(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0040346
(43) 공개일자 2024년03월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 41/00 (2020.01) *A61K 49/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07D 209/82* (2006.01)
C07D 235/02 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 41/0057 (2013.01)
A61K 41/008 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-0119245
(22) 출원일자 2022년09월21일
심사청구일자 2022년09월21일

(71) 출원인
국립부경대학교 산학협력단
부산광역시 남구 용소로 45, 부경대학교내 (대연동)
(72) 발명자
이송이
부산광역시 해운대구 마린시티2로 33, 101동 2306호(우동, 해운대두산위브더제니스)
박지충
서울특별시 서대문구 봉원사2길 34, 107호(봉원동)
(74) 대리인
특허법인 무한

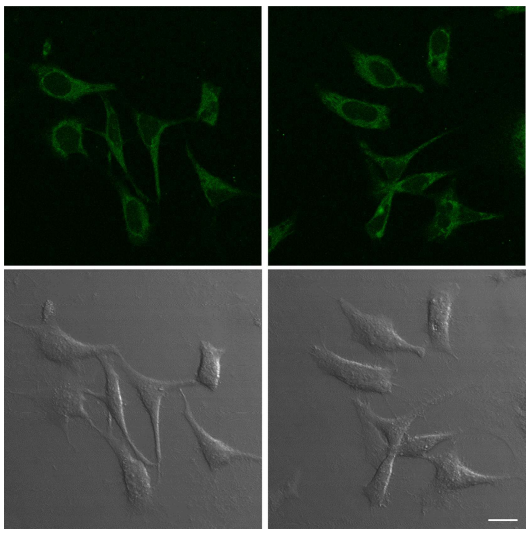
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 **광역동 암 치료 및 형광 바이오 이미징을 위한 조성물**

(57) 요 약

일 실시 예에 따라, 조성물은 화학식 1로 표시되는 화합물;을 포함하는 광민감제를 포함하는, 광역동 암 치료 및 형광 바이오 이미징을 위한 조성물일 수 있다. 상기 화학식 1은 청구항 제1항에서 정의된 바와 같다.

대 표 도 - 도2



(52) CPC특허분류
A61K 49/0021 (2023.08)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 209/82 (2013.01)
C07D 235/02 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711155678
과제번호 2022R1C1C1007740
부처명 과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 개인기초연구(과기정통부)
연구과제명 광역동/광열치료의 통합적 치료를 위한 원소치환 기반 고효율 유기 감광제 개발 연구
기 여 율 1/2
과제수행기관명 부경대학교 산학협력단
연구기간 2022.03.01 ~ 2023.02.28
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711172971
과제번호 2022R1A5A8023404
부처명 과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 집단연구지원
연구과제명 스마트짐 기반 액티브 시니어 헬스케어 중개연구 센터
기 여 율 1/2
과제수행기관명 부경대학교 산학협력단
연구기간 2022.06.01 ~ 2023.02.28

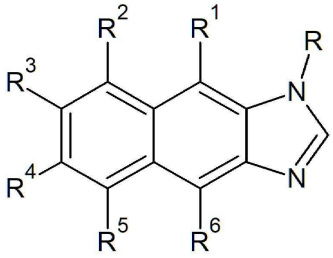
명 세 서

청구범위

청구항 1

하기의 화학식 1로 표시되는 화합물;을 포함하는 광민감제를 포함하는, 조성물:

[화학식 1]

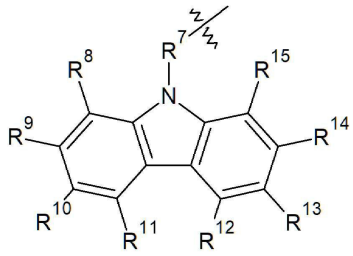


(여기서,

R^1 내지 R^6은, 각각, 수소; 할로겐; 직쇄 또는 분지쇄 탄소수 1 내지 30의 알킬; 탄소수 2 내지 30의 알케닐; 탄소수 2 내지 30의 알키닐; 치환 또는 비치환된 탄소수 6 내지 30의 동원자 단일 아릴기 또는 다환 아릴기; 및 치환 또는 비치환된 탄소수 5 내지 30의 헤테로원자 단일 아릴기 또는 다환 아릴기;에서 선택되고,

상기 다환 아릴기는, 2개 이상의 방향족 고리가 축합되거나 2개 이상의 방향족 고리가 연결되며,

상기 치환은, 중수소, 할로겐, 직쇄 또는 분지쇄 탄소수 1 내지 30의 알킬 및 탄소수 2 내지 30의 알케닐 중 적어도 하나 이상의 치환기에 의해 이루어지고,

R은  이고, R^7은, 탄소수 1 내지 30의 알킬렌 또는 탄소수 2 내지 30의 알케닐렌이고, R^8 내지 R^{15}는, 각각, 수소, 할로겐, 직쇄 또는 분지쇄 탄소수 1 내지 20의 알킬 및 탄소수 2 내지 20의 알케닐에서 선택된다.)

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 R^1 내지 R^6는, 각각, 수소, 할로겐, 직쇄 또는 분지쇄 탄소수 1 내지 10의 알킬, 및 탄소수 2 내지 10의 알케닐에서 선택되고,

R^7은, 탄소수 1 내지 10의 알킬렌 또는 탄소수 2 내지 10의 알케닐렌이고,

R^8 내지 R^{15}는, 각각, 수소, 할로겐, 직쇄 또는 분지쇄 탄소수 1 내지 10의 알킬 및 탄소수 2 내지 10의 알케닐에서 선택되는 것인, 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 조성물은,

이광자 광원을 이용한 광역동 치료 및 형광 이미징을 위한 중금속-프리(free) 이광자 광민감제를 포함하는 것인, 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 조성물은,

이광자 광원의 조사 시 활성 산소종을 발송시켜 암세포, 종양세포 또는 과증식 세포의 제거 또는 감소시키는 광역동 치료에 이용되는 것인,

조성물.

청구항 5

제3항에 있어서,

상기 조성물은,

생체 내 또는 생체 외에서 이광자 광원의 조사 시 생세포, 세포소기관 또는 세포 조직에서 형광 신호 측정 및 형광 이미징에 이용되는 것인,

조성물.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 조성물의 흡수 스펙트럼은, 최대 1000 nm인 것인,

조성물.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 조성물은, 780 nm 이상의 파장에서 여기될 때 70 GM 이상의 이광자 면적을 갖는 것인,

조성물.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 조성물은, 물, 유기용매 또는 이 둘을 더 포함하고,

상기 조성물의 pH는 7 내지 8인 것인,

조성물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항의 조성물을 세포 내에 주입하는 단계; 및

상기 조성물로부터 방출되는 이광자 여기 형광 신호를 측정하거나 형광 이미징화는 단계;

을 포함하는,

형광 이미징 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 개시는, 광역동 암 치료 및 형광 바이오 이미징을 위한 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 광역동 치료 (photodynamic therapy, PDT)는 체내에 광민감제 (photosensitizer)를 주사한 후 특정 파장의 빛을 조사하여 활성 산소를 발생시킴으로써 표적 조직을 손상 및 괴사시키는 치료법이다. PDT는 수술 없이도 국소적 부위를 효과적으로 치료할 수 있어 가장 촉망받는 치료법 중 하나로 인식되어 광민감제의 개발 및 응용에 관한 연구가 최근 활발히 진행되고 있다.

[0003] 효과적인 광민감제로 작용하기 위해선 특정 파장의 빛 조사 후 여기된 전자가 단일항 (singlet state)에서 삼중항 (triplet state)으로 전이가 일어나야 하는데, 이를 위해선 대부분 중금속이 포함되어야 한다.

[0004] 즉, 형광 광민감제의 여기는, 수명이 짧고 가장 낮은 단일항 여기 상태 (S_1)에서 바닥상태로 빠르게 이완된다. 반면에, 중원자 (heavy atom)를 코어 구조에 통합하면, ISC 프로세스 (spin-forbidden intersystem crossing process)를 통해 S_1 상태에서 채워지는 낮은 삼중항 여기 상태 T_n을 포함할 수 있다. 이들의 긴 수명으로 인해, 삼중항 여기 상태는 $^3O_2$와 같은 다른 분자에 효과적으로 에너지를 전이시킬 수 있다. 광민감제에서 중원자 (예: 중금속 (heavy atom))을 사용할 경우에, 독성의 증가, 비용의 증가, 낮은 가용성 및 다른 부작용 등이 조직 내에 발생할 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 종래의 형광 광민감제는 중원자 (예: 중금속(heavy atom))를 포함하고, 중원자 (예: 중금속(heavy atom))는 체내에 축적되어 다양한 질병을 일으키기 때문에 중원자 (예: 중금속(heavy atom))을 포함하지 않는 새로운 광민감제의 개발이 필요하다. 이와 동시에, 형광 프로브의 모든 여기된 전자가 삼중항 상태로 전이되면 형광을 내놓지 않아 바이오 이미징이 불가하므로, 광역동 치료 기능과 형광 이미지화 기능을 동시에 갖는 새로운 광민감제의 설계 및 합성이 필요하다.

[0006] 이에 상기 언급한 문제점을 해결하기 위해서, 일 실시 예에 따른 조성물은 이미다졸-카바졸 콘쥬게이션 기반의 중원자 프리 (예: 중금속-프리)의 광민감제를 포함하고, 광역동 치료 및 바이오 이미징에 활용되는 것일 수 있다.

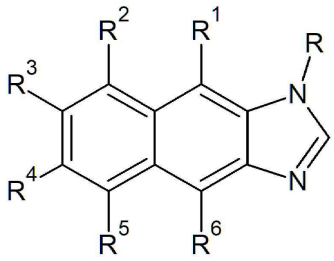
[0007] 일 실시 예에 따른, 형광 이미징 방법은, 본 개시의 일 실시 예에 따른 조성물을 포함하는, 형광 신호 측정 및 바이오 이미징을 위한 형광 이미징 방법일 수 있다.

[0008] 그러나, 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 이상에서 언급한 것들로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 해당 분야 통상의 기술자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0009] 일 실시 예에 따른 조성물은, 하기의 화학식 1로 표시되는 화합물;을 포함하는 광민감제를 포함할 수 있다.

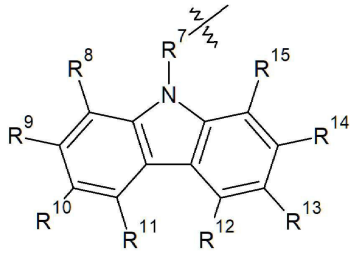
[0010] [화학식 1]

[0011] 

[0012] (여기서,

[0013] R^1 내지 R^6은, 각각, 수소; 할로겐; 직쇄 또는 분지쇄 탄소수 1 내지 30의 알킬; 탄소수 2 내지 30의 알케닐; 탄소수 2 내지 30의 알키닐; 치환 또는 비치환된 탄소수 6 내지 30의 동원자 단일 아릴기 또는 다환 아릴기; 및 치환 또는 비치환된 탄소수 5 내지 30의 헤테로원자 단일 아릴기 또는 다환 아릴기;에서 선택되고,

[0014] 상기 다환 아릴기는, 2개 이상의 방향족 고리가 축합되거나 2개 이상의 방향족 고리가 연결되며, 상기 치환은, 중수소, 할로겐, 직쇄 또는 분지쇄 탄소수 1 내지 30의 알킬 및 탄소수 2 내지 30의 알케닐 중 적어도 하나 이상의 치환기에 의해 이루어지고,

[0015] R은  이고, R^7은, 탄소수 1 내지 30의 알킬렌 또는 탄소수 2 내지 30의 알케닐렌이고, R^8 내지 R^{15}는, 각각, 수소, 할로겐, 직쇄 또는 분지쇄 탄소수 1 내지 20의 알킬 및 탄소수 2 내지 20의 알케닐에서 선택된다.)

[0016] 일 실시 예에 따라, 상기 R^1 내지 R^6는, 각각, 수소, 할로겐, 직쇄 또는 분지쇄 탄소수 1 내지 10의 알킬, 및 탄소수 2 내지 10의 알케닐에서 선택되고, R^7은, 탄소수 1 내지 10의 알킬렌 또는 탄소수 2 내지 10의 알케닐렌이고, R^8 내지 R^{15}는, 각각, 수소, 할로겐, 직쇄 또는 분지쇄 탄소수 1 내지 10의 알킬 및 탄소수 2 내지 10의 알케닐에서 선택되는 것일 수 있다.

[0017] 일 실시 예에 따라, 조성물은 이광자 광원을 이용한 광역동 치료 및 형광 이미징을 위한 중금속-프리 (free) 이광자 광민감제를 포함하는 것일 수 있다.

[0018] 일 실시 예에 따라, 상기 조성물은, 이광자 광원의 조사 시 활성 산소종을 발송시켜 암세포, 종양세포 또는 과증식 세포의 제거 또는 감소시키는 광역동 치료에 이용되는 것일 수 있다.

[0019] 일 실시 예에 따라, 상기 조성물은, 생체 내 또는 생체 외에서 이광자 광원의 조사 시 생세포, 세포소기관 또는 세포 조직에서 형광 신호 측정 및 형광 이미징에 이용되는 것일 수 있다.

[0020] 일 실시 예에 따라, 상기 조성물의 흡수 스펙트럼은, 최대 1000 nm인 것일 수 있다.

[0021] 일 실시 예에 따라, 상기 조성물은, 780 nm 이상의 파장에서 여기될 때 70 GM 이상의 이광자 면적을 갖는 것일 수 있다.

[0022] 일 실시 예에 따라, 상기 조성물은, 물, 유기용매 또는 이 둘을 더 포함하고, 상기 조성물의 pH는 7 내지 8인 것일 수 있다.

[0023] 일 실시 예에 따라, 본 개시의 다양한 일 실시 예에 따른, 조성물을 세포 내에 주입하는 단계; 및 상기 조성물로부터 방출되는 이광자 여기 형광 신호를 측정하거나 형광 이미징화는 단계;를 포함하는 형광 이미징 방법에

관한 것이다.

발명의 효과

[0024] 일 실시 예에 따른, 조성물은 유기 형광체인 이미다졸-카바졸(imidazole-carbazole, CI)기를 갖는 광민감제를 포함하는, 광역동 치료 및/또는 형광 바이오 이미징을 위한 조성물일 수 있다.

[0025] 일 실시 예에 따른, 조성물은, 이광자 광원에 의한 강한 형광 방출이 가능하고, 활성산소종 발생 효율이 우수할 수 있다. 또한, 이광자 광원을 이용하여 장파장대의 광원에 의한 조직 투과도를 높여 생체 내 더 깊은 곳까지 광역동 치료 및/또는 형광 이미징이 가능할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0026] 도 1은, 일 실시 예에 따라, a) ACN에서 BI, CI 및 DI 의 UV-Vis 흡수(실선) 및 형광 방출(점선) 스펙트럼((60 μM, λ_{ex} = 345 nm, slit 5/5); b) THF에서 R_1I, R_1IR_2 및 R_1SR_2의 이광자 흡수 단면; c) Rose Bengal(RB) 및 $^1O_2$ Scavenger (100 μM NaN_3)를 사용한 CI와 $^1O_2$ 생성 비교한 것이다. 414 nm에서 DPBF의 흡광도를 10분마다 기록하였다.

도 2는, 일 실시 예에 따라, HeLa 세포에서 CI (5 μM)의 이광자 형광 이미지를 나타낸 것으로, 740 nm에서 여기 후 380-550 nm의 방출 창으로 형광 이미지를 획득하였다 (스케일 바 = 20 μm).

도 3은, 일 실시 예에 따라, DCF-DA를 사용한 세포내 ROS 발생을 나타낸 것으로, 염색된 HeLa 세포의 형광 이미지(a) CI (5 μM) 30분, (b) DCF-DA (10 μM) 30분, (c) DCF-DA 및 CI 30분, 염색 후 TP 스캐닝이며, 488 nm에서 여기 후 500-540 nm 방출 창에서 형광 이미지를 획득하였다(스케일 바 = 50 μm).

도 4는, 레이저 파워에 따른 이광자 PDT 효율을 나타낸 것으로, Hela 세포를 CI (5 μM) 와 함께 30분 동안 인큐베이션하였다. 전체 스펙트럼 레이저 조사 후 Hoechst 33342 및 PI 형광 프로브를 사용하여 세포 생존율을 추정하였고, (a) CI로 배양되고 3.06, 3.52, 4.29, 5.01 및 5.69 mW. Log(LD_{50})의 개별 레이저 출력에서 820nm에서 조사된 세포의 생존력이고, (b) CI 대 log(레이저 전력-1)의 Log(LD_{50})이다.

도 5는, 일 실시 예에 따라, CCK-8 분석을 사용하여 측정한 CI 존재 하의 HeLa 세포의 암독성(Dark toxicity)의 측정 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0027] 이하 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 실시예들을 상세히 설명한다. 본 발명을 설명함에 있어서, 관련된 공지 기능 또는 구성에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 경우에는 그 상세한 설명을 생략할 것이다. 또한, 본 명세서에서 사용되는 용어들은 본 발명의 바람직한 실시예를 적절히 표현하기 위해 사용된 용어들로서, 이는 사용자, 운용자의 의도 또는 본 발명이 속하는 분야의 관례 등에 따라 달라질 수 있다. 따라서, 본 용어들에 대한 정의는 본 명세서 전반에 걸친 내용을 토대로 내려져야 할 것이다.

[0028] 명세서 전체에서, 어떤 부재가 다른 부재 "상에" 위치하고 있다고 할 때, 이는 어떤 부재가 다른 부재에 접해 있는 경우뿐 아니라 두 부재 사이에 또 다른 부재가 존재하는 경우도 포함한다.

[0029] 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성요소를 "포함"한다고 할 때, 이는 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.

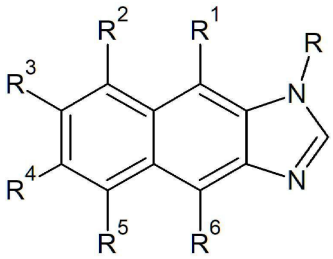
[0030] 이하, 일 실시 예에 따른 조성물 및 이의 활용에 대하여 실시예 및 도면을 참조하여 구체적으로 설명하도록 한다. 그러나, 본 발명이 이러한 실시예 및 도면에 제한되는 것은 아니다.

[0031] 일 실시 예에 따른, 조성물은, 순수 유기물질인 이미다졸-카바졸 (imidazole-carbazole, CI)기를 갖는 광민감제(예: 화학식 1로 표시되는 화합물)를 포함할 수 있다.

[0032] 일 실시 예에 따라, 조성물은 하기의 화학식 1로 표시되는 화합물을 포함하는 광민감제를 포함할 수 있다. 일 예로, 광민감제 (예: 화학식 1로 표시되는 화합물)는 이광자 광원의 조사 시 여기 형광을 방출할 수 있는 이광자 광민감제일 수 있다. 일 예로, 광민감제(예: 화학식 1로 표시되는 화합물)는 이광자 광원의 조사 시 활성산소종을 발생시키는 이광자 광민감제일 수 있다. 일 예로, 광민감제 (예: 화학식 1로 표시되는 화합물)는 중금속-프리(free)(예: 중금속 미포함)인 순수 유기물질일 수 있다. 즉, 광민감제(예: 화학식 1로 표시되는 화합

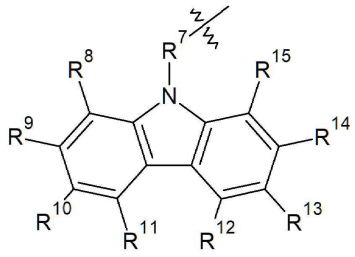
물)는 이광자 빛 조사 시 활성산소종 발생 효율이 우수하고, 세포 또는 조직 내 형광 이미징 염료로 활용할 수 있다.

[0033] [화학식 1]



[0034]

[0035] 일 예로, 화학식 1에서 R^1 내지 R^6은, 각각, 수소; 할로겐; 직쇄 또는 분지쇄 탄소수 1 내지 30의 알킬; 탄소수 2 내지 30의 알케닐; 탄소수 2 내지 30의 알키닐; 치환 또는 비치환된 탄소수 6 내지 30의 동원자 단일 아릴기 또는 다환 아릴기; 및 치환 또는 비치환된 탄소수 5 내지 30의 헤테로원자 단일 아릴기 또는 다환 아릴기;에서 선택될 수 있다. 어떤 예에서 상기 R^1 내지 R^6는, 각각, 수소, 할로겐, 직쇄 또는 분지쇄 탄소수 1 내지 20의 알킬, 및 탄소수 2 내지 20의 알케닐에서 선택될 수 있다. 어떤 예에서 상기 R^1 내지 R^6는, 각각, 수소, 할로겐, 직쇄 또는 분지쇄 탄소수 1 내지 10의 알킬, 및 탄소수 2 내지 10의 알케닐에서 선택될 수 있다.

[0036] 일 예로, 화학식 1에서 R은  일 수 있다. 일 예로, R^7은, 탄소수 1 내지 30의 알킬렌 또는 탄소수 2 내지 30의 알케닐렌이고, R^8 내지 R^{15}는, 각각, 수소, 할로겐, 직쇄 또는 분지쇄 탄소수 1 내지 20의 알킬 및 탄소수 2 내지 20의 알케닐에서 선택될 수 있다.

[0037] 어떤 예에서 R^7은, 탄소수 1 내지 20의 알킬렌 또는 탄소수 2 내지 20의 알케닐렌이고, R^8 내지 R^{14}은, 각각, 수소, 할로겐, 직쇄 또는 분지쇄 탄소수 1 내지 20의 알킬 및 탄소수 2 내지 20의 알케닐에서 선택될 수 있다.

[0038] 어떤 예에서 R^7은, 탄소수 1 내지 10의 알킬렌 또는 탄소수 2 내지 10의 알케닐렌이고, R^8 내지 R^{15}는, 각각, 수소, 할로겐, 직쇄 또는 분지쇄 탄소수 1 내지 10의 알킬 및 탄소수 2 내지 10의 알케닐에서 선택될 수 있다.

[0039] 본 문서에서

[0040] 예를 들어, 상기 할로겐은, -F, -Br, -Cl 및 -I에서 선택될 수 있다.

[0041] 예를 들어, 상기 알킬은, 탄소수 1 내지 30; 탄소수 1 내지 20; 또는 탄소수 1 내지 10; 또는 탄소수 1 내지 5의 알킬이고, 직쇄 또는 분지쇄일 수 있다.

[0042] 예를 들어, 상기 알케닐은, 탄소수 2 내지 30; 탄소수 2 내지 20; 또는 탄소수 2 내지 10; 또는 탄소수 2 내지 5의 알케닐이고, 직쇄 또는 분지쇄일 수 있다.

[0043] 예를 들어, 상기 알키닐은, 탄소수 2 내지 30; 탄소수 2 내지 20; 또는 탄소수 2 내지 10; 또는 탄소수 2 내지 5의 알케닐이고, 직쇄 또는 분지쇄일 수 있다.

[0044] 예를 들어, 상기 아릴은, 탄소수 6 내지 30; 탄소수 6 내지 20; 탄소수 6 내지 14; 또는 탄소수 6 내지 10의 아릴일 수 있다.

[0045] 예를 들어, 상기 헤테로아릴은, 탄소수 5 내지 30; 탄소수 5 내지 20; 탄소수 5 내지 14; 또는 탄소수 5 내지 10의 헤테로아릴이며, 고리 중 적어도 하나는, 적어도 1 내지 3개의 헤테로 원자를 포함하고, 상기 헤테로 원자는, N, O, 또는 S 헤테로 원자에서 선택될 수 있다.

[0046] 예를 들어, 상기 다환 아릴은, 2개 이상의 방향족 고리가 축합되거나 2개 이상의 방향족 고리가 연결된 것이다.

[0047] 예를 들어, 상기 치환은, 중수소, 할로겐, 직쇄 또는 분지쇄 탄소수 1 내지 30의 알킬 및 탄소수 2 내지 30의 알케닐 중 적어도 하나 이상의 치환기에 의해 이루어질 수 있다.

[0048] 일 실시예에 따라, 조성물은 광역동 치료 및/또는 형광 이미징에 이용될 수 있다. 일 예로, 조성물은 광민감제 (예: 화학식 1로 표시되는 화합물)를 포함하고, 광민감제는 이광자 광원의 조사 시 이광자 흡수 및 이광자 여기에 의한 형광 방출 및 여기된 전자의 삼중항 (triplet state) 상태로 전이되면서 활성 산소종을 발생시킬 수 있다. 이는 표적 세포 (예: 암 또는 종양세포)의 사멸 기능 (예: 광역동 요법) 및 세포 또는 조직 내에서 형광 신호의 측정 및/또는 형광 이미징이 가능할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 암세포 (예: HeLa 세포) 내에서 이광자 흡수에 의한 형광 바이오 이미징을 가능하게 하고, 동시에 이광자 흡수에 따른 세포 사멸에 의한 광역동 치료가 가능할 수 있다.

[0049] 일 실시 예에 따라, 조성물은 이광자 흡수 및 여기 형광을 방출하는 것으로, 일광자에 비하여 광원의 파장을 증가시켜 광원의 투과도를 향상시킬 수 있다. 일 예로, 장파장인 적외선 영역의 이광자 광원은 일광자 광원 보다 조직 투과도 (예: 침투 깊이 또는, 투과 깊이)가 높아 광역동 치료 및 형광 이미징 대상의 범위를 확대시킬 수 있다.

[0050] 일 예로, 조성물은, 이광자 광원의 조사 시 300 nm 내지 600 nm; 또는 300 nm 내지 500 nm의 형광 발광 특성을 나타낼 수 있다.

[0051] 일 예로, 이광자 광원은 적외선 영역의 파장으로 광 조사가 가능하고, 예를 들어, 가시광선 영역의 적색 영역에서부터 적외선 영역까지 해당될 수 있다. 어떤 예에서, 이광자 광원은, 600 nm 이상; 700 nm 이상; 800 nm 이상; 1000 nm 이상; 2000 nm 이상; 또는 700 nm 내지 1000 nm의 파장이며, 최대 1000 nm 이상의 파장일 수 있다. 어떤에서 이광자 광원에 의한 조성물의 흡수 스펙트럼은, 600 nm 이상; 700 nm 이상; 800 nm 이상; 1000 nm 이상; 2000 nm 이상; 또는 700 nm 내지 1000 nm 의 파장이고, 최대 1000 nm 이상의 파장일 수 있다.

[0052] 일 예로, 조성물은 780 nm 이상의 파장대의 이광자 광원을 조사할 경우에 70 GM 이상의 이광자 면적을 갖는 것일 수 있다.

[0053] 일 예로, 조성물은 가시광선 및 적외선 영역(예: 380 nm 내지 1000 nm)에서 광흡수 및 여기 형광을 제공할 수 있다. 이는 광원의 조사 시 일광자 및 이광자 여기 형광을 방출할 수 있다.

[0054] 일 실시 예에 따라, 조성물은 생체 내 또는 생체 외에서 이광자 광원의 조사 시 활성 산소종을 발생시켜 암세포, 종양세포 또는 과증식 세포의 제거 또는 감소시키는 광역동 치료에 이용될 수 있다. 일 예로, 광역동 치료는 암세포, 종양세포 또는 과증식 세포 관련 질병, 질환 또는 장애의 치료에 이용될 수 있으며,

[0055] 예를 들어, 두경부암, 유방암, 자궁암, 폐암, 방광암, 결장암, 전립선암, 신경아교종, 식도암, 위암, 뇌암, 뇌종양, 직장암, 대장암, 피부암, 난소암, 자궁경부암, 신장암, 혈액암, 췌장암, 고환암, 후두암, 구강암, 갑상선암, 간암, 골육종, 골종양, 백혈병, 림프종, 등의 암 치료 또는 종양을 감소시키는 광역학 치료에 적용될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0056] 일 실시 예에 따라, 광역동 치료 방법은, 본 문서의 일 실시 예에 따른 조성물을 치료 대상 세포를 접촉시키는 단계; 상기 접촉된 세포 영역에 이광자 광원을 조사하는 단계; 및 조성물로부터 방출되는 이광자 여기 형광 신호를 측정하거나 형광 이미징하여 표적 대상을 모니터닝하는 단계를 포함할 수 있다.

[0057] 일 예로, 치료 대상 세포를 접촉시키는 단계는 생체 외 또는 생체 내에서 치료 대상 세포에 조성물을 생체 투여, 주입 등을 방식으로 이루어질 수 있다.

[0058] 일 예로, 이광자 광원을 조사하는 단계는, 이광자 광원을 조사하여 광민감제에서 여기된 전자가 삼중항 (triplet state)로 전이되면서 활성 산소종을 발생시켜 치료 대상 세포 (예: 암세포, 종양세포 또는 이 둘) 를 사멸시켜 제거 또는 감소시킬 수 있다.

[0059] 일 예로, 이광자 광원을 조사하는 단계는 1초 이상; 1분 이상; 5분 이상; 10분 이상; 또는 30 분 내지 1 시간 동안 이광자 광원이 조사될 수 있다.

[0060] 일 예로, 상기 “치료”란, 목적하는 질병, 질환 및/또는 장애의 완화 및/또는 개선을 위해 수행되는 일련의 행위(예: 요법)를 의미한다. 예를 들어, “치료”는 암세포 및/또는 종양의 생성, 성장을 억제하거나, 암의 침윤

및 전이, 재발의 증상을 개선시키는 활동을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0061] 일 예로, 상기 “투여”란, 어떠한 적절한 방법으로 환자에게 본 발명의 조성물을 도입하는 것을 의미하며, 본 발명의 조성물의 투여 경로는, 목적 조직(또는, 표적세포)에 도달할 수 있는 한 어떠한 일반적인 경로를 통하여 투여될 수 있다. 예를 들어, 상기 투여는, 경구 투여 및/또는 비경구투여이며, 보다 구체적으로, 경구 투여, 복강 내 투여, 정맥 내 투여, 근육 내 투여, 피하 투여, 진피내 투여, 비내 투여, 폐내 투여, 직장내 투여, 구강내 투여(점안, 구강점막 및 설하 투여를 포함하는), 비강내 투여, 기관지 투여(흡입 투여), 국소 투여, 질내 투여, 복강 내 투여 및 경막 내 투여 등이 이루어질 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0062] 일 실시 예에 따라, 조성물은, 생체 내 또는 생체 외에서 이광자 광원의 조사 시 이광자 광원의 흡수 및 여기 형광 방출에 따라 생세포, 세포소기관 또는 세포 조직에서 형광 신호 측정 및 형광 이미징에 이용될 수 있다.

[0063] 일 실시 예에 따라, 형광 이미징 방법은, 본 문서의 일 실시 예에 따른 조성물을 생체 외 또는 생체 내에서 세포 내에 주입하는 단계; 조성물을 갖는 영역에 이광원 광원을 조사하는 단계; 및 조성물로부터 방출되는 이광자 여기 형광 신호를 측정하거나 형광 이미징하는 단계를 포함할 수 있다.

[0064] 일 실시 예에 따라, 조성물는, 광민감제로 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 염 또는 이 둘; 및 약제학적으로 허용되는 담체;를 포함할 수 있다.

[0065] 일 예로, 상기 염은, 무기산 또는 유기산 및 염기로부터 유래되고, 약제학적으로 허용 가능한 염일 수 있다. 상기 무기산 및 유기산은, 염화수소산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 과염소산, 푸마르산, 말레산, 인산, 글라이콜산, 락트산, 살리실산, 숙신산, 톨루엔-p-설폰산, 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 포름산, 벤조산, 말론산, 설폰산, 나프탈렌-2-설폰산, 벤젠설폰산 등일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0066] 일 예로, 담체는 약제학적으로 허용되는 담체 성분이라면 제한없이 적용될 수 있으며, 조성물의 사용 (예: 투여 또는 주입) 방식, 원하는 조성물의 제형, 조성물의 기능 등에 따라 적절하게 선택될 수 있다.

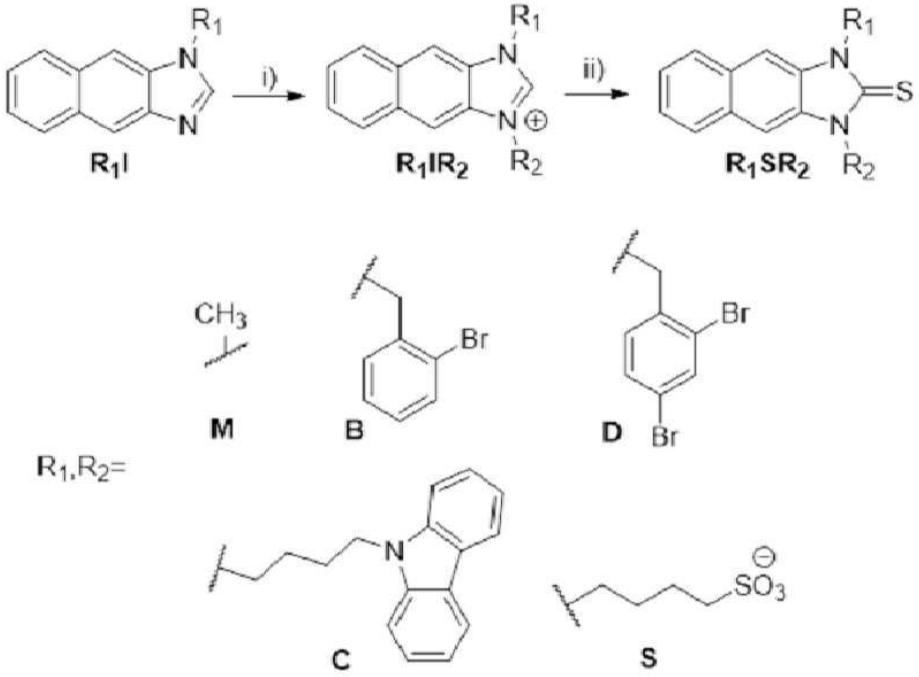
[0067] 일 예로, 조성물은 광민감제로 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 염 또는 이 둘은, 약제학적으로 유효 성분으로 포함될 수 있고, 조성물 중 0 % 초과 내지 99 %; 0.0001 % 내지 99 %; 0.001 % 내지 99 %로 포함될 수 있다. 예를 들어, 1 X 10^{-5}M (몰) 이상, 바람직하게는 1 X 10^{-5}M (몰) 내지 1 X 10^{-2}M (몰), 더 바람직하게는 1 X 10^{-4} M (몰) 내지 1 X 10^{-2} M (몰)의 농도로 포함될 수 있다.

[0068] 일 예로, 조성물의 pH는, 7 내지 8이고, 이는 버퍼 용액으로 조절할 수 있다.

[0069] 일 예로, 조성물은, 파우더, 겔, 에멀젼, 또는 액상, 또는 성형품으로 적용될 수 있다. 일 예로, 조성물은 조성물은, 분석 칩, 반도체 칩, 전기회로, 섬유, 펄프, 고분자 필름, 유리기판, 등과 같은 지지체 상에 코팅 또는 함침될 수 있다.

[0070] 하기와 같이, 본 발명의 바람직한 실시예를 참조하여 설명하지만, 해당 기술 분야의 통상의 기술자는 하기의 특허 청구의 범위에 기재된 본 발명의 사상 및 영역으로부터 벗어나지 않는 범위 내에서 본 발명을 다양하게 수정 및 변경시킬 수 있음을 이해할 수 있을 것이다.

[0071] [스킴 1]



[0072]

[0073] R_1I, R_1IR_2 및 R_1SR_2의 합성은 스킴 1에 따라 진행하였다. 합성된 각 화합물에 대한 ^1H NMR, ^{13}C NMR 측정 및 질량 분석하였다.

[0074] **<R_1I의 합성>**

[0075] NaH (200mg)를 빙욕 하에서 I (1.0 g, 5.95 mmol) 및 테트라하이드로푸란 (20mL)의 혼합물에 첨가하고 혼합물을 30 분 동안 교반하였다. 그 다음, R_1Br 또는 R_2Br (6.0mmol)을 첨가하고 얼음욕을 제거하였다. 혼합물을 N_2 하에서 밤새 환류시켰다. 용매 증발 후 물을 첨가하고 MC로 세척하였다. 유기상을 수집하고 무수 Na_2SO_4로 건조시킨 다음 증발시켰다. 조 생성물을 용리액으로 n-헥산-에틸아세테이트 (9/1)를 사용하여 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 순수한 생성물로서 갈색 분말을 획득하였다(수율 약 50 %).

[0076] **<R_1IR_2의 함량 공정>**

[0077] 스킴 1에서 i) 공정이며, acetonitrile 내에서 R_2I (or 1,4-Butane sultone) (1.0 mmol) 및 R_2Br (1.2 mmol)를 넣고 밤새 환류하였다. 실온으로 냉각한 이후에 용매를 제거하고 잔류물은 메탄올(1 mL)에 녹이고, Hexane (15-25 mL)에 가하여 여과하여 침전물을 획득하였다. 목적 화합물은 백색 분말 (수율: 약 90%)이다.

[0078] **< R_1SR_2의 합성 공정>**

[0079] 무수 메탄올 (20 mL) 중 R_1SR_2 (0.1 mmol), 황 (Sulfur, 1.0 mmol) 및 나트륨메톡사이드 (CH_3ONa, 1.0 mmol)의 혼합물을 실온 (room temperature)에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거한 이후에, 조생성물은 MC/DW 상으로 추출하였다. 유기상은 수집하고 Na_2SO_4으로 건조시켰다. 용리액 H/MC (9/1)를 사용하여 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 백색 고체 생성물을 획득하였다 (수율: 약 90%).

[0080] **BIS**: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.05 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 2H), 7.46 - 7.35 (m, 3H), 5.89 (s, 2H), 4.64 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.12 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.74 - 1.66 (m, 2H). ESI HRMS m/z = 495.0352 $[M+Na]^+$, calc. for $C_{22}H_{21}BrN_2O_3S$ = 472.05.

[0081] **BSS**: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H),

7.73 (dt, J = 7.5, 3.7 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50 - 7.37 (m, 2H), 7.23 (dt, J = 5.9, 3.7 Hz, 2H), 6.56 (dd, J = 5.9, 3.7 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.43 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.48 (s, 2H), 1.94 (dq, J = 15.5, 7.9 Hz, 2H), 1.71 (p, J = 7.9 Hz, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-D_6) δ 173.11, 134.91, 133.36, 132.31, 132.16, 130.66, 130.42, 129.79, 128.66, 128.27, 128.10, 127.47, 125.30, 122.34, 106.43, 105.82, 51.60, 48.20, 44.96, 27.04, 23.08. ESI HRMS m/z = 548.9887 $[M+Na]^+$, calc. for $C_{22}H_{20}BrN_2NaO_3S_2$ = 526.00.

[0082] **CIS**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.00 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.23 (dt, J = 6.8, 3.4 Hz, 1H), 8.20 - 8.11 (m, 3H), 7.75 - 7.60 (m, 4H), 7.46 (ddd, J = 8.2, 7.1, 1.3 Hz, 2H), 7.21 (ddd, J = 7.9, 7.1, 0.9 Hz, 2H), 4.59 (q, J = 7.4 Hz, 4H), 4.52 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.58 (s, 2H), 2.11 (td, J = 10.5, 5.9 Hz, 4H), 1.95 (q, J = 7.8, 7.2 Hz, 2H), 1.83 - 1.65 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-D_6) δ 146.73, 140.45, 131.46, 131.42, 130.79, 130.76, 128.85, 128.75, 127.10, 126.20, 122.57, 120.80, 119.26, 111.78, 111.39, 109.82, 50.91, 47.15, 42.19, 27.78, 26.40, 26.06, 22.60. ESI HRMS m/z = 548.1978 $[M+Na]^+$, calc. for $C_{31}H_{31}N_3O_3S$ = 525.21.

[0083] **CSS**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (dd, J = 7.7, 1.1 Hz, 2H), 8.03 - 7.88 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.49 - 7.38 (m, 4H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 4.46 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.36 (dt, J = 20.2, 7.2 Hz, 4H), 2.50 - 2.43 (m, 4H), 2.04 - 1.75 (m, 6H), 1.73 - 1.61 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-D_6) δ 171.75, 139.90, 131.64, 131.56, 129.84, 129.75, 127.66, 127.54, 125.66, 124.54, 122.01, 120.23, 118.66, 109.29, 105.41, 105.07, 51.03, 44.05, 43.77, 41.93, 26.51, 25.67, 24.72, 22.52. ESI HRMS m/z = 602.1519 $[M+Na]^+$, calc. for $C_{31}H_{30}N_3NaO_3S_2$ = 525.21.

[0084] **DIS**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.01 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.25 - 8.19 (m, 1H), 8.19 - 8.13 (m, 1H), 8.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 3H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.63 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.12 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.69 (p, J = 7.4 Hz, 2H). ESI HRMS m/z = 572.9454 $[M+Na]^+$, calc. for $C_{22}H_{20}Br_2N_2O_3S$ = 549.96.

[0085] **DSS**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 (s, 1H), 8.05 - 7.96 (m, 2H), 7.90 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 3H), 6.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.43 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.49 - 2.45 (m, 2H), 1.93 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 1.75 - 1.63 (m, 2H). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-D_6) δ 173.07, 135.18, 134.64, 132.29, 132.06, 131.70, 130.69, 130.45, 129.16, 128.29, 128.12, 125.34, 123.25, 121.43, 106.50, 105.87, 51.61, 47.90, 44.96, 27.01, 23.06. ESI HRMS m/z = 626.8996 $[M+Na]^+$, calc. for $C_{22}H_{19}Br_2N_2NaO_3S_2$ = 603.91.

[0086] **(1) 광물리적 특성 및 이론적 계산**

[0087] R_1I, R_1IR_2 및 R_1SR_2의 UV-Vis 흡수 및 형광 방출 스펙트럼을 관찰하였으며, 그 결과는 표 1 및 도 1에 나타내었다. 표 1은 스킴 1에서 R_1I, R_1IR_2 및 R_1SR_2의 광물리 특성을 나타낸 것이다.

[0088] [표 1]

	λ_{abs} (nm)	ε ($\times 10^3$)	λ_{ems} (nm)	$\Delta\nu$ (nm)	Φ_F (%)	E_g (eV)	σ_2 (GM)	Φ_Δ
BIS	325	8.8	433	108	59.3	3.86	0.6	0.38
CIS	325	5.8	373	48	7.6	3.05	0.8	0.25
DIS	325	6.8	434	109	60.5	3.89	0.5	0.38
BSS	350	28.7	-	-	3.7	3.98	0.5	0.64
CSS	351	30.7	364	14	3.9	3.81	0.5	0.62
DSS	350	38.9	-	-	3.8	4.05	0.4	0.66
BI	344	6.7	368	24	79.6	4.06	0.7	0.60
CI	345	12.1	370	25	92.1	4.08	79.1	0.65
DI	344	6.9	368	24	65.1	4.01	6.4	0.63

[0089]

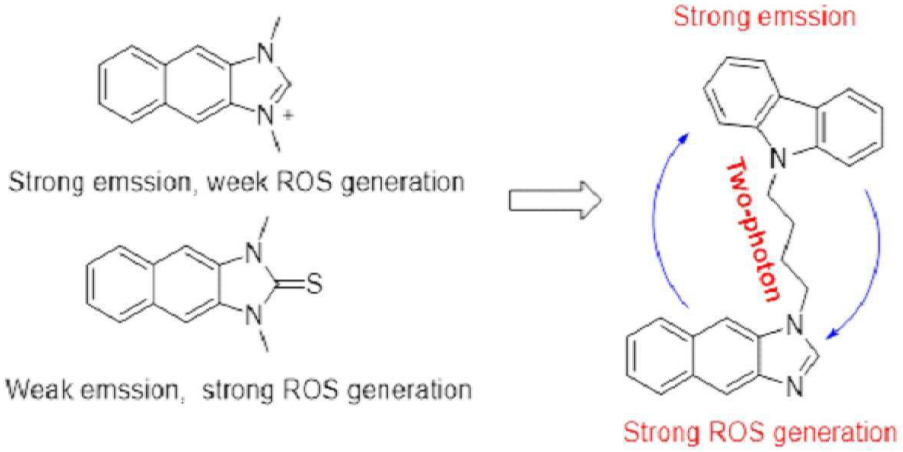
[0090] 도 1 및 표 1을 살펴보면, R_1IR_2는 카바졸 그룹 (carbazole group)을 포함하지 않으며, 이러한 나프티이미다졸륨 염 (naphthimidazolium salt)은 강한 청색 방출 및 큰 스톡스 시프트를 나타낸다. 또한, 일중항 산소 발생 나프티이미다졸륨 염을 측정한 결과 중간 값 (Φ_Δ < 0.3)을 나타낸다.

[0091] 분자 설계에서 이미다졸륨은 강화된 ISC 과정과 ROS 생성을 수확하기 위해 티온 형태 (thione form)로 전환된다. 즉, R_1SR_2 의 일중항 산소 생산 (Φ_Δ > 0.6)은 R_1IR_2보다 높다.

[0092] R_1SR_2는 약한 방출을 나타낸다(Φ_F < 5%). R_1IR_2 및 R_1SR_2의 한계를 극복하고 R_1I의 광물리적 특성을 조사한 결과 강한 형광 방출 (Φ_F >65 %)과 ROS 생성(Φ_Δ > 0.60)을 모두 보여준다.

[0093] R_1I는 형광 이미징 유도 PDT의 잠재적 후보에 해당될 수 있다. R_1I, R_1IR_2 및 R_1SR_2의 UV-Vis 흡수는 400 nm 미만이고, 고에너지 단파장을 사용하면 침투가 제한되는 정상 세포와 조직에 부정적인 영향을 미칠 수 있다. 이 단점을 극복하기 위해, TP 여기된 PDT(TP-excited PDT)가 잠재적인 대안으로 고려될 수 있다. 이광자 흡수 단면(σ2, two-photon absorption cross-section)에서 CI는 다양한 구조(표 1, 스킴 2) 중에서 높은 TPA (σ_2 = 79.1)를 나타낸다. 강한 형광 방출 Φ_F > 92.1 % 및 ROS 생성 (Φ_Δ = 0.65)과 함께 CI는 이광자 여기된 PDT 및 형광 바이오이미징에 적용될 수 있다.

[0094] [스킴 2]



[0095]

[0096] **(2)TP-PDT *in vitro* 및 세포 이미징(cell imaging)**

[0097] HeLa 세포는 소태아혈청 10% (FBS) 및 페니실린 (100 units mL^{-1})이 포함된 DMEM (Dulbecoo's Modified Eagle medium)에서 48시간 동안 배양하였다. 이미징 이전에 세포 배양 배지를 무혈청 DMEM으로 교체한 후 PS를 염색하고 배양하였다. 이광자 형광 이미지는 x40 오일 대물렌즈가 있는 다광자 및 분광 공초점 현미경 (Leica TCS

SP8 MP)으로 획득하였다. TP-PDT PS는 초점면에서 ~8.11 × 10^5 W cm^{-2}에 해당하는 1.55 W 출력의 모드 잠금 fs Ti:Sapphire 레이저 소스(Mai Tai HP)에 의해 740 nm에서 여기된다. 상기 조건에서 샘플에 전달된 레이저 출력은 1.27mW로 측정된다.

[0098] 형광 이미지 결과는 도 2에 나타내었다. 도 2에서 740 nm에서 여기 후 380-550 nm의 방출 창으로 형광 이미지를 획득하였다 (스케일 바 = 20㎛).

[0099] **(3)세포 내 ROS 생성 분석**

[0100] HeLa 세포를 PS (5㎛M) 및 DCF-DA (10㎛M)로 30분 동안 염색하였다. 인큐베이션 후, 세포를 무혈청 DMEM으로 2회 세척하였다. 동일한 위치에서 820 nm의 TP 광을 각각 0, 100, 200 및 400 스캔으로 조사하였다. DCF-DA의 형광 강도는 각 TP 스캔 후에 측정되고, DCF-DA의 이미징 조건은 488 nm 여기 및 500-540 nm 방출 창이다.

[0101] 도 3은, 일 실시 예에 따라, DCF-DA를 사용한 세포내 ROS 발생을 나타낸 것으로, 염색된 HeLa 세포의 형광 이미지(a) CI(5㎛M) 30분, (b) DCF-DA(10㎛M) 30분, (c) DCF-DA 및 CI 30분, 염색 후 TP 스캐닝이며, 488 nm에서 여기 후 500-540 nm 방출 창에서 형광 이미지를 획득하였다(스케일 바 = 50 ㎛). 도 3의 (c)에서 DCF-DA의 형광 증가를 통해, 세포 내 처리된 CI 물질에 이광자 광원을 조사하여 효과적으로 세포내 ROS를 발생시킬 수 있는지를 검증한 것으로, DCF-DA의 녹색형광이 크게 증가한 것으로보아, 세포 내에서 CI가 광민감제로 작용하여 활성산소종을 다량 방출했음을 알 수 있다.

[0102] 도 4는, 레이저 파워에 따른 이광자 PDT 효율을 나타낸 것으로, Hela 세포를 CI (5 ㎛M) 와 함께 30분 동안 인큐베이션하였다. 전체 스펙트럼 레이저 조사 후 Hoechst 33342 및 PI 형광 프로브를 사용하여 세포 생존율을 추정하였고, (a) CI로 배양되고 3.06, 3.52, 4.29, 5.01 및 5.69 mW. Log (LD_{50})의 개별 레이저 출력에서 820 nm에서 조사된 세포의 생존력이고, (b) CI 대 log (레이저 파워$^{-1}$)의 Log(LD_{50})이다.

[0103] 도 4에서 HeLa 세포에 CI를 처리한 후 이광자 광원의 세기를 3.06 mW ~ 5.69 mW로 조절하여 세포독성 테스트를 실시한 것으로, 5.69 mW 세기의 광원을 조사 했을 때, 세포독성이 가장 효과적으로 나타났으며, scan number 100번만에 약 90 %의 세포독성을 보인다. 즉, CI가 암세포를 효과적으로 사멸시키는 것을 확인할 수 있다.

[0104] **(4)TP-PDT in vitro**

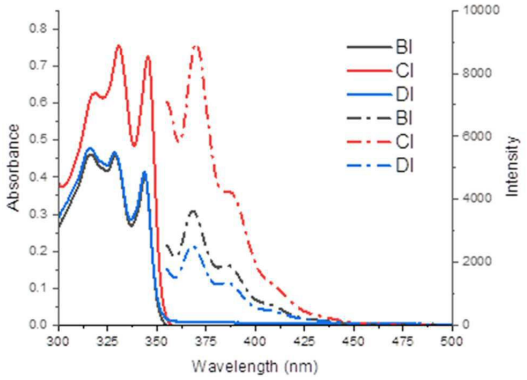
[0105] 암독성은 세포를 24시간 및 48시간 동안 0-100 ㎛M PS와 함께 인큐베이션하여 CCK-8 분석을 측정하였으며, 그 결과는 도 5에 나타내었다. 도 5에서 암독성이 낮은 것을 알 수 있다. 즉, 도5는, 광원이 없는 상태에서 CI가 세포독성이 없음을 나타내고, 20 uM을 처리하고 48시간이 지나도 세포가 여전히 살아 있음을 알 수 있다.

[0106] 실시 예에서 카바졸, 2-브로모벤젠, 2,4-디브로모벤젠 및 설포닐기에 접합된 이미다졸 (imidazole), 이미다졸륨염(imidazolium salt) 및 이미다졸린-2-티온 (imidazoline-2-thione)을 기반으로 하는 여러 개의 중원자 없는 (heavy-atom-free) 광민감제(PS)를 합성하였다. 이중 이미다졸-카바졸 콘쥬게이션 화합물 (CI)은 강한 일중항 산소 발생, 이광자 흡수 및 형광 방출을 나타낸다. 즉, 강한 일중항 산소 생성 (Φ_Δ = 0.65), 이광자 흡수 (σ_2 = 79.1 GM) 및 형광 방출 (Φ_F = 92.1 %)을 갖는 이미다졸-카바졸 콘쥬게이션 기반의 중원자 없는 (heavy-atom-free) PS를 제공할 수 있다. 이는 이광자 여기 광역동 요법 (two-photon-excited photodynamic therapy) 및 형광 바이오이미징 (fluorescence bioimaging)에 유용할 수 있다.

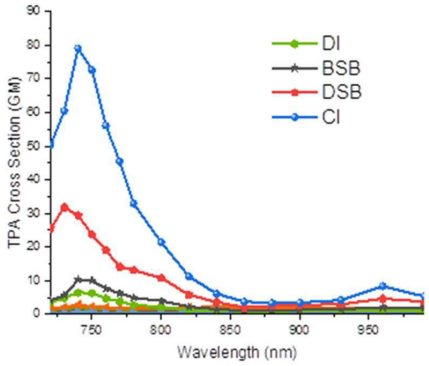
[0107] 이상과 같이 실시예들이 비록 한정된 실시예와 도면에 의해 설명되었으나, 해당 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 상기의 기재로부터 다양한 수정 및 변형이 가능하다. 예를 들어, 설명된 기술들이 설명된 방법과 다른 순서로 수행되거나, 및/또는 설명된 구성요소들이 설명된 방법과 다른 형태로 결합 또는 조합되거나, 다른 구성요소 또는 균등물에 의하여 대치되거나 치환되더라도 적절한 결과가 달성될 수 있다. 그러므로, 다른 구현들, 다른 실시예들 및 특허청구범위와 균등한 것들도 후술하는 특허청구범위의 범위에 속한다.

도면

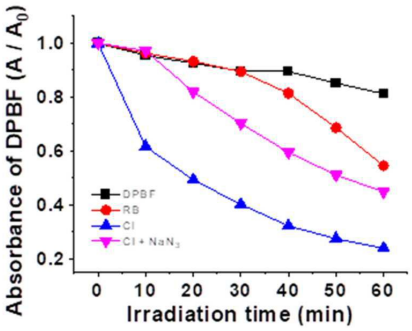
도면1


Absorbance
Intensity
Wavelength (nm)
BI
CI
DI
BI
CI
DI

(a)

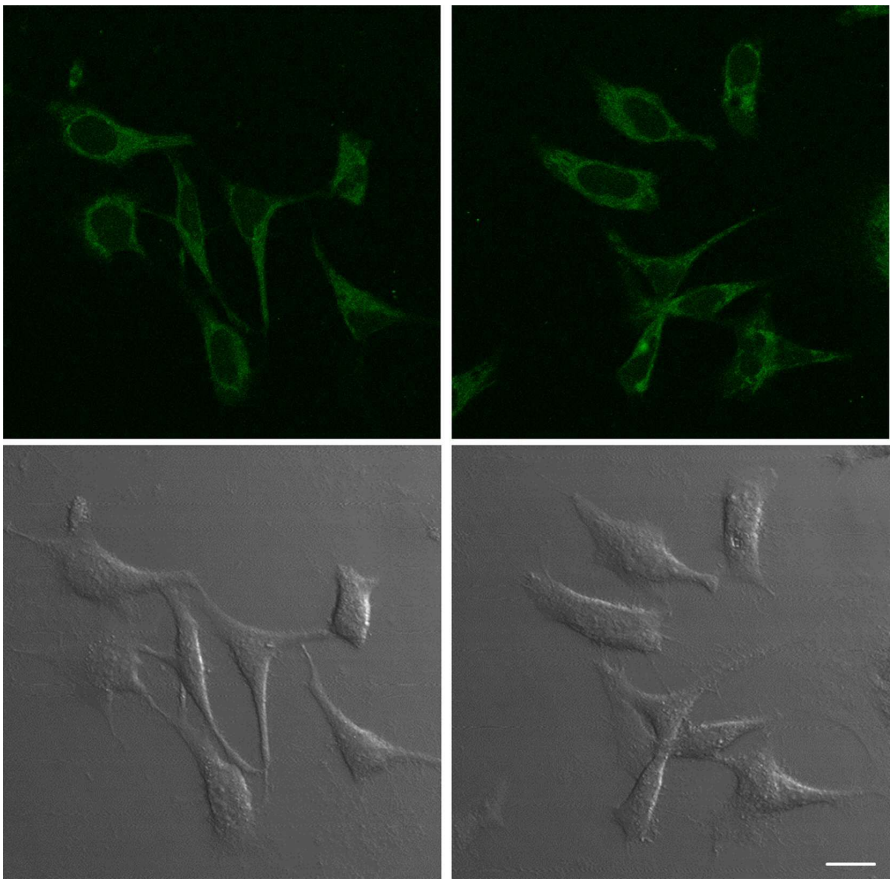

TPA Cross Section (GM)
Wavelength (nm)
DI
BSB
DSB
CI

(b)

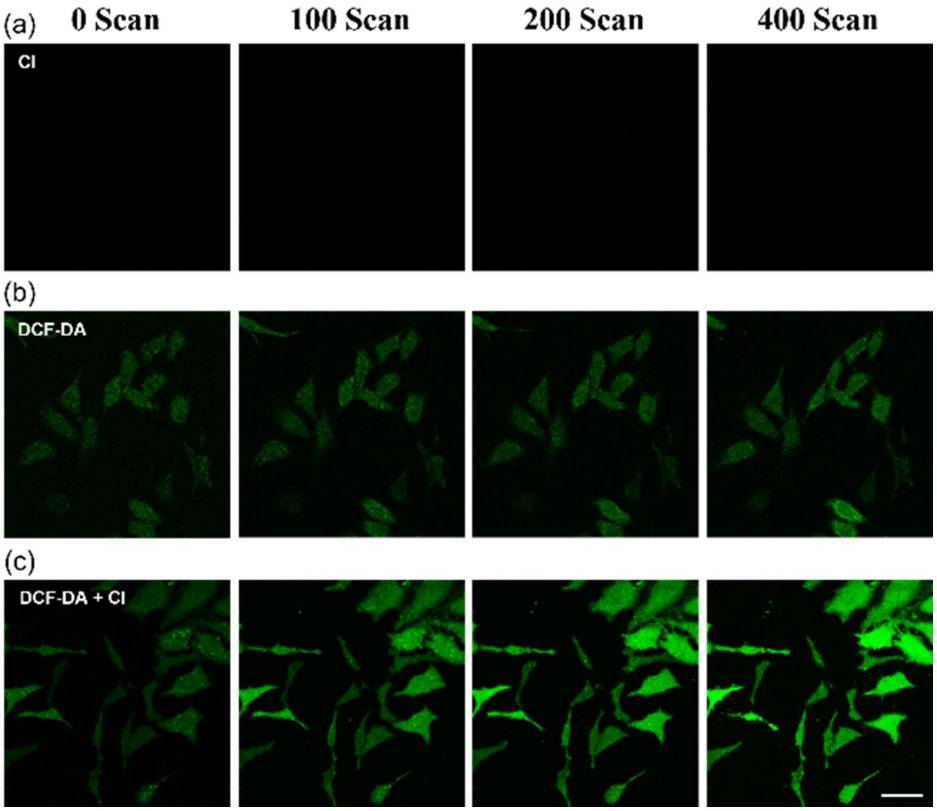

Absorbance of DPBF (A / A0)
Irradiation time (min)
DPBF
RB
CI
CI + NaN3

(c)

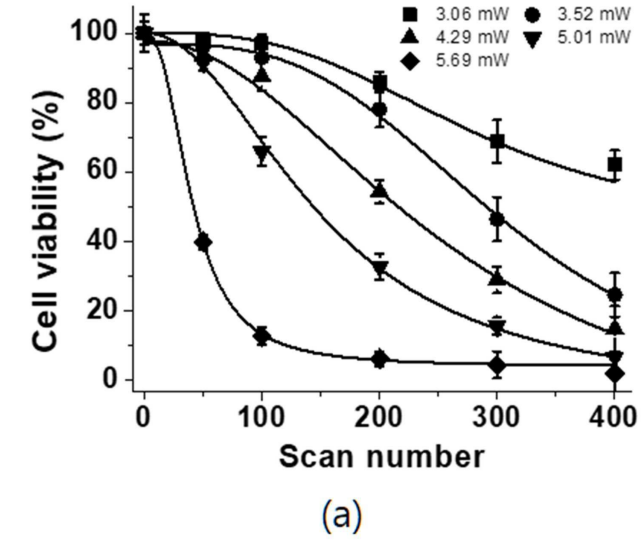
도면2



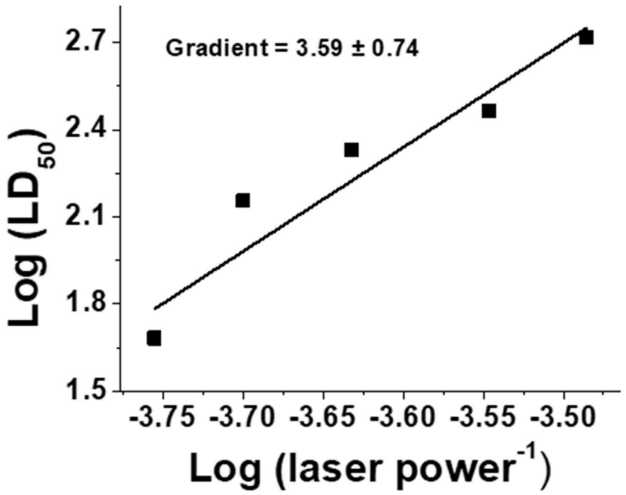
도면3



도면4

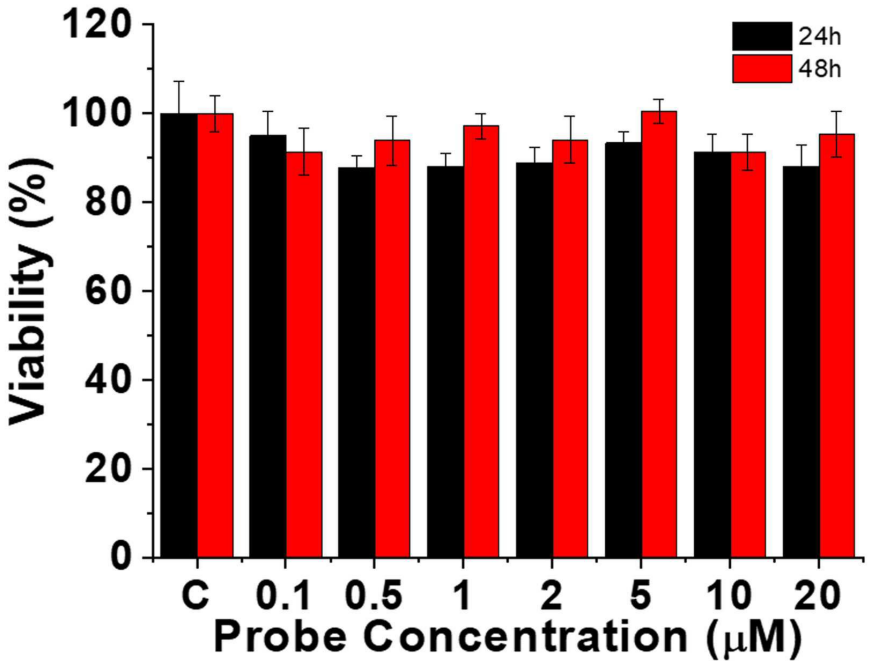

3.06 mW
3.52 mW
4.29 mW
5.01 mW
5.69 mW
Cell viability (%)
100
80
60
40
20
0
0
100
200
300
400
Scan number

(a)


Gradient = 3.59 ± 0.74
Log (LD50)
2.7
2.4
2.1
1.8
1.5
-3.75
-3.70
-3.65
-3.60
-3.55
-3.50
Log (laser power-1)

(b)

도면5


120
100
80
60
40
20
0
Viability (%)
24h
48h
C
0.1
0.5
1
2
5
10
20
Probe Concentration (μM)