(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0087584
(43) 공개일자 2022년06월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/343 (2006.01) *A61K 31/454* (2006.01)
A61K 31/502 (2006.01) *A61K 31/5025* (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01) *A61K 31/551* (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01) *G16C 20/50* (2019.01)
G16C 20/64 (2019.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/343 (2013.01)
A61K 31/454 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-0174121
(22) 출원일자 2020년12월14일
심사청구일자 2021년03월25일

(71) 출원인
경상국립대학교산학협력단
경상남도 진주시 진주대로 501 (가좌동)
(72) 발명자
이근우
경상남도 사천시 사남면 조동길 61, 106동 701호 (사천 푸르지오)
(74) 대리인
위병갑

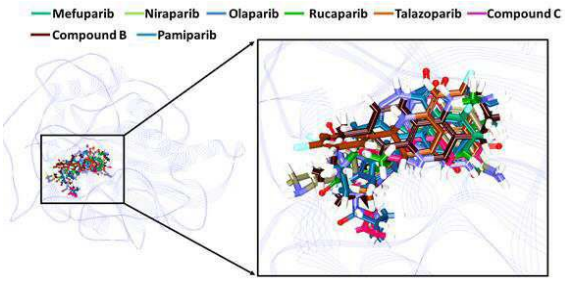
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **PARP 억제제 기반 새로운 COVID-19 및 SARS-CoV 치료 후보물질 발굴**

(57) 요 약

본 발명은 PARP 억제제 기반으로 하는 COVID-19 및 SARS-CoV 치료를 위한 화합물에 관한 것으로, 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 COVID-19의 nsp16/ nsp10을 표적으로 하는 PARP 억제제를 기반으로 하여 코로나바이러스감염증-19(COVID-19) 치료를 위한 약학 조성물 및 식품 조성물로 유용할 수 있다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 31/502 (2013.01)
A61K 31/5025 (2013.01)
A61K 31/55 (2013.01)
A61K 31/551 (2013.01)
A61P 31/14 (2018.01)
G16C 20/50 (2019.02)
G16C 20/64 (2019.02)

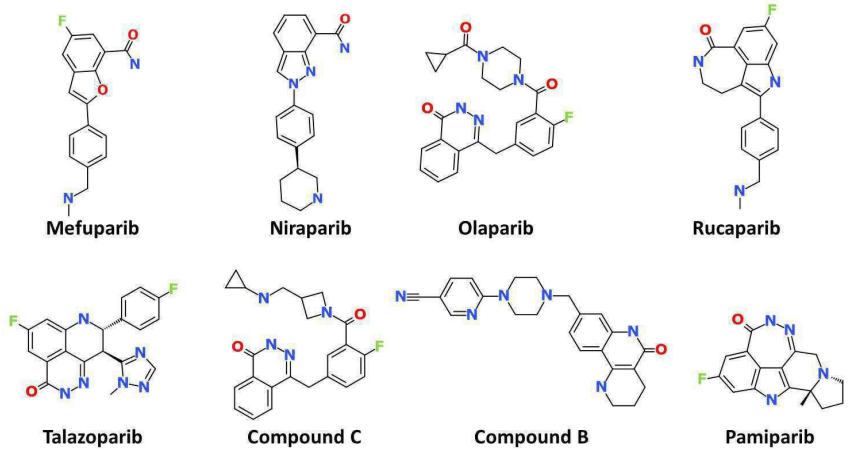
청구범위유예 : 있음

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 8종 화합물 중 1종을 포함하는 COVID-19 예방 또는 치료용 약학적 조성물.



발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 PARP 억제제 기반으로 하는 COVID-19 및 SARS-CoV 치료를 위한 화합물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 2019년 12월에 중국 후베이성 우한시에서 바이러스 폐렴 양상의 원인미상 폐렴이 무리 지어 발생하기 시작하였다. 환자의 대부분이 화난 수산 시장을 방문한 이력이 있었고, 중국 당국은 2019년 12월 31일에 원인 미상의 폐렴이 우한시에서 유행하고 있다고 공식 발표하였다. 2020년 1월 7일에 중국 질병예방통제센터는 이 폐렴 환자들로부터 이전에 알려지지 않은 새로운 코로나바이러스를 검출하였고, 1월 11일에 새로운 코로나바이러스의 유전정보를 전 세계에 공개하였다. 이 바이러스는 severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)로 명명되었으며, 세계보건기구는 이에 의한 질병을 2019년에 발생된 코로나바이러스가 일으키는 질병을 뜻하는 코로나바이러스감염증-19(coronavirus disease 2019, COVID-19)로 명명하였다. SARS-CoV-2의 전파를 차단하려는 노력에도 불구하고 중국 전 지역으로 감염이 확산되었을 뿐만 아니라 2020년 1월에는 태국, 일본, 우리나라 등에서도 감염이 확인되었다. 우한에서 발생한 원인미상 폐렴의 원인이 새로운 코로나바이러스로 확인된 후 채 3개월이 되기도 전인 3월 11일에 약 114개국으로 감염이 확산되었으며 4,000명 이상이 사망하였다. 이에 세계보건기구는 2020년 3월 11일에 COVID-19가 세계적 대유행(pandemic) 상황이라고 선언하였다. 우리나라에서는 2020년 1월 20일에 첫 환자가 보고되었고 3월 12일 0시까지 총 7,869명의 확진 환자가 보고되었으며 66명(084%)이 사망하였다.

[0003] 이에 본 발명자들은 컴퓨터신약설계(Computer-Aided Drug Design) 기법과 분자도킹기법을 활용하여 이 바이러스의 치료제를 발굴연구를 시도하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] 발명의 목적은 코로나바이러스감염증-19(COVID-19) 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0005] 본 발명의 목적은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 코로나바이러스감염증-19(COVID-19) 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[0006] 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 COVID-19의 nsp16/nsp10을 표적으로 하는 PARP 억제제를 기반으로 하여 코로나바이러스감염증-19(COVID-19) 치료를 위한 약학 조성물 및 식품 조성물로 유용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0007] 도 1은 nsp16/nsp10 복합체와 최종 후보물질 8개의 결합모드를 비교한 결과이다.

도 2는 nsp16/nsp10 복합체와 최종 후보물질 8개의 결합모드를 비교한 결과이다(A) Rucaparib, B) Olaparib, C) Compound B, D) Compound C, E) Talazoparib, F) Niraparib, G) Pamiparib, H) Mefuparib).

도 3은 최종 후보물질들의 2D 구조를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0008] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0010] **<실험예 1> nsp16-nsp10 복합체의 저해 활성 확인**

[0011] FDA에서 승인된 약물 데이터를 대상으로 COVID-19 (SARS-CoV 2) 치료제 가능성 여부를 조사하였다. 한국화학연구원(KRICT)에서 KCB-DR DB로부터 약물데이터를 받아서 전체 약물데이터와 nsp16/nsp10 복합체와 결합모드를 비교하였다(도 1 및 도 2참조).

[0012] nsp16/nsp10 복합체와 분자도킹모의실험을 실시하여 8개를 최종후보물질로 선정하였다(도 3참조).

표 1

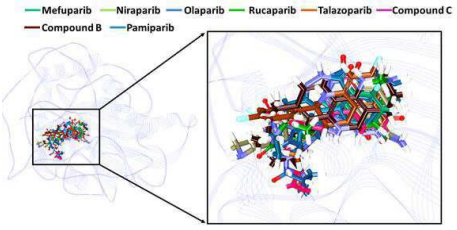
[0014] nsp16/nsp10 복합체와 분자도킹 스코어 결과

Compound Name	-CDOCKER interaction energy (kcal/mol)
Rucaparib	57.76
Olaparib	55.8
6-[4-[(5-oxo-2,3,4,6-tetrahydro-1H-benzo[h][1,6]naphthyridin-8-yl)methyl]piperazin-1-yl]pyridine-3-carbonitrile (Compound B)	48.00
4-(3-(3-((cyclopropylamino)methyl)azetidine-1-carbonyl)-4-fluorobenzyl) phthalazin-1(2H)-one hydrochloride (Compound C)	53.34
Talazoparib	39.13
Niraparib	39.06
Pamiparib	32.48
Mefuparib (Ref)	38.43

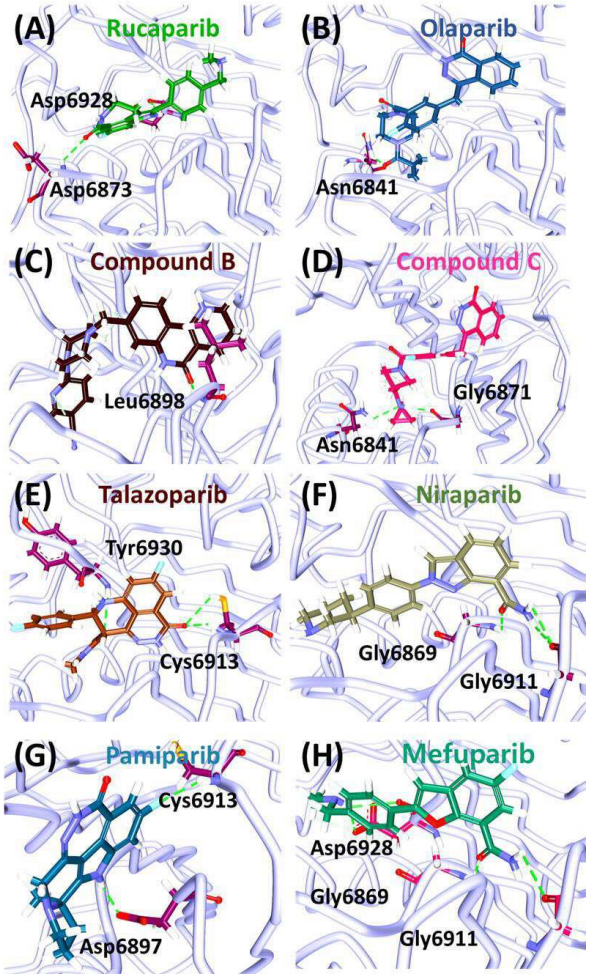
[0015] 상기 결과로 인해 본 발명에서 발굴한 화합물이 COVID-19 치료에 대한 강력한 잠재적 억제제로 활용가능한 것을 확인하였다.

도면

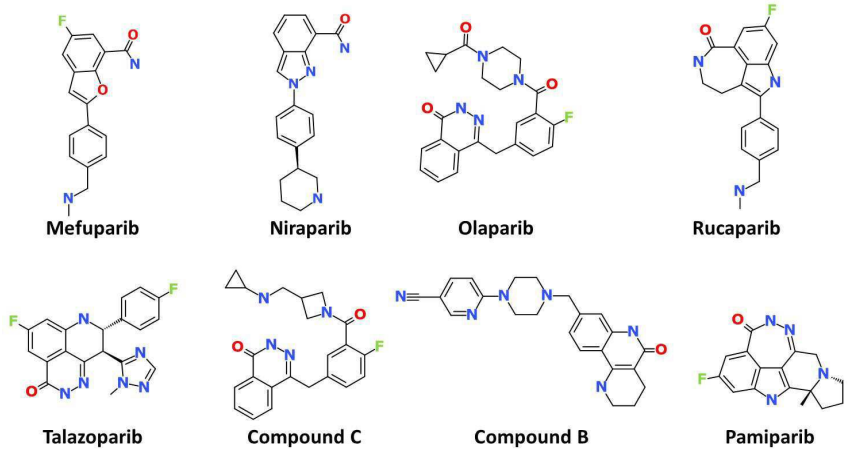
도면1


Mefuparib
Niraparib
Olaparib
Rucaparib
Talazoparib
Compound C
Compound B
Pamiparib

도면2


(A) Rucaparib
Asp6928
Asp6873
(B) Olaparib
Asn6841
(C) Compound B
Leu6898
(D) Compound C
Gly6871
Asn6841
(E) Talazoparib
Tyr6930
Cys6913
(F) Niraparib
Gly6869
Gly6911
(G) Pamiparib
Cys6913
Asp6897
(H) Mefuparib
Asp6928
Gly6869
Gly6911

도면3


Mefuparib
Niraparib
Olaparib
Rucaparib
Talazoparib
Compound C
Compound B
Pamiparib