(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2021 년 4 월 22 일 (22.04.2021)

WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2021/075879 A3

(51) 국제특허분류:
*C09K 11/06* (2006.01) *G01N 33/68* (2006.01)
*G01N 21/64* (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2020/014099

(22) 국제출원일: 2020 년 10 월 15 일 (15.10.2020)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2019-0127505 2019 년 10 월 15 일 (15.10.2019) KR

(71) 출원인: 고려대학교 산학협력단 (**KOREA UNIVERSITY RESEARCH AND BUSINESS FOUNDATION**) [KR/KR]; 02841 서울시 성북구 안암로 145, Seoul (KR).

(72) 발명자: 김종승 (**KIM, Jong Seung**); 02841 서울시 성북구 안암로 145, Seoul (KR). 베르비스트피터 (**VERWILST, Peter**); 02841 서울시 성북구 안암로 145, Seoul (KR). 선우경 (**SUNWOO, Kyoung**); 02841 서울시 성북구 안암로 145, Seoul (KR). 강철훈 (**KANG, Chulhun**); 16324 경기도 수원시 장안구 하률로30번길 22, 105동 704호, Gyeonggi-do (KR).

(74) 대리인: 정은열 등 (**JUNG, Eun Youl** et al.); 06149 서울시 강남구 테헤란로55길 21, 402호 (정앤김 특허법률사무소), 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, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, 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, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, 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, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI

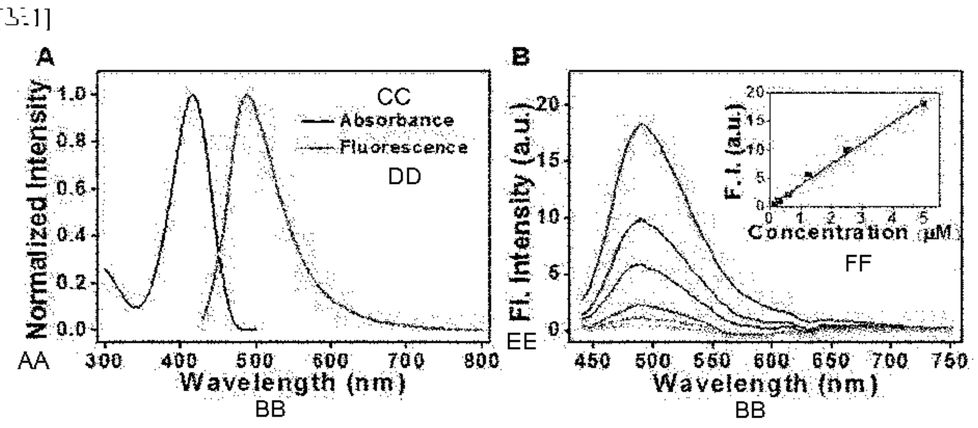
(54) **Title:** FLUORESCENT PROBE COMPOUND FOR DETECTING PROTEIN AGGREGATES, AND FLUORESCENCE SENSOR FOR DETECTING PROTEIN AGGREGATES, COMPRISING SAME

(54) **발명의 명칭:** 단백질 응집체 검출용 형광 프로브 화합물 및 이를 포함하는 단백질 응집체 검출용 형광 센서

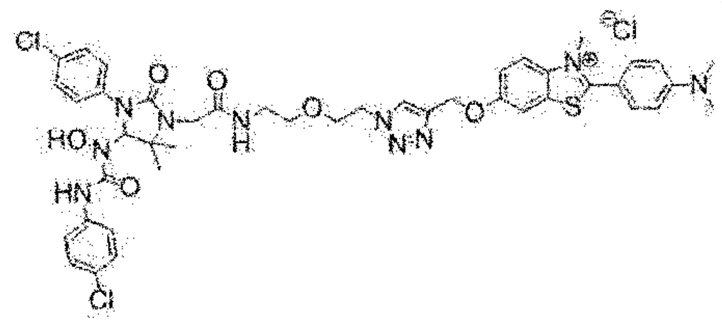
(57) **Abstract:** The present invention relates to: a fluorescent probe compound, represented by [chemical formula 1], for detecting protein aggregates; and a fluorescence sensor for detecting protein aggregates, comprising same. The fluorescent probe compound according to the present invention has excellent photophysical properties and excellent selectivity for protein aggregates, so as to effectively detect protein aggregates caused by endoplasmic reticulum stress, and thus can be effectively used as a screening tool for the development of endoplasmic reticulum-associated drugs such as endoplasmic reticulum stress modulators and drug precursors.

(57) **요약서:** 본 발명은 하기 [화학식 1]로 표시되는 단백질 응집체 검출용 형광 프로브 화합물 및 이를 포함하는 단백질 응집체 검출용 형광 센서에 관한 것이다. 본 발명에 따른 형광 프로브 화합물은 우수한 광물리적 특성과 단백질 응집체에 대해서 우수한 선택성을 가지고 있어, 소포체 스트레스에 의한 단백질 응집체를 효과적으로 검출할 수 있는바, 소포체 스트레스 조절물질, 약물 전구체 등 소포체 관련 약물 개발을 위한 스크리닝 도구로 유용하게 활용될 수 있다.

[도1]




GG[화학식 1]



AA ... Normalized Intensity
BB ... Wavelength (nm)
CC ... Absorbance
DD ... Fluorescence
EE ... Fl. Intensity (a.u.)
FF ... Concentration (μM)
GG ... Formula 1



[다음 쪽 계속]

(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(88) 국제조사보고서 공개일:

2021 년 7 월 8 일 (08.07.2021)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
**PCT/KR2020/014099**

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

**C09K 11/06**(2006.01)i; **G01N 21/64**(2006.01)i; **G01N 33/68**(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)

C09K 11/06(2006.01); G01N 33/68(2006.01); G06F 19/18(2011.01)

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) & keywords: 단백질 응집체(protein aggregate), 형광 프로브(fluorescent probe), 센서(sensor), 소포체(endoplasmic reticulum, ER), 스트레스(stress)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| A | BERIAULT, D. R. et al. Detection and quantification of endoplasmic reticulum stress in living cells using the fluorescent compound, Thioflavin T. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research. 2013, vol. 1833, pp. 2293-2301.<br>See abstract; and 5. Conclusions. | 1-5 |
| A | WANG, Q. et al. Inhibition of p97-dependent protein degradation by Eeyarestatin I. Journal of Biological Chemistry. 2008, vol. 283, no. 12, pp. 7445-7454.<br>See abstract; page 7451, right column, second paragraph; and figure 1. | 1-5 |
| A | MCKIBBIN, C. et al. Inhibition of protein translocation at the endoplasmic reticulum promotes activation of the unfolded protein response. Biochemical Journal. 2012, vol. 442, pp. 639-648.<br>See abstract; and Supplementary, figure S1. | 1-5 |
| A | WO 02-01230 A2 (MINERVA BIOTECHNOLOGIES CORPORATION) 03 January 2002 (2002-01-03)<br>See entire document. | 1-5 |
| A | US 2016-0069908 A1 (STYS, P. et al.) 10 March 2016 (2016-03-10)<br>See entire document. | 1-5 |

☑ 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 | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| **16 March 2021** | **18 March 2021** |
| Name and mailing address of the ISA/KR<br>**Korean Intellectual Property Office**<br>**Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon 35208**<br>Facsimile No. **+82-42-481-8578** | Authorized officer<br><br>Telephone No. |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
**PCT/KR2020/014099**

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| PX | VERWILST, P. et al. Revealing protein aggregates under thapsigargin-induced ER stress using an ER-targeted thioflavin. ACS sensors. 16 October 2019, vol. 4, pp. 2858-2863.<br>See abstract; Conclusions; and formula 1. | 1-5 |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT
**Information on patent family members**

International application No.
**PCT/KR2020/014099**

| Patent document cited in search report | Publication date (day/month/year) | Patent family member(s) | Publication date (day/month/year) |
|---|---|---|---|
| WO 02-01230 A2 | 03 January 2002 | AU 3347900 A | 07 August 2000 |
| | | AU 3474100 A | 07 August 2000 |
| | | AU 7014001 A | 08 January 2002 |
| | | AU 7015701 A | 08 January 2002 |
| | | CA 2360927 A1 | 27 July 2000 |
| | | CA 2360927 C | 06 March 2018 |
| | | CA 2361013 A1 | 27 July 2000 |
| | | CA 2413884 A1 | 03 January 2002 |
| | | CA 2413932 A1 | 03 January 2002 |
| | | EP 1147416 A2 | 24 October 2001 |
| | | EP 1147416 B1 | 29 May 2013 |
| | | EP 1169646 A2 | 09 January 2002 |
| | | EP 1309858 A2 | 14 May 2003 |
| | | EP 1356296 A2 | 29 October 2003 |
| | | EP 1356296 B1 | 20 April 2016 |
| | | EP 2320231 A2 | 11 May 2011 |
| | | EP 2320231 A3 | 18 July 2012 |
| | | JP 2002-535656 A | 22 October 2002 |
| | | JP 2002-540383 A | 26 November 2002 |
| | | JP 2004-512497 A | 22 April 2004 |
| | | JP 2004-526124 A | 26 August 2004 |
| | | JP 2011-095265 A | 12 May 2011 |
| | | JP 2012-230124 A | 22 November 2012 |
| | | JP 2014-013242 A | 23 January 2014 |
| | | JP 2015-096855 A | 21 May 2015 |
| | | JP 2017-122728 A | 13 July 2017 |
| | | JP 5122705 B2 | 16 January 2013 |
| | | JP 5524812 B2 | 18 June 2014 |
| | | JP 6662797 B2 | 11 March 2020 |
| | | US 2005-0112607 A1 | 26 May 2005 |
| | | US 2005-0148101 A1 | 07 July 2005 |
| | | WO 00-43783 A2 | 27 July 2000 |
| | | WO 00-43783 A3 | 02 November 2000 |
| | | WO 00-43791 A2 | 27 July 2000 |
| | | WO 00-43791 A3 | 26 July 2001 |
| | | WO 00-43791 A9 | 28 March 2002 |
| | | WO 02-01228 A2 | 03 January 2002 |
| | | WO 02-01228 A8 | 06 March 2003 |
| | | WO 02-01230 A3 | 14 August 2003 |
| US 2016-0069908 A1 | 10 March 2016 | AU 2014-231661 A1 | 08 October 2015 |
| | | AU 2014-231661 B2 | 13 June 2019 |
| | | CA 2906226 A1 | 18 September 2014 |
| | | CN 105247367 A | 13 January 2016 |
| | | CN 105247367 B | 27 April 2018 |
| | | EP 2972340 A1 | 20 January 2016 |
| | | EP 2972340 B1 | 16 January 2019 |
| | | HK 1220762 A1 | 12 May 2017 |
| | | JP 2016-514266 A | 19 May 2016 |
| | | JP 6456851 B2 | 23 January 2019 |
| | | US 2014-0273000 A1 | 18 September 2014 |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**
**Information on patent family members**

International application No.
**PCT/KR2020/014099**

| Patent document cited in search report | Publication date (day/month/year) | Patent family member(s) | | | Publication date (day/month/year) |
|---|---|---|---|---|---|
| | | US | 9588129 | B2 | 07 March 2017 |
| | | WO | 2014-138919 | A1 | 18 September 2014 |

# 국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호

**PCT/KR2020/014099**

**A.** 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

**C09K 11/06**(2006.01)i; **G01N 21/64**(2006.01)i; **G01N 33/68**(2006.01)i

**B.** 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

C09K 11/06(2006.01); G01N 33/68(2006.01); G06F 19/18(2011.01)

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) & 키워드:단백질 응집체(protein aggregate), 형광 프로브(fluorescent probe), 센서(sensor), 소포체(endoplasmic reticulum, ER), 스트레스(stress)

**C.** 관련 문헌

| 카테고리* | 인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재 | 관련 청구항 |
|---|---|---|
| A | BERIAULT, D. R. 등, "Detection and quantification of endoplasmic reticulum stress in living cells using the fluorescent compound, Thioflavin T", Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research, 2013, 제1833권, 페이지 2293-2301<br>초록; 5. Conclusions | 1-5 |
| A | WANG, Q. 등, "Inhibition of p97-dependent protein degradation by Eeyarestatin I", Journal of Biological Chemistry, 2008, 제283권, 제12호, 페이지 7445-7454<br>초록; 페이지 7451, 오른쪽 컬럼, 두 번째 단락; 도면 1 | 1-5 |
| A | MCKIBBIN, C. 등, "Inhibition of protein translocation at the endoplasmic reticulum promotes activation of the unfolded protein response", Biochemical Journal, 2012, 제442권, 페이지 639-648<br>초록; Supplementary 도면 S1 | 1-5 |
| A | WO 02-01230 A2 (MINERVA BIOTECHNOLOGIES CORPORATION) 2002.01.03<br>전체 문헌 | 1-5 |
| A | US 2016-0069908 A1 (STYS, P. 등) 2016.03.10<br>전체 문헌 | 1-5 |

☑ 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 | 국제조사보고서 발송일 |
|---|---|
| **2021년03월16일(16.03.2021)** | **2021년03월18일(18.03.2021)** |
| ISA/KR의 명칭 및 우편주소<br>**대한민국 특허청**<br>**(35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사)**<br>팩스 번호 **+82-42-481-8578** | 심사관<br>**한인호**<br>전화번호 **+82-42-481-3362** |

# 국 제 조 사 보 고 서

| 국제출원번호 |
| --- |
| **PCT/KR2020/014099** |

**C. 관련 문헌**

| 카테고리* | 인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재 | 관련 청구항 |
| --- | --- | --- |
| PX | VERWILST, P. 등, "Revealing protein aggregates under thapsigargin-induced ER stress using an ER-targeted thioflavin", ACS sensors, 2019.10.16, 제4권, 페이지 2858-2863<br>초록; Conclusions; 도식 1 | 1-5 |

# 국 제 조 사 보 고 서
## 대응특허에 관한 정보

국제출원번호
**PCT/KR2020/014099**

| 국제조사보고서에서 인용된 특허문헌 | 공개일 | 대응특허문헌 | 공개일 |
|---|---|---|---|
| WO 02-01230 A2 | 2002/01/03 | AU 3347900 A | 2000/08/07 |
| | | AU 3474100 A | 2000/08/07 |
| | | AU 7014001 A | 2002/01/08 |
| | | AU 7015701 A | 2002/01/08 |
| | | CA 2360927 A1 | 2000/07/27 |
| | | CA 2360927 C | 2018/03/06 |
| | | CA 2361013 A1 | 2000/07/27 |
| | | CA 2413884 A1 | 2002/01/03 |
| | | CA 2413932 A1 | 2002/01/03 |
| | | EP 1147416 A2 | 2001/10/24 |
| | | EP 1147416 B1 | 2013/05/29 |
| | | EP 1169646 A2 | 2002/01/09 |
| | | EP 1309858 A2 | 2003/05/14 |
| | | EP 1356296 A2 | 2003/10/29 |
| | | EP 1356296 B1 | 2016/04/20 |
| | | EP 2320231 A2 | 2011/05/11 |
| | | EP 2320231 A3 | 2012/07/18 |
| | | JP 2002-535656 A | 2002/10/22 |
| | | JP 2002-540383 A | 2002/11/26 |
| | | JP 2004-512497 A | 2004/04/22 |
| | | JP 2004-526124 A | 2004/08/26 |
| | | JP 2011-095265 A | 2011/05/12 |
| | | JP 2012-230124 A | 2012/11/22 |
| | | JP 2014-013242 A | 2014/01/23 |
| | | JP 2015-096855 A | 2015/05/21 |
| | | JP 2017-122728 A | 2017/07/13 |
| | | JP 5122705 B2 | 2013/01/16 |
| | | JP 5524812 B2 | 2014/06/18 |
| | | JP 6662797 B2 | 2020/03/11 |
| | | US 2005-0112607 A1 | 2005/05/26 |
| | | US 2005-0148101 A1 | 2005/07/07 |
| | | WO 00-43783 A2 | 2000/07/27 |
| | | WO 00-43783 A3 | 2000/11/02 |
| | | WO 00-43791 A2 | 2000/07/27 |
| | | WO 00-43791 A3 | 2001/07/26 |
| | | WO 00-43791 A9 | 2002/03/28 |
| | | WO 02-01228 A2 | 2002/01/03 |
| | | WO 02-01228 A8 | 2003/03/06 |
| | | WO 02-01230 A3 | 2003/08/14 |
| US 2016-0069908 A1 | 2016/03/10 | AU 2014-231661 A1 | 2015/10/08 |
| | | AU 2014-231661 B2 | 2019/06/13 |
| | | CA 2906226 A1 | 2014/09/18 |
| | | CN 105247367 A | 2016/01/13 |
| | | CN 105247367 B | 2018/04/27 |
| | | EP 2972340 A1 | 2016/01/20 |
| | | EP 2972340 B1 | 2019/01/16 |
| | | HK 1220762 A1 | 2017/05/12 |
| | | JP 2016-514266 A | 2016/05/19 |
| | | JP 6456851 B2 | 2019/01/23 |
| | | US 2014-0273000 A1 | 2014/09/18 |

**국 제 조 사 보 고 서**
**대응특허에 관한 정보**

국제출원번호
**PCT/KR2020/014099**

| 국제조사보고서에서 인용된 특허문헌 | 공개일 | 대응특허문헌 | 공개일 |
|---|---|---|---|
| | | US 9588129 B2 | 2017/03/07 |
| | | WO 2014-138919 A1 | 2014/09/18 |