

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0118410

(43) 공개일자 2023년08월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/7012 (2006.01) A61K 31/19 (2006.01)

A61K 31/352 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)

A61K 39/39 (2006.01) A61P 31/14 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/7012 (2013.01)

A61K 31/19 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2022-0014982

(22) 출원일자 2022년02월04일

심사청구일자 2022년02월04일

(71) 출원인

경희대학교 산학협력단

경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)

에이피알지 주식회사

경기도 용인시 기흥구 흥덕중앙로 120, 21층 2105-1호(영덕동, 유타워)

(72) 발명자

강세찬

경기도 수원시 영통구 청명로 16, 405호

이영근

경기도 수원시 영통구 영통로90번길 4-27, 늘푸른 벽산아파트 109동 2003호

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

심경식, 홍성욱

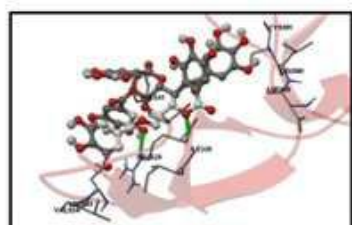
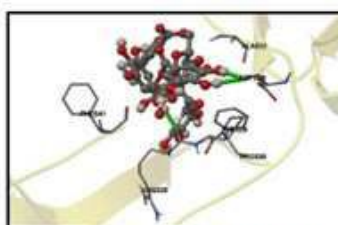
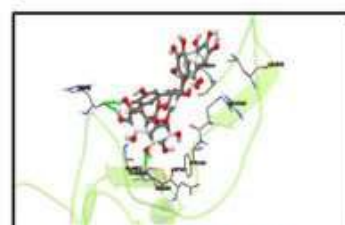
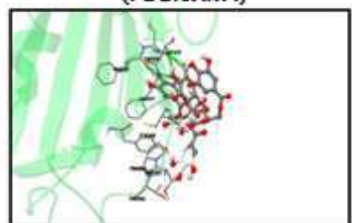
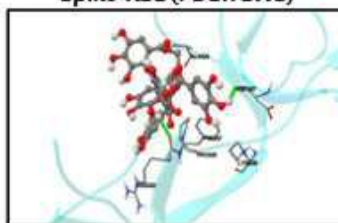
전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 발명의 명칭 SARS-CoV-2 및 변이체 바이러스 감염 예방 및 치료용 조성물

(57) 요약

본 발명은 SARS-CoV-2 및 변이체 바이러스 감염 예방 및 치료용 조성물에 관한 것으로, SARS-CoV-2 뿐만 아니라 다양한 변이체 바이러스에 대하여 치료 및 예방 효과를 나타내므로, 코로나 바이러스 감염증-19 치료 및 예방 용도, 및 백신 아դjuvants 용도로 유용하게 활용될 수 있다.

대표도 - 도2

SARS-COV-2 Original Spike RBD
(PDB:6XM4)SARS-COV-2 Alpha(B.1.1.7)
Spike RBD(PDB:7LWS)SARS-COV-2 Beta(B.1.351) Spike
RBD(PDB:7LYL)SARS-COV-2 Gamma(B.1.617.2)
Spike RBD(7V78)SARS-COV-2 Delta(B.1.1.28)
Spike RBD(7V7N)SARS-COV-2 Omicron(B.1.1.529)
Spike RBD(Modeled)

(52) CPC특허분류

A61K 31/352 (2023.05)

A61K 39/39 (2013.01)

A61P 31/14 (2018.01)

A61K 2039/55511 (2013.01)

(72) 발명자

최순호

경기도 수원시 영통구 영통로 498, 136동 706호

김준호

전라북도 진안군 진안읍 상역로 29-6, 103동 408호

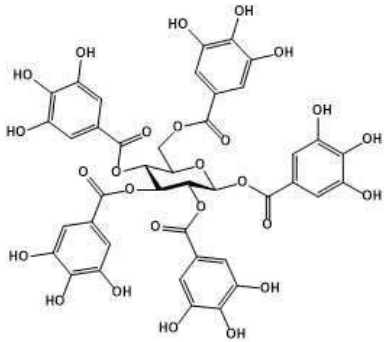
명세서

청구범위

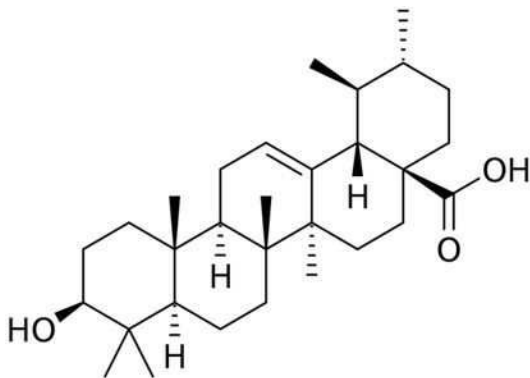
청구항 1

화학식 1 내지 3으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 화합물을 유효성분으로 포함하는 코로나 바이러스 감염증-19(COVID-19)의 예방 또는 치료용 약학적 조성물:

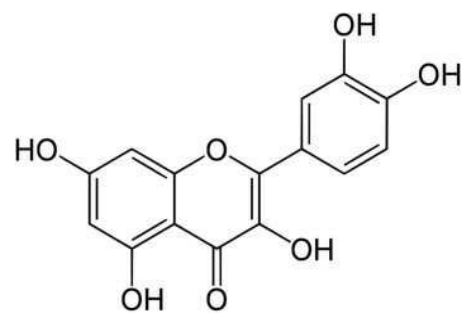
[화학식 1]



[화학식 2]



[화학식 3]



청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 코로나 바이러스 감염증은 코로나 변이 바이러스에 의한 감염증을 포함하는 것인 코로나 바이러스 감염증-19(COVID-19)의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

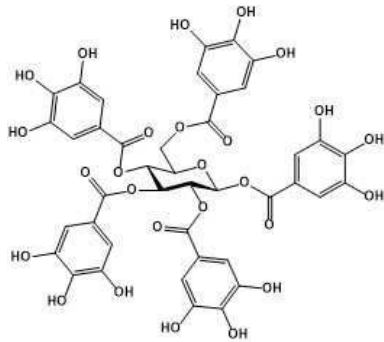
청구항 3

제 2 항에 있어서, 상기 코로나 변이 바이러스는 알파, 베타, 감마, 델타, 엡실론, 제타, 에타, 세타, 요타, 카파, 람다, 뮤 및 오미크론 코로나 바이러스로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 코로나 변이 바이러스인 것인 코로나 바이러스 감염증-19(COVID-19)의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

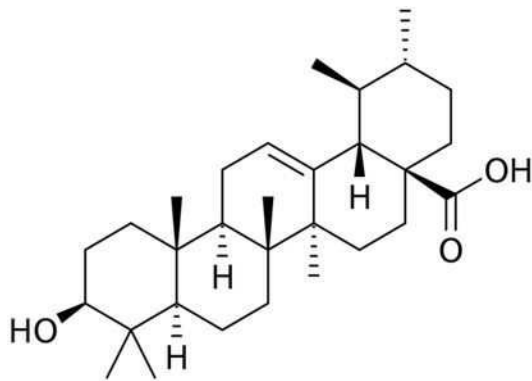
청구항 4

화합식 1 내지 3으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 화합물을 유효성분으로 포함하는 코로나 바이러스 감염증-19(COVID-19) 백신 아쥬반트 (adjuvant) 조성물:

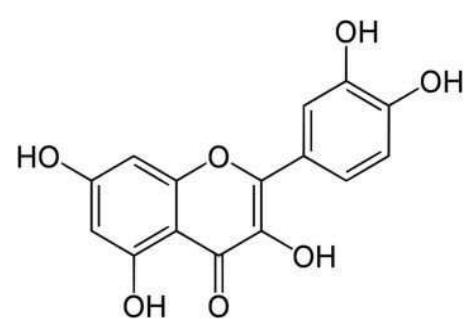
[화합식 1]



[화합식 2]



[화합식 3]



청구항 5

제 1 항에 있어서, 상기 코로나 바이러스 감염증은 코로나 변이 바이러스에 의한 감염증을 포함하는 것인 코로나 바이러스 감염증-19(COVID-19) 백신 아쥬반트 (adjuvant) 조성물.

청구항 6

제 2 항에 있어서, 상기 코로나 변이 바이러스는 알파, 베타, 감마, 델타, 엡실론, 제타, 에타, 세타, 요타, 카파, 람다, 뮤 및 오미크론 코로나 바이러스로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 코로나 변이 바이러스인 것인 코로나 바이러스 감염증-19(COVID-19) 백신 아쥬반트 (adjuvant) 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 SARS-CoV-2 및 변이체 바이러스 감염 예방 및 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 코로나바이러스(coronavirus)는 코로나비리데(coronaviridae)과에 속하는 바이러스로, 일반적으로 조류뿐만 아니라 사람을 포함한 다양한 포유류에서 발견되며, 바이러스의 특성과 숙주에 따라서 호흡기와 소화기 감염병을 모두 유발하는 것으로 알려져 있다. 사람 코로나바이러스(HCoV)는 호흡기 바이러스 감염증의 15 ~ 35% 정도를 차지하고, 대부분 감기 같은 경미한 증상, 폐렴 및 기관지염 등의 증상을 나타낸다.

[0003] 그러나, 현재 급속도로 확산되어 전세계적으로 피해를 미치고 있는 코로나바이러스감염증-19(코로나19, COVID19)의 병원체는 '사스-코로나바이러스-2(SARS-CoV-2)'이고, 잠복기는 다른 코로나바이러스와 유사하게 2 ~ 14일 정도일 것으로 추정되며, 감염자의 비말(침방울)이 호흡기나 눈, 코, 입의 점막으로 침투될 때 전염된다.

[0004] 코로나19의 주요 증상은 발열 및 기침, 인후통, 호흡곤란 등과 같은 호흡기 증상이며, 환자에 따라 두통, 근육통, 객혈과 오심, 오한, 가슴 통증, 설사, 미각 및 후각의 저하, 폐 기능의 손실 등으로 다양하게 나타난다. 건강한 성인은 시간이 지나면 회복될 가능성이 크지만, 노약자나 기저질환이 있던 사람 등 면역 기능이 낮은 사람이 감염될 경우 치명적일 수 있다. 일부는 감염 후 급성 호흡곤란증후군(ARDS)급성 폐 손상폐혈성 쇼크급성 신장 손상 등으로 진행되기도 하며, 심할 경우 사망에 이를 수 있는 것으로 보고되고 있다.

[0005] 현재 감염증에 대한 백신이나 치료제가 없어 환자의 증상에 따라 대처하는 대증요법만 가능한 실정이고, 길리어드사이언스가 에볼라 시험용 치료제로 개발했던 의약품 렘데시비르(Remdesivir)가 코로나19 중증환자 치료제로 미국 식품의약국(FDA)의 긴급사용을 승인받았으나, 이는 정식치료제가 아닌 중증환자 치료용으로, 혈중 산소량이 적거나, 산소요법치료, 인공호흡기 등으로 치료받아야 하는 환자를 대상으로 한다. 또한, 렘데시비르는 아직 임상으로 부작용이 검증되지 않고, 환자의 회복기간을 4일 감소시키는 효과가 있지만 환자의 사망률에 대해서는 유의적인 차이가 없다는 등, 코로나19의 치료제로서 한계가 있어 코로나19의 치료를 위한 효과적인 치료제의 개발이 시급한 실정이다.

[0006] 이에, 본 발명자들은 안전성이 높으면서도, 효과가 우수한 코로나 19 예방 및/또는 치료제를 제조하기 위한 연구를 수행하여 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

특허문헌

[0007] (특허문헌 0001) 대한민국 특허등록 제10-1135172호

발명의 내용

해결하려는 과제

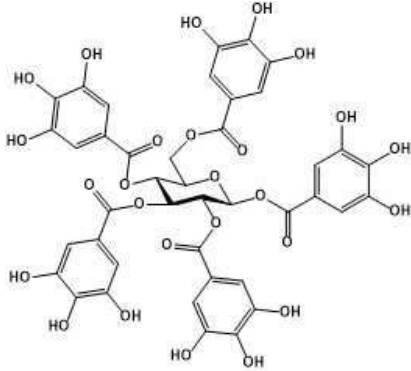
[0008] 본 발명의 하나의 목적은 화학식 1 내지 3으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 화합물을 유효 성분으로 포함하는 코로나 바이러스 감염증-19(COVID-19)의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0009] 본 발명의 다른 목적은 화학식 1 내지 3으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 화합물을 유효성분으로 포함하는 코로나 바이러스 감염증-19(COVID-19) 백신 아주반트 (adjuvant) 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

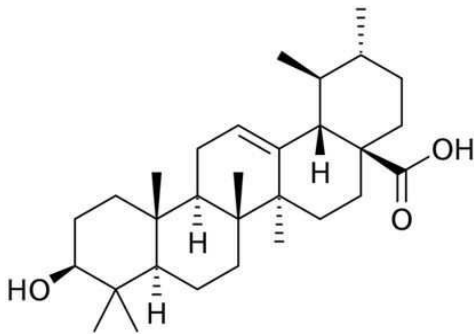
[0010] 본 발명의 일 양상은 화학식 1 내지 3으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 화합물을 유효성분으로 포함하는 코로나 바이러스 감염증-19(COVID-19)의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다:

화학식 1



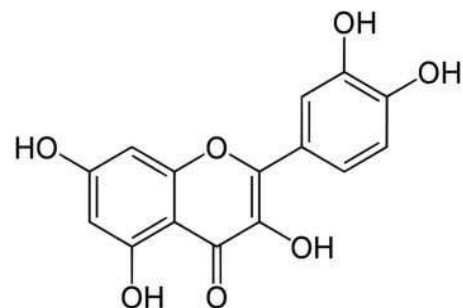
[0011]

화학식 2



[0012]

화학식 3



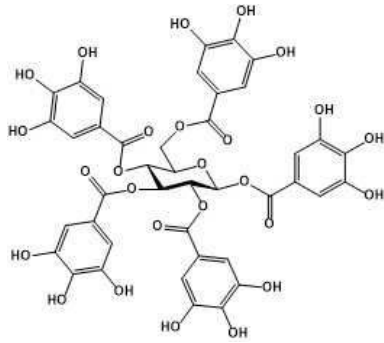
[0013]

[0014] 화학식 1로 표시되는 화합물(화합물 1)은 1, 2, 3, 4, 6-펜타-O-갈로일-β-D-글로코오스(1, 2, 3, 4, 6-penta-O-galloyl-β-D-glucose)이다.

[0015] 화학식 2로 표시되는 화합물(화합물 2)은 우르솔산(ursolic acid)이다.

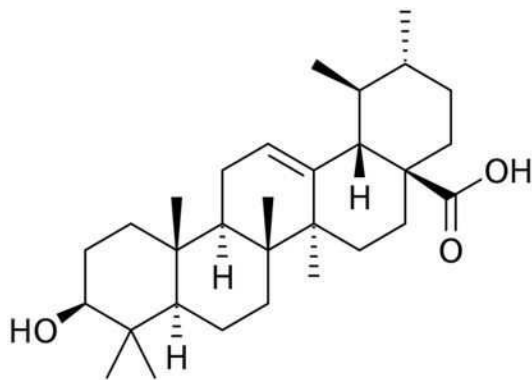
- [0016] 화학식 3으로 표시되는 화합물(화합물 3)은 택시폴린(taxifolin)이다.
- [0017] 본 발명의 조성물은 약학적으로 허용되는 담체를 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물에 포함되는 약학적으로 허용되는 담체는 약제의 제조에 통상적으로 이용되는 것으로서, 락토오스, 텍스트로스, 수크로오스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 고무, 인산칼슘, 알기네이트, 젤라틴, 규산칼슘, 미세결정성 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로오스, 물, 시럽, 메틸 셀룰로오스, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산 마그네슘 및 미네랄 오일 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 약학적 조성물은 상기 성분들 이외에 윤활제, 습윤제, 감미제, 향미제, 유화제, 현탁제, 보존제 등을 추가로 포함할 수 있다. 적합한 약학적으로 허용되는 담체 및 제제는 Remington: the science and practice of pharmacy 22nd edition (2013)에 상세히 기재되어 있다.
- [0018] 본 발명의 조성물은 그 제형의 제제화에 필요하고 적절한 각종 기재 및/또는 첨가물을 포함할 수 있으며, 그 효과를 떨어뜨리지 않는 범위 내에서 비이온 계면활성제, 실리콘 폴리머, 체질안료, 향료, 방부제, 살균제, 산화안정화제, 유기 용매, 이온성 또는 비이온성 증점제, 유연화제, 산화방지제, 자유 라디칼 파괴제, 불투명화제, 안정화제, 에몰리언트(emollient), 실리콘, α -히드록시산, 소포제, 보습제, 비타민, 곤충 기피제, 향료, 보존제, 계면활성제, 소염제, 물질 P 길항제, 충진제, 중합제, 추진제, 염기성화 또는 산성화제, 또는 착색제 등 공지의 화합물을 더 포함하여 제조될 수 있다.
- [0019] 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. 본 발명의 조성물의 투여량은 성인 기준으로 0.001 내지 1000mg/kg일 수 있다.
- [0020] 본 발명의 조성물은 경구 또는 비경구 투여될 수 있다.
- [0021] 본 발명의 조성물은 경구 투여시 다양한 제형으로 투여될 수 있는데, 정제, 환제, 경/연질 캡셀제, 액제, 현탁제, 유화제, 시럽제, 과립제, 엘릭시르제, 트로키제 등의 형태로 투여될 수 있으며, 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등을 더 포함할 수 있다. 구체적으로, 본 발명의 조성물을 경구투여 제형으로 제제화할 경우, 이의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더 포함할 수 있다. 상기 담체, 부형제 및 희석제로는 예를 들어, 락토오스, 텍스트로스, 수크로오스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알기네이트, 젤라틴, 인산칼슘, 규산칼슘, 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및/또는 광물유가 사용될 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 또한, 제제화에 일반적으로 사용되는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 봉해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 포함하여 조제될 수 있으며, 상기 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트 또는 탈크 같은 윤활제를 더 포함할 수 있다.
- [0022] 본 발명의 조성물은 비경구 투여될 수 있으며, 예를 들어, 피하주사, 정맥주사 또는 근육 내 주사 등의 방법을 통하여 투여되는 것일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [0023] 비경구 투여용 제형으로의 제제화는, 예를 들어, 본 발명의 조성물을 안정제 또는 완충제와 함께 물에 혼합하여 용액 또는 현탁액으로 제조하고, 이를 앰플 또는 바이알 단위 투여형으로 제조하는 것일 수 있다. 또한, 상기 조성물은 멸균되고, 방부제, 안정화제, 수화제 또는 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및 완충제 등의 보조제, 및 기타 치료적으로 유용한 물질을 추가로 포함할 수 있으며, 통상적인 방법에 의해 제제화될 수 있다.
- [0024] 이러한 조성물은 단위-용량(1회분) 또는 다중-용량(수 회분) 용기, 예를 들면, 밀봉된 앰플 및 바이알에 제시될 수 있고, 사용 직전에 멸균성 액상 담체, 예를 들면, 주사용 수의 부가만을 요구하는 동결-건조 조건하에 저장할 수 있다. 즉석의 사용제 및 현탁제는 멸균성 산제, 과립제 및 정제로부터 제조될 수 있다.
- [0025] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 코로나 바이러스 감염증은 코로나 변이 바이러스에 의한 감염증을 포함할 수 있다.
- [0026] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 코로나 변이 바이러스는 알파, 베타, 감마, 델타, 엡실론, 제타, 에타, 세타, 요타, 카파, 람다, 뮤 및 오미크론 코로나 바이러스로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있다.
- [0027] 본 발명의 다른 양상은 화학식 1 내지 3으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 화합물을 유효성분으로 포함하는 코로나 바이러스 감염증-19(COVID-19) 백신 아조반트 (adjuvant) 조성물을 제공한다:

[0028] [화학식 1]



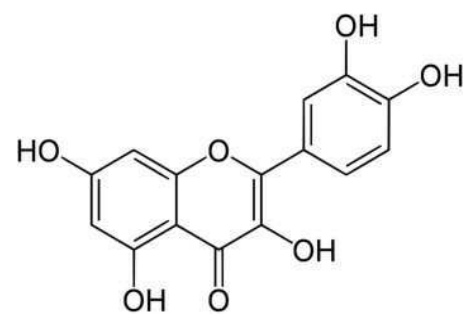
[0029]

[0031] [화학식 2]



[0032]

[0034] [화학식 3]



[0035]

[0037] 본 발명에서 사용되는 용어, "아주반트(adjuvant)"는 백신 또는 약학적으로 활성 있는 성분들에 첨가되어 면역 반응을 증가시키거나 및/또는 영향을 주는 물질 또는 조성물을 말하며, 아주반트에 통합되거나 함께 투여된 항원의 면역원성(immunogenicity)을 증진시킬 수 있는 넓은 범위의 물질 또는 책략(stratagem)을 포함한다.

[0038] 본 발명에 따른 백신 아주반트 조성물의 투여량은, 사용 목적, 대상 질병(그 종류 등), 환자 연령, 체중, 병력 등을 고려하여 당업자가 용이하게 결정할 수 있으며, 대상체(또는 환자)의 투여 빈도 또한, 사용 목적, 대상 질병(그 종류, 경중도 등), 환자 연령, 체중, 병력, 경과 등을 고려하여 당업자가 용이하게 결정할 수 있다.

[0039] 본 발명에 따른 백신 아주반트 조성물 백신의 투여와 동시에 또는 다른 시기에 이루어질 수 있으며, 백신 아주반트 조성물의 투여 빈도는 예를 들어, 매일 내지 수개월마다 투여되거나 또는 매 전염병 유행기 전에 한번 내지 두번 투여될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니며, 면역원성이 유지되는 경과를 살펴면서 당업자가 추가 면역 간격을 용이하게 결정할 수 있다.

[0040] 본 발명의 백신 아주반트 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 백신 아주반트와 함께 사용될 수 있다.

본 발명의 백신 아쥬반트 조성물과 함께 사용 가능한 백신 아쥬반트는 예를 들어, 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 포스페이트, 알루미늄(포타슘 알루미늄 설페이트), MF59, 비로솜(virosome), AS04[알루미늄 하이드록사이드 및 모노포스포릴 리피드 A(MPL)의 혼합물], AS03(DL- α -tocopherol, squalene 및 유화제인 polysorbate 80의 혼합물), CpG, 플라젤린(flagellin), Poly I:C, AS01, AS02, ISCOMs 및 ISCOMATRIX 일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0041] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 코로나 바이러스 감염증은 코로나 변이 바이러스에 의한 감염증을 포함할 수 있다.

[0042] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 코로나 변이 바이러스는 알파, 베타, 감마, 델타, 엡실론, 제타, 에타, 세타, 요타, 카파, 람다, 뮤 및 오미크론 코로나 바이러스로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 코로나 변이 바이러스일 수 있다.

[0043] 본 발명의 백신 아쥬반트 조성물의 투여량은 성인 기준으로 0.001 내지 1000mg/kg일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니며, 상기 투여량은 환자의 나이, 성별 및 상태에 따라 당업자에 의하여 적절히 조절될 수 있다.

발명의 효과

[0044] SARS-CoV-2 및 변이체 바이러스 감염 예방 및 치료용 조성물에 따르면, SARS-CoV-2 뿐만 아니라 다양한 변이체 바이러스에 대하여 치료 및 예방 효과를 나타내므로, 코로나 바이러스 감염증-19 치료 및 예방 용도, 및 백신 아쥬반트 용도로 유용하게 활용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0045] 도 1은 SARS-CoV-2 및 변이체에 대한 바이러스 모델을 나타낸 사진이다.

도 2는 화학식 1로 표시되는 화합물을 사용한 분자도킹 시뮬레이션에 따른 SARS-CoV-2 및 변이체에 대한 결합 친화성을 분석한 결과를 나타낸 사진이다.

도 3은 화학식 2로 표시되는 화합물을 사용한 분자도킹 시뮬레이션에 따른 SARS-CoV-2 및 변이체에 대한 결합 친화성을 분석한 결과를 나타낸 사진이다.

도 4는 화학식 3으로 표시되는 화합물을 사용한 분자도킹 시뮬레이션에 따른 SARS-CoV-2 및 변이체에 대한 결합 친화성을 분석한 결과를 나타낸 사진이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0046] 이하 본 발명을 하나 이상의 실시예를 통하여 보다 상세하게 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 본 발명을 예시적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0048] 실시예 1. SARS-CoV-2 및 변이체에 대한 후보 화합물의 결합 친화성 확인

[0049] SARS-CoV-2 및 SARS-CoV-2의 Alpha, Beta, Gamma, Delta, Omicron 변이체에 대한 분자도킹 시뮬레이션을 통하여 화학식 1 내지 3으로 표시되는 화합물의 결합 친화성을 분석하여, SARS-CoV-2 및 각 변이체에 대한 각 화합물의 억제율을 분석하였다.

[0050] 구체적으로, (도 2 내지 도 4) SARS-CoV-2 Alpha, Beta, Gamma, Delta, Omicron 변이체의 spike receptor-binding domain (RBD)과 화합물의 binding affinity를 확인하기 위하여 Lamarckian genetic algorithm (LGA) 기반 오픈 소스 프로그램인 AutoDock (Version 4.2.6, The Scripts Research Institute, La Jolla, CA, USA)를 사용하였다. Research Collaboratory for Structural Bioinformatics (RCSB) Protein Data Bank (PDB)의 데이터베이스를 활용하여 SARS-CoV-2 Alpha, Beta, Gamma, Delta, Omicron 변이체의 spike RBD complexed with its receptor human ACE2 를 Original Spike RBD (PDB: 6XM4), Alpha (B.1.1.7) Spike RBD (PDB: 7LWS), Beta (B.1.351) Spike RBD (PDB: 7LYL), Gamma (B.1.617.2) Spike RBD (PDB: 7V78), Delta (B.1.1.28) Spike RBD (PDB: 7V7N)와 같이 구축하였다.

[0051] SARS-CoV-2 오미크론 변종 스파이크 단백질의 34개 돌연변이 서열(A67V, HV 69-70 삭제, T95I, GY 142-144 삭제, Y145D, N211 삭제, L212I, ins214EPE, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K,

Q954H, N969K, L981F)을 원형 스파이크 단백질의 아미노산 서열에서 직접 수정해 SARS-CoV-2 오미크론 변종 스파이크 단백질의 아미노산 서열을 만들었다. 변종 스파이크 단백질 아미노산 서열에서 RBD 부분(319-541)을 가져와 SWISS-MODEL (<https://swissmodel.expasy.org>)을 이용해 SARS-CoV-2 오미크론 변종 스파이크 RBD의 3차원 단백질 구조를 모델링하였다.

[0052] 유효성분의 3차원 구조는 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) 에서 structure data file (SDF) 형식으로 다운 받아 사용하였으며, ChemOffice (PerkinElmer, Waltham, MA, USA)를 통하여 구축하였다. Ligand는 Open Babel (Version 2.4.1, <http://openbabel.org>)를 토대로 PDB 형식으로 변환하였으며, SARS-CoV-2 Alpha, Beta, Gamma, Delta, Omicron 변이체의 spike RBD와 Ligand를 Autodock에 대입한 결과 도킹전에 heteroatom과 물분자가 사라지며 polar hydrogen와 Kollman charge가 결합되는 것을 확인하였다. SARS-CoV-2 Alpha, Beta, Gamma, Delta, Omicron 변이체의 스파이크 RBD와 리간드는 PDBQT(단백질 데이터뱅크, 부분 전하(Q) 및 원자 유형(T) 파일로 변환하여 SARS-CoV-2 Alpha, Beta, Gamma, Delta, Omicron 변이체의 스파이크 RBD와 리간드 사이의 결합을 Autodock을 통하여 확인하였다. 리간드의 블라인드 도킹은 SARS-CoV-2 Alpha, Beta, Gamma, Delta, Omicron 변이체의 스파이크 RBD의 잠재적 1차 결합 부위를 식별하기 위해 수행되었다. 리간드의 블라인드 도킹은 SARS-CoV-2 Alpha, Beta, Gamma, Delta, Omicron 변이체의 스파이크 RBD의 잠재적 1차 결합 부위를 식별하기 위해 수행되었다. Entire protein은 1 Å 간격의 40×62×62 Å의 grid box로 구성하였으며, 표준 LGA를 사용하였다. 결합 부위에서 높은 음의 결합 에너지를 갖는 적합성이 결정되었고 결과는 재도킹 과정을 통해 검증되었다.

[0053] 해당 평가는 3 반복으로 수행되었으며, Graph Pad Prism 5 software를 이용하여 통계분석을 진행하였다. 이때 표준 오차는 student's t-test 방식을 사용하였다.

[0054] 그 결과, SARS-CoV-2 및 SARS-CoV-2의 Alpha, Beta, Gamma, Delta, Omicron 변이체에 대한 화학식 1 내지 3으로 표시되는 화합물의 결합 친화성 및 억제율은 각각 표 1 내지 6과 같이 확인되었다.

표 1

[0056]

물질	테스트 및 평균값	Binding Affinity (kcal/mol)	Inhibition Constant (pKi in mM)	H-bond Residue
화합물1	Blind #1	-2.380	18.030	GLY381, LEU517
	Blind #2	-3.330	3.640	ARG328 (2)
	Blind #3	-1.790	48.530	LEU441, ASN448, ASN450
	Mean±STD	-2.500±0.777	23.400±22.920	X
화합물2	Blind #1	-8.320	793.400	LYS535
	Blind #2	-8.500	590.160	CYS336
	Blind #3	-8.430	665.000	CYS336
	Mean±STD	-8.417±0.091	682.853±102.789	X
화합물3	Blind #1	-5.460	99.840	CYS336 (2)
	Blind #2	-5.580	80.730	ARG328, CYS391 (2)
	Blind #3	-5.410	107.600	CYS336 (2)
	Mean±STD	-5.483±0.087	96.057±13.829	X

표 2

[0059]

물질	테스트 및 평균값	Binding Affinity (kcal/mol)	Inhibition Constant (pKi in mM)	H-bond Residue
화합물1	Blind #1	-1.800	47.990	LYS537, CYS538
	Blind #2	-1.780	49.880	X
	Blind #3	-2.500	14.730	ARG328, ASP389(2)
	Mean±STD	-2.027±0.410	37.533±19.771	X

화합물2	Blind #1	-8.250	0.900	ILE326, ALA522
	Blind #2	-8.050	1.250	ILE326, ALA522
	Blind #3	-8.160	1.040	ASN536
	Mean±STD	-8.153±0.100	1.063±0.176	X
화합물3	Blind #1	-5.320	126.150	ASP467, GLN474
	Blind #2	-5.390	112.650	ASP467(2), GLN474
	Blind #3	-5.300	131.340	ASP467, GLN474
	Mean±STD	-5.337±0.047	123.047±9.244	X

표 3

[0061]

물질	테스트 및 평균값	Binding Affinity (kcal/mol)	Inhibition Constant (pKi in mM)	H-bond Residue
화합물1	Blind #1	-2.280	21.390	CYS391, HIS519(2)
	Blind #2	-1.880	41.910	ARG328(2)
	Blind #3	-1.810	47.390	ARG328, GLY381(2), HIS519
	Mean±STD	-1.990±0.254	36.897±13.706	X
화합물2	Blind #1	-7.520	3.060	ASN536
	Blind #2	-7.970	1.430	ASN536
	Blind #3	-7.610	2.630	LEU518, LYS528
	Mean±STD	-7.700±0.238	2.373±0.845	X
화합물3	Blind #1	-5.160	166.070	ASP364
	Blind #2	-5.340	122.480	GLN474, LYS458, CYS480
	Blind #3	-5.520	90.150	GLN474, CYS480
	Mean±STD	-5.340±0.180	126.233±38.099	X

표 4

[0063]

물질	테스트 및 평균값	Binding Affinity (kcal/mol)	Inhibition Constant (pKi in mM)	H-bond Residue
화합물1	Blind #1	-1.430	89.640	ARG509, VAL445, ARG346, THR345
	Blind #2	-2.850	8.090	THR523, CYS525, ILE332
	Blind #3	-3.310	3.730	PHE377, PHE374, SER375(2)
	Mean±STD	-2.530±0.980	33.820±48.391	X
화합물2	Blind #1	-7.590	2.750	THR33(2), LYS528
	Blind #2	-7.570	2.810	LYS528
	Blind #3	-7.600	2.660	LYS528
	Mean±STD	-7.587±0.015	2.740±0.075	X
화합물3	Blind #1	-5.280	134.230	GLY526, THR333(2), ASN360(2)
	Blind #2	-5.140	172.080	GLY526, THR333, ASN334, ASN360
	Blind #3	-4.940	239.480	VAL362
	Mean±STD	-5.120±0.171	181.930±53.312	X

표 5

[0065]

물질	테스트 및 평균값	Binding Affinity (kcal/mol)	Inhibition Constant (pKi in mM)	H-bond Residue
----	--------------	--------------------------------	------------------------------------	----------------

화합물1	Blind #1	-2.190	24.720	GLN472, SER475
	Blind #2	-3.360	3.440	ARG326, ASP387, ALA520
	Blind #3	-2.690	10.590	ILE324, ALA520
	Mean±STD	-2.747±0.587	12.917±10.829	X
화합물2	Blind #1	-8.280	854.880	X
	Blind #2	-8.290	840.570	X
	Blind #3	-8.280	859.220	X
	Mean±STD	-8.283±0.006	851.557±9.759	X
화합물3	Blind #1	-5.160	164.080	ASP362 (2), VAL365
	Blind #2	-5.230	147.500	ASP362 (2), VAL365
	Blind #3	-4.930	243.800	VAL360 (2), VAL365
	Mean±STD	-5.107±0.157	185.127±51.484	X

표 6

물질	테스트 및 평균값	Binding Affinity (kcal/mol)	Inhibition Constant (pKi in mM)	H-bond Residue
화합물1	Blind #1	-2.660	11.270	ARG10, ASP71, HIS201, PHE223 (2)
	Blind #2	-2.480	15.090	ALA202
	Blind #3	-2.510	14.510	ARG10, CYS73, LEU200 (2)
	Mean±STD	-2.550±0.096	13.623±2.059	X
화합물2	Blind #1	-7.730	2.140	ASN25, LYS122
	Blind #2	-7.690	2.290	ASN25, LYS122
	Blind #3	-7.730	2.150	ASN25, LYS122
	Mean±STD	-7.717±0.023	2.193±0.084	X
화합물3	Blind #1	-5.600	78.290	CYS18 (2)
	Blind #2	-5.410	108.990	PRO12, THR15, LYS211
	Blind #3	-5.590	79.450	CYS18 (2), ASN25
	Mean±STD	-5.533±0.107	88.910±17.399	X

즉, SARS-CoV-2 및 SARS-CoV-2의 Alpha, Beta, Gamma, Delta, Omicron 변이체에 대한 화학식 1 내지 3으로 표시되는 각 화합물의 억제 상수(Inhibition Constant, pKi in mM)는 약 1 내지 851로 확인되었으며, 이와 같이 높은 결합 친화성은 SARS-CoV-2 및 SARS-CoV-2의 Alpha, Beta, Gamma, Delta, Omicron 변이체의 타겟 단백질의 아미노산 잔기와 화학식 1 내지 3에 따른 각 화합물이 수소 결합을 이루기 때문인 것으로 확인되었다. 특히 Omicron 변이체에 대한 억제율이 우수한 것으로 확인되었다(표 7).

표 7

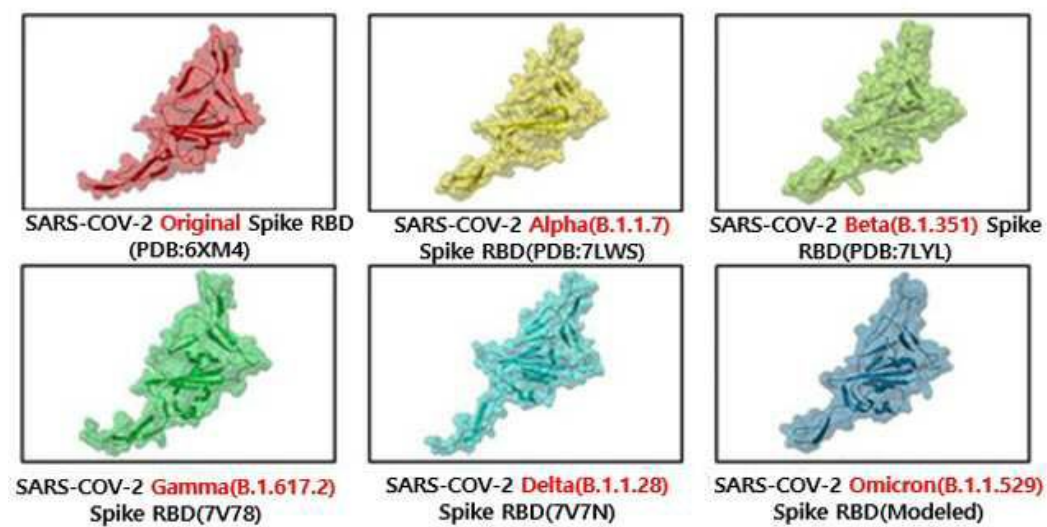
		화합물 1	화합물 2	화합물 3
Binding Affinity (kcal/mol)	Original	-2.500±0.777	-8.417±0.091	-5.483±0.087
	Alpha	-2.027±0.410	-8.1535±0.100	-5.337±0.047
	Beta	-1.990±0.254	-7.700±0.238	-5.340±0.180
	Gamma	-2.530±0.980	-7.587±0.015	-5.120±0.171
	Delta	-2.747±0.587	-8.283±0.006	-5.107±0.157
	Omicron	-2.550±0.096	-7.717±0.023	-5.533±0.107
Inhibition Constant (pKi in mM)	Original	23.400±22.920	682.853±102.789	96.057±13.829
	Alpha	37.533±19.771	1.063±0.176	123.047±9.244
	Beta	36.897±13.706	2.373±0.845	126.233±38.099
	Gamma	33.820±48.391	2.740±0.075	181.930±53.312
	Delta	12.917±10.829	851.557±9.759	185.127±51.484
	Omicron	13.6223±2.059	2.193±0.084	88.910±17.399

[0073]

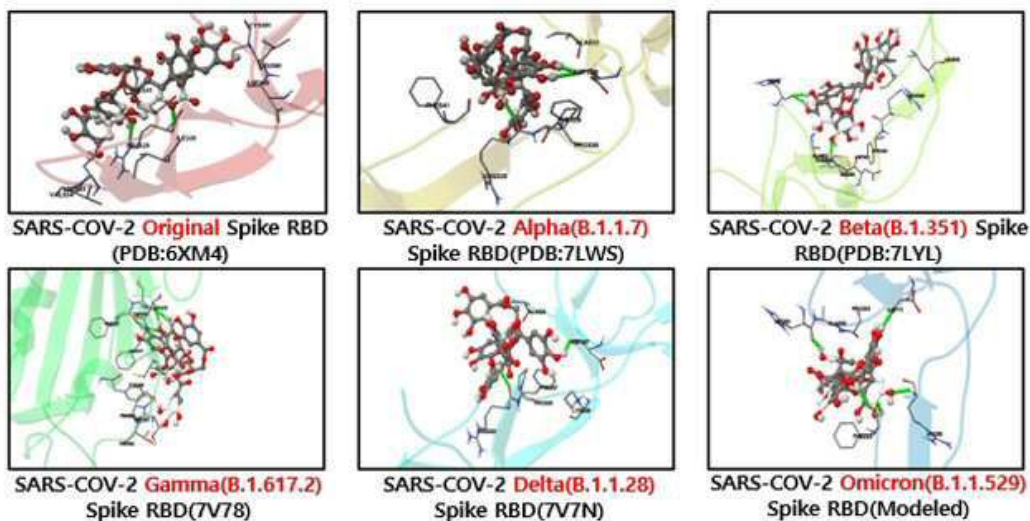
이제까지 본 발명에 대하여 그 실시예들을 중심으로 살펴보았다. 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명이 본 발명의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 범위에서 변형된 형태로 구현될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 개시된 실시예들은 한정적인 관점이 아니라 설명적인 관점에서 고려되어야 한다. 본 발명의 범위는 전술한 설명이 아니라 청구범위에 나타나 있으며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 차이점은 본 발명에 포함된 것으로 해석되어야 할 것이다.

도면

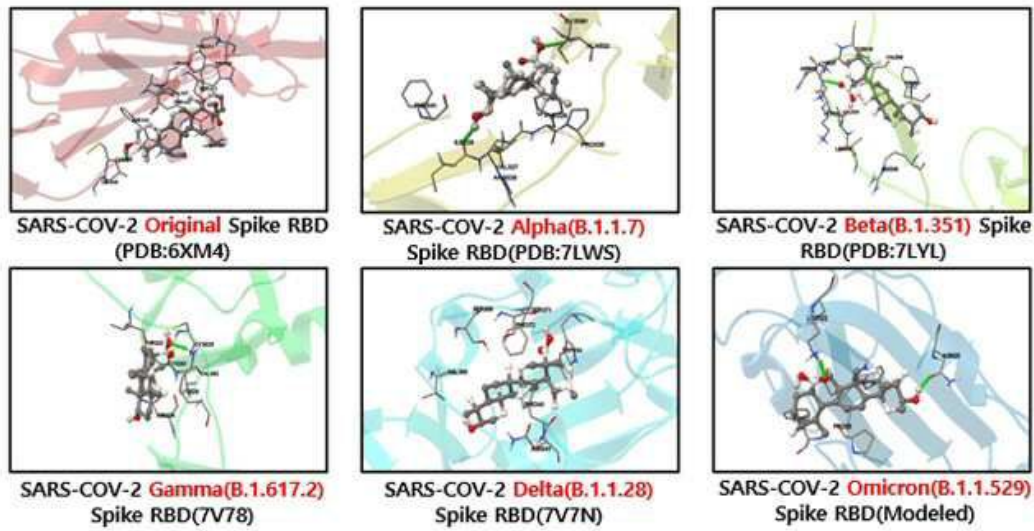
도면1



도면2



도면3



도면4

