

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일

2024년 11월 21일 (21.11.2024)



WIPO PCT



(10) 국제공개번호

WO 2024/237697 A1

(51) 국제특허분류:

A61K 31/473 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 41/00 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

(21) 국제출원번호:

PCT/KR2024/006644

(22) 국제출원일:

2024년 5월 16일 (16.05.2024)

(25) 출원언어:

한국어

(26) 공개언어:

한국어

(30) 우선권정보:

10-2023-0063354 2023년 5월 16일 (16.05.2023) KR

(71) 출원인: 재단법인 대구경북첨단의료산업진흥재단
(DAEGU-GYEONGBUK MEDICAL INNOVATION
FOUNDATION) [KR/KR]; 41061 대구광역시 동구
동내로 88, Daegu (KR). 한국화학연구원 (KOREA
RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECH-
NOLOGY) [KR/KR]; 34114 대전광역시 유성구 가정로
141 (장동), Daejeon (KR).

(72) 발명자: 전용현 (JEON, Yong Hyun); 41061 대구광역시
동구 침북로 80, Daegu (KR). 한예리 (HAN, Ye Ri);
41061 대구광역시 동구 침북로 80, Daegu (KR). 이다솔
(LEE, Da Sol); 41061 대구광역시 동구 침북로 80, Daegu
(KR). 손광희 (SON, Kwang Hee); 41061 대구광역시
동구 침북로 80, Daegu (KR). 김동수 (KIM, Dong Su);
34114 대전광역시 유성구 가정로 141, Daejeon (KR).

(74) 대리인: 특허법인 주원 (B&IP-JOOWON PATENT
AND LAW FIRM); 06050 서울특별시 강남구 언주로
711, 건설회관 9층 (논현동), Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의
국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR,
HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH,
KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD,
MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW,
SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

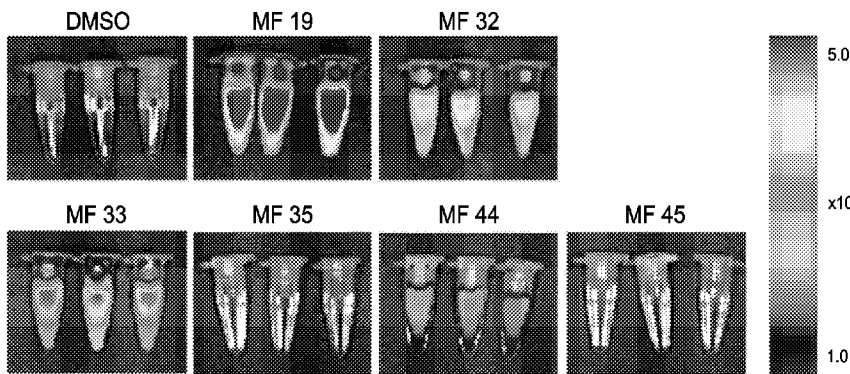
(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의
역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, CV, GH, GM,
KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,
TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(54) Title: COMPOSITION FOR PREVENTING OR TREATING CANCER COMPRISING PHENALENO ISO-
QUINOLINIUM-BASED DERIVATIVE AS ACTIVE INGREDIENT

(54) 발명의 명칭: 펜알레노 아이소퀴놀리늄계 유도체를 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 조성물



(57) Abstract: The present invention relates to a composition for diagnosing, preventing, or treating cancer, comprising a phenaleno isoquinolinium-based derivative as an active ingredient and, more specifically, to a theragnosis composition capable of simultaneously diagnosing and treating cancer.

(57) 요약서: 본 발명은 펜알레노 펜알레노 아이소퀴놀리늄계 유도체를 유효성분으로 포함하는 암 진단, 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 암의 진단과 치료를 동시에 할 수 있는 데라그노시스(theragnosis) 조성물에 관한 것이다.

WO 2024/237697 A1

명세서

발명의 명칭: 펜알레노 아이소퀴놀리늄계 유도체를 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 펜알레노 아이소퀴놀리늄 유도체를 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 암은 인간의 생명을 가장 위협하는 질병으로, 암세포가 성장 및 증식하면서 거대한 암 조직인 종양을 형성하여 주변 정상 세포를 침투 및 파괴한다. 암 치료 기술은 지속적으로 발전해 왔으나, 외과적 수술, 방사선 치료, 화학요법 등의 기존 암 치료법들은 초기 암의 치료만 가능하거나 재발 가능성이 높고, 암세포 이외에 정상 세포까지 파괴하는 등 다양한 부작용을 가지고 있다. 이에 효과적인 암 치료를 위한 새로운 치료법 및 약제가 요구되고 있다.
- [3] 테라그노시스(Theragnosis)는 진단과 치료를 동시에 수행하는 치료 기술로, 이를 가능하게 하는 수많은 테라노스틱 제제(Theranostic agent)가 수년에 걸쳐 개발되었다. 이는 다양한 나노입자, 고분자 및 단백질 결합체에 치료제와 이미징 유닛으로 구성된 다기능 복합체 및, 약물, 이미징 유닛, 타겟팅 모이어티, 소광제 등의 다양한 기능적 구성요소가 결합된 거대 분자의 두 가지 유형으로 분류할 수 있으며, 이러한 제제는 용해성과 생체적합성이 우수하고 표적 병변에 분포가 용이하여 정확한 진단과 효과적인 치료가 가능하나, 본질적인 구조와 큰 크기로 인해 준비의 어려움, 비효율적 전달, 낮은 치료 효과 등의 문제점이 있다.
- [4] 감시림프절(sentinel lymph node, SLN)은 암 전이 모니터링에 있어 매우 중요한 인자로, 원발종양으로부터 배출되는 림프액이 처음으로 도달되는 림프절을 의미하며, 감시림프절 모니터링을 통해 종양의 전이 가능성을 진단한다. 이를 SLN 매핑(mapping)이라고 하며, 이는 암 조직에 림프절 염색색소를 주입하고 다양한 분자영상 기법을 이용하여 종양 주위의 림프절을 찾아낸 후 이를 절제하고 조직 검사를 시행함으로써 림프절 전이 여부 확인 및 전이암을 진단하는 방법이다. SLN 조직검사에서 전이가 없는 경우 다른 림프절을 떼어내지 않고 경과 관찰함으로써 불필요한 수술로 인한 합병증 유발 위험성을 감소시키고 경제적 비용을 줄일 수 있다. 현재 SLN 매핑은 초기 유방암, 상피성 흑색종에서 표준적인 진단 방법으로 사용되고 있으며, 대장암, 위암, 폐암, 식도암 및 구강암 등 다른 암종을 대상으로 임상 적용 가능성에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.
- [5] 종양 주위의 림프절을 정확히 찾아내기 위해 분자영상 기법이 이용되며, 근적외선(Near-infrared, NIR) 형광 염료는 낮은 독성 및 독특한 광학적 성질로 인해 테라노스틱 플랫폼 개발의 가장 이상적인 기초 물질 중 하나로 떠오르고 있다. 이에 본 발명자들은 진단 및 치료가 동시에 가능한 형광 염료를 개발하고자 하였으

며, 펜알레노 아이소퀴놀리늄계 유도체 화합물이 암 진단 및 치료를 가능하게 한다는 것을 발견하고 본 발명을 완성하였다.

발명의 상세한 설명

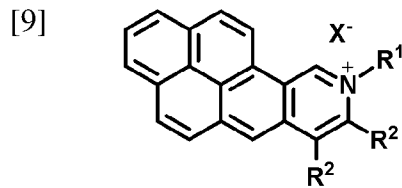
기술적 과제

- [6] 본 발명은 종래 테라그노시스 제제의 문제점을 해결하기 위해 안출된 것으로, 높은 생체적합성 및 우수한 감도를 가지며, 타겟으로의 전달력이 우수하여 효과적으로 암을 치료할 수 있는 암 예방 또는 치료용 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제 해결 수단

- [7] 본 발명은 상기 목적을 달성하기 위하여, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다.

- [8] 화학식 1



- [10] {상기 화학식 1에서,

- [11] R¹은 치환 또는 비치환된 C₁~C₂₀의 알킬기; 치환 또는 비치환된 C₂~C₂₀의 알켄일기; 치환 또는 비치환된 C₆~C₂₀의 아릴기; 및 치환 또는 비치환된 C₇~C₂₀의 아릴알킬기;로 이루어진 군에서 선택되며,

- [12] R²는 각각 동일하고, 치환 또는 비치환된 C₁~C₂₀의 알킬기; 치환 또는 비치환된 C₂~C₂₀의 알켄일기; 치환 또는 비치환된 C₆~C₂₀의 아릴기; 및 치환 또는 비치환된 C₂~C₂₀의 헤테로고리기;로 이루어진 군에서 선택되고,

- [13] X는 무기산 이온, 유기산 이온 또는 할라이드이며,

- [14] 여기서, 상기 알킬기, 알켄일기, 아릴알킬기, 아릴기 및 헤테로고리기는 중수소; 할로젠; C₁~C₁₀의 알킬기; C₁~C₁₀의 알콕시기; C₆~C₂₀의 아릴기; 및 -NR'R";으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 더욱 치환될 수 있고,

- [15] 상기 R' 및 R"은 서로 독립적으로 C₁~C₁₀의 알킬기; 페닐기; 및 할로젠화된 페닐기;로 이루어진 군에서 선택된다.}

- [16] 또한, 본 발명은 상기 R¹은 할로젠으로 치환된 C₁~C₂₀의 알킬기인 암 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다.

- [17] 또한, 본 발명은 상기 R²는 치환 또는 비치환된 페닐기인 암 예방 또는 치료용 조성물을 제공하며, 더 바람직하게는 상기 R²는 페닐기인 암 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다.

- [18] 또한, 본 발명은 상기 R²는 C₁~C₂₀의 알킬기인 암 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다.

- [19] 또한, 본 발명은 상기 R²는 치환 또는 비치환된 C₂~C₂₀의 헤테로고리기인 암 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다.
- [20] 또한, 본 발명은 상기 R²는 할로젠, C₁~C₆의 알콕시기 및 -NR'R''으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 페닐기이며, 상기 R' 및 R''은 서로 독립적으로 C₁~C₆의 알킬기 또는 페닐기인 암 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다.
- [21] 상기 조성물은 p53, p21 또는 caspase-3 신호전달경로를 통해 암세포의 급격한 세포사멸을 유도하는 것을 특징으로 한다.
- [22] 상기 암은 뇌암, 신경내분비 암, 골수종, 림프종, 백혈병, 림프관 혈관내피세포육종(lymphangioendotheliosarcoma), 성상세포종, 수모세포종, 두개인두종, 상의 세포종, 송과체종, 혈관모세포종, 청신경종, 회돌기세포교종, 수막종, 신경모세포종, EMC(extraskelatal myxoid chondrosarcoma), 위암, 폐암, 유방암, 난소암, 간암, 기관지암, 비인두암, 후두암, 췌장암, 방광암, 부신암, 대장암, 결장암, 자궁경부암, 전립선암, 골암, 피부암, 갑상선암, 부갑상선암, 요관암, 고환 종양, 폐암종, 소세포 폐암종, 방광암종, 상피 암종, 신경교종, 대장선암, 전립선암종, 편평상피 세포암, 기저세포암, 선암종, 신세포암종, 간세포암, 담도암, 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 골육종, 척색종, 혈관육종, 내피세포육종, 림프관 육종, 윤활막종, 중피종, 유방 종양, 평활근육종, 횡문근육종, 횡문근종, 땀샘암종, 피지샘 암종, 유두상암종, 유두상선암, 낭선암종, 연수갑상선암종, 기관지암종, 용모상피암, 고환종, 배아성암종, 율름 종양, 카포시육종 또는 망막모세포종을 포함할 수 있다.
- [23] 또한, 다른 측면에서 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 유효성분으로 포함하는 암의 근적외선 치료용 조성물을 제공한다.
- [24] 또한, 다른 측면에서 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 유효성분으로 포함하는 암 전이 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다.
- [25] 또한, 다른 측면에서 본 발명은 상기 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 비인간 동물에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.

발명의 효과

- [26] 본 발명에 따른 암 예방 또는 치료용 조성물은 테라그노스틱 제제로서 강력한 형광 신호를 방출하고 항종양 활성을 나타냄에 따라 암 진단 및 치료를 동시에 수행할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [27] 도 1a 및 1b는 본 발명의 일 실시예에 따른 화합물을 포함하는 튜브의 in vitro 형광 세기 분석 이미지(1a) 및 형광 신호 정량화 그래프(1b)를 나타낸 것이다.
- [28] 도 2a 내지 2d는 본 발명의 일 실시예에 따른 화합물 MF19(2a) MF32(2b) MF33(2c), MF44(2d) 처리된 정상 세포 및 대장암 세포에서의 세포 생존력 분석 결과를 나타낸 것이다.

- [29] 도 2e는 본 발명의 일 실시예에 따른 화합물 MF33 처리된 폐암, 전립선암 및 갑상선암 세포에서의 세포 생존력 분석 결과를 나타낸 것이다.
- [30] 도 2f는 비히클 또는 MF33 처리된 HCT-116 세포에서 콜로니 형성 분석 이미지를 나타낸 것이다.
- [31] 도 2g는 본 발명의 일 실시예에 따른 화합물 MF33 처리된 HCT-116 세포의 세포사멸 분석 결과를 나타낸 것이다.
- [32] 도 3a 내지 3g는 본 발명의 일 실시예에 따른 세포사멸 신호 전달 경로에 대한 MF33의 효과를 분석한 결과를 나타낸 것이다. MF33 처리된 HCT-116 세포에서 단백질 발현 변화를 나타낸 웨스턴 블롯(3a), 단백질 수준 정량 분석 결과(3b 내지 3g).
- [33] 도 4a 내지 4d는 본 발명의 일 실시예에 따른 정맥 주사 후 MF33 생체 분포의 생체 내 형광 이미징 분석 결과를 나타낸 것이다. MF33 주입 마우스의 생체 내 이미징 분석 결과(4a), 형광 신호 정량화 그래프(4b), 절제된 장기의 생체외 이미징 분석 결과(4c), 절제된 장기의 형광 신호 정량화 그래프(4d).
- [34] 도 5a 내지 5f는 본 발명의 일 실시예에 따른 MF33을 사용하여 HCT-116 종양 보유 마우스에서 종양 병변의 생체 내 시각화한 결과를 나타낸 것이다. 정상 결장 세포 CCD18Co(5a) 및 대장암 세포 RKO(5b) 및 대장암 세포 HCT-116 세포(5c)에서 MF33의 세포 흡수 결과, HCT-116 종양 함유 마우스의 생체내 이미징 분석 결과(5d), 절제된 종양의 생체외 이미징 분석 결과(5e), 절제된 종양에서 형광 신호의 정량화 그래프(5f).
- [35] 도 6a 내지 6c는 본 발명의 일 실시예에 따른 MF33을 사용한 센티넬 림프절의 생체 내 이미징 분석 결과(6a), 절제된 센티넬 림프절의 생체외 이미징 분석 결과(6b) 및 절제된 발의 생체외 이미징 분석 결과(6c)를 나타낸다.
- [36] 도 7a 내지 7d는 본 발명의 일 실시예에 따른 HCT-116 종양 보유 마우스에서 MF33의 항종양 활성 분석 결과를 나타낸다. 종양 부피(7a), 치료 18일 후의 종양 부피(7b), 체중 측정(7c), 절제된 종양의 무게(7d).

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [37] 이하, 본 발명의 실시예를 참조하여 상세하게 설명한다. 본 발명을 설명함에 있어, 관련된 공지 구성 또는 기능에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 흐릴 수 있다고 판단되는 경우에는 그 상세한 설명은 생략한다.
- [38] 본 명세서 및 첨부된 청구의 범위에서 사용된 바와 같이, 달리 언급하지 않는 한, 하기 용어의 의미는 하기와 같다:
- [39] 본 명세서에서 "알킬기"는 직쇄 또는 분지쇄, 또는 환식 탄화수소 라디칼, 또는 이들의 조합물을 의미하고, 이는 완전 포화되거나, 일부 또는 전부 불포화일 수 있고, 지정된 수의 탄소 원자를 갖는(예를 들어, C₁~C₂₀은 1 내지 20개 탄소를 의미한다) 2가 및 다가 라디칼을 포함할 수 있다.
- [40] 본 명세서에서 "알켄일기"는 탄소-탄소 이중결합을 가진 탄소쇄를 의미한다.

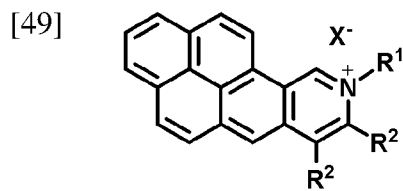
- [41] 본 명세서에서 "아릴기"는 탄소 원자와 수소 원자를 포함하는 단환상 또는 다환상 방향족 기를 의미한다.
- [42] 본 명세서에서 "아릴알킬기"는 아릴기로 치환된 알킬기를 의미한다.
- [43] 본 명세서에서 "헤테로고리기"는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 단환상 또는 다환상 고리를 의미하며, 지환족 및/또는 방향족을 의미할 수 있다.
- [44] 본 명세서에서 "할라이드"는 불소, 염소, 브롬 및 요오드와 같은 할로젠을 의미한다.

[45]

- [46] 이하, 본 발명의 일 측면에 따른 펜알레노 아이소퀴놀리늄계 유도체를 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 조성물에 대하여 설명한다.

- [47] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 펜알레노 아이소퀴놀리늄(Phenaleno isoquinolinium)계 화합물을 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다.

- [48] 화학식 1



- [50] {상기 화학식 1에서,

- [51] R^1 은 치환 또는 비치환된 $C_1\sim C_{20}$ 의 알킬기; 치환 또는 비치환된 $C_2\sim C_{20}$ 의 알켄일기; 치환 또는 비치환된 $C_6\sim C_{20}$ 의 아릴기; 및 치환 또는 비치환된 $C_7\sim C_{20}$ 의 아릴알킬기;로 이루어진 군에서 선택되며,

- [52] R^2 는 각각 동일하고, 치환 또는 비치환된 $C_1\sim C_{20}$ 의 알킬기; 치환 또는 비치환된 $C_2\sim C_{20}$ 의 알켄일기; 치환 또는 비치환된 $C_6\sim C_{20}$ 의 아릴기; 및 치환 또는 비치환된 $C_2\sim C_{20}$ 의 헤테로고리기;로 이루어진 군에서 선택되고,

- [53] X 는 무기산 이온, 유기산 이온 또는 할라이드이며,

- [54] 여기서, 상기 알킬기, 알켄일기, 아릴알킬기, 아릴기 및 헤테로고리기는 중수소; 할로젠; $C_1\sim C_{10}$ 의 알킬기; $C_1\sim C_{10}$ 의 알콕시기; $C_6\sim C_{20}$ 의 아릴기; 및 $-NR'R''$;으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 더욱 치환될 수 있고,

- [55] 상기 R' 및 R'' 은 서로 독립적으로 $C_1\sim C_{10}$ 의 알킬기; 페닐기; 및 할로젠화된 페닐기;로 이루어진 군에서 선택된다.}

[56]

- [57] 또한, 본 발명은 상기 R^1 은 할로젠으로 치환된 $C_1\sim C_{20}$ 의 알킬기인 암 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다.

- [58] 또한, 본 발명은 상기 R^2 는 치환 또는 비치환된 페닐기인 암 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다. 바람직하게, 상기 R^2 는 페닐기; 또는 할로젠, $C_1\sim C_6$ 의 알콕시기 및 $-NR'R''$ 으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 페닐기;

일 수 있으며, 이때, 상기 R' 및 R''은 서로 독립적으로 C₁~C₆의 알킬기 또는 페닐기인 것이 바람직하다.

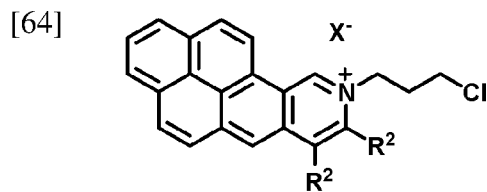
[59] 또한, 본 발명은 상기 R²는 C₁~C₂₀의 알킬기인 암 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다.

[60] 또한, 본 발명은 상기 R²는 치환 또는 비치환된 C₂~C₂₀의 헤테로고리기인 암 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다.

[61]

[62] 일 예로, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물이 하기 화학식 2로 표시되는 화합물을 포함하는 암 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다.

[63] 화학식 2

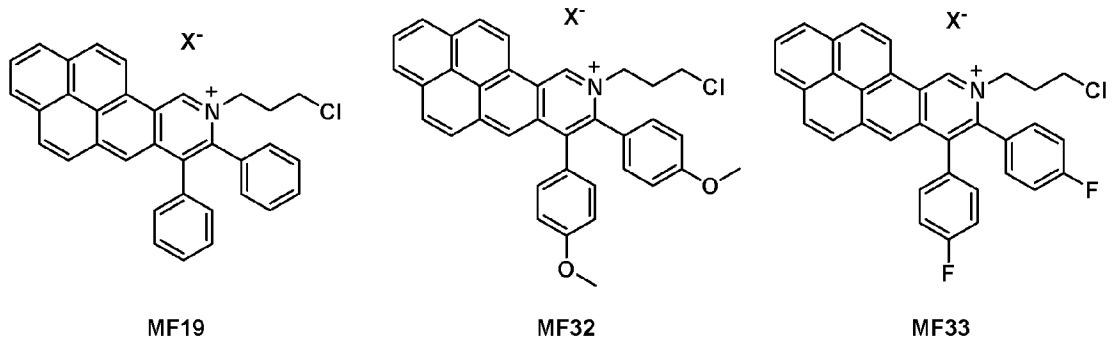


[65] {상기 화학식 2에서, R² 및 X는 상기 화학식 1에서 정의된 바와 동일하다.}

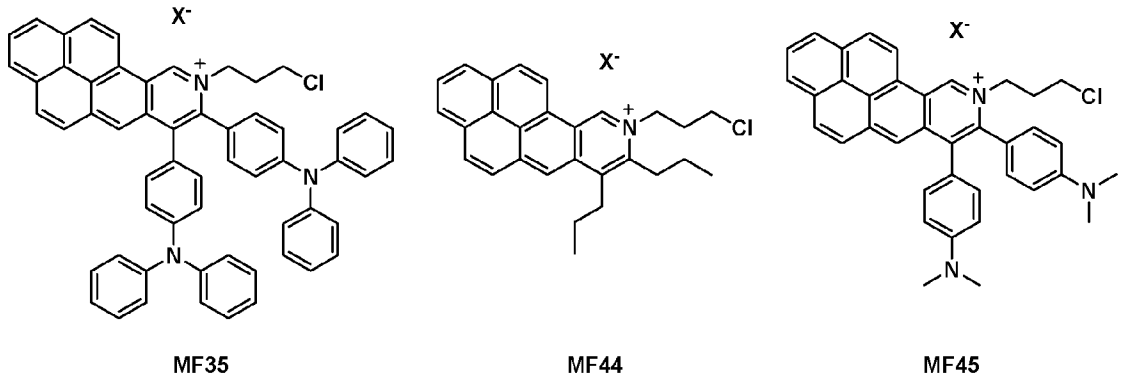
[66]

[67] 또한, 일 예로, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물이 하기 화합물들 중 어느 하나로 표시되는 화합물을 포함하는 암 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다.

[68]



[69]



[70] {상기 화합물에서, X는 상기 화학식 1에서 정의된 바와 동일하다.}

[71]

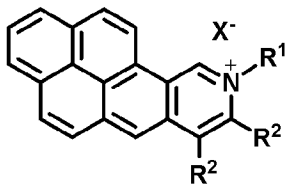
- [72] 상기 조성물은 폴리(ADP-리보오스) 폴리머라제(poly(ADP-ribose) polymerase; PARP), 카스파제-3(caspase-3), 카스파제-8(caspase-8) 또는 카스파제-9(caspase-9) 절단을 촉진하여 암세포의 사멸을 유도할 수 있다.
- [73] 상기 조성물은 p53, p21 또는 caspase-3 신호전달경로를 통해 암세포의 급격한 세포사멸을 유도할 수 있다.
- [74] 상기 암으로는 뇌암, 신경내분비 암, 골수종, 림프종, 백혈병, 림프관 혈관내피 세포육종(lymphangioendotheliosarcoma), 성상세포종, 수모세포종, 두개인두종, 상의세포종, 송과체종, 혈관모세포종, 청신경종, 회돌기세포교종, 수막종, 신경모세포종, EMC(extraskelatal myxoid chondrosarcoma), 위암, 폐암, 유방암, 난소암, 간암, 기관지암, 비인두암, 후두암, 췌장암, 방광암, 부신암, 대장암, 결장암, 자궁경부암, 전립선암, 골암, 피부암, 갑상선암, 부갑상선암, 요관암, 고환 종양, 폐암종, 소세포 폐암종, 방광암종, 상피 암종, 신경교종, 대장선암, 전립선암종, 편평상피세포암, 기저세포암, 선암종, 신세포암종, 간세포암, 담도암, 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 골육종, 척색종, 혈관육종, 내피세포육종, 림프관 육종, 윤활막종, 중피종, 유방 종양, 평활근육종, 횡문근육종, 횡문근종, 땀샘암종, 피지샘 암종, 유두상암종, 유두상선암, 낭선암종, 연수갑상선암종, 기관지암종, 용모상피암, 고환종, 배아성암종, 율름 종양, 카포시육종 또는 망막모세포종을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[75]

- [76] 또한, 다른 측면에서 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 유효성분으로 포함하는 암의 근적외선 치료용 조성물을 제공한다.

[77] 화학식 1

[78]



[79] {상기 화학식 1에서,

[80] R¹은 치환 또는 비치환된 C₁~C₂₀의 알킬기; 치환 또는 비치환된 C₂~C₂₀의 알켄일기; 치환 또는 비치환된 C₆~C₂₀의 아릴기; 및 치환 또는 비치환된 C₇~C₂₀의 아릴알킬기;로 이루어진 군에서 선택되며,

[81] R²는 각각 동일하고, 치환 또는 비치환된 C₁~C₂₀의 알킬기; 치환 또는 비치환된 C₂~C₂₀의 알켄일기; 치환 또는 비치환된 C₆~C₂₀의 아릴기; 및 치환 또는 비치환된 C₂~C₂₀의 헤테로고리기;로 이루어진 군에서 선택되고,

[82] X는 무기산 이온, 유기산 이온 또는 할라이드이며,

[83] 여기서, 상기 알킬기, 알켄일기, 아릴알킬기, 아릴기 및 헤테로고리기는 중수소; 할로젠; C₁~C₁₀의 알킬기; C₁~C₁₀의 알콕시기; C₆~C₂₀의 아릴기; 및 -NR'R";으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 더욱 치환될 수 있고,

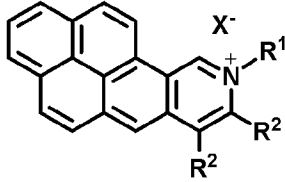
[84] 상기 R' 및 R"은 서로 독립적으로 C₁~C₁₀의 알킬기; 페닐기; 및 할로젠화된 페닐기;로 이루어진 군에서 선택된다.}

[85]

[86] 또한, 다른 측면에서 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 유효성분으로 포함하는 암 전이 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다.

[87] 화학식 1

[88]



[89] {상기 화학식 1에서,

[90] R'은 치환 또는 비치환된 C₁~C₂₀의 알킬기; 치환 또는 비치환된 C₂~C₂₀의 알켄일기; 치환 또는 비치환된 C₆~C₂₀의 아릴기; 및 치환 또는 비치환된 C₇~C₂₀의 아릴알킬기;로 이루어진 군에서 선택되며,

[91] R²는 각각 동일하고, 치환 또는 비치환된 C₁~C₂₀의 알킬기; 치환 또는 비치환된 C₂~C₂₀의 알켄일기; 치환 또는 비치환된 C₆~C₂₀의 아릴기; 및 치환 또는 비치환된 C₂~C₂₀의 헤테로고리기;로 이루어진 군에서 선택되고,

[92] X는 무기산 이온, 유기산 이온 또는 할라이드이며,

[93] 여기서, 상기 알킬기, 알켄일기, 아릴알킬기, 아릴기 및 헤테로고리기는 중수소; 할로젠; C₁~C₁₀의 알킬기; C₁~C₁₀의 알콕시기; C₆~C₂₀의 아릴기; 및 -NR'R";으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 더욱 치환될 수 있고,

[94] 상기 R' 및 R"은 서로 독립적으로 C₁~C₁₀의 알킬기; 페닐기; 및 할로젠화된 페닐기;로 이루어진 군에서 선택된다.}

[95]

[96] 또한, 다른 측면에서 본 발명은 상기 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 비인간 동물에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.

[97]

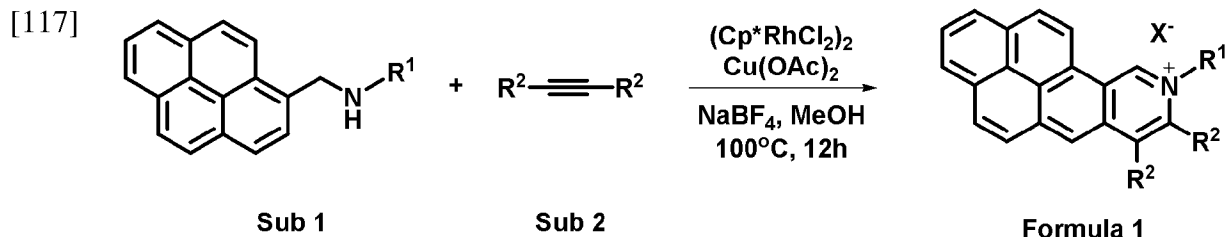
[98] 또한, 본 발명에서, 상기 조성물은 상기 펜알레노 아이소퀴놀리늄계 화합물 외에 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함할 수 있다. 구체적으로, 상기 담체는 제제 시에 통상적으로 이용되는 것으로서, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 고무, 인산 칼슘, 알기네이트, 젤라틴, 규산칼슘, 미세결정성 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽, 메틸셀룰로스, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산 마그네슘 또는 미네랄 오일 등일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 코코아 버터 및 좌제 왁스, 착색제, 코팅제, 감미제, 향미제 및 방향제와 같은 부형제가 또한 조성물에 존재할 수 있다.

- [99] 상기 부형제는 원하는 특정 투여 형태에 적합한, 임의의 및 모든 용매, 불활성 희석제, 분산제 및/또는 과립화제, 표면 활성제 및/또는 에멀전화제, 붕해제, 결합제, 방부제, 완충제, 윤활제 및/또는 오일이 포함된다. 코코아 버터 및 좌제 왁스, 착색제, 코팅제, 감미제, 향미제 및 방향제와 같은 부형제가 또한 조성물에 존재할 수 있다.
- [100] 예시적인 희석제에는 탄산칼슘, 탄산나트륨, 인산칼슘, 인산이칼슘, 황산칼슘, 인산수소칼슘, 인산나트륨, 락토오스, 수크로오스, 셀룰로오스, 미세결정성 셀룰로오스, 카올린, 만니톨, 소르비톨, 이노시톨, 염화나트륨, 건조 전분, 옥수수 전분, 분당(powdered sugar), 및 이들의 조합이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [101] 예시적인 방부제에는 산화방지제, 킬레이트화제, 향미생물성 방부제, 항진균성 방부제, 알코올 방부제, 산성 방부제, 및 기타 방부제가 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [102] 예시적인 산화방지제에는 알파 토코페롤, 아스코르브산, 아코르빌 팔미테이트, 부틸화 하이드록시아니솔, 부틸화 하이드록시톨루엔, 모노티오글리세롤, 메타중아황산칼륨, 프로피온산, 프로필 갈레이트, 아스코르브산나트륨, 중아황산나트륨, 요오드화나트륨, 메타중아황산나트륨, 아질산나트륨, 아황산나트륨 및 티오황산나트륨이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [103] 예시적인 킬레이트화제에는 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA) 및 이의 염 및 수화물(예를 들어, 에데트산나트륨, 에데트산이나트륨, 에데트산삼나트륨, 에데트산칼슘이나트륨, 에데트산이칼륨 등), 시트르산 및 이의 염 및 수화물(예를 들어, 시트르산 1수화물), 푸마르산 및 이의 염 및 수화물, 말산 및 이의 염 및 수화물, 인산 및 이의 염 및 수화물, 및 타르타르산 및 이의 염 및 수화물이 포함된다. 예시적인 향미생물성 방부제에는 염화벤즈알코늄, 염화벤즈에토늄, 벤질 알코올, 브로노폴, 세트리미드, 세틸피리디늄 클로라이드, 클로로헥시딘, 클로로부탄올, 클로로크레졸, 클로로자일레놀, 크레졸, 에틸 알코올, 글리세린, 헥세티딘, 이미드우레아, 페놀, 페녹시에탄올, 페닐에틸 알코올, 질산페닐제2수은, 프로필렌 글리콜 및 티메로살이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [104] 예시적인 항진균성 방부제에는 부틸 파라벤, 메틸 파라벤, 에틸 파라벤, 프로필 파라벤, 벤조산, 하이드록시벤조산, 벤조산칼륨, 소르브산칼륨, 벤조산나트륨, 프로피온산나트륨 및 소르브산이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [105] 예시적인 알코올 방부제에는 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 페놀, 페놀성 화합물, 비스페놀, 클로로부탄올, 하이드록시벤조에이트 및 페닐에틸 알코올이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [106] 예시적인 산성 방부제에는 비타민 A, 비타민 C, 비타민 E, 베타-카로틴, 시트르산, 아세트산, 데하이드로아세트산, 아스코르브산, 소르브산 및 피트산이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [107] 기타 다른 방부제에는 토코페롤, 토코페롤 아세테이트, 데테록심 메실레이트 (deteroxime mesylate), 세트리미드, 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 에틸렌디아민, 나트륨 라우릴 설페이트(SLS), 나트륨 라우릴 에테르 설페이트(SLES), 중아황산나트륨, 메타중아황산나트륨, 아황산칼륨, 메타중아황산칼륨, Glydant Plus, Phenonip, 메틸파라벤, Germall 115, Germaben II, Neolone, Kathon 및 Euxyl이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [108] 예시적인 완충제에는 시트르산염 완충 용액, 아세트산염 완충 용액, 인산염 완충 용액, 염화암모늄, 탄산칼슘, 염화칼슘, 시트르산칼슘, 글루비온산칼슘, 글루셉트산칼슘, 글루콘산칼슘, D-글루콘산, 글리세로인산칼슘, 락트산칼슘, 프로판산, 레볼린산칼슘, 펜탄산, 제2인산칼슘, 인산, 제3인산칼슘, 수산화인산칼슘, 아세트산칼륨, 염화칼륨, 글루콘산칼륨, 칼륨 혼합물, 제2인산칼륨, 제1인산칼륨, 인산칼륨 혼합물, 아세트산나트륨, 중탄산나트륨, 염화나트륨, 시트르산나트륨, 락트산나트륨, 제2인산나트륨, 제1인산나트륨, 인산나트륨 혼합물, 트로메타민, 수산화마그네슘, 수산화알루미늄, 알긴산, 발열성 물질 제거수, 등장 식염수, 링거 용액, 에틸 알코올 등, 및 이들의 조합이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [109] 본 발명의 조성물은 경구 또는 비경구 투여될 수 있다. 비경구 투여를 하는 경우, 정맥내 주입, 동맥내 주입, 피하 주입, 근육내 주입, 관절내(intra-articular) 주입, 활액내(intra-synovial) 주입, 수막강내 주입, 간내(intrahepatic) 주입, 병변내(intralesional) 주입, 두개강내(intracranial) 주입 또는 국소적으로 비경구 투여될 수 있다. 구체적으로, 본 발명의 조성물은 주사제로 제제화되어 정맥내 투여될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [110] 또한, 상기 조성물은, 제한되지는 않지만, 각각 통상의 방법에 따라 액체, 현탁액, 페이스트, 분말, 농축액, 적절한 농도로 혼합하기 위한 과립화 분말 또는 고체 형태를 포함한 여러 가지 형태를 가질 수 있다. 예컨대, 본 발명의 조성물은 주사제, 경피 투여용 제제, 삼관용 제제, 경구용 제제, 직장투여용 제제의 형태로 제조될 수 있다.
- [111] 본 발명의 조성물의 적합한 투여량은 제제화 방법, 투여 방식, 환자의 연령, 체중, 성, 병적 상태, 음식, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도 및 반응 감응성과 같은 요인들에 의해 다양하게 처방될 수 있다.
- [112]
- [113] 본 발명에 따른 조성물은 표적에서 근적외선 파장 범위의 빛을 흡수하고 형광 발광하여 형광 신호를 증가시킴으로써 표적을 시각화할 수 있어 형광 이미징을 통해 감시림프절(sentinel lymph node, SLN) 탐색 또는, 암 또는 암 전이 진단을 수행할 수 있으며, 이와 동시에 암 치료를 수행할 수 있어 테라그노시스 조성물로서 사용할 수 있다.
- [114]

[115] 이하에서, 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 합성에 및 실시예에 대하여 실시예를 들어 구체적으로 설명하지만, 본 발명이 하기 실시예로 한정되는 것은 아니다.

[116] <반응식 1>

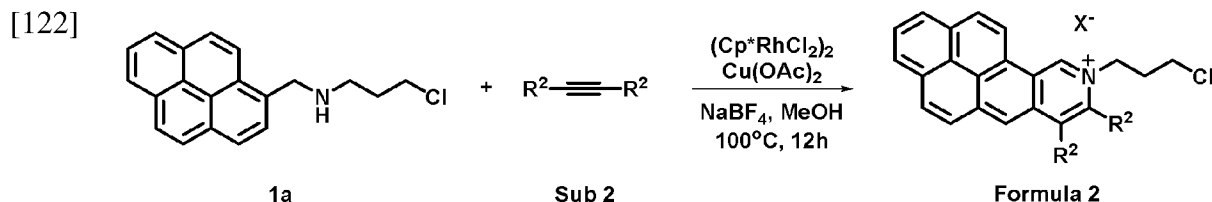


[118] 상기 반응식 1과 같이, 본 발명에 따른 화합물은 Rh(III) 촉매하에 간단한 원스텝 N-annulation 반응을 통해 제조될 수 있다.

[119]

[120] 또한, 본 발명에 따른 화학식 2로 표시되는 화합물은 하기 반응식 2와 같이 반응하여 제조될 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[121] <반응식 2>



[123]

[124] **I. Sub 1 합성예**

[125] **1. 1a (3-클로로-N-(파이렌-1-일메틸)프로판-1-아민;; 3-chloro-N-(pyren-1-ylmethyl)propan-1-amine) 합성예**

[126] 둥근바닥플라스크 25 mL에 1-pyrene aldehyde (4.34 mmol, 1 g), 3-chloropropan-1-amine hydrochloride (4.34 mmol, 0.565 g), TEA (2.42 mL), 메탄올 (6.5 mL)을 넣고 24시간 동안 교반 및 환류시킨 후 0°C로 냉각한 뒤 sodium borohydride (13 mmol, 0.5 g)를 첨가하고 24시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면 물을 천천히 첨가한 뒤 디클로로메탄으로 3회 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 감압 여과 후 농축한 뒤 컬럼 크로마토그래피(*n*-hexane:ethyl acetate = 5:1)를 이용하여 생성물을 얻었다(백색 고체, 수율 46%, 0.61 g).

[127] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (d, *J* = 9.24 Hz, 1H), 8.20-8.17 (m, 2H), 8.14 (d, *J* = 8.32 Hz, 2H), 8.04 (s, 2H), 8.02-7.98 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.67 (t, *J* = 6.48 Hz, 2H), 2.96 (t, *J* = 6.72 Hz, 2H), 2.02 (quint, *J* = 6.56 Hz, 2H), 1.50 (br-s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 133.9, 131.5, 131.0, 130.9, 129.3, 127.8, 127.6, 127.3, 127.2, 126.1, 125.3, 125.2, 125.0, 124.9, 123.4, 52.2, 47.0, 43.4, 33.1.

[128]

[129] **II. 화학식 1 합성예**

- [130] **1. MF19 (9-(3-클로로프로필)-7,8-디페닐펜알레노[1,9-gh]아이소퀴놀린-9-옴 테트라플루오로보레이트; 9-(3-chloropropyl)-7,8-diphenylphenaleno[1,9-gh]isoquinolin-9-ium tetrafluoroborate) 합성 예**
- [131] 바이알 5 mL에 3-chloro-*N*-(pyren-1-ylmethyl)propan-1-amine (1 mmol, 0.3 g), diphenylacetylene (1.5 mmol, 0.27 g), copper acetate (2 mmol, 0.36 g), [Cp**Rh*Cl₂]₂ (5 mol%), sodium tetrafluoroborate (1.5 mmol, 0.165 g), 메탄올 (5 mL)을 넣고 100°C에서 밤새 교반한 뒤 여과하고, 여과액을 감압 농축하고 컬럼 크로마토그래피(CH₂Cl₂:MeOH=5:1)를 이용하여 생성물을 얻었다(적색 고체, 수율 81%, 0.458 g).
- [132] ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.33 (s, 1H), 9.66 (d, *J* = 9.24 Hz, 1H), 9.00 (d, *J* = 9.16 Hz, 1H), 8.73 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 7.32 Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.35 (t, *J* = 7.68 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 9.24 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.58 (t, *J* = 3.52 Hz, 2H), 7.46-7.37 (m, 8H), 4.82 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.68 (t, *J* = 6.08 Hz, 2H), 2.44-2.40 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 146.6, 143.6, 137.9, 137.8, 135.1, 134.2, 133.6, 131.9, 131.2, 131.0, 130.6, 130.46, 130.40, 129.9, 129.5, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 127.8, 123.5, 122.6, 121.9, 120.8, 120.4, 57.0, 41.9, 33.2; LC/MS(ESI) *m/z* : 482 [M+H]⁺
- [133]
- [134] **2. MF32 (9-(3-클로로프로필)-7,8-비스(4-메톡시페닐)펜알레노[1,9-gh]아이소퀴놀린-9-옴 테트라플루오로보레이트; 9-(3-chloropropyl)-7,8-bis(4-methoxyphenyl)phenaleno[1,9-gh]isoquinolin-9-ium tetrafluoroborate) 합성 예**
- [135] 3-chloro-*N*-(pyren-1-ylmethyl)propan-1-amine 및 1,2-bis(4-methoxyphenyl)ethyne을 상기 MF19 합성법을 이용하여 생성물을 얻었다(적색 고체, 수율 82%, 0.259 g).
- [136] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.44 (s, 1H), 9.54 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 8.96 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 7.32 Hz, 1H), 8.22-8.15 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 9.12 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.64 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.94 (dd, *J* = 8.58, 6.96 Hz, 4H), 5.07 (t, *J* = 7.32 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.61 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.458-2.453 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 160.8, 159.7, 147.0, 143.6, 139.1, 139.0, 136.1, 134.1, 132.8, 131.9, 131.86, 131.81, 130.8, 130.7, 129.3, 128.6, 128.2, 127.7, 126.4, 123.6, 123.1, 122.3, 121.7, 120.7, 114.6, 114.3, 57.53, 55.6, 55.5, 41.3, 34.2; LC/MS(ESI) *m/z* : 542 [M+H]⁺
- [137]
- [138] **3. MF33 (9-(3-클로로프로필)-7,8-비스(4-플루오르페닐)펜알레노[1,9-gh]아이소퀴놀린-9-옴 테트라플루오로보레이트; 9-(3-chloropropyl)-7,8-bis(4-fluorophenyl)phenaleno[1,9-gh]isoquinolin-9-ium tetrafluoroborate) 합성 예**
- [139] 3-chloro-*N*-(pyren-1-ylmethyl)propan-1-amine 및 1,2-bis(4-fluorophenyl)ethyne을 상기 MF19 합성법을 이용하여 생성물을 얻었다(적색 고체, 수율 86%, 0.259 g).

- [140] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.64 (s, 1H), 9.63 (d, $J = 9.16$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J = 9.04$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J = 7.76$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 7.32$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 9.08$ Hz, 1H), 8.24 (t, $J = 7.68$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 9.12$ Hz, 1H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.24-7.22 (m, 2H), 7.15 (t, $J = 8.32$ Hz, 4H), 5.10 (t, $J = 7.92$ Hz, 2H), 3.64 (t, $J = 5.56$ Hz, 2H), 2.52-2.45 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 164.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 75.34$ Hz), 162.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 72.41$), 148.0, 142.5, 139.5, 138.0, 135.6, 134.6, 133.2, 132.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.55$), 132.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.15$ Hz), 131.8, 131.0, 130.8, 130.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.56$ Hz), 129.7, 129.0, 128.5, 127.6, 126.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.83$ Hz), 124.8, 123.5, 122.4, 121.7, 120.2, 116.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 22.05$ Hz), 116.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.63$ Hz), 57.5, 41.2, 34.2); LC/MS(ESI) m/z : 518 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [141]
- [142] **4. MF44 (9-(3-클로로프로필)-7,8-디프로필펜알레노[1,9-gh]아이소퀴놀린-9-움 테트라플루오로보레이트; 9-(3-chloropropyl)-7,8-dipropylphenaleno[1,9-gh]isoquinolin-9-ium tetrafluoroborate)** 합성예
- [143] 3-chloro-*N*-(pyren-1-ylmethyl)propan-1-amine 및 4-octyne을 상기 MF19 합성법을 이용하여 생성물을 얻었다(노란색 고체, 수율 85%, 41.6 mg).
- [144] ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 10.79 (s, 1H), 9.36 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.75 (d, $J = 9.12$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J = 7.76$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 7.36$ Hz, 1H), 8.37 (dd, $J = 22.4, 9.16$ Hz, 2H), 8.25 (t, $J = 7.72$ Hz, 1H), 5.13 (t, $J = 7.84$ Hz, 2H), 3.91 (t, $J = 5.84$ Hz, 2H), 3.54-3.50 (m, 2H), 3.39-3.37 (m, 2H), 2.71-2.64 (m, 2H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.33-1.29 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) δ 146.6, 145.5, 140.3, 138.4, 136.8, 134.8, 133.07, 133.04, 132.4, 131.5, 129.9, 129.8, 129.5, 129.2, 125.5, 124.8, 122.4, 122.2, 120.1, 57.8, 42.5, 35.6, 32.18, 32.15, 25.4, 24.6, 14.9, 14.6; LC/MS(ESI) m/z : 414 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [145]
- [146] **5. MF45 (9-(3-클로로프로필)-7,8-비스(4-(디메틸아미노)페닐)펜알레노[1,9-gh]아이소퀴놀린-9-움 테트라플루오로보레이트; 9-(3-chloropropyl)-7,8-bis(4-(dimethylamino)phenyl)phenaleno[1,9-gh]isoquinolin-9-ium tetrafluoroborate)** 합성예
- [147] 3-chloro-*N*-(pyren-1-ylmethyl)propan-1-amine 및 4,4'-(ethyne-1,2-diyl)bis(*N,N*-dimethylaniline)을 상기 MF19 합성법을 이용하여 생성물을 얻었다(적색 고체, 수율 75%, 48.9 mg).
- [148] ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 11.01 (s, 1H), 9.49 (d, $J = 9.16$ Hz, 1H), 8.82 (d, $J = 9.12$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 7.36$ Hz, 1H), 8.35-8.26 (m, 3H), 8.06 (d, $J = 9.16$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 8.72, 1.96$ Hz, 4H), 7.01 (d, $J = 8.72$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.98 (t, $J = 7.52$ Hz, 2H), 3.61 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.09 (s, 6H), 3.01 (s, 6H), 2.46-2.40 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) δ 152.4, 150.3,

146.7, 146.5, 141.0, 140.0, 137.9, 134.9, 133.3, 133.1, 132.8, 132.4, 131.3, 130.0, 129.9, 129.6, 129.0, 125.8, 124.9, 122.7, 122.6, 122.4, 119.8, 115.1, 113.1, 58.9, 42.2, 42.0, 40.5, 34.8; LC/MS(ESI) m/z : 569 [M+H]⁺

[149]

[150] **6. MF35 (9-(3-클로로프로필)-7,8-비스(4-(디페닐아미노)페닐)펜알레노([1,9-gh]아이소퀴놀린-9-움 테트라플루오로보레이트; 9-(3-chloropropyl)-7,8-bis(4-(diphenylamino)phenyl)phenaleno[1,9-gh]isoquinolin-9-ium tetrafluoroborate) 합성예**

[151] 3-chloro-N-(pyren-1-ylmethyl)propan-1-amine 및 4,4'-(ethyne-1,2-diyl)bis(N,N-diphenylaniline)을 상기 MF19 합성법을 이용하여 생성물을 얻었다(흑갈색 고체, 수율 77%, 69.6 mg).

[152] ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 11.01 (s, 1H), 9.40 (d, *J* = 9.16 Hz, 1H), 8.75 (d, *J* = 9.04 Hz, 1H), 8.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 9.12 Hz, 1H), 8.23 (t, *J* = 7.68 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 9.12 Hz, 1H), 7.35-7.29 (m, 10H), 7.19-7.07 (m, 20H), 5.07 (t, *J* = 7.64 Hz, 2H), 3.73 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.54-2.47 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, MeOD) δ 150.8, 149.7, 148.7, 148.4, 146.8, 145.4, 140.6, 140.0, 137.0, 134.9, 133.25, 133.21, 133.0, 132.8, 132.1, 131.1, 130.77, 130.73, 130.4, 129.9, 129.8, 129.4, 128.9, 128.8, 126.2, 126.0, 125.7, 125.5, 125.3, 125.2, 124.9, 124.5, 123.4, 123.0, 122.6, 122.4, 122.0, 58.7, 42.4, 34.8; LC/MS(ESI) m/z : 817 [M+H]⁺

[153]

[154] 본 발명의 실시예에서, in vivo 실험은 체중 18~20 g의 6주령 수컷 Balb/c athymic nude mice (Orient Bio Inc., Seungnam, Korea)를 이용하였으며, 모든 동물 실험 절차는 대구경북의료혁신재단 실험동물센터 연구소의 실험동물 관리 및 이용지침에 따라 유지 및 사용하였다. 동물실험은 대구경북의료혁신재단 동물실험윤리심의위원회의 승인(승인번호: DGMIF-19020701-00)을 거쳐 진행하였다.

[155]

[156] **[실시예 1] 형광 세기 분석**

[157] 테라노스틱 제제는 높은 신호 대 배경비(high signal to background ratio)를 가져야 한다. 이에 본 발명에 따른 화합물의 형광 세기를 분석하기 위해 in vitro 튜브 이미징을 수행하였다.

[158] 도 1a 및 도 1b에서 보는 바와 같이, 본 발명 화합물 MF19, MF32, MF33 및 MF44는 강한 형광 신호 및 높은 절대양자수율을 나타내었으며, MF35와 MF45는 상대적으로 약한 형광 신호를 나타내었다.

[159]

[160] **[실시예 2] 세포독성 및 암세포 사멸 효과 분석**

- [161] 테라노스틱 제제를 암 치료에 적용하기 위해서는 정상 세포에서 생체적합성이어야 하며, 암세포에서는 그렇지 않아야 한다. 이에 높은 형광 신호를 나타낸 본 발명의 화합물(MF19, MF32, MF33 및 MF44)에 대하여 CCK-8 assay를 이용하여 정상 세포(CHO, L929, CCD-18Co) 및 대장암 세포(RKO, SW480, HCT-116)에서 독성을 평가하였다.
- [162] 먼저, 각각의 세포를 96웰 플레이트에 시딩하고 합성된 MF33을 농도를 달리하여 처리하였다. 표시된 시점에 CCK-8 (10 μ l/웰) 시약을 세포에 첨가한 후 37°C에서 90분 동안 추가로 인큐베이션하였다. 플레이트 판독기(BioTek instruments, Winooski, USA)를 사용하여 450 nm에서 흡광도를 측정하였다.
- [163] 도 2a 내지 도 2d에서 보는 바와 같이, MF19, MF32 및 MF44는 정상 세포 및 대장암 세포 모두에서 농도 의존적으로 항증식 효과를 나타내었다. 반면, MF33은 대장암 세포에서 급격한 세포독성을 보였지만 정상 세포에서는 세포독성을 나타내지 않음에 따라 암세포에 대한 선택적 살상 효과가 있음을 알 수 있다.
- [164] 이에 MF33의 HCT-116 세포에서 콜로니 형성 능력과 세포사멸에 미치는 영향을 추가 조사한 결과, 도 2f에 도시된 바와 같이, MF33 처리된 HCT-116 세포에서 농도 의존적으로 콜로니 형성 능력이 감소하였으며, 비히클 처리된 HCT-116 세포에서는 그렇지 않았다. 또한, Annexin V를 이용한 세포사멸 분석 결과, 도 2g에서 보는 바와 같이, MF33으로 처리함으로써 세포사멸이 현저히 증가함을 알 수 있다.
- [165] MF33의 선택적 세포독성이 다른 유형의 암세포에도 적용되는지 여부를 확인하기 위해 폐암, 전립선암 및 갑상선암 세포의 세포 증식에 대한 MF33의 영향을 분석하였다. 그 결과, 도 2e에서 보는 바와 같이, 결장직장암 세포에서와 유사하게, MF33은 A549, PC3 및 BHP103scf 세포에서 농도 의존적으로 항증식 효과를 나타내었다.
- [166]
- [167] **[실시예 3] 선택적 암 사멸의 작용기전 분석**
- [168] 선택적 암 사멸의 작용기전을 분석하기 위해 MF33 처리 HCT-116 세포를 이용하여 western blotting 분석을 수행하였다.
- [169] 먼저, 전체 단백질을 추출을 위해 세포를 MF33으로 37°C, CO₂ 인큐베이터에서 24시간 동안 처리하고, PBS(phosphate-buffered saline)로 2회 세척하였다. 프로테아제 및 포스파타제 억제제 각테일 키트(Thermo Fisher Scientific)를 포함하는 방사면역침전 분석(RIPA) 완충액(Thermo Fisher Scientific, IL, USA)을 이용하여 세포 펠렛을 용해시켰다. 용해된 세포를 간격을 두고 짧게 와동시킨 다음 4°C에서 13,000xg로 원심분리하였다. BCA(bicinchoninic acid) 단백질 분석 키트(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 단백질 샘플을 정량화하였다.
- [170] 동량의 단백질을 10% 소듐 도데실 설페이트 폴리아크릴아미드 겔 전기영동에 로딩하고 PVDF 멤브레인(Millipore, Billerica, MA, USA)으로 옮겼다. 막을 Tween-20(TBS-T)을 포함하는 TBS(Tris-buffered saline)에서 5% 탈지유로 1시간

동안 차단하고 4°C에서 밤새 5% BSA에서 각각의 1차 항체로 탐침하였다. 인큐베이션 후, 실온에서 HRP(horseradish peroxidase)-컨쥬게이션된 2차 항체로 멤브레인을 1시간 동안 탐침하였다. 막을 TBS-T로 3회 세척하고 신호를 향상된 화학발광(ECL) 검출 시약(GE Healthcare Life Sciences, Pittsburgh, PA, USA)을 사용하여 시각화하였다.

[171] 사용된 1차 항체는 다음과 같다: p53 (Santa Cruz, working dilution 1:500), cleaved caspase8 (Cell signaling; dilution 1:1000), cleaved caspase9 (Cell signaling; dilution 1:1000), PARP (Cell signaling; working dilution 1:1000), cleaved caspase3 (Cell signaling; dilution 1:1000), p21 (Cell Signaling; dilution 1:1000), and β -actin (Cell Signaling; dilution 1:5000).

[172] 사용된 HRP-접합된 2차 항체는 다음과 같다 : anti-mouse (Cell Signaling) and anti-rabbit (Cell Signaling).

[173] Western blotting 분석 결과(도 3a 내지 도 3g), MF33 처리된 HCT116 세포에서 종양 억제인자로서 총 p53의 상향 조절이 나타났으며, 세포 주기 억제제로서 p21의 발현 수준은 비히클 처리된 세포보다 MF33 처리된 HCT-116 세포에서 훨씬 더 높게 나타났다. MF33으로 처리된 경우 절단된 카스파제 8과 카스파제 9가 증가하였으며, 이들은 각각 외인성 및 내인성 세포사멸 경로에서 중요한 이펙터이다. 또한, MF33 처리된 HCT116 세포에서 절단된 카스파제 3 및 절단된 PARP의 증가를 볼 수 있으며, 상기 결과로부터 MF33이 p53/p21/카스파제-3 신호 전달 경로의 활성화를 통해 항증식 효과를 유도함을 알 수 있다.

[174]

[175] [실시예 4] 생체 내 형광 이미징 분석

[176] 화합물 MF33(1 mg/kg)을 누드 마우스에 정맥 주사한 후 생체 내 형광 이미징을 수행하였으며, IVIS Spectrum CT를 이용하여 이미지화하였다.

[177] 그 결과, 도 4a 및 도 4b에서 보는 바와 같이, 주사 직후 마우스의 전신에서 MF33의 강한 형광 신호가 검출되었으며, 시간 의존적으로 형광 신호가 감소하였다. 도 4c 및 도 4d를 참조하면, 절제된 췌장과 신장에서 강한 형광 신호가 검출되었다.

[178]

[179] [실시예 5] 암세포에서의 선택적 세포 흡수 분석

[180] 화합물 MF33이 정상 세포가 아닌 암세포에서 선택적으로 흡수되는지 여부를 분석하기 위해 정상 결장 세포(CCD18co) 및 결장직장암 세포(RKO 및 HCT-116)에 MF33을 처리한 후, 유동 세포측정법을 사용하여 MF33의 세포 흡수 수준을 평가하였다.

[181] 도 5a 내지 도 5c에 도시된 바와 같이, 테스트된 농도에서 CCD18Co 세포에서 MF33의 흡수는 거의 관찰되지 않았으며, 반면 결장직장암 세포에서는 농도 의존적으로 뚜렷한 세포 흡수를 나타내었다.

- [182] 추가로, 화합물 MF33이 살아있는 쥐에서 종양 병변을 시각화할 수 있는지 여부를 분석하기 위해 HCT-116 종양 보유 마우스에 비히클 또는 5 mg/kg MF33을 정맥 주사한 후 24시간 후에 생체 내 형광 이미징을 분석하였다. 도 5d에서 볼 수 있는 바와 같이, MF33이 주입된 마우스의 종양 병변에서 형광 신호가 검출되었지만 비히클이 주입된 마우스에서는 검출되지 않았다.
- [183] 종양 절제 후 생체 외 이미징을 수행한 결과, 도 5e 및 도 5f에서 보는 바와 같이, MF33 주입 마우스의 종양에서는 밝은 형광 신호가 관찰되었지만 비히클 주입 마우스에서는 관찰되지 않았다.
- [184] 상기 결과로부터 화합물 MF33이 *in vivo* 및 *in vitro* 암세포에서 선택적 흡수 능력을 가짐을 알 수 있다.
- [185]
- [186] **[실시예 6] 감시림프절에서의 형광 신호 분석**
- [187] 감시림프절은 암 전이 모니터링에 있어 매우 중요한 인자이다. 1 mg/kg MF33을 마우스(N=5)의 발바닥에 피하 주사한 후 30분 뒤 림프절을 절제하여 생체 내 형광 이미징을 얻었다. 그 결과, 도 6a 및 도 6c에 나타낸 바와 같이, MF33이 주입된 발에서 강한 형광 신호가 관찰되었다. 도 6b에서 보는 바와 같이, 생체 외 형광 이미징 역시 감시림프절에서 강한 형광 신호를 나타내었으며, 대조군 림프절에서는 형광 신호가 나타나지 않았다. 상기 결과로부터 MF33이 감시림프절의 생체 내 검출에도 유용함을 알 수 있다.
- [188]
- [189] **[실시예 7] *in vivo* 항종양 활성 분석**
- [190] MF33의 항종양 효과를 분석하기 위해, HCT-116 종양 보유 마우스에게 18일 동안 하루에 한 번 복강내 경로를 통해 1 mg/kg 및 5 mg/kg의 MF33을 투여하였다. 비히클 용액은 5% DMSO, 55% DW, 40% PEG 비율로 제조되었으며, 캘리포로 종양 크기를 측정하고 종양 부피(mm³)는 하기 공식을 사용하여 계산하였다.
- [191] 종양 부피(mm³) = $d^2 \times D/2$
- [192] 여기서 d: 가장 짧은 직경(mm), D는 가장 긴 직경(mm)이다.
- [193] 그 결과, 비히클 처리된 마우스는 시간 경과에 따라 공격적인 종양 진행을 나타내었으나(도 7a), MF33으로 처리된 경우 농도 의존적으로 항종양 활성을 나타내었다(도 7b). 한편 5 mg/kg MF33 처리된 마우스에서 우수한 항종양 효과가 나타났지만, 1 mg/kg MF33 처리된 마우스에서는 항종양 효과가 나타나지 않았다.
- [194] 도 7d에서 보는 바와 같이, 비히클 처리된 마우스보다 MF33 처리된 마우스에서 종양 중량이 더 낮았으며, 5 mg/kg MF33 처리된 마우스에서도 상당한 차이가 발견되었다. *in vivo* 항종양 활성 분석 중, 비히클 처리된 마우스 및 MF33 처리된 마우스에서 비정상적인 체중 감소는 나타나지 않았으며(도 7c), 그 결과 MF33의 대장암 치료제로서의 가능성을 확인할 수 있었다.
- [195]

[196] 종합해 볼 때, 상기 결과로부터 펜알레노 아이소퀴놀리늄계 유도체 화합물이 종양 및 감시림프절 검출을 위한 영상 프로브 및 선택적 항암제로서 사용될 수 있음을 확인하였다.

[197]

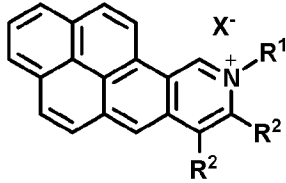
[198] 이상의 설명은 본 발명을 예시적으로 설명한 것에 불과한 것으로, 본 발명에 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가지는 자라면 본 발명의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 범위에서 다양한 변형이 가능할 것이다. 따라서, 본 명세서에 개시된 실시예들은 본 발명을 한정하기 위한 것이 아니라 설명하기 위한 것이고, 이러한 실시예에 의하여 본 발명의 사상과 범위가 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 보호범위는 아래의 청구범위에 의하여 해석되어야 하며, 그와 동등한 범위 내에 모든 기술은 본 발명의 권리범위에 포함하는 것으로 해석되어야 할 것이다.

산업상 이용가능성

[199] 본 발명에 따른 화합물은 암 진단 및 치료제로서 사용될 수 있다.

청구범위

- [청구항 1] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 조성물
화학식 1



{상기 화학식 1에서,

R^1 은 치환 또는 비치환된 $C_1\sim C_{20}$ 의 알킬기; 치환 또는 비치환된 $C_2\sim C_{20}$ 의 알켄일기; 치환 또는 비치환된 $C_6\sim C_{20}$ 의 아릴기; 및 치환 또는 비치환된 $C_7\sim C_{20}$ 의 아릴알킬기;로 이루어진 군에서 선택되며,

R^2 는 각각 동일하고, 치환 또는 비치환된 $C_1\sim C_{20}$ 의 알킬기; 치환 또는 비치환된 $C_2\sim C_{20}$ 의 알켄일기; 치환 또는 비치환된 $C_6\sim C_{20}$ 의 아릴기; 및 치환 또는 비치환된 $C_2\sim C_{20}$ 의 헤테로고리기;로 이루어진 군에서 선택되고,

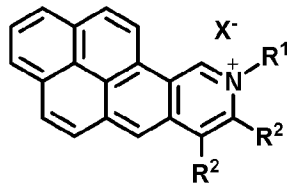
X는 무기산 이온, 유기산 이온 또는 할라이드이며,

여기서, 상기 알킬기, 알켄일기, 아릴알킬기, 아릴기 및 헤테로고리기는 중수소; 할로젠; $C_1\sim C_{10}$ 의 알킬기; $C_1\sim C_{10}$ 의 알콕시기; $C_6\sim C_{20}$ 의 아릴기; 및 $-NR'R''$;으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 더욱 치환될 수 있고,

상기 R' 및 R'' 은 서로 독립적으로 $C_1\sim C_{10}$ 의 알킬기; 페닐기; 및 할로젠화된 페닐기;로 이루어진 군에서 선택된다.}

- [청구항 2] 제 1항에 있어서, 상기 R^1 은 할로젠으로 치환된 $C_1\sim C_{20}$ 의 알킬기인 것을 특징으로 하는 암 예방 또는 치료용 조성물
- [청구항 3] 제 1항에 있어서, 상기 R^2 는 치환 또는 비치환된 페닐기인 것을 특징으로 하는 암 예방 또는 치료용 조성물
- [청구항 4] 제 1항에 있어서, 상기 R^2 는 $C_1\sim C_{20}$ 의 알킬기인 것을 특징으로 하는 암 예방 또는 치료용 조성물
- [청구항 5] 제 1항에 있어서, 상기 R^2 는 치환 또는 비치환된 $C_2\sim C_{20}$ 의 헤테로고리기인 것을 특징으로 하는 암 예방 또는 치료용 조성물
- [청구항 6] 제 3항에 있어서, 상기 R^2 는 페닐기인 것을 특징으로 하는 암 예방 또는 치료용 조성물
- [청구항 7] 제 3항에 있어서, 상기 R^2 는 할로젠, $C_1\sim C_6$ 의 알콕시기 및 $-NR'R''$ 으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 페닐기이며, 상기 R' 및 R'' 은 서로 독립적으로 $C_1\sim C_6$ 의 알킬기 또는 페닐기인 것을 특징으로 하는 암 예방 또는 치료용 조성물

- [청구항 8] 제 1항에 있어서, 상기 암은 뇌암, 신경내분비 암, 골수종, 림프종, 백혈병, 림프관 혈관내피세포육종(lymphangioendotheliosarcoma), 성상세포종, 수모세포종, 두개인두종, 상의세포종, 송과체종, 혈관모세포종, 청신경종, 회돌기세포교종, 수막종, 신경모세포종, EMC(extrasketal myxoid chondrosarcoma), 위암, 폐암, 유방암, 난소암, 간암, 기관지암, 비인두암, 후두암, 췌장암, 방광암, 부신암, 대장암, 결장암, 자궁경부암, 전립선암, 골암, 피부암, 갑상선암, 부갑상선암, 요관암, 고환 종양, 폐암종, 소세포 폐암종, 방광암종, 상피 암종, 신경교종, 대장선암, 전립선암종, 편평상피 세포암, 기저세포암, 선암종, 신세포암종, 간세포암, 담도암, 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 골육종, 척색종, 혈관육종, 내피세포육종, 림프관 육종, 윤활막종, 중피종, 유방 종양, 평활근육종, 횡문근육종, 횡문근종, 땀샘암종, 피지샘 암종, 유두상암종, 유두상선암, 낭선암종, 연수갑상선암종, 기관지암종, 용모상피암, 고환종, 배아성암종, 율름 종양, 카포시 육종 또는 망막모세포종을 포함하는 것을 특징으로 하는 암 예방 또는 치료용 조성물
- [청구항 9] 제 1항에 있어서, 상기 조성물은 p53, p21 또는 카스파제-3(caspase-3) 신호 전달경로를 통해 암세포의 급격한 세포사멸을 유도하는 것을 특징으로 하는 암 예방 또는 치료용 조성물
- [청구항 10] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 유효성분으로 포함하는 암의 근적외선 치료용 조성물
- 화학식 1



{상기 화학식 1에서,

R^1 은 치환 또는 비치환된 $C_1 \sim C_{20}$ 의 알킬기; 치환 또는 비치환된 $C_2 \sim C_{20}$ 의 알켄일기; 치환 또는 비치환된 $C_6 \sim C_{20}$ 의 아릴기; 및 치환 또는 비치환된 $C_7 \sim C_{20}$ 의 아릴알킬기;로 이루어진 군에서 선택되며,

R^2 는 각각 동일하고, 치환 또는 비치환된 $C_1 \sim C_{20}$ 의 알킬기; 치환 또는 비치환된 $C_2 \sim C_{20}$ 의 알켄일기; 치환 또는 비치환된 $C_6 \sim C_{20}$ 의 아릴기; 및 치환 또는 비치환된 $C_2 \sim C_{20}$ 의 헤테로고리기;로 이루어진 군에서 선택되고,

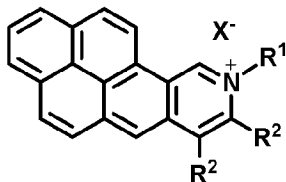
X는 무기산 이온, 유기산 이온 또는 할라이드이며,

여기서, 상기 알킬기, 알켄일기, 아릴알킬기, 아릴기 및 헤테로고리기는 중수소; 할로젠; $C_1 \sim C_{10}$ 의 알킬기; $C_1 \sim C_{10}$ 의 알콕시기; $C_6 \sim C_{20}$ 의 아릴기; 및 $-NR^1R^2$;으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 더욱 치환될 수 있고,

상기 R' 및 R"은 서로 독립적으로 C₁~C₁₀의 알킬기; 페닐기; 및 할로겐화된 페닐기;로 이루어진 군에서 선택된다.}

[청구항 11] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 유효성분으로 포함하는 암 전이 예방 또는 치료용 조성물

화학식 1



{상기 화학식 1에서,

R¹은 치환 또는 비치환된 C₁~C₂₀의 알킬기; 치환 또는 비치환된 C₂~C₂₀의 알켄일기; 치환 또는 비치환된 C₆~C₂₀의 아릴기; 및 치환 또는 비치환된 C₇~C₂₀의 아릴알킬기;로 이루어진 군에서 선택되며,

R²는 각각 동일하고, 치환 또는 비치환된 C₁~C₂₀의 알킬기; 치환 또는 비치환된 C₂~C₂₀의 알켄일기; 치환 또는 비치환된 C₆~C₂₀의 아릴기; 및 치환 또는 비치환된 C₂~C₂₀의 헤테로고리기;로 이루어진 군에서 선택되고,

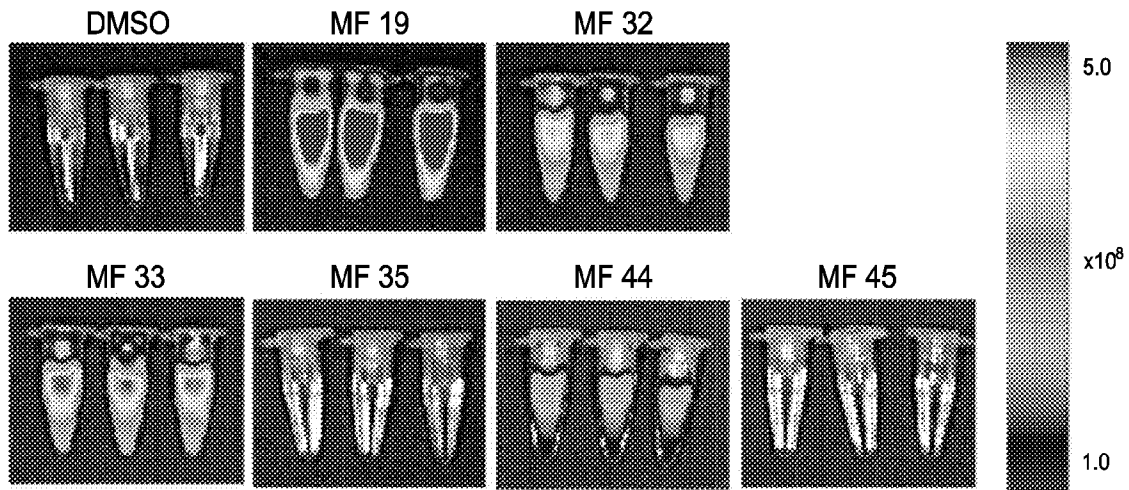
X는 무기산 이온, 유기산 이온 또는 할라이드이며,

여기서, 상기 알킬기, 알켄일기, 아릴알킬기, 아릴기 및 헤테로고리기는 중수소; 할로젠; C₁~C₁₀의 알킬기; C₁~C₁₀의 알콕시기; C₆~C₂₀의 아릴기; 및 -NR'R";으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 더욱 치환될 수 있고,

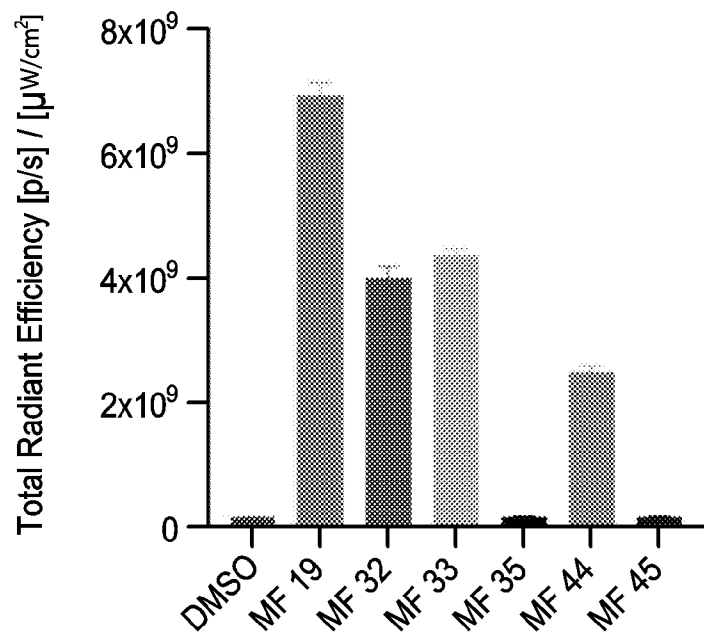
상기 R' 및 R"은 서로 독립적으로 C₁~C₁₀의 알킬기; 페닐기; 및 할로겐화된 페닐기;로 이루어진 군에서 선택된다.}

[청구항 12] 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 비인간 동물에서 암을 치료하는 방법

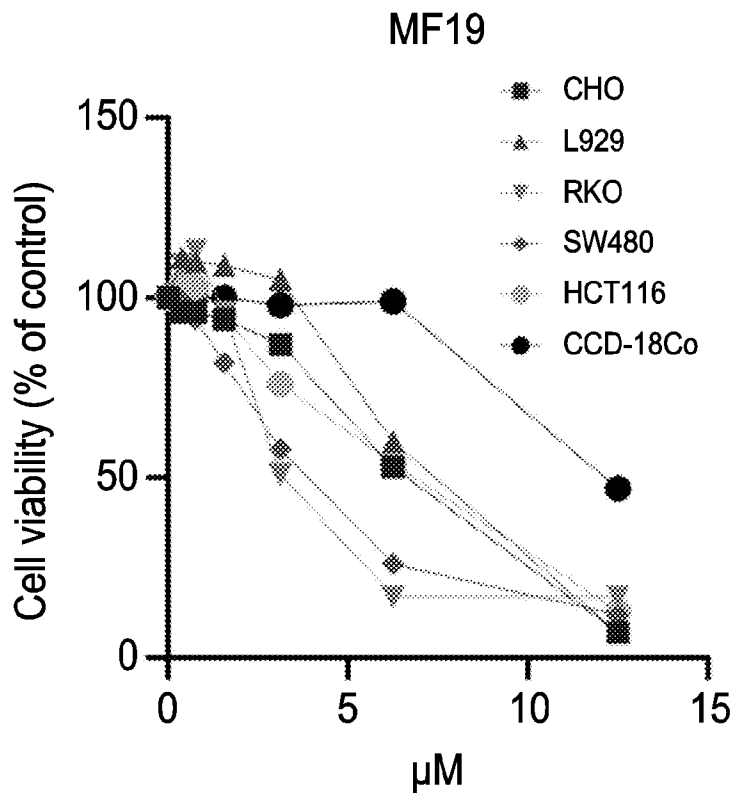
[도 1a]



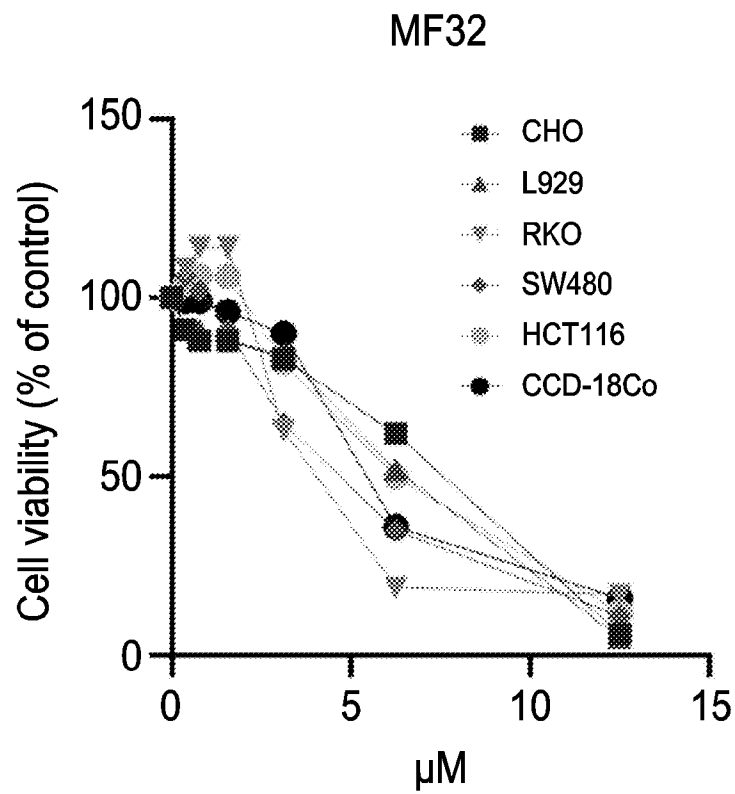
[도 1b]



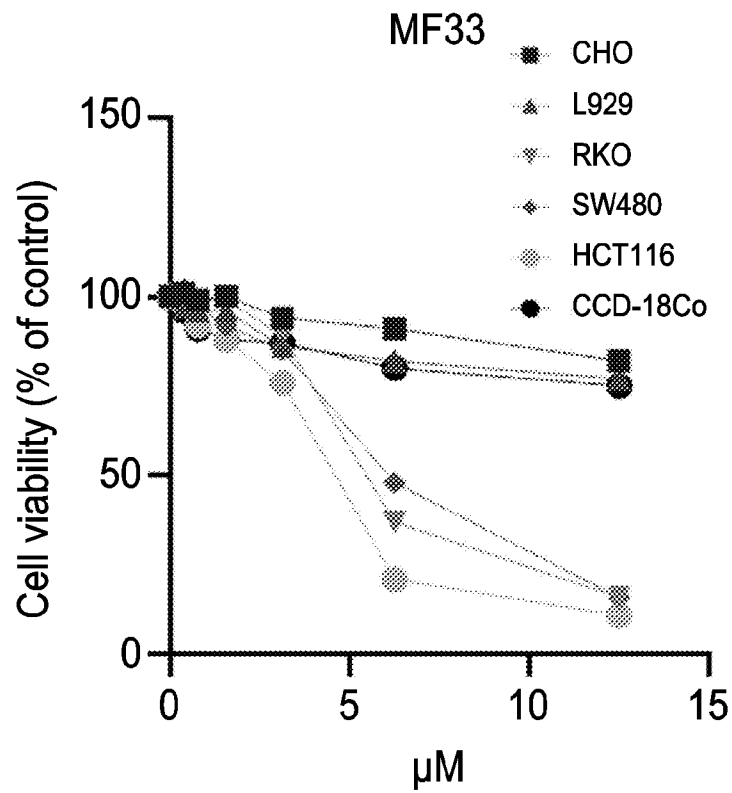
[도2a]



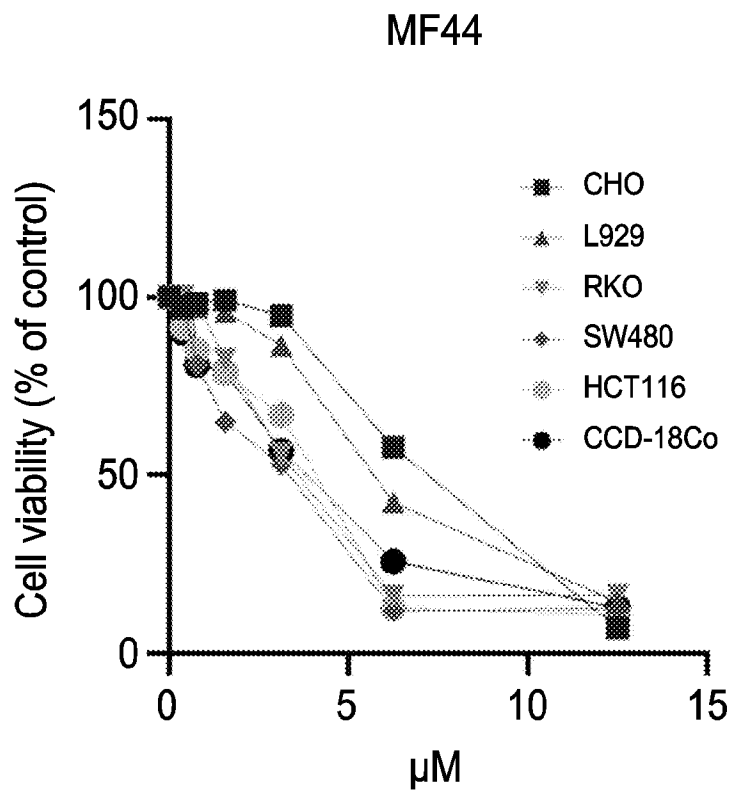
[도2b]



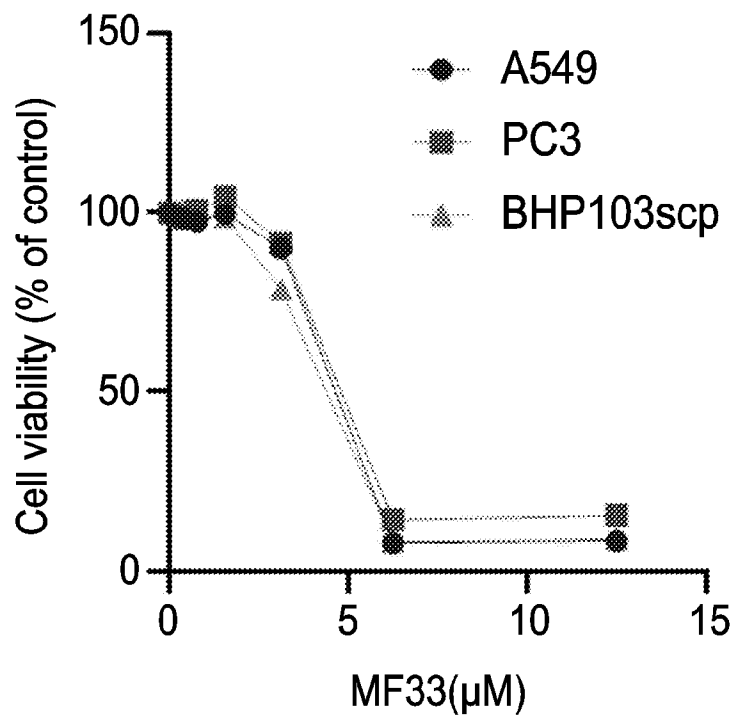
[도2c]



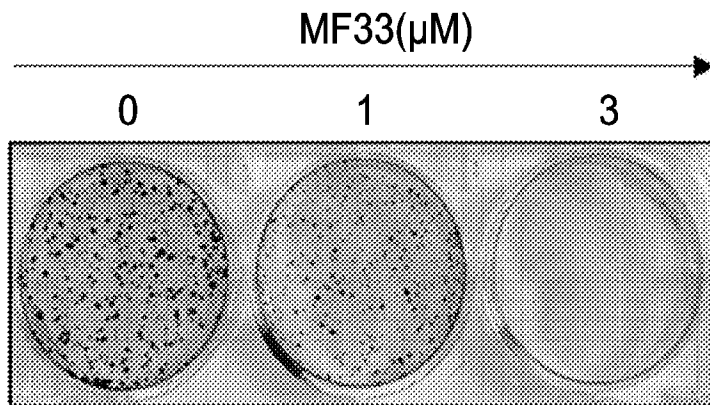
[도2d]

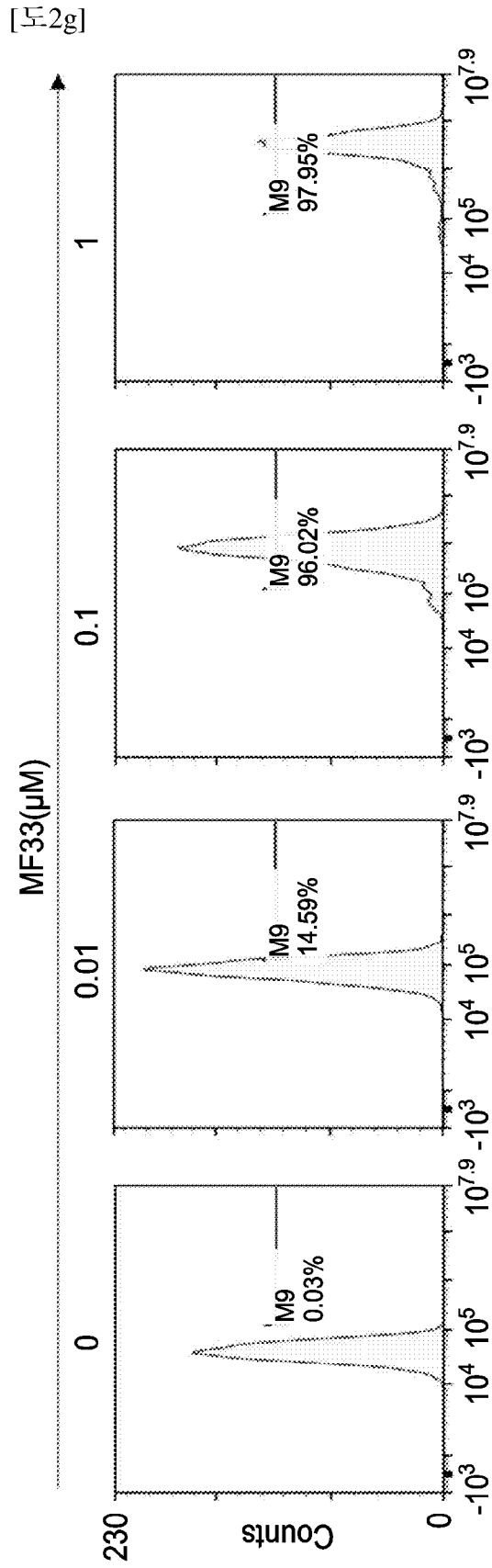


[도2e]

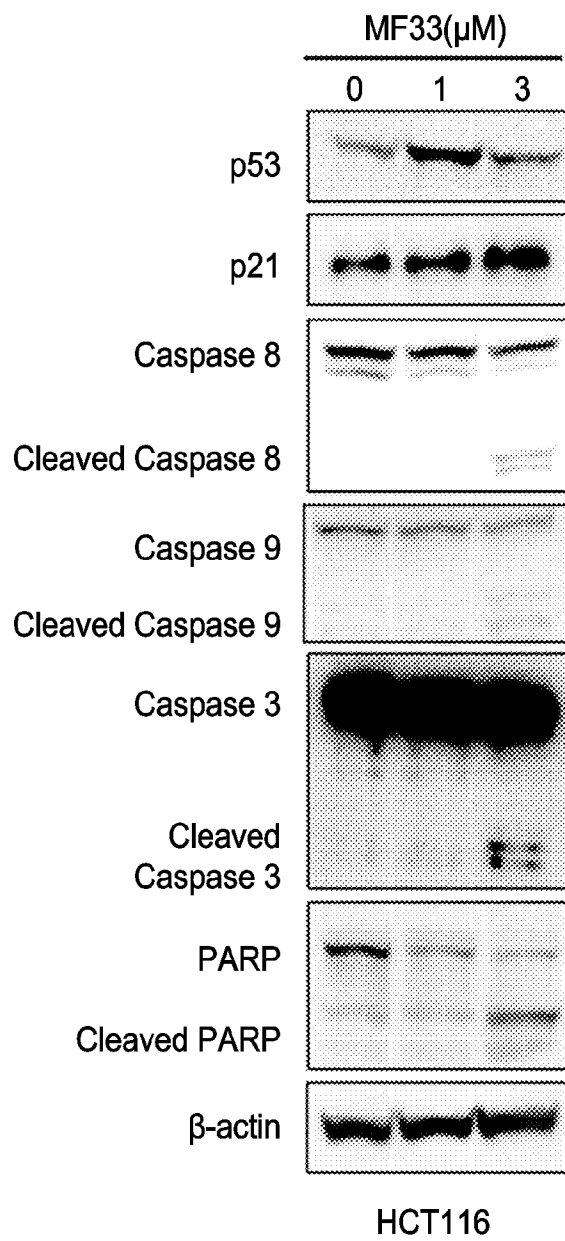


[도2f]

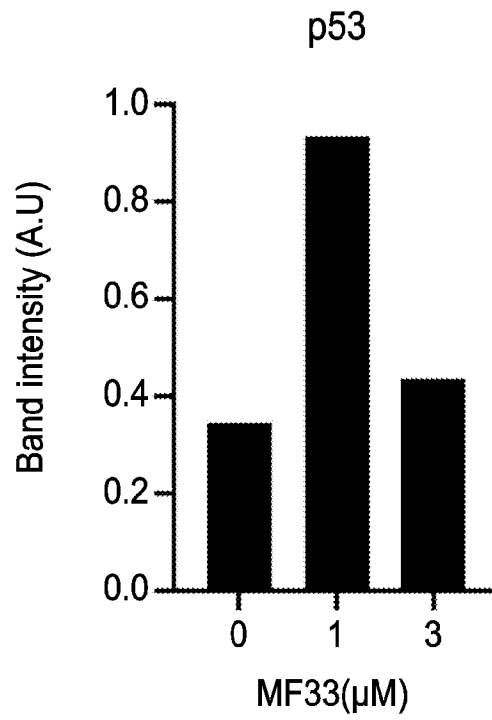




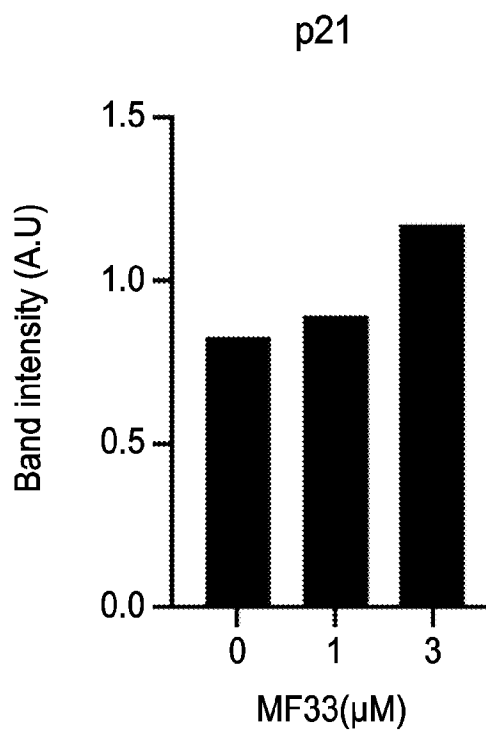
[도3a]



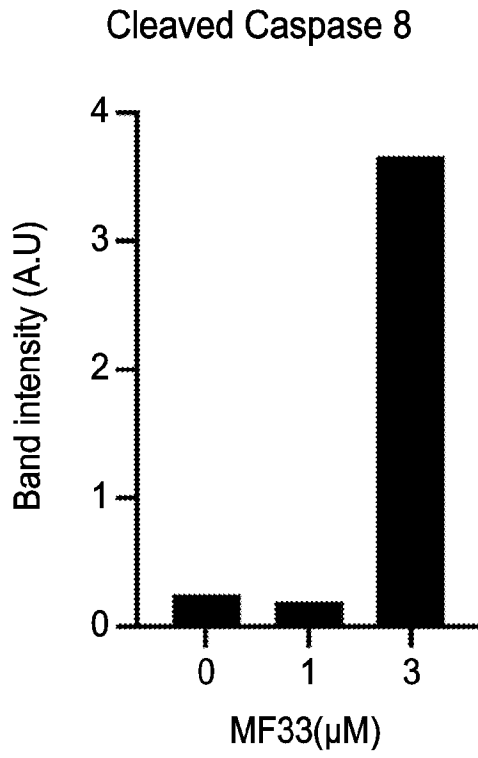
[도3b]



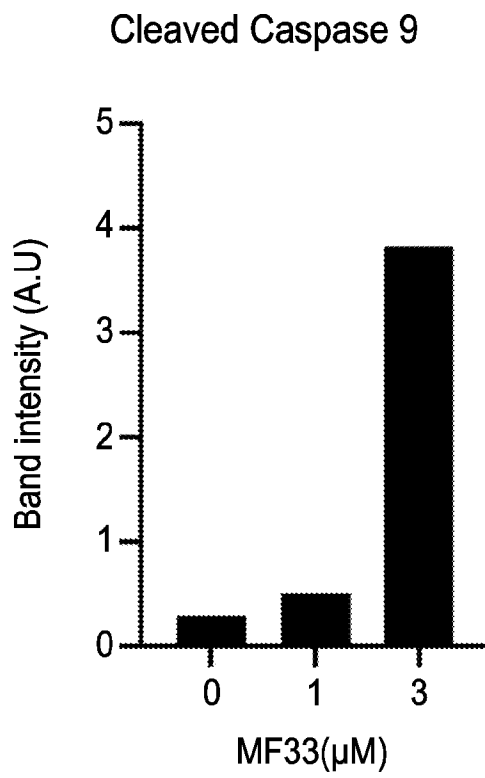
[도3c]



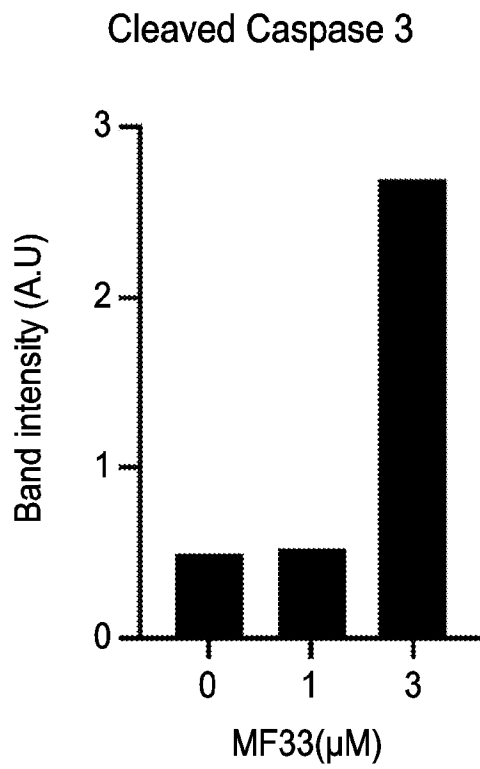
[도3d]



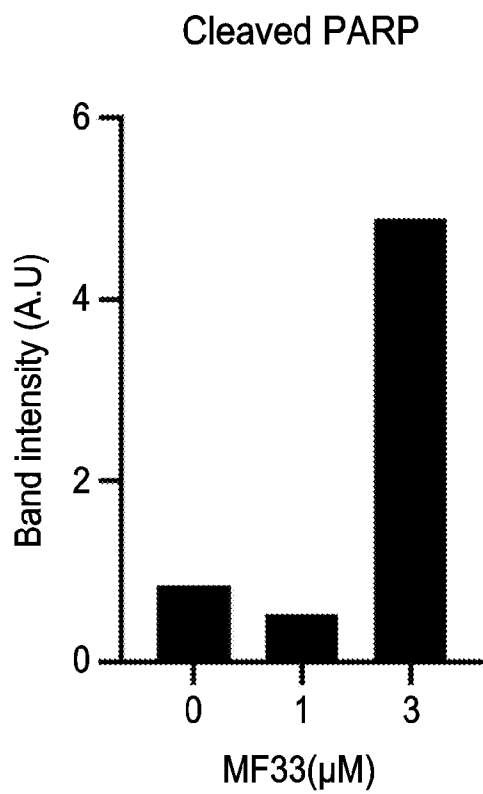
[도3e]



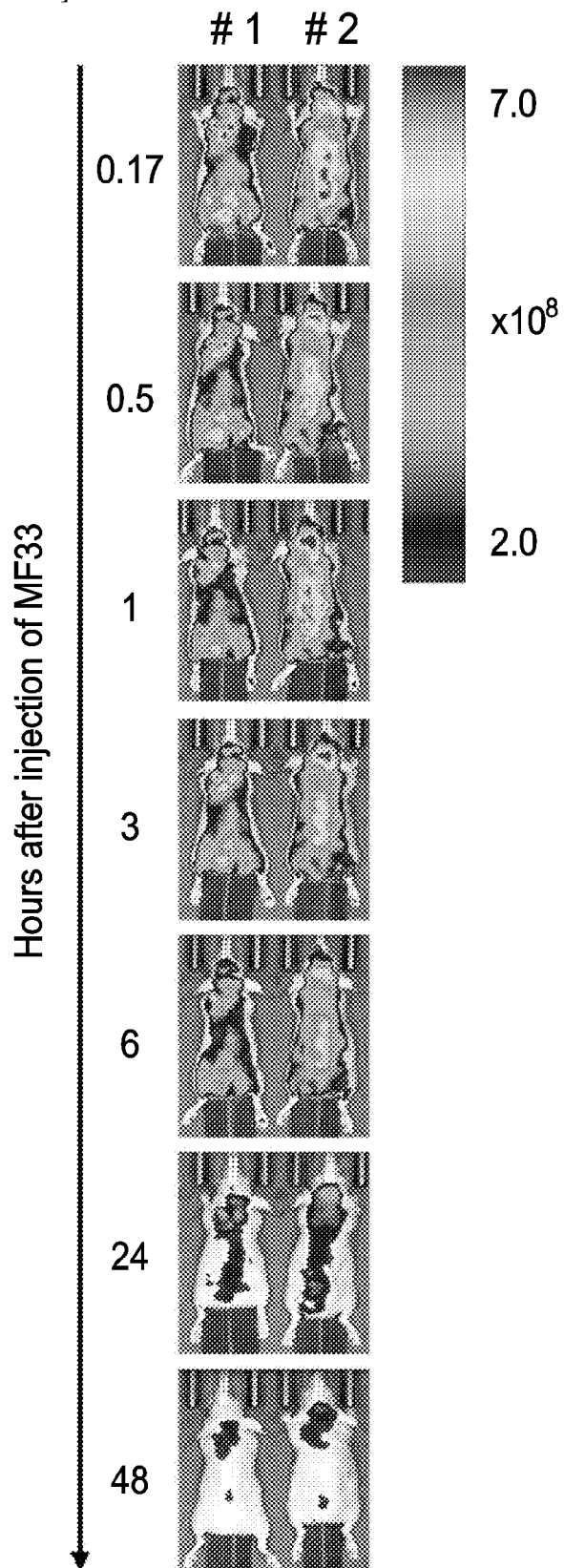
[도3f]

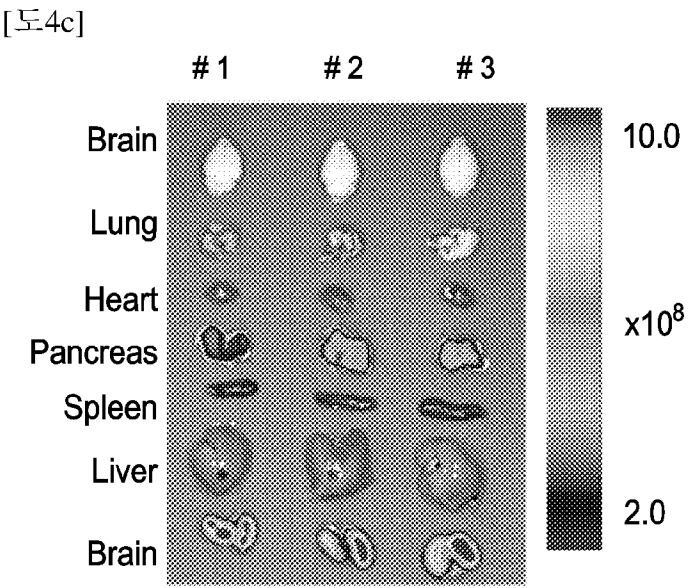
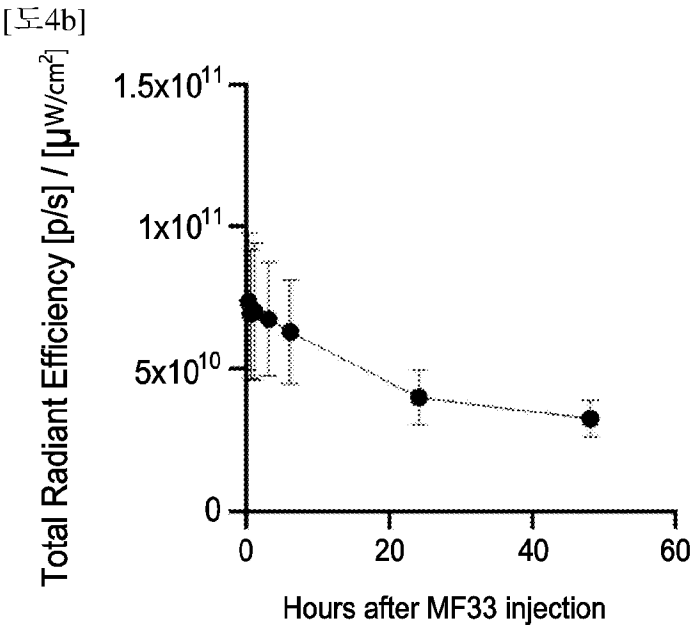


[도3g]

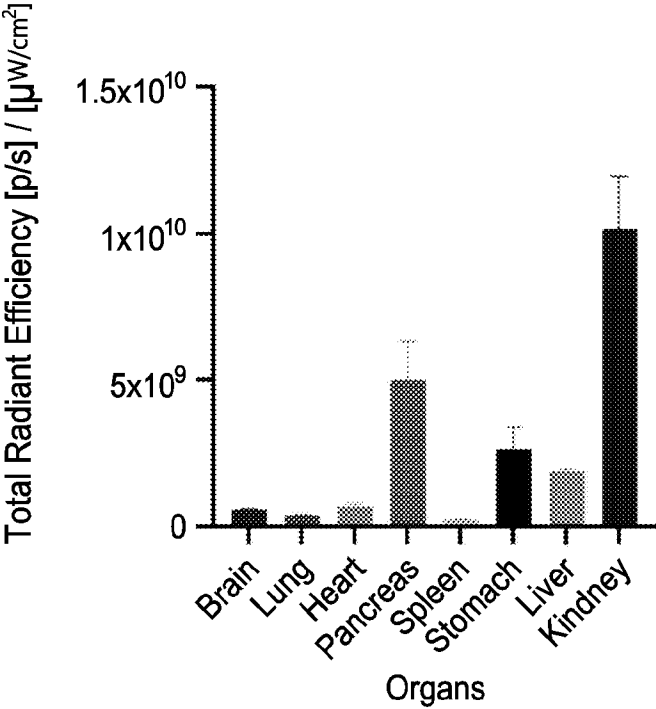


[도4a]

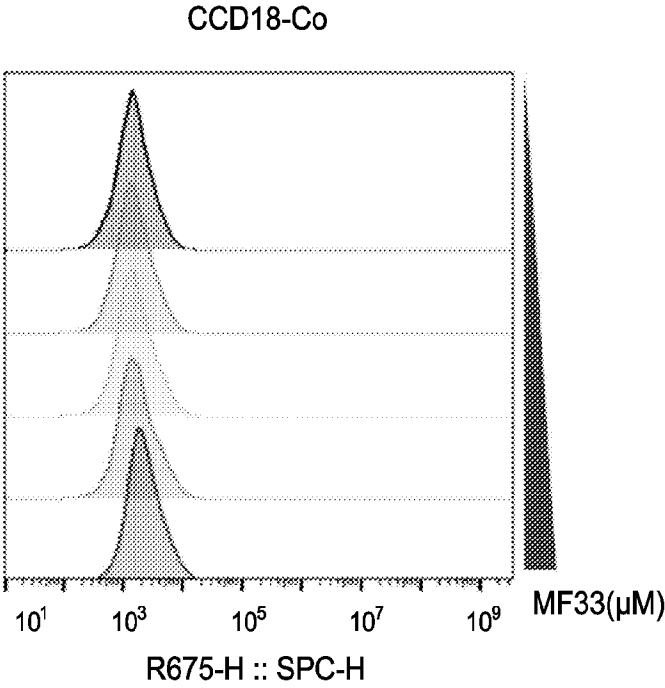




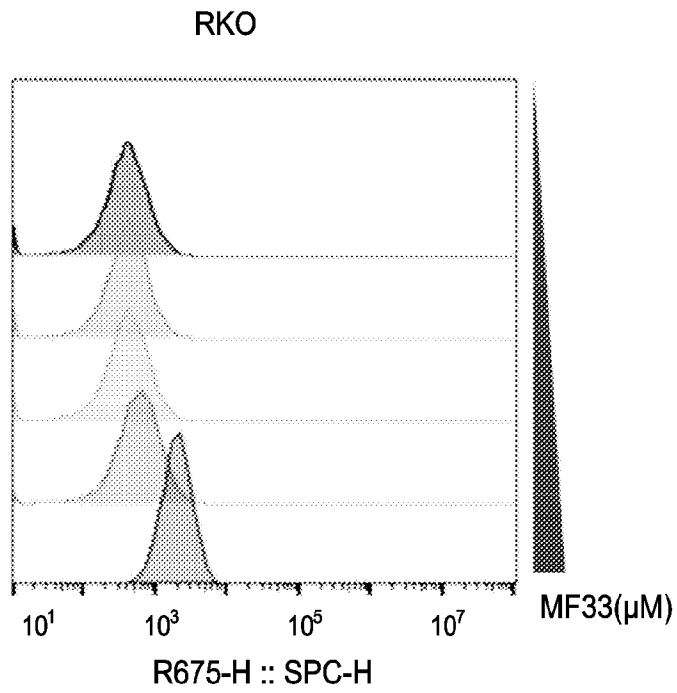
[도4d]



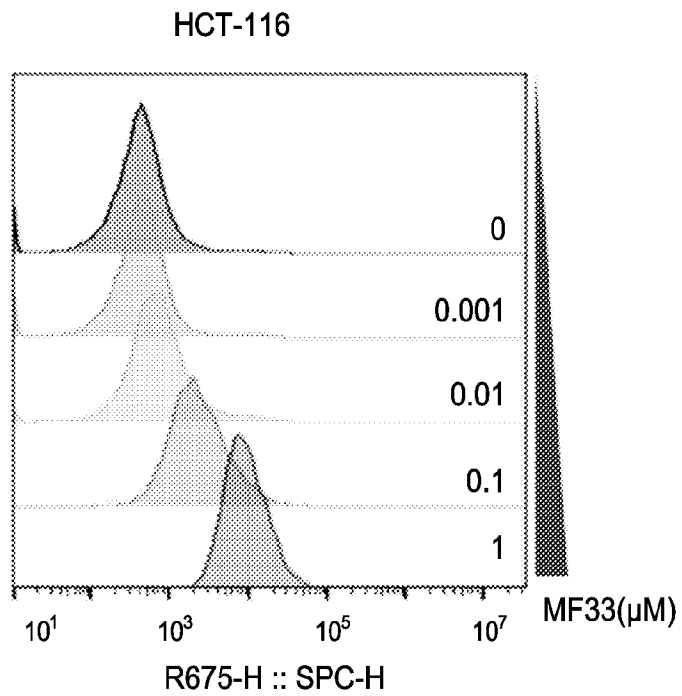
[도5a]



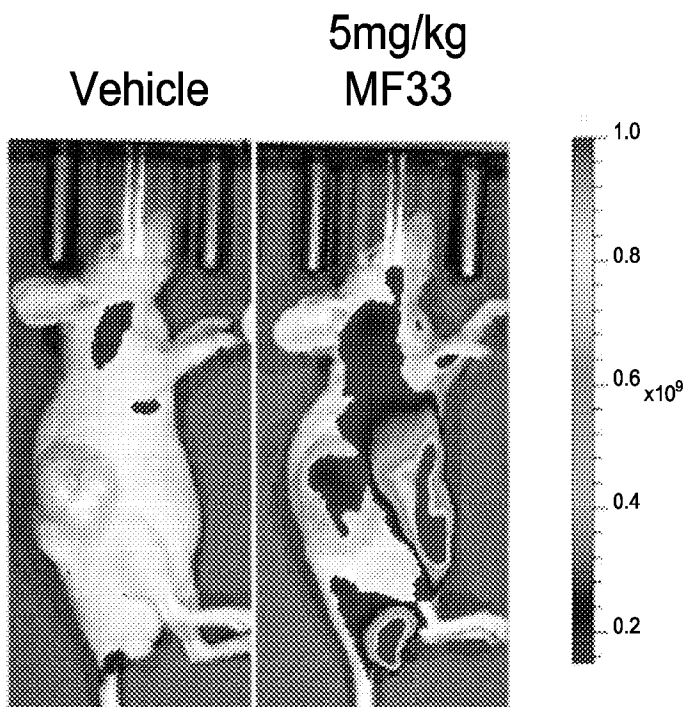
[도5b]



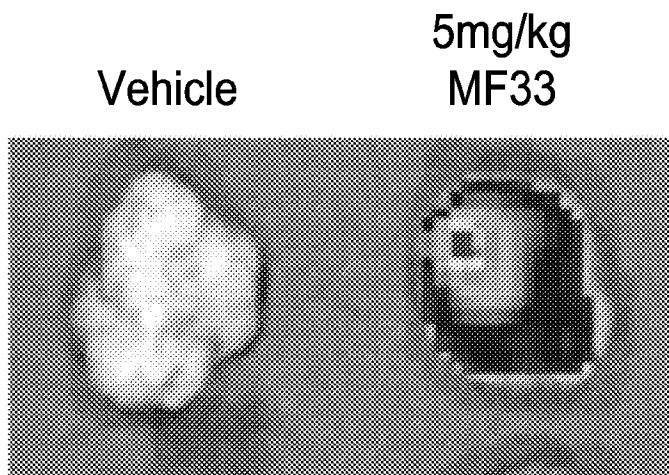
[도5c]



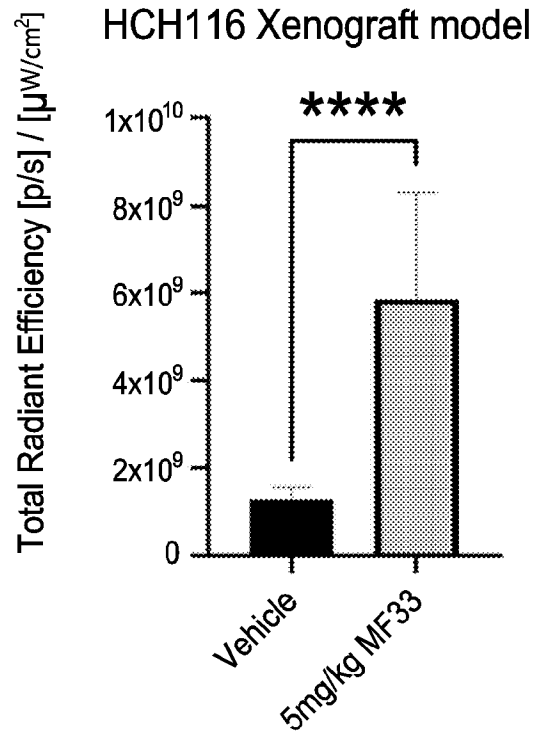
[도5d]



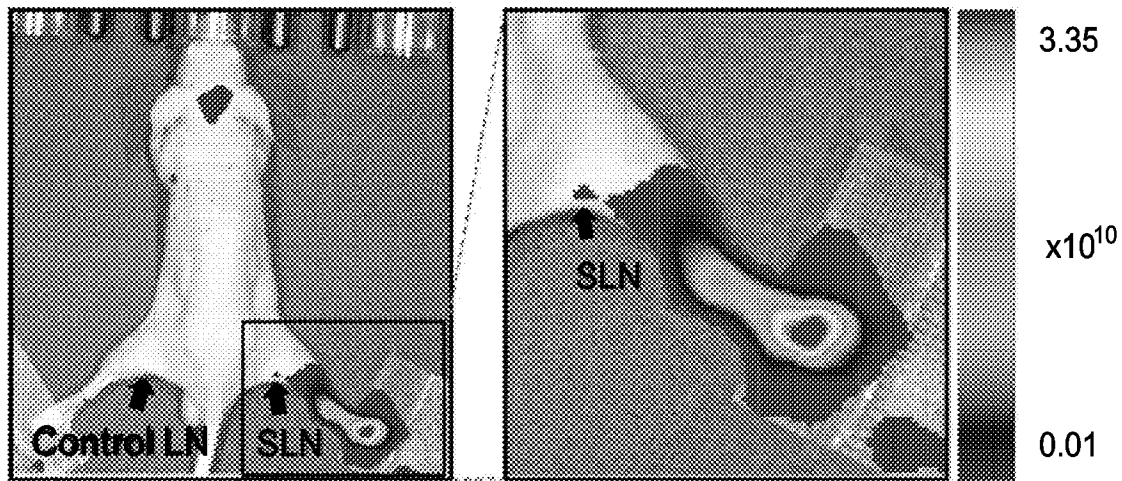
[도5e]



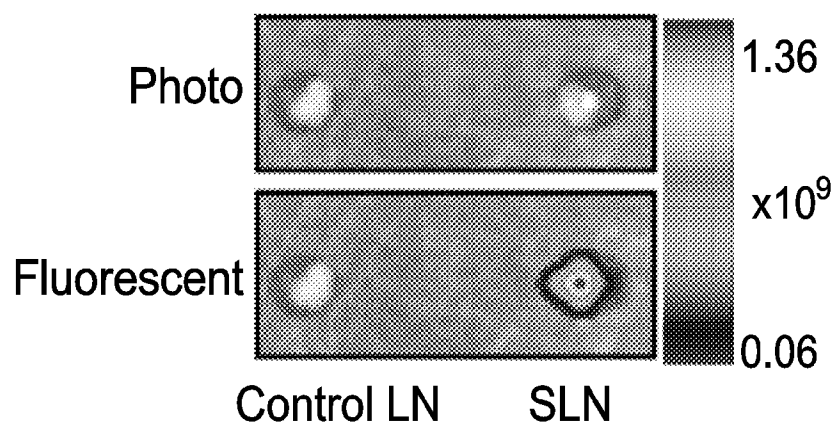
[도5f]



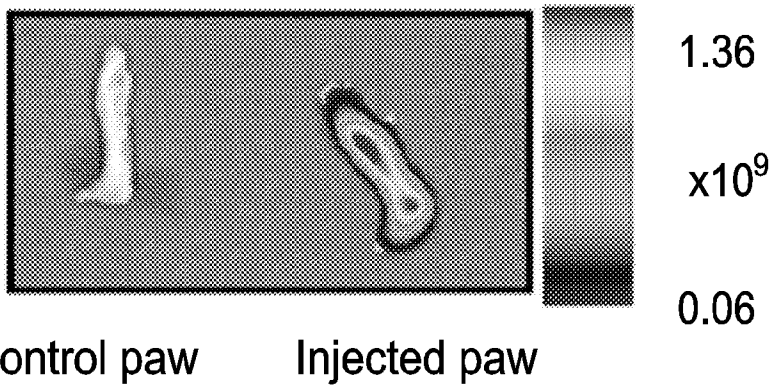
[도6a]



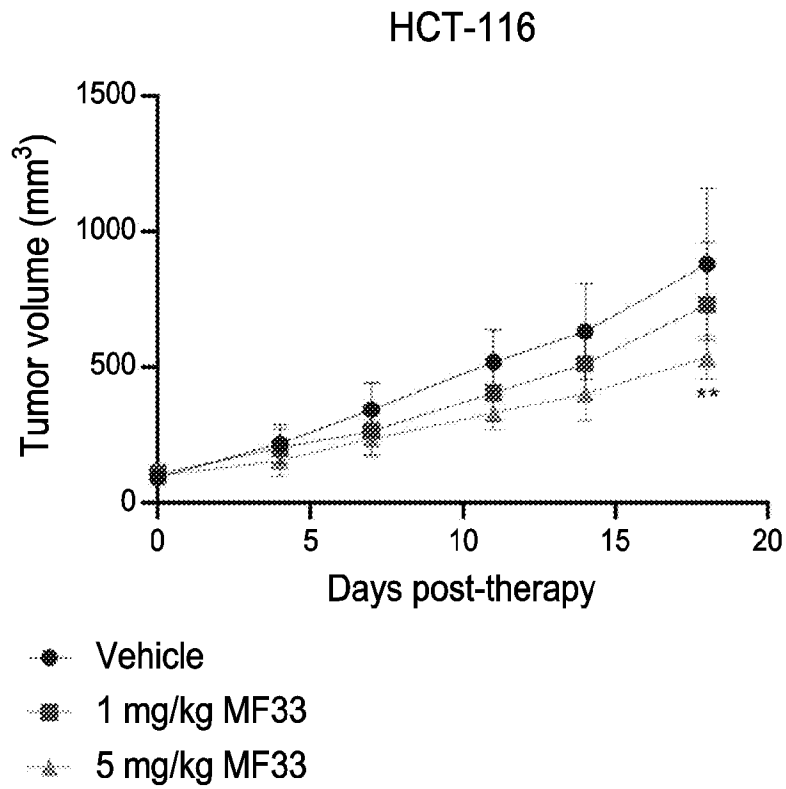
[도6b]



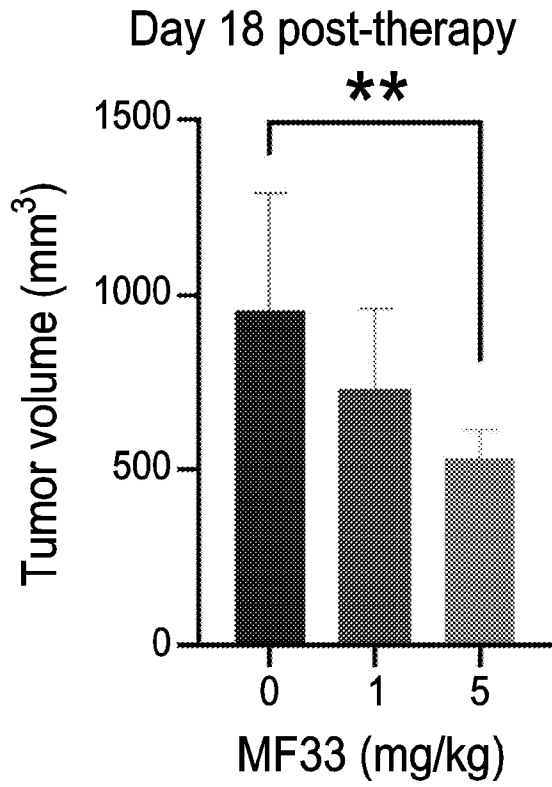
[도6c]



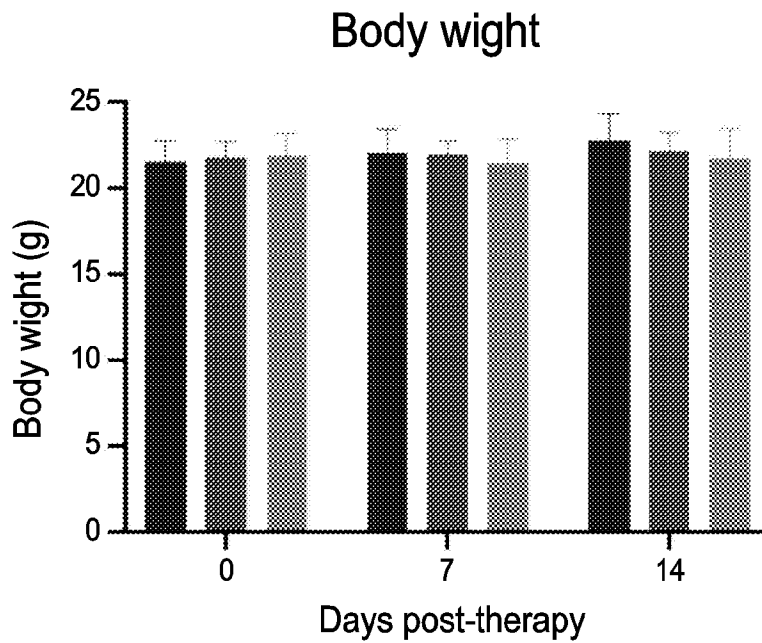
[도7a]



[도7b]

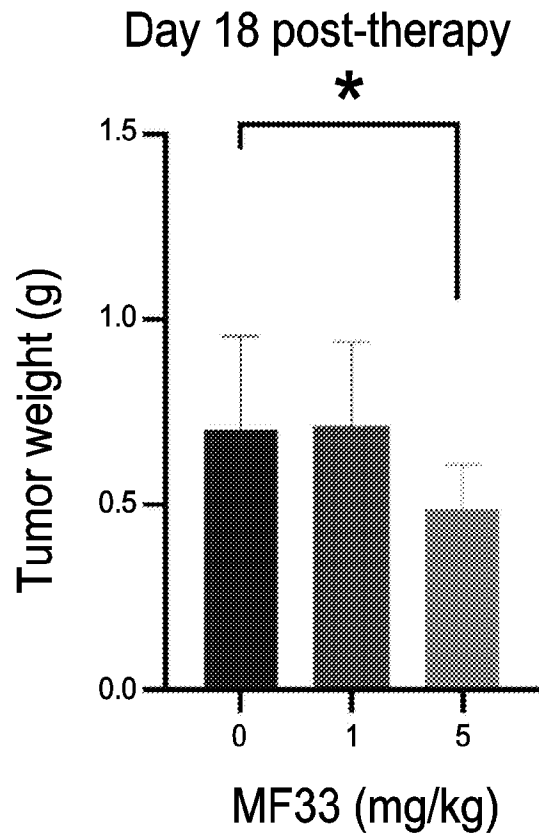


[도7c]



- Vehicle
- 1 mg/kg MF33
- 5 mg/kg MF33

[도7d]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2024/006644

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/473(2006.01)i; A61K 41/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/04(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 31/473(2006.01); A61K 49/00(2006.01); C07D 221/18(2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models: IPC as above

Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal), STN (registry, caplus), Google & keywords: 펜알레노 아이소퀴놀리늄(phenaleno isoquinolinium), 암(cancer), 항암(anticancer), 테라그노시스(Theragnosis), 감시림프절(sentinel lymph node, SLN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 10-2023-0023911 A (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY et al.) 20 February 2023 (2023-02-20) See claims 1, 6 and 9.	1-12
A	HAN, Y. R. et al. Discovery of novel phenaleno isoquinolinium-based fluorescence imaging agents for sentinel lymph node mapping. Journal of Materials Chemistry B. 2021, vol. 9, no. 48, pp. 9946-9950. See abstract; figure 1; formula 1; and Conclusions.	1-12
A	OKUDA, H. et al. Identification of an Ultimate Mutagen of 10-Azabenz[α]pyrene: Microsomal Oxidation of 10-Azabenz[α]pyrene to 10-Azabenz[α]pyrene-4, 5-oxide. Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 1979, vol. 27, no. 10, pp. 2547-2549. See abstract; and Chart 1 (compounds 1 to 6).	1-12
A	SONG, L. et al. Chemoselective Peptide Backbone Diversification and Bioorthogonal Ligation by Ruthenium-Catalyzed C-H Activation/Annulation. Advanced Synthesis & Catalysis. 2021, vol. 363, no. 13, pp. 3297-3304. See table 1 (compound 3-13).	1-12

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“D” document cited by the applicant in the international application

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

02 September 2024

Date of mailing of the international search report

04 September 2024

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2024/006644**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KRIEGER, J. -P. et al. Efficient and Modular Synthesis of New Structurally Diverse Functionalized [n] Paracyclophanes by a Ring-Distortion Strategy. Angewandte Chemie. 2014, vol. 126, no. 33, pp. 8849-8852. See formula 10 (compound 49).	1-12
PX	SON, K. H. et al. Discovery and Feasibility Study of Medical Fluorophore 33 as a Novel Theranostic Agent. ACS applied materials & interfaces. 2023 (15 October 2023), vol. 15, no. 39, pp. 45539-45548. See abstract; RESULTS AND DISCUSSION and CONCLUSIONS; and figures 1 and 2.	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2024/006644

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
KR 10-2023-0023911 A	20 February 2023	KR 10-2632535 B1	02 February 2024

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) A61K 31/473(2006.01)i; A61K 41/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/04(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61K 31/473(2006.01); A61K 49/00(2006.01); C07D 221/18(2006.01) 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템), STN(registry, caplus), 구글 & 키워드: 펜알레노 아이소퀴놀리늄(phenaleno isoquinolinium), 암(cancer), 항암(anticancer), 테라그노시스(Theragnosis), 감시림프절(sentinel lymph node, SLN)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	KR 10-2023-0023911 A (한국화학연구원 등) 2023.02.20 청구항 1, 6, 9	1-12
A	HAN, Y. R. 등, "Discovery of novel phenaleno isoquinolinium-based fluorescence imaging agents for sentinel lymph node mapping", Journal of Materials Chemistry B, 2021, 9권, 48호, pp. 9946-9950 초록; 도면 1; 도식 1; Conclusions	1-12
A	OKUDA, H. 등, "Identification of an Ultimate Mutagen of 10-Azabenz[α]pyrene: Microsomal Oxidation of 10-Azabenz[α]pyrene to 10-Azabenz[α]pyrene-4, 5-oxide", Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 1979, 27권, 10호, pp. 2547-2549 초록; 차트 1 (화합물 1 내지 6)	1-12
A	SONG, L. 등, "Chemoselective Peptide Backbone Diversification and Bioorthogonal Ligation by Ruthenium-Catalyzed C-H Activation/Annulation", Advanced Synthesis & Catalysis, 2021, 363권, 13호, pp. 3297-3304 표 1 (화합물 3-13)	1-12
A	KRIEGER, J. -P. 등, "Efficient and Modular Synthesis of New Structurally Diverse Functionalized [n] Paracyclophanes by a Ring-Distortion Strategy", Angewandte Chemie, 2014, 126권, 33호, pp. 8849-8852 도식 10 (화합물 49)	1-12
☒ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. ☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: "A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 "D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌 "E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 "L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 "O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 "P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 "T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 "X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. "Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. "&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일 2024년09월02일(02.09.2024)		국제조사보고서 발송일 2024년09월04일(04.09.2024)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 허주형 전화번호 +82-42-481-5373

C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
PX	SON, K. H. 등, "Discovery and Feasibility Study of Medical Fluorophore 33 as a Novel Theranostic Agent", ACS applied materials & interfaces, 2023(2023.10.15), 15권, 39호, pp. 45539-45548 초록; RESULTS AND DISCUSSION; CONCLUSIONS; 도면 1, 2	1-12

국제출원번호