

2026.8.18.(화) 00:00

보도시점

(국제엠바고)

배포 2026.8.14.(금) 14:00

(2026.8.18.(화) 조간)

복잡한 약물도 쉽게 재설계하는 분자 편집 기술 개발

- IBS, 활용도 높은 피리딘의 질소 위치를 자유롭게 바꾸는 새로운 합성법 제시
- 실제 의약품까지 편집 성공, 신약 후보 물질 탐색 가능성 확대, Nature誌 게재

의약품 등에 가장 흔히 쓰이는 피리딘 화합물을 아주 손쉽게 바꿔 쓸 수 있는 합성법이 개발됐다. 복잡한 구조에도 쉽게 적용할 수 있어 다양한 신약 후보 물질 탐색의 효율성과 성공 가능성을 크게 높일 것으로 기대된다.

과학기술정보통신부(부총리 겸 과학기술정보통신부 장관 배경훈, 이하 ‘과기정통부’)는 기초과학연구원(원장 장석복, 이하 ‘IBS’) 분자활성 촉매반응 연구단 홍승우 단장 직무대행(KAIST 화학과 교수) 연구팀이 피리딘 구조 내 질소의 위치 변경(원하는 위치에 새 질소를 넣고 기존 질소는 제거) 방식으로, 주변 치환기*의 상대적 위치를 조절하는 ‘질소 원자 전위(N-atom transposition)’ 합성법을 개발했다고 밝혔다.

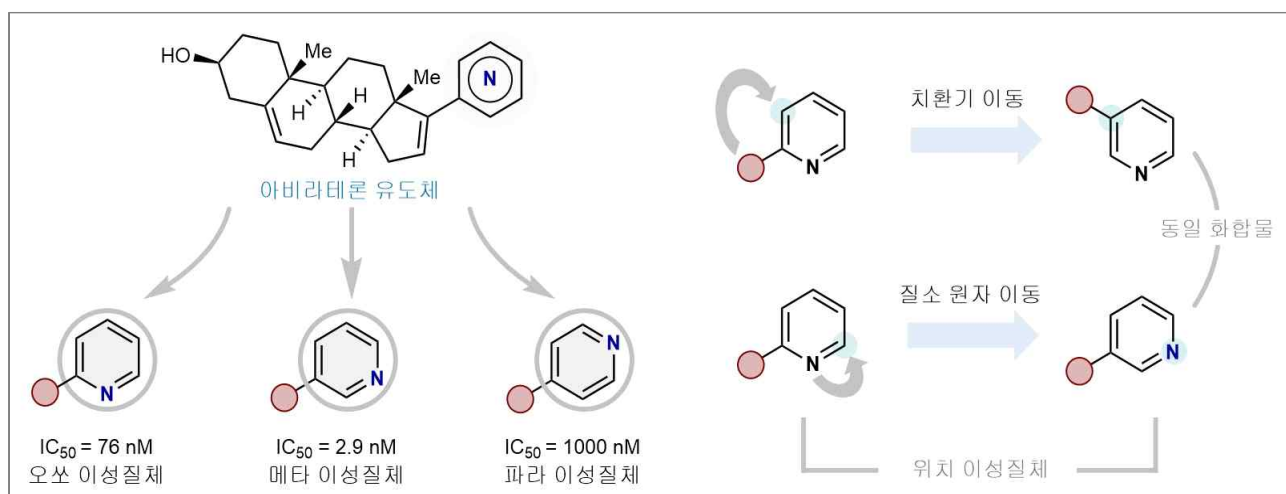
* 치환기(Substituent) : 분자의 기본 골격에 붙어 분자의 화학적·물리적 성질 등에 영향을 주는 원자 또는 원자단

이번 연구는 과기정통부의 IBS 기초과학연구단 지원 사업을 통해 수행됐으며, 세계적 학술지 『네이처(Nature)』에 8월 18일(화) 0시(KST) 게재됐다.

피리딘(Pyridine)은 탄소(C) 원자 5개와 질소(N) 원자 1개로 구성된 육각형 고리 구조를 띠며 의약품 등 다양한 화학물질의 기본 골격으로 널리 활용된다.

아울러 피리딘은 같은 구성의 치환기가 붙어 있더라도 질소와 치환기의 상대적인 위치에 따라 분자의 물리화학적 성질(용해, 흡수, 투과, 결합 등)과 생물학적 활성(약효)이 크게 달라지는 특성을 가진다. 이에 따라 신약 개발에서는 질소의 위치 관계만 조금씩 다른 이성질체*를 만들어 기능을 비교하는 과정이 필수적이다.

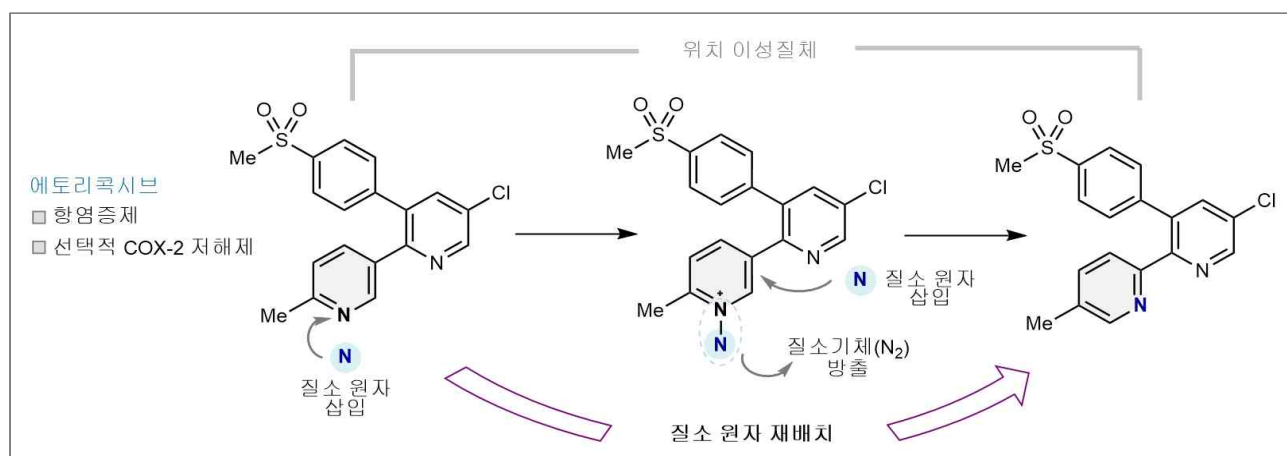
* 위치 이성질체(Positional isomer) : 구성 원자와 치환기는 같지만 특정 원자나 치환기의 위치가 서로 다른 화합물



그러나 기존에는 피리딘 고리에 붙은 치환기가 위치를 바꾸기 어려운 고정된 요소로 여겨졌다. 이 때문에 원하는 배치의 이성질체를 얻으려면 각각에 맞는 출발 물질과 합성 경로를 설계해 처음부터 따로 만들어야 했다. 완성된 분자에서 치환기만 다른 자리로 옮기는 방법도 시도됐지만, 치환기의 종류에 따라 반응 조건이 달라져 여러 치환기가 결합된 복잡한 분자에 적용하기는 사실상 불가능에 가까웠다.

연구진은 치환기를 하나씩 옮기는 대신 기준점인 질소의 자리를 바꾸는 역발상으로 이 문제를 해결했다. 치환기는 그대로 둔 채 질소의 위치를 바꿔, 질소를 기준으로 여러 치환기의 위치 관계를 한꺼번에 변화시킨 것이다.

이를 위해 연구진은 외부의 질소 공급원으로부터 새로운 질소를 고리에 삽입한 뒤, 기존 질소를 제거하는 방법을 고안했다. 이 과정에서 기존 6원자 고리가 일시적으로 7원자 고리로 확장됐다가 다시 재배열되며 질소의 위치가 달라진 새로운 피리딘이 형성됐다. 동위원소 추적 실험 결과, 새로 투입된 질소는 고리에 남고, 기존 질소는 질소 기체(N₂)로 배출됨이 입증됐다.



새 합성법은 다양한 구조의 피리딘에 폭넓게 적용됐다. 연구진은 치환기가 하나인 단순 구조부터 두 개 이상의 복잡한 구조, 화학적 성질이 각기 다른 여러 치환기를 가진 구조까지 질소의 위치를 자유롭게 변경하는 데 성공했다.

반응 조건을 최적화했을 때 이성질체 합성 수율은 88%에 달했으며, 반응 물의 양을 10밀리몰(mmol)로 크게 증량한 실험에서도 74%의 높은 수율을 유지해 대량 생산 및 실용화 가능성도 입증했다.

특히 실제 시판 중인 항암제(비스모데깁, 아비라테론 아세테이트)와 소염진통제(에토리콕시브)에 이 기술을 적용해 기존 약물의 복잡한 골격은 그대로 유지한 채 질소 위치만 다른 새로운 약물 후보 분자들을 합성해 냈다.

또한 연구진은 같은 출발 물질이라도 사용하는 용매에 따라 형성되는 위치 이성질체의 비율이 달라진다는 점을 발견했다. 계산화학 분석 결과, 이는 용매에 따라 화학반응에 필요한 최소 에너지인 ‘에너지 장벽’의 높이가 달라지기 때문으로 나타났다. 용매 조건을 조절하는 것만으로도 원하는 특정 위치 이성질체를 선택적으로 합성할 수 있음을 입증한 결과다.

홍승우 IBS 단장(직무대행)은 “기존 방식에서 벗어나 핵심 골격 안의 원자 위치 자체를 바꿔보자는 발상의 전환에서 출발한 연구”라며, “완성된 분자의 핵심 골격을 원자 수준에서 직접 편집해 물성과 약효 변화를 다각도로 탐색하고, 신약 후보 물질의 발굴 범위를 획기적으로 넓히는 데 기여할 것”이라고 말했다.

김성수 과기정통부 연구개발정책실장은 “이번 연구는 창의성이 새로운 연구 혁신의 길을 열 수 있음을 보여준 대표적 성과”라며, “연구자들이 기존의 틀을 넘어 새로운 개념 창출과 미지의 영역 개척에 과감히 도전할 수 있도록 지속적으로 지원하겠다”라고 밝혔다.

담당 부서	과학기술정보통신부 기초연구진흥과	책임자	과 장	박시정 (044-202-4530)
		담당자	사무관	최승현 (044-202-4532)
연구 기관	기초과학연구원 (IBS) 분자활성 촉매반응 연구단	교신저자	연구단장(직무대행)	홍승우 (042-878-9861)
		제1저자	박사후연구원	최원준 (042-878-9871)
		제2저자	학생연구원	주혜 원 (042-878-9871)
		제2저자	연구위원	박지용 (042-878-9871)
	기초과학연구원 (IBS) 홍보팀	책임자	팀 장	김혜 민 (042-878-8227)
		담당자	선임행정원	김지영 (042-878-8152)



※

연구 추가 설명

논문/저널 /저자	Positional isomerisation of pyridine via nitrogen transposition / Nature (2026) 최원준(제1저자, IBS/KAIST), 주혜원(IBS/KAIST), 박지용(IBS), 홍승우(교신저자, IBS/KAIST)
연구내용 보충설명	[연구 배경] 피리딘 고리는 상당수 의약품에 포함된 대표적인 구조로, 같은 치환기를 가진 피리딘이라도 치환기가 고리의 어느 위치에 붙어 있느냐에 따라 성질과 생물학적 활성이 달라진다. 이때 치환기의 위치를 판단하는 기준이 되는 것이 고리 안의 질소 원자다. 전립선암 치료제 아비라테론은 치환기의 위치에 따라 효능이 크게 달라질 수 있는 대표적인 사례다. 이는 신약 개발 과정에서 동일한 치환기를 가지면서 위치만 다른 여러 위치 이성질체를 만들어 비교하는 작업이 중요한 이유이기도 하다. 문제는 이러한 위치 이성질체를 만드는 방법이다. 기존에는 이성질체마다 서로 다른 출발 물질과 합성 경로를 통해 처음부터 따로 만들어야 했다. 이미 완성된 분자에서 치환기의 위치를 직접 바꾸려는 시도도 있었지만, 대부분 특정 치환기에만 적용할 수 있었다. 여러 종류의 치환기가 함께 존재하는 복잡한 피리딘에서 기존 치환기를 그대로 유지하면서 위치 이성질체를 만드는 범용적인 방법을 구현하기는 어려웠다. 연구팀은 특정 치환기를 이동시키는 대신 피리딘 고리 골격 자체를 편집하는 방식으로 이 문제를 해결했다. 치환기들은 그대로 둔 채 고리 안 질소 원자의 위치를 바꾸는 '질소 원자 전위(nitrogen transposition)' 전략이다. 치환기를 옮기는 것이 아니라, 치환기의 위치를 판단하는 기준점인 질소를 재배열한다는 발상의 전환이 핵심이다. 이를 구현하기 위해 연구팀은 피리딘 고리의 원하는 위치에 새로운 질소 원자를 도입하는 동시에, 기존 질소 원자가 안정한 질소 기체(N_2) 형태로 고리 밖으로 빠져나가도록 분자를 설계했다. 그 결과 새로 도입된 질소가 고리의 구성원으로 남으면서, 기존 치환기와 나머지 골격은 유지되고 질소의 위치가 달라진 새로운 피리딘이 만들어진다. 이 전략은 특정 작용기의 이동에 의존하지 않고 이미 합성된 복잡한 분자의 골격을 직접 편집한다는 점에서 차별화된다. 기존 합성법으로 접근하기 어려웠던 의약품 위치 이성질체를 신속하게 확보하고, 구조 변화에 따른 생물학적 특성을 비교하거나 새로운 후보 구조를 탐색하는 데 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

연구
이야기

[연구 과정]

우리 연구실에서는 피리딘 골격을 편집하는 방법을 꾸준히 연구해 왔다. 앞선 연구에서는 피리딘 골격의 탄소 원자 하나를 제거하고 새로운 질소 원자를 삽입해 질소 원자 두 개를 포함하는 피리다진을 합성하는 반응을 개발했다. 이번 연구는 이 전략을 한 단계 확장해 탄소가 아닌 기존 질소 원자를 선택적으로 제거하고, 새로운 위치에 질소를 도입하는 방법을 고안한 것이다.

관건은 서로 반대되는 두 과정을 하나의 반응에서 구현하는 것이었다. 새로운 질소를 원하는 위치에 도입하는 동시에 기존 질소는 선택적으로 제거해야 했기 때문이다. 연구팀은 피리딘에 특정 보호기를 도입한 피리디늄염을 설계해 이 문제를 해결했다. 이 보호기가 새로운 질소의 도입과 기존 질소의 제거가 연속적으로 일어나도록 유도해 두 과정을 하나의 반응 안에서 구현할 수 있었다.

연구팀은 질소의 교체가 실제로 의도한 방식으로 진행되는지도 다각적으로 검증했다. 질소(^{15}N)와 탄소(^{13}C) 동위원소 표지 실험과 발생 기체 분석을 통해 새로 고리에 들어온 질소는 외부에서 공급한 시약에서 유래하고, 반응 중 발생한 질소 기체에는 원래 고리에 있던 질소가 포함된다는 사실을 확인했다. 이는 이번 반응이 단순한 구조 변환이 아니라 기존 질소를 제거하는 동시에 새로운 질소를 다른 위치에 도입하는 '질소 원자 전위' 과정임을 직접 뒷받침한다.

[어려웠던 점]

가장 큰 난제는 피리딘 자체가 매우 안정적인 구조라는 점이였다. 피리딘은 전자가 고리 전체에 고르게 퍼져 안정한 구조를 이루기 때문에, 기존 질소만 선택적으로 제거하고 새로운 질소를 다른 위치에 넣으면서 나머지 구조는 유지해야 했다. 연구팀은 기존 질소를 제거하기 위해 오히려 질소를 하나 더 도입하는 역발상으로 이 문제를 해결했다. 원래 피리딘의 질소에 보조 질소를 연결해 안정한 질소 기체(N_2)의 일부로 빠져나가도록 설계한 것이다.

제안한 메커니즘대로 반응이 진행되는지 검증하는 과정도 까다로웠다. 반응 중 생성되는 중간체가 매우 불안정하고 빠르게 소모돼 직접 분리하거나 분석하기 어려웠기 때문이다. 연구팀은 부산물을 추적하는 한편, 동위원소로 표지한 시약과 기질을 별도로 합성해 반응에 적용했다. 이를 통해 새로 도입된 질소의 출처와 기존 질소가 제거되는 경로를 추적하고, 고리의 다른 탄소 원자들이 기존 위치를 유지하는지도 확인했다.

[성과 차별점]

기존 접근법이 치환기의 위치를 바꾸는 데 초점을 맞췄다면, 이번 연구는 치환기를 건드리지 않고 피리딘 고리의 원자 배열 자체를 재구성하는 방식을 제시했다. 이를

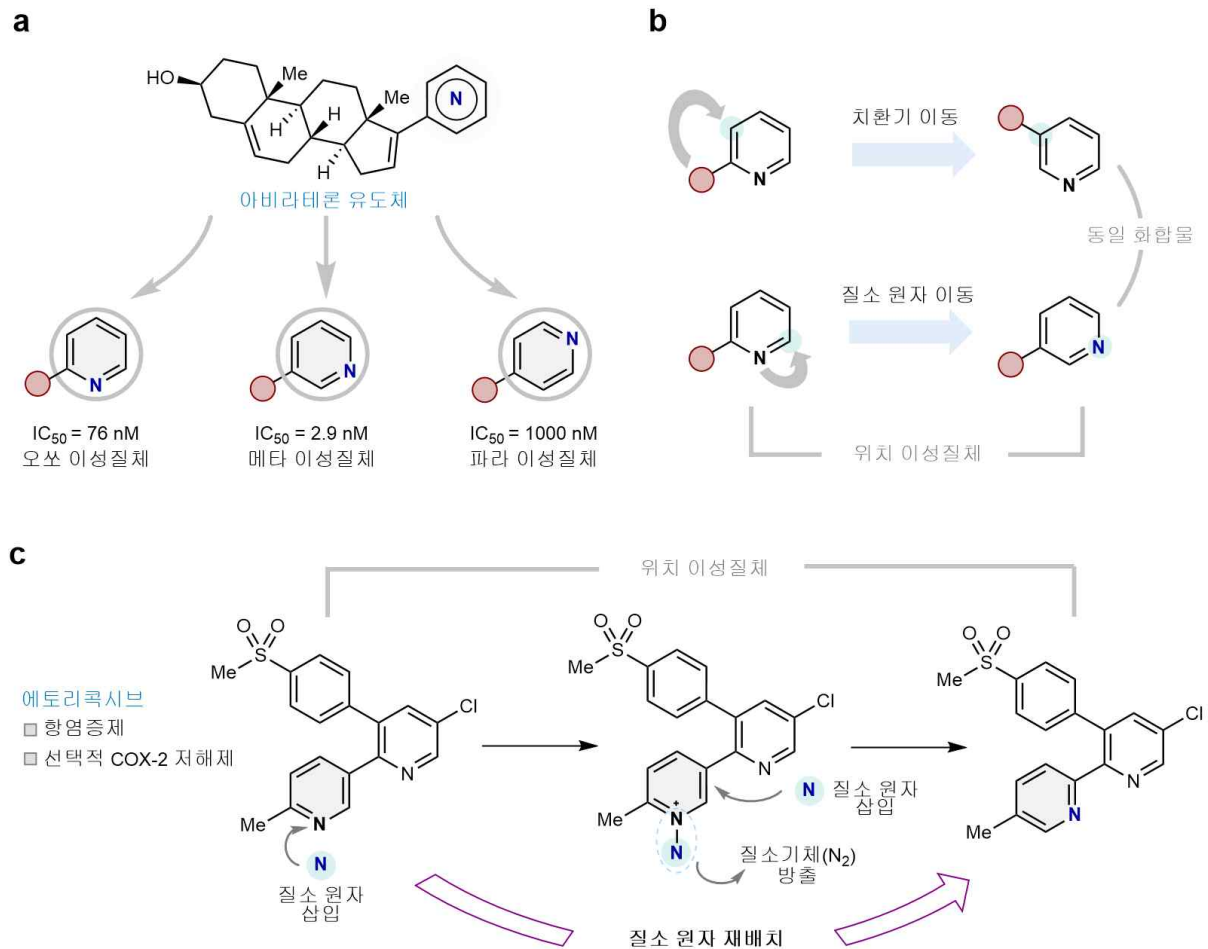
통해 여러 치환기가 결합된 복잡한 분자에서도 치환기의 종류와 배치를 유지하면서 질소의 위치를 바꿔 새로운 위치 이성질체를 만들 수 있었다.

핵심은 단순히 새로운 피리딘 합성법을 개발한 것이 아니라, 이미 합성된 복잡한 분자를 출발점으로 위치 이성질체로 직접 전환하는 '분자 편집' 전략을 구현했다는 점이다. 이성질체마다 서로 다른 출발 물질을 준비하고 합성 경로를 새로 설계해야 했던 기존 방식과 달리, 하나의 분자를 바탕으로 다양한 위치 이성질체를 탐색할 수 있는 길을 열었다. 이를 통해 미세한 구조 변화가 분자의 물성과 생물학적 활성에 미치는 영향을 체계적으로 살펴볼 수 있는 새로운 합성 플랫폼을 제시했다.

[향후 연구계획]

연구팀은 이번에 확보한 고리 편집 전략을 피리딘 외의 다양한 질소 함유 헤테로 방향족 고리(탄소 외 원자를 포함하는 안정한 구조)로 확장할 계획이다. 이를 통해 신약 개발에 필요한 위치 이성질체 라이브러리를 별도의 전합성 없이 신속하게 구축하고, 구조-활성 관계(SAR) 연구를 가속화할 수 있을 것으로 기대된다. 나아가 이 원리가 다양한 분자에 폭넓게 적용된다면, 의약화학과 유기합성 전반에서 새로운 화학 구조를 탐색하는 분자 설계 전략으로 활용될 수 있을 것으로 연구팀은 내다 보고 있다.

그림 설명



[그림] 피리딘의 질소 위치 재배치를 통한 위치 이성질화

- 피리딘은 약물 분자에서 가장 흔하게 존재하는 헤테로 방향족 고리(탄소 외 원자를 포함하는 안정한 구조)이다. 피리딘을 포함하는 약물인 아비라테론은 치환기가 고리의 어느 자리에 붙느냐에 따라 생물학적 활성이 크게 달라짐을 보여준다. 이때 치환기의 위치를 규정하는 기준점이 바로 고리 안의 질소 원자다.
- 위치 이성질체에 도달하는 길은 두 가지다. 위쪽은 기존 접근으로 치환기 자체를 다른 자리로 옮기고, 아래쪽은 이번 연구의 전략으로 치환기는 그대로 둔 채 질소 원자의 위치를 옮긴다. 움직이는 대상은 다르지만 두 경로는 같은 화합물에 도달한다.
- 소염진통제 약물 에토리콕시브를 대상으로 한 질소 원자 재배치 과정이다. 먼저 피리딘 질소에 보조 질소 원자를 도입해 중간체를 만들고, 새로운 질소가 고리의 원하는 위치에 삽입되는 동시에 기존 질소는 안정한 질소 기체(N_2)로 방출된다. 그 결과 새로 도입된 질소가 고리의 구성원으로 남아 질소의 위치만 달라진 새로운 위치 이성질체가 형성된다.

연구진 이력사항

<홍승우 IBS 분자활성 촉매반응 연구단 연구단장, 교신저자>

1. 인적사항

- 소 속 : IBS 분자활성 촉매반응 연구단 연구단장
직무대행, 부연구단장
KAIST 화학과 교수
- 전 화 : 042-878-9861
- e-mail : hongorg@kaist.ac.kr / hongorg@ibs.re.kr



2. 학력

- 1992 - 1996 : 서울대학교 학사
- 1996 - 1998 : 서울대학교 석사
- 2000 - 2004 : 美 Pennsylvania State University 화학 박사

3. 경력사항

- 2004 - 2006 : 美 Harvard University, 박사후연구원
- 2006 - 2009 : 美 GlaxoSmithKline (GSK), 수석연구원
- 2009 - 현재 : KAIST 화학과 조교수, 부교수, 교수
- 2014 - 현재 : IBS CCHF 그룹리더, 부연구단장
- 2020 - 현재 : AJOC 편집위원장
- 2024 - 현재 : 한국과학기술한림원 회원

4. 수상실적

- 2007 : Thieme Chemistry Journal Award
- 2012 : 제1회 젊은 유기화학자상
- 2018 : 심상철 학술상
- 2022 : KAIST 학술상
- 2025 : 제1회 한국의약화학회 선도자상

<최원준 IBS 분자활성 촉매반응 연구단 박사후연구원, 제1저자>

1. 인적사항

- 소 속 : IBS 분자활성 촉매반응 연구단
- 전 화 : 042-878-9871
- e-mail : branden52@kaist.ac.kr



2. 학력

- 2016 - 2020 : GIST, 학사
- 2020 - 2025 : KAIST, 박사

3. 경력사항

- 2025 - 현재 : IBS 분자활성 촉매반응 연구단 박사후연구원

<주혜원 IBS 분자활성 촉매반응 연구단 학생연구원, 공동 제2저자>

1. 인적사항

- 소 속 : IBS 분자활성 촉매반응 연구단
- 전 화 : 042-878-9871
- e-mail : hyewonj@kaist.ac.kr



2. 학력

- 2019 - 2024 : 중앙대학교 학사
- 2024 - 현재 : KAIST 화학과 석박사통합과정

3. 경력사항

- 2024 - 현재 : IBS 분자활성 촉매반응 연구단 박사과정

<박지용 IBS 분자활성 촉매반응 연구단 연구위원, 공동 제2저자>

1. 인적사항

- 소 속 : IBS 분자활성 촉매반응 연구단
- 전 화 : 042-878-9871
- e-mail : jiyongpa@ibs.re.kr



2. 학력

- 1996 - 2000 : 서울대학교, 학사 (물리학)
- 2001 - 2008 : 서울대학교, 박사 (물리학)

3. 경력사항

- 2008 - 2012 : 美 Howard Hughes Medical Institute 연구원
- 2012 - 2016 : 美 UCLA, 박사후연구원
- 2016 - 현재 : IBS 분자활성 촉매반응 연구단, 연구위원