(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0065231
(43) 공개일자 2023년05월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 33/574 (2006.01) *A61K 38/00* (2006.01)
A61K 47/64 (2017.01) *A61P 35/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
G01N 33/57484 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7001004
(22) 출원일자(국제) 2021년06월11일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년01월09일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2021/051451
(87) 국제공개번호 WO 2021/250418
국제공개일자 2021년12월16일
(30) 우선권주장
63/038,279 2020년06월12일 미국(US)

(71) 출원인
바이사이클티엑스 리미티드
영국 씨비216 지에스 캠브리지 그레이트 애빙턴 그랜타 파크 블록 에이 앤드 비 포트웨이 빌딩
(72) 발명자
베넷 개빈
영국 씨비22 3에이티 캠브리지 바브라햄 리서치 캠퍼스 빌딩 900 바이사이클티엑스 리미티드
블레이크모어 스티븐
영국 씨비22 3에이티 캠브리지 바브라햄 리서치 캠퍼스 빌딩 900 바이사이클티엑스 리미티드
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 **에리트로포이에틴-생성시키는 간세포 수용체 A2 (EPHA2)의 과다발현을 특징으로 하는 질환의 치료**

(57) 요 약

요약서

본 발명은 이환 독소 콘쥬게이트 BT5528, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 또는 이의 약제학적 조성물, 그리고 이의 용도에 관계한다.

(52) CPC특허분류
A61K 47/64 (2017.08)
A61P 35/00 (2018.01)
(72) 발명자
캠프벨 칼리
영국 씨비22 3에이티 캠브리지 바브라햄 리서치 캠퍼스 빌딩 900 바이사이클티엑스 리미티드
릭비 마이클
영국 씨비22 3에이티 캠브리지 바브라햄 리서치 캠퍼스 빌딩 900 바이사이클티엑스 리미티드

명 세 서

청구범위

청구항 1

종양 조직에서 EphA2 수준이 상승된 환자를 식별해내거나 또는 선별하는 방법에 있어서, 이 방법은 환자의 종양 조직에서 EphA2 수준을 측정하고, 그리고 이 종양 조직에서 EphA2 수준이 상승된 환자를 선별하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 이때 환자의 종양 조직에서 EphA2 수준을 측정하는 단계는 EphA2 면역조직화학 (IHC) 착색 분석을 이용하는 방법.

청구항 3

종양 조직에서 상승된 EphA2 수준을 갖는 환자를 식별해내거나, 또는 선별하는 방법에 있어서, 이 방법은 EphA2 IHC 착색 분석을 이용하여 환자의 종양 조직 절편에서 착색 강도를 측정하고, 그리고 EphA2 IHC 착색 분석에서 착색 양성인 환자를 선별해내는 것을 포함하는, 방법.

청구항 4

청구항 1-3중 임의의 한 항에 있어서, 이때 이 환자는 췌장암, 위암, 방광암, 두경부암, 비-소세포 폐암 (NSCLC), 삼중 음성 유방암 (TNBC), 또는 난소암을 보유한, 방법.

청구항 5

청구항 2 또는 3에 있어서, 이때 EphA2 면역조직화학 (IHC) 착색 분석은 EphA2의 세포외 도메인 (ECD) 또는 세포질 도메인에 선택적으로 결합하는 인간 EphA2 항체를 이용하는, 방법.

청구항 6

청구항 5에 있어서, 이때 EphA2의 세포외 도메인 (ECD)에 선택적으로 결합하는 상기 인간 EphA2 항체는 인간 EphA2 항체 AF3035인, 방법.

청구항 7

청구항 3에 있어서, 이때 EphA2 IHC 착색 분석에서 착색 양성이란 EphA2 IHC 착색 분석에서 종양 조직 절편에서 H-스코어가 약 15 또는 그 이상, 약 20 또는 그 이상, 약 30 또는 그 이상, 약 40 또는 그 이상, 약 50 또는 그 이상, 약 75 또는 그 이상, 약 100 또는 그 이상, 약 125 또는 그 이상, 또는 약 150 또는 그 이상인 것을 지칭하는, 방법.

청구항 8

청구항 3에 있어서, 이때 EphA2 IHC 착색 분석에서 착색 양성이란 EphA2 IHC 착색 분석에서 종양 조직 절편에서 종양 세포 막의 H-스코어가 약 15 또는 그 이상, 약 20 또는 그 이상, 약 30 또는 그 이상, 약 40 또는 그 이상, 약 50 또는 그 이상, 약 75 또는 그 이상, 약 100 또는 그 이상, 약 125 또는 그 이상, 또는 약 150 또는 그 이상인 것을 지칭하는, 방법.

청구항 9

청구항 3에 있어서, 이때 EphA2 IHC 착색 분석에서 착색 양성이란EphA2 IHC 착색 분석에서 종양 조직 절편에서 종양 세포 세포질의 H-스코어가 약 15 또는 그 이상, 약 20 또는 그 이상, 약 30 또는 그 이상, 약 40 또는 그 이상, 약 50 또는 그 이상, 약 75 또는 그 이상, 약 100 또는 그 이상, 약 125 또는 그 이상, 또는 약 150 또는 그 이상인 것을 지칭하는, 방법.

청구항 10

종양 조직 내에 상승된 EphA2 수준을 갖는 환자의 암을 치료하는 방법에 있어서, 이 방법은 이 환자에게 EphA2에 특이적인 이환 독소 콘쥬게이트, 또는 약제학적으로 수용가능한 이의 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 11

청구항 10에 있어서, 이때 종양 조직에서 상승된 EphA2 수준을 갖는 환자란 EphA2 IHC 착색 분석에서 종양 조직 절편에서 H-스코어가 약 15 또는 그 이상, 약 20 또는 그 이상, 약 30 또는 그 이상, 약 40 또는 그 이상, 약 50 또는 그 이상, 약 75 또는 그 이상, 약 100 또는 그 이상, 약 125 또는 그 이상, 또는 약 150 또는 그 이상인 환자를 지칭하는, 방법.

청구항 12

환자의 암을 치료하는 방법에 있어서, 이 방법은 EphA2 IHC 착색 분석에서 종양 조직 절편 내 약 15 또는 그 이상, 약 20 또는 그 이상, 약 30 또는 그 이상, 약 40 또는 그 이상, 약 50 또는 그 이상, 약 75 또는 그 이상, 약 100 또는 그 이상, 약 125 또는 그 이상, 또는 약 150 또는 그 이상의 H-스코어를 갖는 환자를 선별해내고, 그리고 이 환자에게 EphA2에 특이적인 이환 독소 콘쥬게이트, 또는 약제학적으로 수용가능한 이의 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 13

청구항 10-12중 임의의 한 항에 있어서, 이때 암은 췌장암, 위암, 방광암, 두경부암, 비-소세포 폐암 (NSCLC), 삼중 음성 유방암 (TNBC), 또는 난소암인, 방법.

청구항 14

청구항 11 또는 12에 있어서, 이때 EphA2 IHC 착색 분석은 EphA2의 세포외 도메인 (ECD) 또는 세포질 도메인에 선택적으로 결합하는 인간 EphA2 항체를 이용하는, 방법.

청구항 15

청구항 14에 있어서, 이때 EphA2의 세포외 도메인 (ECD)에 선택적으로 결합하는 상기 인간 EphA2 항체는 인간 EphA2 항체 AF3035인, 방법.

청구항 16

청구항 12에 있어서, 이때 H-스코어란 종양 세포 막에 대한 H-스코어 또는 종양 세포 세포질에 대한 H-스코어를 지칭하는, 방법.

청구항 17

환자의 암을 치료하는 방법에 있어서, 이 방법은 EphA2 IHC 착색 분석에서 종양 조직 절편에서 종양 세포 막에 대해 약 15 또는 그 이상, 약 20 또는 그 이상, 약 30 또는 그 이상, 약 40 또는 그 이상, 약 50 또는 그 이상, 약 75 또는 그 이상, 약 100 또는 그 이상, 약 125 또는 그 이상, 또는 약 150 또는 그 이상의 H-스코어를 갖는 환자를 선별해내고, 그리고 이 환자에게 BT5528, 또는 약제학적으로 수용가능한 이의 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 18

청구항 17에 있어서, 이때 암은 췌장암, 위암, 방광암, 두경부암, 비-소세포 폐암 (NSCLC), 삼중 음성 유방암 (TNBC), 또는 난소암인, 방법.

청구항 19

청구항 17에 있어서, 이때 EphA2 IHC 착색 분석은 세포외 도메인 (ECD)에 선택적으로 결합하는 인간 EphA2 항체를 이용하는, 방법.

청구항 20

청구항 19에 있어서, 이때 EphA2의 세포외 도메인 (ECD)에 선택적으로 결합하는 상기 인간 EphA2 항체는 인간 EphA2 항체 AF3035인, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **발명의 기술 분야**

[0002] 본 발명은 EphA2에 특이적인 이환 독소 콘쥬게이트, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 또는 이의 약제학적 조성물, 그리고 병든 조직, 예를 들면, 종양 조직에서 에리트로포이에틴-생성시키는 간세포 수용체 A2 (EphA2)의 과다발현을 특징으로 하는 질환, 장애, 또는 병태를 예방 또는 치료하는 용도에 관계한다.

배 경 기 술

[0003] **발명의 배경**

[0004] 고리형 펩티드는 단백질 표적에 높은 친화력 및 표적 특이성으로 결합할 수 있고, 따라서 치료제 개발을 위한 매력적인 분자 부류다. 사실, 몇 가지 고리형 펩티드들은 이미 임상에서 성공적으로 사용되는데, 예를 들면, 항-박테리아성 펩티드 반코마이신, 면역억제성 약물 사이클로스포린 또는 항암 약물 옥트레오타이드가 그러하다 (Driggers *et al*. (2008), Nat Rev Drug Discov *7* (7), 608-24). 양호한 결합 속성은 펩티드와 표적 사이에 형성된 상대적으로 큰 상호 작용 표면, 뿐만 아니라 고리 구조의 구조적 유연성 감소로 인해 발생된다. 일반적으로, 거대고리는 수백 제곱 옹스트롬의 표면에 결합하는데, 예를 들어, 고리형 펩티드 CXCR4 길항제 CVX15 (400 $Å^2$; Wu *et al*. (2007), Science 330, 1066-71), 인테그린 αVb3 (355 $Å^2$)에 결합하는 Arg-Gly-Asp 모티프를 갖는 고리형 펩티드 (Xiong *et al*. (2002), Science 296 (5565), 151-5) 또는 우로키나제-유형 플라스미노겐 활성자에 결합하는 고리형 펩티드 억제제 업파인-1 (603 $Å^2$; Zhao *et al*. (2007), J Struct Biol 160 (1), 1-10).

[0005] 펩티드 거대고리는 이들의 고리 모양으로 인해, 선형 펩티드보다 덜 유연하여 표적에 결합할 때, 엔트로피 손실이 적고, 결합 친화력은 높아진다. 감소된 유연성은 또한 표적-특이적 형태로 잠금되고, 이로써 선형 펩티드들에 비해 결합 특이성이 증가된다. 이러한 효과는 강력하고 선택적인 억제제인 매트릭스 메탈로프로테이나제 8(MMP-8)에서 이들 고리가 열렸을 때, 다른 MMPs보다 선택성을 상실함으로써 예시되었다.(Cherney *et al*. (1998), J Med Chem 41 (11), 1749-51). 거대고리화를 통해 달성된 유리한 결합 속성은 하나 이상의 펩티드 고리를 갖는 다중고리 펩티드, 예를 들어, 반코마이신, 니신 및 악티노마이신에서 더욱 두드러진다.

[0006] 서로 다른 연구팀들은 이전에 합성 분자 구조에 시스테인 잔기가 있는 폴리펩티드를 연결시켰다 (Kemp and McNamara (1985), J. Org. Chem; Timmerman *et al*. (2005), ChemBioChem). Meloen과 동료들은 단백질 표면의 구조적 유사성을 위해, 합성 스캐폴드 상에 다수 펩티드 루프의 신속하고, 정량적인 고리화를 위해 트리스(브로모메틸)벤젠 및 관련된 분자들을 사용했다(Timmerman *et al*. (2005), ChemBioChem). 예를 들어, TATA(1,1',1''-(1,3,5-트리아지난-1,3,5-트리일)트리프로프-2-엔-1-온, Heinis *et al*. Angew Chem, Int Ed. 2014; 53:1602-1606)와 같은 분자 스캐폴드에 시스테인-함유하는 폴리펩티드를 연결하여 생성되는 후보 약물 화합물의 생성 방법.

[0007] 관심 대상에 대한 이환 펩티드의 거대 라이브러리를 생성하고, 스크리닝하기 위해 파아지 디스플레이-기반 조합적 접근법이 개발되었다 (Heinis *et al*. (2009), Nat Chem Biol *5* (7), 502-7 및 WO 2009/098450). 간략하게 설명하자면, 3개의 시스테인 잔기와 6개의 무작위 아미노산 (Cys-$(Xaa)_6$-Cys-$(Xaa)_6$-Cys)의 2개 영역을 함유하는 선형 펩티드의 조합적 라이브러리를 파아지에 전시하고, 시스테인 측쇄를 작은 분자 스캐폴드에 공유적으로 연계시킴으로써 고리화시켰다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] **본 발명의 요약**

[0009] 본원에 기술된 바와 같이, 발명자들은 병든 조직에서 EphA2의 수준은 EphA2에 특이적인 이환 독소 콘쥬게이트를

이용한 치료에 환자의 반응성을 나타낸다는 것을 발견하였다. EphA2는 치료가 어려운 많은 종양, 이를 테면, NSCLC, TNBC, 췌장암, 난소암, 위/상부 GI암, 그리고 요로상피암에서 과다발현된다. EphA2는 정상 성인 조직에서 상대적으로 낮은 수준으로 발현된다. EphA2는 허용될 수 없는 독성으로 인해, 임상에서 실패한 특정 다른 약물의 표적이 되었다.

[0010] 한 측면에서, 본 발명은 병든 조직에서 EphA2 수준이 상승된 환자를 식별해내거나 또는 선별하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 환자의 병든 조직에서 EphA2 수준을 측정하고, 그리고 이 병든 조직에서 EphA2 수준이 상승된 환자를 선별하는 것을 포함한다.

[0011] 또다른 측면에서, 예를 들면, 본원에 기술된 방법을 이용하여 측정하였을 때, 병든 조직에서 EphA2 수준이 상승된 환자의 질환을 치료하는 방법이 제공되는데, 이 방법은 해당 환자에게 EphA2에 특이적인 이환 독소 콘쥬게이트, 또는 약제학적으로 수용가능한 이의 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0012] 또다른 측면에서, 본 발명은 환자의 질환을 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 예를 들면, 본원에 기술된 방법을 이용하여 병든 조직에서 EphA2 수준이 상승된 환자를 선별해내고, 그리고 이 환자에게 EphA2에 특이적인 이환 독소 콘쥬게이트, 또는 약제학적으로 수용가능한 이의 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0013] 일부 구체예들에서, 질환은 암, 예를 들면, 본원에 기술된 암이다. 일부 구체예들에서, 병든 조직은 종양 조직이다. 일부 구체예들에서, EphA2에 특이적인 이환 독소 콘쥬게이트는 본원에 기술된 것들로부터 선택된다.

과제의 해결 수단

[0014] **특정 구체예들의 상세한 설명**

[0015] **1. 본 발명의 특정 구체예들의 일반적인 설명:**

[0016] 종양 조직에서 EphA2 수준은 IHC 착색 분석으로 측정되었다. 종양 세포 막 상에서, 그리고 종양 세포 세포질에서 EphA2 수준은 EphA2에 특이적인 이환 독소 콘쥬게이트를 이용한 치료에 있어서 종양 반응성의 지표임을 알아내었다. 임의의 특정 이론 또는 기전에 결부되는 것을 원하지 않지만, 본 발명자들은 병든 조직에서 EphA2 수준이 상승된 종양은 EphA2에 특이적인 이환 독소 콘쥬게이트를 이용한 치료로부터 더 유익할 수 있다는 것을 알아내었다. 종양 세포 막 상의 EphA2 수준이 상승된 종양은 BT5528을 이용한 치료로부터 더 유익할 수 있다는 것을 또한 알아내었다.

[0017] 따라서, 한 측면에서, 본 발명은 병든 조직에서 EphA2 수준이 상승된 환자를 식별해내거나 또는 선별하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 환자의 병든 조직에서 EphA2 수준을 측정하고, 그리고 이 병든 조직에서 EphA2 수준이 상승된 환자를 선별하는 것을 포함한다.

[0018] 또다른 측면에서, 예를 들면, 본원에 기술된 방법을 이용하여 측정하였을 때, 병든 조직에서 EphA2 수준이 상승된 환자의 질환을 치료하는 방법이 제공되는데, 이 방법은 해당 환자에게 EphA2에 특이적인 이환 독소 콘쥬게이트, 또는 약제학적으로 수용가능한 이의 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0019] 또다른 측면에서, 본 발명은 환자의 질환을 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 예를 들면, 본원에 기술된 방법을 이용하여 병든 조직에서 EphA2 수준이 상승된 환자를 선별해내고, 그리고 이 환자에게 EphA2에 특이적인 이환 독소 콘쥬게이트, 또는 약제학적으로 수용가능한 이의 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

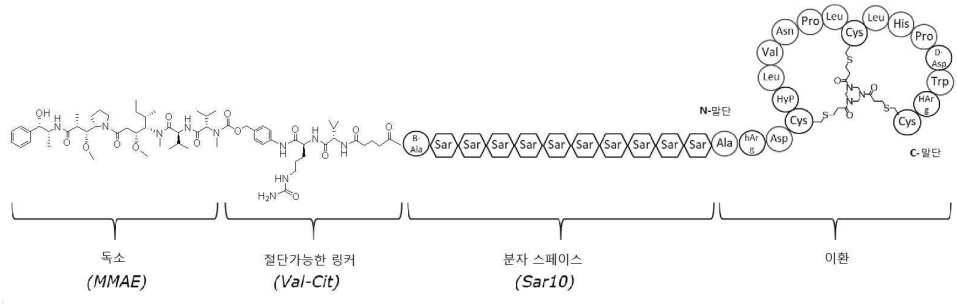
[0020] **2. 화합물 및 정의:**

[0021] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "EphA2에 특이적인 이환 독소 콘쥬게이트"란 EphA2에 특이적으로 결합하는 이환 독소 콘쥬게이트를 지칭한다. 이미 다양한 EphA2에 특이적인 이환 독소 콘쥬게이트들이 예를 들면, US 2019/0184025, WO 2019/122861, 그리고 WO 2019/122863에서 설명되었다 (이의 내용은 그 전문이 본원에 참고자료에 편입된다).

[0022] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "BT5528"은 하기에 나타낸 것과 같은 구조를 갖는 이환 독소 콘쥬게이트 또는 약제학적으로 수용가능한 이의 염이며, 이때 상기 분자 스캐폴드는 1,1',1''-(1,3,5-트리아지난-1,3,5-트리일)트리프로프-2-엔-1-온 (TATA)이며, 상기 펩티드 리간드는 아미노산 서열을 포함한다:

[0023] (β-Ala)-Sar$_{10}$-A(HArg)D-C$_{i}$(HyP)LVNPLC$_{ii}$LHP(D-Asp)W(HArg)C$_{iii}$ (서열 식별 번호: 1)

[0024] 이때 Sar은 사르코신이며, HArg은 호모아르기닌, 그리고 HyP는 히드록시프롤린이다.

[0025] 

[0026] BT5528

[0027] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약제학적으로 수용가능한 염"이란 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 및 이와 유사한 것들 없이, 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는 염을 지칭한다. 약제학적으로 수용가능한 염들은 당업계에 잘 공지되어 있다. 예를 들면, S. M. Berge et al.,는 J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19에서 약제학적으로 수용가능한 염들을 잘 설명하고 있다(이는 참고자료에 편입됨). 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염들에는 적합한 무기산과 유기산 및 염기로부터 유도된 것들이 내포된다. 약제학적으로 허용되는, 무-독성 산 부가염의 예시는 무기산, 이를 테면, 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산, 또는 유기산, 이를 테면, 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산에 의해 형성된 아미노기의 염, 또는 당업계에서 사용되는 다른 방법들, 이를 테면, 이온 교환을 사용하여 생성된 것들의 염이다. 기타 약제학적으로 수용가능한 염들에는 아디페이트, 알지네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 중황산염, 붕산염, 부티레이트, 장뇌산염, 캄포르설포네이트, 구연산염, 사이클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 포름산염, 푸마르산염, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로아이오다이드, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염, 그리고 이와 유사한 것들이 내포된다.

[0028] 적절한 염기에서 파생된 염에는 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및 $N^+(C_{1-4}\text{알킬})_4$ 염이 내포된다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염에는 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 및 이와 유사한 것들이 내포된다. 추가적으로 약제학적으로 수용가능한 염에는 적절한 경우, 비독성암모늄, 4차 암모늄, 그리고 할라이드, 히드록사이드, 카르복실레이트, 술페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급 알킬 술포네이트 및 아릴 술포네이트와 같은 반대이온을 사용하여 형성된 아민 양이온이 내포된다. 염 형태는 본 발명의 범위 내에 있으며, 퀩티드 리간드에 대한 언급은 전술한 리간드의 염 형태들이 내포됨을 이해할 것이다.

[0029] 본 발명의 염은 염기성 모이어티 또는 산성 모이어티를 함유하는 모 화합물로부터 통상적인 화학적 방법, 이를 테면, *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, August 2002에서 기술된 방법들에 의해 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염들은 이들 화합물의 유리산 또는 염기 형태를 물 또는 유기 용매 또는 이들의 혼합물에서 적절한 염기 또는 산과 반응시켜 제조할 수 있다.

[0030] 달리 명시되지 않는 한, 본원에 묘사된 구조는 이 구조의 모든 이성질체(예를 들면, 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 기하학적(또는 입체적)) 형태를 내포한다는 것을 또한 의미하고; 예를 들면, 각 비대칭 중심, Z 및 E 이중 결합 이성질체, Z 및 E 형태 이성질체에 대한 R 및 S 배열. 따라서, 본 화합물의 단일 입체화학적 이성질체, 뿐만 아니라 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 그리고 기하학적 (또는 입체적) 혼합물은 본 발명의 범위 안에 있다. 달리 명시되지 않는 한, 본 발명의 화합물의 모든 호변체 형태는 본 발명의 범위 안에 있다. 추가적으로, 달리 명시되지 않는 한, 본원에서 묘사된 구조들은 하나 또는 그 이상의 동위원소적으로 풍부한 원자들의 존재에서만 상이한 화합물들이 또한 내포되는 것을 의미한다. 예를 들면, 수소를 중수소 또는 중수소로 대체, 또는 탄소를 ^{13}C- 또는 ^{14}C-풍부한 탄소로 대체를 비롯한, 본 구조를 갖는 화합물들이 본 발명의 범위 내에

있다. 이러한 화합물들은 예를 들어, 본 발명에 따른 분석 도구, 생물학적 분석의 프로브, 또는 치료제로서 유용하다.

[0031] 본원에서 사용된 바와 같이, "약(about)" 또는 "대략적으로"라는 용어는 주어진 값 또는 범위의 20% 안에 있음을 의미한다. 일부 구체예들에서, 용어 "약(about)"이란 주어진 값의 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 또는 1% 안에 있음을 의미한다.

[0032] **3. 본 발명의 예시적인 구체예들의 설명**

[0033] 일부 구체예들에서, 본 발명은 종양 조직에서 EphA2 수준이 상승된 환자를 식별해내거나 또는 선별하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 환자의 종양 조직에서 EphA2 수준을 측정하고, 그리고 이 종양 조직에서 EphA2 수준이 상승된 환자를 선별하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 EphA2에 특이적인 이환 독소 콘쥬게이트, 또는 약제학적으로 수용가능한 이의 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 종양 조직에서 EphA2 수준이 상승된 환자에게 투여하는 것을 더 포함한다.

[0034] 일부 구체예들에서, 환자는 췌장암을 가진 환자다. 일부 구체예들에서, 환자는 위암을 가진 환자다. 일부 구체예들에서, 환자는 방광암을 가진 환자다. 일부 구체예들에서, 환자는 두경부암을 가진 환자다. 일부 구체예들에서, 환자는 비-소세포 폐암 (NSCLC)을 가진 환자다. 일부 구체예들에서, 환자는 삼중 음성 유방암 (TNBC)을 가진 환자다. 일부 구체예들에서, 환자는 난소암을 가진 환자다.

[0035] 일부 구체예들에서, 종양 조직은 췌장 종양 조직이다. 일부 구체예들에서, 종양 조직은 위 종양 조직이다. 일부 구체예들에서, 종양 조직은 방광 종양 조직이다. 일부 구체예들에서, 종양 조직은 두경부 종양 조직이다. 일부 구체예들에서, 종양 조직은 비-소세포 폐암 (NSCLC) 종양 조직이다. 일부 구체예들에서, 종양 조직은 삼중 음성 유방암 (TNBC) 종양 조직이다. 일부 구체예들에서, 종양 조직은 난소 종양 조직이다.

[0036] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "상승된 EphA2 수준"이란 예를 들면, 종양 세포 막 상에, 또는 종양 세포 세포질 내, 또는 이 둘 모두에 검출가능한 EphA2의 양을 보유한 종양 조직에서 특정 세포의 백분율을 지칭한다. 일부 구체예들에서, EphA2 양성이란 종양 조직에서 예를 들면, 종양 세포 막 상에, 또는 종양 세포 세포질 내, 또는 이 둘 모두에서 검출가능한 EphA2를 갖는 세포의 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 또는 약 95%를 지칭한다.

[0037] 조직에서 EphA2의 양을 측정하는 다양한 방법들이 있다. 일부 구체예들에서, 환자의 종양 조직에서 EphA2 수준을 측정하는 방법은 EphA2 면역조직화학 (IHC) 착색 분석을 이용하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, EphA2 IHC 착색 분석은 인간 EphA2 항체를 이용하여 종양 조직 절편을 착색시키는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 인간 EphA2 항체는 EphA2의 세포외 도메인 (ECD)에 선택적으로 결합한다. 일부 구체예들에서, EphA2의 ECD에 선택적으로 결합하는 인간 EphA2 항체는 인간 EphA2 항체 AF3035이다. 일부 구체예들에서, 인간 EphA2 항체는 EphA2의 세포질 도메인에 선택적으로 결합한다. 일부 구체예들에서, EphA2의 세포질 도메인에 선택적으로 결합하는 인간 EphA2 항체는 인간 EphA2 항체 CST6997이다.

[0038] 일부 구체예들에서, 인간 EphA2 항체는 최대 약 50 μg/mL의 농도로 존재한다. 일부 구체예들에서, 인간 EphA2 항체는 최대 약 40 μg/mL의 농도로 존재한다. 일부 구체예들에서, 인간 EphA2 항체는 최대 약 30 μg/mL의 농도로 존재한다. 일부 구체예들에서, 인간 EphA2 항체는 최대 약 20 μg/mL의 농도로 존재한다. 일부 구체예들에서, 인간 EphA2 항체는 최대 약 10 μg/mL의 농도로 존재한다. 일부 구체예들에서, 인간 EphA2 항체는 약 5 μg/mL, 약 6 μg/mL, 약 7 μg/mL, 약 8 μg/mL, 약 9 μg/mL, 약 10 μg/mL, 약 11 μg/mL, 약 12 μg/mL, 약 13 μg/mL, 약 14 μg/mL, 또는 약 15 μg/mL의 농도로 존재한다. 일부 구체예들에서, EphA2의 ECD에 선택적으로 결합하는 인간 EphA2 항체, 이를 테면, AF3035는 약 5 μg/mL, 약 6 μg/mL, 약 7 μg/mL, 약 8 μg/mL, 약 9 μg/mL, 약 10 μg/mL, 약 11 μg/mL, 약 12 μg/mL, 약 13 μg/mL, 약 14 μg/mL, 또는 약 15 μg/mL의 농도로 존재한다. 일부 구체예들에서, EphA2의 ECD에 선택적으로 결합하는 인간 EphA2 항체, 이를 테면, AF3035는 약 10 μg/mL의 농도로 존재한다.

[0039] 일부 구체예들에서, 본 발명은 종양 조직에서 상승된 EphA2 수준을 갖는 환자를 식별해내거나, 또는 선별하는 방법을 제공하며, 이 방법은 EphA2 IHC 착색 분석을 이용하여 환자의 종양 조직 절편에서 착색 강도를 측정하고, 그리고 EphA2 IHC 착색 분석에서 착색 양성인 환자를 선별해내는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, EphA2 IHC 착색 분석은 본원의 실시예 2에서 기술된다.

[0040] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 " 착색 양성인 환자"란 종양 조직 절편에서 EphA2 IHC 착색 분석에 의한 착색

양성인 세포를 특정 백분율로 보유하는 환자를 지칭한다. 일부 구체예들에서, 착색 양성인 환자는 EphA2 IHC 착색 분석에서 종양 조직 절편 내 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 또는 약 95%의 착색 양성인 세포를 갖는다.

[0041] IHC 착색 분석에서 착색 강도를 측정하는 다양한 방법들이 있다. 일부 구체예들에서, 착색 강도는 시각적 등급화, 예를 들어, 통상적인 광학 현미경을 사용하여 수동적인 등급화에 의해 측정된다. 일부 구체예들에서, 착색 강도는 컴퓨터에 의한 조직 분석 (CTA) 등급화에 의해 측정된다. 상기 착색 강도 수준은 착색 없음(0), 약한 착색 (1+), 중간수준 착색 (2+), 또는 강력한 착색 (3+)일 수 있다. 일부 구체예들에서, 착색 강도는 종양 조직 절편의 종양 세포 막 상에서 측정된다. 일부 구체예들에서, 착색 강도는 종양 조직 절편의 종양 세포 세포질 내에서 측정된다. 일부 구체예들에서, 착색 강도는 종양 조직 절편의 종양 세포 막 상에서, 그리고 종양 세포 세포질 내에서 측정된다.

[0042] 일부 구체예들에서, 착색 양성이란 IHC 착색 분석에서 종양 조직 절편 안에 약 15 또는 그 이상의 H-스코어를 지칭한다. 일부 구체예들에서, 착색 양성이란 IHC 착색 분석에서 종양 조직 절편 안에 약 20 또는 그 이상의 H-스코어를 지칭한다. 일부 구체예들에서, 착색 양성이란 IHC 착색 분석에서 종양 조직 절편 안에 약 30 또는 그 이상의 H-스코어를 지칭한다. 일부 구체예들에서, 착색 양성이란 IHC 착색 분석에서 종양 조직 절편 안에 약 40 또는 그 이상의 H-스코어를 지칭한다. 일부 구체예들에서, 착색 양성이란 IHC 착색 분석에서 종양 조직 절편 안에 약 50 또는 그 이상의 H-스코어를 지칭한다. 일부 구체예들에서, 착색 양성이란 IHC 착색 분석에서 종양 조직 절편 안에 약 75 또는 그 이상의 H-스코어를 지칭한다. 일부 구체예들에서, 착색 양성이란 IHC 착색 분석에서 종양 조직 절편 안에 약 100 또는 그 이상의 H-스코어를 지칭한다. 일부 구체예들에서, 착색 양성이란 IHC 착색 분석에서 종양 조직 절편 안에 약 125 또는 그 이상의 H-스코어를 지칭한다. 일부 구체예들에서, 착색 양성이란 IHC 착색 분석에서 종양 조직 절편 안에 약 150 또는 그 이상의 H-스코어를 지칭한다.

[0043] H-스코어는 세포의 백분율 x 상기에서 설명된 바의 0-3의 등급의 착색 강도의 합이다(착색 없음(0), 약한 착색 (1+), 중간수준 착색 (2+), 또는 강력한 착색 (3+)):

[0044] [((0 x (0인 세포%)) + ((1 x (1+인 세포%)) + ((2 x (2+인 세포%)) + ((3 x (3인 세포%))]

[0045] H-스코어는 종양 조직 절편에서 상이한 구획, 예를 들면, 종양 세포 막과 세포질에서 생성될 수 있다. 일부 구체예들에서, H-스코어란 종양 세포 막에 대한 H-스코어를 지칭하는데, 이것은 세포의 백분율 x 이들의 세포 막의 착색 강도, 상기에서 설명된 바의 0-3의 등급의 합이다. 일부 구체예들에서, H-스코어란 종양 세포 세포질에 대한 H-스코어를 지칭하는데, 이것은 세포의 백분율 x 이들의 세포 세포질의 착색 강도, 상기에서 설명된 바의 0-3의 등급의 합이다.

[0046] 일부 구체예들에서, 착색 양성이란 IHC 착색 분석에서 종양 조직 절편 안에 약 15 또는 그 이상의 종양 세포 막의 H-스코어를 지칭한다. 일부 구체예들에서, 착색 양성이란 IHC 착색 분석에서 종양 조직 절편 안에 약 20 또는 그 이상의 종양 세포 막의 H-스코어를 지칭한다. 일부 구체예들에서, 착색 양성이란 IHC 착색 분석에서 종양 조직 절편 안에 약 30 또는 그 이상의 종양 세포 막의 H-스코어를 지칭한다. 일부 구체예들에서, 착색 양성이란 IHC 착색 분석에서 종양 조직 절편 안에 약 40 또는 그 이상의 종양 세포 막의 H-스코어를 지칭한다. 일부 구체예들에서, 착색 양성이란 IHC 착색 분석에서 종양 조직 절편 안에 약 50 또는 그 이상의 종양 세포 막의 H-스코어를 지칭한다. 일부 구체예들에서, 착색 양성이란 IHC 착색 분석에서 종양 조직 절편 안에 약 75 또는 그 이상의 종양 세포 막의 H-스코어를 지칭한다. 일부 구체예들에서, 착색 양성이란 IHC 착색 분석에서 종양 조직 절편 안에 약 100 또는 그 이상의 종양 세포 막의 H-스코어를 지칭한다. 일부 구체예들에서, 착색 양성이란 IHC 착색 분석에서 종양 조직 절편 안에 약 125 또는 그 이상의 종양 세포 막의 H-스코어를 지칭한다. 일부 구체예들에서, 착색 양성이란 IHC 착색 분석에서 종양 조직 절편 안에 약 150 또는 그 이상의 종양 세포 막의 H-스코어를 지칭한다.

[0047] 일부 구체예들에서, 착색 양성이란 IHC 착색 분석에서 종양 조직 절편 안에 약 15 또는 그 이상의 종양 세포 세포질의 H-스코어를 지칭한다. 일부 구체예들에서, 착색 양성이란 IHC 착색 분석에서 종양 조직 절편 안에 약 20 또는 그 이상의 종양 세포 세포질의 H-스코어를 지칭한다. 일부 구체예들에서, 착색 양성이란 IHC 착색 분석에서 종양 조직 절편 안에 약 30 또는 그 이상의 종양 세포 세포질의 H-스코어를 지칭한다. 일부 구체예들에서, 착색 양성이란 IHC 착색 분석에서 종양 조직 절편 안에 약 40 또는 그 이상의 종양 세포 세포질의 H-스코어를 지칭한다. 일부 구체예들에서, 착색 양성이란 IHC 착색 분석에서 종양 조직 절편 안에 약 50 또는 그 이상의 종양 세포 세포질의 H-스코어를 지칭한다. 일부 구체예들에서, 착색 양성이란 IHC 착색 분석에서 종양 조직 절편

안에 약 75 또는 그 이상의 종양 세포 세포질의 H-스코어를 지칭한다. 일부 구체예들에서, 착색 양성이란 IHC 착색 분석에서 종양 조직 절편 안에 약 100 또는 그 이상의 종양 세포 세포질의 H-스코어를 지칭한다. 일부 구체예들에서, 착색 양성이란 IHC 착색 분석에서 종양 조직 절편 안에 약 125 또는 그 이상의 종양 세포 세포질의 H-스코어를 지칭한다. 일부 구체예들에서, 착색 양성이란 IHC 착색 분석에서 종양 조직 절편 안에 약 150 또는 그 이상의 종양 세포 세포질의 H-스코어를 지칭한다.

[0048] 일부 구체예들에서, 본 발명은 종양 조직에서 상승된 EphA2 수준을 갖는 환자를 식별해내거나, 또는 선별하는 방법을 제공하며, 이 방법은 EphA2 IHC 착색 분석을 이용하여 환자의 종양 조직 절편에서 착색 강도를 측정하고, 그리고 약 15 또는 그 이상, 약 20 또는 그 이상, 약 30 또는 그 이상, 약 40 또는 그 이상, 약 50 또는 그 이상, 약 75 또는 그 이상, 약 100 또는 그 이상, 약 125 또는 그 이상, 또는 약 150 또는 그 이상의 H-스코어를 갖는 환자를 선별하는 것을 포함한다.

[0049] 일부 구체예들에서, 본 발명은 종양 조직에서 상승된 EphA2 수준을 갖는 환자를 식별해내거나, 또는 선별하는 방법을 제공하며, 이 방법은 EphA2 IHC 착색 분석을 이용하여 환자의 종양 조직 절편에서 착색 강도를 측정하고, 그리고 종양 세포 막에 대해 약 15 또는 그 이상, 약 20 또는 그 이상, 약 30 또는 그 이상, 약 40 또는 그 이상, 약 50 또는 그 이상, 약 75 또는 그 이상, 약 100 또는 그 이상, 약 125 또는 그 이상, 또는 약 150 또는 그 이상의 H-스코어를 갖는 환자를 선별하는 것을 포함한다.

[0050] 일부 구체예들에서, 본 발명은 종양 조직에서 상승된 EphA2 수준을 갖는 환자를 식별해내거나, 또는 선별하는 방법을 제공하며, 이 방법은 EphA2 IHC 착색 분석을 이용하여 환자의 종양 조직 절편에서 착색 강도를 측정하고, 그리고 종양 세포 세포질에 대해 약 15 또는 그 이상, 약 20 또는 그 이상, 약 30 또는 그 이상, 약 40 또는 그 이상, 약 50 또는 그 이상, 약 75 또는 그 이상, 약 100 또는 그 이상, 약 125 또는 그 이상, 또는 약 150 또는 그 이상의 H-스코어를 갖는 환자를 선별하는 것을 포함한다.

[0051] 일부 구체예들에서, 본 발명은 종양 조직 내에 상승된 EphA2 수준을 갖는 환자의 암을 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 이 환자에게 EphA2에 특이적인 이환 독소 콘쥬게이트, 또는 약제학적으로 수용가능한 이의 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상승된 EphA2 수준은 본원에 기술된 바와 같다.

[0052] 일부 구체예들에서, 본 발명은 환자의 암을 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 종양 조직에서 상승된 EphA2 수준을 갖는 환자를 선별해내고, 그리고 이 환자에게 EphA2에 특이적인 이환 독소 콘쥬게이트, 또는 약제학적으로 수용가능한 이의 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상승된 EphA2 수준은 본원에 기술된 바와 같다.

[0053] 일부 구체예들에서, 본 발명은 환자의 암을 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 환자의 종양 조직 절편에서 EphA2 수준을 측정하고,종양 조직에서 상승된 EphA2 수준을 갖는 환자를 선별해내고, 그리고 이 환자에게 EphA2에 특이적인 이환 독소 콘쥬게이트, 또는 약제학적으로 수용가능한 이의 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상승된 EphA2 수준은 본원에 기술된 바와 같다.

[0054] 일부 구체예들에서, 암은 췌장암이다. 일부 구체예들에서, 암은 위암이다. 일부 구체예들에서, 암은 방광암이다. 일부 구체예들에서, 암은 두경부암이다. 일부 구체예들에서, 암은 비-소세포 폐암 (NSCLC)이다. 일부 구체예들에서, 암은 삼중 음성 유방암 (TNBC)이다. 일부 구체예들에서, 암은 난소암이다.

[0055] 일부 구체예들에서, 본 발명은 EphA2 IHC 착색 분석에서 종양 조직 절편 내 약 15 또는 그 이상, 약 20 또는 그 이상, 약 30 또는 그 이상, 약 40 또는 그 이상, 약 50 또는 그 이상, 약 75 또는 그 이상, 약 100 또는 그 이상, 약 125 또는 그 이상, 또는 약 150 또는 그 이상의 H-스코어를 갖는 환자의 암을 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 이 환자에게 EphA2에 특이적인 이환 독소 콘쥬게이트, 또는 약제학적으로 수용가능한 이의 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, EphA2 IHC 착색 분석은 본원에 기술된 바와 같다.

[0056] 일부 구체예들에서, 본 발명은 EphA2 IHC 착색 분석에서 종양 조직 절편 내 종양 세포 막에 대해 약 15 또는 그 이상, 약 20 또는 그 이상, 약 30 또는 그 이상, 약 40 또는 그 이상, 약 50 또는 그 이상, 약 75 또는 그 이상, 약 100 또는 그 이상, 약 125 또는 그 이상, 또는 약 150 또는 그 이상의 H-스코어를 갖는 환자의 암을 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 이 환자에게 EphA2에 특이적인 이환 독소 콘쥬게이트, 또는 약제학적으로 수용가능한 이의 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0057] 일부 구체예들에서, 본 발명은 EphA2 IHC 착색 분석에서 종양 조직 절편 내 종양 세포 세포질에 대해 약 15 또

는 그 이상, 약 20 또는 그 이상, 약 30 또는 그 이상, 약 40 또는 그 이상, 약 50 또는 그 이상, 약 75 또는 그 이상, 약 100 또는 그 이상, 약 125 또는 그 이상, 또는 약 150 또는 그 이상의 H-스코어를 갖는 환자의 암을 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 이 환자에게 EphA2에 특이적인 이환 독소 콘쥬게이트, 또는 약제학적으로 수용가능한 이의 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0058] 일부 구체예들에서, 본 발명은 환자의 암을 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 EphA2 IHC 착색 분석에서 종양 조직 절편 내 약 15 또는 그 이상, 약 20 또는 그 이상, 약 30 또는 그 이상, 약 40 또는 그 이상, 약 50 또는 그 이상, 약 75 또는 그 이상, 약 100 또는 그 이상, 약 125 또는 그 이상, 또는 약 150 또는 그 이상의 H-스코어를 갖는 환자를 선별해내고, 그리고 이 환자에게 EphA2에 특이적인 이환 독소 콘쥬게이트, 또는 약제학적으로 수용가능한 이의 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0059] 일부 구체예들에서, 본 발명은 환자의 암을 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 EphA2 IHC 착색 분석에서 종양 조직 절편 내 종양 세포 막에 대해 약 15 또는 그 이상, 약 20 또는 그 이상, 약 30 또는 그 이상, 약 40 또는 그 이상, 약 50 또는 그 이상, 약 75 또는 그 이상, 약 100 또는 그 이상, 약 125 또는 그 이상, 또는 약 150 또는 그 이상의 H-스코어를 갖는 환자를 선별해내고, 그리고 이 환자에게 EphA2에 특이적인 이환 독소 콘쥬게이트, 또는 약제학적으로 수용가능한 이의 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0060] 일부 구체예들에서, 본 발명은 환자의 암을 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 EphA2 IHC 착색 분석에서 종양 조직 절편 내 종양 세포 세포질에 대해 약 15 또는 그 이상, 약 20 또는 그 이상, 약 30 또는 그 이상, 약 40 또는 그 이상, 약 50 또는 그 이상, 약 75 또는 그 이상, 약 100 또는 그 이상, 약 125 또는 그 이상, 또는 약 150 또는 그 이상의 H-스코어를 갖는 환자를 선별해내고, 그리고 이 환자에게 EphA2에 특이적인 이환 독소 콘쥬게이트, 또는 약제학적으로 수용가능한 이의 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0061] 일부 구체예들에서, 본 발명은 환자의 암을 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 EphA2 IHC 착색 분석을 이용하여 환자의 종양 조직 절편에서 착색 강도를 측정하고, H-스코어가 약 15 또는 그 이상, 약 20 또는 그 이상, 약 30 또는 그 이상, 약 40 또는 그 이상, 약 50 또는 그 이상, 약 75 또는 그 이상, 약 100 또는 그 이상, 약 125 또는 그 이상, 또는 약 150 또는 그 이상인 환자를 선별해내고, 그리고 이 환자에게 EphA2에 특이적인 이환 독소 콘쥬게이트, 또는 약제학적으로 수용가능한 이의 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0062] 일부 구체예들에서, 본 발명은 환자의 암을 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 EphA2 IHC 착색 분석을 이용하여 환자의 종양 조직 절편에서 착색 강도를 측정하고, 종양 세포 막의 H-스코어가 약 15 또는 그 이상, 약 20 또는 그 이상, 약 30 또는 그 이상, 약 40 또는 그 이상, 약 50 또는 그 이상, 약 75 또는 그 이상, 약 100 또는 그 이상, 약 125 또는 그 이상, 또는 약 150 또는 그 이상인 환자를 선별해내고, 그리고 이 환자에게 EphA2에 특이적인 이환 독소 콘쥬게이트, 또는 약제학적으로 수용가능한 이의 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0063] 일부 구체예들에서, 본 발명은 환자의 암을 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 EphA2 IHC 착색 분석을 이용하여 환자의 종양 조직 절편에서 착색 강도를 측정하고, 종양 세포 세포질의 H-스코어가 약 15 또는 그 이상, 약 20 또는 그 이상, 약 30 또는 그 이상, 약 40 또는 그 이상, 약 50 또는 그 이상, 약 75 또는 그 이상, 약 100 또는 그 이상, 약 125 또는 그 이상, 또는 약 150 또는 그 이상인 환자를 선별해내고, 그리고 이 환자에게 EphA2에 특이적인 이환 독소 콘쥬게이트, 또는 약제학적으로 수용가능한 이의 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0064] 일부 구체예들에서, EphA2에 특이적인 이환 독소 콘쥬게이트는US 2019/0184025, WO 2019/122861, 그리고 WO 2019/122863에서 기술된 화합물로부터 선별된다(이들의 내용은 그 전문이 본원에 참고자료에 편입된다).

[0065] 일부 구체예들에서, EphA2에 특이적인 이환 독소 콘쥬게이트는 본원에 기술된 바와 같이, BT5528 또는 약제학적으로 수용가능한 이의 염이다.

[0066] 일부 구체예들에서, 본 발명은 종양 조직에 상승된 EphA2 수준을 갖는 환자의 암을 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 이 환자에게 BT5528, 또는 약제학적으로 수용가능한 이의 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0067] 일부 구체예들에서, 본 발명은 EphA2 IHC 착색 분석에서 종양 조직 절편 내 종양 세포 막에 대해 약 15 또는 그 이상, 약 20 또는 그 이상, 약 30 또는 그 이상, 약 40 또는 그 이상, 약 50 또는 그 이상, 약 75 또는 그 이상, 약 100 또는 그 이상, 약 125 또는 그 이상, 또는 약 150 또는 그 이상의 H-스코어를 갖는 환자의 암을

치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 이 환자에게 BT5528, 또는 약제학적으로 수용가능한 이의 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0068] 일부 구체예들에서, 본 발명은 환자의 암을 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 종양 조직내 상승된 EphA2 수준을 갖는 환자를 선별해내고, 그리고 이 환자에게 BT5528, 또는 약제학적으로 수용가능한 이의 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0069] 일부 구체예들에서, 본 발명은 환자의 암을 치료하는 방법을 제공하고, 이 방법은 IHC 착색 분석에서 종양 조직 절편에서 종양 세포 막에 대해 약 15 또는 그 이상, 약 20 또는 그 이상, 약 30 또는 그 이상, 약 40 또는 그 이상, 약 50 또는 그 이상, 약 75 또는 그 이상, 약 100 또는 그 이상, 약 125 또는 그 이상, 또는 약 150 또는 그 이상의 H-스코어를 갖는 환자를 선별해내고, 그리고 이 환자에게 BT5528, 또는 약제학적으로 수용가능한 이의 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0070] 일부 구체예들에서, 본 발명은 환자의 암을 치료하는 방법을 제공하고, 이 방법은 환자의 종양 조직에서 EphA2 수준을 측정하고, 종양 조직에서 상승된 EphA2 수준을 갖는 환자를 선별해내고, 그리고 이 환자에게 BT5528, 또는 약제학적으로 수용가능한 이의 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0071] 일부 구체예들에서, 본 발명은 환자의 암을 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 EphA2 IHC 착색 분석을 이용하여 환자의 종양 조직 절편에서 착색 강도를 측정하고, 종양 세포 막의 H-스코어가 약 15 또는 그 이상, 약 20 또는 그 이상, 약 30 또는 그 이상, 약 40 또는 그 이상, 약 50 또는 그 이상, 약 75 또는 그 이상, 약 100 또는 그 이상, 약 125 또는 그 이상, 또는 약 150 또는 그 이상인 환자를 선별해내고, 그리고 이 환자에게 BT5528, 또는 약제학적으로 수용가능한 이의 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0072] EphA2에 특이적인 이환 독소 콘쥬게이트, 또는 약제학적으로 수용가능한 이의 염, 또는 이의 약제학적 조성물은 다양한 투여 범위로 환자에게 투여될 수 있다.

[0073] 일부 구체예들에서, 본 발명의 방법은 EphA2에 특이적인 이환 독소 콘쥬게이트, 또는 약제학적으로 수용가능한 이의 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 환자에게 약 1mg/kg 또는 그 미만의 투여분량으로 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 본 발명의 방법은 EphA2에 특이적인 이환 독소 콘쥬게이트, 또는 약제학적으로 수용가능한 이의 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 환자에게 약 0.9mg/kg, 약 0.8mg/kg, 약 0.7mg/kg, 약 0.6mg/kg, 약 0.5mg/kg, 약 0.4mg/kg, 약 0.3mg/kg, 약 0.2mg/kg, 또는 약 0.1mg/kg의 투여분량으로 투여하는 것을 포함한다.

[0074] 일부 구체예들에서, 본 발명의 방법은 EphA2에 특이적인 이환 독소 콘쥬게이트, 또는 약제학적으로 수용가능한 이의 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 환자에게 약 100mg/m^2 또는 그 미만의 투여분량으로 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 본 발명의 방법은 EphA2에 특이적인 이환 독소 콘쥬게이트, 또는 약제학적으로 수용가능한 이의 염, 또는 이의 약제학적 조성물 환자에게 약 90mg/m^2, 약 80mg/m^2, 약 70mg/m^2, 약 60mg/m^2, 약 50mg/m^2, 약 40mg/m^2, 약 30mg/m^2, 약 25mg/m^2, 약 22.5mg/m^2, 약 20mg/m^2, 약 17.5mg/m^2, 약 15mg/m^2, 약 12.5mg/m^2, 약 10mg/m^2, 약 7.5mg/m^2, 약 5mg/m^2, 약 2.5mg/m^2, 또는 약 1mg/m^2의 투여분량으로 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 본 발명의 방법은 EphA2에 특이적인 이환 독소 콘쥬게이트, 또는 약제학적으로 수용가능한 이의 염, 또는 이의 약제학적 조성물 환자에게 약 2mg/m^2 ~ 약 25mg/m^2의 투여분량으로 투여하는 것을 포함한다.

[0075] EphA2에 특이적인 이환 독소 콘쥬게이트, 또는 약제학적으로 수용가능한 이의 염, 또는 이의 약제학적 조성물은 환자에게 다양한 투여 빈도로 투여될 수 있다. 일부 구체예들에서, 본 발명의 방법은 EphA2에 특이적인 이환 독소 콘쥬게이트, 또는 약제학적으로 수용가능한 이의 염, 또는 이의 약제학적 조성물 환자에게 매 2 일마다 1회 투여분량, 매 3 일마다 1회 투여분량, 매 4 일마다 1회 투여분량, 매 5 일마다 1회 투여분량, 매 6 일마다 1회 투여분량, 또는 매 7 일마다 1회 투여분량의 투여 빈도로 투여된다. 일부 구체예들에서, 본 발명의 방법은 EphA2에 특이적인 이환 독소 콘쥬게이트, 또는 약제학적으로 수용가능한 이의 염, 또는 이의 약제학적 조성물 환자에게 매 주 2회 투여분량, 매 주마다 1회 투여분량, 매 2 주마다 1회 투여분량, 매 3 주마다 1회 투여분량, 또는 매 4 주마다 1회 투여분량의 투여 빈도로 투여된다.

[0076] **4. 제형 및 투여**

[0077] 일부 구체예들에서, 본원에 기술된 방법은 본원에 기술된 바와 같이 EphA2에 특이적인 이환 독소 콘쥬게이트,

또는 약제학적으로 수용가능한 이의 염, 그리고 약제학적으로 수용가능한 담체, 어쥬번트, 또는 비히클을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, EphA2에 특이적인 이환 독소 콘쥬게이트, 또는 약제학적으로 수용가능한 이의 염은 환자에게 IV 투여용으로 제형화된다.

[0078] 용어 "약제학적으로 수용가능한 담체, 어쥬번트, 또는 비히클"이란 제형화되는 화합물의 약리학적 활성을 파괴시키지 않는 비-독성 담체, 어쥬번트, 또는 비히클을 지칭한다. 본 발명의 조성물에 이용될 수 있는 약제학적으로 수용가능한 담체, 어쥬번트 또는 비히클에는 다음의 것들이 내포되나, 이에 국한되지 않는다: 이온교환체, 알루미나, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질, 가령, 인간 혈청 알부민, 완충 물질, 가령, 포스페이트, 글리신, 소르브산, 소르베이트 칼륨, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세라이드 혼합물, 물, 염, 또는 전해질, 가령, 프로타민 설페이트, 다이소듐 하이드로겐 포스페이트, 하이드로겐 포스페이트 칼륨, 염화 나트륨, 아연 염, 콜로이드 실리카, 트라이실리케이트 마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로오스계 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 카르복시 메틸셀룰로오스 나트륨, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜, 및 양모 지방.

[0079] 본 발명의 조성물은 경구, 비경구, 흡입 스프레이에 의해, 국소적으로, 직장으로, 비강으로, 볼을 통하여, 질로, 또는 이식된 저장소를 통해 투여될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "비경구(parenteral)"에는 피하로, 정맥내, 근육내, 관절내, 활막내, 흉골내, 척추강내, 간내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기술이 내포된다. 바람직하게는, 상기 조성물은 경구, 복강내 또는 정맥내로 투여된다. 본 발명의 조성물의 멸균 주사용 형태는 수성 또는 유성 현탁액일 수 있다. 이들 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여, 당업계에 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 또한 비-독성 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사용 용액 또는 현탁액, 예를 들어, 1,3-부탄디올 중의 용액일 수 있다. 사용할 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 추가적으로, 멸균된 고정 오일은 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로 이용될 수 있다.

[0080] 이 목적을 위하여, 합성 모노- 또는 디-글리세리드가 내포된 임의의 혼합 고정된 오일이 이용될 수 있다. 지방산, 이를 테면, 올레산 및 이의 글리세라이드 유도체는 올리브유 또는 피마자유, 특히 폴리옥시에틸화 버전에서 천연 약제학적으로 허용되는 오일과 같이 주사제의 제조에 유용하다. 이들 오일 용액 또는 현탁액은 또한 장쇄 알코올 희석제 또는 분산제, 예를 들어, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 에멀젼 및 현탁액을 함유하는 약제학적으로 허용되는 투약형의 제형화에 통상적으로 사용되는 유사한 분산제를 또한 함유할 수 있다. 흔히 이용되는 기타 계면활성제, 이를 테면, Tweens, Spans, 그리고 기타 유화제, 또는 약제학적으로 허용되는 고체, 액체 또는 기타 투약형의 제조에 일반적으로 사용되는 생체이용률 향상제들이 또한 제형화 목적으로 이용될 수 있다.

[0081] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 캡슐, 정제, 수성 현탁액 또는 용액을 비롯한, 그러나 이에 국한되지 않는 임의의 경구적으로 허용되는 투약형으로 경구 투여될 수 있다. 경구용 정제의 경우, 통상적으로 사용되는 담체는 유당 및 옥수수 전분이다. 윤활제, 이를 테면, 마그네슘 스테아레이트도 일반적으로 추가된다. 캡슐 형태의 경구 투여를 위해, 유용한 희석제에는 락토스 및 옥수수 전분이 내포된다. 경구 사용을 위해 수성 현탁액이 필요한 경우, 활성 성분은 유화제 및 현탁제와 복합된다. 원하는 경우, 특정 감미료, 착향료 또는 발색제가 또한 추가될 수도 있다.

[0082] 대안적으로, 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 직장 투여용 좌약 형태로 투여될 수 있다. 이들 좌약은 상온에서는 고체이지만, 직장 온도에서는 액체가 되어, 직장에서 녹아 약물을 방출시키는데 적합한 비-자극성 부형제와 해당 작용제를 혼합시킴으로써, 제조할 수 있다. 이러한 재료에는 코코아 버터, 밀랍 및 폴리에틸렌 글리콜이 내포된다.

[0083] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 또한 특히, 치료의 표적 부위가 눈, 피부 또는 하부 장관의 질환을 비롯하여, 국소 적용에 의해 쉽게 접근할 수 있는 영역 또는 기관을 포함할 때, 국소적으로 투여될 수 있다. 이러한 각 영역 또는 장기용으로 적합한 국소 제형을 용이하게 만든다.

[0084] 하부 장관에 대한 국소 적용은 직장 좌약 제형(상기 참조) 또는 적합한 관장 제형으로 수행될 수 있다. 국소적으로-경피 패치도 사용할 수 있다.

[0085] 국소 적용을 위해, 제공되는 약제학적으로 허용되는 조성물은 하나 또는 이상의 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 연고로 제형화될 수 있다. 본 발명의 화합물의 국소 투여용 담체에는 광유, 액상 바셀린, 화이트 바셀린, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 왁스 및 물이 내포되지만, 이에 국한되지 않는다. 대안으로, 제공되는 약제학적으로 허용되는 조성물은 하나 또는 그 이상의 약제학적

으로 수용가능한 담체에 현탁된 또는 용해된 활성 성분들을 함유하는 적합한 로션 또는 크림으로 제형화될 수 있다. 적합한 담체에는 광유, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알코올, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알코올 및 물이 내포되지만, 이에 국한되지 않는다.

[0086] 안과용으로, 제공되는 약제학적으로 허용되는 조성물은 등장성, pH 조정된 멸균 식염수에 미분화된 현탁액, 또는 바람직하게는, 보존제, 이를 테면, 염화벤질알코늄을 포함하거나 또는 포함하지 않는, 등장성, pH 조정된 멸균 식염수중 용액으로 제형화될 수 있다. 대안으로, 안과용으로, 약학적으로 허용되는 조성물은 바셀린과 같은 연고로 제형화될 수 있다.

[0087] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수도 있다. 이러한 조성물은 약제학적 제형 분야에서 잘 알려진 기술에 따라 제조되고, 이러한 조성물은 벤질 알코올 또는 기타 적합한 보존제, 생체 이용률을 향상시키기 위한 흡수 촉진제, 플루오로카본 및/또는 기타 통상적인 가용화제 또는 분산제를 사용하여 식염수 용액에서 제조될 수 있다.

[0088] 가장 바람직하게는, 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 경구 투여용으로 제형화된다. 이러한 제형은 식사와 함께, 또는 식사하지 않고 투여될 수 있다. 일부 구체예들에서, 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 식사없이, 투여된다. 다른 구체예들에서, 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 식사와 함께, 투여된다.

[0089] 단일 투약형을 제조하기 위하여, 담체 재료와 조합될 수 있는 본 발명의 화합물의 양은 치료되는 개체 및 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 바람직하게는, 제공된 조성물은 0.01 - 1mg/kg 체중/일의 투여량이 이러한 조성물을 받는 환자에게 투여될 수 있도록 제형화되어야 한다.

[0090] 임의의 특정 환자를 위한 특이적 용량 및 치료 섭생은 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 전반적 건강, 성별, 식이 요법, 투여 시간, 배출 속도, 약물 조합, 그리고 치료하는 의사의 판단과 치료되는 특정 질환의 중증도를 비롯한, 다양한 요인에 따라 달라짐을 또한 인지해야 할 것이다. 상기 조성물에서 본 발명의 화합물의 양은 해당 조성물 내 특정 화합물에 따라 또한 달라질 것이다.

[0091] **5. 용도**

[0092] 일부 구체예들에서, 본 발명은 환자의 암을 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 예를 들면, 본원에서 기술된 방법을 이용하여 종양 조직에서 상승된 EphA2 수준을 갖는 환자를 선별해내고, 그리고 이 환자에게 EphA2에 특이적인 이환 독소 콘쥬게이트, 또는 약제학적으로 수용가능한 이의 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 치료 방법은 예를 들면, 본원에 기술된 바와 같은 IHC 분석을 이용하여, 환자의 종양 조직내 EphA2 수준을 측정하는 것을 더 포함한다.

[0093] 일부 구체예들에서, 본 발명은 종양 조직 내에 상승된 EphA2 수준을 갖는 환자의 암을 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 이 환자에게 EphA2에 특이적인 이환 독소 콘쥬게이트, 또는 약제학적으로 수용가능한 이의 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 치료 방법은 예를 들면, 본원에 기술된 바와 같은 IHC 방법을 이용하여, 환자의 종양 조직내 EphA2 수준을 측정하는 것을 더 포함한다.

[0094] *암*

[0095] 본원에서 기술된 방법 및 용도를 이용하여 치료되는 암 또는 증식성 장애 또는 종양에는 혈액암, 림프종, 골수종, 백혈병, 신경학적암, 피부암, 유방암, 전립선암, 결장직장암, 폐암, 두경부암, 위장암, 간암, 췌장암, 비뇨생식기암, 골암, 신장암, 그리고 혈관암이 내포되나, 그러나 이에 국한되지 않는다.

[0096] 본원에서 기술된 방법을 이용하여 치료되는 암은 결장직장암, 이를 테면, 진행된 또는 진행성 현미부수체-안정적인 (MSS) CRC를 비롯한, 현미부수체-안정적인 (MSS) 전이성 결장직장암; 비-소세포 폐암 (NSCLC), 이를 테면, 진행된 및/또는 전이성 NSCLC; 난소암; 유방암, 이를 테면, 염증성 유방암; 자궁내막암; 경부암; 두경부암; 위암; 위식도 접합부암; 그리고 방광암으로부터 선택될 수 있다. 일부 구체예들에서, 암은 결장직장암이다. 일부 구체예들에서, 상기 결장직장암은 전이성 결장직장암이다. 일부 구체예들에서, 상기 결장직장암은 현미부수체-안정적인 (MSS) 전이성 결장직장암이다. 일부 구체예들에서, 암은 진행된 또는 진행성 현미부수체-안정적인 (MSS) CRC이다. 일부 구체예들에서, 암은 비-소세포 폐암 (NSCLC)이다. 일부 구체예들에서, 암은 진행된 및/또는 전이성 NSCLC이다. 일부 구체예들에서, 암은 난소암이다. 일부 구체예들에서, 암은 유방암이다. 일부 구체예들에서, 암은 염증성 유방암이다. 일부 구체예들에서, 암은 자궁내막암이다. 일부 구체예들에서, 암은 경부암이다. 일부 구체예들에서, 암은 두경부암이다. 일부 구체예들에서, 암은 위암이다. 일부 구체예들에서, 암은 위식

도 접합부암이다. 일부 구체예들에서, 암은 방광암이다.

[0097] 일부 구체예들에서, 암에는 다음이 내포되나, 이에 국한되지 않는다: 백혈병(예를 들어, 급성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 급성 전골수성 백혈병, 급성 골수단핵구성 백혈병, 급성 단핵구 백혈병, 급성 적백혈병, 만성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병), 진성적혈구증가증, 림프종(예를 들면, 호지킨 질환 또는 비-호지킨 질환), 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 다발성 골수종, 중쇄 질환, 그리고 고형 종양, 이를 테면, 육종 및 암종(예를 들어, 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 골육종, 척삭종, 혈관육종, 내피육종, 림프관육종, 림프관내피육종, 윤활막, 중피종, 유잉(Ewing) 종양, 평활근육종, 횡문근육종, 결장 암종, 췌장암, 유방암, 난소암, 전립선암, 편평세포암종, 기저세포암종, 선암종, 땀샘암종, 피지선암종, 유두암종, 유두선암종, 낭포선암종, 수질암종, 기관지암종, 신장 세포암종, 간암, 담관암종, 융모막암종, 정상피종, 배아암종, 윌름씨종양, 자궁경부암, 자궁암, 고환암, 폐암, 소세포폐암, 방광암, 상피암, 신경아교종, 성상세포종, 다형교모세포종 (GBM, 또한 교아종으로도 알려짐), 수모세포종, 두개인두종, 뇌실막종, 송과체종, 혈관모세포종, 청신경종, 핍지교종, 슈반 세포종, 신경섬유육종, 수막종, 흑색종, 신경모세포종 및 망막모세포종).

[0098] 일부 구체예들에서, 상기 암은 신경아교종, 성상세포종, 다형교모세포종(GBM, 교아세포종으로도 알려짐), 수모세포종, 두개인두종, 상의세포종, 송과체종, 혈관모세포종, 청신경종, 핍지교종, 신경초종, 신경섬유육종, 수막종, 흑색종, 신경모세포종 또는 망막모세포종이다.

[0099] 일부 구체예들에서, 상기 암은 청각 신경종, 성상세포종(예를 들면, 등급 I - 털구성 성상세포종, 등급 II - 저등급 성상세포종, 등급 III - 역형성 성상세포종 또는 등급 IV - 교모세포종(GBM)), 척색종, CNS 림프종, 두개인두종, 뇌간 신경아교종, 뇌실막종, 혼합 신경아교종, 시신경 신경교종, 뇌실막하종, 수모세포종, 수막종, 전이성 뇌종양, 핍지교종, 뇌하수체 종양, 원시 신경외배엽(PNET) 종양 또는 슈반 세포종이다. 일부 구체예들에서, 상기 암은 성인보다 어린이에게서 더 흔하게 발견되는 유형으로, 이를 테면, 뇌간 신경아교종, 두개인두종, 뇌실막종, 소아 털구성 성상세포종(JPA), 수모세포종, 시신경 신경아교종, 송과체 종양, 원시 신경외배엽 종양(PNET) 또는 횡문근 종양이다. 일부 구체예들에서, 이 환자는 성인 인간이다. 일부 구체예들에서, 이 환자는 어린이 또는 소아 환자다.

[0100] 또다른 구체예에서, 암에는 다음의 것들이 내포되나, 이에 국한되지 않는다: 중피종, 간담도(간 및 담관), 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피부 또는 안내 흑색종, 난소암, 결장암, 직장암, 항문 영역의 암, 위암, 위장 (위, 결장직장, 그리고 십이지장), 자궁암, 나팔관암종, 자궁내막암종, 자궁경부암종, 질암종, 외음부암종, 호지킨 질환, 식도암, 소장암, 내분비계암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직육종, 요도암, 음경암, 전립선암, 고환암, 만성 또는 급성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 림프구성 림프종, 방광암, 신장 또는 요관암, 신장 세포암종, 신장 골반암종, 비-호지킨 림프종, 척추축 종양, 뇌간 신경아교종, 뇌하수체 선종, 부신피질암, 담낭암, 다발성 골수종, 담관암종, 섬유육종, 신경모세포종, 망막모세포종, 또는 전술한 암들중 하나 또는 그 이상의암의 조합.

[0101] 일부 구체예들에서, 상기 암은 간세포암종, 난소암, 난소 상피암 또는 나팔관암; 유두상 장액성 낭선암 또는 자궁 유두상 장액성암종(UPSC); 전립선암; 고환암; 담낭암; 간담관암종; 연조직 및 뼈 윤활막 육종; 횡문근육종; 골육종; 연골육종; 유잉 육종; 역형성 갑상선암; 부신피질 선종; 췌장암; 췌장관암종 또는 췌장 선암종; 위장/위(GIST)암; 림프종; 두경부의 편평 세포암종(SCCHN); 침샘암; 신경아교종 또는 뇌암; 신경섬유종증-1 관련 악성 말초 신경초 종양(MPNST); 발덴스트롬 마크로글로불린혈증; 또는 수모세포종으로부터 선택된다.

[0102] 일부 구체예들에서, 상기 암은 간세포암종 (HCC), 간모세포종, 결장암, 직장암, 난소암, 난소 상피암, 나팔관암, 유두상 장액성 낭선암종, 자궁 유두상 장액성암종(UPSC), 간담관암종, 연조직 및 뼈 활막 육종, 횡문근육종, 골육종, 역형성 갑상선암, 부신피질 선종, 췌장암, 췌장관암종, 췌장 선암종, 신경아교종, 신경섬유종증-1 관련 악성 말초 신경초 종양(MPNST), 발덴스트롬 거대글로불린혈증 또는 수모세포종으로부터 선택된다.

[0103] 일부 구체예들에서, 상기 암은 고형 종양, 이를 테면, 육종, 암종, 또는 림프종이다. 고형 종양은 전형적으로 낭종이나 액체 영역을 포함하지 않는 비정상적인 조직 덩어리를 일반적으로 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 암은 신장 세포암종, 또는 신장암; 간세포암종 (HCC) 또는 간모세포종, 또는 간암; 흑색종; 유방암; 결장직장암종, 또는 결장직장암; 결장암; 직장암; 항문암; 폐암, 이를 테면, 비-소세포 폐암 (NSCLC) 또는 소세포 폐암 (SCLC); 난소암, 난소 상피암, 난소암종 또는 나팔관암; 유두상 장액성 낭선암 또는 자궁 유두상 장액성암종 (UPSC); 전립선암; 고환암; 담낭암; 간담관암종; 연조직 및 뼈 윤활막 육종; 횡문근육종; 골육종; 연골육종; 유

잉 육종; 역형성 갑상선암; 부신피질암종; 췌장암; 췌장관암종 또는 췌장 선암종; 위장/위(GIST)암; 림프종; 두경부의 편평 세포암종(SCCHN); 침샘암; 신경아교종 또는 뇌암; 신경섬유종증-1 관련 악성 말초 신경초 종양(MPNST); 발덴스트롬 마크로글로불린혈증; 또는 수모세포종으로부터 선택된다.

[0104] 일부 구체예들에서, 상기 암은 신장 세포암종, 간세포암종 (HCC), 간모세포종, 결장직장암종, 결장직장암, 결장암, 직장암, 항문암, 난소암, 난소 상피암, 난소암종, 나팔관암, 유두상 장액성 낭선암종, 자궁 유두상 장액성 암종(UPSC), 간담관암종, 연조직 및 뼈 활막 육종, 횡문근육종, 골육종, 연골육종, 역형성 갑상선암, 부신피질암종, 췌장암, 췌장관암종, 췌장 선암종, 신경아교종, 뇌암, 신경섬유종증-1 관련 악성 말초 신경초 종양(MPNST), 발덴스트롬 거대글로불린혈증 또는 수모세포종으로부터 선택된다.

[0105] 일부 구체예들에서, 상기 암은 간세포암종 (HCC), 간모세포종, 결장암, 직장암, 난소암, 난소 상피암, 난소암종, 나팔관암, 유두상 장액성 낭선암종, 자궁 유두상 장액성암종(UPSC), 간담관암종, 연조직 및 뼈 활막 육종, 횡문근육종, 골육종, 역형성 갑상선암, 부신피질암종, 췌장암, 췌장관암종, 췌장 선암종, 신경아교종, 신경섬유종증-1 관련 악성 말초 신경초 종양(MPNST), 발덴스트롬 거대글로불린혈증 또는 수모세포종으로부터 선택된다.

[0106] 일부 구체예들에서, 상기 암은 간세포암종 (HCC)이다. 일부 구체예들에서, 상기 암은 간모세포종이다. 일부 구체예들에서, 상기 암은 결장암이다. 일부 구체예들에서, 상기 암은 직장암이다. 일부 구체예들에서, 상기 암은 난소암, 또는 난소암종이다. 일부 구체예들에서, 상기 암은 난소 상피암이다. 일부 구체예들에서, 상기 암은 나팔관암이다. 일부 구체예들에서, 상기 암은 유두상 장액성 낭선암종이다. 일부 구체예들에서, 상기 암은 자궁 유두 장액성암종 (UPSC)이다. 일부 구체예들에서, 상기 암은 간담관암종이다. 일부 구체예들에서, 상기 암은 연조직 및 골 윤활막 육종이다. 일부 구체예들에서, 상기 암은 횡문근육종이다. 일부 구체예들에서, 상기 암은 골육종이다. 일부 구체예들에서, 상기 암은 역형성 갑상선암이다. 일부 구체예들에서, 상기 암은 부신피질암종이다. 일부 구체예들에서, 상기 암은 췌장암, 또는 췌장 도관암종이다. 일부 구체예들에서, 상기 암은 췌장 선암종이다. 일부 구체예들에서, 상기 암은 신경교종이다. 일부 구체예들에서, 상기 암은 악성 말초 신경초 종양(MPNST)이다. 일부 구체예들에서, 상기 암은 신경섬유종증-1 관련 MPNST이다. 일부 구체예들에서, 상기 암은 발덴스트롬 마크로글로불린혈증이다. 일부 구체예들에서, 상기 암은 수모세포종이다.

[0107] 일부 구체예들에서, 상기 암은 급성 림프구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 부신피질암종, 항문암, 맹장암, 비정형 기형/횡문근종 종양, 기저 세포암종, 담관암, 방광암, 골암, 뇌종양, 성상세포종, 뇌 및 척수종양, 뇌간신경교종, 중추신경계 비정형 기형/횡문근종, 중추신경계 배아종양, 유방암, 기관지종양, 버킷 림프종, 카르시노이드 종양, 불명 원발암종, 중추신경계암, 자궁경부암, 소아암, 척삭종, 만성림프구성백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 골수 증식성 장애, 결장암, 결장직장암, 두개인두종, 피부 T-세포 림프종, 관내암종(DCIS), 배아 종양, 자궁내막암, 뇌실모세포종, 뇌실막종, 식도암, 신경외모세포종, 유잉 육종, 두개외 생식세포종양, 생식선외 생식세포종양, 간외담관암, 안암, 뼈의 섬유성 조직구종, 담낭암, 위암, 위장관 카르시노이드종, 위장 기질 종양(GIST), 생식세포 종양, 난소 생식세포 종양, 임신성 융모성 종양, 신경아교종, 털세포 백혈병, 두경부암, 심장암, 간세포암, 조직구증, 랑게르한스 세포암, 호지킨 림프종, 하인두암, 안내 흑색종, 섬 세포 종양, 카포시 육종, 신장암, 랑게르한스 세포 조직구증, 후두암, 백혈병, 입술 및 구강암, 간암, 소엽상피 내암(LCIS), 폐암, 림프종, AIDS-관련 림프종, 마크로글로불린혈증, 남성 유방암, 수모세포종, 수질상피종, 흑색종, 메르켈 세포암종, 악성 중피종, NUT 유전자를 포함하는 잠복 원발성의 정중선암종을 동반한 전이성 편평 경부암, 구강암, 다발성 내분비선 신생물 증후군, 다발성 골수종/형질 세포 신생물, 균상 식육종, 골수이형성 증후군, 골수이형성/골수증식성 신생물, 만성 골수성 백혈병(CML), 급성 골수성 백혈병(AML), 골수종, 다발성 골수종, 만성 골수 증식성 장애, 비강암, 부비동암, 비인두암, 신경모세포종, 비-호지킨 림프종, 비-소세포 폐암, 구암, 구강암, 입술암, 구강인두암, 골육종, 난소암, 췌장암, 유두종증, 부신경절종, 부비동암, 비강암, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 크롬친화세포종, 중간분화 송과체 실질종양, 송과체모세포종, 뇌하수체종양, 형질세포종양, 흉막폐모세포종, 유방암, 원발성 중추신경계(CNS) 림프종, 전립선암, 직장암, 신장 세포암, 투명 세포 신장 세포암, 신우암, 요관암, 이행세포암, 망막모세포종, 횡문근육종, 침샘암, 육종, 세자리(Sezary) 증후군, 피부암, 소세포폐암, 소장암, 연조직육종, 편평 세포암종, 잠복 원발성 편평 경부암, 두경부의 편평 세포암종(HNSCC), 위암, 천막위 원시신경외배엽종양, T-세포 림프종, 고환암, 인후암, 흉선종, 흉선암종, 갑상선암, 신우 및 요관의 이행세포암, 삼중 음성 유방암(TNBC), 임신성 융모성 종양, 알려지지 않은 원발성 종양, 소아기의 특이 암, 요도암, 자궁암, 자궁 육종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 또는 윌름스 종양이다.

[0108] 특정 구체예들에서, 상기 암은 방광암, 유방암 (TNBC를 비롯하여), 경부암, 결장직장암, 만성 림프구성 백혈병

(CLL), 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 식도 선암종, 교아세포종, 두경부암, 백혈병 (급성 및 만성), 저-등급 신경교종, 폐암 (선암종, 비-소세포 폐암, 그리고 편평 세포암종을 비롯하여), 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종 (NHL), 흑색종, 다발성 골수종 (MM), 난소암, 췌장암, 전립선암, 신장암 (신장 투명 세포암종 및 신장 유두 세포암종을 비롯하여), 그리고 위암으로부터 선택된다.

[0109] 일부 구체예들에서, 상기 암은 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 결장직장암, 다발성 골수종, 급성 골수성 백혈병 (AML), 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 췌장암, 간암, 간세포암, 신경아세포종, 기타 고형 종양 또는 기타 혈액암이다.

[0110] 일부 구체예들에서, 상기 암은 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 결장직장암, 다발성 골수종, 또는 AML이다.

[0111] 본 발명은 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 연합된 고형 종양, 인간 유두종 바이러스 (HPV)-16 양성 불치성 고형 종양, 그리고 성인 T-세포 백혈병 (이것은 인간 T-세포 백혈병 바이러스 유형 I (HTLV-I)가 원인이며, 백혈병 세포에서 HTLV-I의 클론성 통합에 의해 특징화된 매우 공격적인 형태의 CD4+ T-세포 백혈병임) (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/ NCT02631746 참고); 뿐만 아니라 위암, 비인두암종, 경부암, 질암, 외음부암, 두경부의 편평 세포암종, 그리고 메르켈 세포 암종에서 바이러스-연합된 종양을 비롯하여, 바이러스-연합된 암의 진단, 예후, 그리고 치료를 위한 방법 및 조성물을 추가 특징으로 한다. (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02488759; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT0240886; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/ NCT02426892 또한 참고)

[0112] 일부 구체예들에서, 상기 암 또는 종양은 본원에 기술된 임의의 암들을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 암은 흑색종암을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 암은 유방암을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 암은 폐암을 포함한다. 일부 구체예들에서 상기 암은 소세포 폐암 (SCLC)을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 암은 비-소세포 폐암 (NSCLC)을 포함한다.

[0113] 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 방법 또는 용도는 암이나 종양의 성장이나 또는 확산을 억제하거나 또는 감소시키거나 또는 저지시킨다. 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 방법 또는 용도는 암 또는 종양의 추가 성장을 억제하거나 또는 감소시키거나 또는 저지시킨다. 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 방법 또는 용도는 치료-전 암 또는 종양 크기와 비교하여, 해당 암 또는 종양의 크기(*예를 들면,* 용적 또는 덩어리)를 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 25%, 적어도 50%, 적어도 75%, 적어도 90% 또는 적어도 99% 감소시킨다. 일부 구체예들에서, 본원에서 기술된 방법 또는 용도는 해당 환자에서 암 또는 종양을 치료-전 암 또는 종양의 양과 비교하여 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 25%, 적어도 50%, 적어도 75%, 적어도 90% 또는 적어도 99% 감소시킨다.

[0114] 본 발명의 방법에 따른 화합물 및 조성물은 암 또는 종양의 중증도를 치료하거나 또는 경감시키는데 효과적인 임의의 양과 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다. 필요한 정확한 양은 대상체의 종(species), 연령 및 전반적인 상태, 질환 또는 병태의 중증도, 특정 작용제, 투여 방식 등에 따라 해당 대상체마다 상이하다. 본 발명의 방법에 따른 화합물 및 조성물은 바람직하게는, 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해, 투여 단위 형태로 제형화된다. 본원에서 사용되는 표현 "투여 단위 형태(dosage unit form)"란 치료될 환자에 적합한 작용제의 물리적으로 분리된 단위를 의미한다. 그러나, 화합물 및 조성물의 일일 총 사용량은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 주치의에 의해 결정됨을 이해할 것이다. 임의의 특정 환자 또는 유기체에 대해 특이적 치료요법적 효과 용량 수준은 치료될 장애 및 이 장애의 중증도; 이용되는 특이적 화합물의 활성; 이용되는 특이적 조성물; 환자의 연령, 체중, 전반적인 건강, 성별 및 식이; 투여 시간, 투여 경로, 그리고 이용되는 특이적 화합물의 배출율; 치료 기간; 이용되는 특정 화합물과 조합 또는 동시에 이용되는 약물; 그리고 의료 분야에 공지된 유사한 인자들을 비롯하여 다양한 인자들에 따라 달라질 것이다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "환자" 또는 "대상체"란 동물, 바람직하게는 포유류, 그리고 가장 바람직하게는 인간이다.

[0115] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 치료 중인 질환 또는 장애의 중증도에 따라 인간 및 다른 동물의 경구로, 직장으로, 비경구로, 수조내로(intracisternally), 질내로, 복강내로, 국소적으로(분말, 연고 또는 점적제에 의해), 협측으로(bucally), 경구 또는 비강 스프레이 등으로 투여될 수 있다. 특정 구체예들에서, 원하는 치료 효과를 얻기 위해, 하루에 대상체의 체중 기준으로, 일일 한번 또는 그 이상의 횟수로, 본 발명의 화합물은 약 0.01mg/kg ~ 약 50mg/kg, 바람직하게는 약 1mg/kg ~ 약 25mg/kg의 투여량 수준으로 경구 또는 장관외로 투여될 수 있다.

[0116] 경구 투여를 위한 액체 투여 형태에는 약학으로 수용가능한 에멀션, 마이크로에멀션, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르가 내포되나, 이에 국한되지 않는다. 활성 화합물에 추가하여, 액체 투약형은 당분야에서 통상적으로 이용하는 비활성 희석액, 이를 테면, 예를 들면, 물 또는 기타 용매, 가용화 물질 및/또는 유화제, 가령, 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일 (가령, 목화씨, 땅콩, 옥수수, 검, 올리브, 피마자, 및 참깨유), 글리세롤, 테트라히드로푸르퓨릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 소르비탄의 지방산 에스테르 및 이의 혼합물을 포함할 수 있다. 불활성 희석제 외에도, 경구 조성물은 어쥬번트, 이를 테면, 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미제, 착향료, 및 향료를 또한 포함할 수 있다.

[0117] 주사용 조제물, 예를 들어, 멸균 주사용 수성 또는 유성 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 공지 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 비독성 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매, 예를 들어, 1,3-부탄다이올 중의 용액 중의 멸균 주사용 용액, 현탁액 또는 에멀젼일 수 있다. 사용할 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 추가적으로, 멸균된 고정 오일은 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로 이용될 수 있다. 이 목적을 위하여, 합성 모노- 또는 디-글리세리드가 내포된 임의의 혼합 고정된 오일이 이용될 수 있다. 또한, 지방산, 이를 테면, 올레산은 주사가능한 조제물에 이용된다.

[0118] 주사용 제형은 예를 들어, 박테리아-막이(retaining) 필터를 통한 여과에 의해, 또는 멸균수 또는 사용 직전에 다른 멸균 주사용 매체에 용해될 수 있는 또는 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태로 멸균제를 혼입함으로써, 사용 전, 멸균시킬 수 있다.

[0119] 본원에 기술된 바와 같은 화합물의 효과를 연장시키기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터 이 화합물의 흡수를 늦추는 것이 종종 바람직하다. 이는 수용해도(water solubility)가 불량한 결정질(crystalline) 또는 비정질(amorphous) 물질의 액체 현탁액을 사용함으로써 달성될 수 있다. 그 다음, 화합물의 흡수 속도는 그의 용해 속도에 의존하며, 이는 결국 결정 크기 및 결정 형태에 따라 달라질 수 있다. 대안으로, 비경구 투여된 화합물 형태의 흡수 지연은 해당 화합물을 오일 비히클에 용해 또는 현탁시킴으로써 달성된다. 주사 가능한 데포(depot) 형태는 폴리락티드-폴리글리콜리드와 같은 생분해성 중합체에서 해당 화합물의 미세캡슐 매트릭스를 형성함으로써 만들어진다. 화합물 대 중합체의 비율, 및 사용되는 특정 중합체의 성질에 따라, 화합물 방출 속도가 제어될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예로는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리 (안하이드리드)를 포함한다. 데포 주사용 제형은 또한 해당 화합물을 신체 조직과 양립성인 리포좀 또는 마이크로에멀젼에 포획시킴으로써 제조된다.

[0120] 직장 또는 질 투여용 조성물은 바람직하게는 본 발명의 화합물을 주위 온도에서는 고체이지만 체온에서는 액체이고, 따라서 직장이나 질강에서 녹아서 활성 화합물을 방출시키는 적합한 비-자극성 부형제 또는 담체, 이를 테면, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌약 왁스와 혼합하여 제조할 수 있는 좌약이다.

[0121] 경구 투여를 위한 고체 투여 형태에는 캡슐, 정제, 알약, 분말 및 과립이 내포된다. 이러한 고체 투여 형태에서, 상기 활성 화합물은 적어도 하나의 불활성, 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체, 이를 테면, 구연산 나트륨 또는 인산이칼슘, 및/또는 (a) 충전제 또는 연장제, 이를 테면, 전분, 락토즈, 슈크로즈, 포도당, 만니톨, 및/또는 규산, (b) 결합제, 이를 테면, 예를 들면, 카르복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 슈크로즈, 및/또는 아카시아, (c) 습윤제, 이를 테면, 글리세롤, (d) 분해제, 이를 테면, 한천-한천, 탄산 칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규산염, 및 탄산 나트륨, (e) 용액 지체제, 이를 테면, 파라핀, (f) 흡수 가속화제, 이를 테면, 4차 암모늄 화합물, (g) 습윤제, 이를 테면, 예를 들면, 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트, (h) 흡수제, 이를 테면, 카올린 및 벤토나이트 점토, 그리고 (i) 윤활제, 이를 테면, 활석, 스테아레이트 칼슘, 스테아레이트 마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 라우릴 술페이트 나트륨, 및 이의 혼합물, 그리고 이의 혼합물과 혼합된다. 캡슐, 테블릿 및 알약의 경우, 상기 투여 형태는 완충 물질을 또한 포함할 수 있다.

[0122] 유사한 형태의 고체 조성물은 가령, 락토스 또는 유당과 같은 부형제, 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 및 이와 유사한 것을 이용하여 연질 및 경질 충전된 젤라틴 캡슐 안에 충전물로 이용될 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 알약 및 과립의 고형 투여 형태는 장용 코팅 및 제약 제형 분야에서 잘 알려진 다른 코팅과 같은 코팅 및 쉘로 제조될 수 있다. 이들은 임의선택적으로 불투명화제를 함유할 수 있고, 활성 성분(들)만을 방출하거나, 또는 바람직하게는, 장기 기관의 특정 부분에서 임의로 지연 방식으로 방출하는 조성물일 수도 있다. 사용될 수 있는 매립형(embedding) 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다. 유사한 형태의 고체 조성물은 가령, 락토스 또는 유당과 같은 부형제, 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 및 이와 유사한 것을 이용하여 연질

및 경질 충전된 젤라틴 캡슐 안에 충전물로 이용될 수 있다.

[0123] 상기 활성 화합물들은 상기에서 명기된 하나 또는 그 이상의 부형제와 함께 마이크로-캡슐화된 형태일 수도 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 알약 및 과립의 고형 투여 형태는 코팅 및 쉘, 이를 테면, 장용 코팅, 방출 제어 코팅 및 제약 제형 분야에서 잘 알려진 다른 코팅으로 제조될 수 있다. 이러한 고체 투여 형태에서, 상기 활성 화합물은 수크로즈, 락토즈 또는 전분과 같은 적어도 하나의 불활성 희석제와 혼합될 수 있다. 이러한 투여 형태는 또한 통상적인 관행과 같이 불활성 희석제 이외의 추가 물질, 예를 들어, 타정 윤활제 및 기타 타정 보조제, 예컨대 스테아르산마그네슘 및 미정질 셀룰로오스를 포함할 수 있다. 캡슐, 테블릿 및 알약의 경우, 상기 투여 형태는 완충 물질을 또한 포함할 수 있다. 이들은 임의선택적으로 불투명화제를 함유할 수 있고, 활성 성분(들)만을 방출하거나, 또는 바람직하게는, 장기 기관의 특정 부분에서 임의로 지연 방식으로 방출하는 조성물일 수도 있다. 사용될 수 있는 매립형 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다.

[0124] 본 발명의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 투약형에는 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 분말, 용액, 스프레이, 흡입제 또는 패치가 내포된다. 활성 성분은 약학적으로 허용되는 담체 및 필요할 수 있는 임의의 필요한 방부제 또는 완충제와 멸균 조건 하에 혼합된다. 안과용 제형, 점이제 및 점안액도 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 간주된다. 추가적으로, 본 발명은 신체로 화합물의 조절된 전달을 제공하는 추가적인 이점을 갖는 경피 패치의 사용을 고려한다. 이러한 투여 형태는 활성 매질에 화합물을 용해 또는 분산시킴으로써 제조될 수 있다. 피부를 통한 화합물의 플럭스를 증가시키기 위해 흡수 증진제가 또한 사용될 수 있다. 이러한 속도는 속도 제어 막을 제공하거나 또는 화합물을 중합체 매트릭스 또는 겔에 분산시킴으로써 제어될 수 있다.

[0125] **구체예**

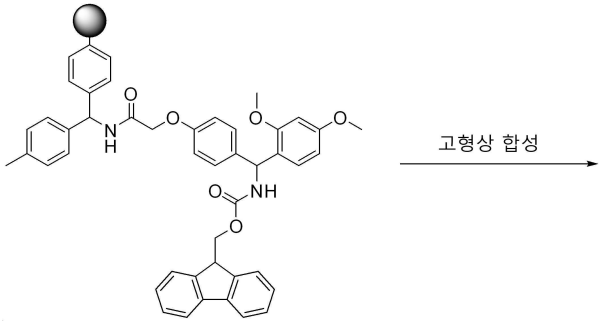
[0126] 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것이며 이에 대한 제한으로 해석되어서는 안 된다. 다른 언급이 없는 한 모든 아미노산은 L-배열로 사용되었다.

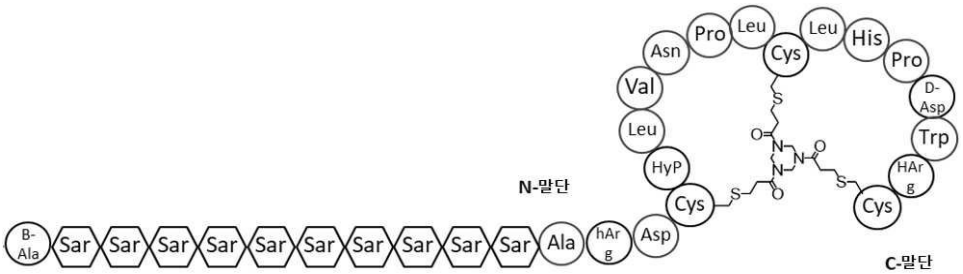
[0127]

약어	이름
Ac	아세틸
β-Ala	β-알라닌
D-Asp	D-아스파르트산
HArg	호모아르기닌
HyP	히드록시프롤린
Sar	사르코신, Sar_x는 x Sar 잔기를 나타낸다.

[0128] **실시예 1: BT5528의 합성**

[0129] *이환 펩티드 1의 제조*

[0130] 



[0131]

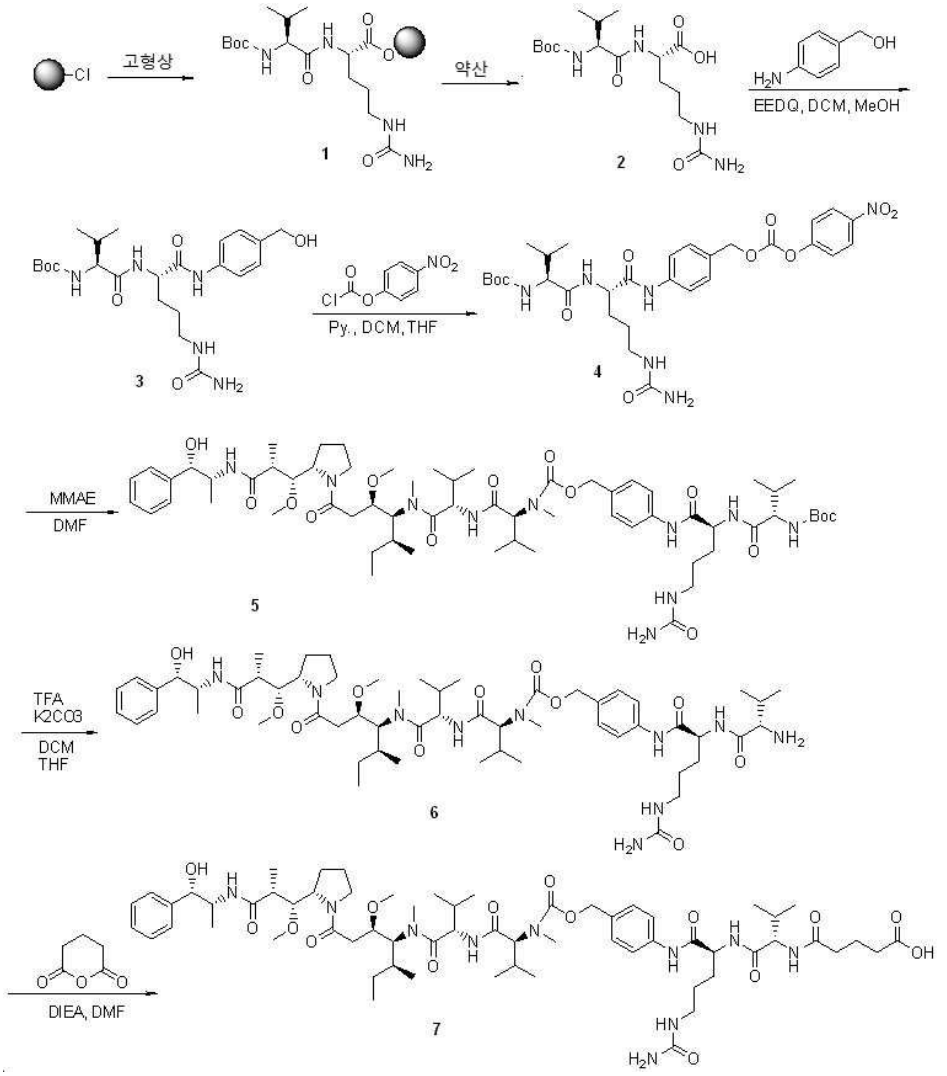
[0132] 고체상 합성에 의해 펩티드를 합성하였다. Rink Amide MBHA 수지가 이용되었다. Rink Amide MBHA (0.4-0.45mmol/g) 및 Fmoc-Cys(Trt)-OH (3.0 eq)를 함유하는 혼합물에 DMF가 추가되었으며, 그 다음 DIC (3 eq) 및 HOAt (3 eq)가 추가되었고, 1 시간 동안 혼합시켰다. DMF에서 20% 피페리딘을 디블로킹에 사용했다. 각각의 후속 아미노산은 DMF에서 활성화제 시약, DIC(3.0 eq) 및 HOAT(3.0 eq)를 사용하여 3 eq와 커플링되었다. 이 반응은 닌히드린 발색 반응 또는 테트라클로르 발색 반응으로 모니터링하였다. 합성 완료 후, 이 펩티드 수지를 DMF X 3, MeOH X 3로 세척한 후, N_2 버블링 하에서 밤새 건조시켰다. 그 다음, 상기 펩티드 수지는 3 시간 동안 92.5% TFA/2.5% TIS/2.5% EDT/2.5% H_2O로 처리하였다. 이 펩티드를 차가운 이소프로필 에테르로 침전시키고, 원심분리하였다(3000rpm에서 3분). 펠릿을 이소프로필 에테르로 2회 세척하였고, 정제안된 펩티드를 진공 하에 2 시간 동안 건조시키고, 그 다음 동결건조시켰다. 이러한 동결건조된 분말을 ACN/H_2O(50:50)에 용해시켰고, ACN 중 100mM TATA 용액을 첨가한 후, H_2O중 중탄산암모늄(1M)을 첨가하였고, 이 용액을 1시간 동안 혼합하였다. 고리화가 완료되면, 이 반응을 1M aq. 시스테인 염산염(TATA 대비 10eq)을 혼합한 후, 1시간 동안 방치하였다. 이 용액을 동결건조시켜, 미정제 생성물을 얻었다. 이러한 미정제 펩티드를 예비 HPLC로 정제시키고, 동결건조하여, (아미노산 서열: (β-Ala)-Sar_{10}-(서열 식별 번호: 1)-$CONH_2$을 갖는) **이환 펩티드 1**을 만들었다.

[0133] 8.0g의 수지를 사용하여, 2.1g의 **이환 펩티드 1**(흰색 고체; 99.2% 순도; 16.3% 수율)을 생성하였다.

[0134]

이환 펩티드 1 분석학적 데이터	
이동상:	A: H2O 중 0.1% TFA, B: ACN 중 0.1%TFA
유동:	1.0ml/분
컬럼:	Gemini-NX C18 5um 110A 150*4.6mm
기구:	Agilent 1200 HPLC-BE(1-614)
방법:	20 분에 걸쳐 15-45%, 그 다음 3 분 95% B
정체 시간:	11.31 분
LCMS (ESI):	m/z 1061.8 $[M+3H]^{3+}$, 796.5 $[M+4H]^{4+}$
펩티드 mw	3183.68

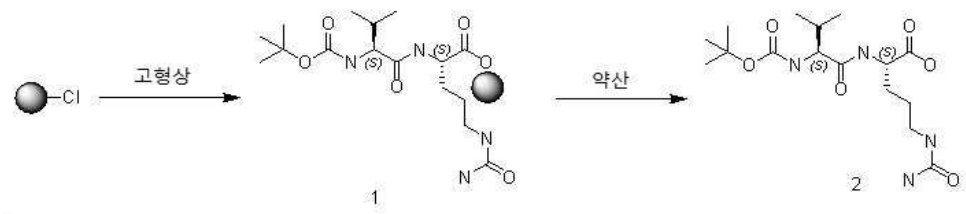
[0135] *MMAE-PABC-Cit-Val-글루타레이트-NHS의 제조*



[0136]

[0137]

[0138] ***화합물 2의 제조***



[0139]

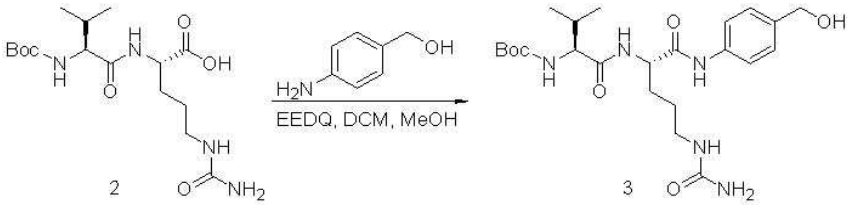
[0140] 고체상 합성에 의해 상기 펩티드를 합성하였다. 50g CTC 수지 (sub: 1.0mmol/g)가 이용되었다. CTC 수지 (50mmol, 50g, 1.0mmol/g) 및 Fmoc-Cit-OH (19.8g, 50mmol, 1.0 *eq*)를 함유하는 혼합물에 DCM (400mL)를 추가하였고, 그 다음 DIEA (6.00 *eq*)를 추가하였고, 3 시간 동안 혼합하였다. 그리고, 그 다음 MeOH (50mL)가 추가되었고, 캡핑을 위해 30분 동안 혼합하였다. DMF에서 20% 피페리딘을 디블로킹에 사용했다. Boc-Val-OH (32.5g, 150mmol, 3eq)는 DMF (400mL)중 HBTU (2.85 eq) 및 DIPEA (6.0 eq)을 이용하여 3 eq으로 커플링되었다. 이 반응은 닌히드린 발색 반응 테스트로 모니터링하였다. 합성 완료 후, 이 펩티드 수지를 DMF x 3, MeOH x 3로 세척

한 후, N_2 버블링 하에서 밤새 건조시켰다. 그 후, 상기 펩티드 수지를 20% HFIP/DCM으로 30분 동안 2회 처리하였다. 상기 용액을 회전식 증발기에서 제거하여 미정제물을 얻었다. 상기 미정제 펩티드를 ACN/H2O에 용해시켰고, 그 다음, 2회 동결건조하여 상기 펩티드 생성물(17.3g 미정제)을 얻었다.

LCMS (ESI):	m/z 374.9 $[M+H]^+$
분자량	374.44

[0141]

[0142] ***화합물 3의 제조***



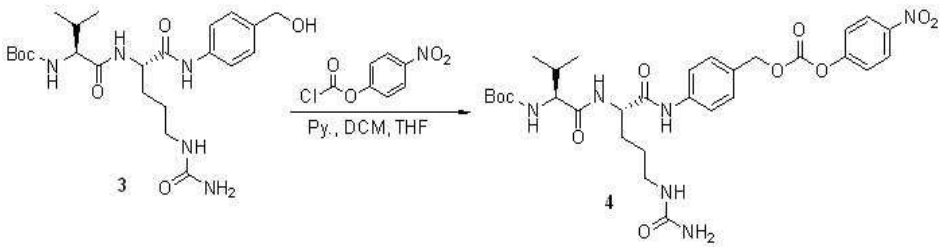
[0143]

[0144] DCM(40.00mL) 및 MeOH(20.00mL) 중 **화합물 2**(4.00g, 10.68mmol, 1.00eq)의 용액을 실온에서 교반하였고, 그 다음, (4-아미노페닐)메탄올(1.58g, 12.82mmol, 1.20 eq) 및 EEDQ(5.28g, 21.37mmol, 2.00eq)를 첨가하였고, 이 혼합물을 암실에서 9시간 동안 교반하였다. TLC(디클로로메탄/메탄올=5/1, Rf=0.56)에서 하나의 새로운 스폿이 형성되었음을 나타내었다. 상기 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜, 용매를 제거하였다. 생성된 잔류물을 플래시 실리카겔 크로마토그래피(ISCO®; 120g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 용리액 0~20% MeOH/DCM @ 80mL/분)로 정제시켰다. 백색 고체의 화합물 **3** (3.00g, 6.26mmol, 58.57% 수율)이 수득되었다.

LCMS (ESI):	m/z 480.1 $[M+H]^+$
분자량	479.58

[0145]

[0146] ***화합물 4의 제조***



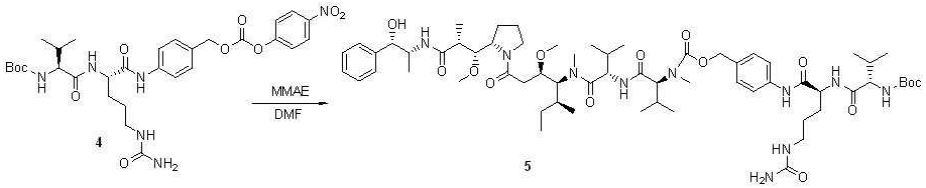
[0147]

[0148] 무수 THF (35.00mL) 및 무수 DCM (15.00mL)중 화합물 **3** (3.00g, 6.26mmol, 1.00 eq)의 용액에 (4-니트로페닐) 클로로포르메이트 (6.31g, 31.30mmol, 5.00 eq) 및 피리딘 (2.48g, 31.30mmol, 2.53mL, 5.00 eq)을 추가하였고, 상기 혼합물을 25℃에서 5 시간 동안 교반시켰다. TLC(디클로로메탄/메탄올=10/1, Rf=0.55)에서 새로운 스폿이 형성되었음을 나타내었다. 상기 반응 혼합물을 여과하였고, 여액을 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 생성된 잔류물을 플래시 실리카겔 크로마토그래피(ISCO®; 120g SepaFlash® 실리카 플래쉬 컬럼, 용리액 0~10% DCM/MeOH@ 80mL/분)로 정제시켰다. 백색 고체의 화합물 **4** (2.00g, 3.10mmol, 49.56% 수율)를 수득하였다.

LCMS (ESI):	m/z 667.3 $[M+Na]^+$
분자량	644.68

[0149]

[0150] ***화합물 5의 제조***



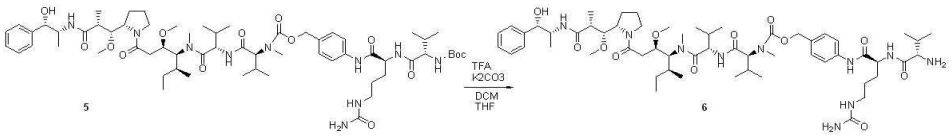
[0151]

[0152] DMF (5.00mL)에서 화합물 **4** (278.43mg, 387.80μmol, 1.00 eq) 및 DIEA (501.19mg, 3.88mmol, 677.29 μL, 10.00 eq)의 혼합물을 질소 하에서 10분간 교반시켰다. MMAE (250.00mg, 387.80μmol, 1.00 eq) 및 HOBt (52.40mg, 387.80μmol, 1.00 eq)를 추가하였고, 이 혼합물은 0℃에서 질소 하에 20분 동안 교반시켰고, 30 ℃에서 추가 18시간 동안 교반시켰다. LC-MS는 원하는 질량을 가진 하나의 주요 피크가 검출되었음을 보여주었다. 생성된 혼합물을 플래시 C18 겔 크로마토그래피로 정제하였다 (ISCO®; 130g SepaFlash® C18 플래시 컬럼, 용리액 0~50% MeCN/H_2O @ 75mL/분). 백색 고체의 화합물 **5** (190.00mg, 155.29μmol, 40.04% 수율)를 수득하였다.

LCMS (ESI):	m/z 1223.4 $[M+H]^+$
분자량	1223.57

[0153]

[0154] ***화합물 6의 제조***



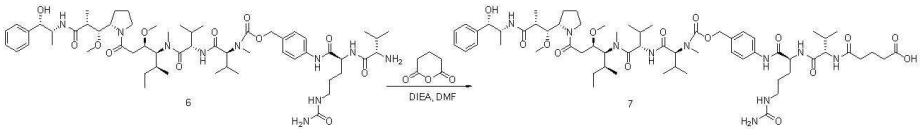
[0155]

[0156] DCM (2.70mL)중 화합물 **5** (170.00mg, 138.94μmol, 1.00 eq) 용액에 2,2,2-트리플루오로아세트산 (413.32mg, 3.62mmol, 268.39μL, 26.09 eq)을 추가하였고, 그리고 이 혼합물을 25 ℃에서 1 시간 동안 교반시켰다. LC-MS에서 화합물 **5**가 완전하게 소비됨이 나타났다. 이 혼합물을 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 상기 잔류물을 THF (10.00mL)에 용해시키고, K_2CO_3 (192.03mg, 1.39mmol, 10.00 eq)를 추가하였고, 이 혼합물은 실온에서 추가 3 시간 동안 교반시켰다. LC-MS는 원하는 질량을 가진 하나의 주요 피크가 검출되었음을 보여주었다. 생성된 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 용매를 제거하고, 잔류물을 얻었다. 이 잔류물을 플래시 C18 겔 크로마토그래피로 정제하였다 (ISCO®; 130g SepaFlash® C18 플래시 컬럼, 용리액 0~50% MeCN/H_2O @ 75mL/분). 백색 고체의 화합물 **6** (110.00mg, 97.92μmol, 70.48% 수율)을 수득하였다.

LCMS (ESI):	m/z 1123.4 $[M+H]^+$
분자량	1123.45

[0157]

[0158] ***화합물 7의 제조***



[0159]

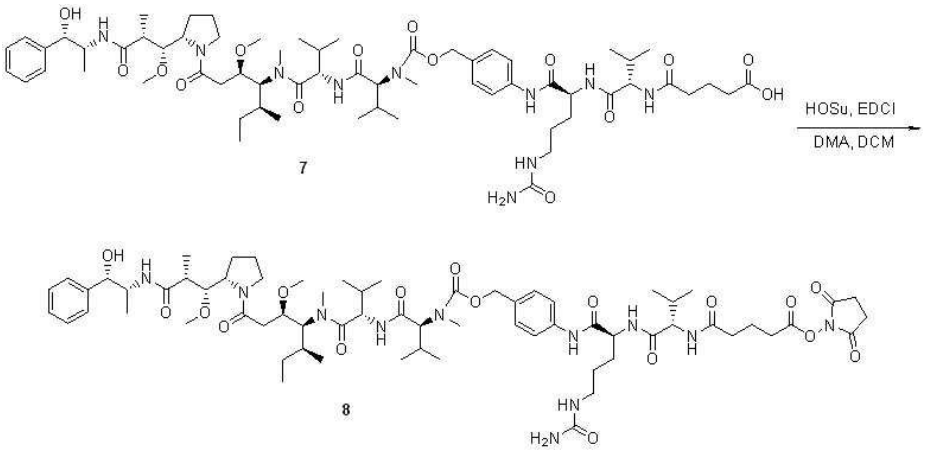
[0160] DMA (5mL)중 화합물 **6** (110.00mg, 97.92μmol, 1.00 eq)의 용액에 DIEA (25.31mg, 195.83μmol, 34.20μL, 2.00 eq) 및 테트라히드로피란-2,6-디온 (22.34mg, 195.83μmol, 2.00 eq)을 추가하였다. 상기 혼합물은 실온에서 18 시간 동안 교반되었다. LC-MS에서 화합물 **6**은 완전하게 소모되었고, 원하는 질량을 가진 하나의 주요 피크가 검출되었음을 보여주었다. 상기 반응 혼합물을 플래시 C18 겔 크로마토그래피로 정제하였다 (ISCO®; 130 g SepaFlash® C18 플래시 컬럼, 용리액 0~50% MeCN/H_2O @ 75mL/분). 백색 고체의 화합물 **7** (100.00mg,

80.81μmol, 82.53% 수율)을 수득하였다.

LCMS (ESI):	m/z 1237.4 $[M+H]^+$
분자량	1236.74

[0161]

[0162] ***화합물 8 (MMAE-PABC-Cit-Val-글루타레이트-NHS)의 제조***



[0163]

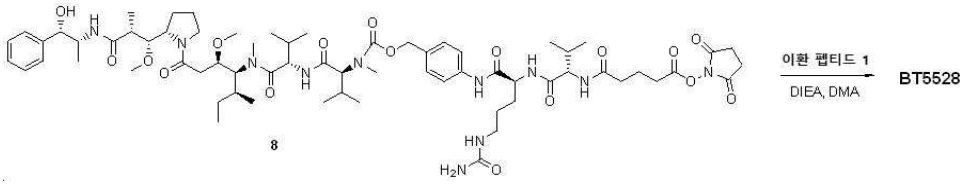
[0164] DMA (4.5mL) 및 DCM (1.5mL)중 화합물 **7** (100.00mg, 80.81μmol, 1.00 eq)의 용액에 1-하이드록시피롤리딘-2,5-디온 (27.90mg, 242.42μmol, 3.00 eq)을 N_2하 에서 추가하였고, 상기 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반시켰다. EDCI (46.47mg, 242.43μmol, 3.00 eq)를 이 혼합물에 추가하였고, 그리고 이 혼합물은 25 ℃에서 추가 16 시간 동안 교반시켰다. LC-MS에서 화합물 **7**은 완전하게 소모되었고, 원하는 질량을 가진 하나의 주요 피크가 검출되었음을 보여주었다. 상기 반응 혼합물을 플래시 C18 겔 크로마토그래피로 정제하였다 (ISCO®; 130 g SepaFlash® C18 플래시 컬럼, 용리액 0~50% MeCN/H_2O @ 75mL/분). 백색 고체의 화합물 **8** (90.00mg, 60.69μmol, 75.11% 수율)을 수득하였다.

LCMS (ESI):	m/z 1334.5 $[M+H]^+$
분자량	1334.62

[0165]

[0166] **BT5528의 제조**

[0167] DMA중 **이환 펩티드 1** (1.0 - 1.3 eq)의 용액에 DIEA (3 eq) 및 화합물 **8** (1 eq)을 추가하였다. 이 혼합물을 25 ℃에서 18 시간동안 교반시켰다. 이 반응을 LC-MS로 모니터링하였고, 완료되면 예비 HPLC로 직접 정제시켰다.



[0168]

[0169] **이환 펩티드 1** (71.5mg, 22.48μmol)을 이환 시약으로 이용하였다. 백색 고체의 BT5528 (40.9mg, 9.05μmol, 40.27% 수율, 97.42% 순도)을 수득하였다.

BT5528 분석학적 데이터	
이동상:	A: H2O 중 0.1% TFA, B: ACN 중 0.1%TFA
유동:	1.0ml/분
컬럼:	Gemini-NX C18 5um 110A 150*4.6mm
기구:	Agilent 1200 HPLC-BE(1-614)
방법:	30 분에 걸쳐 28-68% B, 그 다음 3 분 95% B
정체 시간:	11.35 분
LCMS (ESI):	m/z 1468.1 $[M+3H]^{3+}$, 1101.2 $[M+4H]^{4+}$, 881.3 $[M+5H]^{5+}$
펩티드 mw	4404.2

[0170]

[0171] **실시예 2. EphA2 IHC 분석**

[0172] 이 분석으로 BT5528의 결합 부위인 EphA2 세포외 도메인 (ECD)이 검출된다.

[0173] 1. 시약/프로브/항체

이름	저장 온도
인간 EphA2 항체 [다중클론 염소 IgG] (R&D Systems, Cat # AF3035)	-20℃
정상적인 염소 IgG 대조군 (R&D Systems, Cat # AB-108-C)	-20℃
단백질 블록, 무-혈청 (Agilent/Dako, Cat # X0909)	2-8℃
표적 회수 용액, 낮은 pH (Agilent/Dako, Cat # K8005)	2-8℃
ImmPRESS® HRP 항-염소 IgG (과산화효소) 폴리머 검출 키트, 말에서 만듦 (Vector Labs, Cat # MP-7405)	2-8℃
EnVision™ FLEX, High pH, (Link) 키트: EnVision FLEX 과산화효소-차단 시약 Envision FLEX 세척 완충액 20X DAB 기질 완충액 & 발색원 (Dako, Cat# K8002)	2-8℃
EnVision™ FLEX 헤마토실린 (Dako, Cat# K8008)	주위 온도
탈이온화된 물	주위 온도
100% 알코올	주위 온도
95% 알코올	주위 온도
크실렌	주위 온도

[0174]

[0175] 2. 기구

이름	모델
냉장고	Thermo Scientific REL3004A22 또는 이와 등가의 기구
마이크로톰	Leica RM2235 또는 이와 등가의 기구
건조 오븐	Biocare 10-180 Aer Desert Chamber 또는 이와 등가의 기구
자동화된 IHC 스테이너	Dako Link 48
전-처리 모듈	Dako PT Link
선형 스테이너	Leica 오토스테이너 XL 또는 이와 등가의 기구
커버슬립퍼	Sakura 조직-Tek Film 4740 또는 이와 등가의 기구
수조	TBS TFBL 또는 이와 등가의 기구

[0176]

[0177] 3. 분석 절차

[0178] 1. 조직을 고정 및 내장하고, 절편들을 절단하여, 양전하 슬라이드에 장착하고, 표준 관행에 따라 섹션을 파라핀 제거하고, 재수화시킨다.

[0179] 2. 이들 샘플을 Dako PT Link 전처리 모듈에 로딩시킨다.

[0180] 3. 모듈을 65℃로 데우고, 표적 회수 용액(Target Retrieval Solution)을 사용하여 97℃에서 20분 동안 항원 회수를 수행하고, pH를 낮추고, 오토스테이너를 65℃로 냉각시킨다

[0181] 4. PT Link로부터 슬라이드를 빼내고, 실온에서 Dako 세척 완충액에 담든다(최소 5분).

[0182] 5. 샘플을 Dako 오토스테이너 48에 로딩한다.

[0183] 6. 주변 온도에서 5분 동안 Dako 세척 완충액으로 세척한다.

[0184] 7. 주변 온도에서 5분 동안 Flex 과산화물 차단 시약으로 차단시킨다.

[0185] 8. 세척 완충액으로 헹군다.

[0186] 9. 주변 온도에서 10분 동안 단백질 블록으로 차단시킨다.

[0187] 10. 송풍

[0188] 11. Dako 배경 감소 희석제에 희석된 항-hEphA2 항체(10 ug/ml)와 함께 주변 온도에서 30분 동안 항온처리한다.

[0189] 12. 세척 완충액으로 헹군다.

[0190] 13. 정상적인 말 혈청, 2.5%에서 20분 동안 주변 온도에서 항온처리한다.

[0191] 14. 세척 완충액으로 헹군다.

[0192] 15. 말 항-염소 IgG 중합체 시약과 함께 15분 동안 주변 온도에서 항온처리한다.

[0193] 16. 세척 완충액으로 헹군다.

[0194] 17. FLEX DAB 기질 완충액 & 발색원과 함께 10분 동안 주변 온도에서 항온처리한다.

[0195] 18. 세척 완충액으로 헹군다.

[0196] 19. DI 물로 헹군다.

[0197] 20. FLEX 헤마토실린과 함께 1분 동안 주변 온도에서 항온처리한다.

[0198] 21. DI 물로 헹군다.

[0199] 22. DI 물로 헹군다.

[0200] 23. Dako로부터 빼내고, 등급 알코올에서 탈수시키고, 주변 온도에서 7분 동안 크실렌에서 내보낸다.

[0201] 24. 커버슬립

[0202] 4. EphA2 IHC 점수매기기

[0203] H-스코어 방법을 이용하여 EphA2 착색 결과를 점수화한다 (세포의 백분율 x 염색 강도의 곱의 합을 0-3 등급으로 정의하고, 이때 0은 착색이 없음(네가티브)이며, 3은 강력하게 착색됨을 나타낸다). 종양 세포막(TM) 및 종양 세포질(TC)에 대한 독립적인 H-스코어가 생성되며, 두 구획간에 차등을 둘 수 있다. H-스코어 ≥20는 EphA2에 대해 양성으로 간주된다.

[0204] 5. 결과

[0205] 췌장암, 방광암, 두경부암, 위암, NSCLC, TNBC 및 난소암을 포함하는 적응증의 TMA들을 염색시키고, EphA2 발현에 대해 점수를 매겼다. EphA2 발현 패턴은 테스트한 적응증에 따라 상이했으며, 췌장이 EphA2 발현 빈도가 가장 높았다. 평가된 다른 적응증과 대조적으로, 췌장과 방광은 TC보다 TM에 양성인 코어의 비율이 더 컸다. 이러한 차이점들은 TM 양성인 경우 BTC의 메커니즘이 향상될 수 있다는 점에서 BT5528 적응증 선택과 관련이 있을 수 있다.

[0206]

적응증	총합 (N)	TM 양성 N (%)	TC 양성 N (%)	TM 또는 TC 양성 N (%)
췌장	92	48 (52)	14 (15)	48 (52)
방광	142	42 (30)	37 (26)	51 (36)
두경부	69	14 (20)	17 (25)	22 (32)
위	53	10 (19)	15 (28)	15 (28)
NSCLC	221	45 (20)	52 (24)	60 (27)
난소	83	8 (10)	13 (16)	17 (20)
TNBC	124	3 (2)	25 (20)	25 (20)

[0207] 여러 TMA에서 EphA2의 발현을 평가하고, TM 및 TC를 개별적으로 등급화함에 있어서 IHC 분석법을 사용하면 BT5528 임상 프로그램의 적응증 선택을 안내하는 데 도움이 될 수 있다.

[0208] 본 발명의 다수의 구체예가 기재되어 있지만, 본 발명의 화합물 및 방법을 이용하는 다른 구체들을 제공하기 위해 실시예가 변경될 수 있음은 자명하다. 따라서, 본 발명의 범위는 예로서 제시된 특정 실시예에 의해서가 아니라, 출원 및 청구범위에 의해 정의되어야 함을 이해할 것이다.

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> BICYCLETX LIMITED

<120> TREATMENT OF DISEASES CHARACTERIZED BY OVEREXPRESSION OF ERYTHROPOIETIN-PRODUCING HEPATOCELLULAR RECEPTOR A2 (EPHA2)

<130> BIC-C-P3077PCT

<150> 63/038,279

<151> 2020-06-12

<160> 1

<170> KoPatentIn 3.0

<210> 1

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic Peptide

<220><221> Xaa

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is HArg

<220><221> Xaa

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is HyP

<220><221> Xaa

<222>

(15)..(15)

<223> Xaa is D-Asp

<220><221> Xaa

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is HArg

<400> 1

Ala Xaa Asp Cys Xaa Leu Val Asn Pro Leu Cys Leu His Pro Xaa Trp

1 5 10 15

Xaa Cys