



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0152531
(43) 공개일자 2021년12월15일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61K 31/336 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
 A61P 35/00 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 A61K 31/336 (2013.01)
 A61K 9/0014 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2021-7036942
 (22) 출원일자(국제) 2020년04월09일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2021년11월11일
 (86) 국제출원번호 PCT/AU2020/050360
 (87) 국제공개번호 WO 2020/206504
 국제공개일자 2020년10월15일</p> <p>(30) 우선권주장
 2019901280 2019년04월12일 오스트레일리아(AU)</p> | <p>(71) 출원인
 큐바이오텍스 피티와이 리미티드
 오스트레일리아 퀸즈랜드 4068 타링가 모길 로드
 165 레벨 1 스위트 3에이</p> <p>(72) 발명자
 고든 빅토리아 앤
 오스트레일리아 퀸즈랜드 4884 윤가버라 펜다 스트리트 7
 레드델 폴 워렌
 오스트레일리아 퀸즈랜드 4884 윤가버라 펜다 스트리트 7
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 리엔목특허법인</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 **종양을 치료하는 방법**

(57) 요약

본 발명은 암성 종양에 (단일 요법으로서) 에폭시티글리에는 화합물을 국부 투여, 예를 들어 종양내 또는 국소 투여하여 전신 항암 압스코팔 (anesthetic) 및/또는 방관자 효과를 발생시키기는 단계를 포함하는 종양을 치료하는 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/0019 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

(72) 발명자

보일 글렌 매튜

오스트레일리아 퀸즈랜드 4068 타링가 힐스던 로드
65

컬렌 제이슨 킹슬리

오스트레일리아 퀸즈랜드 4159 쏘나이드 쏘나이드
로드 175-205 유닛 16

파슨스 피터 고든

오스트레일리아 퀸즈랜드 4067 세인트 루치아 스완
로드 317

명세서

청구범위

청구항 1

다발성 종양을 가진 대상체에서 적어도 1개의 비-표적 종양 (non-target tumour)에서 종양 퇴행 (tumour regression)을 자극하는 방법으로서, 상기 방법은 적어도 1개의 표적 종양 (target tumour)에 6,7-에폭시티글리에는 (6,7-epoxytiglicienone) 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하고; 상기 적어도 1개의 표적 종양 및 적어도 1개의 비-표적 종양은 면역원성 종양 (immunogenic tumours)이며, 상기 투여는 상기 적어도 1개의 표적 종양에 국부 투여 (localised administration)인 것인 방법.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 6,7-에폭시티글리에는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 1개의 표적 종양에 투여되는 것인 방법.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 6,7-에폭시티글리에는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 1개 초과 표적 종양에 투여되는 것인 방법.

청구항 4

청구항 1 내지 3 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 1개의 표적 종양은 원발성 종양, 속발성 종양, 또는 원발성 종양 및 1개 이상의 속발성 종양을 포함하는 것인 방법.

청구항 5

청구항 1 내지 3 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적 종양은 속발성 종양인 것인 방법.

청구항 6

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 1개의 비-표적 종양은 단일 종양인 것인 방법.

청구항 7

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 1개의 비-표적 종양이 1개 초과 종양인 것인 방법.

청구항 8

청구항 1 내지 7 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 1개의 비-표적 종양은 적어도 1개의 방관자 종양 (bystander tumour), 압스코팔 효과 (abscopal effect)에 민감한 적어도 1개의 종양, 또는 적어도 1개의 방관자 종양 및 압스코팔 효과에 민감한 적어도 1개의 종양인 것인 방법.

청구항 9

청구항 8에 있어서, 상기 적어도 1개의 비-표적 종양은 압스코팔 효과에 민감한 것인 방법.

청구항 10

청구항 1 내지 9 중 어느 한 항에 있어서, 상기 국부 투여는 국소 투여 (topical administration) 또는 종양내 투여 (intratumoural administration)인 것인 방법.

청구항 11

청구항 10에 있어서, 상기 국부 투여는 종양내 투여인 것인 방법.

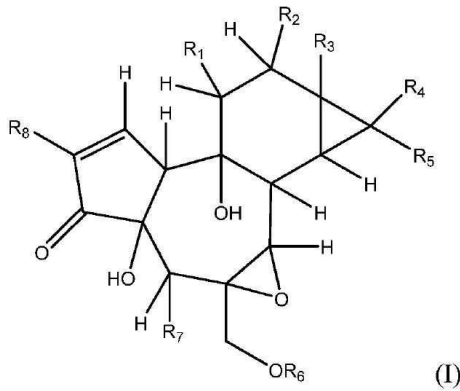
청구항 12

청구항 1 내지 11 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역원성 종양은 흑색종, 기저 세포 암종, 편평세포 암종, 메

르켈 세포 (Merkel cell) 암종, 폐 암종, 방광 암종, 림프종, 유방 선암종, 간세포 암종, 신세포 암종, 속질 암종 (medullary carcinoma), 결장직장암, 조직구성 육종 (histiocytic sarcoma), 혈관육종 (haemangiosarcoma) 또는 비만세포종 (mastocytoma)으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 13

청구항 1 내지 12 중 어느 한 항에 있어서, 상기 6,7-에폭시티글리에는 화합물은 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 기하학적 이성질체 또는 입체이성질체 또는 약학적으로 허용 가능한 염이고:



상기에서

R₁은 수소 또는 C₁₋₆알킬이고;

R₂는 -OR₉이며;

R₃은 -OH 또는 -OR₉이고;

R₄ 및 R₅는 독립적으로 수소 및 C₁₋₆알킬로부터 선택되며;

R₆은 수소 또는 -R₁₀이고;

R₇은 하이드록시 또는 -OR₁₀이며;

R₈은 수소 또는 C₁₋₆알킬이고;

R₉는 -C₁₋₂₀알킬, -C₂₋₂₀알케닐, -C₂₋₂₀알키닐, -C(O)C₁₋₂₀알킬, -C(O)C₂₋₂₀알케닐, -C(O)C₂₋₂₀알키닐, -C(O)사이클로알킬, -C(O)C₁₋₁₀알킬사이클로알킬, -C(O)C₂₋₁₀알케닐사이클로알킬, -C(O)C₂₋₁₀알키닐사이클로알킬, -C(O)아릴, -C(O)C₁₋₁₀알킬아릴, -C(O)C₂₋₁₀알케닐아릴, -C(O)C₂₋₁₀알키닐아릴, -C(O)C₁₋₁₀알킬C(O)R₁₁, -C(O)C₂₋₁₀알케닐C(O)R₁₁, -C(O)C₂₋₁₀알키닐C(O)R₁₁, -C(O)C₁₋₁₀알킬CH(OR₁₁)(OR₁₁), -C(O)C₂₋₁₀알케닐CH(OR₁₁)(OR₁₁), -C(O)C₂₋₁₀알키닐CH(OR₁₁)(OR₁₁), -C(O)C₁₋₁₀알킬SR₁₁, -C(O)C₂₋₁₀알케닐SR₁₁, -C(O)C₂₋₁₀알키닐SR₁₁, -C(O)C₁₋₁₀알킬C(O)OR₁₁, -C(O)C₂₋₁₀알케닐C(O)OR₁₁, -C(O)C₂₋₁₀알키닐C(O)OR₁₁, -C(O)C₁₋₁₀알킬C(O)SR₁₁, -C(O)C₂₋₁₀알케닐C(O)SR₁₁, -C(O)C₂₋₁₀알키닐

C(O)SR₁₁, $\text{---C(O)C}_{1-10}\text{알킬---}\text{---}\text{---R}_{11}$, $\text{---C(O)C}_{2-10}\text{알케닐---}\text{---}\text{---R}_{11}$, 또는 $\text{---C(O)C}_{2-10}\text{알키닐---}\text{---}\text{---R}_{11}$ 이며;

R₁₀은 -C₁₋₆알킬, -C₂₋₆알케닐, -C₂₋₆알키닐, -C(O)C₁₋₆알킬, -C(O)C₂₋₆알케닐, -C(O)C₂₋₆알키닐, -C(O)아릴, -C(O)C₁₋₆알킬아릴, -C(O)C₂₋₆알케닐아릴, -C(O)C₂₋₆알키닐아릴이고;

R₁₁은 수소, -C₁₋₁₀알킬, -C₂₋₁₀알케닐, -C₂₋₁₀알키닐, 사이클로알킬 또는 아릴;이며;

상기 각 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬 또는 아릴 기는 선택적으로 치환되는 것인 방법.

청구항 14

청구항 13에 있어서, 하기 중 하나 이상이 적용되는 것인 방법:

- i) R_1 은 $-C_{1-3}$ 알킬이고;
- ii) R_2 및 R_3 은 독립적으로 $-OC(O)C_{1-20}$ 알킬, $-OC(O)C_{2-20}$ 알케닐, $-OC(O)C_{2-20}$ 알키닐, $-OC(O)$ 사이클로알킬, $-OC(O)C_{1-10}$ 알킬사이클로알킬; $-OC(O)C_{2-10}$ 알케닐사이클로알킬, $-OC(O)C_{2-10}$ 알키닐사이클로알킬, $-OC(O)$ 아릴, $-OC(O)C_{1-10}$ 알킬아릴, $-OC(O)C_{2-10}$ 알케닐아릴, $-OC(O)C_{2-10}$ 알키닐아릴, $-OC(O)C_{1-10}$ 알킬 $C(O)R_{11}$, $-OC(O)C_{2-10}$ 알케닐 $C(O)R_{11}$, $-OC(O)C_{2-10}$ 알키닐 $C(O)R_{11}$, $-OC(O)C_{1-10}$ 알킬 $CH(OR_{11})(OR_{11})$, $-OC(O)C_{2-10}$ 알케닐 $CH(OR_{11})(OR_{11})$, $-OC(O)C_{2-10}$ 알키닐 $CH(OR_{11})(OR_{11})$, $-OC(O)C_{1-10}$ 알킬 SR_{11} , $-OC(O)C_{2-10}$ 알케닐 SR_{11} , $-OC(O)C_{2-10}$ 알키닐 SR_{11} , $-OC(O)C_{1-10}$ 알킬 $C(O)OR_{11}$, $-OC(O)C_{2-10}$ 알케닐 $C(O)OR_{11}$, $-OC(O)C_{2-10}$ 알키닐 $C(O)OR_{11}$, $-OC(O)C_{1-10}$ 알킬 $C(O)SR_{11}$, $-OC(O)C_{2-10}$ 알케닐 $C(O)SR_{11}$ 또는 $-OC(O)C_{2-10}$ 알키닐 $C(O)SR_{11}$; 특히 $-OC(O)C_{1-10}$ 알킬, $-OC(O)C_{2-10}$ 알케닐, $-OC(O)C_{2-10}$ 알키닐, $-OC(O)$ 사이클로알킬, $-OC(O)C_{1-10}$ 알킬사이클로알킬; $-OC(O)C_{2-10}$ 알케닐사이클로알킬, $-OC(O)C_{2-10}$ 알키닐사이클로알킬 또는 $-OC(O)$ 아릴로부터 선택되며;
- iii) R_4 및 R_5 는 독립적으로 $-C_{1-3}$ 알킬로부터 선택되고;
- iv) R_6 은 수소, $-C(O)C_{1-6}$ 알킬, $-C(O)C_{2-6}$ 알케닐, $-C(O)C_{2-6}$ 알키닐 또는 $-C(O)$ 아릴이며;
- v) R_7 은 하이드록실, $-OC(O)C_{1-6}$ 알킬, $-OC(O)C_{2-6}$ 알케닐 또는 $-OC(O)C_{2-6}$ 알키닐이고;
- vi) R_8 은 $-C_{1-3}$ 알킬이다.

청구항 15

청구항 14에 있어서, 하기 중 하나 이상이 적용되는 것인 방법:

- i) R_1 은 $-CH_3$ 이고;
- ii) R_2 및 R_3 은 독립적으로 $-OC(O)C_{1-6}$ 알킬, $-OC(O)C_{2-6}$ 알케닐 또는 $-OC(O)C_{2-6}$ 알키닐로부터 선택되며;
- iii) R_4 및 R_5 는 각각 $-CH_3$ 이고;
- iv) R_6 은 수소, $-C(O)C_{1-3}$ 알킬, $-C(O)C_{2-3}$ 알케닐 또는 $-C(O)C_{2-3}$ 알키닐이며;
- v) R_7 은 하이드록실, $-OC(O)C_{1-3}$ 알킬, $-OC(O)C_{2-3}$ 알케닐 또는 $-OC(O)C_{2-3}$ 알키닐이고;
- vi) R_8 은 $-CH_3$ 이다.

청구항 16

청구항 13 내지 15 중 어느 한 항에 있어서, 상기 6,7-에폭시티글리에는 화합물은 하기로부터 선택되는 것인 방법:

- 12-티글로일-13-(2-메틸부타노일)-6,7-에폭시-4,5,9,12,13,20-헥사하이드록시-1-티글리엔-3-온 (화합물 1);
- 12,13-디-(2-메틸부타노일)-6,7-에폭시-4,5,9,12,13,20-헥사하이드록시-1-티글리엔-3-온 (화합물 2);
- 12-헥사노일-13-(2-메틸부타노일)-6,7-에폭시-4,5,9,12,13,20-헥사하이드록시-1-티글리엔-3-온 (화합물 3);
- 12,13-디헥사노일-6,7-에폭시-4,5,9,12,13,20-헥사하이드록시-1-티글리엔-3-온 (화합물 4);
- 12-미리스토일-13-(2-메틸부타노일)-6,7-에폭시-4,5,9,12,13,20-헥사하이드록시-1-티글리엔-3-온 (화합물 5);
- 12-티글로일-13-(2-메틸부타노일)-6,7-에폭시-4,5,9,12,13-펜타하이드록시-20-아세틸옥시-1-티글리엔-3-온 (화합물 6);

12-미리스토일-13-아세틸옥시-6,7-에폭시-4,5,9,12,13,20-헥사하이드록시-1-티글리엔-3-온 (화합물 7);

12-프로파노일-13-(2-메틸부타노일)-6,7-에폭시-4,5,9,12,13,20-헥사하이드록시-1-티글리엔-3-온 (화합물 8);

12,13-디티글로일-6,7-에폭시-4,5,9,12,13,20-헥사하이드록시-1-티글리엔-3-온 (화합물 9);

12-(2-메틸부타노일)-13-티글로일-6,7-에폭시-4,5,9,12,13,20-헥사하이드록시-1-티글리엔-3-온 (화합물 10);

12-부타노일-13-(2-메틸부타노일)-6,7-에폭시-4,5,9,12,13,20-헥사하이드록시-1-티글리엔-3-온 (화합물 11);

12-(3,3-디메틸부트-2-에노일)-13-(2-메틸부타노일)-6,7-에폭시-4,5,9,12,13,20-헥사하이드록시-1-티글리엔-3-온 (화합물 12);

12-헥스-2,4-디에노일-13-(2-메틸부타노일)-6,7-에폭시-4,5,9,12,13,20-헥사하이드록시-1-티글리엔-3-온 (화합물 13);

12-티글로일-13-(2-메틸프로파노일)-6,7-에폭시-4,5,9,12,13,20-헥사하이드록시-1-티글리엔-3-온 (화합물 14);

12-부트-2-에노일-13-(2-메틸부타노일)-6,7-에폭시-4,5,9,12,13,20-헥사하이드록시-1-티글리엔-3-온 (화합물 15);

12-티글로일-13-부타노일-6,7-에폭시-4,5,9,12,13,20-헥사하이드록시-1-티글리엔-3-온 (화합물 16);

12,13-디부타노일-6,7-에폭시-4,5,9,12,13,20-헥사하이드록시-1-티글리엔-3-온 (화합물 17);

12,13-디펜타노일-6,7-에폭시-4,5,9,12,13,20-헥사하이드록시-1-티글리엔-3-온 (화합물 18);

12,13-디-(2E,4E)-헥사-2,4-디에노일-6,7-에폭시-4,5,9,12,13,20-헥사하이드록시-1-티글리엔-3-온 (화합물 19);

12,13-디-(2-메틸부타노일)-6,7-에폭시-4,5,9,12,13,20-헥사하이드록시-1-티글리엔-3-온 (화합물 20);

12-(2-메틸프로프-2-에노일)-13-(2-메틸부타노일)-6,7-에폭시-4,5,9,12,13,20-헥사하이드록시-1-티글리아엔-3-온 (화합물 21);

12-(3-부테노일)-13-노나노일-6,7-에폭시-4,5,9,12,13,20-헥사하이드록시-1-티글리아엔-3-온 (화합물 22);

12,13-디-노노일-6,7-에폭시-4,5,9,12,13,20-헥사하이드록시-1-티글리아엔-3-온 (화합물 23);

12,13-디-헵타노일-6,7-에폭시-4,5,9,12,13,20-헥사하이드록시-1-티글리아엔-3-온 (화합물 24);

12,13-디-(3-메틸부타노일)-6,7-에폭시-4,5,9,12,13,20-헥사하이드록시-1-티글리아엔-3-온 (화합물 25);

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 17

청구항 16에 있어서, 상기 화합물은 12-티글로일-13-(2-메틸부타노일)-6,7-에폭시-4,5,9,12,13,20-헥사하이드록시-1-티글리엔-3-온 (화합물 1)인 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 전신 항암 압스코팔 (abscopal) 및/또는 방관자 (bystander) 효과를 발생시키기 위해 암성 종양에 (단일 요법으로서) 에폭시티글리엔 (epoxytiglic acid) 화합물의 국부 투여 (localised administration), 예를 들어 종양내 또는 국소 투여에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 압스코팔 효과 (abscopal effects)는 일부 전이암에서 관찰되는 현상으로, 국부 치료를 1개 이상의 표적 종양에 전달한 후에, 미치료 비-인접 및 원거리 종양의 자발적 퇴행을 연루시킨다.

[0003] 1950년대에 처음 도입된 압스코팔이라는 용어는 라틴어 (ab: "away from" 및 scopus: "target")로부터 유래되었으며, 방사선 요법으로 치료된 원발 부위로부터 멀리 떨어진 종양의 퇴행과 관련하여 사용되었다. 방사선 요

법 문헌에서, 압스코팔 효과는 치료된 종양에 인접한 세포에서만 발생하는 '오프-타겟 (off-target)' 반응의 두 번째 타입인 방관자 효과 (bystander effect)와는 구별된다 (Prise and O'Sullivan 2009). 방관자 효과 및 압스코팔 효과는 이들의 근본적인 인과적 기전 (causal mechanisms)이 다르다. 방관자 효과는 주로 방사선 조사된 치료 영역에 인접한 세포로 직접 전달되는 사멸 리간드 및 사이토카인 (예: 전환 성장 인자- β 1, 종양 괴사 인자- α)의 방출 및 활성 산소 종과 관련된 세포 스트레스 신호전달에 기인한다 (Prise and O'Sullivan 2009). 대조적으로, 압스코팔 효과는 면역계에 의해 매개되며, 염증 반응의 유도, 조사된 종양 세포의 괴사, 수지상 세포의 자극, 및 세포독성 T 세포의 활성화를 수반한다 (Demaria *et al.* 2004).

[0004]

흑색종, 편평세포 암종, 신세포 암종, 유방 선암종, 간세포 암종, 메르켈 세포 (Merkel cell) 암종, 속질 암종 (medullary carcinoma) 및 림프구성 림프종을 포함한 몇몇 암에 대해 방사선 단일 요법에 의해 유도되는 압스코팔 효과가 보고되었다 (Abuodeh *et al.* 2016). 2010년 이전에는 광역학 요법 (photodynamic therapy), 및 BCG (Bacillus Calmette-Guerin) (예: Mastrangelo *et al.* 1975)와 같은 몇몇 종양내-전달 제제를 포함하는 다른 국부 투여 단일요법과 관련된 압스코팔 효과에 대한 보고는 적었다. 그러나 방사선 또는 이러한 다른 국부 투여 요법이 단독으로 사용된 경우, 압스코팔 이벤트는 극히 드물었고, 대체로 예측할 수 없었다. 예를 들어, 방사선 단일 요법에서 보고된 압스코팔 효과에 대한 검토는 전 세계적으로 수백만 명의 환자가 치료를 받았음에도 불구하고, 1969년에서 2014년 사이에 46건의 사례 보고만을 발견하였다 (Abuodeh *et al.* 2016). 당연히게도, 상기 압스코팔 효과는 암 면역요법이 출현할 때까지 상대적으로 알려져 있지 않았고 대체로 무시되는 현상이었다.

[0005]

암에서 면역계 역할의 이해에 대한 과학적 발견에 따라, 암에서 면역 반응을 표적화하고 조절하는 것이 새로운 항암 치료제 개발에 있어서 핵심 중점이 되었다. 전신 및 국부 전달 치료 모두인, 이러한 새로운 면역조절 요법의 첫 번째 물질이 클리닉에 도달하였고, 압스코팔 효과에 대한 보고가 증가하고 있다. 실제로, 전신 압스코팔 효과는 종양내-전달 종양용해성 바이러스 예컨대 진행성 흑색종 치료를 위한 FDA-승인된 탈리모겐 라허파렙벡 (talimogene laherparepvec: T-VEC)과 같은 일부 치료의 효능에 근본이 된다. 이러한 1세대 면역요법의 성공 및 일부 제한 사항에 기반하여, 추가의 면역-항암제를 확인하는데 큰 관심이 있다. 하나의 전략 그룹으로는 면역억제된 종양 ('콜드 (cold)' 종양)을 면역자극성 또는 '핫 (hot)' 종양으로 전환시켜서 적절하게 활성화된 항-종양 면역 세포의 순환을 통해 전신 압스코팔 효과를 생성하는 암 면역의 강력한 국소 프라이밍을 유도하기 위해 종양내 치료 (단독 또는 다른 치료 양식과 조합)의 사용을 포함한다 (Aznar *et al.* 2016; Marabelle *et al.* 2017). 본질적으로 이러한 접근 방식은 국부-치료된 종양을 자체 '인 비투 백신 (in situ vaccine)'으로 사용하여 치료되지 않은 종양에서 압스코팔 효과를 생성하는 것을 목표로 한다 (Hammerich *et al.* 2015). 이러한 면역 프라이밍을 촉진하기 위해, 선천 및 적응 면역 세포의 이펙터 기능의 직접적인 활성화, 고도의 면역억제성 종양 미세환경의 억제, 살아있는 종양 세포에 의한 항원 방출 및 제시 강화, 또는 사멸된 종양 세포-관련 항원에 대한 적응 면역 반응을 유발하는 종양 세포 사멸의 조절된 형태의 자극을 포함하는 다양한 가능한 기전이 탐색되고 있다. 이러한 종양내 면역자극제로 사용하기 위해 현재 조사 중에 있는 제제의 예로는 종양용해성 바이러스 및 펩티드, 약독화된 박테리아 백신, 사이토카인 (예: IL-2, IL-12, 과립구-마크로파지 콜로니-자극 인자), 면역계 세포 (예: 수지상 세포, 키메라 항원 수용체 T-세포), 패턴 인식 수용체 효능제 (예: Toll-유사 수용체 (Toll-like receptor: TLR) 효능제 예컨대 이미퀴모드), 소규모 그룹의 기존 세포독성 화학요법제 (예: 독소루비신, 옥살리플라틴, 사이클로포스파미드) 및 면역 체크포인트 표적 항체 (예: 항-CTLA-4)를 포함한다. 그러나, 특히 상대적으로 높은 비용 및 가능한 유해 면역학적 독성이 있는 생물학적 제제의 경우, 이러한 제제들 중 다수를 광범위한 임상 용도로 궁극적으로 해석하는데에는 잠재된 기술적 및 현실적 장애가 상당하다 (예: Boutros *et al.* 2016; Marin-Acevedo *et al.* 2018). 이는 새로운 면역-항암제를 찾는 과정에서 소분자는 대개 무시되었고, 생물학적 면역요법으로 치료할 수 없는 세포내 질병 표적에 대한 접근과 함께 일반적으로 더 적은 비용 및 더 간단한 공급망과 같이, 이의 사용 용이성의 제공을 포함하는 몇 가지 독특한 기술적 및 상업적 이점을 제공할 수 있다는 제안으로 이어졌다 (Adams *et al.* 2015).

[0006]

에폭시티글리에논은 인 비보에서 다양한 암 타입에 대해 활성인 강력한 항-종양 화합물이다 (Boyle *et al.* 2014; Barnett *et al.* 2019; Miller *et al.* 2019). 에폭시티글리에논은 종양 크기에 기반하여 표적 종양에 투여되는, 국부 단일 요법으로 종양내 또는 국소로 투여된다 (Miller *et al.* 2019). 에폭시티글리에논이 투여된 종양은, 종양 세포의 종양병증 (oncosis) 및 종양 혈관구조의 파괴를 포함하는 종양 종괴의 빠른 출혈성 괴사가 유도됨으로써 파괴된다 (Boyle *et al.* 2014). 에폭시티글리에논은 단일 요법으로 전달되는 경우 전신 반응의 기대 없이, 이들이 투여된 국부 치료 부위에서 작용한다. 예를 들어, 프로토타입 에폭시티글리에논 화합물인 티글라놀 티글레이트 (tigilanol tiglate)를 사용하여 최근에 완료된 최초 인간대상 임상 I상 시험 (first-in-human Clinical Phase I trials)에 대한 프로토콜에서, 용량 코호트 (dose cohort)의 제약 내에서 치료할 여러

종양들이 이용 가능한 경우, 잠재적인 효능을 보장하기 위해 각 종양에 약물을 개별적으로 투여하는 것을 필요로 한다. 최근 (W02018/170559, 실시예 7, 도 7B) 흑색종의 엄격한 동계, 면역적격 마우스 모델에서, 면역 체크포인트 억제제 (ICI)와 병용하여 사용된 에폭시티글리에는 화합물이 국부-치료된 표적 종양뿐만 아니라 일부 인접한 치료되지 않은 종양을 더 효과적으로 제거하는 것이 입증되었다. 이러한 전신 효과는 두 약제 (에폭시티글리에는 또는 ICI)가 단독으로 사용된 경우에, 테스트된 이러한 모델 또는 다른 마우스 종양 모델에서 관찰되지 않았다.

[0007] 본 발명은 인간 및 개과 (canine) 환자에 대한 임상 연구에서, 에폭시티글리에는 화합물이 다수의 면역원성 암 타입 (즉, 높은 변이 부담을 갖는 것으로 알려진 암 타입)에서, 1개 이상의 표적 종양에 국부 단일 요법으로 전달되는 경우, 전신 압스코팔 효과를 자극하고, 약물이 투여되지 않은 비-인접 및 원거리 전이 종양을 제거할 수 있다는 예상치 못한 발견에 기반한다.

발명의 내용

[0008] **발명의 요약**

[0009] 본 발명의 일 양상에서, 다발성 종양을 가진 대상체에서 적어도 1개의 비-표적 종양 (non-target tumour)에서 종양 퇴행 (tumour regression)을 자극하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 적어도 1개의 표적 종양 (target tumour)에 6,7-에폭시티글리에는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하고; 상기 적어도 1개의 표적 종양 및 적어도 1개의 비-표적 종양은 면역원성 종양 (immunogenic tumours)이며, 상기 투여는 상기 적어도 1개의 표적 종양에 국부 투여 (localised administration)이다.

[0010] 본 발명의 다른 양상에서, 다발성 종양을 가진 대상체에서 적어도 1개의 비-표적 종양에서 종양 퇴행을 자극하기 위한 약제의 제조에 있어서 6,7-에폭시티글리에는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도가 제공되며; 상기 약제는 적어도 1개의 표적 종양에 국부 투여를 위한 것이고, 상기 적어도 1개의 표적 종양 및 적어도 1개의 비-표적 종양은 면역원성 종양이다.

[0011] 본 발명의 추가 양상에서, 다발성 종양을 가진 대상체에서 적어도 1개의 비-표적 종양에서 종양 퇴행을 자극하는데 사용하기 위한, 6,7-에폭시티글리에는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되며; 상기 6,7-에폭시티글리에는 화합물은 적어도 1개의 표적 종양에 국부 투여를 위한 것이고, 상기 적어도 1개의 표적 종양 및 적어도 1개의 비-표적 종양은 면역원성 종양이다.

도면의 간단한 설명

[0012] 도 1은 1개의 종양이 비히클로 치료된 대조군 개체 (1a) 및 1개의 종양이 7.5 μ g의 화합물 1로 치료된 개체 (1b)에서 치료된 (사각형) 및 미치료된 (원형) B16-F10 종양의 반응 그래프를 나타낸다.

도 2는 1개의 종양이 비히클로 치료된 대조군 개체 (2a) 및 1개의 종양이 7.5 μ g의 화합물 1로 치료된 개체 (2b)에서 치료된 (사각형) 및 미치료된 (원형) Panc02 종양의 반응 그래프를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] **정의**

[0014] 달리 정의하지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술분야의 숙련된 자가 통상적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 개시된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 물질이 본 발명의 실시 또는 테스트에 사용될 수 있으며, 바람직한 방법 및 물질이 개시되어 있다. 본 발명의 목적상, 다음 용어들이 이하에 정의되어 있다.

[0015] 본원에서 사용된, 관사 "a" 및 "an"은 상기 관사의 문법적 대상이 1개 또는 1개 초과 (즉, 적어도 1개)인 것을 의미한다. 한 예로서, "요소"는 1개의 요소 또는 1개 초과 요소의 요소를 의미한다.

[0016] 본원에서 사용된, 용어 "약"은 참조 수량, 수준, 값, 치수, 크기 또는 양에 대해 30%, 25%, 20%, 15% 또는 10% 만큼 가변되는 수량, 수준, 값, 치수, 크기 또는 양을 의미한다.

[0017] 본 명세서 전반에서, 문맥상 달리 요구하지 않는 한, "포함한다", "포함하고" 및 "포함하는"이란 용어는 명시된 단계 또는 요소, 또는 단계들 또는 요소들의 그룹의 포함을 암시하는 것으로 이해되어야 하지만, 임의의 다른 단계 또는 요소, 또는 단계들 또는 요소들의 그룹을 배제하는 것은 아니다.

- [0018] 용어 "알킬"은 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는, 선택적으로 치환된 선형 및 분지형 탄화수소 기를 의미한다. 적절한 경우, 상기 알킬기는 특정한 수의 탄소 원자를 가질 수 있고, 예를 들어 선형 또는 분지형 배열로 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬기를 포함하는 C_1 - C_6 알킬일 수 있다. 알킬기의 비-제한적인 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, *s*- 및 *t*-부틸, 펜틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, 헥실, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 2-에틸부틸, 3-에틸부틸, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실, 운데실, 도데실, 트리데실, 테트라데실 및 펜타데실을 포함한다.
- [0019] 용어 "알케닐"은 2 내지 20개의 탄소 원자를 가지며 적어도 1개의 이중 결합을 갖는, 선택적으로 치환된, 불포화 선형 또는 분지형 탄화수소를 의미한다. 적절한 경우, 상기 알케닐기는 특정한 수의 탄소 원자를 가질 수 있고, 예를 들어 선형 또는 분지형 배열로 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐기를 포함하는 C_2 - C_6 알케닐일 수 있다. 알케닐기의 비-제한적인 예로는 에테닐, 프로페닐, 이소프로페닐, 부테닐, *s*- 및 *t*-부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 헵트-1,3-디엔, 헥스-1,3-디엔, 논-1,3,5-트리엔, 및 유사물을 포함한다.
- [0020] 용어 "알키닐"은 2 내지 20개의 탄소 원자를 가지며 적어도 1개의 삼중 결합을 갖는, 선택적으로 치환된 불포화 선형 또는 분지형 탄화수소를 의미한다. 적절한 경우, 상기 알키닐기는 특정한 수의 탄소 원자를 가질 수 있고, 예를 들어 선형 또는 분지형 배열로 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐기를 포함하는 C_2 - C_6 알키닐일 수 있다. 비-제한적인 예로는 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐 및 헥시닐을 포함한다.
- [0021] 용어 "사이클로알킬" 및 "카보사이클릭 (carbocyclic)"은 선택적으로 치환된, 포화 또는 불포화 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 탄화수소 기를 의미한다. 적절한 경우, 상기 사이클로알킬기는 특정한 수의 탄소 원자를 가질 수 있고, 예를 들어 C_3 - C_6 사이클로알킬은 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 카보사이클릭 기이다. 비-제한적인 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥테닐, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 사이클로헥사디에닐 및 유사물을 포함할 수 있다.
- [0022] "아릴"은 각 고리에 최대 7개의 원자를 갖는 C_6 - C_{14} -원 (membered) 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 카보사이클릭 고리 시스템을 의미하며, 상기 적어도 1개의 고리는 방향족이다. 아릴기의 예로는 페닐, 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 인다닐 및 바이페닐을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 아릴은 1 내지 3개의 벤젠 고리를 포함할 수 있다. 2개 또는 그 이상의 방향족 고리가 존재한다면, 상기 고리들은 함께 융합될 수 있어서 인접한 고리들은 공통 결합을 공유한다.
- [0023] 각 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬 및 아릴은 개별 엔티티 (entity) 또는 더 큰 엔티티의 일부로서, 하나 이상의 선택적 치환기로 선택적으로 치환될 수 있으며, 상기 치환기는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{3-6} 사이클로알킬, 옥소 (=O), -OH, -SH, C_{1-6} 알킬O-, C_{2-6} 알케닐O-, C_{3-6} 사이클로알킬O-, C_{1-6} 알킬S-, C_{2-6} 알케닐S-, C_{3-6} 사이클로알킬S-, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-6}$ 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$ 알킬), $-N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-NH$ (페닐), $-N$ (페닐) $_2$, $-CN$, $-NO_2$, -할로젠, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SCF_3$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, $-SCHF_2$, -페닐, $-C_{1-6}$ 알킬페닐, -O페닐, $-C(O)$ 페닐, $-C(O)C_{1-6}$ 알킬로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 적절한 치환기의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, 비닐, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오, 이소프로필티오, 부틸티오, 하이드록시, 하이드록시메틸, 하이드록시에틸, 하이드록시프로필, 하이드록시부틸, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 시아노, 니트로, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸티오, 디플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 디플루오로메틸티오, 모르폴리노, 아미노, 메틸아미노, 디메틸아미노, 페닐, 페녹시, 페닐카보닐, 벤질 및 아세틸을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0024] 상기 에폭시티글리에는 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염의 형태일 수 있다. 그러나, 비-약학적으로 허용 가능한 염도 본 발명의 범위에 속하는 것으로 이해되어야 하며, 그 이유는 이들이 약학적으로 허용 가능한 염의 제조에서 중간체로서 유용할 수 있거나, 또는 저장 또는 수송에 유용할 수 있기 때문이다. 적절한 약학적으로 허용 가능한 염으로는 약학적으로 허용 가능한 무기산 예컨대 염산, 황산, 인산, 질산, 탄산, 붕산, 설파산 및 브롬화수소산의 염, 또는 약학적으로 허용 가능한 유기산 예컨대 아세트산, 프로피온산, 부티르산, 타르타르산, 말레산, 하이드록시말레산, 푸마르산, 말레산, 시트르산, 락트산, 뮤신산, 글루콘산, 벤조산, 숙신산, 옥살산, 페닐아세트산, 메탄설폰산, 톨루엔설폰산, 벤젠설폰산, 살리사이클릭 설파닐산 (salicylic sulphanic acid), 아스파르트산, 글루탐산, 에데트산, 스테아르산, 팔미트산, 올레산, 라우르산, 판토텐산, 탄닌산 (tannic acid), 아스코르브산 및 발레르산의 염을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

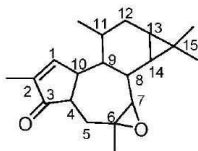
[0025] 염기 염 (base salts)으로는 약학적으로 허용 가능한 양이온, 예컨대 나트륨, 칼륨, 리튬, 칼슘, 마그네슘, 암모늄 및 알킬암모늄으로 형성된 염을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0026] 염기성 질소-함유 기는 저급 알킬 할라이드, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드; 디알킬 설페이트, 예컨대 디메틸 및 디에틸 설페이트 등과 같은 제제로 4차화될 수 있다.

[0027] 또한, 에폭시티글리에는 화합물은 비대칭 중심을 가질 수 있으므로, 1개 초과 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다는 것이 인식되어 있다. 따라서, 본 발명은 또한 하나 이상의 비대칭 중심에서 실질적으로 순수한 이성질체 형태, 예컨대 약 90% 초과 ee, 예컨대 약 95% 또는 97% ee 또는 99% 초과 ee인 화합물뿐만 아니라 이의 혼합물, 예컨대 라세미 혼합물에 관한 것이다. 이러한 이성질체는 천연 공급원으로부터 분리되거나, 예를 들어 키랄 중간체를 사용하여 비대칭 합성하거나, 또는 키랄 분해하여 수득될 수 있다. 본 발명의 화합물은 기하학적 이성질체로서 존재할 수 있다. 또한, 본 발명은 실질적으로 순수한 시스 (Z) 또는 트랜스 (E) 형태의 화합물 또는 이의 혼합물에 관한 것이다.

[0028] 본 발명의 화합물은 식물 또는 식물의 일부로부터 단리에 의해, 또는 분리된 화합물의 유도체화에 의해, 또는 관련 화합물의 유도체화에 의해 수득될 수 있다. 분리 절차 및 유도체화 절차는 WO 2007/070985 및 WO2014/169356에서 찾을 수 있다.

[0029] 용어 "6,7-에폭시티글리에는 화합물"은 하기 탄소 사이클릭 구조를 갖는 화합물을 의미한다:



[0030]

[0031] 상기 화합물은 융합된 사이클로프로판 고리가 6원 고리에 부착되어 있는 트리사이클로[9.3.0.0]테트라데칸 시스템을 갖는다. 에폭시드는 6,7-위치에서 7원 고리에 융합되고, 5원 고리는 1,2-엔-3-온 구조를 갖는다.

[0032] 본원에서 사용된, 용어 "표적 종양"은 상기 6,7-에폭시티글리에는 화합물이 국부 방식으로 직접 투여되는 종양을 지칭한다.

[0033] 본원에서 사용된, 용어 "비-표적 종양"은 상기 6,7-에폭시티글리에는 화합물이 국부 방식으로 직접 투여되지 않은 종양을 지칭한다. 비-표적 종양에 직접 국부 투여가 일어나지 않지만, 상기 비-표적 종양의 퇴행은 표적 종양에의 직접 투여에 후속하여 발생한다.

[0034] 본원에서 사용된, 용어 "원발성 종양"은 대상체에서 최초로 발생한 종양을 지칭한다.

[0035] 본원에서 사용된, 용어 "전이성 종양" 또는 "속발성 종양"은 원발성 종양으로부터 유래하지만, 원발성 종양의 부위와 상이한 부위에서 성장하는 종양을 지칭한다. 전이성 또는 속발성 종양은 원발성 종양과 동일한 장기 또는 부위에 위치할 수 있거나, 또는 원발성 종양과 다른 장기 또는 부위에 위치할 수 있다. 전이성 또는 속발성 종양은 원발성 종양과 동일한 종양 세포 계통을 포함한다.

[0036] 위성 종양 (satellite tumour)은 원발성 종양의 1 cm 이내의 부위에 위치하는 별개의 종양을 지칭한다. 위성 종양은 전이성 종양일 수 있거나, 또는 UV-유발 피부 편평세포 암종 및 피부 혈관육종의 경우, 일광 각화증의 전암성 영역 (pre-cancerous field of solar keratoses)으로부터 새롭게 분화된 종양일 수 있다.

[0037] 본원에서 사용된, 용어 "방관자 효과"는 치료되는 표적 종양에 인접하게 위치한 종양 세포의 사멸 또는 종양의 퇴행을 지칭한다. 방관자 효과에 민감한 종양 세포는 비록 직접 치료되지는 않았지만, 표적 종양에 인접하거나 또는 매우 근접하여 활성 산소 종, 사이토카인 및 사멸 리간드와 같은, 표적 종양 세포로부터 방출되는 세포 신호 전달과 접촉하게 된다.

[0038] 본원에서 사용된, 용어 "압스코팔 효과"는 국부 요법이 투여되는 부위에 인접하지 않거나 또는 이로부터 멀리 떨어진 부위에 위치한 종양의 퇴행을 지칭한다. 압스코팔 효과에 민감한 종양은 치료되는 표적 종양에 근접하지 않은 (즉, 2 cm 초과로 떨어져 있는) 별개의 종양인 것으로 간주되며, 상기 효과는 면역 반응에 의해 매개된다.

[0039] 최근에 압스코팔 효과, 표적 종양 및 비-표적 종양에 대한 새로운 용어가 제안되었으며, 이들은 특히 종양내-전달 면역요법과 관련되기 때문이다 (Marabelle *et al.*, 2018). 이러한 용어는 방사선요법 후에 방사선 조사 영

역 외부에서 발생하는 압스코팔 효과를, 표적 종양으로 치료를 종양내로 전달한 후에 치료되지 않은 종양에서 발생하는 효과와 구별하는 것을 목표로 한다. 이러한 제안에 따라, 종양내 요법이 관련된 경우, "압스코팔 효과"라는 용어를, "anesthetic 면역 반응 (anesthetic immune response)" 및 "anesthetic 종양 반응 (anesthetic tumour responses)"으로 대체하는 것이 제안되었다 (Marabelle *et al.*, 2018). 본원에서 사용된, 용어 "압스코팔 효과"는 anesthetic 면역 반응 및 anesthetic 종양 반응을 지칭한다. 종양내 주사가 수행된 anesthetic 종양 병변을 본원에서는 "표적 종양"이라 하고, 주사되지 않은 종양 병변인 anesthetic 종양 병변을 본원에서는 "비-표적 종양"이라 한다.

[0040] 본원에서 사용된, 용어 "국부 투여"는 표적 종양에의 직접 투여를 지칭한다. 예를 들어, 상기 국부 투여는 치료제가 종양에 직접 주사되는 국소 투여 또는 종양내 투여일 수 있다.

[0041] 본원에서 사용된, 용어 "종양 퇴행"은 종양의 일부 또는 전부가 소실되는 것을 지칭한다. 일부 경우에는, 완전한 종양 퇴행이 발생하고, 종양이 소실될 수 있다. 다른 경우에는, 일부 종양 퇴행이 발생하고, 종양의 크기가 감소하지만, 완전히 소실되지는 않을 수 있다.

[0042] 종양 퇴행을 자극하는 방법

[0043] 본 발명은 다발성 종양을 가진 대상체에서 적어도 1개의 비-표적 종양에서 종양 퇴행을 자극하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 적어도 1개의 표적 종양에 6,7-에폭시티글리에는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하고; 상기 적어도 1개의 표적 종양 및 적어도 1개의 비-표적 종양은 면역원성 종양이며, 상기 투여는 상기 적어도 1개의 표적 종양에의 국부 투여이다.

[0044] 일부 구체예에서, 상기 6,7-에폭시티글리에는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 1개의 표적 종양에 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 6,7-에폭시티글리에는 화합물이 원발성 종양에 투여된다. 일부 구체예에서, 상기 6,7-에폭시티글리에는 화합물이 속발성 종양에 투여된다. 다른 구체예에서, 상기 6,7-에폭시티글리에는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 1개 초과 표적 종양, 예를 들어 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개의 종양을 포함하는 2 내지 20개의 종양에 투여된다. 상기 표적 종양, 예를 들어 원발성 종양 및 1개 이상의 위성 종양이 대상체내 또는 대상체 상의 하나의 장기 또는 하나의 부위에 위치할 수 있거나, 또는 상기 표적 종양이 대상체내 또는 대상체 상의 다수의 장기 또는 다수의 부위에 위치할 수 있다. 예를 들어, 1개 초과 표적 종양이 서로 다른 장기 또는 서로 다른 부위에 위치할 수 있는, 예컨대 목부위 종양 및 팔에 위치하는 종양일 수 있다. 상기 1개 초과 표적 종양은 원발성 종양 및 1개 이상의 속발성 종양일 수 있거나, 또는 1개 초과 표적 종양은 1개 초과 속발성 종양일 수 있다.

[0045] 상기 6,7-에폭시티글리에는 화합물은 적어도 1개의 표적 종양에 국부로 투여된다. 특정 구체예에서, 상기 투여는 종양내 투여이다. 다른 구체예에서, 상기 투여는 국소 투여이다. 일부 구체예에서, 상기 종양은 피부 종양 또는 피하 종양, 또는 신체 외부로부터 접근 가능한 종양, 예를 들어 촉진 가능한 종양이다. 다른 구체예에서, 상기 종양은 내부 종양이다. 상기 종양이 내부에 위치한 종양인 일부 구체예에서, 국부 전달은 상기 종양이 노출되어 에폭시티글리에는 화합물이 국부로 투여될 수 있는 수술 중에 수행된다. 다른 구체예에서, 상기 종양이 내부에 위치하고, 상기 에폭시티글리에는 화합물은 영상화 기법 (imaging technique), 예를 들어 내시경 초음파 (endoscopic ultrasound) 또는 정위적 영상화 (stereotactic imaging)에 의해 가이드되는 주사에 의해 전달된다. 특정 구체예에서, 상기 종양은 신체 외부로부터 접근 가능하다.

[0046] 일부 구체예에서, 상기 적어도 1개의 비-표적 종양은 단일 종양이다. 일부 구체예에서, 1개의 비-표적 종양이 존재한다. 다른 구체예에서, 상기 적어도 1개의 비-표적 종양은 1개 초과 종양, 예를 들어 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개의 종양을 포함하는 2 내지 20개의 종양이다. 상기 비-표적 종양, 예를 들어 원발성 종양 및 1개 이상의 위성 종양이 대상체내 또는 대상체 상의 하나의 장기 또는 하나의 부위에 위치할 수 있거나, 또는 상기 비-표적 종양이 대상체내 또는 대상체 상의 다수의 장기 또는 다수의 부위에 위치할 수 있다. 예를 들어, 1개 초과 비-표적 종양이 서로 다른 장기 또는 서로 다른 부위에 위치할 수 있는, 예컨대 목부위 종양 및 팔에 위치하는 종양일 수 있다. 상기 1개 초과 비-표적 종양은 원발성 종양 및 1개 이상의 속발성 종양일 수 있거나, 또는 1개 초과 비-표적 종양은 1개 초과 속발성 종양일 수 있다. 일부 구체예에서, 상기 적어도 1개의 비-표적 종양은 적어도 1개의 방관자 종양이다. 특정 구체예에서, 상기 비-표적 종양은 표적 종양의 부위로부터 멀리 떨어진 적어도 1개의 종양이고, 압스코팔 효과에 민감하다. 일부 구체예에서, 상기 적어도 1개의 비-표적 종양은 적어도 1개의 방관자 종양 및 표적 종양의 부위로부터 멀리 떨어진, 압스코팔 효과에 민감한 적어도 1개의 종양이다.

- [0047] 상기 적어도 1개의 표적 종양 및 적어도 1개의 비-표적 종양은 면역원성 종양이다. 면역원성 종양은 면역계에 의해 조정되기 쉬운 종양이다. 예를 들어, 표적 종양의 치료는 염증 반응의 유도, 종양 세포의 괴사, 수지상 세포의 자극 및 세포독성 T 세포의 활성화를 포함할 수 있고, 상기 비-표적 종양은 신체에서 발생하는 면역 반응에 민감하다. 면역원성 종양은 높은 TMB (tumour mutational burden)를 갖는 것을 특징으로 한다. 높은 TMB는 종양 게놈의 코딩 영역 (coding area)당 체세포 비-동의 돌연변이 (somatic nonsynonymous mutations)의 총 수의 정량적 측정값이다. TMB는 WGS (whole genome sequencing) 또는 유전자-표적 시퀀싱 (gene-targeted sequencing)에 의해 종양에서 측정될 수 있다 (Melendez *et al.*, 2018). TMB가 높은 종양 세포는 종양 미세환경에서 암과 싸우는 T 세포에 의해 인식될 수 있는 더 많은 신생항원 (neoantigens)을 갖는 것으로 가정된다. T 세포에 의한 신생항원의 인식은 항-종양 면역 반응을 자극한다.
- [0048] 암세포의 고유한 면역원성은 특정 종양-표적 면역 반응을 유도하는 능력에 의존한다. 이러한 면역원성은 주로 암세포가 정상 세포에서는 발현되지 않는 종양-특이적 돌연변이 단백질 (신생항원이라고 함)을 발현하도록 하는 체세포 돌연변이에 의해 유발된다. 이러한 돌연변이의 빈도, 이에 따른 종양 세포의 잠재적인 신생-항원성 (neo-antigenicity)은 서로 다른 암 타입들 간에 현저하게 상이한 것으로 입증되었다 (Schumacher & Streiber, 2015). TMB는 이러한 잠재적인 신생-항원성에 대해 널리 인정되는 대리 측정값이며 (Gibney *et al.*, 2016), 여기서 중간 내지 높은 TMB는 PD-1 (programmed death1) 또는 이의 리간드를 억제하는 모노클로날 항체로 치료한 환자에서 다양한 종양 타입에 대해 유리한 결과를 예측하는 것으로 나타났다 (Goodman *et al.* 2017; Yarchoan *et al.* 2017). 100,000개의 인간 게놈으로부터 유래된 TMB에 대한 공개된 데이터를 사용하여 (Chalmers *et al.* 2017), 1개 이상의 '표적' 종양에 에폭시티글리에는 화합물을 투여한 후에 미치료 종양에서 전신 암스코팔 효과를 발생시킬 가능성이 가장 높은 특정 암 타입이 예측될 수 있다. Chalmers *et al.*에 열거된 167 가지의 암 타입들 중에서, TMB가 중간 내지 높은 36 가지의 암 타입은, (1) 메가베이스 (megabase)당 5개 초과 돌연변이 종양값을 갖거나, 또는 (2) 사례들 중 10% 초과가 메가베이스당 20개 초과 돌연변이를 갖는 것에 기반하여 확인되었다. 일부 구체예에서, 상기 면역원성 종양은 메가베이스당 5개 초과 돌연변이 종양값을 갖거나, 또는 사례들 중 10% 초과가 메가베이스당 20개 초과 돌연변이를 갖는 것으로 정의되는, 중간 내지 높은 TMB를 갖는 종양이다.
- [0049] 일부 구체예에서, 상기 면역원성 종양은 흑색종, 기저 세포 암종, 편평세포 암종, 메르켈 세포 암종, 폐 암종, 방광 암종, 림프종, 유방 선암종, 간세포 암종, 신세포 암종, 속질 암종, 결장직장암, 조직구성 육종, 혈관육종 또는 비만세포종 (비만 세포 종양)으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 상기 면역원성 종양은 원발성 흑색종 및 두경부 흑색종을 포함하는 흑색종, 피부 기저 세포 암종 (BCC), 피부 편평세포 암종 (SCC), 두경부 편평세포 암종, 식도 편평세포 암종, 폐 편평세포 암종, 항문 편평세포 암종, 직장 편평세포 암종, 자궁경부 편평세포 암종, 외음부 편평세포 암종, 결장직장암, 메르켈 세포 암종, 폐 대세포 암종, 폐 대세포 신경내분비 암종, 폐 소세포 미분화 암종, 폐 비-소세포 폐 암종, 폐 육종암 암종, 폐 선암종, 폐 선편평세포 암종 (lung adenosquamous carcinoma), 방광 암종, 방광요로상피 이행 세포 암종 (TCC), 원발성 요로상피 암종, 요관 요로상피 암종, 림프절 림프종 미만성 거대 B 세포, 림프절 림프종 B-세포, 림프절 림프종 소포 림프종, 원발성 육종암 암종, 신장 요로상피 암종, 위 선암종 장 타입 (stomach adenocarcinoma intestinal type), 자궁 내막 선암종, 연조직 혈관육종, 피부 부속기 암종 (skin adnexal carcinoma), 식도 암종 및 위식도 접합부 선암종으로부터 선택된다. 특정 구체예에서, 상기 면역원성 종양은 피부 기저 세포 암종 (BCC), 피부 편평세포 암종 (SCC), 원발성 편평세포 암종, 흑색종, 원발성 흑색종, 두경부 흑색종, 메르켈 세포 암종, 폐 대세포 암종 림프절 림프종 미만성 거대 B 세포 및 연조직 혈관육종, 특히 피부 기저 세포 암종 (BCC), 피부 편평세포 암종 (SCC), 흑색종, 림프절 림프종 미만성 거대 B 세포 및 연조직 혈관육종으로부터 선택된다.
- [0050] 병용 요법으로 치료될 수 있는 대상체는 포유동물, 조류, 수생 동물 예컨대 어류, 또는 파충류이다. 일부 구체예에서, 상기 대상체는 인간, 실험실용 동물 예컨대 영장류, 마우스, 래트 또는 토끼, 반려 동물 예컨대 개 또는 고양이, 사육 동물 예컨대 말, 당나귀 등, 가축 예컨대 암소, 황소, 돼지, 양, 염소, 사슴, 라마, 알파카 등, 또는 포획된 야생 동물 예컨대 동물원 및 야생동물 공원의 동물로, 사자, 표범, 치타, 코끼리, 지브라, 영양, 기린, 코알라, 캥거루 및 파충류 예컨대 악어, 도마뱀, 뱀 등, 조류, 특히 포획된 조류 예컨대 작은 앵무새 (budgerigar) 또는 카나리아, 야생 앵무새 (cockatoo), 잉꼬, 마코앵무새 (macaw), 앵무새 (parrot) 등, 또는 어류, 특히 포획된 어류 예컨대 열대 어류 (지브라 피쉬, 구피, 삼 투어 (Siamese fighting fish), 크라운 피쉬 (clown fish), 카디날 테트라 (cardinal tetra) 등), 돌고래, 고래 등이다. 특정 구체예에서, 상기 대상체는 인간 또는 반려 동물이다.
- [0051] "유효량"은 종양 퇴행과 같은 원하는 반응을 달성하기 위해 적어도 부분적으로 필요한 양을 의미한다. 상기 양

은 치료할 개인의 건강 및 신체 상태, 치료할 개인의 분류학적 그룹, 조성물의 제제화, 의학적 상황의 평가, 및 기타 관련 요인에 따라 좌우된다. 6,7-에폭시티글리에는 화합물의 유효량은 통상적인 시험을 통해 결정될 수 있는 비교적 넓은 범위에 속할 것으로 기대된다. 인간 환자와 관련하여 유효량은, 예를 들어, 투여 (dosage)당 체중 1 kg당 약 0.1 ng 내지 체중 1 kg당 1 g의 범위에 있을 수 있다. 상기 투여량은 바람직하게는 투여당 체중 1 kg당 1 µg 내지 1 g의 범위, 예컨대 투여당 체중 1 kg당 1 mg 내지 1 g의 범위이다. 일 구체예에서, 상기 투여량은 투여당 체중 1 kg당 1 mg 내지 500 mg의 범위이다. 다른 구체예에서, 상기 투여량은 투여당 체중 1 kg당 1 mg 내지 250 mg의 범위이다. 또 다른 구체예에서, 상기 투여량은 투여당 체중 1 kg당 1 mg 내지 100 mg의 범위, 예컨대 투여당 체중 1 kg당 최대 50 mg이다. 또 다른 구체예에서, 상기 투여량은 투여당 체중 1 kg당 1 µg 내지 1 mg의 범위이다.

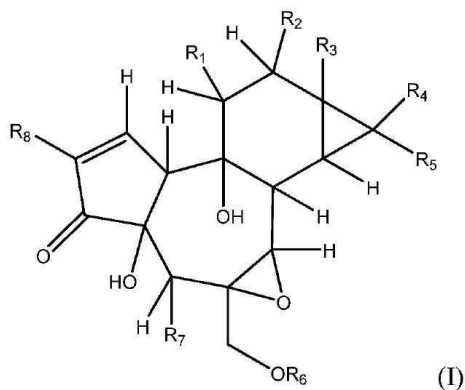
[0052] 상기 6,7-에폭시티글리에는 화합물은 종양에 국부 방식으로 투여된다. 투여되는 용량은 종양 크기에 기반하여 계산된다. 일반적으로, 상기 약물은 종양의 부피에 대해 약물 6,7-에폭시티글리에는 용액의 5 내지 50 부피%의 양으로 투여된다. 6,7-에폭시티글리에는 화합물의 용액은 일반적으로 0.2 내지 5 mg/mL, 예를 들어, 0.5 내지 2 mg/mL 또는 1 내지 1.5 mg/mL의 농도이다. 일부 구체예에서, 6,7-에폭시티글리에는 화합물의 용량은 종양 부피의 입방 cm (cubic cm)당 화합물 0.005 mg 내지 5.0 mg의 범위, 특히 종양 부피의 입방 cm당 화합물 0.01 mg 내지 2 mg의 범위, 특히 종양 부피의 입방 cm당 화합물 0.1 mg 내지 0.75 mg의 범위이다.

[0053] 투여 요법은 최적의 치료 반응을 제공하도록 조정될 수 있다.

[0054] 6,7-에폭시티글리에는 화합물의 용량은 종양 크기에 기반하여 각 표적 종양에 투여되는 단일 용량일 수 있다. 일부 구체예에서, 초기 용량에 대한 완전 반응이 표적 종양에서 획득되지 않는 경우, 상기 용량은 1회 이상의 후속 시간에서 반복될 수 있다. 후속 시간에서, 상기 6,7-에폭시티글리에는 화합물은 표적 종양에 투여된 초기 용량으로 완전 반응이 획득되지 않는 경우 비-표적 종양에 국부로 투여될 수 있다.

[0055] 6,7-에폭시티글리에는 화합물

[0056] 일부 구체예에서, 상기 6,7-에폭시티글리에는 화합물은 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 기하학적 이성질체 또는 입체이성질체 또는 약학적으로 허용 가능한 염이다:



[0057]

[0058] 상기에서

[0059] R₁은 수소 또는 C₁₋₆알킬이고;

[0060] R₂는 -OR₉이며;

[0061] R₃은 -OH 또는 -OR₉이고;

[0062] R₄ 및 R₅는 독립적으로 수소 및 C₁₋₆알킬로부터 선택되며;

[0063] R₆은 수소 또는 -R₁₀이고;

[0064] R₇은 하이드록시 또는 -OR₁₀이며;

[0065] R₈은 수소 또는 C₁₋₆알킬이고;

[0066] R_9 는 $-C_{1-20}$ 알킬, $-C_{2-20}$ 알케닐, $-C_{2-20}$ 알키닐, $-C(O)C_{1-20}$ 알킬, $-C(O)C_{2-20}$ 알케닐, $-C(O)C_{2-20}$ 알키닐, $-C(O)$ 사이클로알킬, $-C(O)C_{1-10}$ 알킬사이클로알킬; $-C(O)C_{2-10}$ 알케닐사이클로알킬, $-C(O)C_{2-10}$ 알키닐사이클로알킬, $-C(O)$ 아릴, $-C(O)C_{1-10}$ 알킬아릴, $-C(O)C_{2-10}$ 알케닐아릴, $-C(O)C_{2-10}$ 알키닐아릴, $-C(O)C_{1-10}$ 알킬 $C(O)R_{11}$, $-C(O)C_{2-10}$ 알케닐 $C(O)R_{11}$, $-C(O)C_{2-10}$ 알키닐 $C(O)R_{11}$, $-C(O)C_{1-10}$ 알킬 $CH(OR_{11})(OR_{11})$, $-C(O)C_{2-10}$ 알케닐 $CH(OR_{11})(OR_{11})$, $-C(O)C_{2-10}$ 알키닐 $CH(OR_{11})(OR_{11})$, $-C(O)C_{1-10}$ 알킬 SR_{11} , $-C(O)C_{2-10}$ 알케닐 SR_{11} , $-C(O)C_{2-10}$ 알키닐 SR_{11} , $-C(O)C_{1-10}$ 알킬 $C(O)OR_{11}$, $-C(O)C_{2-10}$ 알케닐 $C(O)OR_{11}$, $-C(O)C_{2-10}$ 알키닐 $C(O)OR_{11}$, $-C(O)C_{1-10}$ 알킬 $C(O)SR_{11}$, $-C(O)C_{2-10}$ 알케닐 $C(O)SR_{11}$, $-C(O)C_{2-10}$ 알키닐

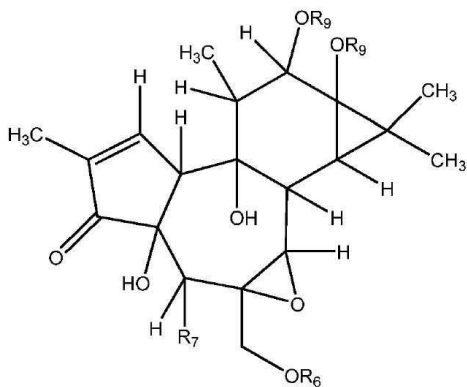
$C(O)SR_{11}$, $-C(O)C_{1-10}$ 알킬-- R_{11} , $-C(O)C_{2-10}$ 알케닐-- R_{11} , 또는 $-C(O)C_{2-10}$ 알키닐-- R_{11} 이며;

[0067] R_{10} 은 $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, $-C_{2-6}$ 알키닐, $-C(O)C_{1-6}$ 알킬, $-C(O)C_{2-6}$ 알케닐, $-C(O)C_{2-6}$ 알키닐, $-C(O)$ 아릴, $-C(O)C_{1-6}$ 알킬아릴, $-C(O)C_{2-6}$ 알케닐아릴, $-C(O)C_{2-6}$ 알키닐아릴이고;

[0068] R_{11} 은 수소, $-C_{1-10}$ 알킬, $-C_{2-10}$ 알케닐, $-C_{2-10}$ 알키닐, 사이클로알킬 또는 아릴이며;

[0069] 상기 각 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬 또는 아릴 기는 선택적으로 치환된다.

[0070] 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 에폭시티글리에는 화합물은 하기 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 기하학적 이성질체 또는 입체이성질체 또는 약학적으로 허용 가능한 염이다:



(II)

[0071] 상기에서 R_6 , R_7 및 R_9 는 상기 화학식 (I)에 대해 정의된 바와 같다.

[0073] 상기 화학식 (I) 및 (II)의 일부 구체예에서, R_2 및/또는 R_3 또는 R_9 의 알킬 또는 알케닐 기는 분지형 알킬 또는 알케닐 기이다.

[0074] 일부 구체예에서, R_2 및/또는 R_3 또는 R_9 의 알킬 또는 알케닐 기는 중간 소수성의 사슬 길이, 예를 들어 C4, C5 또는 C6을 갖는다.

[0075] 일부 구체예에서, C20 하이드록시기는 아실기 (R_6), 예를 들어 아세틸 ($-C(O)CH_3$), $-C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$ 또는 $-C(O)CH_2CH_2CH_3$ 으로 치환된다.

[0076] 일부 구체예에서, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬 또는 아릴 기는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도, 특히 플루오로 및 클로로로부터 선택된 할로 기로 선택적으로 치환된다. 일부 구체예에서, R^9 및 R^{10} 에서 에스테르의 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬 또는 아릴 기는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도, 특히 플루오로 및 클로로로부터 선택된 할로 기로 선택적으로 치환된다.

[0077] 상기 화학식 (I) 또는 (II)의 특정 구체예에서, 하기 중 하나 이상이 적용된다:

[0078] R_1 은 $-C_{1-3}$ 알킬, 특히 $-CH_3$ 이고;

[0079] R_2 는 $-OC(O)C_{1-20}$ 알킬, $-OC(O)C_{2-20}$ 알케닐, $-OC(O)C_{2-20}$ 알키닐, $-OC(O)$ 사이클로알킬, $-OC(O)C_{1-10}$ 알킬사이클로알킬; $-OC(O)C_{2-10}$ 알케닐사이클로알킬, $-OC(O)C_{2-10}$ 알키닐사이클로알킬, $-OC(O)$ 아릴, $-OC(O)C_{1-10}$ 알킬아릴, $-OC(O)C_{2-10}$ 알케닐아릴, $-OC(O)C_{2-10}$ 알키닐아릴, $-OC(O)C_{1-10}$ 알킬C(O) R_{11} , $-OC(O)C_{2-10}$ 알케닐C(O) R_{11} , $-OC(O)C_{2-10}$ 알키닐C(O) R_{11} , $-OC(O)C_{1-10}$ 알킬CH(OR_{11})(OR_{11}), $-OC(O)C_{2-10}$ 알케닐CH(OR_{11})(OR_{11}), $-OC(O)C_{2-10}$ 알키닐CH(OR_{11})(OR_{11}), $-OC(O)C_{1-10}$ 알킬SR $_{11}$, $-OC(O)C_{2-10}$ 알케닐SR $_{11}$, $-OC(O)C_{2-10}$ 알키닐SR $_{11}$, $-OC(O)C_{1-10}$ 알킬C(O)OR $_{11}$, $-OC(O)C_{2-10}$ 알케닐C(O)OR $_{11}$, $-OC(O)C_{2-10}$ 알키닐C(O)OR $_{11}$, $-OC(O)C_{1-10}$ 알킬C(O)SR $_{11}$, $-OC(O)C_{2-10}$ 알케닐C(O)SR $_{11}$ 또는 $-OC(O)C_{2-10}$ 알키닐C(O)SR $_{11}$; 특히 $-OC(O)C_{1-10}$ 알킬, $-OC(O)C_{2-10}$ 알케닐, $-OC(O)C_{2-10}$ 알키닐, $-OC(O)$ 사이클로알킬, $-OC(O)C_{1-10}$ 알킬사이클로알킬; $-OC(O)C_{2-10}$ 알케닐사이클로알킬, $-OC(O)C_{2-10}$ 알키닐사이클로알킬 또는 $-OC(O)$ 아릴; 더 특히 $-OC(O)C_{1-6}$ 알킬, $-OC(O)C_{2-6}$ 알케닐 또는 $-OC(O)C_{2-6}$ 알키닐 또는 $-OC(O)C_{4-6}$ 알킬, $-OC(O)C_{4-6}$ 알케닐 또는 $-OC(O)C_{4-6}$ 알키닐이며;

[0080] R_3 은 $-OC(O)C_{1-20}$ 알킬, $-OC(O)C_{2-20}$ 알케닐, $-OC(O)C_{2-20}$ 알키닐, $-OC(O)$ 사이클로알킬, $-OC(O)C_{1-10}$ 알킬사이클로알킬; $-OC(O)C_{2-10}$ 알케닐사이클로알킬, $-OC(O)C_{2-10}$ 알키닐사이클로알킬, $-OC(O)$ 아릴, $-OC(O)C_{1-10}$ 알킬아릴, $-OC(O)C_{2-10}$ 알케닐아릴, $-OC(O)C_{2-10}$ 알키닐아릴, $-OC(O)C_{1-10}$ 알킬C(O) R_{11} , $-OC(O)C_{2-10}$ 알케닐C(O) R_{11} , $-OC(O)C_{2-10}$ 알키닐C(O) R_{11} , $-OC(O)C_{1-10}$ 알킬CH(OR_{11})(OR_{11}), $-OC(O)C_{2-10}$ 알케닐CH(OR_{11})(OR_{11}), $-OC(O)C_{2-10}$ 알키닐CH(OR_{11})(OR_{11}), $-OC(O)C_{1-10}$ 알킬SR $_{11}$, $-OC(O)C_{2-10}$ 알케닐SR $_{11}$, $-OC(O)C_{2-10}$ 알키닐SR $_{11}$, $-OC(O)C_{1-10}$ 알킬C(O)OR $_{11}$, $-OC(O)C_{2-10}$ 알케닐C(O)OR $_{11}$, $-OC(O)C_{2-10}$ 알키닐C(O)OR $_{11}$, $-OC(O)C_{1-10}$ 알킬C(O)SR $_{11}$, $-OC(O)C_{2-10}$ 알케닐C(O)SR $_{11}$ 또는 $-OC(O)C_{2-10}$ 알키닐C(O)SR $_{11}$; 특히 $-OC(O)C_{1-10}$ 알킬, $-OC(O)C_{2-10}$ 알케닐, $-OC(O)C_{2-10}$ 알키닐, $-OC(O)$ 사이클로알킬, $-OC(O)C_{1-10}$ 알킬사이클로알킬; $-OC(O)C_{2-10}$ 알케닐사이클로알킬, $-OC(O)C_{2-10}$ 알키닐사이클로알킬 또는 $-OC(O)$ 아릴; 더 특히 $-OC(O)C_{1-6}$ 알킬, $-OC(O)C_{2-6}$ 알케닐 또는 $-OC(O)C_{2-6}$ 알키닐 또는 $-OC(O)C_{2-6}$ 알키닐 또는 $-OC(O)C_{4-6}$ 알킬, $-OC(O)C_{4-6}$ 알케닐 또는 $-OC(O)C_{4-6}$ 알키닐이고;

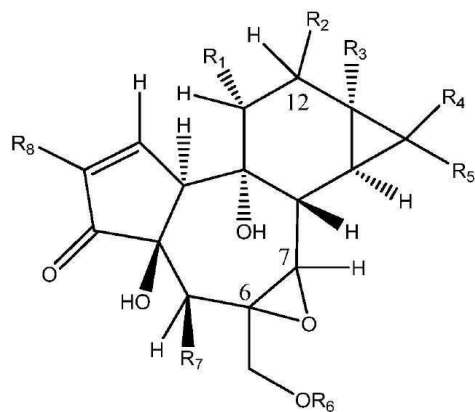
[0081] R_4 및 R_5 는 독립적으로 $-C_{1-3}$ 알킬, 특히 $-CH_3$ 으로부터 선택되며;

[0082] R_6 은 수소, $-C(O)C_{1-6}$ 알킬, $-C(O)C_{2-6}$ 알케닐, $-C(O)C_{2-6}$ 알키닐 또는 $-C(O)$ 아릴; 특히 수소, $-C(O)C_{1-3}$ 알킬, $-C(O)C_{2-3}$ 알케닐 또는 $-C(O)C_{2-3}$ 알키닐, 더 특히 수소 또는 $-C(O)CH_3$ 이고;

[0083] R_7 은 하이드록실, $-OC(O)C_{1-6}$ 알킬, $-OC(O)C_{2-6}$ 알케닐 또는 $-OC(O)C_{2-6}$ 알키닐, 특히 하이드록실, $-OC(O)C_{1-3}$ 알킬, $-OC(O)C_{2-3}$ 알케닐 또는 $-OC(O)C_{2-3}$ 알키닐, 더 특히 하이드록실 또는 $-OC(O)CH_3$ 이며;

[0084] R_8 은 $-C_{1-3}$ 알킬, 특히 $-CH_3$ 이다.

[0085] 일부 구체예에서, 상기 화학식 (I) 및/또는 (II)의 화합물은 하기 화학식 (III)에 나타낸 바와 같은 입체화학을 갖는다:



(III)

[0086]

[0087] 일부 구체예에서, 6,7-위치의 에폭시드는 고리 시스템의 평면 위에 있다. 다른 구체예에서, 6,7-위치의 에폭시

드는 고리 시스템의 평면 아래에 있다. 일부 구체예에서, 12 위치의 R_2 기는 S 이고, 다른 구체예에서, 12 위치의 R_2 기는 R 이다.

- [0088] 특정 구체예에서, 상기 에폭시티글리에는 화합물은 하기로부터 선택된다:
- [0089] 12-티글로일-13-(2-메틸부타노일)-6,7-에폭시-4,5,9,12,13,20-헥사하이드록시-1-티글리엔-3-온 (화합물 1);
- [0090] 12,13-디-(2-메틸부타노일)-6,7-에폭시-4,5,9,12,13,20-헥사하이드록시-1-티글리엔-3-온 (화합물 2);
- [0091] 12-헥사노일-13-(2-메틸부타노일)-6,7-에폭시-4,5,9,12,13,20-헥사하이드록시-1-티글리엔-3-온 (화합물 3);
- [0092] 12,13-디헥사노일-6,7-에폭시-4,5,9,12,13,20-헥사하이드록시-1-티글리엔-3-온 (화합물 4);
- [0093] 12-미리스토일-13-(2-메틸부타노일)-6,7-에폭시-4,5,9,12,13,20-헥사하이드록시-1-티글리엔-3-온 (화합물 5);
- [0094] 12-티글로일-13-(2-메틸부타노일)-6,7-에폭시-4,5,9,12,13-펜타하이드록시-20-아세틸옥시-1-티글리엔-3-온 (화합물 6);
- [0095] 12-미리스토일-13-아세틸옥시-6,7-에폭시-4,5,9,12,13,20-헥사하이드록시-1-티글리엔-3-온 (화합물 7);
- [0096] 12-프로파노일-13-(2-메틸부타노일)-6,7-에폭시-4,5,9,12,13,20-헥사하이드록시-1-티글리엔-3-온 (화합물 8);
- [0097] 12,13-디티글로일-6,7-에폭시-4,5,9,12,13,20-헥사하이드록시-1-티글리엔-3-온 (화합물 9);
- [0098] 12-(2-메틸부타노일)-13-티글로일-6,7-에폭시-4,5,9,12,13,20-헥사하이드록시-1-티글리엔-3-온 (화합물 10);
- [0099] 12-부타노일-13-(2-메틸부타노일)-6,7-에폭시-4,5,9,12,13,20-헥사하이드록시-1-티글리엔-3-온 (화합물 11);
- [0100] 12-(3,3-디메틸부트-2-에노일)-13-(2-메틸부타노일)-6,7-에폭시-4,5,9,12,13,20-헥사하이드록시-1-티글리엔-3-온 (화합물 12);
- [0101] 12-헥스-2,4-디에노일-13-(2-메틸부타노일)-6,7-에폭시-4,5,9,12,13,20-헥사하이드록시-1-티글리엔-3-온 (화합물 13);
- [0102] 12-티글로일-13-(2-메틸프로파노일)-6,7-에폭시-4,5,9,12,13,20-헥사하이드록시-1-티글리엔-3-온 (화합물 14);
- [0103] 12-부트-2-에노일-13-(2-메틸부타노일)-6,7-에폭시-4,5,9,12,13,20-헥사하이드록시-1-티글리엔-3-온 (화합물 15);
- [0104] 12-티글로일-13-부타노일-6,7-에폭시-4,5,9,12,13,20-헥사하이드록시-1-티글리엔-3-온 (화합물 16);
- [0105] 12,13-디부타노일-6,7-에폭시-4,5,9,12,13,20-헥사하이드록시-1-티글리엔-3-온 (화합물 17);
- [0106] 12,13-디펜타노일-6,7-에폭시-4,5,9,12,13,20-헥사하이드록시-1-티글리엔-3-온 (화합물 18);
- [0107] 12,13-디-(2*E*,4*E*)-헥사-2,4-디에노일-6,7-에폭시-4,5,9,12,13,20-헥사하이드록시-1-티글리엔-3-온 (화합물 19);
- [0108] 12,13-디-(2-메틸부타노일)-6,7-에폭시-4,5,9,12,13,20-헥사하이드록시-1-티글리엔-3-온 (화합물 20);
- [0109] 12-(2-메틸프로프-2-에노일)-13-(2-메틸부타노일)-6,7-에폭시-4,5,9,12,13,20-헥사하이드록시-1-티글리아엔-3-온 (화합물 21);
- [0110] 12-(3-부테노일)-13-노나노일-6,7-에폭시-4,5,9,12,13,20-헥사하이드록시-1-티글리아엔-3-온 (화합물 22);
- [0111] 12,13-디-노노일-6,7-에폭시-4,5,9,12,13,20-헥사하이드록시-1-티글리아엔-3-온 (화합물 23);
- [0112] 12,13-디-헵타노일-6,7-에폭시-4,5,9,12,13,20-헥사하이드록시-1-티글리아엔-3-온 (화합물 24);
- [0113] 12,13-디-(3-메틸부타노일)-6,7-에폭시-4,5,9,12,13,20-헥사하이드록시-1-티글리아엔-3-온 (화합물 25);
- [0114] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [0115] 특정 구체예에서, 상기 6,7-에폭시티글리에는 화합물은 화합물 1, 2, 3, 4, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 및 25, 특히 화합물 1, 2, 6, 8, 9, 10, 11, 14, 15, 16, 17, 18, 20 및 25로부터 선택된다.

- [0116] **조성물**
- [0117] 상기 6,7-에폭시티글리에는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 니트 (neat)하게 투여될 수 있고, 이는 약학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 및/또는 부형제와 함께, 약학적 조성물의 형태로 투여하는 것이 보다 편리할 수 있다.
- [0118] 약학적 용도 및 조성물에 대한 제형 및 비율은 당업자에 의해 용이하게 결정 가능하다.
- [0119] 상기 6,7-에폭시티글리에는 화합물은 치료되는 종양 상에 또는 종양 내로 직접 국부 투여를 위해 제제화된다. 일부 구체예에서, 상기 6,7-에폭시티글리에는 화합물은 치료되는 종양 상에 직접 적용될 수 있는 겔, 연고, 로션, 크림 또는 경피 패치 형태의 국소 투여를 위해 제제화된다. 다른 구체예에서, 상기 에폭시티글리에는 화합물은 주사용으로, 구체적으로 상기 화합물이 종양내 하나 이상의 위치에 주사되는 종양내 주사를 위해 제제화된다.
- [0120] 적합하게는, 상기 약학적 조성물(들)은 약학적으로 허용 가능한 부형제 또는 허용 가능한 부형제를 포함한다. "약학적으로 허용 가능한 부형제"는 안전하게 사용될 수 있는 고체 또는 액체 충전제, 희석제 또는 캡슐화 물질을 의미한다. 특정 투여 경로에 따라, 당해 분야에 잘 알려져 있는 다양한 담체가 사용될 수 있다. 이러한 담체 또는 부형제는 당, 전분, 셀룰로스 및 이의 유도체, 사이클로덱스트린, 맥아, 젤라틴 또는 다른 겔화제, 폴리머, 탈크, 황산칼슘, 식물성 오일, 합성 오일, 알콜 및/또는 폴리올, 알긴산, 포스페이트 완충 용액, 유화제, 등장성 식염수 및 발열원 제거수 (pyrogen-free water)를 포함하는 그룹으로부터 선택될 수 있다.
- [0121] 액체 형태의 제제는 용액, 현탁액 및 에멀전, 예를 들어 수용액 또는 프로필렌 글리콜 수용액을 포함한다. 예를 들어, 주사용 액체 제제는 수성 1,2-프로판디올, 디메틸설폭시드 (DMSO)의 용액, 감마 사이클로덱스트린 또는 2-하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린의 수용액, 식염수 용액 또는 폴리에틸렌 글리콜 용액으로, 버퍼와 함께 또는 버퍼 없이 제제화될 수 있다. 바람직한 pH 범위는 3.0 내지 4.5이다. 적절한 버퍼는 제제를 pH 3.5 내지 4.5로 완충시키고, 아세테이트 버퍼 및 시트레이트 버퍼를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0122] 따라서, 6,7-에폭시티글리에는 화합물의 조성물은 비경구 투여 (예: 주사로, 예를 들어 볼루스 (bolus) 주사)를 위해 제제화될 수 있고, 앰플, 사전-충진된 주사기, 소용량 인퓨전 (infusion) 또는 보존제가 첨가된 다중-용량 용기 내에 단위 용량 형태로 제시될 수 있다. 상기 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중에 현탁액, 용액, 겔 또는 에멀전과 같은 형태일 수 있고, 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산화제와 같은 제제화제 (formulatory agents)를 함유할 수 있다. 대안으로서, 활성 성분은 멸균 고체의 무균 분리에 의해 또는 용액으로부터의 동결 건조에 의해 수득되는 분말 형태일 수 있고, 사용 전에 적절한 비히클, 예컨대 멸균된 발열원 제거수에 의해 구성될 수 있다.
- [0123] 투여에 적합한 6,7-에폭시티글리에는 화합물의 약학적 조성물은 주사기, 바이알, 튜브 또는 사세 (sachet)와 같은 개별 단위 (discrete units)로 제시될 수 있고, 상기 각각은 1개 이상의 약학적으로 활성인 6,7-에폭시티글리에는 화합물의 소정량을, 분말 또는 과립으로서, 또는 수성 액체, 사이클로덱스트린 용액, 비-수성 액체 중 용액 또는 현탁액, 수중유 에멀전 또는 유중수 에멀전, 또는 크림 또는 겔 중의 용액 또는 현탁액, 또는 6,7-에폭시티글리에는 화합물을 포함하는 마이크로입자 또는 나노입자, 예컨대 비제한적으로 실리카 또는 폴리락티드 마이크로입자 또는 나노입자의 현탁액으로서 함유한다. 이러한 조성물은 임의의 제약 방법으로 제조될 수 있지만, 모든 방법은 본 발명의 하나 이상의 약학적으로 활성인 화합물을 1개 이상의 필수 성분들을 구성하는 담체와 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 상기 조성물은 본 발명의 활성제를 액체 담체 또는 미분형 고체 담체, 또는 이들 모두와 균일하고 세밀하게 혼합하고, 그 다음에 필요하다면 산물을 원하는 형상으로 성형함으로써 제조된다.
- [0124] 표피 또는 다른 장기에 국소 투여하기 위해서, 본 발명에 따른 화합물은 겔, 연고, 에멀전, 페이스트, 크림 또는 로션, 또는 경피용 패치로 제제화될 수 있다. 겔은 적절한 증점제를 사용하고, 화합물의 수성/알콜성 조성물에 이를 부가하여 제조될 수 있다. 적절한 증점제 또는 겔화제는 당해 분야에 알려져 있고, 예컨대 폴리비닐 카복시 폴리머 Carbomer 940이 있다. 연고 및 크림은 예를 들어 적절한 증점제 및/또는 겔화제를 부가하여 수성 또는 유성 베이스와 제제화될 수 있다. 로션은 수성 또는 유성 베이스로 제제화될 수 있고, 일반적으로 1개 이상의 유화제, 안정화제, 분산화제, 현탁화제, 증점제 또는 착색제를 함유할 것이다.
- [0125] 또한, 국소 투여에 적합한 제제는 배스 (bath) 또는 침지 용액 또는 스프레이 형태로 국소로 투여될 수 있거나 또는 드레싱에 흡수될 수 있는 용액 또는 현탁액을 포함한다.

[0126] 실시예

[0127] 실시예 1: 2명의 인간 흑색종 환자에서 화합물 1의 압스코팔 (anesthetic) 효과

[0128] 기존 요법에 불응성인 접근 가능한 피부, 피하 또는 결절 종양을 가진 환자에서 종양내 화합물 1의 I상, 공개 표지, 다기관, 용량-증량 연구 (Phase I, open-label, multicentre, dose-escalation study)를 수행하였다 (Panizza *et al.* 2019). 1일차에 3개 이하의 선택된 표재성 종양에 직접 볼루스 주사(들)를 통해 화합물 1을 환자에게 투여하였다. 상기 용액의 부피는 하기 식을 사용하여 체표면적 (BSA)에 의해 결정되었고: 부피 = $(BSA \times \text{용량 수준}) / \text{약물의 농도}$, 여기서 부피는 mL이고, BSA는 m^2 이며, 용량 수준은 mg/m^2 이고, 약물의 농도는 mg/mL 이다. 상기 용액을 주입된 용액의 부피의 2배인 것으로 추정되는 종양 부피로 (예: 1 mL의 화합물 1을 2 cm^3 의 종양으로) 주입하였다. 종양이 요구되는 투여량보다 더 큰 경우, 상기 종양의 일부에 주입하였다. 다발성 종양을 치료하는 경우, 각 종양의 표적 부피에 비례하여 투여량을 나누었다. 상기 투여량은 종양의 대부분에 걸쳐 균일하게 투여량을 살포하기 위해 패닝 방식 (fanning manner)으로 최소 횟수의 주사를 사용하여 투여되었다. 3일, 5일, 8일, 15일 및 22일에 추적 관찰에 대한 평가 후에, 만약 22일까지 상처 치유 또는 안정화가 일어나지 않은 경우, 그 후에 완전한 치유 또는 안정화가 달성될 때까지 7일마다 투여하였다.

[0129] 본 시험에 모집된 환자들 중, 2명은 전이성 흑색종을 앓았고, 단일 요법으로서 화합물 1을 사용한 종양내 치료 후에 두 환자 모두에서 압스코팔 효과가 관찰되었다.

[0130] 환자 1은 원래 2011년 8월에 흑색종 진단을 받았고, 국소 종양 종괴를 외과적으로 제거하였다. 그 후 2015년 11월에 좌측 액와로부터 전이성 종양을 제거하는 수술을 하였다. 상기 환자는 이러한 질병 치료 과정 동안 방사선요법, 화학요법 또는 기타 중재 (intervention)를 받지 않았다. 2016년 1월에, 상기 환자는 보다 광범위한 액와 결절 전이성 흑색종이 발생하였으며, 미세 바늘 흡인 (fine needle aspiration: FNA)으로 반대쪽 이하선 결절 흑색종 종괴 및 임상적으로 의심되는 다리 종양으로 더 광범위한 질병을 확인하였다. 이때 좌측 액와에 새로 생긴 2개의 종양에 화합물 1을 투여하였다. 약물이 투여된 2개의 종양의 소실 (resolution)과 함께 완전 반응 (RECIST v1.1 기준 사용; Eisenhauer *et al.* 2009)이었다. 중요하게는, 미치료된 이하선 종괴 및 다리 종괴도 화합물 1로 치료한 후에 소실되었고, 상기 환자는 치료 후 33개월 동안 질병이 없었지만, 액와 및 이하선 결절이 깨끗하게 유지되었지만 후속적으로 광범위한 전이성 질병이 발생하였다. 상기 환자 및 치료에 대한 자세한 사항은 하기 표 1에 제시하였다.

표 1

[0131] 환자 1

암 타입 및 질병 병기	치료된 종양 의 위치 및 수	치료된 종 양의 부피	치료된 종 양의 반응 ¹	비-표적 종양 의 위치	비-표적 종양에 서의 반응 ¹	무질병 상태
흑색종 병기 3	액와 (2)	1 cm^3	완전 반응	반대쪽 이하 선 결절	완전	환자는 33개월에 임상 및 방사선학적으로 질 병이 없었지만, 이후 에 진행성 질병이 발 생하였다
				무릎	완전	

[0132] ¹ RECIST v1.1 기준에 기반한 반응 카테고리, Eisenhauer *et al.* 2009

[0133] 환자 2는 화합물 1로 치료 시에, 피부, 결절 및 흉막 전이가 있는 흑색종 (등급 IV)을 가졌다. 상기 환자는 2015년 2월에 최초로 흑색종 진단을 받았고, 2015년 2월부터 2016년 3월까지 세 차례에 걸쳐 종양 제거 수술을 받았다. 흉벽 전이에 대한 방사선요법 과정이 2016년 6월에 이어졌고, 방사선 요법에 대한 부분적 국소 반응을 유도하였다. 진행성 질병이 곧 발생하였고, 펄브롤리주맵을 4회 투여하였음에도 불구하고 반응이 없었다. 이들 이전 요법 후 2개월의 '휴지 (wash-out)' 기간 후에, 상기 환자는 화합물 1을 종양내-투여하여 치료된 우측 상지에 3개의 피부 흑색종 전이가 있었다. 상기 약물이 투여된 3개의 종양 모두가 완전히 소실된 완전 반응 (RECIST v1.1)이었다. 중요하게도, 연구 약물이 주사되지 않은 제4 피부 종양은 압스코팔 (anesthetic) 반응을 겪었고, 추적 관찰 동안 거시적으로 완전히 소실되었다. 화합물 1을 상지 종양에 주사하고, 약 4주 후에 표재성 흉골 종양 (생검으로 입증된 전이성 흑색종 포함)에 주사하였고, 이는 또한 완전 반응을 나타내었다. 참고로, CT 스캔으로 24-mm 좌측 액와 결절 및 29-mm 우측 흉막 결절의 완전한 소실과, 우측 서혜림프절의 크기 감

소와 함께, 주사되지 않은 림프절 및 흉막 종양에서 압스코팔 (anesthetic) 반응을 보였다. 상기 환자는 치료를 중단하고 건강하게 유지되다가, 제2 화합물 1 주사 후 14개월에 수행된 CT 스캔에서 뼈 및 림프절을 포함하는 진행성 종양이 나타났다. 상기 환자에 대한 자세한 사항은 하기 표 2에 제시하였다.

표 2

환자 2

암 타입 및 질병 병기	치료된 종양의 위치 및 수	치료된 종양의 부피	치료된 종양의 반응 ¹	비-표적 종양의 위치	비-표적 종양에서의 반응 ¹	무질병 상태
흑색종 병기 IV (BRAF 야생형)	상지 (3)	1.3 cm ³	완전 반응	반대쪽 이하선 결절	완전	14개월에 CT 스캔에서, 뼈 및 림프절을 포함하는, 진행성 질병을 확인하였다
	흉골 (1)	1.1 cm ³	완전 반응	상지 (위성 전이)	완전	
				좌측 액와 림프절 (24 mm)	완전	
				우측 흉막 결절 (29 mm)	완전	
				우측 서혜 림프절	부분	

¹ RECIST v1.1 기준에 기반한 반응 카테고리, Eisenhauer *et al.* 2009

실시예 2: 5가지 타입의 개과 암에서 화합물 1의 압스코팔 효과

a) 개에서 자연-발생하는 암은 인간의 다수의 암에 대한 신뢰할 수 있는 모델로서 인정됨.

개에서 자연-발생하는 암은 인간의 암과 생물학적으로 현저한 유사성을 가지므로, 인간 질병의 '실제 (real-world)' 모델로서 및 새로운 암 치료법에 대한 반응을 예측하기 위한 모델로서, 개과 (canine) 암의 가치를 입증하는 과학 문헌이 최근에 많이 나와 있다 (Gardner *et al.* 2016). 예를 들어, 개과 암이 인간 암과 공유하는 중요한 임상-관련 특징으로 하기를 포함한다:

- 인간 집단에서와 유사한 유전적 다양성의 배경을 가진 큰 무작위 교배된 포유동물에서 자발적으로 발생하는 비교적 큰 종양이 있음;
- 장기간에 걸쳐 발생하고, 종양 발생 및 진행을 형성하는 암세포 및 숙주 면역계 간의 복잡한 상호작용이 있는 경우 온전한 면역계의 존재하에 존재하는 유전적으로 복잡한 종양이 있음;
- 유사한 분자 및 해부학적 특징을 가짐;
- 환자들내 및 환자들 간에 상당한 종양 이질성을 가짐;
- 인간에서 유사한 종양 타입과 동일한 부위로 재발 및 전이됨;
- 반복되는 치료 과정에 노출되는 경우 저항성이 발생함.

인간 질병에 대한 모델로서 직접적인 관련성을 입증하는 과학 문헌에 발표된 개과 암의 예로는 흑색종, 편평세포 암종, 유방암, 림프종, 연조직 육종, 침습성 방광암, 신경교종 및 골육종을 포함한다.

b) 에폭시티글리에논을 국부 투여한 후에 개과 임상 사례 연구에서 5가지의 암 타입에서 압스코팔 효과의 관찰

프로토타입 에폭시티글리에논 화합물 1은 현재 개의 비만세포종에 대한 국부 투여 치료제로서 후기 임상 개발 단계에 있다 (Miller *et al.* 2019). 이와 동시에, 상기 화합물의 효능은 광범위한 피부 및 피하 개과 암 타입에 대한 일련의 사례 연구에서도 평가되고 있다. 이러한 임상 사례의 대부분은 각 환자에서 1개의 종양만이 존재하는 비-전신 질병의 치료와 관련되었다. 그러나 많은 사례에서, 환자는 전신 다병소성 질병을 가지고 있었고, 이러한 경우에 상기 화합물을 국소 완화만을 목적으로 존재하는 종양의 서브세트에 투여하였다. 비-인접한, 미치료 종양에서 압스코팔 효과는 이후에 이들 사례로부터 다병소성 질병이 있는 8명의 환자에서 관찰되었다. 압스코팔 효과가 관찰된 5가지 종양 타입으로는 비만세포종 (비만 세포 종양), 조직구성 육종 (조혈

기원의 신생물), 피부 편평세포 암종 (일광 각화증으로부터 발생), 기저 세포 암종, 피부 편평세포 암종 및 혈관육종 (일광 각화증으로부터 발생)의 혼합 영역, 및 혈관육종이 있다 (표 3).

[0148]

하기와 같이 국부-투여된 에폭시티글리에논의 모든 사례 연구에서 일관된 치료 프로토콜이 사용되었다. 모든 개는 고객 소유 동물이었고, 환자 등록 및 치료 전에 소유자로부터 사전 동의를 받았다. 종양 타입의 확인은, 종양 종괴의 미세 바늘 흡인으로부터 수득된 세포학에 기반하는 경우 비만세포종의 사례를 제외하고, 종양 타입을 결정하기 위해 치료 7-14일 전에 생검을 실시하였다. 치료 시에, 상기 약물이 투여되는 표적 종양(들)을 측정하였다. 그 다음에 각 종양에 종양내 투여할 용량은, 종양 부피의 입방 센티미터당 6,7-에폭시티글리에논 0.1 mg 내지 0.5 mg의 비율로, 종양 부피를 기준으로 계산되었다. 단일 종양 또는 존재하는 소수의 종양이 완화 목적으로만 표적화된 다병소성 질병의 경우에, 상기 환자에 대해 눈에 보이고 촉진할 수 있는 다른 종양을 가능한 경우 계수하였다. 상기 표적 종양의 치료는 각 종양에 에폭시티글리에논을 단일 주사하는 것을 포함한다. 상기 표적 종양의 사진은 치료 직전 및 이들의 치료 반응 과정에 걸쳐서 촬영되었다. 상기 표적 종양은 28일의 기간에 걸쳐 정기적으로 평가되었고, 최종 치료 결과는 완전 반응 (표적 종양의 완전한 소실), 부분 반응 (일부 종양 조직이 28일에도 여전히 존재함) 또는 낮은 반응 (상당한 종양 종괴가 여전히 존재함)으로 분류되었다. 수의사들은 압스코팔 효과가 있는 비-표적 종양의 반응이 이들 종양의 수축 및 소실을 특징으로 하며, 때때로 피부가 일시적으로 약간 흑화 (darkening)되는 것과 관련이 있다고 언급하였다. 이는 에폭시티글리에논을 표적 종양에 직접 주사한 경우 에폭시티글리에논의 특징인 매우 독특한 출혈성 괴사 (haemorrhagic necrosis) 및 종양 딱지 (tumour slough)와 대조되었다.

표 3

[0149]

환자 ID	암 타입	치료 이력	치료된 종양의 위치 (수)	치료된 종양에서의 반응	미치료 종양의 위치 및 수	미치료의 반응	압스코팔 반응까지의 시간 (일수)	압스코팔 종양의 재발/무질병 상태
C-JN	조직구성 육종	Nil	왼쪽 상완 (2)	완전	좌측 상완 (6개의 위성 종양)	완전	7 내지 14 일	6개월 후에도 재발하지 않음 (관련 없는 이환에 대해 안락사시킴)
			우측 후지 내측 (2)	완전	우측 후지 내측 (3개의 위성 종양)	완전	7 내지 14 일	
			우측 후지 액와 (2)	완전	목 뒤 (7)	완전	7 내지 14 일	
					우측 옆구리 (5)	완전		
C-IS	피부 편평 세포 암종	수술	복부 (7)	완전	복부 (>20개의 위성 종양)	완전	7 내지 14 일	4개월 후에도 재발하지 않음
C-LW	피부 편평 세포 암종/혈관육종의 혼합 영역*	수술, 수많은 경우	복부 (6), 3개의 개별 치료 영역	완전	복부 (>15개의 위성 종양)	완전	7 내지 14 일	치료된 영역에서 재발하지 않음. 3개월 차에 일광 각화증을 구별하는 새로운 영역에서 새로운 종양이 발생.
C-MC	혈관육종	Nil	우측 대퇴부 안쪽 (1)	완전	우측 서혜 림프절 (1)	완전	14일	36개월 후에도 재발하지 않음
C-RC	기저 세포 암종	수술 (6개월 이전)	좌측 전방 비절 (1)	완전	전방 좌측 상완	완전	7 내지 14 일	20개월 후에도 재발하지 않음
			우측 후방 비절 (1)	완전	우측 후방 대퇴부	완전	7 내지 14 일	
CM-02	비만세포종	Nil	좌측 대퇴부 (1)	완전	대퇴부 (우측 후지)의 두개면	완전	21 내지 28일	3개월 후에도 재발하지 않음
CD-01	비만세포종	Nil	외음부 부근	완전	근위 좌측 전방 하지의 내측면	완전	7일	3개월 후에도 재발하지 않음
					우측 후지 상의 대퇴부의 미두 외측면	완전	14일	3개월 후에도 재발하지 않음
CD-02	비만세포종	Nil	우측 옆구리 - 두개	완전	좌측 옆구리 - 두개	완전	7일	3개월 후에도 재발하지 않음

- [0150] * 일광 각화증으로부터 발생
- [0151] **실시예 3: 면역적격성 무린 암 모델에서 화합물 1의 압스코팔 효과**
- [0152] 화합물 1의 준-최적 용량 (sub-optimal doses)을 사용한 인 비보 연구로 면역적격성 C57BL/6 마우스에서 압스코팔 효과를 조사하였다. 상기 C57BL/6 마우스 계통은, 특히 치료된 표적 종양의 수축과 동시에 또는 직후에 발생하는 미치료 종양의 수축과 관련하여, 압스코팔 효과를 유도하는 새로운 제제의 능력을 연구하는데 널리 사용되기 때문에 선택되었다.
- [0153] B16-F10 (흑색종) 또는 Panc02 (췌장) 종양 (마우스당 2개, 치료 그룹당 5마리의 마우스)을 면역적격성 마우스 (C57BL/6)에서 75-100 mm³의 크기로 피하 성장시킨 후에, 화합물 1 단독 투여가 서로 다른 암 서브타입에서 압스코팔 효과의 발생을 촉진할 수 있는지를 결정하기 위해, 단일 종양에 비히클 단독 (50 µL, 40% 프로필렌 글리콜 (PG), 30 mM 아세트산 나트륨 pH 4.3) 또는 7.5 µg의 화합물 1을 함유하는 비히클을 사용하여 종양내 주사하였다. 주사 전에 루시페라제를 발현하는 렌티바이러스를 상기 무린 암 세포주에 형질도입하여, 생물발광 영상화를 사용하여 원발성 종양 부담 및 가능한 전이 모두를 가시화하였다. 본 연구를 위해 QIMR Berghofer Medical Research Institute 동물 윤리 위원회에서 승인한 절차에 따라 모든 마우스를 모니터링하였다.
- [0154] 상기 결과는 도 1 (B16-F10) 및 2 (Panc02)에 도시되어 있다. 상기 결과로부터 1개의 종양에 대한 비히클 단독 치료가 미치료 종양의 성장에 유의미한 영향을 미치지 않았음을 보여주었다. 대조적으로, 화합물 1의 준-효능 (7.5 µg) 용량으로의 치료는 치료된 종양에서 종양 성장의 감소를 유도하였다. 추가로, 치료되지 않은 인접 종양이 또한 화합물 1 요법에 대해 반응을 나타내었고, 이는 비히클 단독을 사용한 경우에는 관찰되지 않았다.

참고문헌

- Abuodeh Y, Venkat P & Kim S (2016). Systematic review of case reports on the abscopal effect. *Current Problems in Cancer* 40: 25-37.
- Adams JL, Smothers J, Srinivasan R & Hoos A (2015). Big opportunities for small molecules in immuno-oncology. *Nature Reviews Drug Discovery* 14: 603-622.
- Aznar MA, Tinari N, Rullan AJ *et al.* (2016). Intratumoral delivery of immunotherapy – act locally, think globally. *Journal of Immunology* 198: 32-39.
- Barnett CME, Broit N, Yap PY *et al.* (2019). Optimising intratumoral treatment of head and neck squamous cell carcinoma models with the diterpene ester Tigilanol tiglate. *Investigational New Drugs* 37: 1-8.
- Boutros C, Tarhini A, Routier O *et al.* (2016). Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies. *Nature Reviews Clinical Oncology* 13: 473-486
- Boyle GM, D'Souza MM, Pierce CJ *et al.* (2014). Intra-lesional injection of the novel PKC activator EBC-46 rapidly ablates tumors in mouse models. *PLoS One* 9(10): e108887.
- Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D *et al.* (2017). Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Medicine* 9(1): 34
- Demaria S, Ng B, Devitt ML *et al.* (2004). Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 58: 862-870.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J *et al.* (2009). New response criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer* 45: 228-247.
- Gardner *et al.* 2016. Dogs as a model for cancer. *Annual Review of Animal Biosciences* 4: 199-222.
- Gibney GT, Weiner LM & Atkins MB (2016). Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-based immunotherapy. *Lancet Oncology* 16: e542-551.

[0155]

Goodman AM, Kato S, Bazhenova L *et al.* (2017). Tumor mutational burden as an independent predictor of response to immunotherapy in diverse cancers. *Molecular Cancer Therapeutics* 16: 2598-2608

Hammerich L, Binder A & Brody JD (2015). In situ vaccination: cancer immunotherapy both personalized and off the shelf. *Molecular Oncology* 9: 1966-1981.

Marabelle A, Tselikas L, de Baere T & Houot R (2017). Intratumoral immunotherapy: using the tumor as the remedy. *Annals of Oncology* 28: xii33-xi43.

Marabelle A, Andtbacka R, Harrington K, *et al.* (2018). Starting the fight in the tumor: expert recommendations for the development of human intratumoral immunotherapey (HIT-IT). *Annals of Oncology* 29: 2163-2174.

Mastrangelo MJ, Bellet RE, Berkelhammer J *et al.* (1975). Regression of pulmonary metastatic disease associated with intralesional BCG therapy of intracutaneous melanoma metastases. *Cancer* 36: 1305-1308.

Marin-Acevedo JA, Dholaria B, Soyano AE *et al.* (2018). Next generation of immune checkpoint therapy in cancer: new developments and challenges. *Journal of Hematology & Oncology* 11: 39.

Meléndez B, *et al.*, (2018). Methods of measurement for tumor mutational burden in tumor tissue. *Translational Lung Cancer Research* 7(6):661-667.

Miller J, Campbell J, Blum A *et al.* (2019). Dose characterization of the investigational anticancer drug tigilanol tiglate (EBC-46) in the local treatment of canine mast cell tumors. *Frontiers in Veterinary Science* 2019.00106.

Panizza BJ, de Souza P, Cooper A, Roohullah A, Karapetis CS and Lickliter JD, (2019). Phase I dose-escalation study to determine the safety, tolerability, preliminary efficacy and pharmacokinetics of an intratumoral injection of tigilanol tiglate (EBC-46). *EBioMedicine* 50:433-441.

Prise KM & O'Sullivan JM (2009). Radiation induced bystander signalling in cancer therapy. *Nature Reviews Cancer* 9: 351-30.

Schumacher TN & Schreiber RD (2015). Neoantigens in cancer therapy. *Science* 348: 69-73.

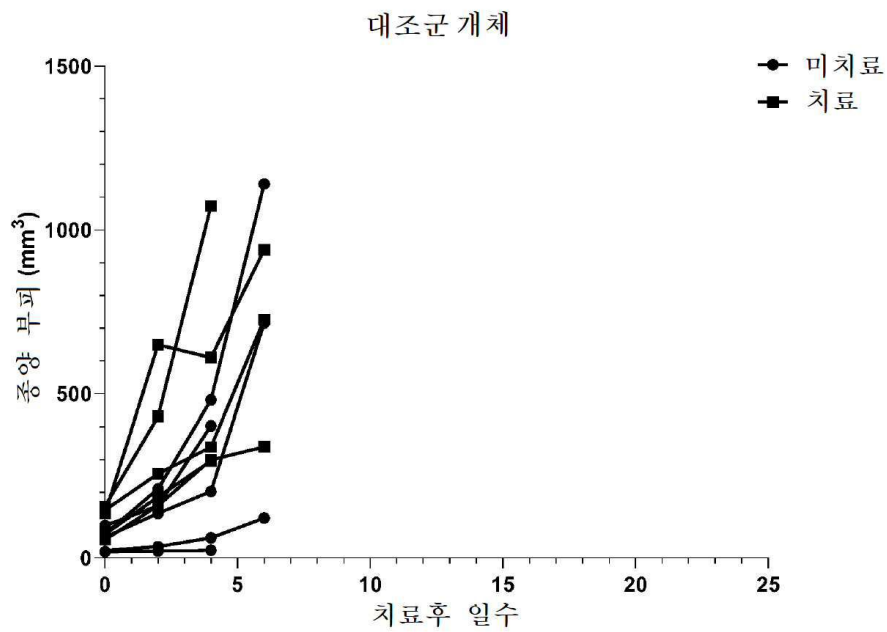
Yarchoan M, Hopkins A & Jaffee EM (2017). Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition. *New England Journal of Medicine* 377: 2500-2501.

[0156]

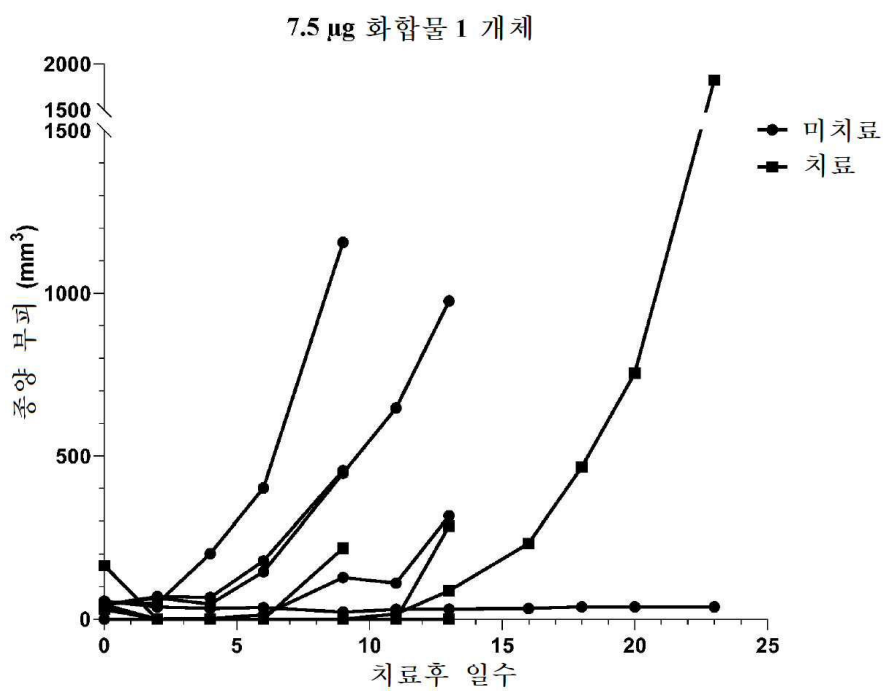
[0157]

도면

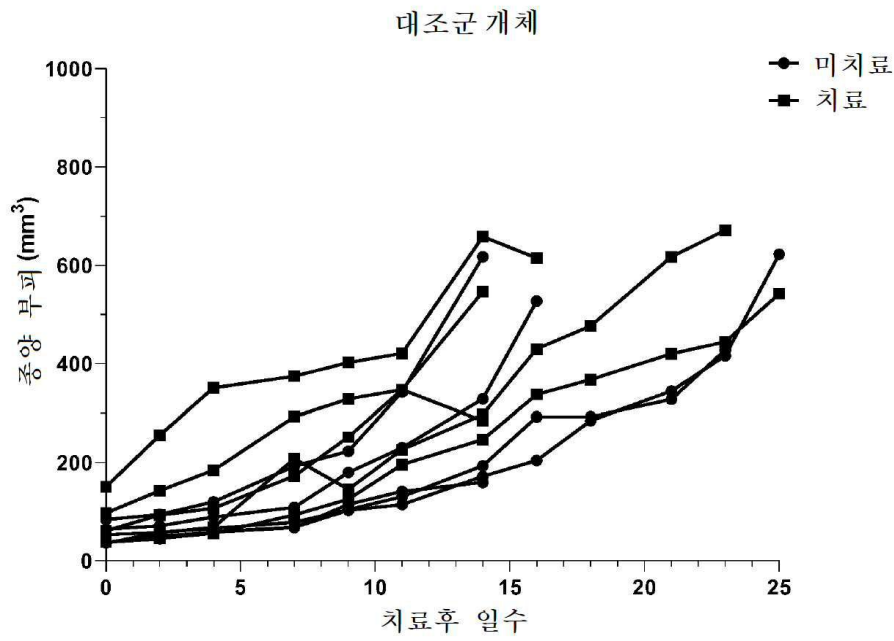
도면1a



도면1b



도면2a



도면2b

