



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0025564
(43) 공개일자 2022년03월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.) A61K 31/43 (2006.01) A61K 31/382 (2006.01) A61K 31/439 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01) G16C 20/50 (2019.01) G16C 20/64 (2019.01)	(71) 출원인 경상국립대학교산학협력단 경상남도 진주시 진주대로 501 (가좌동)
(52) CPC특허분류 A61K 31/43 (2013.01) A61K 31/382 (2013.01)	(72) 발명자 이근우 경상남도 사천시 사남면 조동길 61, 106동 701호 (사천 푸르지오)
(21) 출원번호 10-2020-0106476	(74) 대리인 위병갑
(22) 출원일자 2020년08월24일 심사청구일자 없음	

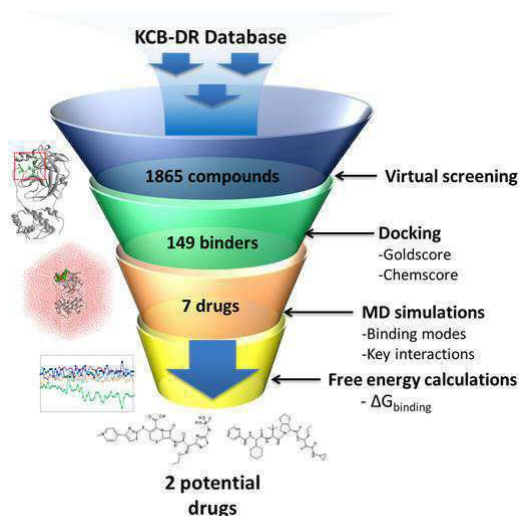
전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 Mpro 단백질을 저해하는 새로운 COVID-19 치료용 후보물질 발굴

(57) 요약

본 발명은 Mpro 단백질을 저해하는 새로운 COVID-19 치료용 후보물질 발굴에 관한 것으로, 약효가능성 타진을 위하여 분자도킹계산과 자유에너지계산을 수행하였고 약물 타겟 단백질로는 COVID-19에 존재하는 Mpro(주요프로타아제, PDB ID: 6LU7) 단백질을 사용하였으며, 이에 대한 항코로나바이러스 활성을 가지는 물질을 기존에 승인된 약물에서 발굴하였다. 본 발명에 따르면 코로나바이러스에 대하여 Mpro(주요프로타아제, PDB ID: 6LU7) 단백질의 억제 활성을 갖고 있어 코로나바이러스의 예방 또는 치료용 약학적 조성물, 예방 또는 개선용 건강기능식품으로 유용하게 활용될 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/439 (2013.01)

A61K 31/506 (2013.01)

G16C 20/50 (2019.02)

G16C 20/64 (2019.02)

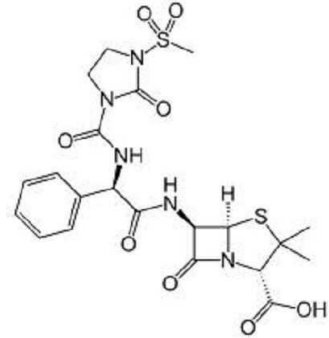
청구범위유예 : 있음

명세서

청구범위

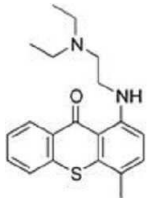
청구항 1

하기 화학식 1 내지 화학식 4로 표시되는 화합물에서 선택된 하나 이상의 화합물을 유효성분으로 포함하는, 코

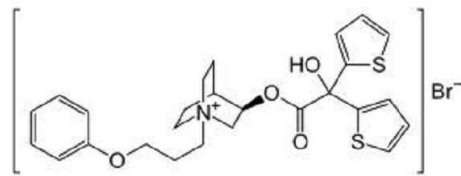


로나바이러스 감염증 예방 또는 치료용 약학 조성물. [화학식 1]

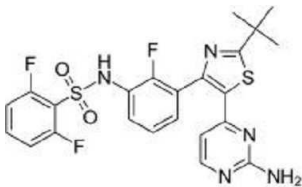
[화학식



2] [화학식



3] [화학식



4]

청구항 2

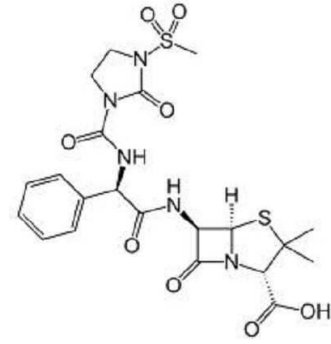
제1항에 있어서, 상기 화합물은 Mpro 단백질의 활성을 억제하는 것을 특징으로 하는, 코로나바이러스 감염증 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 코로나바이러스는 SARS-CoV-2 인 것을 특징으로 하는, 코로나바이러스 감염증 예방 또는 치료용 약학 조성물.

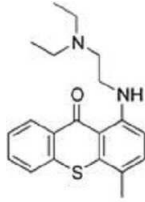
청구항 4

하기 화학식 1 내지 화학식 4로 표시되는 화합물에서 선택된 하나 이상의 화합물을 유효성분으로 포함하는, 코



로나바이러스 감염증 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물.[화학식 1]

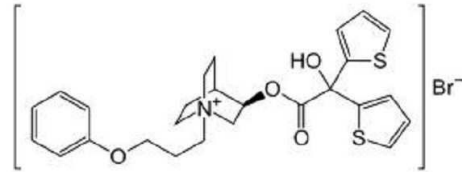
[화학



식

2]

[화학식



3]

[화학식



4]

청구항 5

메즐로실린(Mezlocillin), 이소셀판 블루(Isosulfan blue), 루칸톤(Lucanthone), 아클리디니움(Aclidinium) 또는 다브라페닙(Dabrafenib), 이들의 유도체 또는 이들의 염을 유효성분으로 포함하는, 코로나바이러스 감염증 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 6

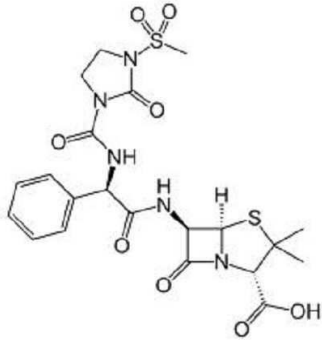
제5항에 있어서, 상기 화합물은 Mpro 단백질의 활성을 억제하는 것을 특징으로 하는, 코로나바이러스 감염증 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 7

제5항에 있어서, 상기 코로나바이러스는 SARS-CoV-2 인 것을 특징으로 하는, 코로나바이러스 감염증 예방 또는 치료용 약학 조성물.

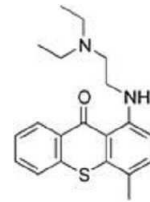
청구항 8

컴퓨터신약설계, 분자도킹계산 및 자유에너지계산을 통해 하기 화학식 1 내지 화학식 4로 표시되는 화합물에서 선택된 하나 이상의 화합물을 도출하는 것을 특징으로 하는, 항코로나바이러스 활성 물질의 발굴 방법.[화학식



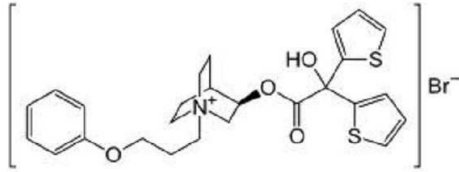
1]

[화학식



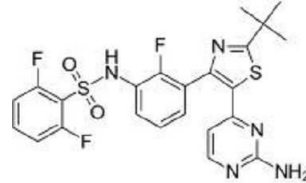
2]

[화학식



3]

[화학식 4]



발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 Mpro 단백질을 저해하는 새로운 COVID-19 (SARS-CoV-2) 치료용 후보물질 발굴에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 일명 COVID-19 (SARS-CoV-2) 바이러스는 2019년 중국 우한시에서 시작된 호흡기질환으로서, 코로나바이러스 감염으로 인한 질병으로 심한 호흡기증상을 나타내면서 감염환자의 상당수가 사망까지 이르게 되고 있다. 코로나바이러스 감염증에 대한 공인된 치료제로는 리바비린(ribavirin), 펜시클로비르(penclovir), 니타코사니드(nitazoxanide), 나파모스태트(nafamostat), 클로르퀴닌(chloroquinie)등이 알려져 있으며 이외에도 렘디시비르(GS-5734, remdesivir), 파비피라비르(favipiravir)가 코로나바이러스 감염증 치료에 사용되고 있으나 효과가 낮고 핵산아날로그형의 항바이러스제들의 특성상 변종바이러스의 발생율이 높아 2종이상의 항바이러스제를 같이 적용하고 있다.

[0003] COVID-19 바이러스와 다른 코로나바이러스들의 근연도를 살펴보면, Rat coronavirus(Rat CoV)는 코로나바이러스의 일종으로 호흡기질환을 유발하는 바이러스이며, (Pravin N. Bhatt, Dean H. Percy, and Albert M. Jonas. Characterization of the Virus of Sialodacryoadenitis of Rats: A Member of the Coronavims Group. J. Infect Dis. 126(2): 123-130) Pubmed의 분석한 자료에 의하면 COVID-19 바이러스와는 65%의 단백질 서열 동일성과 77%의 유사성을 나타낸다. PEDV와 TGEV는 돼지에서 장염을 유발하는 코로나바이러스로 COVID-19 바이러스와는 각각 60,66%의 단백질 서열동일성과 75, 80%의 유사성을 나타내어 코로나바이러스들간의 단백질 서열에 상호 유사성이 매우 높다. 반면, 코로나바이러스와 같은 한가닥 RNA를 유전형으로 가지는 바이러스인 라이노바이러스는 22%의 단백질 서열 동일성과 39%의 유사성을 나타내어 단백질 서열 연관성에 있어서 코로나바이러스와의 유사성이 낮으며, 역시 한가닥 RNA를 유전형으로 가지는 바이러스인 인플루엔자바이러스도 28%의 단백질 서열 동일성과 34%의 유사성을 나타내어 코로나바이러스와의 유사성이 낮다. 이에 기존의 코로나바이러스와는 별개의 바이러스로 분류되어 이에 대한 치료 및 예방에 관한 이슈가 집중되고 있다.

[0004] 리바비린을 비롯한 렘디시비르 등의 코로나바이러스 감염증에 사용되는 항바이러스제들은 대부분 RNA polymerase 억제능을 가지는 물질들이다. 다만, 렘디시비르에 대한 내성을 가진 코로나바이러스의 일종인 마우스 간염바이러스가 발견되었으며 기존의 항바이러스제의 효과가 없는 실정이다.

[0005] 또한, 현재까지 개발된 항바이러스들은 심한 부작용을 나타내고 있으므로, 그 응용에 있어서 많은 주의가 필요하다. 이러한 치료제는 효과적이지 못하며 부작용 또한 나타나고 있는 실정이다. 그러므로 코로나바이러스의 발생을 예방하고 치료하기 위한 감염 억제 효과가 뛰어나고 독성이 적은 우수한 새로운 코로나 바이러스제의 개발

이 필요하다.

[0006] 이러한 배경 하에, 본 발명자들은 컴퓨터신약설계(Computer-Aided Drug Design) 기법과 분자도킹기법을 활용하여 이 바이러스의 치료제를 발굴연구를 시도하였다. 개발 시간을 획기적으로 단축하기 위한 기존 약물 중에서 원하는 치료효과를 지닌 약물을 탐색하는 신약재창출(Drug Reposition) 연구기법을 이용하였다. 약효가능성 타진을 위하여 분자도킹계산과 자유에너지계산을 수행하였고 약물 타겟 단백질로는 COVID-19에 존재하는 Mpro(주요프로타아제, PDB ID: 6LU7) 단백질을 사용하였으며, 이에 대한 항코로나바이러스 활성을 가지는 물질을 기존에 승인된 약물에서 발굴함으로써, 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 따라서, 본 발명의 목적은 Mpro(주요프로타아제, PDB ID: 6LU7) 단백질의 억제 활성을 갖는 화합물을 유효성분으로 포함하는 코로나바이러스 감염증 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하는 데에 있다.

[0008] 본 발명의 또 다른 목적은 Mpro(주요프로타아제, PDB ID: 6LU7) 단백질의 억제 활성을 갖는 화합물을 유효성분으로 포함하는 코로나바이러스 감염증 예방 또는 개선용 건강식품 조성물을 제공하는 데에 있다.

과제의 해결 수단

[0009] 전술한 목적을 달성하기 위해 본 발명은, 메즐로실린(Mezlocillin), 이소설판 블루(Isosulfan blue), 루칸톤(Lucanthone) 아클리디니움(Aclidinium) 또는 다브라페닙(Dabrafenib), 이들의 유도체 또는 이들의 염을 유효성분으로 포함하는 코로나바이러스 감염증 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[0010] 본 발명에 따르면 코로나바이러스에 대하여 Mpro(주요프로타아제, PDB ID: 6LU7) 단백질의 억제 활성을 갖고 있어 코로나바이러스의 예방 또는 치료용 약학적 조성물, 예방 또는 개선용 건강기능식품으로 유용하게 활용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0011] 도 1은 COVID-19 Mpro에 대한 잠재적인 약물후보물질을 발굴하기 위한 computational drug repurposing process 개요도를 나타낸 것이다. 도 2는 COVID-19 Mpro에 대한 약물후보물질의 분자도킹 스코어를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0012] 이하, 본 발명의 바람직한 실시예를 첨부된 도면을 참고하여 보다 상세하게 설명하도록 한다.

[0013] 본 발명은 Mpro 단백질을 저해하는 새로운 COVID-19 (SARS-CoV-2) 치료용 후보물질 발굴에 관한 것이다.

[0014] 본 발명의 일실시예에 따르면 Mpro(주요프로타아제, PDB ID: 6LU7) 단백질의 억제 활성을 갖는 화합물을 유효성분으로 포함하는 코로나바이러스 감염증 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0015] 또한 본 발명의 일실시예에 따르면 Mpro(주요프로타아제, PDB ID: 6LU7) 단백질의 억제 활성을 갖는 화합물을 유효성분으로 포함하는 코로나바이러스 감염증 예방 또는 개선용 건강식품 조성물을 제공한다.

[0016] 본 발명에 따르면 컴퓨터신약설계(Computer-Aided Drug Design) 기법과 분자도킹기법을 활용하여 이 바이러스의 치료제를 발굴연구를 시도하였다. 개발 시간을 획기적으로 단축하기 위한 기존 약물 중에서 원하는 치료효과를 지닌 약물을 탐색하는 신약재창출(Drug Reposition) 연구기법을 이용하였다. 약효가능성 타진을 위하여 분자도킹계산과 자유에너지계산을 수행하였고 약물 타겟 단백질로는 COVID-19에 존재하는 Mpro(주요프로타아제, PDB ID: 6LU7) 단백질을 사용하였으며, 이에 대한 항코로나바이러스 활성을 가지는 물질을 기존에 승인된 약물에서 발굴하였다.

[0017] 본 발명은 FDA에서 승인된 1865개의 약물 데이터를 대상으로 COVID-19 (SARS-CoV 2) 치료제 가능성 여부를 조사하였다. 한국화학연구원(KRICT)에서 KCB-DR DB로부터 약물데이터를 받아서 1865개 전체 약물데이터와 Mpro 단백질과의 분자도킹모의실험을 실시하여 149개를 1차로 선별하고, 정밀분석을 통하여 3개를 물질을 도출하였다(도

1).

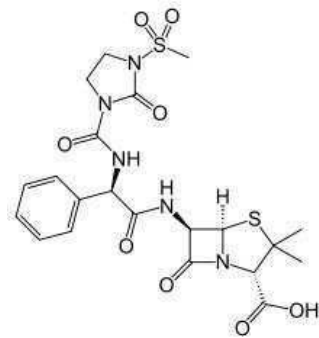
[0018] 구체적으로 본 발명에서는 3개의 후보물질로서, 메즐로실린(Mezlocillin), 이소설판 블루(Isosulfan blue), 루칸톤(Lucanthone), 아클리디니움(Aclidinium) 또는 다브라페닙(Dabrafenib), 이들의 유도체 또는 이들의 염을 유효성분으로 포함하는 코로나바이러스 감염증 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0019] 본 발명에서 설명되는 후보물질은 아래 표 1에 표시하였다.

[0020] 본 발명에서 발굴될 후보물질의 Goldscore 및 Chemscore를 확인하였으며, 대조군으로 기준 화합물인 N3, Lopinavir, Ritonavir 등 3개 약물을 사용하였다. 사용 결과 기존의 화합물에 비하여 높은 분자도킹 스코어를 가지는 것으로 나타났다(도 2).

[0021] 본 발명의 메즐로실린(Mezlocillin)은 하기 화학식 1로 표시될 수 있다.

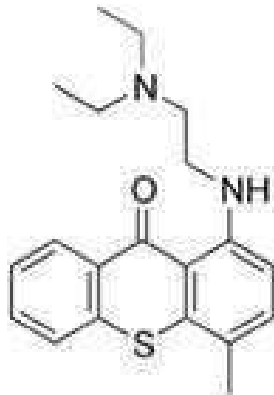
[0022] [화학식 1]



[0023]

[0024] 또한, 본 발명의 루칸톤(Lucanthone)은 하기 화학식 2로 표시될 수 있다.

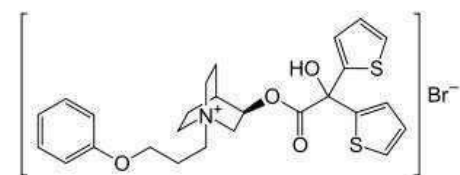
[0025] [화학식 2]



[0026]

[0027] 또한, 본 발명의 아클리디니움(Aclidinium) 은 하기 화학식 3으로 표시될 수 있다.

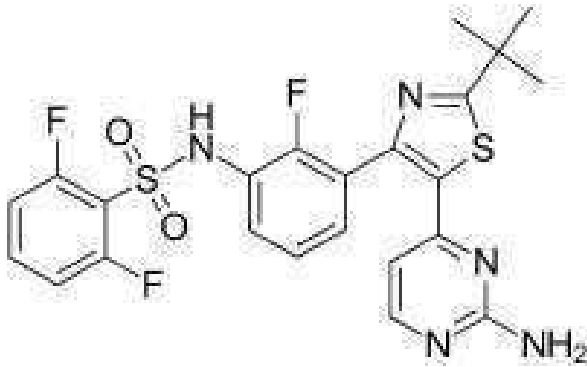
[0028] [화학식 3]



[0029]

[0030] 또한, 본 발명의 다브라페닙(Dabrafenib)은 하기 화학식 4으로 표시될 수 있다.

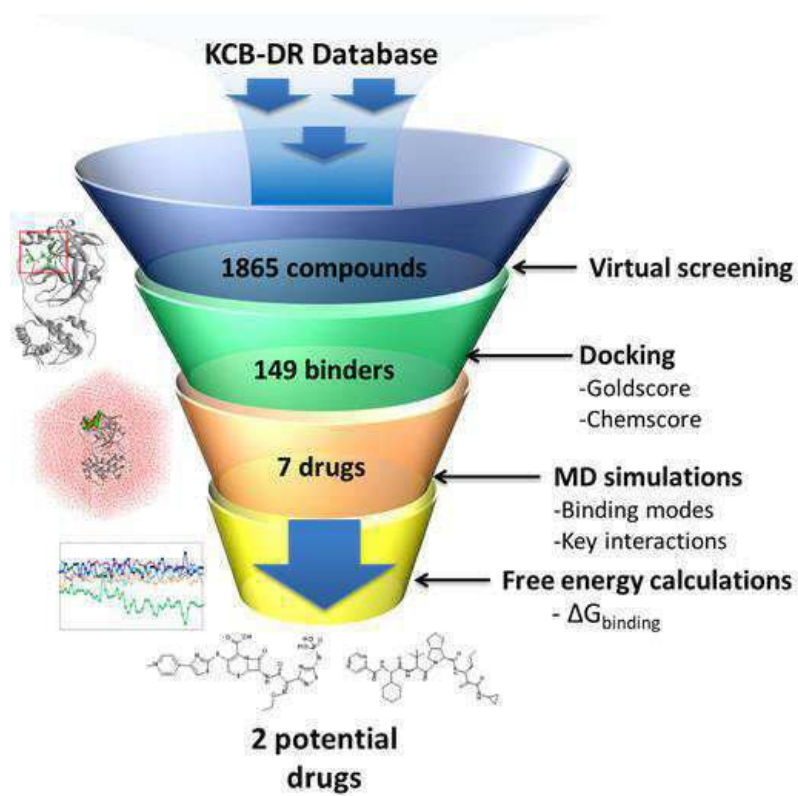
[0031] [화학식 4]



[0032]

도면

도면1



도면2

S. No.	Name of Drug	Goldscore	Chemscore
1	Mezlocillin	67.34	-23.89
2	Isosulfan blue	65.86	-31.67
3	Lucanthone	65.12	-27.61
4	Acridinium	64.37	-31.72
5	Dabrafenib	63.82	-32.39
Ref	Ritonavir	48.53	-25.77
Ref	N3	66.03	-26.64
Ref	Lopinavir	60.86	-26.09