. 시럽 또는 엘릭시르는 활성 화합물, 감미제로서 수크로스 또는 프럭토스, 보존제로서 메틸 및 프로필파라벤, 염료 및 향료, 예컨대 체리향 또는 오렌지향을 함유할 수 있다. 물론, 임의의 단위 투여 형태의 제조시 사용되는 임의의 물질은 제약상 허용되어야 하며 사용되는 양에서 실질적으로 무독성이어야 한다. 또한, 활성 화합물은 지연 방출 제제 및 기구에 혼입될 수 있다.

[0176] 활성 화합물은 주입 또는 주사로 투여할 수 있다. 활성 화합물 또는 그의 염의 용액은 임의로 무독성 계면활성제와 혼합한 물 중에서 제조할 수 있다. 분산액은 또한 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜, 트리아세틴, 및 이들의 혼합물 및 오일 중에서 제조할 수 있다. 통상적인 저장 및 사용 조건 하에서, 이들 제제는 미생물의 성장을 방지하기 위해 보존제를 함유한다.

[0177] 제약 투여 형태는 임의로 리포솜으로 캡슐화된, 멸균 수용액 또는 분산액, 또는 멸균 용액 또는 분산액의 즉석 제조에 적합한 활성 성분을 포함하는 멸균 분말을 포함할 수 있다. 모든 경우에, 궁극적인 투여 형태는 제조 및 저장의 조건 하에서 멸균되어 있고, 유체이며 안정해야 한다. 액체 담체 또는 비히클은, 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 식물유, 무독성 글리세릴 에스테르 및 적합한 이들의 혼합물을 포함하는 용매 또는 액체 분산 매질일 수 있다. 적절한 유동성은, 예를 들어 리포솜의 형성, 분산액의 경우 요구되는 입도의 유지 또는 계면활성제의 사용에 의해 유지할 수 있다. 미생물 작용의 방지는 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 티메

로살 등에 의해 달성될 수 있다. 많은 경우, 등장성 제제, 예를 들어 당, 완충액 또는 염화나트륨을 포함하는 것이 바람직할 것이다. 주사가능한 조성물의 장기적인 흡수는 흡수를 지연시키는 제제의 조성물, 예를 들어 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 사용함으로써 달성할 수 있다.

- [0178] 멸균 용액은 필요량의 활성 화합물을 필요에 따라 상기 열거한 다양한 다른 성분과 함께 적절한 용매 중에 혼합한 후, 여과 멸균하여 제조한다. 멸균 주사가능한 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 바람직한 제조 방법으로는 진공 건조 및 동결 건조 기술이 있고, 활성 성분과 이미 멸균-여과된 용액에 존재하는 임의의 추가의 목적하는 성분의 분말로 수득된다.
- [0179] 국소 투여를 위해, 본 발명의 화합물을 순수한 형태, 즉 액체 형태를 이용할 수 있다. 그러나, 일반적으로, 이들을 조성물 또는 제제로서 허용되는 담체와 조합하여 투여하는 것이 바람직할 것이며, 이는 고체 또는 액체일 수 있다.
- [0180] 유용한 고체 담체는 미분된 고체, 예컨대 탈크, 클레이, 미세결정성 셀룰로스, 실리카, 알루미늄 등을 포함한다. 유용한 액체 담체는 물, 알코올 또는 글리콜 또는 물-알코올/글리콜 블렌드를 포함하고, 본 발명의 화합물을 임의로 무독성 계면 활성제의 도움으로 유효한 수준으로 용해 또는 분산시킬 수 있다. 보조제, 예컨대 향 및 추가의 항균제를 첨가하여 주어진 용도를 위한 특성을 최적화할 수 있다. 생성된 액체 조성물을 흡수성 패드로부터 적용하거나, 함침 붕대 및 다른 드레싱에 사용하거나, 또는 펌프-형 또는 에어로졸 분무기를 사용하여 환부 상에 분무할 수도 있다.
- [0181] 증점제, 예컨대 합성 중합체, 지방산, 지방산 염 및 에스테르, 지방 알코올, 개질된 셀룰로스 또는 개질된 미네랄 물질을 또한 액체 담체와 함께 사용하여 사용자의 피부에 직접 도포하기 위한 분산성 페이스트, 젤, 연고, 비누 등을 형성할 수 있다.
- [0182] 화합물의 유용한 투여량은 이의 동물 모델의 시험관내 활성 및 생체내 활성을 비교하여 결정할 수 있다. 마우스 및 다른 동물, 인간에 대한 유효한 투여량의 추정 방법은 당업계, 예를 들어 미국 특허 제4,938,949호에 공지되어 있다. TLR 효능제로서 작용하는 본 발명의 화합물의 능력은 문헌 [리(Lee) 등., PNAS, 100:6646 (2003)]에 개시되어 있는 절차를 비롯한 당업계에 널리 공지되어 있는 약리 모델을 사용하여 측정할 수 있다.
- [0183] 일반적으로, 액체 조성물 중의 화합물(들)의 농도는 약 0.1 내지 25 중량%, 바람직하게는 약 0.5 내지 10 중량%일 것이다. 반-고체 또는 고체 조성물, 예컨대 젤 또는 분말 중의 농도는 약 0.1 내지 5 중량%, 바람직하게는 약 0.5 내지 2.5 중량%일 것이다.
- [0184] 치료에 이용하기 위해 필요한 화합물, 또는 이들의 활성 염 또는 유도체의 양은 선택된 특정 염 뿐만 아니라, 투여 경로, 치료할 상태의 특성, 및 환자의 연령 및 조건에 따라 다양할 것이며, 궁극적으로는 수행 전문의 또는 임상사의 재량에 의할 것이다.
- [0185] 그러나, 일반적으로, 적합한 투여량은 1일 당 수여자의 체중 1 kg에 대하여 약 0.5 내지 약 100 mg, 예를 들어 약 10 내지 약 75 mg, 예컨대 3 내지 약 50 mg일 것이고, 바람직하게는 6 내지 90 mg/kg/일, 가장 바람직하게는 15 내지 60 mg/kg/일의 범위 내일 것이다.
- [0186] 화합물은, 예를 들어 단위 투여 형태 당 5 내지 1000 mg, 편리하게는 10 내지 750 mg, 가장 편리하게는 50 내지 500 mg의 활성 성분을 함유하는 단위 투여 형태로 편리하게 투여한다.
- [0187] 이상적으로는, 활성 성분을 투여하여 약 0.01 내지 약 100  $\mu$ M, 0.5 내지 약 75  $\mu$ M, 바람직하게는 약 1 내지 50  $\mu$ M, 가장 바람직하게는 약 2 내지 약 30  $\mu$ M의 활성 화합물의 피크 혈장 농도를 달성하여야 한다. 이는, 예를 들어 임의로 식염수 중의 0.05 내지 5%의 활성 성분 용액의 정맥내 주사에 의해, 또는 약 1 내지 100 mg의 활성 성분을 함유하는 볼루스로서 경구 투여하여 달성될 수 있다. 바람직한 혈액 수준은 약 0.01 내지 5.0 mg/kg/시간을 제공하는 연속 주입 또는 약 0.4 내지 15 mg/kg의 활성 성분(들)을 함유하는 간헐적 주입에 의해 유지할 수 있다.
- [0188] 목적 투여량을 편리하게는 단일 투여량으로, 또는 적절한 간격으로, 예를 들어 1일 2회, 3회, 4회 또는 보다 하위 투여량으로 투여되는 분할 투여량으로 제공할 수 있다. 하위 투여량 그 자체는, 예를 들어 다수의 느슨하게 간격을 둔 개별 투여, 예컨대 취입기로부터의 다중 흡입 또는 눈으로의 다수 액적의 도포로 추가 분할할 수 있다.
- [0189] 본 발명은 하기 비제한적인 실시예로 추가 기재될 것이다.

[0190] **실시예 1**

[0191] TLR7 효능제의 전신성 전달은 신체의 특정 부위에서 면역 반응의 조직화를 가능하지 않게 한다는 점에서 이상적이지 않다. TLR7 효능제는 강력한 면역 구배를 생성하는 국소 전달시 가장 높은 활성을 나타낸다. 국소 전달은 또한 전신성 노출의 위험을 감소시켜, 효능제의 안전성 프로파일을 증가시킨다. 방광은 TLR7-발현 수상 세포 및 비만 세포를 갖는 면역학적 활성 기관, "뒤집어 놓은 피부(skin turned inside out)"이다. 방광암 환자에 대해 양호한 임상 활성을 얻기 위해서는, 방광 투과 장벽을 통한 TLR7 효능제의 최적의 통과가 필요하다. 너무 큰 투과성은 전신성 부작용을 초래하는 반면, 불량한 투과성은 불완전한 근절을 초래한다. TLR7 효능제 접합체, 예를 들어 이미퀴모드의 접합체는 부착, 엔도솜 흡수 및/또는 수용체 다중화 (단량체 상호작용 감소)를 향상시켜 효능제의 흡수를 개선할 수 있고, 지속 약물 방출을 제공하여 효과의 기간을 개선할 수 있다.

[0192] 본 발명의 TLR7 효능제를 사용한 치료를 받을 수 있는 방광암 환자로는, 이들로 한정되지는 않지만, 종양의 대부분을 경요도 절제술로 제거하였지만, 일부 잔류 암이 남아있어 방광경 검사 중에 관찰될 수 있는 환자, 고-위험 및 중-위험의 비-근육 침습성 방광암 환자, 및 방광 상피내암(cis) 환자를 들 수 있다. 일 실시양태에서, TLR7 효능제는, 예를 들어 에멸전 내 분산, 나노입자 또는 리포솜 내 캡슐화, 나노입자 또는 나노결정 내 응집, 또는 단백질 또는 지질에 대한 화학적 구속을 통해 전신성 흡수를 최소화하도록 제제화된다. 일 실시양태에서, TLR7 제제를 요도 내 카테터를 통해 투여하고, 상기 카테터를 클램핑하여, 예를 들어 약 10분 내지 2시간 동안 약물과 암을 접촉시킨 후, 방광을 플러싱하여 비반응 약물을 제거한다. 상기 절차를 대략 주 1회 간격으로 6회 반복한 후, 월 1회 간격으로 반복할 수 있다.

[0193] 예시적인 접합체는 프로피리민 또는 이미퀴모드와의 접합체이다. 브로피리민 (TLR 효능제)은 표재성 방광암에 효과적인 것으로 밝혀졌다 (European Urology, Vol 34, 1998). 이미퀴모드는 표재성 피부암에서의 효능을 입증하고, 화학적으로 유도된 방광암을 억제하며, FCB 방광 종양의 마우스를 치료하였다 (Borden et al., 1990). 이미퀴모드는 또한 정위 방광암 마우스 모델에서 강력한 항종양 활성을 나타내었다 (Smith et al., 2007). 위약 처치 동물에서는, 마우스 13마리 중 11마리 (85%)에서 침습성 고도 방광 종양이 발병하였다. 이미퀴모드-처리 동물 (주 1회 100 µg)에서는, 마우스 14마리 중 3마리에서만 종양이 발병하였다.

[0194] TMX-101은, 활성을 개선시키고 전신성 흡수를 지연시키기 위해 고안된 이미퀴모드의 제제이다. 표재성 방광암에 대한 TMX101의 활성을 측정하기 위해서, TMX101을 방광내 점적주입을 통해 국소 전달하였다.

[0195] **요약**

[0196] 방광 질환에서 TLR7 효능제 (예컨대, 이미퀴모드)에 대한 보다 양호한 제제, 보다 양호한 투여량 또는 보다 양호한 전달 방식의 주요 이점은 다음과 같다:

[0197] 1) 감소된 독성: TLR7 효능제, 예를 들어 이미퀴모드의 제제 또는 투여량을 변형시켜, 국소 효과를 최대화하고 전신성 노출을 감소시킨다. 이는 제제화 기술 (예컨대, 동일계내 겔 또는 침전물 형성 이용, 부형제와의 조합, 지질 사용 등)을 이용하여 이루어질 수 있다. "제제화되지 않은" TLR7 효능제 대 TLR7 효능제 제제의 약동학적 프로파일 및 "방광" 대 "혈장" 수준의 비를 측정하고, 프로파일이 개선된 제제를 본 발명의 방법에서 사용하기 위해 선택한다;

[0198] 2) 개선된 효능: TLR7 분자의 효능은 촉발시킬 수 있는 사이토카인/케모카인의 프로파일에 따라 달라진다. 사이토카인/케모카인 프로파일은 TLR7 리간드가 표적 세포로 들어가 엔도솜 구획을 활성화하는 방식, 및 기타 요인에 따라 변경될 수 있다. "제제화되지 않은" TLR7 효능제의 사이토카인/케모카인 프로파일은 개선된 제제 또는 전달 시스템의 프로파일과 상이하다. 방광암의 동물 모델에서 최고의 효능을 제공하는 제제 또는 전달 시스템을 본 발명의 방법에서 사용하기 위해 선택한다.;

[0199] 3) 보다 양호한 치료학적 윈도우: 보다 안전한 프로파일 및 개선된 효능의 결과는 "제제화되지 않은" TLR7 효능제에 비해 명확한 이점을 제공한다.

[0200] <참조 문헌>

Ambach et al., *Mol. Immunol.*, **40**:1307 (2004).  
 Borden et al., *Cancer Res.*, **50**:1071 (1990).  
 Hemmi et al., *Nat. Immunol.*, **3**:196 (2002).  
 Hornung et al., *J. Immunol.*, **168**:4531 (2002).  
 Janeway et al., *Ann. Rev. Immunol.*, **20**:197 (2002).  
 Shapiro et al., *World. J. Urol.*, **6**:61 (1988).  
 Smith et al., *J. Urol.*, **177**:2347 (2007).  
 Stanley, *Clin. Exp. Dermatol.*, **27**:571 (2002).  
 Underhill et al., *Curr. Opin. Immunol.*, **14**:103 (2002).

[0201]

[0202]

모든 공개물, 특허 및 특허 출원은 본원에 참고로 포함된다. 상기 명세서에서 본 발명은 그의 일부 바람직한 실시양태와 관련하여 기재되어 있고, 많은 상세한 설명이 예시의 목적을 위해 제시되어 있지만, 본 발명은 추가 실시양태가 가능하며, 본원의 상세한 설명 중 일부는 본 발명의 본질을 벗어나지 않으면서 상당히 변경될 수 있다는 것이 당업자에게 명백할 것이다.

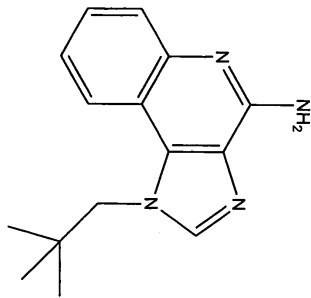
도면

도면1

IFN $\alpha$  유도인자

활성 TLR7 리간드

이미퀴모드 (R837)



이미퀴모드보다 더 가용성인  
 10배 이상 강력한 IFN $\alpha$  유도인자  
 TLR7/8 리간드

레시퀴모드 (R848)

