

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0016676

(43) 공개일자 2024년02월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 487/22 (2006.01) A61K 41/00 (2020.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 487/22 (2013.01)

A61K 41/0076 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2022-0094726

(22) 출원일자 2022년07월29일

심사청구일자 2022년07월29일

(71) 출원인

이화여자대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)

(72) 발명자

윤주영

서울특별시 용산구 이촌로 347, 2동 501호(서빙고동, 신동아아파트)

김희정

서울특별시 송파구 문정로 83, 109동 301호(문정동, 문정래미안아파트)

리 하이등

서울특별시 서대문구 봉원동 봉원사2길 34

(74) 대리인

리엔목특허법인

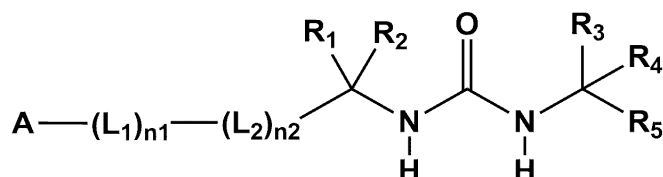
전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 화합물, 이를 포함한 조성물, 상기 조성물을 포함한 중앙 진단 또는 치료용 조성물 및 상기 중앙 진단 또는 치료용 조성물을 이용한 광역학 또는 초음파역학 치료방법

(57) 요약

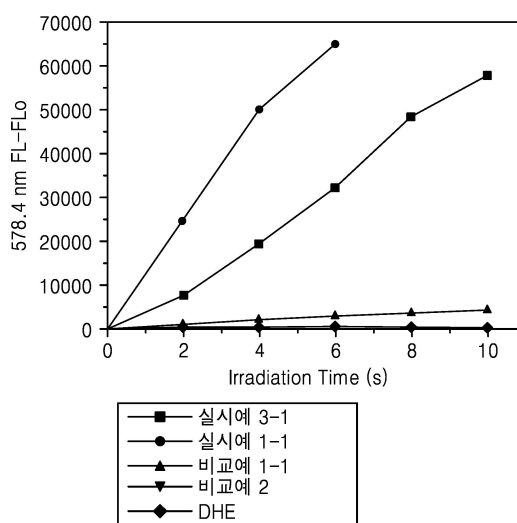
하기 화학식 1로 표시된 화합물, 상기 화합물을 포함한 조성물, 상기 조성물을 포함한 중앙 진단 또는 치료용 조성물 및 상기 중앙 진단 또는 치료용 조성물을 이용한 광역학 또는 초음파역학 치료방법이 제공된다:

<화학식 1>



상기 화학식 1에 대한 설명은 본 명세서에 기재된 바를 참조한다.

대표도 - 도4



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711155438
과제번호	2022R1A2C3005420
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	개인기초연구(과기정통부)
연구과제명	이미징 유도 치료를 위한 스마트 유기 감응제 연구
기 여 율	8/10
과제수행기관명	이화여자대학교
연구기간	2022.03.01 ~ 2023.02.28

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1345347440
과제번호	2021R1A6A1A10039823
부처명	교육부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	이공학학술연구기반구축
연구과제명	기초과학연구소
기 여 율	2/10
과제수행기관명	이화여자대학교
연구기간	2022.03.01 ~ 2023.02.28

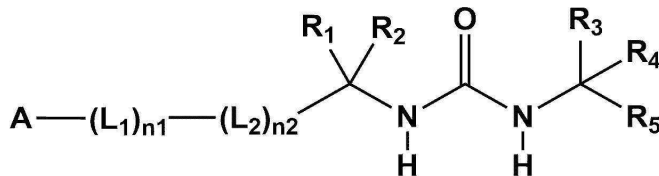
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시된 화합물:

<화학식 1>



상기 화학식 1 중,

A는 광감광제(Photosensitizer)이고,

L_1 및 L_2 는 서로 독립적으로 $^*-C(R_6)(R_7)-^*$, $^*-C(R_6)=^*$, $^*=C(R_7)-^*$, $^*-C(R_6)=C(R_7)-^*$, $^*-C(=O)-^*$, $^*-C(=S)-^*$, $^*-N(R_6)-^*$, $^*-O-^*$, $^*-S-^*$, 적어도 하나의 R_{10a} 로 치환 또는 비치환된 C_6-C_{30} 아릴기, 적어도 하나의 R_{10a} 로 치환 또는 비치환된 C_1-C_{30} 헤테로아릴기 또는 이의 임의의 조합이고,

n_1 및 n_2 는 서로 독립적으로 1 내지 20의 정수이고,

R_1 내지 R_7 은 서로 독립적으로 수소, 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, 히드록실기, 시아노기, 니트로기, 카르복실기 또는 이의 염, 술폰산기 또는 이의 염, 인산기 또는 이의 염, 적어도 하나의 R_{10a} 로 치환 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기, 적어도 하나의 R_{10a} 로 치환 또는 비치환된 C_2-C_{30} 알케닐기, 적어도 하나의 R_{10a} 로 치환 또는 비치환된 C_2-C_{30} 알키닐기, 적어도 하나의 R_{10a} 로 치환 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알콕시기, 적어도 하나의 R_{10a} 로 치환 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬티오기, 적어도 하나의 R_{10a} 로 치환 또는 비치환된 C_6-C_{30} 아릴기, 적어도 하나의 R_{10a} 로 치환 또는 비치환된 C_6-C_{30} 아릴옥시기, 적어도 하나의 R_{10a} 로 치환 또는 비치환된 C_6-C_{30} 아릴티오기, $-C(Q_1)(Q_2)(Q_3)$, $-N(Q_1)(Q_2)$, $-C(=O)(Q_1)$, 또는 이의 임의의 조합이고,

상기 R_{10a} 는,

중수소(-D), -F, -Cl, -Br, -I, 히드록실기, 시아노기, 또는 니트로기;

중수소, -F, -Cl, -Br, -I, 히드록실기, 시아노기, 니트로기, C_3-C_{30} 카보시클릭 그룹, C_1-C_{30} 헤테로시클릭 그룹, C_6-C_{30} 아릴옥시기, C_6-C_{30} 아릴티오기, $-N(Q_{11})(Q_{12})$, $-C(=O)(Q_{11})$, 또는 이의 임의의 조합으로 치환 또는 비치환된, C_1-C_{20} 알킬기, C_2-C_{20} 알케닐기, C_2-C_{20} 알키닐기, 또는 C_1-C_{20} 알콕시기;

중수소, -F, -Cl, -Br, -I, 히드록실기, 시아노기, 니트로기, C_1-C_{20} 알킬기, C_2-C_{20} 알케닐기, C_2-C_{20} 알키닐기, C_1-C_{20} 알콕시기, C_3-C_{30} 카보시클릭 그룹, C_1-C_{30} 헤테로시클릭 그룹, C_6-C_{30} 아릴옥시기, C_6-C_{30} 아릴티오기, $-N(Q_{21})(Q_{22})$, $-C(=O)(Q_{21})$, 또는 이의 임의의 조합으로 치환 또는 비치환된, C_3-C_{30} 카보시클릭 그룹, C_1-C_{30} 헤테로시클릭 그룹, C_6-C_{30} 아릴옥시기, 또는 C_6-C_{30} 아릴티오기; 또는

$-N(Q_{31})(Q_{32})$ 또는 $-C(=O)(Q_{31})$;

이고,

상기 Q_1 내지 Q_3 , Q_{11} , Q_{12} , Q_{21} , Q_{22} , Q_{31} 및 Q_{32} 은 서로 독립적으로, 수소; 중수소; 히드록실기; 시아노기; 니트로

기; C₁-C₂₀알킬기; C₂-C₂₀알케닐기; C₂-C₂₀알키닐기; C₁-C₂₀알콕시기; 또는 중수소, -F, 시아노기, C₁-C₁₀알킬기, C₁-C₁₀알콕시기, 페닐기, 비페닐기, 또는 이의 임의의 조합으로 치환 또는 비치환된, C₃-C₃₀카보시클릭 그룹 또는 C₁-C₃₀헤테로시클릭 그룹이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

A는 620 nm 내지 800 nm 파장의 영역에서 광 조사에 의해 활성산소를 생성하는 광감광제인, 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서,

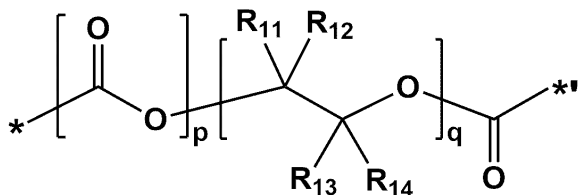
A는 Pheophorbide-a인, 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서,

L₁은 하기 화학식 L-1로 표시된 그룹을 포함한, 화합물.

<화학식 L-1>



상기 화학식 L-1 중,

R₁₁ 내지 R₁₄는 서로 독립적으로 수소, 중수소, 히드록실기, 카르복실산기 또는 이의 염, 적어도 하나의 R_{10a}로 치환 또는 비치환된 C₁-C₁₀알킬기, 적어도 하나의 R_{10a}로 치환 또는 비치환된 C₁-C₁₀알콕시기, -N(Q₁)(Q₂), -C(=O)(Q₁), 또는 이의 임의의 조합이고,

p는 0 또는 1의 정수이고,

q는 1 내지 10의 정수이고,

R_{10a}, Q₁ 및 Q₂에 대한 설명은 각각 제1항에 기재된 바와 동일하고,

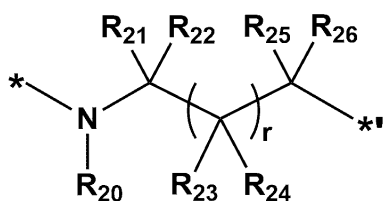
* 및 *'은 이웃한 원자와의 결합사이트이다.

청구항 5

제1항에 있어서,

L₂는 하기 화학식 L-2로 표시된 그룹을 포함한, 화합물:

<화학식 L-2>



상기 화학식 L-2 중,

R₂₀ 내지 R₂₆은 서로 독립적으로 수소, 중수소, 히드록실기, 카르복실산기 또는 이의 염, 적어도 하나의 R_{10a}로 치환 또는 비치환된 C₁-C₁₀알킬기, 적어도 하나의 R_{10a}로 치환 또는 비치환된 C₁-C₁₀알콕시기, -N(Q₁)(Q₂), -C(=O)(Q₁), 또는 이의 임의의 조합이고,

r은 1 내지 5의 정수이고,

R_{10a}, Q₁ 및 Q₂에 대한 설명은 각각 제1항에 기재된 바와 동일하고,

* 및 *'은 각각 이웃한 원자와의 결합사이트이다.

청구항 6

제1항에 있어서,

R₁ 내지 R₅는 서로 독립적으로 수소, 중수소, 히드록실기, 카르복실산기 또는 이의 염, C₁-C₁₀알킬기, C₁-C₁₀알콕시기, 페닐기, -N(Q₃₁)(Q₃₂), -C(=O)(Q₃₁) 또는 이의 임의의 조합이고,

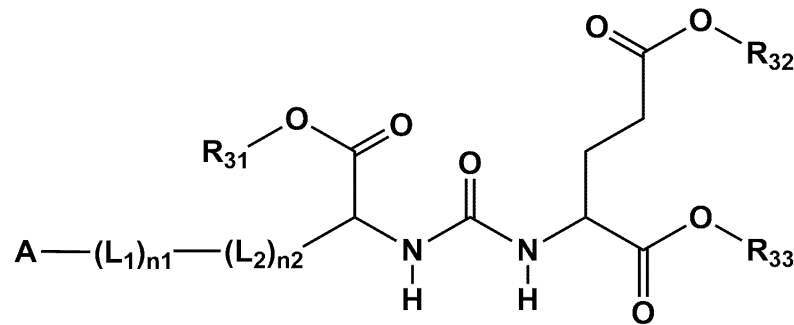
Q₃₁ 및 Q₃₂는 서로 독립적으로 수소, 중수소, 히드록실기, C₁-C₁₀알킬기, C₁-C₁₀알콕시기 또는 페닐기인, 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서,

하기 화학식 1-1로 표시된, 화합물:

<화학식 1-1>



상기 화학식 1-1 중,

A는 광감광제(Photosensitizer)이고,

L₁ 및 L₂는 서로 독립적으로 *-C(R₆₁)(R₇₁)-*', *-C(R₆₁)=*', *=C(R₇₁)-*', *-C(R₆₁)=C(R₇₁)-*', *-C(=O)-*', *-N(R₆₁)-*', *-O-*' 또는 이의 임의의 조합이고,

n₁ 및 n₂는 서로 독립적으로 1 내지 20의 정수이고,

R₆₁ 및 R₇₁은 서로 독립적으로 수소, 중수소, 히드록실기, 카르복실산기 또는 이의 염, 적어도 하나의 R_{10b}로 치환 또는 비치환된 C₁-C₁₀알킬기

R₃₁ 내지 R₃₃은 서로 독립적으로 수소, 중수소 또는 적어도 하나의 R_{10b}로 치환 또는 비치환된 C₁-C₁₀알킬기이고,

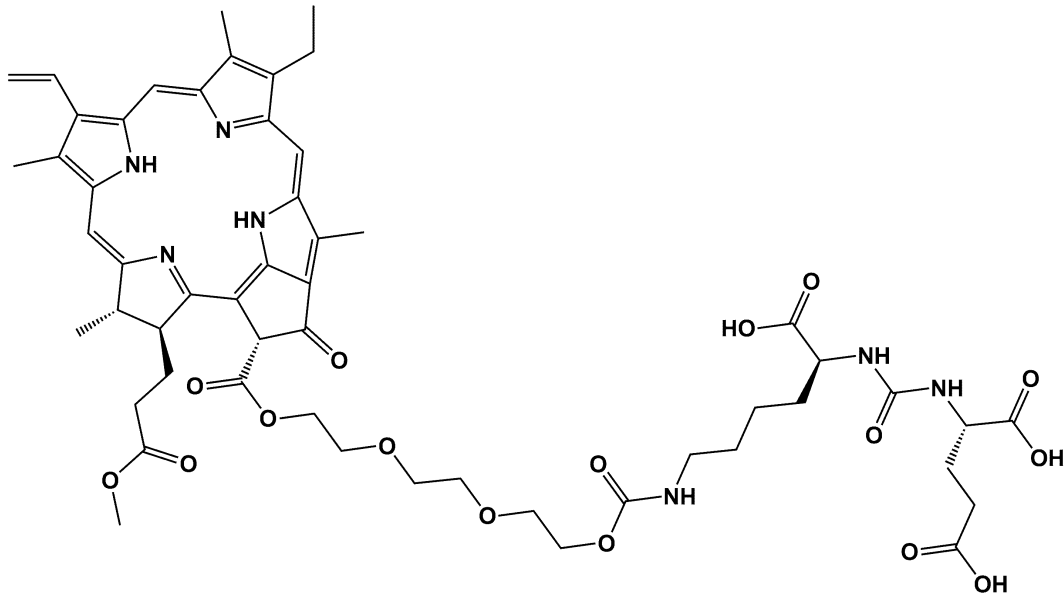
상기 R_{10b}는 중수소, 히드록실기, 카르복실산 또는 이의 염, C₁-C₁₀알킬기 또는 C₁-C₁₀알콕시기이다.

청구항 8

제1항에 있어서,

하기 화합물 1로 표시된, 화합물:

[화합물 1]



청구항 9

제1항에 있어서,

상기 화합물은 세포 표면의 막 단백질과 결합하는, 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및 물, 버퍼용액 또는 유기용매;를 포함한, 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서,

상기 화합물은 자기조립 나노구조체(self-assembled nanostructure)를 형성하는, 조성물.

청구항 12

제10항에 있어서,

안티몬 주석 산화물(antimony doped tin oxide, ATO)을 더 포함한, 조성물.

청구항 13

제10항에 있어서,

형광스펙트럼의 피크가 620 nm 내지 800 nm에서 나타나는, 조성물.

청구항 14

제10항에 있어서,

350 nm 내지 750 nm의 파장 영역에서 광 또는 음파 조사에 의해 활성 산소(Reactive oxygen species, ROS)를 생성하는, 조성물.

청구항 15

제10항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 조성물을 포함한, 종양 진단 또는 치료용 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서,

상기 종양은 유방암, 신장암, 고환암, 전립선암, 난소암, 자궁암, 자궁 경부암, 질암, 난관암, 직장암, 폐암, 위암, 간암, 식도암, 소장암, 췌장암, 구강암, 흑색종, 또는 육종을 포함하는, 종양 진단 또는 치료용 조성물.

청구항 17

제15항에 따른 종양 진단 또는 치료용 조성물을 인간 제외 포유류의 대상체와 접촉시키는 단계;

상기 종양 진단 또는 치료용 조성물이 목표 세포 내에 분포되기 위한 시간을 허용하는 단계; 및

상기 대상체의 목표 세포 부위에 광을 조사하는 단계 또는 상기 대상체의 목표 세포 부위에 음파를 조사하는 단계;를 포함하는, 광역학 또는 초음파역학 치료 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 화합물, 이를 포함한 조성물, 상기 조성물을 포함한 종양 진단 또는 치료용 조성물 및 상기 종양 진단 또는 치료용 조성물을 이용한 광역학 또는 초음파역학 치료방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 광역학치료(Photodynamic therapy, PDT) 및 초음파역학치료(Ultrasonic therapy, SDT)는 다양한 유형의 암 및 기타 질병의 치료를 위한 의료기술이다.

[0003] 광역학치료(PDT)를 위해 광감각제(photosensitizer, PS), 빛 및 산소가 필요하다. 즉, 광조사 하에 광감광제(PS)가 활성화되고, 여기된 광감각제는 산소분자와 상호작용하여 세포독성의 반응성 산소종(reactive oxygen species, ROS)을 생성하며, 생체 내 분자를 산화시켜 암세포를 사멸시킬 수 있다. 초음파역학치료(SDT)는 광 대신 음파를 조사하는 것을 제외하고는, 광역학치료와 유사한 과정을 통해 이루어진다.

[0004] 광역학치료(PDT)와 초음파역학치료(SDT)는 모두 ROS 생성을 통한 세포의 사멸을 치료방법으로 사용하므로, 광감각제(PS)의 암세포 또는 종양에 대한 선택성을 높이는 것이 중요하다.

발명의 내용

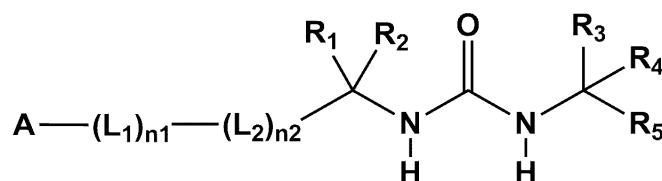
해결하려는 과제

[0005] 높은 종양 선택성 및 치료 효율을 가진 화합물, 이를 포함한 조성물, 상기 조성물을 포함한 종양 진단 또는 치료용 조성물 및 상기 종양 진단 또는 치료용 조성물을 이용한 광역학 또는 초음파역학 치료방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0006] 일 측면에 따르면, 하기 화학식 1로 표시된 화합물이 제공된다:

[0007] <화학식 1>



[0008]

[0009] 상기 화학식 1 중,

[0010] A는 광감광제(Photosensitizer)이고,

[0011] L₁ 및 L₂는 서로 독립적으로 *-C(R₆)(R₇)-*', *-C(R₆)=*', *=C(R₇)-*', *-C(R₆)=C(R₇)-*', *-C(=O)-*', *-

$C(=S)-*$, $*-N(R_6)-*$, $*-O-*$, $*-S-*$, 적어도 하나의 R_{10a} 로 치환 또는 비치환된 C_6-C_{30} 아릴기, 적어도 하나의 R_{10a} 로 치환 또는 비치환된 C_1-C_{30} 헤테로아릴기 또는 이의 임의의 조합이고,

[0012] n_1 및 n_2 는 서로 독립적으로 1 내지 20의 정수이고,

[0013] R_1 내지 R_7 은 서로 독립적으로 수소, 중수소, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, 히드록실기, 시아노기, 니트로기, 카르복실산기 또는 이의 염, 술폰산기 또는 이의 염, 인산기 또는 이의 염, 적어도 하나의 R_{10a} 로 치환 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기, 적어도 하나의 R_{10a} 로 치환 또는 비치환된 C_2-C_{30} 알케닐기, 적어도 하나의 R_{10a} 로 치환 또는 비치환된 C_2-C_{30} 알키닐기, 적어도 하나의 R_{10a} 로 치환 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알콕시기, 적어도 하나의 R_{10a} 로 치환 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬티오기, 적어도 하나의 R_{10a} 로 치환 또는 비치환된 C_6-C_{30} 아릴기, 적어도 하나의 R_{10a} 로 치환 또는 비치환된 C_6-C_{30} 아릴옥시기, 적어도 하나의 R_{10a} 로 치환 또는 비치환된 C_6-C_{30} 아릴티오기, $-C(Q_1)(Q_2)(Q_3)$, $-N(Q_1)(Q_2)$, $-C(=O)(Q_1)$, 또는 이의 임의의 조합이고,

[0014] 상기 R_{10a} 는,

[0015] 중수소($-D$), $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, 히드록실기, 시아노기, 또는 니트로기;

[0016] 중수소, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, 히드록실기, 시아노기, 니트로기, C_3-C_{30} 카보시클릭 그룹, C_1-C_{30} 헤테로시클릭 그룹, C_6-C_{30} 아릴옥시기, C_6-C_{30} 아릴티오기, $-N(Q_{11})(Q_{12})$, $-C(=O)(Q_{11})$, 또는 이의 임의의 조합으로 치환 또는 비치환된, C_1-C_{20} 알킬기, C_2-C_{20} 알케닐기, C_2-C_{20} 알키닐기, 또는 C_1-C_{20} 알콕시기;

[0017] 중수소, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, 히드록실기, 시아노기, 니트로기, C_1-C_{20} 알킬기, C_2-C_{20} 알케닐기, C_2-C_{20} 알키닐기, C_1-C_{20} 알콕시기, C_3-C_{30} 카보시클릭 그룹, C_1-C_{30} 헤테로시클릭 그룹, C_6-C_{30} 아릴옥시기, C_6-C_{30} 아릴티오기, $-N(Q_{21})(Q_{22})$, $-C(=O)(Q_{21})$, 또는 이의 임의의 조합으로 치환 또는 비치환된, C_3-C_{30} 카보시클릭 그룹, C_1-C_{30} 헤테로시클릭 그룹, C_6-C_{30} 아릴옥시기, 또는 C_6-C_{30} 아릴티오기; 또는

[0018] $-N(Q_{31})(Q_{32})$ 또는 $-C(=O)(Q_{31})$;

[0019] 이고,

[0020] 상기 Q_1 내지 Q_3 , Q_{11} , Q_{12} , Q_{21} , Q_{22} , Q_{31} 및 Q_{32} 은 서로 독립적으로, 수소; 중수소; 히드록실기; 시아노기; 니트로기; C_1-C_{20} 알킬기; C_2-C_{20} 알케닐기; C_2-C_{20} 알키닐기; C_1-C_{20} 알콕시기; 또는 중수소, $-F$, 시아노기, C_1-C_{10} 알킬기, C_1-C_{10} 알콕시기, 페닐기, 비페닐기, 또는 이의 임의의 조합으로 치환 또는 비치환된, C_3-C_{30} 카보시클릭 그룹 또는 C_1-C_{30} 헤테로시클릭 그룹이다.

[0021] 다른 측면에 따르면, 전술한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및 물, 버퍼용액 또는 유기용매;를 포함한 조성물이 제공된다.

[0022] 상기 조성물에 포함된 화합물은 자기조립 나노구조체(self-assembled nanostructure)를 형성할 수 있다.

[0023] 상기 조성물은 안티몬 주석 산화물(antimony doped tin oxide, ATO)을 더 포함할 수 있다.

[0024] 상기 조성물은 350 nm 내지 750 nm의 파장 영역에서 광 또는 음파 조사에 의해 활성 산소(Reactive oxygen species, ROS)를 생성할 수 있다.

[0025] 또 다른 측면에 따르면, 전술한 조성물을 포함한, 종양 진단 또는 치료용 조성물이 제공된다.

[0026] 상기 종양은 유방암, 신장암, 고환암, 전립선암, 난소암, 자궁암, 자궁 경부암, 질암, 난관암, 직장암, 폐암, 위암, 간암, 식도암, 소장암, 췌장암, 구강암, 흑색종, 또는 육종을 포함할 수 있다.

[0027] 또 다른 측면에 따르면, 전술한 종양 진단 또는 치료용 조성물을 인간 제외 포유류의 대상체와 접촉시키는 단계;

[0028] 상기 종양 진단 또는 치료용 조성물이 목표 세포 내에 분포되기 위한 시간을 허용하는 단계; 및

[0029] 상기 대상체의 목표 세포 부위에 광을 조사하는 단계 또는 상기 대상체의 목표 세포 부위에 음파를 조사하는 단계;를 포함하는, 광역학 또는 초음파역학 치료방법이 제공된다.

발명의 효과

[0030] 상기 화학식 1로 표시된 화합물을 이용함으로써 종양에 대한 높은 선택성과 높은 치료 효율을 가진 종양 진단 또는 치료용 조성물 및 광역학치료 또는 초음파역학 치료방법을 제공할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0031] 도 1a는 실시예 1-1, 1-2, 비교예 1-1 및 1-2에 따른 조성물의 UV-vis 흡수 스펙트럼을 나타낸 도면이다.
 도 1b는 실시예 1-1 및 1-2에 따른 조성물의 형광 스펙트럼을 나타낸 도면이다.
 도 2a는 실시예 2-1, 2-2 및 2-3에 따른 조성물 내의 나노 입자의 크기를 측정하여 나타낸 도면이다.
 도 2b는 실시예 2-1, 2-2 및 2-3에 따른 조성물 내의 나노 입자의 크기를 조성물을 제조한 후 5일 후에 측정하여 나타낸 도면이다.
 도 2c는 실시예 2-1, 2-2 및 2-3에 따른 조성물 내의 나노 입자의 TEM 이미지이다.
 도 3a는 실시예 3-2에 따른 조성물 내의 나노 입자의 크기를 시간에 따라 나타낸 도면이다.
 도 3b는 실시예 3-2에 따른 조성물 내의 나노 입자의 TEM 이미지이다.
 도 4는 실시예 1-1, 3-1, 비교예 1-1 및 2에 따른 조성물에 655 nm의 레이저를 조사한 후 발생한 초과산화물 라디칼(superoxide radical)의 생성량을 표지자로 DHE를 이용하여 측정한 결과를 조사 시간(Irradiation Time)에 따라 나타낸 도면이다.
 도 5는 실시예 1-1, 3-1, 비교예 1-1 및 2에 따른 조성물에 655 nm의 레이저를 조사한 후 발생한 일중항 산소(singlet oxygen)의 생성량을 표지자로 ABDA를 이용하여 측정한 결과를 조사 시간에 따라 나타낸 도면이다.
 도 6은 실시예 1-1, 3-1, 비교예 1-1, 2 및 5에 따른 조성물에 655 nm의 레이저를 조사한 후 발생한 활성 산소(Reactive oxygen species, ROS)의 생성량을 조사 시간에 따라 나타낸 도면이다.
 도 7은 실시예 1-1, 3-1, 비교예 1-1 및 2에 따른 조성물에 음파를 조사한 후 발생한 초과산화물 라디칼(superoxide radical)의 생성량을 조사 시간에 따라 나타낸 도면이다.
 도 8은 실시예 1-1, 3-1, 비교예 2 및 5에 따른 조성물에 음파를 조사한 후 발생한 활성 산소(Reactive oxygen species, ROS)의 생성량을 조사 시간에 따라 나타낸 도면이다.
 도 9는 실시예 3-1에 따른 조성물을 세포에 처리한 후 해당 세포를 촬영한 이미지이다.
 도 10은 실시예 3-1에 따른 조성물을 세포에 처리하고, 635 nm의 레이저를 조사한 후 각 세포를 촬영한 이미지이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0032] 이하, 첨부된 도면을 참조하면서 본 발명의 일 구현예에 따른 화합물, 이를 포함하는 조성물, 상기 조성물을 포함하는 종양 진단 또는 치료용 조성물, 및 상기 종양 진단 또는 치료용 조성물을 이용한 광역학 또는 초음파역학 치료방법에 관하여 상세히 설명하기로 한다. 이하는, 예시로서 제시되는 것으로서 이에 의해 본 발명이 제한되지는 않으며 본 발명은 후술할 특허청구범위의 범주에 의해 정의될 뿐이다.

[0033] 본 명세서에서 "포함"이라는 용어는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성요소를 추가 또는/및 개재할 수 있음을 나타내도록 사용된다.

[0034] 본 명세서에서 "이들의 조합"이라는 용어는 기재된 구성요소들 하나 이상과의 혼합 또는 조합되는 것을 의미한다.

[0035] 본 명세서에서 "약학적으로 허용가능한 염"은 환자에게 비교적 비독성이고 무해한 유효작용을 갖는 농도로서 이 염에 기인한 부작용이 이러한 효능을 떨어뜨리지 않는 화학식 1 등으로 표시되는 화합물의 어떠한 유기 또는 무기 부가염을 의미한다. 이들 염은 유리산으로는 무기산과 유기산을 사용할 수 있으며, 무기산으로는 염산, 브롬

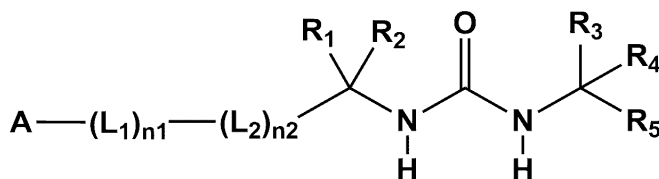
산, 질산, 황산, 과염소산, 인산 등을 사용할 수 있고, 유기산으로는 구연산, 초산, 젖산, 말레산, 푸마린산, 글루콘산, 메탄설폰산, 글리콘산, 숙신산, 타타르산, 갈락투론산, 엠본산, 글루탐산, 아스파르트산, 옥살산, (D) 또는 (L) 말산, 말레산, 메테인설폰산, 에테인설폰산, 4-톨루엔설폰산, 살리실산, 시트르산, 벤조산 또는 말론산 등을 사용할 수 있다. 또한, 이들 염은 알칼리 금속염(나트륨염, 칼륨염 등) 및 알칼리 토금속염(칼슘염, 마그네슘염 등) 등을 포함한다. 예를 들어, 산부가염으로는 아세테이트, 아스파테이트, 벤즈 에이트, 베실레이트, 바이카보네이트/카보네이트, 바이설페이트/설페이트, 보레이트, 캄실레이트, 시트레이트, 에디실레이트, 에실레이트, 포메이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 헥사플루오로 포스페이트, 바이벤제이트, 하이드로클로라이드/클로라이드, 하이드로브로마이드/브로마이드, 하이드로요오디드/요오디드, 이세티오네이트, 락테이트, 말레이트, 말리에이트, 말로네이트, 메실레이트, 메틸설페이트, 나프틸 레이트, 2-나프틸레이트, 니코티네이트, 나이트레이트, 오로테이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스 페이트/수소 포스페이트/이수소 포스페이트, 사카레이트, 스테아레이트, 석시네이트, 타르트레이트, 토실레이트, 트리플루오로아세테이트, 알루미늄, 알기닌, 벤자틴, 칼슘, 콜린, 디에틸아민, 디올아민, 글라이신, 라이신, 마그네슘, 메글루민, 올아민, 칼슘, 나트륨, 트로메타민, 아연염 등이 포함될 수 있으며, 이 들 중 하이드로클로라이드 또는 트리플루오로아세테이트일 수 있다.

[0036] 본 명세서에서 "자기조립"이라는 용어는 무질서하게 존재하는 물질들이 일정한 규칙으로 인하여 제어된 구조체 를 형성하거나 물질들이 일정한 양식으로 배치되는 현상을 의미한다.

[0037] 본 명세서에서 "나노구조체"라는 용어는 1에서 100나노미터(nm)의 크기를 가지면서 마이크로 사이즈 구조에서는 보기 힘든 현상들이 관찰되는 구조 물질을 의미한다.

[0038] 일 측면에 따르면, 하기 화학식 1로 표시된 화합물이 제공된다:

[0039] <화학식 1>



[0040]

[0041] 상기 화학식 1 중, A는 광감광제(Photosensitizer)이다.

[0042] 일 구현예에 따르면, 상기 A는 620 nm 내지 800 nm 파장의 영역에서 광 조사에 의해 활성산소를 생성하는 광감 광제일 수 있다.

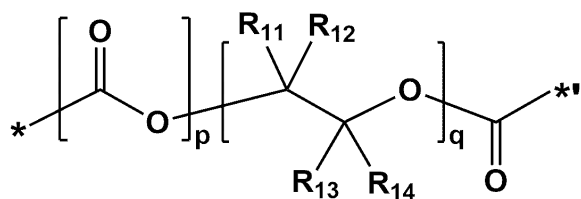
[0043] 일 구현예에 따르면, 상기 A는 Pheophorbide-a일 수 있다.

[0044] 상기 화학식 1 중, L₁ 및 L₂는 서로 독립적으로 *-C(R₆)(R₇)-*', *-C(R₆)=*', *=C(R₇)-*', *-C(R₆)=C(R₇)-*', *-C(=O)-*', *-C(=S)-*', *-N(R₆)-*', *-O-*', *-S-*', 적어도 하나의 R_{10a}로 치환 또는 비치환된 C₆-C₃₀아릴기, 적 어도 하나의 R_{10a}로 치환 또는 비치환된 C₁-C₃₀헤테로아릴기 또는 이의 임의의 조합이고,

[0045] n₁ 및 n₂는 서로 독립적으로 1 내지 20의 정수이다.

[0046] 일 구현예에 따르면, 상기 L₁은 하기 화학식 L-1로 표시된 그룹을 포함할 수 있다:

[0047] <화학식 L-1>



[0048]

[0049] 상기 화학식 L-1 중,

[0050] R₁₁ 내지 R₁₄는 서로 독립적으로 수소, 중수소, 히드록실기, 카르복실산기 또는 이의 염, 적어도 하나의 R_{10a}로 치

환 또는 비치환된 C_1-C_{10} 알킬기, 적어도 하나의 R_{10a} 로 치환 또는 비치환된 C_1-C_{10} 알콕시기, $-N(Q_1)(Q_2)$, $-C(=O)(Q_1)$, 또는 이의 임의의 조합이고,

[0051] p는 0 또는 1의 정수이고,

[0052] q는 1 내지 10의 정수이고,

[0053] R_{10a} , Q_1 및 Q_2 에 대한 설명은 각각 본 명세서에 기재된 바와 동일하고,

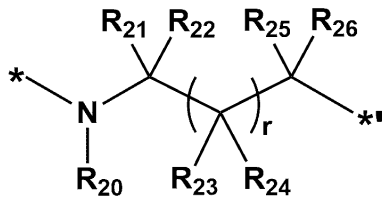
[0054] * 및 *'은 이웃한 원자와의 결합사이트이다.

[0055] 예를 들어, 상기 R_{11} 내지 R_{14} 는 서로 독립적으로 수소, 중수소, 카르복실산기 또는 이의 염, C_1-C_{10} 알킬기 또는 C_1-C_{10} 알콕시기일 수 있다.

[0056] 예를 들어, 상기 화학식 L-1 중 *은 화학식 1 중 A와의 결합사이트이고, *'은 화학식 1 중 L₂와의 결합사이트일 수 있다.

[0057] 일 구현예에 따르면, 상기 L₂는 하기 화학식 L-2로 표시된 그룹을 포함할 수 있다:

[0058] <화학식 L-2>



[0059]

[0060] 상기 화학식 L-2 중,

[0061] R_{20} 내지 R_{26} 은 서로 독립적으로 수소, 중수소, 히드록실기, 카르복실산기 또는 이의 염, 적어도 하나의 R_{10a} 로 치환 또는 비치환된 C_1-C_{10} 알킬기, 적어도 하나의 R_{10a} 로 치환 또는 비치환된 C_1-C_{10} 알콕시기, $-N(Q_1)(Q_2)$, $-C(=O)(Q_1)$, 또는 이의 임의의 조합이고,

[0062] r은 1 내지 5의 정수이고,

[0063] R_{10a} , Q_1 및 Q_2 에 대한 설명은 각각 본 명세서에 기재된 바와 동일하고,

[0064] * 및 *'은 각각 이웃한 원자와의 결합사이트이다.

[0065] 예를 들어, 상기 R_{20} 내지 R_{26} 은 서로 독립적으로 수소, 중수소, 카르복실산기 또는 이의 염, C_1-C_{10} 알킬기 또는 C_1-C_{10} 알콕시기일 수 있다.

[0066] 예를 들어, 상기 화학식 L-2 중 *은 화학식 1 중 L₁과의 결합사이트이고, *'은 화학식 1 중 C(R₁)(R₂)와의 결합사이트일 수 있다.

[0067] 상기 화학식 1 중, R_1 내지 R_7 은 서로 독립적으로 수소, 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, 히드록실기, 시아노기, 니트로기, 카르복실산기 또는 이의 염, 술폰산기 또는 이의 염, 인산기 또는 이의 염, 적어도 하나의 R_{10a} 로 치환 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기, 적어도 하나의 R_{10a} 로 치환 또는 비치환된 C_2-C_{30} 알케닐기, 적어도 하나의 R_{10a} 로 치환 또는 비치환된 C_2-C_{30} 알키닐기, 적어도 하나의 R_{10a} 로 치환 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알콕시기, 적어도 하나의 R_{10a} 로 치환 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬티오기, 적어도 하나의 R_{10a} 로 치환 또는 비치환된 C_6-C_{30} 아릴기, 적어도 하나의 R_{10a} 로 치환 또는 비치환된 C_6-C_{30} 아릴옥시기, 적어도 하나의 R_{10a} 로 치환 또는 비치환된 C_6-C_{30} 아릴티오기, $-C(Q_1)(Q_2)(Q_3)$, $-N(Q_1)(Q_2)$, $-C(=O)(Q_1)$, 또는 이의 임의의 조합이다.

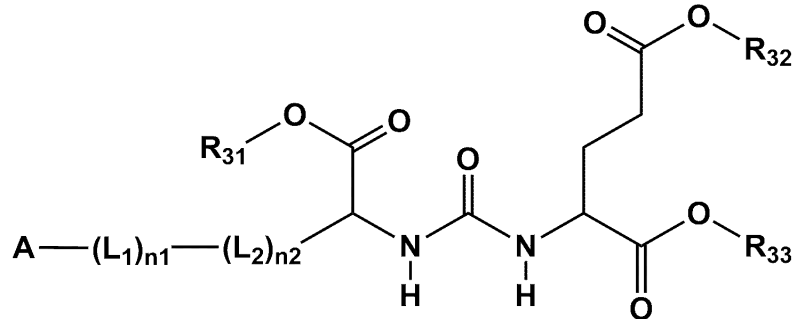
[0068] 일 구현예에 따르면, 상기 R_1 내지 R_5 는 서로 독립적으로 수소, 중수소, 히드록실기, 카르복실산기 또는 이의

염, C₁-C₁₀알킬기, C₁-C₁₀알콕시기, 페닐기, -N(Q₃₁)(Q₃₂), -C(=O)(Q₃₁) 또는 이의 임의의 조합이고,

Q₃₁ 및 Q₃₂는 서로 독립적으로 수소, 중수소, 히드록실기, C₁-C₁₀알킬기, C₁-C₁₀알콕시기 또는 페닐기일 수 있다.

일 구현예에 따르면, 상기 화합물은 하기 화학식 1-1로 표시될 수 있다:

<화학식 1-1>



상기 화학식 1-1 중,

A는 광감광제(Photosensitizer)이고,

L₁ 및 L₂는 서로 독립적으로 *-C(R₆₁)(R₇₁)-*', *-C(R₆₁)=*', *=C(R₇₁)-*', *-C(R₆₁)=C(R₇₁)-*', *-C(=O)-*', *-N(R₆₁)-*', *-O-*' 또는 이의 임의의 조합이고,

n₁ 및 n₂는 서로 독립적으로 1 내지 20의 정수이고,

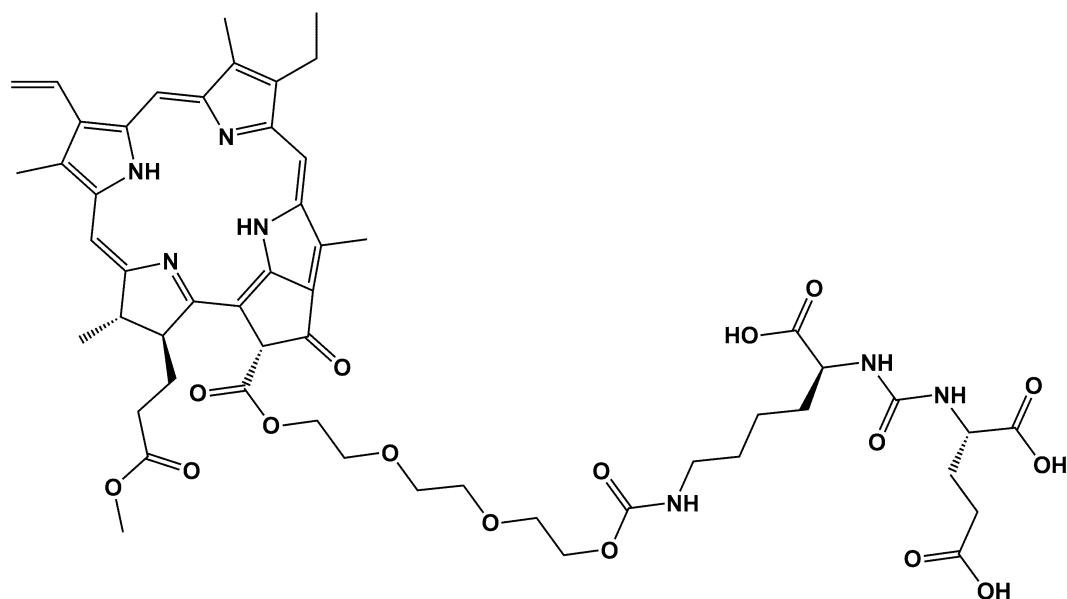
R₆₁ 및 R₇₁은 서로 독립적으로 수소, 중수소, 히드록실기, 카르복실산기 또는 이의 염, 적어도 하나의 R_{10b}로 치환 또는 비치환된 C₁-C₁₀알킬기

R₃₁ 내지 R₃₃은 서로 독립적으로 수소, 중수소 또는 적어도 하나의 R_{10b}로 치환 또는 비치환된 C₁-C₁₀알킬기이고,

상기 R_{10b}는 중수소, 히드록실기, 카르복실산 또는 이의 염, C₁-C₁₀알킬기 또는 C₁-C₁₀알콕시기이다.

일 구현예에 따르면, 상기 화합물은 하기 화합물 1로 표시될 수 있다:

[화합물 1]

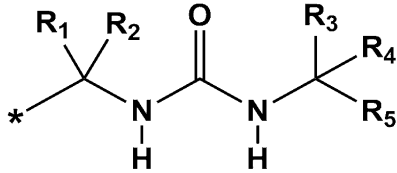


일 구현예에 따르면, 상기 화합물은 세포 표면의 막 단백질과 결합할 수 있다. 예를 들어, 상기 화학식 1 중 우레아기(-NHCONH-)를 포함한 그룹은 세포 표면의 막 단백질과 결합할 수 있다. 여기서, 세포 표면의 막 단백

질은 전립선 특이적 막 항원(Prostate Specific Membrane Antigen, PSMA)일 수 있다.

[0084] 상기 화학식 1로 표시된 화합물은 광감광제 A, 하기 화학식 1A로 표시된 그룹, 상기 A와 상기 화학식 1A로 표시된 그룹 사이의 연결기인 L_1 및 L_2 를 포함한다.

[0085] <화학식 1A>



[0086]

[0087] 상기 화학식 1로 표시된 화합물은 광감광제 A를 포함함으로써, 특정 파장 영역의 광 또는 음파를 조사했을 때 활성 산소(예를 들어, 일중항 산소(singlet oxygen) 또는 초과산화물 라디칼(superoxide radical))를 생성할 수 있고, 이에 따라 종양 또는 암세포를 사멸시킬 수 있다. 또한, 화학식 1 중 화학식 1A로 표시된 그룹은 세포 표면의 막 단백질, 예를 들어, 종양 표면의 전립선 특이적 막 항원(PSMA)과 결합할 수 있다. 따라서 종양에 대한 높은 선택성 및 치료 효율을 보일 수 있다.

[0088] 다른 측면에 따르면, 전술한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및 물, 버퍼용액 또는 유기용매;를 포함한, 조성물이 제공된다.

[0089] 상기 조성물에 포함된 화합물은 자기조립 나노구조체(self-assembled nanostructure)를 형성할 수 있다.

[0090] 상기 자기조립 나노구조체의 평균 직경은 100 nm 내지 1,000 nm일 수 있다.

[0091] 상기 조성물은 안티몬 주석 산화물(antimony doped tin oxide, ATO)을 더 포함할 수 있다.

[0092] 상기 조성물이 안티몬 주석 산화물(ATO)를 더 포함하는 경우, 상기 조성물에 포함된 화합물이 형성한 자기조립 나노구조체 내부에 안티몬 주석 산화물이 위치할 수 있다. 안티몬 주석 산화물은 전자 전달을 방해하여 생체 내의 저산소 환경을 개선할 수 있으므로, 광역학치료(PDT)의 효율을 증가시킬 수 있다.

[0093] 상기 조성물이 안티몬 주석 산화물(ATO)를 더 포함하는 경우, 조성물 중 화합물 및 안티몬 주석 산화물(ATO)의 비율은 물 수를 기준으로 1 : 1 내지 1 : 3일 수 있다.

[0094] 상기 조성물의 형광스펙트럼의 피크는 620 nm 내지 800 nm에서 나타날 수 있다. 예를 들어, 상기 조성물의 형광스펙트럼의 피크는 600 nm 내지 750 nm 또는 650 nm 내지 750 nm에서 나타날 수 있다.

[0095] 상기 조성물은 세포 이미징용 형광 프로브일 수 있다.

[0096] 상기 조성물은 350 nm 내지 750 nm의 파장 영역에서 광 또는 음파 조사에 의해 활성 산소(Reactive Oxygen Species, ROS)를 생성할 수 있다.

[0097] 상기 조성물은 350 nm 내지 750 nm의 파장 영역에서 광 조사에 의해 일중항 산소(singlet oxygen) 또는 초과산화물 라디칼(superoxide radical)를 생성할 수 있다.

[0098] 상기 조성물은 350 nm 내지 750 nm의 파장 영역에서 음파 조사에 의해 초과산화물 라디칼(superoxide radical)을 생성할 수 있다.

[0099] 또 다른 측면에 따르면, 전술한 조성물을 포함한, 종양 진단 또는 치료용 조성물이 제공된다.

[0100] 상기 종양 진단 또는 치료용 조성물 중 종양은 유방암, 신장암, 고환암, 전립선암, 난소암, 자궁암, 자궁 경부암, 질암, 난관암, 직장암, 폐암, 위암, 간암, 식도암, 소장암, 췌장암, 구강암, 흑색종, 또는 육종을 포함할 수 있다.

[0101] 또 다른 측면에 따르면, 전술한 종양 진단 또는 치료용 조성물을 인간 제외 포유류의 대상체와 접촉시키는 단계; 상기 종양 진단 또는 치료용 조성물이 목표 세포 내에 분포되기 위한 시간을 허용하는 단계; 및 상기 대상체의 목표 세포 부위에 광을 조사하는 단계;를 포함한, 광역학 치료방법이 제공된다.

[0102] 상기 광역학 치료방법은 시간간 선택성, 비침습성, 및 부작용의 감소와 같은 잇점을 나타낼 수 있다.

[0103] 또 다른 측면에 따르면, 전술한 종양 진단 또는 치료용 조성물을 인간 제외 포유류의 대상체와 접촉시키는

단계; 상기 중앙 진단 또는 치료용 조성물이 목표 세포 내에 분포되기 위한 시간을 허용하는 단계; 및 상기 대상체의 목표 세포 부위에 음파를 조사하는 단계;를 포함한, 초음파역학 치료방법이 제공된다.

- [0104] 본 명세서에서, 치환기는 치환되지 않는 모그룹(mother group)에서 하나 이상의 수소가 다른 원자나 작용기를 교환됨에 의하여 유도된다. 다르게 기재하지 않으면, 어떠한 작용기가 "치환된"것으로 여겨질 때, 그것은 상기 작용기가 탄소수 1 내지 40의 알킬기, 탄소수 2 내지 40의 알케닐기, 탄소수 2 내지 40의 알키닐기, 탄소수 3 내지 40의 시클로알킬기, 탄소수 3 내지 40의 시클로알케닐기, 탄소수 7 내지 40의 아릴기에서 선택된 하나 이상의 치환기로 치환됨을 의미한다. 작용기가 "선택적으로 치환된다"고 기재되는 경우에, 상기 작용기가 상술한 치환기로 치환될 수 있다는 것을 의미한다.
- [0105] 본 명세서에서, "탄소수 a 내지 b"의 a 및 b는 특정 작용기(group)의 탄소수를 의미한다. 즉, 상기 작용기는 a 부터 b까지의 탄소원자를 포함할 수 있다. 예를 들어, "탄소수 1 내지 4의 알킬렌기"는 1 내지 4의 탄소를 가지는 알킬렌기, 즉, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$ and $-(CH_2)_3C-$ 를 의미한다.
- [0106] 본 명세서에서, "알킬"이라는 용어는 분지된 또는 분지되지 않은 지방족 탄화수소를 의미한다. 일 구현예에서 알킬기는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 알킬기는 메틸기, 에틸기, 프로필기, 이소프로필기, 부틸기, 이소부틸기, tert-부틸기, 펜틸기, 헥실기, 시클로프로필기, 시클로펜틸기, 시클로헥실기, 시클로헵틸기 등을 포함하나 반드시 이들로 한정되지 않으며, 이들 각각은 선택적으로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 일 구현예에서 알킬기는 1 내지 6의 탄소원자를 가질 수 있다. 예를 들어, 탄소수 1 내지 6의 알킬기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소-부틸, sec-부틸, 펜틸, 3-펜틸, 헥실 등일 수 있으나 반드시 이들로 한정되지 않는다.
- [0107] 본 명세서에서, "알케닐"이라는 용어는 적어도 하나의 탄소-탄소 이중결합을 갖는 분지형 또는 비분지형 탄화수소를 의미한다. 알케닐기의 비제한적인 예로는 비닐, 알릴, 부테닐, 이소프로페닐, 또는 이소부테닐 등을 들 수 있다.
- [0108] 본 명세서에서, "알키닐"이라는 용어는 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중결합을 갖는 분지형 또는 비분지형 탄화수소를 말한다. 알키닐기의 비제한적인 예로는 에티닐, 부티닐, 이소부티닐, 이소프로피닐 등을 들 수 있다.
- [0109] 본 명세서 중 C_3-C_{30} 카보시클릭 그룹은 고리-형성 원자로서 탄소로만 이루어진 탄소수 3 내지 60의 시클릭 그룹을 의미하고, C_1-C_{30} 헤테로시클릭 그룹은, 탄소 외에, 고리-형성 원자로서 헤테로 원자를 더 포함한 탄소수 1 내지 60의 시클릭 그룹을 의미한다. 상기 C_3-C_{30} 카보시클릭 그룹 및 C_1-C_{30} 헤테로시클릭 그룹 각각은, 1개의 고리로 이루어진 모노시클릭 그룹 또는 2 이상의 고리가 서로 축합되어 있는 폴리시클릭 그룹일 수 있다. 예를 들어, 상기 C_1-C_{30} 헤테로시클릭 그룹의 고리-형성 원자수는 3 내지 61개일 수 있다.
- [0110] 본 명세서에서, "아릴"이라는 용어는 고리 골격이 오직 탄소만을 포함하는 방향족 고리, 고리 시스템(즉, 2개의 인접하는 탄소 원자들을 공유하는 2 이상의 융합된(fused) 고리), 또는 복수의 방향족 고리가 단일결합, $-O-$, $-S-$, $-C(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-Si(R_a)(R_b)-(R_a)$ 및 R_b 는 서로 독립적으로 탄소수 1 내지 10의 알킬기), 할로젠으로 치환 또는 비치환된 탄소수 1 내지 10의 알킬렌기, 또는 $-C(=O)-NH-$ 에 의하여 서로 연결된 고리를 의미한다. 아릴기가 고리 시스템이면, 상기 시스템에서 각각의 고리는 방향족이다. 예를 들어, 아릴기는 페닐기, 비페닐기, 나프틸기, 페날트레닐기(phenanthrenyl), 나프타세닐기(naphthacenyl) 등을 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 상기 아릴기는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.
- [0111] 본 명세서에서, "헤테로아릴"이라는 용어는 N, O, P 또는 S 중에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하고, 나머지 고리원자가 탄소인 모노시클릭(monocyclic) 또는 바이시클릭(bicyclic) 유기 화합물을 의미한다. 상기 헤테로아릴기는 예를 들어 1-5개의 헤테로원자를 포함할 수 있고, 5-10 고리 멤버(ring member)를 포함할 수 있다. 상기 S 또는 N은 산화되어 여러가지 산화 상태를 가질 수 있다.
- [0112] "헤테로아릴"의 비제한적인 예로는, 티에닐, 푸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 이소티아졸-3-일, 이소티아졸-4-일, 이소티아졸-5-일, 옥사졸-2-일, 옥사졸-4-일, 옥사졸-5-일, 이소옥사졸-3-일, 이소옥사졸-4-일, 이소옥사졸-5-일, 1,2,4-트리아졸-3-일, 1,2,4-트리아졸-5-일, 1,2,3-트리아졸-4-일, 1,2,3-트리아졸-5-일, 테트라졸릴, 피리드-2-일,

피리드-3-일, 2-피라진-2일, 피라진-4-일, 피라진-5-일, 2- 피리미딘-2-일, 4- 피리미딘-2-일, 또는 5-피리미딘-2-일 등을 들 수 있다.

[0113] 본 명세서 중, R_{10a} 는,

[0114] 중수소(-D), -F, -Cl, -Br, -I, 히드록실기, 시아노기, 또는 니트로기;

[0115] 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, 히드록실기, 시아노기, 니트로기, C_3 - C_{30} 카보시클릭 그룹, C_1 - C_{30} 헤테로시클릭 그룹, C_6 - C_{30} 아릴옥시기, C_6 - C_{30} 아릴티오기, $-N(Q_{11})(Q_{12})$, $-C(=O)(Q_{11})$, 또는 이의 임의의 조합으로 치환 또는 비치환된, C_1 - C_{20} 알킬기, C_2 - C_{20} 알케닐기, C_2 - C_{20} 알키닐기, 또는 C_1 - C_{20} 알콕시기;

[0116] 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, 히드록실기, 시아노기, 니트로기, C_1 - C_{20} 알킬기, C_2 - C_{20} 알케닐기, C_2 - C_{20} 알키닐기, C_1 - C_{20} 알콕시기, C_3 - C_{30} 카보시클릭 그룹, C_1 - C_{30} 헤테로시클릭 그룹, C_6 - C_{30} 아릴옥시기, C_6 - C_{30} 아릴티오기, $-N(Q_{21})(Q_{22})$, $-C(=O)(Q_{21})$, 또는 이의 임의의 조합으로 치환 또는 비치환된, C_3 - C_{30} 카보시클릭 그룹, C_1 - C_{30} 헤테로시클릭 그룹, C_6 - C_{30} 아릴옥시기, 또는 C_6 - C_{30} 아릴티오기; 또는

[0117] $-N(Q_{31})(Q_{32})$ 또는 $-C(=O)(Q_{31})$;

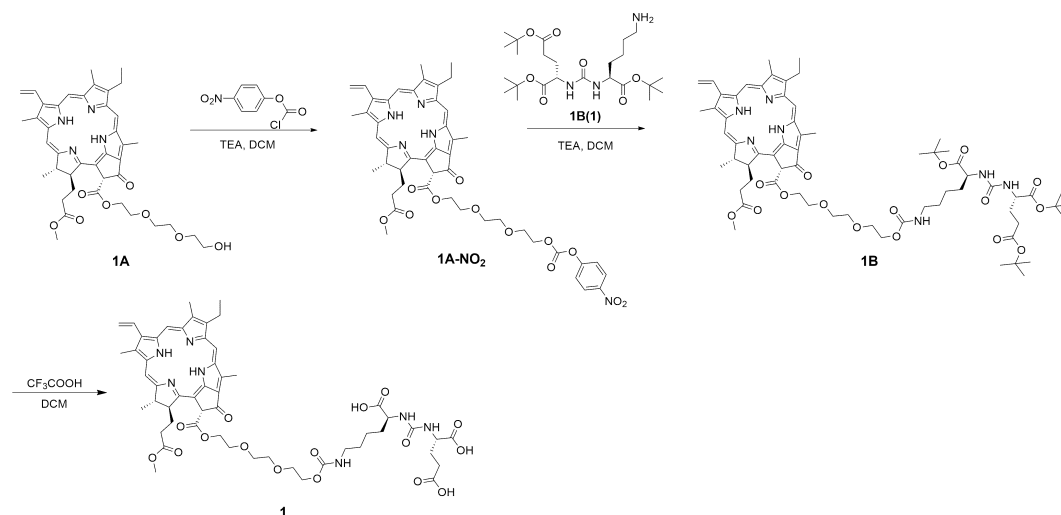
[0118] 일 수 있다.

[0119] 본 명세서 중 Q_1 내지 Q_3 , Q_{11} , Q_{12} , Q_{21} , Q_{22} , Q_{31} 및 Q_{32} 은 서로 독립적으로, 수소; 중수소; 히드록실기; 시아노기; 니트로기; C_1 - C_{20} 알킬기; C_2 - C_{20} 알케닐기; C_2 - C_{20} 알키닐기; C_1 - C_{20} 알콕시기; 또는 중수소, -F, 시아노기, C_1 - C_{10} 알킬기, C_1 - C_{10} 알콕시기, 페닐기, 비페닐기, 또는 이의 임의의 조합으로 치환 또는 비치환된, C_3 - C_{30} 카보시클릭 그룹 또는 C_1 - C_{30} 헤테로시클릭 그룹일 수 있다.

[0120] 이하 본 발명의 실시예 및 비교예를 기재한다. 그러나 하기 실시예는 본 발명의 일 실시예일뿐 본 발명이 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[실시예]

[0122] 합성예 1: 화합물 1의 합성



[0123]

[0124] 1) 화합물 1A-NO₂의 합성

[0125] 화합물 1A (100mg, 0.14 mmol, 1.0 eq) 및 4-니트로페닐카보노클로리데이트(4-nitrophenyl carbonochloridate, 42 mg, 0.21 mmol, 1.5 eq)를 무수물 디클로로메틸(anhydrous DCM) 5 mL에 용해시킨 후, 트리메틸아민(trimethylamine, 21 mg, 0.21 mmol, 1.5 eq)를 첨가하여 혼합물을 형성하였다. 상기 혼합물을 상온에서 12시간 동안 저온 후, 용매를 증발시켜 얻은 생성물을 컬럼 크로마토그래피를 이용해 정제하여 화합물 1A-NO₂을 96 mg 수득하였다(수율: 78%). 이는 ¹H NMR, ¹³C NMR 및 ESI-HRMS를 통해 확인하였다.

- [0126] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.31 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 9.13 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 8.09 – 7.95 (m, 2H), 7.83 (dd, J = 17.8, 11.5 Hz, 1H), 7.16 – 7.05 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.25 – 6.04 (m, 2H), 4.60 – 4.45 (m, 3H), 4.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.14 – 4.05 (m, 2H), 3.81 – 3.73 (m, 2H), 3.69 – 3.58 (m, 6H), 3.58 – 3.44 (m, 5H), 3.43 – 3.38 (m, 2H), 3.37 – 3.31 (m, 5H), 3.05 (s, 3H), 2.74 – 2.55 (m, 1H), 2.45 – 2.26 (m, 2H), 1.89 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.71 – 1.54 (m, 3H), 1.29 (s, 1H), –1.78 (s, 1H).
- [0127] ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 189.57, 173.45, 172.26, 169.17, 161.24, 155.24, 152.24, 150.81, 149.66, 145.06, 142.02, 137.81, 136.41, 136.15, 136.06, 131.83, 128.89, 128.88, 128.86, 124.97, 122.73, 121.49, 121.46, 105.15, 104.24, 97.39, 93.10, 70.50, 70.45, 69.03, 68.30, 68.05, 64.95, 64.81, 51.73, 51.10, 50.18, 31.05, 29.85, 23.18, 19.27, 17.37, 12.09, 12.06, 11.06.
- [0128] ESI-HRMS: m/z calcd for $\text{C}_{48}\text{H}_{52}\text{N}_{5}\text{O}_{12}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 890.3607, found 890.3615.
- [0129] 2) 화합물 1B의 합성
- [0130] 화합물 1A- NO_2 (96 mg, 0.011 mmol, 1 eq)를 무수물 DCM 3 mL에 용해시킨 후, 화합물 1B(1) (63 mg, 0.013 mmol, 1.2 eq)와 트리메틸아민(trimethylamine, 65 mg i.e., 0.09 mL, 0.065 mmol, 6.0 eq)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 12시간 동안 저온 후, 용매를 증발시켜 얻은 화합물을 플래시 크로마토그래피를 이용하여 정제하여, 화합물 1B를 110 mg 수득하였다(수율: 82%) 이는 ^1H NMR, ^{13}C NMR 및 ESI-HRMS를 통해 확인하였다.
- [0131] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.35 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 9.16 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 17.8, 11.5 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.25 – 6.02 (m, 2H), 5.38 (dd, J = 7.9, 3.8 Hz, 2H), 5.23 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.56 – 4.44 (m, 3H), 4.42 – 4.25 (m, 3H), 4.10 – 4.03 (m, 2H), 3.79 – 3.72 (m, 2H), 3.67 – 3.56 (m, 6H), 3.50 (dd, J = 8.3, 3.4 Hz, 5H), 3.44 – 3.32 (m, 7H), 3.14 – 3.03 (m, 5H), 2.75 – 2.50 (m, 2H), 2.42 – 2.21 (m, 4H), 2.16 – 2.03 (m, 2H), 1.93 – 1.81 (m, 4H), 1.66 (ddd, J = 15.1, 8.5, 5.0 Hz, 5H), 1.48 – 1.40 (m, 27H), 1.35 – 1.24 (m, 2H), 0.46 (s, 1H), –1.72 (s, 1H)
- [0132] ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 189.64, 173.49, 172.51, 172.47, 172.34, 172.28, 169.25, 161.24, 157.06, 156.60, 155.54, 150.85, 149.70, 145.09, 142.03, 137.84, 136.43, 136.15, 136.05, 131.83, 128.94, 128.89, 122.72, 105.17, 104.29, 97.39, 93.12, 81.93, 81.55, 80.47, 70.42, 69.45, 68.96, 64.97, 64.76, 63.71, 53.36, 52.94, 51.71, 51.07, 50.17, 40.52, 32.46, 31.62, 31.02, 29.83, 29.40, 28.50, 23.16, 22.24, 19.30, 17.38, 12.09, 12.07, 11.09.
- [0133] ESI-HRMS: m/z calcd for $\text{C}_{66}\text{H}_{92}\text{N}_{7}\text{O}_{16}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1238.6595, found 1238.6597.
- [0134] 3) 화합물 1의 합성
- [0135] 화합물 1B (100 mg, 0.008 mmol, 1 eq)을 무수물 DCM 3.0 mL에 용해시킨 후, 0도에서 TFA 1.5 mL를 첨가하였다. 상기 혼합물을 0도에서 30분동안 저온 후, 상온에서 1.5 시간동안 저었다. 반응이 완료된 후 진공 상태에서 용매를 증발시켜 얻은 화합물 1을 85 mg 수득하였다(수율: 94%)
- [0136] ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 9.26 (s, 1H), 9.09 – 8.80 (m, 2H), 7.79 (dd, J = 17.4, 11.8 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 6.21 – 6.05 (m, 2H), 4.50 (dd, J = 33.2, 10.1 Hz, 4H), 4.26 – 4.09 (m, 3H), 3.85 – 3.64 (m, 10H), 3.55 – 3.38 (m, 7H), 3.02 – 2.83 (m, 3H), 2.69 (dt, J = 18.8, 9.6 Hz, 6H), 2.40 (dd, J = 36.6, 12.4 Hz, 4H), 2.22 – 2.00 (m, 3H), 1.85 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 1.71 (dd, J = 12.9, 7.0 Hz, 2H), 1.61 – 1.47 (m, 2H), 1.47 – 1.24 (m, 9H).
- [0137] FAB-HRMS: m/z calcd for $\text{C}_{54}\text{H}_{68}\text{N}_{7}\text{O}_{16}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1070.4717, found 1070.4726.
- [0139] 하기 표 1에 기재된 바와 같은 조성을 가진 조성물을 제조하였다.

표 1

	화합물	용매	ATO
실시예 1-1	10 μ M 화합물 1	DMSO	-
실시예 1-2	10 μ M 화합물 1	H ₂ O	-
실시예 2-1	100 μ M 화합물 1	DMSO	100 μ M
실시예 2-2	100 μ M 화합물 1	DMSO	200 μ M
실시예 2-3	100 μ M 화합물 1	DMSO	300 μ M
실시예 3-1	10 μ M 화합물 1	DMSO	30 μ M
실시예 3-2	10 μ M 화합물 1 + FBS	DMSO	30 μ M
비교예 1-1	10 μ M Ppa	DMSO	-
비교예 1-2	10 μ M Ppa	H ₂ O	-
비교예 2	-	DMSO	30 μ M

실험예 1. UV-vis 흡수 및 형광 스펙트럼 측정

실시예 1-1, 1-2, 비교예 1-1 및 1-2에 따른 조성물의 UV-vis 흡수 스펙트럼을 측정하여 도 1a에 나타내고, 실시예 1-1 및 1-2의 형광 스펙트럼을 측정하여 도 1b에 나타내었다.

실험예 2. 나노입자 관찰

(1) 화합물 1 + ATO

PPa와 ATO를 각각 DMSO에 녹인 용액을 준비한 후, 실시예 2-1, 2-2 및 2-3에 따른 조성물에 총 부피가 1000 μ L가 되도록 PBS를 첨가한 후, sonication stirring을 진행하여 샘플을 준비하고, 나노 입자의 크기를 측정하여 그 결과를 도 2a에 나타내고, 각 조성물의 5일 후의 나노 입자의 크기를 측정하여 그 결과를 도 2b에 나타내었다. 나노 입자의 크기는 Mervern 사의 Nano-ZS를 사용하여 측정하였다.

또한, 실시예 2-1, 2-2 및 2-3에 따른 조성물 내에 생성된 나노 입자를 TEM으로 촬영하여 그 결과를 도 2c에 나타내었다.

도 2a, 2b 및 2c를 참조하면, 실시예 2-1, 2-2 및 2-3에 따른 조성물 내의 나노 입자가 균일하게 형성되었음을 확인할 수 있다.

(2) 화합물 1 + ATO + FBS

실시예 3-2에 따른 조성물 내의 나노 입자의 크기를 시간에 따라 측정하여 그 결과를 도 3a에 나타내고, 실시예 3-2에 따른 조성물 내의 나노 입자를 TEM으로 촬영하여 그 결과를 도 3b에 나타내었다.

도 3a 및 3b를 참조하면, 실시예 3-2에 따른 조성물 내의 나노 입자가 균일하게 형성되었음을 확인할 수 있다. 즉, Fetal Bovine Serum(FBS)를 첨가한 경우에도 본 발명에 따른 화합물이 나노 입자를 잘 형성하였음을 확인할 수 있다.

실험예 3. 광 조사에 따른 초과산화물 라디칼(superoxide radical), 일중항 산소(singlet oxygen) 및 총 활성 산소(ROS) 생성량 측정

(1) 초과산화물 라디칼(superoxide radical) 생성량 측정

실시예 1-1, 3-1, 비교예 1-1 및 2에 따른 조성물에 655 nm의 레이저(0.2W/cm²)를 조사한 후 발생한 초과산화물 라디칼(superoxide radical) 생성량을 측정하여 도 4에 나타내었다.

표지자로 Dihydroethidium(DHE)를 50 μ M 농도로 고정시켜 사용하였으며, 초과산화물 라디칼의 생성량이 많을수록 형광 스펙트럼의 intensity가 높게 나타나므로, 조사 시간(Irradiation Time, s)에 해당하는 형광 스펙트럼의 intensity에서 초기(0s)에 해당하는 형광 스펙트럼의 intensity를 뺀 값이 클수록 초과산화물 라디칼의 생성량이 많은 것을 의미한다. 형광 스펙트럼의 경우 FS-2 spectrometer (Scinco)를 사용하여 측정하였으며, 이하의 형광 스펙트럼은 모두 동일한 장비를 사용하여 측정하였다.

도 4를 참조하면, 실시예 1-1 및 3-1에 따른 조성물의 초과산화물 라디칼(superoxide radical) 생성량이 비교예

1-1 및 2에 따른 조성물과 비교하여 많음을 확인할 수 있다.

[0157] (2) 일중항 산소(singlet oxygen) 생성량 측정

[0158] 실시예 1-1, 3-1, 비교예 1-1 및 2에 따른 조성물에 655 nm의 레이저($0.2\text{W}/\text{cm}^2$)를 조사한 후 발생한 일중항 산소(singlet oxygen) 생성량을 측정하여 도 5에 나타내었다. 표지자로 9,10-anthracenediyl-bis(methylene)dimalonic acid(ABDA)를 $20\text{ }\mu\text{M}$ 농도로 고정시켜 사용하였으며, 일중항 산소의 생성량이 많을수록 흡수 스펙트럼의 intensity가 낮게 나타나므로, 조사 시간(IrradiationTime, s)에 해당하는 형광 스펙트럼의 intensity에서 초기(0s)에 해당하는 형광 스펙트럼의 intensity를 뺀 값이 작을수록(절대값이 클수록) 일중항 산소의 생성량이 많은 것을 의미한다.

[0159] 도 5를 참조하면, 실시예 1-1 및 3-1에 따른 조성물의 일중항 산소(singlet oxygen) 생성량이 비교예 1-1 및 2에 따른 조성물과 비교하여 많음을 확인할 수 있다.

[0160] (3) 총 활성 산소(ROS) 생성량 측정

[0161] 실시예 1-1, 3-1, 비교예 1-1 및 2에 따른 조성물에 655 nm의 레이저($0.2\text{W}/\text{cm}^2$)를 조사한 후 발생한 총 활성 산소(ROS) 생성량을 측정하여 도 6에 나타내었다. 표지자로 2,7-dichlorofluorescein diacetate(DCFHDA)를 $20\text{ }\mu\text{M}$ 농도로 고정시켜 사용하였으며, 활성 산소의 생성량이 많을수록 형광 스펙트럼의 intensity가 높게 나타나므로, 조사 시간(Irradiation Time, s)에 해당하는 형광 스펙트럼의 intensity에서 초기(0s)에 해당하는 형광 스펙트럼의 intensity를 뺀 값이 클수록 활성 산소의 생성량이 많은 것을 의미한다.

[0162] 도 6을 참조하면, 실시예 1-1 및 3-1에 따른 조성물의 활성 산소(ROS) 생성량이 비교예 1-1 및 2에 따른 조성물과 비교하여 많음을 확인할 수 있다.

[0163] 실험예 4. 음파 조사에 따른 초과산화물 라디칼(superoxide radical) 및 총 활성 산소(ROS) 생성량 측정

[0164] (1) 초과산화물 라디칼(superoxide radical) 생성량 측정

[0165] 실시예 1-1, 3-1, 비교예 1-1 및 2에 따른 조성물에 음파($0.5\text{W}/\text{cm}^2$)를 조사한 후 발생한 초과산화물 라디칼(superoxide radical) 생성량을 측정하여 도 7에 나타내었다. 표지자로 DHE를 $50\text{ }\mu\text{M}$ 농도로 고정시켜 사용하였으며, 초과산화물 라디칼의 생성량이 많을수록 형광 스펙트럼의 intensity가 높게 나타나므로, 조사 시간(Irradiation Time, min)에 해당하는 형광 스펙트럼의 intensity에서 초기(0min)에 해당하는 형광 스펙트럼의 intensity를 뺀 값이 클수록 초과산화물 라디칼의 생성량이 많은 것을 의미한다.

[0166] 도 7을 참조하면, 실시예 1-1 및 3-1에 따른 조성물의 초과산화물 라디칼(superoxide radical) 생성량이 비교예 1-1 및 2에 따른 조성물과 비교하여 많음을 확인할 수 있다.

[0167] (2) 총 활성 산소(ROS) 생성량 측정

[0168] 실시예 1-1, 3-1, 비교예 1-1 및 2에 따른 조성물에 음파($0.5\text{W}/\text{cm}^2$)를 조사한 후 발생한 총 활성 산소(ROS) 생성량을 측정하여 도 8에 나타내었다. 표지자로 DCFHDA를 $20\text{ }\mu\text{M}$ 농도로 고정시켜 사용하였으며, 활성 산소의 생성량이 많을수록 형광 스펙트럼의 intensity가 높게 나타나므로, 조사 시간(Irradiation Time, min)에 해당하는 형광 스펙트럼의 intensity에서 초기(0min)에 해당하는 형광 스펙트럼의 intensity를 뺀 값이 클수록 활성 산소의 생성량이 많은 것을 의미한다.

[0169] 도 8을 참조하면, 실시예 1-1 및 3-1에 따른 조성물의 활성 산소(ROS) 생성량이 비교예 1-1 및 2에 따른 조성물과 비교하여 많음을 확인할 수 있다.

[0170] 실험예 5. 세포 표면 막 단백질 결합 여부 및 세포 내 활성 산소 생성 확인

[0171] (1) 세포 표면의 막 단백질 결합 여부 확인

[0172] 실시예 3-1에 따른 조성물을 LNCaP-NL3 세포에 처리한 후 해당 세포를 Olympus FV300 공초점 현미경으로 촬영하여 그 결과를 도 9에 나타내었다. 표지자로 DiO($20\text{ }\mu\text{M}$)를 사용하였다.

[0173] 도 9를 참조하면, 본 발명에 따른 화합물이 세포의 표면에서만 나타나는 것을 확인할 수 있다.

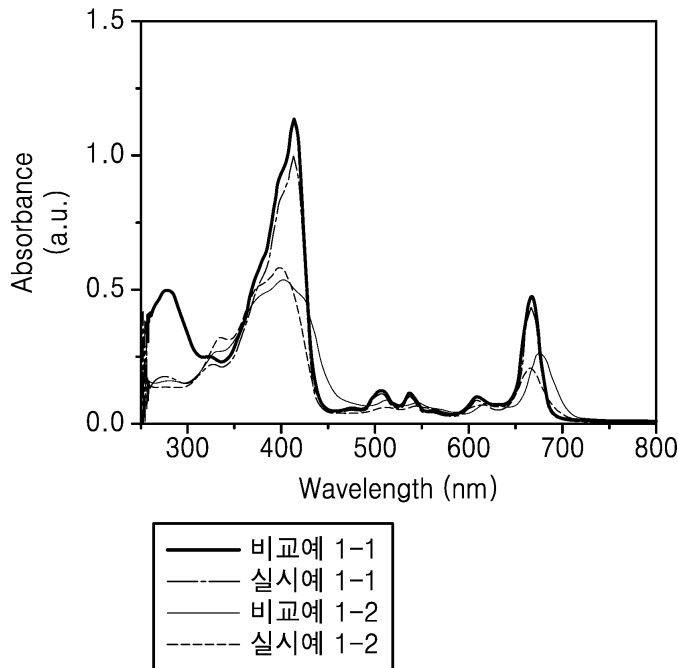
[0174] (2) 세포 내 활성 산소 생성 확인

[0175] 실시예 3-1에 따른 조성물을 세포에 처리하고 635 nm의 레이저를 조사한 후 해당 세포를 촬영하여 그 결과를 도 10에 나타내었다. 표지자로 DCFHDA(20 μ M)를 사용하였으며, 표지자인 DCFHDA만을 처리한 세포를 비교군으로 하였다.

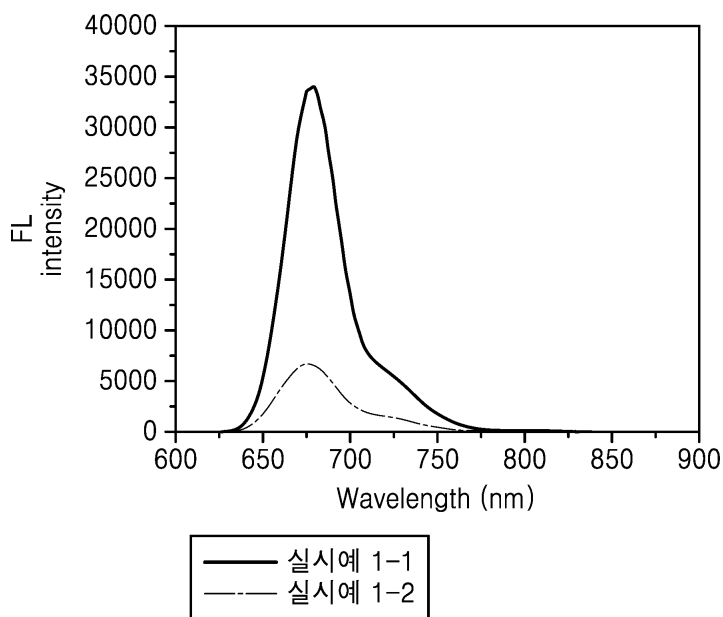
[0176] 도 10을 참조하면, 실시예 3-1에 따른 조성물을 처리한 경우 그렇지 않은 경우에 비하여 세포에서 활성 산소의 생성량이 증가하는 것을 확인할 수 있다.

도면

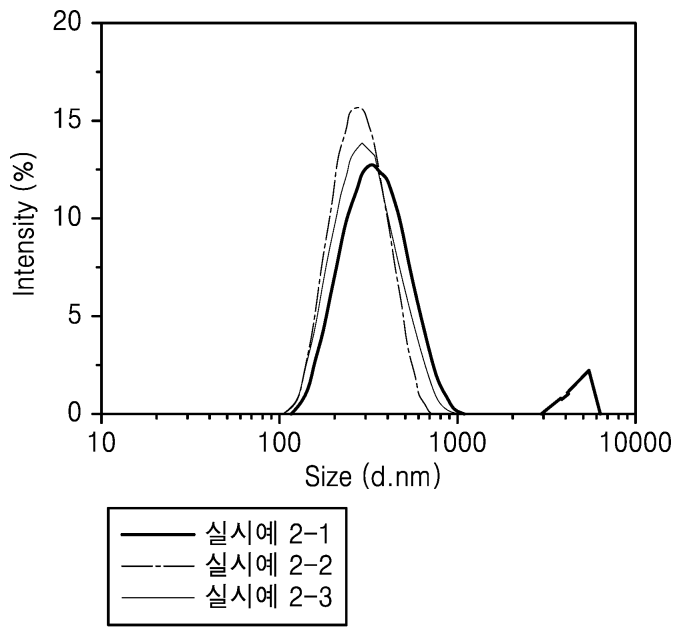
도면1a



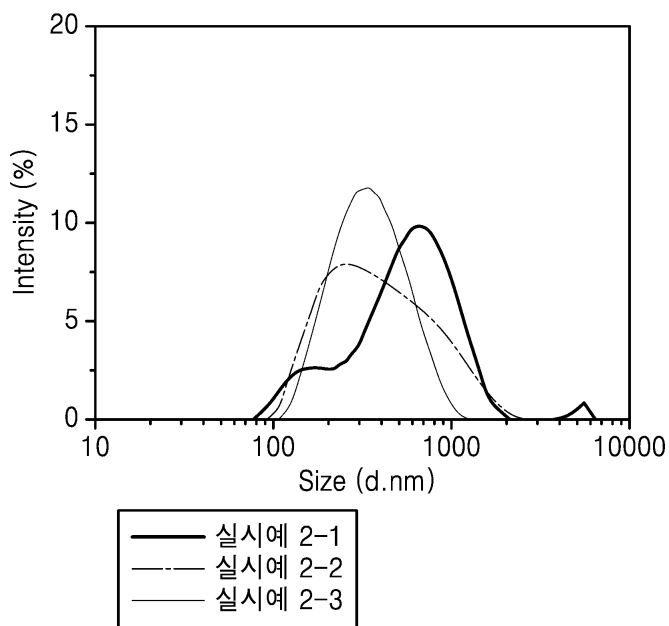
도면1b



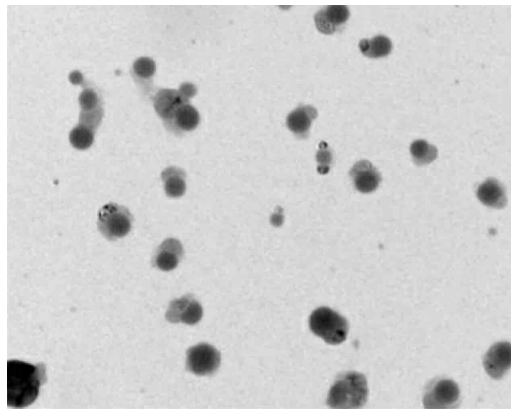
도면2a



도면2b

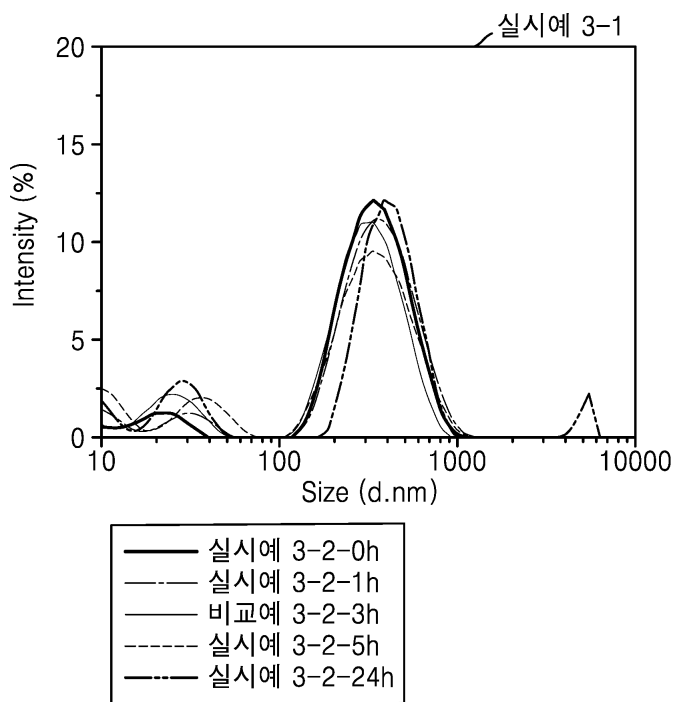


도면2c

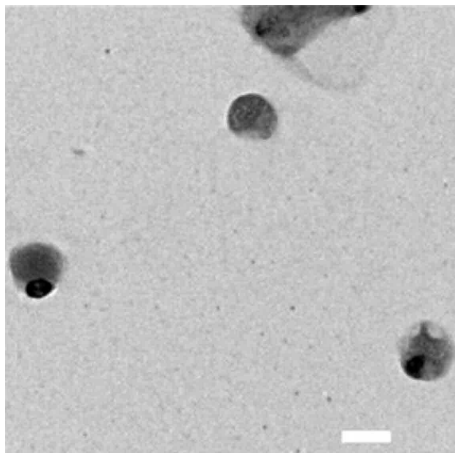


200nm

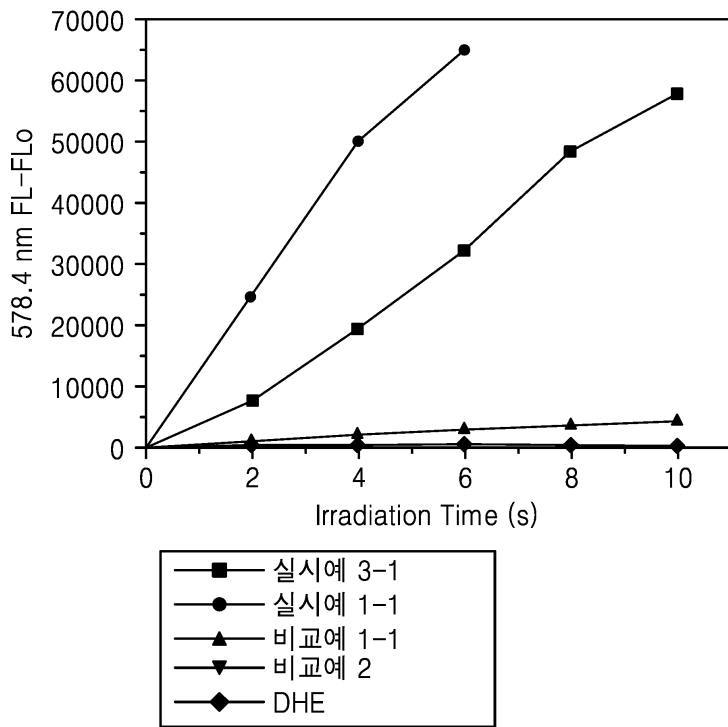
도면3a



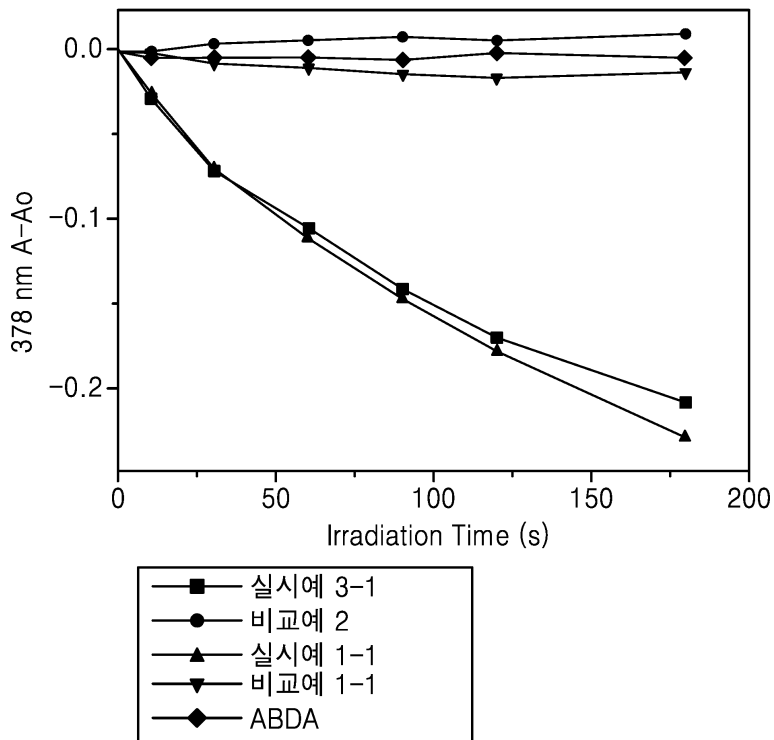
도면3b



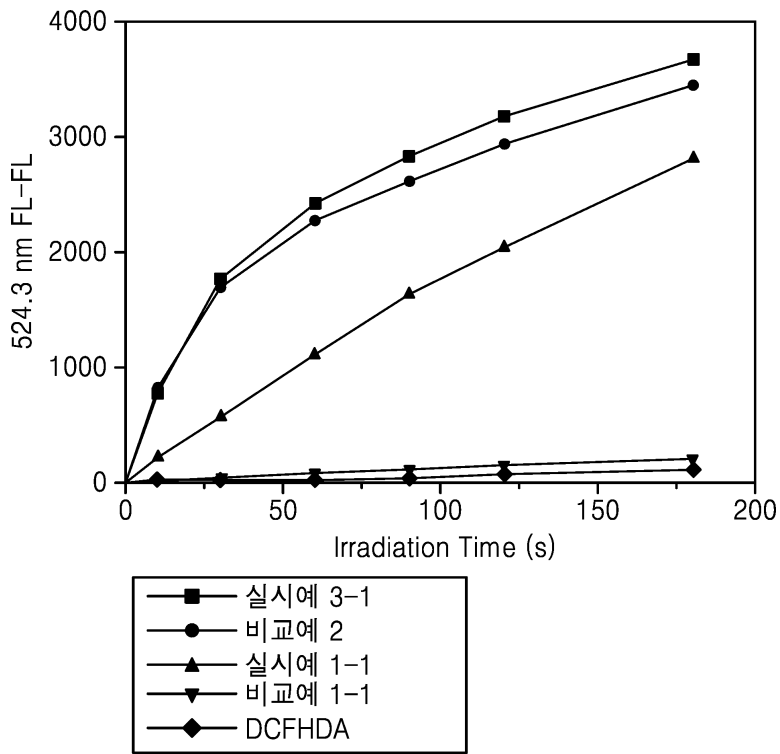
도면4



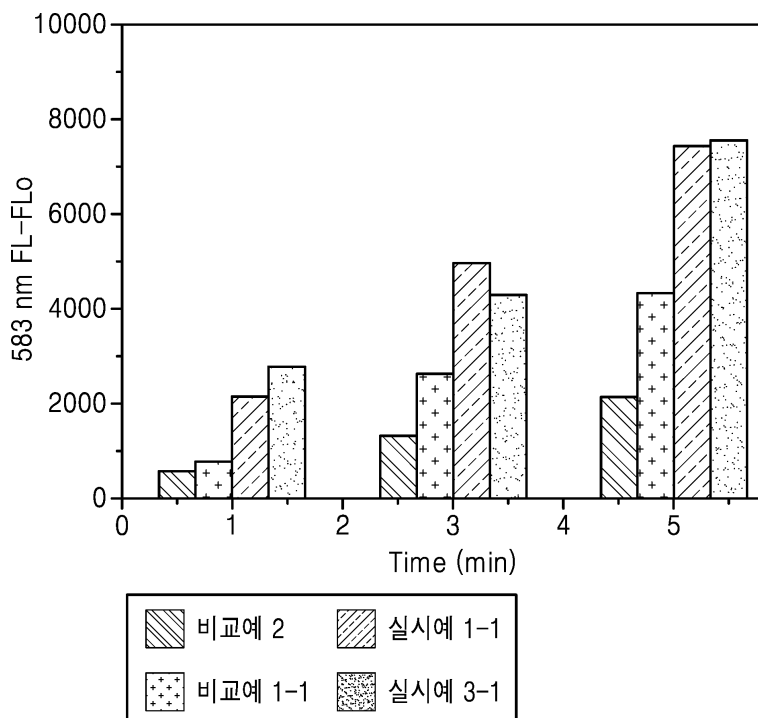
도면5



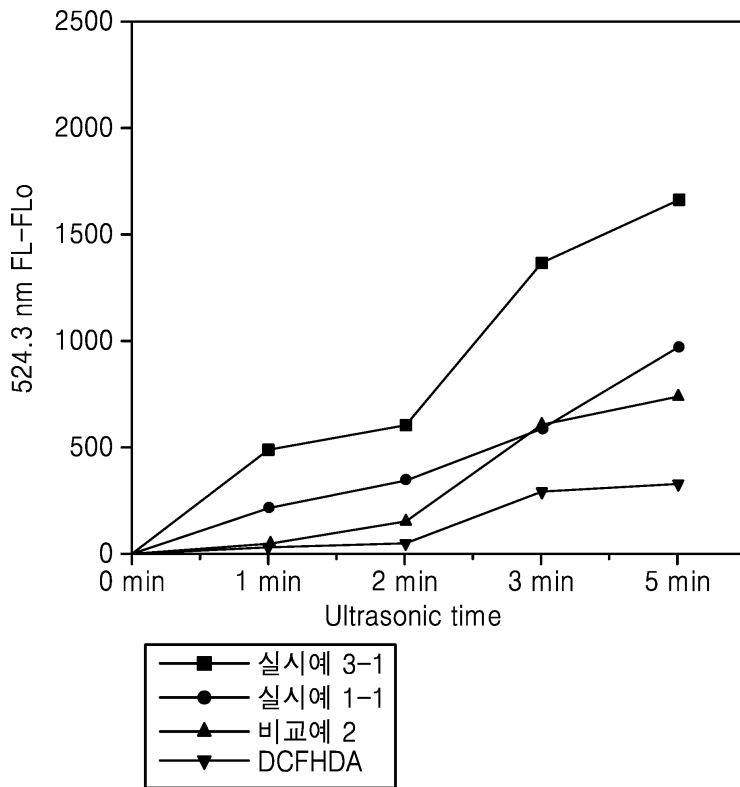
도면6



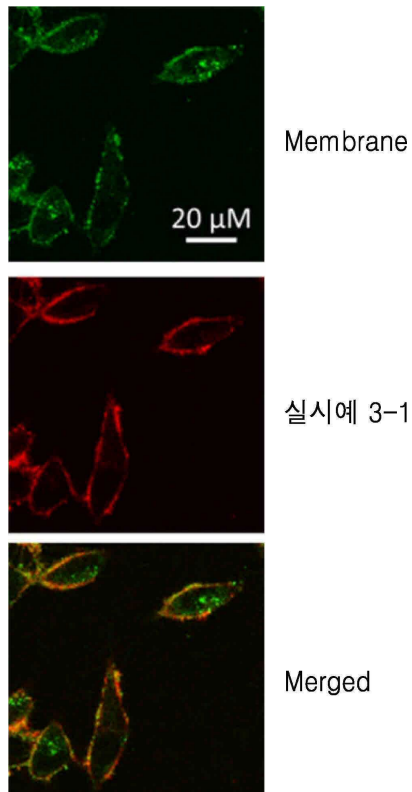
도면7



도면8



도면9



도면10

