



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0135847
(43) 공개일자 2010년12월27일

(51) Int. Cl.

A61K 31/505 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01) C07D 403/06 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7023896

(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년03월26일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2010년10월26일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2009/002241

(87) 국제공개번호 WO 2009/118187

국제공개일자 2009년10월01일

(30) 우선권주장

61/040,087 2008년03월27일 미국(US)

(71) 출원인

에보텍 뉴로사이언시스 게엠베하

독일 22525 함부르크 슈나켄부르크알레 114

(72) 발명자

켐프, 존, 앤런

스위스 채하-4059 바젤 암셀스트라쎄 24

태스카, 티모시

영국 티더블유7 6비유 아일워스 밀사이트 플레이스 12

(74) 대리인

양영준, 양영환

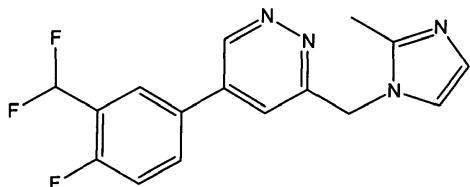
전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) NMDA NR 2 B-서브타입 선택적 길항제를 사용한 질병 치료 방법

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 사용하여 NR2B 서브유닛을 포함하는 NMDA 수용체를 저해시킴으로써 질환 또는 병태를 치료, 예방 또는 호전시키는 방법에 관한 것이다.

<화학식 I>

**대 표 도**

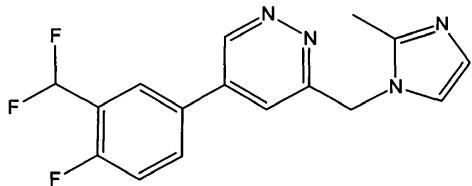
표현체	투약후 혈장 채취시간	투약후 CSF 채취한 시간 x	화학식(I)의 화합물의 CSF 농도 [ng/ml]	화학식(I)의 화합물의 혈장 농도 [ng/ml]	CSF/혈장	화학식(I)의 화합물의 유리 약물 혈장 농도 [ng/ml]	CSF/혈장 유리 약물	화학식(I)의 화합물의 CSF 농도 [nM]	수용체 정유율(%) (KD 20 nM)
1	3 시간	03:35	10.678	39.317	0.272	10.616	1.006	33.6	62.6525535
	4 시간	03:35	10.678	31.902	0.335	8.614	1.240	33.6	62.6525535
2	3 시간	03:15	14.986	73.337	0.204	19.801	0.757	47.1	70.1880925
	4 시간	03:15	14.986	58.137	0.258	15.697	0.955	47.1	70.1880925
3	3 시간	03:25	13.909	57.773	0.241	15.599	0.892	43.7	68.6044332
	4 시간	03:25	13.909	49.279	0.282	13.305	1.045	43.7	68.6044332
4	3 시간	03:15	12.137	48.059	0.253	12.976	0.935	38.1	65.5976046
	4 시간	03:15	12.137	38.131	0.318	10.295	1.179	38.1	65.5976046
5	3 시간	04:05	8.483	34.377	0.247	9.282	0.914	26.7	57.1315042
	4 시간	04:05	8.483	25.981	0.327	7.015	1.209	26.7	57.1315042
6	3 시간	03:15	8.51	43.188	0.197	11.661	0.730	26.7	57.2093148
	4 시간	03:15	8.51	30.149	0.282	8.14	1.045	26.7	57.2093148

특허청구의 범위

청구항 1

NR2B 서브유닛을 함유하는 NMDA 수용체의 저해에 의한 질환 또는 병태의 치료, 예방 또는 호전이 필요한 인간에게 약 2 내지 약 50 mg의 1일 총 투여량으로 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는, NR2B 서브유닛을 함유하는 NMDA 수용체를 저해시킴으로써 질환 또는 병태를 치료, 예방 또는 호전시키는 방법.

<화학식 I>



청구항 2

제1항에 있어서, 질환 또는 병태가 인지 장애, 신경퇴행성 질환, 통통, 우울증, 집중력 결핍 과다활동 장애 또는 중독인 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 신경퇴행성 질환이 알츠하이머병 또는 파킨슨병인 방법.

청구항 4

제2항에 있어서, 통통이 만성 또는 급성 통통인 방법.

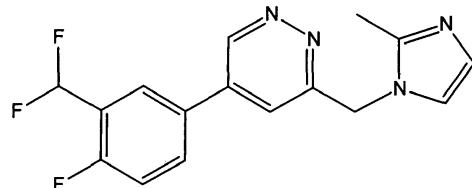
청구항 5

제2항 또는 제4항에 있어서, 통통이 신경병성 통통 또는 수술 후 통통인 방법.

청구항 6

인지 장애, 신경퇴행성 질환, 통통, 우울증, 집중력 결핍 과다활동 장애 또는 중독을 치료, 예방 또는 호전시키기 위한, 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 (1일 총 투여량은 약 2 내지 약 50 mg임).

<화학식 I>



청구항 7

제6항에 있어서, 신경퇴행성 질환이 알츠하이머병 또는 파킨슨병인 화합물.

청구항 8

제6항에 있어서, 통통이 만성 또는 급성 통통인 화합물.

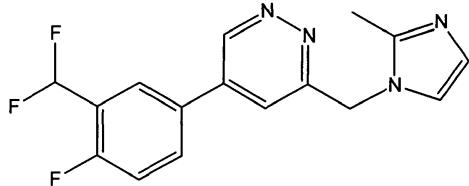
청구항 9

제6항 또는 제8항에 있어서, 통통이 신경병성 통통 또는 수술 후 통통인 화합물.

청구항 10

NR2B 서브유닛을 함유하는 NMDA 수용체를 저해시킴으로써 질환 또는 병태를 치료, 예방 또는 호전시키는 방법에
서 사용하기 위한, 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 (1일 총 투여량은 약 2 내지 약 50
mg임).

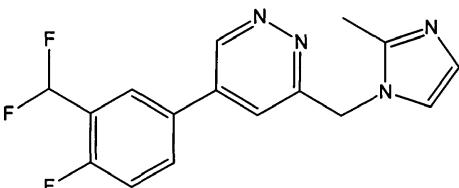
<화학식 I>



청구항 11

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 (1일 총 투여량은 약 2 내지 약 50 mg임)의 인지 장애,
신경퇴행성 질환, 동통, 우울증, 집중력 결핍 과다활동 장애 또는 중독의 치료, 예방 또는 호전용 약제의 제조
를 위한 용도.

<화학식 I>



명세서

배경기술

[0001]

지난 20여 년간에 걸쳐 진행된 광범위한 연구를 통해 NMDA 수용체가 알츠하이머병 (AD), 파킨슨병, 및 통각에
있어 중요한 역할을 하는 것으로 나타났다. 그러나, 일반적으로는 예를 들면, 환각과 같은 바람직하지 못한 부
작용으로 인해 비-선택적 NMDA 수용체 길항제에 대한 임상적 개발은 제한을 받아왔다.

[0002]

1990년대 초, 다수의 NMDA 수용체 서브타입이 존재하며, 이는 상이한 NR2(A-D) 서브유닛을 함유하는 것으로 밝
혀졌다. NR2B 서브유닛을 함유하는 수용체는 예를 들면, 학습, 기억 처리과정, 집중력, 정서, 기분, 및 동통
인지와 같은 기능을 조절할 뿐만 아니라, 다수의 인간 질병에 관여하는 데에도 관련성이 있다.

[0003]

일반적으로는 NR2B 서브유닛을 함유하는 NMDA 수용체를 선택적으로 표적하는 화합물이 공지되어 있다. 예를 들어,
미국 특허 번호 제7,005,432호에는 NMDA 수용체 서브타입의 선택적 차단제인 매우 다양한 치환형 이미다졸-
피리다진 유도체가 개시되어 있는데, 이는 CNS 질병 치료 요법에서 유용한 것으로서 알려져 있다. 상기 문헌에
서는 투여량이 넓은 범위에서 여러가지로 달라질 수 있다고 개시되어 있다. 경구 투여의 경우, 투여량은 명시
되었을 때에는 상한도 초과할 수는 있지만, 미국 특허 번호 제7,005,432호의 화학식 I의 화합물의 투여량은 1회
투약시 약 0.1 mg 내지 1일당 약 1000 mg 범위이다.

[0004]

예를 들면, 위장관 흡수, 혈장-단백질 결합, 및 혈액-뇌-장벽을 통과할 수 있는 화합물의 능력과 같은 다양한
인자 때문에 특이적인 이미다졸-피리다진 유도체의 유효량을 예측한다는 것은 불가능하다.

발명의 내용

[0005]

본 발명의 요약

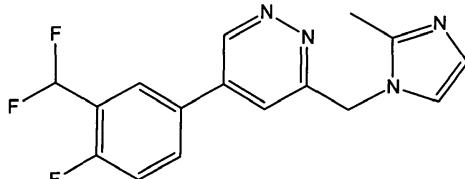
[0006]

본 발명은 NR2B 서브유닛을 함유하는 NMDA 수용체를 저해시킴으로써 질환 또는 병태를 치료, 예방 또는 호전시
키는 방법을 제공한다. NR2B 서브유닛을 함유하는 수용체는 예를 들면, 학습, 기억 처리과정, 집중력, 정서,
기분, 및 동통 인지와 같은 기능을 조절할 뿐만 아니라, 다수의 인간 질병에 관여하는 데에도 관련성이 있다.

그러한 질병으로는 예를 들면, 인지 장애, 신경퇴행성 질병, 예를 들면, 알츠하이머병 및 파킨슨병, 동통 (예로서, 만성 또는 급성 동통; 신경병성 동통; 수술 후 동통), 우울증, 집중력 결핍 과다활동 장애, 및 중독을 포함한다.

[0007] 본 방법은 하기 화학식 I로 보여지는 5-(3-디플루오로메틸-4-플루오로-페닐)-3-(2-메틸-이미다졸-1-일-메틸)-파리다진 또는 그의 제약상 허용되는 염을 사용하는 것을 포함한다.

[0008] <화학식 I>



[0009]

바람직하게, 치료를 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여량은 1일당 약 2 mg 내지 약 50 mg이다. 1일 총 투여량은 단일 투여량으로 또는 분할 투여량으로 투여될 수 있다. 상기와 같은 1일 치료량 또는 1일 총 투여량은 약 5 mg 내지 약 45 mg, 약 6 mg 내지 약 35 mg, 약 8 mg 내지 약 30 mg, 약 10 mg 내지 약 25 mg, 약 12 mg 내지 약 20 mg, 약 14 mg 내지 약 18 mg, 약 15 mg 내지 약 18 mg 또는 상기 열거된 모든 양들 중의 임의 범위일 수 있다. 예를 들어, 1일 치료량은 약 2 mg, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 8 mg 또는 약 10 mg 내지 약 12 mg, 약 14 mg, 약 15 mg, 약 16 mg, 약 18 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg 또는 약 35 mg이다. 특히, 1일 치료량은 약 2 mg 또는 약 4 mg 내지 약 20 mg, 약 25 mg 또는 약 30 mg이다.

[0011] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, 원하는 양의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 적절한 담체를 포함하는 제약 조성물의 형태로 경구 투여될 수 있다.

[0012] 본 발명에 따라 치료하고자 하는 피험체는 인간이다.

[0013] 본원에서 "제약상 허용되는"이라는 어구는, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 기타 다른 문제 또는 합병증 없이 적절한 이익/위험 비에 비례하여 타당한 의학적 판단 범위 내에서 인간 조직과 접촉시켜 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물, 및/또는 제형을 지칭하는 데 사용된다.

[0014] 본원에서 사용되는 바, "제약상 허용되는 염"이란 모체 화합물이 그의 염을 제조함으로써 변형이 되어 있는 것인 개시된 화합물의 유도체를 지칭한다. 제약상 허용되는 염, 특히, 산 부가염은, 그 자체가 공지되어 있고 당업자에게는 알려져 있는 방법에 따라 제조될 수 있다. 적합한 염의 목록은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418] (본 문헌의 개시 내용은 본원에서 참고로 인용된다)에서 살펴볼 수 있다.

[0015] 본원에서 사용되는 바, "1일 총 투여량" 또는 "1일 치료량"이란 24시간이라는 기간 이내에 투여하고자 하는 화학식 I의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염의 총량을 지칭한다. 본 발명에 따라 1일 총 투여량 또는 1일 치료량을 투여함으로써 이루어지는 치료는 상기와 같은 투여가 1일을 기준으로 하여 이루어져야 한다는 것이 아니라, 단지 24시간이라는 기간 이내에 투여되는 양이 1일 총 투여량 범위내 포함되어야 한다는 것임을 이해하여야 한다. 예를 들어, 약물을 매일, 이틀에 한번씩 또는 기타 다른 간격으로 투여될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0016] 도 1은 개개의 피험체 6명으로부터 유래된 혈장 또는 CSF 샘플로부터 얻은 화학식 I의 화합물의 혈장 농도 및 뇌척수액 (CSF) 농도를 나타낸다. 8일간 연속하여 화학식 I의 화합물의 비스 HC1 염 8 mg을 1일 투여량으로 하여 피험체를 처리하고, 8일째 명시되어 있는 투약 후 경과 시점에 샘플을 채취하였다.

도 2는 1명의 피험체로부터 얻은 연속 동맥 스펜 표지 (CASL) 관류 영상의 대표적인 일부분을 나타낸다.

도 3은 연속 동맥 스펜 표지 영상에서 획득한 전체 뇌 부위에 대한 전체적인 국소적 뇌혈류 (rCBF)를 보여주는 차트이다. 좌측, 중간, 및 우측에 있는 막대는 각각 위약, 8 mg, 및 15 mg으로 투여된 화학식 I의 화합물의 비스 HC1 염에 상응하는 것이다.

도 4는 (a) $p<0.05$ (복셀 역치 $p<0.001$)로 뇌 전체 전역에 걸친 클러스터에 대한 통계학적 유의성에 대해 임계 처리된 '유리 뇌' 투영도; (b) 스타티스틱 파라메트릭 맵핑(Statistical Parametric Mapping) 소프트웨어

(SPM v5.0)가 제공한 1명의 피험체 T1 주형 영상 상의 오버레이된 유의성 지도; 및 (c) 평균 및 평균의 표준 오차로서 추출되고 플로팅된 클러스터 값에 제시된 바, 화학식 I의 화합물의 비스 HCl 염의 투여가 전두 대상에서 rCBF를 어떻게 증가시키는지를 나타낸다. 도 4 (c)의 좌측, 중간, 및 우측에 있는 막대는 각각 위약, 8 mg, 및 15 mg으로 투여된 화학식 I의 화합물의 비스 HCl 염에 상응하는 것이다.

도 5는 각각 위약 (좌측: 상단 및 하단 패널), 8 mg의 화학식 I의 화합물의 비스 HCl 염 (중간: 상단 및 하단 패널), 및 15 mg의 화학식 I의 화합물의 비스 HCl 염 (우측: 상단 및 하단 패널)의 투여 후, 쌍 연합 학습 과제 (PAL)에서 인출이 일어나는 동안에 활성화를 이루는 통계학적으로 유의적인 클러스터에 대해서 보여주는 유리뇌 최대 강도 투영도를 나타낸다. 상단에 있는 영상은 좌측에서 본 것이고, 하단에 있는 영상은 위쪽에서 본 것이다.

도 6은 명시된 바와 같은 각각의 뇌 부위에서의 활성화 대비에 대한 투여량 반응 곡선을 나타낸다. 좌측, 중간, 및 우측에 있는 각각의 점은 위약, 8 mg, 및 15 mg으로 투여된 화학식 I의 화합물의 비스 HCl 염에 상응하는 것이다. 데이터는 쌍 연합 학습 과제 (PAL)에서 인출이 일어나는 동안의 활성화 패턴으로부터 추출한 것이다. 도 6에서 VLPFC는 복외측 전전두엽 괴질을 의미한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017]

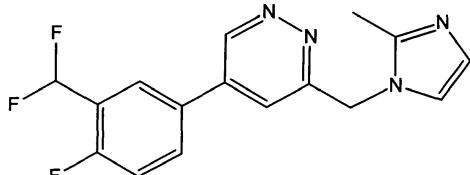
본 발명의 상세한 설명

[0018]

CNS 질환을 치료하는 데 있어서 주된 도전 과제 중 하나는 허용될 수 없는 부작용은 일어나지 못하도록 막으면서 뇌에서의 농도가 치료학적 효과를 얻기에 충분할 정도가 되게 하는 약물의 투여량 범위를 확인하는 것이다. 본 발명은 이러한 도전 과제를 충족시키고, NR2B 서브유닛을 함유하는 NMDA 수용체의 저해에 의한 질환 또는 병태의 치료, 예방 또는 호전이 필요한 인간에게 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 유효량 투여하여 NR2B 서브유닛을 함유하는 NMDA 수용체를 저해시킴으로써 질환 또는 병태를 치료, 예방 또는 호전시키는 효과적인 방법을 제공한다.

[0019]

<화학식 I>



[0020]

바람직하게, 치료를 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여량은 1일당 약 2 mg 내지 약 50 mg이다. 1일 총 투여량은 단일 투여량으로 또는 분할 투여량으로 투여될 수 있다. 상기와 같은 1일 치료량 또는 1일 총 투여량은 약 5 mg 내지 약 45 mg, 약 6 mg 내지 약 35 mg, 약 8 mg 내지 약 30 mg, 약 10 mg 내지 약 25 mg, 약 12 mg 내지 약 20 mg, 약 14 mg 내지 약 18 mg, 약 15 mg 내지 약 18 mg 또는 상기 열거된 모든 양들 중의 임의 범위일 수 있다. 예를 들어, 1일 치료량은 약 2 mg, 5 mg, 약 6 mg, 약 8 mg 또는 약 10 mg 내지 약 12 mg, 약 14 mg, 약 15 mg, 약 16 mg, 약 18 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg 또는 약 35 mg이다. 특히, 1일 치료량은 약 2 mg 또는 약 4 mg 내지 약 20 mg, 약 25 mg 또는 약 30 mg이다.

[0022]

글루타메이트는 포유동물의 중추 신경계 (CNS)에서의 주된 흥분 신경전달물질이고, 이는 대부분의 흥분 시냅스를 가로지르는 신경전달을 매개한다. 3가지 부류의 글루타메이트-개폐 이온 채널인 알파-아미노-3-하이드록시-5-메틸-4-이소옥사졸프로피온산 (AMPA), 카이네이트 및 N-메틸-D-아스파테이트 (NMDA) 수용체는 시냅스후 신호를 전달한다. NMDA 수용체는 뇌 전역에 걸쳐 풍부하게 존재하고, 어디에나 분포하고 있으며, 흥분 신경전달에 기본이 되고, 정상적인 CNS 기능에 매우 중요하다. NR1 및 NR2(A-D)라는 2가지 유형의 NMDA 수용체 서브유닛이 존재하는데, 이들은 결합하여 기능성 NMDA 수용체를 형성하며, 이는 상기 수용체가 함유하는 NR2 서브유닛의 유형에 따라서 다른 특징들을 갖는다. 다른 NR2 서브유닛은 CNS에서 다른 국소적인 분포를 나타낸다.

[0023]

역사상, 기전과 관련된 CNS 부작용에 기인하여 낮은 적정 약물 농도(therapeutic window) 때문에 비-선택적 NMDA 길항제의 임상적 개발은 난항을 겪었다. 그러나, NR2B 서브타입 선택적 NMDA 길항제는 잠재적으로는 더욱 더 많은 이점을 갖고 있다.

[0024]

일반적으로는 NR2B 서브유닛을 함유하는 수용체를 선택적으로 표적하는 화합물이 공지되어 있다. 예를 들어,

미국 특허 번호 제7,005,432호에는 NMDA 수용체 서브타입 선택적 차단제인 매우 다양한 치환형 이미다졸-피리다진 유도체가 개시되어 있는데, 이는 CNS 질병 치료 요법에서 유용한 것으로서 알려져 있다. 상기 문헌에서는 투여량이 넓은 범위에서 달라질 수 있다고 개시되어 있다. 경구 투여의 경우, 투여량은 명시되었을 때에는 상한도 초과할 수는 있지만, 미국 특허 번호 제7,005,432호의 화학식 I의 화합물의 투여량은 1회 투약시 약 0.1 mg 내지 1일당 약 1000 mg 범위이다. 예를 들면, 위장관 흡수, 혈장-단백질 결합, 및 혈액-뇌-장벽을 통과할 수 있는 화합물의 능력과 같은 다양한 인자 때문에 특이적인 이미다졸-피리다진 유도체의 유효량을 예측한다는 것은 불가능하다.

[0025] 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물은 NMDA NR2B 서브유닛을 함유하는 NMDA 수용체는 예를 들면, 학습, 기억 처리과정, 집중력, 정서, 기분, 및 동통 인지와 같은 기능을 조절할 뿐만 아니라, 다수의 인간 질병에 관여하는 데에도 관련성이 있다. 그러한 질병으로는 예를 들면, 인지 장애, 신경퇴행성 질병, 예를 들면, 알츠하이머병 및 파킨슨병, 동통 (예로서, 만성 또는 급성 동통; 신경병성 동통; 수술 후 동통), 우울증, 집중력 결핍 과다활동 장애, 및 중독을 포함한다.

[0026] 본 발명에 따라, 허용될 수 없는 부작용은 일어나지 못하도록 막으면서 뇌에서의 농도가 치료학적 효과를 얻기 위해 충분할 정도가 되게 하는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 적절한 1일 투여량 범위를 확인하게 되었다. 본 화합물은 상기와 같은 투여량 범위에서, 기억을 코딩하고 인출하는 데 있어서 중요한 것으로서 인출 네트워크로서도 알려져 있는 뇌 영역의 기능을 선택적으로 조절한다. 그러므로, 알츠하이머병 치료에 대한 적용가능성을 갖는다. 추가로, 본 발명을 통해 뇌 관류 전역에 영향을 미치지는 않으면서 전두 대상 피질의 관류에서 선택적인 증가를 나타내었다. 전두 대상은 행동을 감시하고, 피드백 또는 상충에 대해 적합화시키는 역할을 갖는 뇌의 중요한 기능성 연접부이다 (문헌 ([Duncan and Owen (2000) Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. Trends Neurosci. 23:475-83]; [Ridderinkhof et al. (2004) The role of the medial frontal cortex in cognitive control. Science 306: 443-7])). 대상 피질 영역과 그 주변 영역은 또한 동통 반응, 기분, 및 정서에 중요하다 (문헌 [Vogt (2005) Pain and emotion interactions in subregions of the cingulated gyrus. Nat Rev Neurosci 6:533-44])). 최근 마우스를 사용하여 이루어진 연구를 통해 NMDA NR2B 서브유닛이 전두 대상 매개 동통 반응에서 중요한 역할을 한다는 것이 밝혀졌다 (문헌 ([Wei et al. (2001) Genetic enhancement of inflammatory pain by forebrain NR2B overexpression. Nat. Neurosci. 4: 164-9]; [Wu et al. (2005) Upregulation of forebrain NMDA NR2B receptors contributes to behavioral sensitization after inflammation. J. Neurosci 25: 11107-16])). 실제로, NR2B 서브유닛을 함유하는 NMDA 수용체는 대상 피질에서의 장기간의 상승작용에 중요한 것으로서 판단되며, 따라서, 맥락 정서 기억에 대해 보다 일반적인 역할을 가질 수 있다 (문헌 [Zhao et al. (2005) Roles of NMDA NR2B subtype receptor in prefrontal long-term potentiation and contextual fear memory. Neuron 47: 859-72]). 그러한 전두 대상에 NR2B 서브유닛을 함유하는 NMDA 수용체가 풍부하게 존재한다. 그러므로, 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 동통 및 우울증 치료에서 적용가능성을 갖는다.

[0027] 실시예 1

[0028] 건강한 젊은 피험체 및 노인 피험체에서 화학식 I의 화합물의 비스 HCl 염의 안전성 및 내성을 측정하기 위해 무작위 이중-맹검, 위약-대조, 단일 및 다회 경구 투약 연구를 수행하였다. 본 연구는 2부로 수행하였다.

[0029] 1부는 48명의 젊은 남성 피험체에서 단일 투여량을 상승시키면서 순차적으로 군을 연구하는 것을 포함하는 것으로, 이는 음식물이 미치는 효과를 조사하기 위해 2-기간 교차 암을 포함하였다. 2부는 24명의 젊은 남성 피험체에서 다중 투여량을 상승시키면서 순차적으로 군을 연구하는 것과, 18명의 노인 피험체 (남성 피험체 10명 및 여성 피험체 8명)에서 단일 투여량 및 다중 투여량을 상승시키면서 순차적으로 군을 연구하는 것을 포함하였다. 매 투약시 피험체는 적절량의 화학식 I의 화합물의 비스 HCl 염 또는 미세결정질 셀룰로스를 함유하는 단일 캡슐제를 투여받았다. 피험체는 기립 자세로 240 mL의 물과 함께 경구적으로 투여받는 식으로 처리되었다.

[0030] 연구 기간 내내 각 피험체의 병태를 모니터링하였다. 추가로, 임의의 징후 및 증상을 관찰하고, 하루에 한번씩 예를 들면, "지난번 물어봤을 때보다는 좀 어떻습니까"와 같은 개방형 질문에 의해 징후 및 증상을 도출해 내었다. 또한 연구하는 동안 피험체들이 어떤 유해 사례든지 자발적으로 보고할 수 있도록 권장하였다.

[0031] 어떤 유해 사례 또는 개선책이든 간에 모두 기록하였다. 성질, 발병 시간, 지속 기간, 및 중증도를 문서로 작성하였다. 연구 기간 동안에 관찰되는 임상적으로 유의적인 임의의 비정상적 상태는 그가 정상인 상태로 회복될 때까지 또는 임상적으로 설명이 될 수 있을 때까지 계속하여 주시하였다.

- [0032] 중한 유해 사례란, 임의의 투여량으로 투여되었을 때에 사망을 일으키거나, 생명을 위협하거나, 입원 환자를 입원시켜야 하거나 혼 입원 상태인 경우 그 기간을 연장시켜야 하거나, 지속적으로 혼 저하게 불능/무력화시키거나, 및/또는 선천성 이상/출생 결함을 일으키는 임의의 바람직하지 못한 의학적 사건으로서 정의된다.
- [0033] 사망을 일으키지 않거나, 생명을 위협하지 않거나 또는 입원시킬 필요가 없을 수도 있는 중요한 의학적 사례는 적절한 의학적 판단에 기초하여 그가 피험체를 위협할 수 있거나 또는 상기 기술한 결과들 중 하나를 예방하기 위해 의학적 또는 외과적인 개입을 필요로 할 수 있을 경우에는 중한 유해한 사례인 것으로서 간주될 수 있다.
- [0034] 본 연구 결과를 통해 화학식 I의 화합물의 비스 HCl 염은 15 mg 이하의 단일 경구 투여량 (2, 5, 및 10 mg의 단일 경구 투여량 포함), 및 (8일간에 걸쳐) 1일 1회로 8 mg 이하의 다중 경구 투여량으로 젊은 남성에게 투여되었을 때 내성이 매우 높은 것으로 나타났다. 유사하게, 화학식 I의 화합물의 비스 HCl 염은 4 mg 이하의 단일 경구 투여량, 및 (8일간에 걸쳐) 1일 2회씩 3 mg 이하의 다중 경구 투여량으로 노인층의 남성과 여성에게 투여되었을 때 내성이 매우 높은 것으로 밝혀졌다. 연구 기간 동안 주로 경미한 유해 사례가 낮은 빈도로 발생한 것으로 보고되었으며, 중하거나 또는 중증인 어떤 유해 사례도 없었으며, 어떤 피험체도 유해 사례의 결과로서 퇴출되지는 않았다. 젊은 피험체 또는 노인 피험체에서의 단일 또는 다중 투약 이후 생명 징후 및 심전도 (ECG) 파라미터에서도 어떤 뚜렷한 경향도 보이지 않았다.
- [0035] 실시예 2
- [0036] 자기 공명 영상 (MRI)으로 측정되는 바, NMDA 수용체 NR2B 서브유닛 선택적 길항 작용이 인지 기능 및 신경생리에 대해 미치는 역할을 조사하기 위하여 19명의 건강한 지원자에서 이중 맹검, 위약 대조 연구를 수행하였다. 화학식 I의 화합물의 비스 HCl 염을 투여받은 이후에 피험체가 인지 과제를 수행하는 동안 일어나는 국소적 뇌 혈류 (rCBF) 변화와 신경 네트워크의 추정적 조절상의 변화를 측정하기 위해 본 연구에서는 기능적 MRI를 사용하였다.
- [0037] 실험 방법
- [0038] 본 연구에 참여하게 된 19명의 건강한 남성 지원자가, 연상 학습, 지속적인 집중력, 및 일화 기억 측정을 위해 디자인된 인지 과제 (하기에서 더욱 상세하게 설명되는 PAL 과제 포함)를 수행하는 동안, 기능적 자기 공명 영상 (fMRI)을 사용하여 상기 지원자들을 스캐닝하였다. 이들 과제는 fMRI 세션 2시간 전 3일간의 연구 기간 동안 반복하였다. 이렇게 3회에 걸쳐 이루어진 매회에 별도로, 모든 참가자를 모두 처리할 수 있도록 참가자는 위약 (미세결정질 셀룰로스), 8 mg 또는 15 mg의 화학식 I의 화합물의 비스 HCl 염을 포함하는 캡슐체를 투여받았다. fMRI 세션 동안 과제를 각각의 피험체에게 무작위 순서로 제시하였다; 그러나, 이후 지정된 순서를 3개의 연구 세션에 걸쳐서는 유지시켰다. 참가자가 스캐너에 들어가기 이전에 참가자에게 과제에 대한 추가의 연습 기회를 제공하고, 스캐너에 있는 동안 각각의 과제를 실행하기 이전에 반복하여 설명하였다.
- [0039] 쌍 연합 학습 (PAL)
- [0040] 이러한 과제는 자극-위치 연상 학습을 필요로 하였다. 처음에는 6개의 뚜렷이 다른 패턴을 의사 무작위 추출 순서로 하나하나씩 스크린 상에 나타내었다. 각 패턴은 상이한 위치에 나타났고, 1초간 그 위치에 그 상태로 남아있었다. 마지막 패턴을 나타낸 후에 이어서 6개의 패턴을 4초간 스크린 중앙에 하나하나씩 나타내었다. 참가자들은 원래의 위치라고 판단이 되는 위치 쪽으로 조이스틱을 움직임으로써 각 자극에 대해 반응을 하였다. 이러한 사이클은 같은 위치의 같은 자극을 사용하되, 다른 순서로 제시되는 자극을 이용하여 2회 더 제공하였다. 따라서, 한별의 과제에서 참가자는 6개의 자극 위치를 학습할 수 있는 기회를 3회 가졌다 (A, B 및 C로 지칭한다). 전체적으로, 과제는 6별의 자극으로 구성되었는데, 매회 새로운 패턴 세트를 포함하였다. 대조군 조건은 각 위치에서 나타나는 단일 자극을 관찰한 후, 조이스틱을 움직여야 하는 쪽의 방향을 밝게 강조하여 표시한 회색 원과 동시에 스크린 중앙에 나타난 같은 자극을 관찰하였다. 학습 조건과 동일한 프레임워크 범위 내에서 시각 및 운동 요건을 제어하면서 대조군 조건 또한 6회에 걸쳐 제시하였다. 총 과제 시간은 12분 12초였다.
- [0041] 영상화 방법
- [0042] 영상은 1.5T GE 익사이트 HDx 시스템(1.5T GE Excite HDx system) (위스콘신주 밀워키 소재의 제너럴 일렉트릭 (General Electric) 상에서 획득하였다. 모든 과제에 대해서 TE = 40 ms, FOV = 24 cm, 및 평면내 해상도 = 3.75 mm² (매트릭스=64²)로 기울기-에코 EPI 시퀀스를 사용하였다. 대략적으로 AC/PC 선에 평행하게 놓인, 두께

3 mm (간격 0.3 mm)의 축상 절편 38개를 수득하였다. 쌍 연합 학습 과제를 위한 경우, TR = 3000 ms였다. 추가로, TR = 3000 ms, TE = 40 ms, FOV = 24 cm, 절편 두께 = 3 mm (간격 0.3 mm, 매트릭스=128²), 및 43개의 절편을 사용하여 단일 샷 EPI를 사용함으로써 고해상도 영상을 획득하였다. 상기 영상을 사용하여 공동록 파라미터를 측정하였다.

[0043] 의사-연속 흐름식-구동형 단열 역전 체계로 구성된 연속 동맥 스픈 표지 (CASL) 시퀀스 및 연속 3D 고속 스픈 에코 (FSE) 시퀀스를 사용하여 삽입형의 가변 밀도 나선을 획득함으로써 전뇌(whole brain)의 안정된 관류 영상을 획득하였다 (문헌 [Alsop and Detre (1998) Multisection cerebral blood flow MR imaging with continuous arterial spin labeling. Radiology 208: 410-6]). 이러한 기법을 사용함으로써 획득한 영상에 대한 일례를 도 2에 나타낸다. CASL 관류 영상을 통해 회색질과 백색질의 윤곽을 그릴 수 있고, 전뇌 전역에 걸쳐 고해상도로 rCBF를 정량할 수 있다. 이러한 다중-샷 기법의 3차원 코딩 및 판독이 진정성을 띠고, 자화율로 유도된 신호 일그러짐에 대해 다시 초점을 조절하기 때문에 이러한 기법을 사용하여 수득할 수 있는 전뇌 rCBF 지도의 화질은 우수하고 공간 해상도는 정밀하다.

[0044] 전처리

[0045] 관류 영상을 위해 어파인 등록 및 비선형 변환을 사용하여 먼저 뇌 용적을 표준 해부학적 공간 (뇌 지도화에 대한 국제 컨소시엄(International Consortium on Brain Mapping – ICBM)으로 정규화시켰다. 전처리에 의존하여 약물과 위약 세션 영상 사이에 다르게 나타날 수 있는 차이의 가능성을 감소시키는 데 적절한 순서로 3개의 CASL 세션 모두가 공동록된 단일 영상을 사용하여 정규화시켰다. 신호 대 잡음비를 개선시키고, 참가자 간의 고유한 기능적 가변성 및 대뇌 회전 가변성을 허용하기 위해 6 x 6 x 6 mm의 가우시안 커널(Gaussian kernel) 반치폭 필터를 사용하여 모든 영상을 공간적으로 평坦하게 만들었다.

[0046] MRI 데이터 분석

[0047] UCL의 평셔널 이메징 라보라토리(Functional Imaging Laboratory)에 의해 개발되고, 매트랩 7.0.1(Matlab 7.0.1) 하에 운용되는 스타티스티컬 파라메트릭 맵핑 소프트웨어 (SPM v5.0, www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/)를 사용하여 영상 전처리 및 분석을 수행하고, 혈중 산소 수준 의존도 (BOLD)를 측정하였다. 인지 과제에 대한 BOLD 변화가 각 뇌 영역의 뉴런 활성 변화를 나타낸다. 일반 선형 모델을 사용하여 전체 뇌 용적을 분석하였으며, NR2B 수용체 서브타입 밀도가 특히 높고 기억 기능의 인지적 증진과 관련된 뇌 영역에 관한 일반 국소적 가설에 기초하여 통계학적 임계 처리가 제한되었다. 백색질 부위가 분석에 기여하는 정도를 최소화시키기 위해 15 ml/분/100 ml의 절대 임계 처리를 사용하였다. 그러나, 이러한 임계 처리를 삭제시켜도 관찰되는 패턴상의 변화는 없었다. 적절하게 가중된 선형 대비를 사용하여 하기와 같은 통계학적 지도를 작성하였다:

[0048] 1. (평균 8 mg 및 15 mg 보다 많은) 화학식 I의 화합물의 비스 HCl 염을 투여받은 이후에 관류가 증가/감소된 영역: 약물의 주요 효과.

[0049] 2. 8 mg의 화학식 I의 화합물의 비스 HCl 염을 투여받은 이후에 관류가 증가/감소된 영역.

[0050] 3. 15 mg의 화학식 I의 화합물의 비스 HCl 염을 투여받은 이후에 관류가 증가/감소된 영역.

[0051] 4. (비교 1에 대해 직교성인) 위약의 효과는 무시한, 8 mg과 15 mg의 화학식 I의 화합물의 비스 HCl 염 사이의 투여량 반응 관계.

[0052] 국소적 뇌혈류의 신경영상 분석

[0053] 먼저, 스타티스티컬 파라메트릭 맵핑 소프트웨어 (SPM v5.0)와 함께 제공된 뇌 마스크를 사용하여 제거된 표준 공간 (ICBM) 및 두개골로 정규화된 연속 동맥 스픈 표지화된 관류 지도를 사용하여 전체적인 관류량을 계산하였다. 백색질에 대해서는 더 낮은 컷오프를 사용하지 않았다. 전체적인 관류 값에 대한 분석을 통해 연구된 3개의 조건 간에는 어떤 차이도 나타나지 않았다 [$F (2, 34) = 2.62, P=0.77$]; 도 3 참조.

[0054] SPM v5.0을 사용하여 투여된 화학식 I의 화합물의 비스 HCl 염이 무수 관류에 미치는 국소적인 효과를 분석하였다. 전뇌 간의 다중 교차 비교를 위하여 보정을 한 후 $p=0.05$ 의 역치에서는 3개의 연구 조건 간에 다른 신호를 보인 유의적인 클러스터는 존재하지 않았다.

[0055] 국부적인 rCBF 변화를 전체 신호로 정규화시킴으로써 전체 신호와 비교되는 국소적인 변화를 조사할 수 있었고, 그러한 정규화는 감도가 더욱 큰 분석 기법인 것으로서 입증되었다. 정규화된 rCBF 지도를 사용함으로써 화학식 I의 화합물의 비스 HCl 염의 투여 이후에 신호가 증가되어 있는 것을, 배쪽으로 뻗어 있는 전두 대상 피질의

슬에서 분리된 클러스터로 관찰할 수 있었다 ($x,y,z = 8, 42, 10$, BA25, $T=5.41$, $p(\text{corr})=0.023$). ICBM (MNI152)의 표준 영상 공간에 관한 탈라이락(Talairach) 및 투르뇌(Tourneux) 체계 (문헌 [Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. Thieme, Stuttgart, 1988])에 따라 좌표를 지정하였다. 브로드만 (Brodmann) 영역이란 뇌 세포의 구조와 배열상 정의되는 뇌 부위를 지칭한다.

[0056] 화학식 I의 화합물의 비스 HCl 염을 8 mg 투여했을 때는 17.5%, 및 15 mg을 투여했을 때에는 17.9% rCBF가 증가하였다. 상기 부위에 대해서는 두 투여량 간에 차이가 없었다. 도 4는 관류 변화 위치를 나타내고, 화학식 I의 화합물의 비스 HCl 염이 나타내는 효과의 크기를 도시한 것이다.

[0057] 도 4에 나타낸 바와 같이, rCBF가 증가한 클러스터의 효과 크기는 화학식 I의 화합물의 비스 HCl 염의 두 투여량 모두에 대해 유사하기는 하였지만, 각 투여량에 대한 개별적인 분석을 통해 효과는 보다 많은 고투여량에 의해 유도되었다는 것이 제안되었다. 15 mg의 화학식 I의 화합물의 비스 HCl 염을 위약과 직접 비교한 결과, 위약에 대해 두 투여량 모두가 대비를 이루었던 부위와 동일한 부위에서 rCBF가 증가되어 있는 고도로 유의적인 클러스터가 밝혀졌다 ($x,y,z = 8, 42, 10$, BA25, $T=5.74$, $p(\text{corr})=0.037$). 화학식 I의 화합물의 비스 HCl 염의 사용으로 rCBF가 유의적으로 감소되었음을 나타내는 복셀의 클러스터는 없었다.

[0058] MRI 데이터 분석 색션에서 구체적으로 명시된 대비와 관련하여 그 결과를 하기에 요약한다:

1. (평균 8 mg 및 15 mg 보다 많은) 화학식 I의 화합물의 비스 HCl 염을 투여받은 이후에 관류가 증가/감소된 영역: 약물의 주요 효과: 관류 증가는 전두 대상 (슬 주위)에서 관찰되었다.

2. 8 mg의 화학식 I의 화합물의 비스 HCl 염을 투여받은 이후에 관류가 증가/감소된 영역. 가정컨대, 샘플 크기가 작았기 때문에 통계학상 유의적인 변화는 관찰되지 않았다.

3. 15 mg의 화학식 I의 화합물의 비스 HCl 염을 투여받은 이후에 관류가 증가/감소된 영역. 관류 증가는 전두 대상 (슬 주위)에서 관찰되었다. 상기 영역은, 중추 신경계의 적응증, 예를 들면, AD, 신경병성 통통, 우울증, 파킨슨병과 상기 언급된 기타 다른 적응증에 대해 중요한 것으로 그 관련성을 갖고 있는 NMDA 수용체가 풍부하게 존재하는 영역이다.

4. (비교 1에 대해 직교성인) 위약의 효과는 무시한, 8 mg과 15 mg의 화학식 I의 화합물의 비스 HCl 염 사이의 투여량 반응 관계. 전체 뇌 용적 간의 형식적 비교에서는 어떤 변화도 관찰되지 않았다.

[0063] 아래쪽에 뺀어 있는 슬에서 투여된 화학식 I의 화합물의 비스 HCl 염에 의해 조절이 되는 전두 대상 피질의 특정 부위는 전전두엽 피질의 내측벽, 선조체의 배쪽 부위, 시상, 및 후부 상두정소엽을 비롯한, 기타 다른 앞뇌 부위와 강한 연결성을 보인다 (문헌 [Margulies et al. (2007) Mapping the functional connectivity of anterior cingulate cortex. Neuroimage 37: 579-88]). 따라서, 보상 평가의 핵심 프로세스가 중요한 것인 과제를 비롯한, 상기 연결 부위를 동원하는 과제는 화학식 I의 화합물 및 그의 염의 효과에 대해 감수성일 수 있다. 이는 실험 동물에서 이루어진 연구를 통해 강조된 바, 기억 기능에 미치는 효과를 감소시키지는 않지만 (문헌 [Higgins et al. (2005) Evidence for improved performance in cognitive tasks following selective NR2B NMDA receptor antagonist pre-treatment in the rat. Psychopharmacology (Berl) 179: 85-98]), NR2B 수용체 조절에 있어서 보다 광범위한 역할을 갖고 있음을 보인다.

[0064] 인지 과제 네트워크에 대한 신경영상 분석

[0065] 빈번하게는 최적의 수준으로 수행을 하는 건강한 젊은 피험체에 대해 예측된 바와 같이, PAL에서 피험체의 기능적 수행능은 화학식 I의 화합물의 비스 HCl 염 투여에 의해 별 영향을 받지 못한 반면, BOLD 반응 분석을 통해 다음과 같은 놀라운 발견이 밝혀졌다: 그의 역할이 기억 인출 네트워크로서 알려져 있는 것인 다수의 뇌 부위 (예로서, 후부 두정 부위, 시각 피질, 전운동 피질 및 복외측 전전두엽 피질 [VLPFC])의 활성은 특정 과제를 수행하는 동안에 선택적으로 증가하였다. 투여된 화학식 I의 화합물의 비스 HCl 염의 효과에 대한 예비 분석을 통해 활성화에 중요한 피질 결절에서 인출이 일어나는 동안 BOLD 신호는 투여량에 의존하여 증가하였고, 피질하부위에서도 추가적으로 투여량에 의존하여 나타난 것으로 제안되었다. 도 5는 각각 위약 (좌측: 상단 및 하단 패널), 8 mg의 화학식 I의 화합물의 비스 HCl 염 (중간: 상단 및 하단 패널), 및 15 mg의 화학식 I의 화합물의 비스 HCl 염 (우측: 상단 및 하단 패널)의 투여 후, 쌍 연합 학습 과제 (PAL)에서 인출이 일어나는 동안에 활성화를 이루는 통계학적으로 유의적인 클러스터에 대해서 보여주는 유리 뇌 최대 강도 투영도를 나타낸다. 상단에 있는 영상은 좌측에서 본 것이고, 하단에 있는 영상은 위쪽에서 본 것이다. 추가로, 도 6은 명시된 바와 같은 각각의 뇌 부위에서의 활성화 대비에 대한 투여량 반응 곡선을 나타낸다. 좌측, 중간, 및 우측에 있는 각각의 점은 위약, 8 mg, 및 15 mg으로 투여된 화학식 I의 화합물의 비스 HCl 염에 상응하는 것이다. 데이터는 쌍

연합 학습 과제 (PAL)에서 인출이 일어나는 동안의 활성화 패턴으로부터 추출한 것이다.

[0066] 이러한 인지 과제를 수행하는 동안에 일어난 기억 인출 네트워크의 활성이 화학식 I의 화합물의 비스 HC1 염의 투여량에 의존하여 증가하였다는 것은 알츠하이머병 및 인지 장애의 치료와 관련된 구체적인 약물학적 효과를 시사한다.

[0067] 실시예 3

[0068] 약물 또는 질환 반응을 평가하기 위해서 약물 개발에서 CSF 샘플링을 사용하는 것이 관련성을 입증하는 점점 더 많은 증거를 제시하여 왔다. 중추성 약물 침투 평가 및 생체활성 물질의 측정을 위해 이루어지는 CSF 샘플링은 그 가치에 대해 장기간 동안 인정받아 왔다. 일반적으로, CSF 생체 마커를 통해서는 보다 소수의 사람들을 효과가 없는 약물과 투여량에 노출시키면서, 그리고 효과적인 치료 요법의 확인을 가속화시키면서 치료학적 후보 물질을 더욱 효과적으로 조사할 수 있다.

[0069] 요추 천자 (LP)는 (마취제, 진통제 및 화학요법제의 경막내 전달에서와 같은) 진단 및 치료 요법에 대한 다양한 임상적 설정 환경하에서 통상적으로 실시하였다 (문헌 [Roos (2003) Lumbar puncture. Semin. Neurol. 23(1): 105-14]). 뇌척수액은 뇌실 (대개는 측뇌실)에 의해 500 ml/일의 속도로 생산이 된다. 뇌가 포함할 수 있는 용적은 대략 150 ml 정도이기 때문에 혈액 내로 유입되는 양을 초과하면서 빈번하게 대체된다 (1일 3-4회 교체). 뇌실계를 거쳐 지주막하 공간으로 유입되고, 최종적으로는 정맥계에 존재하게 되는 상기와 같은 연속 흐름은 뇌 및 CSF에 침투하는 보다 큰 지질 불용성 분자의 농도를 감소시키는 "싱크"를 다소간 제공한다 (문헌 [Saunders et al. (1999) Barrier mechanisms in the brain, II. Immature brain. Clin Exp Pharmacol Physiol. 26(2): 85-91]).

[0070] 치료 8일째 (1일 투여량 = 화학식 I의 화합물의 비스 HC1 염 8 mg) 투약후 3 내지 4시간의 기간 동안 피험체 1 명당 1회에 걸쳐 요추 천자를 실시하였다.

[0071] 수집된 CSF 샘플이 혈액으로 오염되는 것을 막기 위해 모든 주의를 기울였다. 따라서, 혈액으로 오염된 액체는 캐뉼러에 그대로 방치한 후에 오직 투명한 CSF만을 수집하였다. 혈성천자는 폐기하였다.

[0072] 화학식 I의 화합물의 측정을 위해서 매 시점마다 샘플을 하기와 같이 분취량으로 나누었다: 매 지정된 시점에 수집된 ≈5 ml의 CSF로부터 0.5 ml CSF 샘플을 물기가 없는 빈 폴리프로필렌 관에서 분취량으로 나누었다.

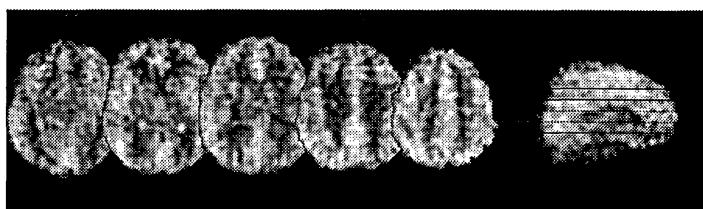
[0073] 수송할 때까지 즉시 CSF 샘플을 -70°C 이하의 온도에서 직립 상태로 보관하였다. 화학식 I의 화합물의 농도는 특정의 입증된 LC-MS-MS 방법에 의해 측정하였다. 8일 동안 매일 8 mg의 화학식 I의 화합물의 비스 HC1 염을 투여받은 6명의 건강한 피험체에서 뇌척수액 (CSF) 침투에 대해 평가하였다. 도 1에 나타낸 바와 같이, 화학식 I의 화합물의 CSF 농도는 대개 상기 화합물의 유리 (비결합) 혈장 농도와 일치하였다. CSF 중의 상기 화합물의 농도를 외삽하여 NMDA 수용체의 NR2B 서브타입의 점유율을 추정하였다. 1일 투여량이 8 mg일 때 화학식 I의 화합물 수용체의 점유율은 알츠하이머병에서 현재 사용되고 있는 메반틴의 치료학적 투여량보다 더 큰 것으로 나타났다. 본 발명에 따라 내성이 매우 높은 투여량에서 혈액-뇌-장벽의 침투가 우수한 것과 함께 화학식 I의 화합물 및 그의 염의 선택성은 치료학적 이점을 제공한다.

도면

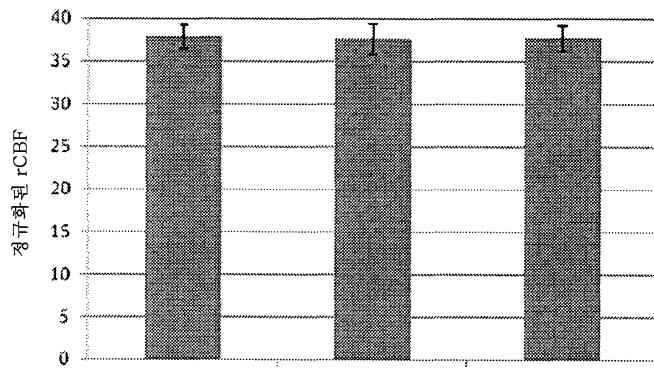
도면1

시험제	투약후 일정 샘플링 시간	투약후 체내 약물 시간 x	CSF 생체액 CSF 농도 [ng/ml]	화학식(I)의 화합물의 농도 [ng/ml]	화학식(I)의 화합물의 유리 약물 혈장 농도 [ng/ml]	CSF/혈장 화합물의 유리 약물 농도 [nM]	수용체 경우율 (%) (KD 20 nM)		
1	3시간	03:35	10.678	39.317	0.272	10.616	1.006	33.6	62.652553
2	3시간	03:35	10.678	31.902	0.335	8.614	1.240	33.6	62.652553
3	4시간	03:15	14.386	73.337	0.204	19.801	0.757	47.1	70.1880925
4	4시간	03:15	14.386	58.137	0.258	15.697	0.655	47.1	70.1880925
5	3시간	03:25	13.309	57.773	0.241	15.599	0.892	42.7	69.6044332
6	4시간	03:25	13.309	49.279	0.282	13.305	1.045	43.7	68.6044332
7	3시간	03:15	12.137	48.059	0.253	12.976	0.935	38.1	65.5976046
8	4시간	03:15	12.137	38.131	0.318	10.285	1.179	38.1	65.5976046
9	3시간	04:05	8.483	34.377	0.247	9.382	0.914	57.1315042	
10	4시간	04:05	8.483	25.981	0.327	7.015	1.209	26.7	57.1315042
11	3시간	03:15	8.51	43.188	0.197	11.661	0.730	26.7	57.2093148
12	4시간	03:15	8.51	30.149	0.282	8.14	1.045	26.7	57.2093148

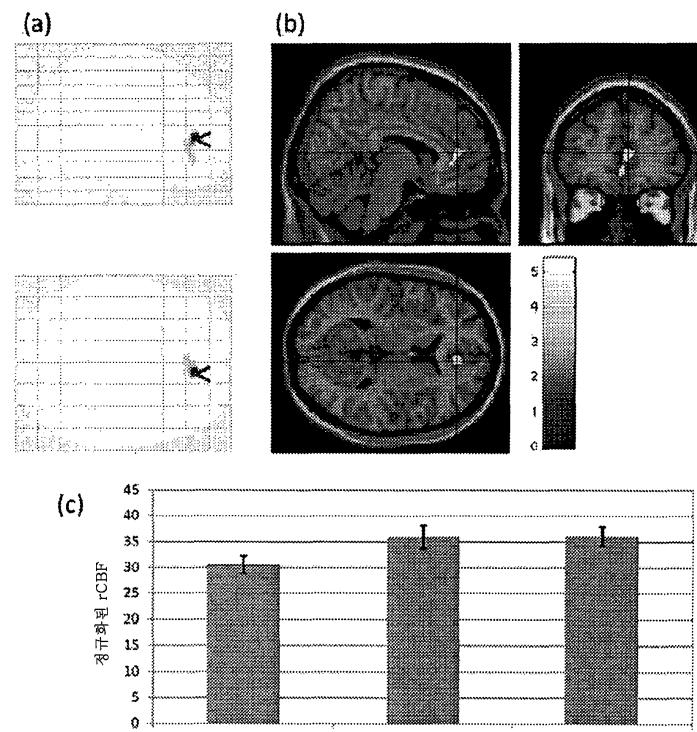
도면2



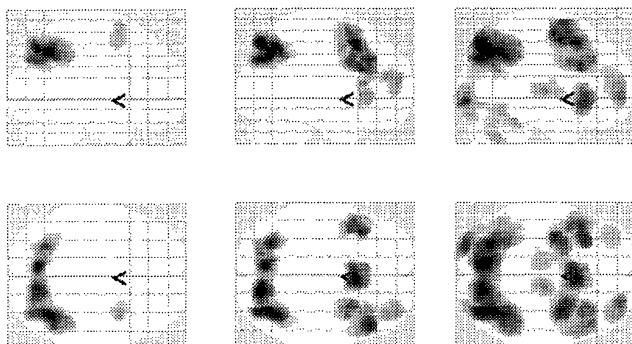
도면3



도면4



도면5



도면6

