(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.[7]
A61K 31/47
A61K 31/496
A61K 31/18
A61K 31/4745

(11) 공개번호 10-2004-0096540
(43) 공개일자 2004년11월16일

(21) 출원번호 10-2004-7011714
(22) 출원일자 2004년07월29일
번역문 제출일자 2004년07월29일
(86) 국제출원번호 PCT/US2003/002723
(87) 국제공개번호 WO 2003/063846
(86) 국제출원출원일자 2003년01월30일
(87) 국제공개일자 2003년08월07일

(30) 우선권주장 60/353,801 2002년01월30일 미국(US)

(71) 출원인 파마시아 코포레이션
미국 미주리주 63017-1732 체스터필드 체스터필드 파크웨이 웨스트 700

(72) 발명자 맥마혼,엘렌,쥐.
미국 63126 미주리주 선셋 힐즈 파크 하벤 레인 9154

루돌프,아미,이.
미국 63167 미주리주 세인트 루이스 노쓰 린드버그 불러버드 800

(74) 대리인 장수길
김영

심사청구 : 없음

(54) 심혈관 질환의 예방 또는 치료를 위한 알도스테론 수용체길항제 및 알파-아드레날린성 조절제 복합 요법

요약

치료 유효량의 알도스테론 수용체 길항제 및 치료 유효량의 알파-아드레날린성 조절제를 포함하는 복합 요법은 심혈관 질환, 예를 들면 고혈압, 울혈성 심부전, 간경변 및 복수를 포함한 순환계 장애의 치료를 위한 것으로 설명된다. 바람직한 알파-아드레날린성 조절제는 높은 효능 및 생체이용율을 갖는 화합물이다. 바람직한 알도스테론 수용체 길항제는 9α,11α-치환된 에폭시 잔기의 존재에 의해 특징지워지는 20-스피록산 스테로이드성 화합물이다. 바람직한 복합 요법은 알파-1-아드레날린성 길항제 또는 알파-2-아드레날린성 작용제 및 알도스테론 수용체 길항제 에폭시 멕스레논을 포함한다.

색인어

알도스테론 수용체 길항제, 알파-아드레날린성 조절제, 복합제, 심혈관 질환

명세서

기술분야

알도스테론 수용체 길항제와 알파-아드레날린성 조절제의 복합제는 심혈관 질환, 예를 들면 고혈압, 심부전 (울혈성 심부전 포함), 심장 비대, 간경변 및 복수를 포함한 순환계 장애를 비롯한 병원성 질환의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 것으로 설명된다. 상세하게는, 알파-1-아드레날린성 길항제 화합물 또는 알파-2-아드레날린성 작용제 화합물과 함께 에폭시멕스레논과 같은 에폭시 함유 스테로이드성 알도스테론 수용체 길항제 화합물을 이용하는 요법이 해당된다.

배경기술

심근 부전 (또는 심부전)은, 이전의 심근 경색, 고혈압 관련 심장 질환, 또는 원발성 심근증의 결과이든 아니든 전세계적으로 주요한 건강 문제이다. 증상적 심부전증의 발생율은 과거 몇 십년에 걸쳐 끊임없이 상승되어 왔다.

임상적인 용어에서, 비대상성 심부전은 울혈 기관 및 저관류 조직으로부터 발생되어 울혈성 심부전 (CHF) 증후군을 형성하는 징후 및 증상의 발현을 포함한 다. 울혈은 대부분 증가된 정맥압에 의해 또한 식이적 Na^+ 흡수에 비해 부적절한 나트륨 (Na^+) 배설에 의해 발생되며 알도스테론 (ALDO)의 순환도와 중요한 관련이 있다. Na^+의 이상 저류는 ALDO 수용체 부위가 존재하는 곳인, 후기 원위 세뇨관 및 피질 집합관을 포함한, 네프론 전체의 세뇨관 상피세포를 통해 일어난다.

ALDO는 인체의 가장 강력한 염류 코르티코이드 호르몬이다. 염류 코르티코이드라는 용어에 의해 암시되는 바와 같이, 상기 스테로이드 호르몬은 염류 조절 작용을 한다. 그것은 간에서 뿐만 아니라, 각각이 전형적인 ALDO-반응 조직을 나타내는 하부 위장관 및 타액선 및 땀샘으로부터 Na^+ 재흡수를 촉진시킨다. ALDO는 칼륨 (K^+) 및 마그네슘 (Mg^{2+})의 배설에 손상을 주면서 Na^+ 및 수분 재흡수를 조절한다.

ALDO는 또한 비-상피세포에서 반응을 일으킬 수도 있다. 식이적 Na^+ 흡수에 비해 부적절한 혈장 ALDO 농도의 만성적 증가에 의해 야기되는 이러한 반응은 심혈관계의 구조에 역효과를 나타낼 수 있다. 그러므로, ALDO는 심근 부전의 진행성에 여러 이유로 영향을 미칠 수 있다.

여러 인자가 ALDO 합성 및 대사를 조절하며, 그중 많은 인자들이 심근 부전 환자에서 작용을 한다. 이러한 인자에는 레닌 뿐만 아니라 ALDO 합성을 촉진시키는 비-레닌 의존성 인자 (예를 들면, K^+, ACTH)가 포함된다. 간 혈류량은, 순환 ALDO의 청소율을 조절함으로써, 심박출량 및 간 혈류량의 감소에 의해 특징지워지는 심부전에서의 중요한 인자인 그의 혈장 농도를 결정하게 한다.

레닌-안지오텐신-알도스테론계 (RAAS)는 혈압/혈액량 항상성을 조절하고 고혈압을 발생시키는데 관련되는 호르몬 기전 중의 하나이다. 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성화는 신장 내의 방사구체 세포로부터의 레닌 분비와 함께 시작되고 이러한 계의 주요 활성종인 안지오텐신 II의 형성 시에 완결된다. 옥타펩티드인 안지오텐신 II는 강력한 혈관수축제이며, 또한 알도스테론 분비를 자극하고, 나트륨 및 체액 저류를 촉진시키고, 레닌 분비를 억제하고, 교감 신경계 활성을 증가시키고, 바소프레신 분비를 자극하고, 심수축 항진 작용을 야기시키고 기타 호르몬계를 조절하는 것과 같은 다른 생리학적 효과를 나타낸다.

알도스테론 이외에, 알파-아드레날린성 수용체는 순환계 장애에서 중요한 역할을 한다. 예를 들면, 혈관 조직에서, 근육 세포는 알파-1-아드레날린성 수용체에 대한 카테콜라민 결합에 의해 세포가 자극될 때 수축된다. 말초 조직에서, 이는 전신 고혈압을 유도할 수 있다. 알파-1-아드레날린성 길항제는 이러한 효과를 차단하며, 혈관확장, 혈압 강하 (항-고혈압 효과) 및 심장에 의한 혈액 펌핑력의 감소를 야기시킨다. 또한, 알파-1-아드레날린성 수용체는 각종 조직에서의 병원성 비대 (심장 및 전립선 - 양성 전립선 비대증을 포함) 및 세포사멸을 매개할 수 있으며, 이들 둘다는 알파-1-아드레날린성 길항제에 의해 억제될 수 있다. CNS의 심혈관 조절 중추에 위치하는 것으로 추정되는 알파-2-아드레날린성 수용체의 자극은 교감 신경계 활성의 감소를 야기시킬 수 있다. 결과적으로, 알파-2-아드레날린성 수용체 작용제의 투여는 혈압 감소를 나타낸다.

많은 알도스테론 수용체 차단 약물은 공지되어 있다. 예를 들면, 스피로노락톤은 염류 코르티코이드 수용체 농도에서 알도스테론 결합을 경쟁적으로 억제함으로써 작용하는 약물이다. 이러한 스테로이드 화합물은 부종을 감소시키고 본태성 고혈압 및 원발성 고알도스테론혈증을 치료하기 위해 신장의 원위 세뇨관에서 알도스테론 의존성 나트륨 운반을 차단하는데 사용되어 왔다 [F. Mantero et al., Clin. Sci. Mol. Med . 45 (Suppl 1), 219s-224s (1973)]. 스피로노락톤은 또한 간경변 및 울혈성 심부전과 같은 기타 고알도스테론 관련 질환의 치료에 통용된다 [F.J. Saunders et al., Aldactone; Spironolactone: A Comprehensive Review , Searle, New York (1978)]. 간경변 관련 복수를 치료하기 위해 스피로노락톤-과민성 환자에게 1 ㎎ 내지 400 ㎎의 스피로노락톤의 점차적 증가 용량 (즉, 1 ㎎/일, 5 ㎎/일, 20 ㎎/일)이 투여되었다 [P.A. Greenberger et al., N. Eng. Reg. Allergy Proc . 7 (4), 343-345 (Jul-Aug, 1986)]. 심근 섬유증의 발병이 안지오텐신 II 및 알도스테론 둘다의 순환도에 민감하며, 알도스테론 길항제 스피로노락톤이 동물 모델에서 심근 섬유증을 방지함으로써, 알도스테론이 과도한 콜라겐 침착에 관련된 것으로 인정되었다 [

D. Klug et al., Am. J. Cardiol. , 71 (3), 46A-54A (1993)]. 스피로노락톤은 좌심실 비대증의 발생 및 고혈압 존재와 무관한 동물 모델에서 섬유증을 방지하는 것으로 밝혀졌다 [C.G. Brilla et al., J. Mol. Cell. Cardiol. , 25 (5), 563-575 (1993)]. 경구 투여되는 칼륨 보충제 또는 기타 칼륨 보존 요법이 부적절한 것으로 고려될 때, 1일 25 ㎎ 내지 100 ㎎ 용량 범위의 스피 로노락톤이 이뇨제 유도된 저칼륨혈증을 치료하는데 사용된다 [Physician's Desk Reference , 46th Edn., p. 2153, Medical Economics Company Inc., Montvale, N.J. (1992)].

다른 계열의 스테로이드형 알도스테론 수용체 길항제는 에폭시 함유 스피로노락톤 유도체에 의해 예증된다. 예를 들면, 그로브 (Grob) 등에게 허여된 미국 특허 제4,559,332호는 이뇨제로서 유용한 알도스테론 길항제로서의 9α,11α-에폭시 함유 스피로노락톤 유도체를 개시한다. 이러한 9α,11α-에폭시 스테로이드는 스피로노락톤과 비교하여 엔도크린 효과에 대해 평가되었다 [M. de Gasparo et al., J. Pharm. Exp. Ther. , 240 (2), 650-656 (1987)]

알도스테론 수용체 길항제와 클로니딘, 구안파신, 구아나벤즈, 프라조신, 테라조신, 독사조신 또는 라베탈롤과의 복합제는 미국 특허원 제2002/0132001호에 개시되어 있다.

발명의 요약

치료 유효량의 알도스테론 수용체 길항제 및 치료 유효량의 알파-아드레날린성 조절제를 포함하는 복합 요법은 심혈관 질환, 예를 들면 고혈압, 울혈성 심부전, 간경변 및 복수를 포함한 순환계 장애를 비롯한 병원성 질환의 예방 또는 치료에 유용하다.

'알파-아드레날린성 조절제'란 문구는 다음과 같은 능력을 가진 1종 이상의 화합물 또는 제제를 포함하는 것으로 의도된다:

1) 알파-1-아드레날린성 수용체 활성이 병원성인 하나 이상의 생물학적 기능 또는 경과를 개시하거나 매개하는 것과 관련이 있는 경우에, 각종 조직에 위치하는 알파-1-아드레날린성 수용체와 상호작용하고 차단함으로써 '알파-1-아드레날린성 길항제'로서 작용하거나, 또는

2) 알파-2-아드레날린성 수용체 활성이 병원성인 하나 이상의 생물학적 기능 또는 경과를 억제하거나 차단하는 것과 관련이 있는 경우에, 각종 조직에 위치하는 알파-2-아드레날린성 수용체와 상호작용하고 활성화함으로써 '알파-2-아드레날린성 작용제'로서 작용한다.

'알도스테론 길항제'란 문구는 알도스테론의 수용체 매개된 활성을 조절하기 위해, 수용체 부위에서 알도스테론 자체의 작용의 경쟁적 억제제로서 알도스테론 수용체에 결합할 수 있는 화합물을 나타낸다.

'에폭시-스테로이드성 알도스테론 수용체 길항제'란 문구는 스테로이드형 핵 및 그 핵에 부착된 에폭시 잔기를 갖는 것으로 특징지워지는 1종 이상의 제제 또는 화합물을 포함하는 것으로 의도되며, 상기 제제 또는 화합물은 알도스테론의 수용체 매개된 활성을 조절하기 위해, 수용체 부위에서 알도스테론 자체의 작용의 경쟁적 억제제로서 알도스테론 수용체에 결합한다.

알파-아드레날린성 조절제 및 알도스테론 수용체 길항제의 용도를 정의하는데 있어서, '복합 요법'이란 문구는 약물 복합제의 유리한 효과를 제공할 투약 계획에서 순차적인 방식으로 각 길항제를 투여하는 것을 포함하고, 또한 일정 비율의 활성 성분을 갖는 단일 캡슐 또는 각 길항제에 대한 다중 개별 캡슐에서와 같이 실질적으로 동시 방식으로 길항제를 병용 투여하는 것을 포함하는 것으로 의도된다.

'치료적으로 유효한'이란 문구는 병원성 질환을 예방하거나 완화시키는 것을 목표로 하는, 복합 요법에 사용하기 위한 각 활성제 (예를 들면, 알도스테론 수용체 길항제 또는 알파-아드레날린성 조절제 또는 이들 제제의 복합제)의 양을 정량화하는 것으로 의도된다. 이 목표는 의료 조치 및 입원을 필요로 하는 발병 빈도수 또는 장애 정도의 개선을 포함할 수 있다. 이러한 목표의 예는 심장 충족성의 개선에 의해 고혈압을 감소시키고, 울혈성 심부전의 진행을 억제하고, 사망율 또는 이환율을 감소시키는 것을 포함할 것이다.

'치료' 또는 '치료하는'이란 용어는 병원성 질환의 발병을 예방 또는 완화시킬 필요가 있는 대상자에게 일정량의 알도스테론 길항제 및 알파-아드레날린성 조절제 복합제를 투여하는 것을 포함한다.

'예방하다' 또는 '예방' 또는 '예방하는'이란 용어는 개체에서 임상적으로 명백한 병원성 질환들의 발병을 전체적으로 예방하거나 심혈관 질환의 전임상적으로 명백한 단계의 발병을 예방하는 것을 포함한다. 이에는 순환계 장애가 발생될 위험이 있는 상태의 예방적 치료가 포함된다.

치료를 목적으로 한 '대상자'란 용어는 병원성 질환에 걸리기 쉽거나 그러한 질환을 앓고 있는 임의의 인간 또는 동물 대상자, 바람직하게는 인간 대상자를 포함한다. 유전적으로 심혈관 질환 등에 걸리기 쉬운 공통적인 지표가 존재하는 대상자는, 예를 들면 음식물, 세균 또는 바이러스 감염에 대한 노출로 인해 위험에 처할 수 있다.

본 발명의 방법을 위한 알도스테론 수용체 길항제 차단제의 용량 및 투여 투 약 계획은 대상자의 연령, 체중, 성별 및 의학적 상태, 병원성 작용의 정도, 투여 경로 및 빈도수 및 이용되는 특정 알도스테론 차단제에 좌우되며, 따라서 다양하게 변화될 수 있다. 대상자에게 투여되는 적절한 1일 용량은 약 0.001 내지 30 ㎎/㎏ 체중, 바람직하게는 약 0.005 내지 약 20 ㎎/㎏ 체중, 더욱 바람직하게는 약 0.01 내지 약 15 ㎎/㎏ 체중, 더욱 더 바람직하게는 약 0.05 내지 약 10 ㎎/㎏ 체중, 가장 바람직하게는 약 0.01 내지 5 ㎎/㎏ 체중이다.

인간 대상자에게 투여되는 알도스테론 길항제의 1일 용량은 일반적으로 약 0.1 ㎎ 내지 약 2000 ㎎일 것이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 1일 용량 범위는 약 0.1 ㎎ 내지 약 400 ㎎이다. 본 발명의 다른 실시양태에서, 1일 용량 범위는 약 1 ㎎ 내지 약 200 ㎎이다. 본 발명의 또다른 실시양태에서, 1일 용량 범위는 약 1 ㎎ 내지 약 100 ㎎이다. 본 발명의 또다른 실시양태에서, 1일 용량 범위는 약 10 ㎎ 내지 약 100 ㎎이다. 본 발명의 또다른 실시양태에서, 1일 용량 범위는 약 25 ㎎ 내지 약 100 ㎎이다. 본 발명의 또다른 실시양태에서, 1일 용량은 5 ㎎, 10 ㎎, 12.5 ㎎, 25 ㎎, 50 ㎎, 75 ㎎ 및 100 ㎎으로 이루어진 군에서 선택된다. 본 발명의 또다른 실시양태에서, 1일 용량은 25 ㎎, 50 ㎎ 및 100 ㎎으로 이루어진 군에서 선택된다. 대상자에서 실질적인 이뇨제 및(또는) 항-고혈압 효과를 나타내지 않는 알도스테론 차단제의 1일 용량은 본 발명의 방법에 의해 특별하게 포함된다. 1일 용량은 하루에 1 내지 4회 용량으로 투여될 수 있다.

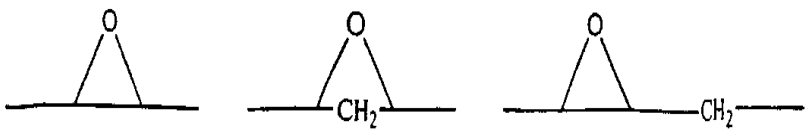
알도스테론 차단제의 투약은 당해 분야의 숙련자에게 공지된 변수의 측정에 기반하여 결정되고 조정될 수 있다. 그러한 변수의 비-제한적인 예는 혈압 또는 적절한 대리 지표 (예를 들면, 나트륨이뇨 펩티드, 엔도텔린 및 기타 대리 지표)를 포함할 것이다. 본 발명의 효능을 측정하기 위해 알도스테론 차단제의 투여 후의 혈압 및(또는) 대리 지표 농도를 알도스테론 차단제 투여 전의 해당하는 기저선 농도와 비교하고 필요에 따라 적정할 수 있다. 본 발명의 방법에 유용한 대리 지표의 비제한적 예는 신장 및 심혈관 질환에 대한 대리 지표가다.

알파-아드레날린성 조절제 및 ALDO 길항제의 복합 요법을 위하여, 그 제제들은 알파-아드레날린성 조절제 대 알도스테론 수용체 길항제의 약 1:0.5 내지 약 1:20의 중량비 범위로 복합제에 사용될 것이다. 알파-아드레날린성 조절제 및 ALDO 길항제의 선택에 따라 좌우되는, 이들 두 제제 (알파-아드레날린성 조절제 대 ALDO 길항제)의 바람직한 범위는 약 1:1 내지 약 1:15이며, 더욱 바람직한 범위는 약 1:1 내지 약 1:5이다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 방법에 사용되는 알도스테론 길항제는 일반적으로 스피로락톤형 스테로이드 화합물이다. '스피로락톤형'이란 용어는 일반적으로 스테로이드 'D' 고리에서 스피로 결합 배위를 통하여 락톤 잔기가 스테로이드 핵에 부착된 구조를 특징으로 하는 것으로 의도된다. 스피로락톤형 알도스테론 길항제 화합물의 하위 클래스는 에플레레논과 같은 에폭시-스테로이드성 알도스테론 길항제 화합물로 이루어진다. 스피로락톤형 길항제 화합물의 또다른 하위 클래스는 스피로노락톤과 같은 비-에폭시-스테로이드성 알도스테론 길항제 화합물로 이루어진다.

본 발명의 방법에 사용되는 에폭시-스테로이드성 알도스테론 길항제 화합물 은 일반적으로 에폭시형 잔기로 치환된 스테로이드 핵을 갖는다. 용어 '에폭시형' 잔기는 2개의 탄소 원자 사이의 가교로서 산소 원자를 갖는 것으로 특징지워지는 임의의 잔기를 포함하는 것으로 의도되며, 그 예로는 다음과 같은 것이 있다:

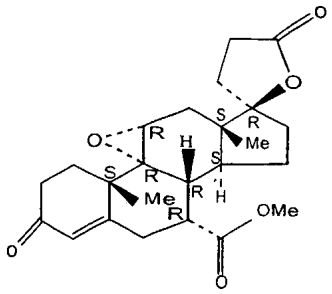
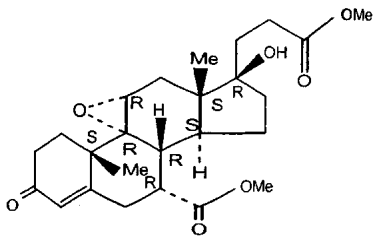


에폭시에틸 1,3-에폭시프로필 1,2-에폭시프로필

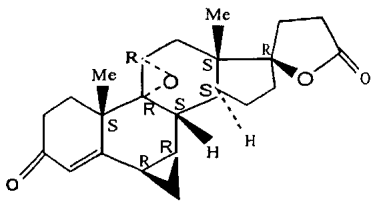
'에폭시-스테로이드성'이란 문구에 사용되는 용어 '스테로이드성'은 통상적인 'A', 'B', 'C' 및 'D' 고리를 갖는, 시클로펜테노-페난트렌 잔기에 의해 제공되는 핵을 의미한다. 에폭시형 잔기는 임의의 부착가능한 또는 치환가능한 위치에서 시클로펜테노-페난트렌 핵에 부착될 수 있으며, 즉 스테로이드 핵의 고리 중의 하나에 접합되거나 그 잔기는 고리계의 고리 원소 상에 치환될 수 있다. '에폭시-스테로이드성'이란 문구는 그곳에 부착된 하나 또는 다수의 에폭시형 잔기를 갖는 스테로이드 핵을 포함하는 것으로 의도된다.

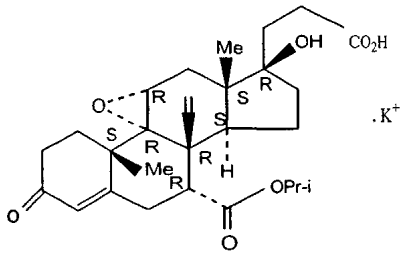
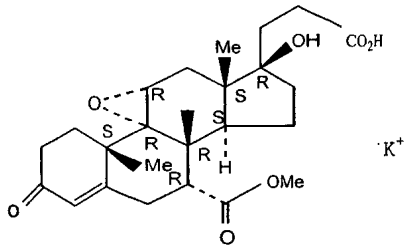
본 발명의 방법에 사용하기에 적합한 에폭시-스테로이드성 알도스테론 길항제는 스테로이드 핵의 'C' 고리에 접합된 에폭시 잔기를 갖는 화합물 군을 포함한다. 9α,11α-치환된 에폭시 잔기의 존재에 의해 특징지워지는 20-스피록산 화합물이 특히 바람직하다. 하기 표 1에 기재된 화합물 1 내지 11은 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 예시적인 9α,11α-에폭시-스테로이드성 화합물이다. 이들 에폭시 스테로이드는 그로브 (Grob) 등의 미국 특허 제4,559,332호에 기재된 절차에 의해 제조될 수 있다. 9,11-에폭시-스테로이드성 화합물 및 그의 염의 추가의 제조 방법은 Ng 등의 WO 97/21720호 및 Ng 등의 WO 98/25948호에 개시되어 있다.

[표 1a]

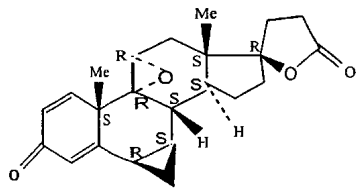
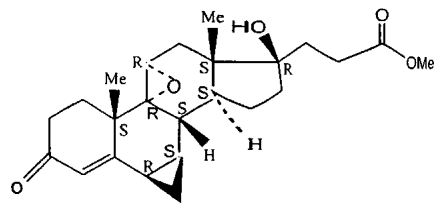
알도스테론 수용체 길항제
화합물 번호 화학식 및 명칭
1  프레그느-4-엔-7,21-디카르복실산, 9,11-에폭시-17-하이드록시-3-옥소-, γ-락톤, 메틸 에스테르, (7α,11α,17β)-
2  프레그느-4-엔-7,21-디카르복실산, 9,11-에폭시-17-하이드록시-3-옥소-, 디메틸 에스테르, (7α,11α,17β)-

[표 1b]

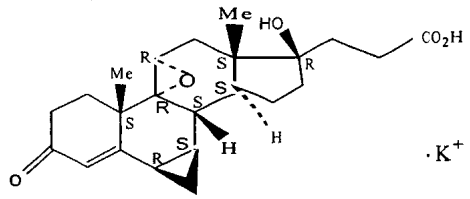
3  3'H-시클로프로파[6,7]프레그나-4,6-디엔-21-카르복실산, 9,11-에폭시-6,7-디하이드로-17-하이드록시-3-옥소-, γ-락톤, (6β,7β,11α,17β)-

4  프레그느-4-엔-7,21-디카르복실산, 9,11-에폭시-17-하이드록시-3-옥소-, 7-(1-메틸에틸) 에스테르, 모노칼륨염, (7α,11α,17β)-
5  프레그느-4-엔-7,21-디카르복실산, 9,11-에폭시-17-하이드록시-3-옥소-, 7-메틸에틸 에스테르, 모노칼륨염, (7α,11α,17β)-

[표 1c]

6  3'H-시클로프로파[6,7]프레그나-1,4,6-트리엔-21-카르복실산, 9,11-에폭시-6,7-디하이드로-17-하이드록시-3-옥소-, γ-락톤, (6β,7β,11α)-
7  3'H-시클로프로파[6,7]프레그나-4,6-디엔-21-카르복실산, 9,11-에폭시-6,7-디하이드로-17-하이드록시-3-옥소-, 메틸 에스테르, (6β,7β,11α,17β)-

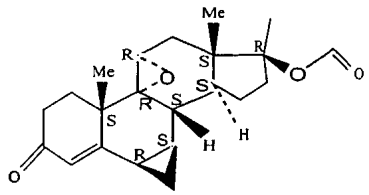
8



3'H-시클로프로파[6,7]프레그나-4,6-디엔-21-카르복실산, 9,11-에폭시-6,7-디하이드로-17-하이드록시-3-옥소-, 모노칼륨염, (6β,7β,11α,17β)-

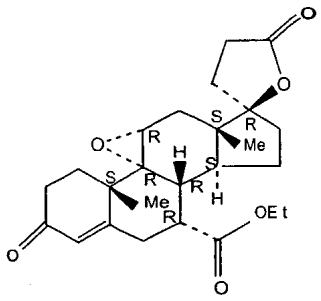
[표 1d]

9



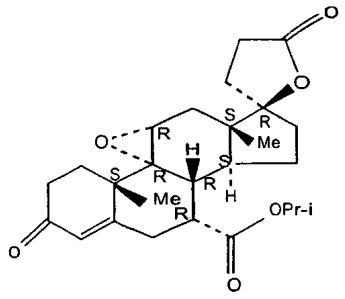
3'H-시클로프로파[6,7]프레그나-1,4,6-트리엔-21-카르복실산, 9,11-에폭시-6,7-디하이드로-17-하이드록시-3-옥소-, γ-락톤, (6β,7β,11α,17β)-

10



프레그느-4-엔-7,21-디카르복실산, 9,11-에폭시-17-하이드록시-3-옥소-, γ-락톤, 에틸 에스테르, (7α,11α,17β)-

11

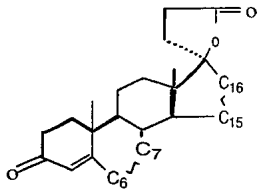


프레그느-4-엔-7,21-디카르복실산, 9,11-에폭시-17-하이드록시-3-옥소-, γ-락톤, 1-메틸에틸 에스테르, (7 ,11α,17β)-

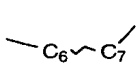
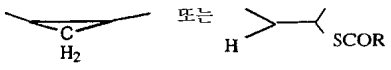
위에 화합물 1로서 표시된 화합물 에플레레논 (에폭시멕스레논 및 CGP 30 083으로서 공지되기도 함)이 특히 바람직한 것이다. 에플레레논에 대한 화학명은 프레그느-4-엔-7,21-디카르복실산, 9,11-에폭시-17-하이드록시-3-옥소-, γ-락톤, 메틸 에스테르, (7α,11α,17α)-이다. 이 화학명은 에플레레논에 대한 CAS 등록명에 해당한다 (에플레레논에 대한 CAS 등록 번호는 107724-20-9이다). 미국 특허 제4,559,332호는 에플레레논을 9α,11α-에폭시-7α-메톡시카르보닐-20-스피록스-4-엔-3,21-디온의 대체 명칭으로 규정한다. 그러한 '스피록산' 명명법은 예를 들면, 미국 특허 제4,559,332호의 칼럼 2, 라인 16 내지 칼럼 4, 라인 48에 더 기재되어 있다. 에플레레논은 알도스테론 수용체 길항제이며, 예를 들면 스피로노락톤보다 알도스테론 수용체에 대해 더 높은 특이성을 갖는다. 본 발명의 방법에서 알도스테론 길항제로서의 에플레레논의 선택은 특이성이 작은 알도스테론 길항제를 사용하는 경우에 일어나는 여성형 유방과 같은 특정 부작용을 감소시키는데 유리할 것이다.

본 발명의 방법에 사용하기에 적합한 비-에폭시-스테로이드성 알도스테론 길항제는 하기 화학식 I에 의해 정의되는 스피로락톤형 화합물 군을 포함한다:

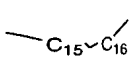
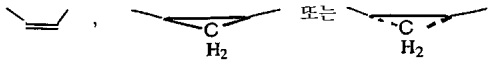
화학식 I



상기 식에서,


은


이고, 여기서, R은 5개 이하의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬이고,


은


이다.

저급 알킬 잔기는 분지 및 비분지된 기, 바람직하게는 메틸, 에틸 및 n-프로필을 포함한다.

화학식 I에 속하는 당해 특정 화합물은 다음과 같다:

7α-아세틸티오-3-옥소-4,15-안드로스타디엔-[17(β-1')-스피로-5']퍼하이드로푸란-2'-온;

3-옥소-7α-프로피오닐티오-4,15-안드로스타디엔-[17(β-1')-스피로-5']퍼하이드로푸란-2'-온;

6β,7β-메틸렌-3-옥소-4,15-안드로스타디엔-[17(β-1')-스피로-5']퍼하이드로푸란-2'-온;

15α,16α-메틸렌-3-옥소-4,7α-프로피오닐티오-4-안드로스텐-[17(β-1')-스피로-5']퍼하이드로푸란-2'-온;

6β,7β,15α,16α-디메틸렌-3-옥소-4-안드로스텐-[17(β-1')-스피로-5']퍼하이드로푸란-2'-온;

7α-아세틸티오-15β,16β-메틸렌-3-옥소-4-안드로스텐-[17(β-1')-스피로-5']퍼하이드로푸란-2'-온;

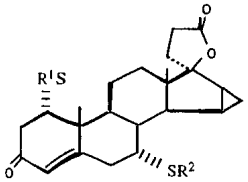
15β,16β-메틸렌-3-옥소-7β-프로피오닐티오-4-안드로스텐-[17(β-1')-스피로-5']퍼하이드로푸란-2'-온; 및

6β,7β,15β,16β-디메틸렌-3-옥소-4-안드로스텐-[17(β-1')-스피로-5']퍼하이드로푸란-2'-온.

화학식 I의 화합물의 제조 방법은 1978년 12월 12일자로 위챠트 (Wiechart) 등에게 허여된 미국 특허 제4,129,564호에 기재되어 있다.

당해 비-에폭시-스테로이드성 화합물의 또다른 군은 하기 화학식 II에 의해 정의된다:

화학식 II



상기 식에서, R^1은 C_{1-3}-알킬 또는 C_{1-3}-아실이고, R^2는 H 또는 C_{1-3}-알킬이다.

화학식 II에 속하는 당해 특정 화합물은 다음과 같다:

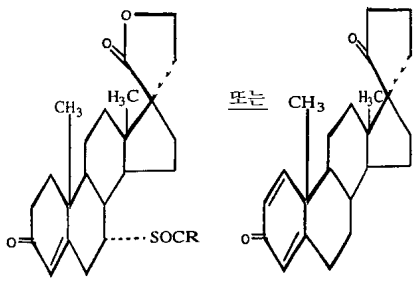
1α-아세틸티오-15β,16β-메틸렌-7α-메틸티오-3-옥소-17α-프레그느-4-엔-21,17-카르보락톤; 및

15β,16β-메틸렌-1α,7α-디메틸티오-3-옥소- 17α-프레그느-4-엔-21,17-카르보락톤.

화학식 II의 화합물의 제조 방법은 1988년 12월 6일자로 닉키쉬 (Nickisch) 등에게 허여된 미국 특허 제4,789,668호에 기재되어 있다.

당해 비-에폭시-스테로이드성 화합물의 또다른 군은 하기 화학식 III에 의해 정의된다:

화학식 III



상기 식에서, R은 저급 알킬이며, 바람직한 저급 알킬기는 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸이다.

당해 특정 화합물은 다음과 같다:

3β,21-디하이드록시-17α-프레그나-5,15-디엔-17-카르복실산 γ-락톤;

3β,21-디하이드록시-17α-프레그나-5,15-디엔-17-카르복실산 γ-락톤 3-아세테이트;

3β,21-디하이드록시-17α-프레그느-5-엔-17-카르복실산 γ-락톤;

3β,21-디하이드록시-17α-프레그느-5-엔-17-카르복실산 γ-락톤 3-아세테이트;

21-하이드록시-3-옥소-17α-프레그느-4-엔-17-카르복실산 γ-락톤;

21-하이드록시-3-옥소-17α-프레그나-4,6-디엔-17-카르복실산 γ-락톤;

21-하이드록시-3-옥소-17α-프레그나-1,4-디엔-17-카르복실산 γ-락톤;

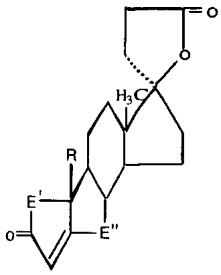
7α-아실티오-21-하이드록시-3-옥소-17α-프레그느-4-엔-17-카르복실산 γ-락톤; 및

7α-아세틸티오-21-하이드록시-3-옥소-17α-프레그느-4-엔-17-카르복실산 γ-락톤.

화학식 III의 화합물의 제조 방법은 1966년 6월 21일자로 패쳇트 (Patchett)에게 허여된 미국 특허 제3,257,390호에 기재되어 있다.

당해 비-에폭시-스테로이드성 화합물의 또다른 군은 하기 화학식 IV에 의해 정의된다:

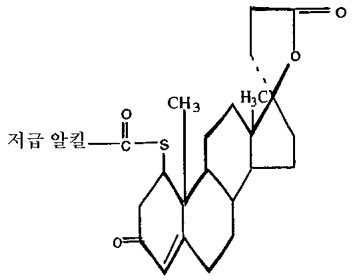
화학식 IV



상기 식에서, E'은 에틸렌, 비닐렌 및 (저급 알카노일) 티오에틸렌 라디칼로 이루어진 군에서 선택되고, E'은 에틸렌, 비닐렌, (저급 알카노일) 티오에틸렌 및 (저급 알카노일) 티오프로필렌 라디칼로 이루어진 군에서 선택되고, R은 메틸 라디칼이지만, 단 E' 및 E'이 각각 에틸렌 및 (저급 알카노일) 티오에틸렌 라디칼인 경우를 제외하며, 그 경우에 R은 수소 및 메틸 라디칼로 이루어진 군에서 선택되고, E' 및 E'은 적어도 하나의 (저급 알카노일) 티오 라디칼이 존재하도록 선택된다.

화학식 IV에 속하는 비-에폭시-스테로이드성 화합물의 바람직한 군은 하기 화학식 V에 의해 정의된다:

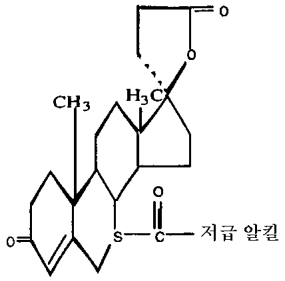
화학식 V



화학식 V의 더욱 바람직한 화합물은 1-아세틸티오-17α-(2-카르복시에틸)-17β-하이드록시-안드로스트-4-엔-3-온 락톤이다.

화학식 IV에 속하는 비-에폭시-스테로이드성 화합물의 또다른 바람직한 군은 화학식 VI에 의해 정의된다:

화학식 VI



화학식 VI에 속하는 더욱 바람직한 화합물은 다음과 같다:

7α-아세틸티오-17α-(2-카르복시에틸)-17β-하이드록시-안드로스트-4-엔-3- 온 락톤;

7β-아세틸티오-17α-(2-카르복시에틸)-17β-하이드록시-안드로스트-4-엔-3-온 락톤;

1α,7α-디아세틸티오-17α-(2-카르복시에틸)-17β-하이드록시-안드로스타-4,6-디엔-3-온 락톤;

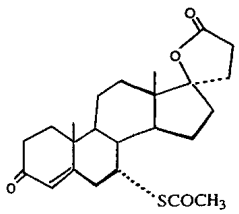
7α-아세틸티오-17α-(2-카르복시에틸)-17β-하이드록시-안드로스타-1,4-디엔-3-온 락톤;

7α-아세틸티오-17α-(2-카르복시에틸)-17β-하이드록시-19-노르안드로스트-4-엔-3-온 락톤; 및

7α-아세틸티오-17α-(2-카르복시에틸)-17β-하이드록시-6 α-메틸안드로스트-4-엔-3-온 락톤.

화학식 IV-VI에서, 용어 '알킬'은 1 내지 약 8개의 탄소 원자를 함유하는 선형 및 분지된 알킬 라디칼을 포함하는 것으로 의도된다. 용어 '(저급 알카노일) 티오'는 저급 알킬  의 라디칼을 포함한다.

다음 구조식 및 공식 명칭을 갖는 화합물 스피로노락톤이 특히 바람직하다.



'스피로노락톤': 17-하이드록시-7α-메르캅토-3-옥소-17α-프레그느-4-엔- 21-카르복실산 γ-락톤 아세테이트.

화학식 IV-VI의 화합물의 제조 방법은 1961년 12월 12일자로 셀라 (Cella) 등에게 허여된 미국 특허 제3,013,012호에 기재되어 있다. 스피로노락톤은 지.디. 서얼 amp; 코. (G.D. Searle amp; Co.)에 의해 정제 당 25 ㎎, 50 ㎎ 및 100 ㎎ 용량의 정제 제형인 상품명 'ALDACTONE'으로 판매된다.

스테로이드성 알도스테론 길항제의 또다른 군은 드로스피레논, [6R-(6알파,7알파,8베타,9알파,10베타,13베타,14알파,15알파,16알파,17베타)]-1,3',4',6,7,8,9, 10,11,12,13,14,15,16,20,21-헥사데카하이드로-10,13-디메틸스피로[17H-디시클로프로파[6,7:15,16]시클로펜타[a]페난트렌-17-2'(5'H)-푸란]-3,5'(2H)-디온, CAS 등록 번호 67392-87-4에 의해 예시된다. 드로스피레논의 제조 및 사용 방법은 특허 GB 1550568 1979, 우선권 DE 2652761 1976에 기재되어 있다.

하기 표 2 및 3은 복합 요법에 사용될 수 있는 알파-아드레날린성 조절제를 기재한다. 표 2 및 3에 기록된 각각의 공개 문서는 그러한 화합물의 화학적 제조 방법 또는 생물학적 특성과 같은 관련된 알파-아드레날린성 조절제의 중요한 면을 기재하고 있다. 상기 문서들의 각각의 내용은 본원에 참고로 인용되어 있다.

[표 2a]

알파-1-아드레날린성 길항제		
화합물명	화학명/CAS	참고 문헌
아모술랄롤	5-[1-하이드록시-2-[[2-(2-메톡시페녹시)에틸]아미노]에틸]-2-메틸 벤젠술폰아미드/85320-68-9	미국 특허 제4,217,307호
아로티놀롤	(+,-)-5-[2-[[3-[(1,1-디메틸에틸)아미노]-2-하이드록시프로필]티오]-4-티아졸릴]-2-티오펜카르복사미드/68377-92-4	미국 특허 제3,932,400호

[표 2b]

다피프라졸	5,6,7,8-테트라하이드로-3-[2-[4-(2-메틸페닐)-1-피페라지닐]에틸]-1,2,4-트리아졸로[4,3-a]피리딘/72822-12-9	미국 특허 제4,252,721호
독사조신	1-(4-아미노-6,7-디메톡시-2-퀴나졸리닐)-4-[(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-일)카르보닐]피페리진/74191-85-8	미국 특허 제4,188,390호
펜스피를드		미국 특허 제3,399,192호
인도라민	N-[1-[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-4-피페리디닐]벤자미드/26844-12-2	미국 특허 제3,527,761호
라베탈롤	5-[1-하이드록시-2-[(1-메틸-3-페닐프로필)아미노]에틸]살리실아미드 모노하이드로클로라이드/36894-69-6	미국 특허 제4,012,444호
나프토피딜	4-(2-메톡시페닐)-알파-[(1-나프탈레닐옥시)메틸]-1-피페라진에탄올/57149-07-2	미국 특허 제3,997,666호
니세르골린	27848-84-6	미국 특허 제3,228,943호
프라조신	19216-56-9	미국 특허 제3,511,836호
탐술로신	R-(-)-5-[2-[[2-(2-에톡시페녹시)에틸]아미노]프로필]-2-메톡시벤젠술폰아미드/106133-20-4	미국 특허 제4,703,063호
톨라졸린		미국 특허 제2,161,938호
트리마조신		미국 특허 제3,669,968호

요힘빈		Raymond-Hamet, J. Pharm. Chim., 19, 209 (1934)
페녹시-벤자민	N-(2-클로로에틸)-N-(1-메틸-2-페녹시에틸)벤질아민 하이드로클로라이드/	
펜톨라민	3-[[(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일)메틸](4-메틸페닐)아미노]페놀/50-60-2	미국 특허 제2,503,059호
테라조신	1-(4-아미노-6,7-디메톡시-2-퀴나졸리닐)-4-[(테트라하이드로-2-푸라닐)카르보닐]피페라진/63590-64-7	GB1517403
부나조신	1-(4-아미노-6,7-디메톡시-2-퀴나졸리닐)-4-부티릴헥사하이드로-1H-1,4-디아제핀/80755-51-7	GB1398455
우라피딜	6-[[3-[4-(2-메톡시페닐)-1-피페라지닐]프로필]아미노]-1,3-디메틸-2,4(1H,3H)-피리미딘디온/34611-75-1	GB1309324
알푸조신	N-[3-[(4-아미노-6,7-디메톡시-2-퀴나졸리닐)메틸아미노]프로필]테트라하이드로-2-푸란카르복사미드/81403-80-7	GB2013679
케탄세린	3-[2-[4-(4-플루오로벤질)-1-피페리디닐]에틸]-2,4(1H,3H)-퀴나졸린디온/74050-98-9	EP13612
모나테필	(+,-)-N-(6,11-디하이드로디벤조[b,e]티에핀-11-일)-4-(4-플루오로페닐)-1-피페라진 부탄아미드/132019-54-6	EP191867
SUN 9221	2-(4-클로로페닐)-1,4-디하이드로-[1]벤조티오피라노[4,3-c]피라졸-3(2H)-온 5-옥시드/77606-94-1	US4268516
S-2150	(+)-시스-3-아세톡시-8-클로로-2,3-디하이드로-2-(4-메톡시페닐)-5-[3-[4-(2-메톡시페닐)-1-피페라지닐]프로필]-1,5-벤조티아제핀-4(5H)-온 시트레이트/149882-23-5 (2S-시스); 149882-25-7 (2R-시스)	EP541263 B 1995

[표 3]

알파-2-아드레날린성 작용제		
화합물명	화학명/CAS	참고 문헌
클로니딘	2-(2,6-디클로로페닐아미노)-2-이미다졸린 하이드로클로라이드/	
아프라클로니딘	2,6-디클로로-N'-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일)-1,4-벤젠디아민/66711-21-5	EP81924
구안파신	N-아미디노-2-(2,6-디클로로페닐)아세트아미드 하이드로클로라이드	
구아나벤즈		
구안파실		
릴메니딘		
목소니딘	4-클로로-N-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일)-6-메톡시-2-메틸-5-피리미딘아민/75438-57-2	GB2039275

한 실시양태에서, 알파-아드레날린성 조절제는 다피프라졸, 독사조신, 라베탈롤, 프라조신, 탐술로신, 톨라졸린, 페녹시벤자민, 펜톨라민, 테라조신, 아프라클로니딘, 클로니딘, 구안파신, 구아나벤즈, 아모술랄롤, 아로티놀롤, 펜스피를드, 인도라민, 나프토피딜, 니세르골린, 트리마조신, 요힘빈, 부나조신, 우라피딜, 알푸조신, 케탄세린, 모나테필, SUN 9221, S-2150, 구안파실, 릴메니딘 및 목소니딘으로 이루어진 군에서 선택된다.

다른 실시양태에서, 알파-아드레날린성 조절제는 다피프라졸, 독사조신, 라베탈롤, 프라조신, 탐술로신, 톨라졸린, 페녹시벤자민, 펜톨라민, 테라조신, 아프라클로니딘, 클로니딘, 구안파신 및 구아나벤즈로 이루어진 군에서 선택된다.

또다른 실시양태에서, 알파-아드레날린성 조절제는 아모술랄롤, 아로티놀롤, 펜스피를드, 인도라민, 나프토피딜, 니세르골린, 트리마조신, 요힘빈, 부나조신, 우라피딜, 알푸조신, 케탄세린, 모나테필, SUN 9221, S-2150, 구안파실, 릴메니딘 및 목소니딘으로 이루어진 군에서 선택된다.

한 실시양태에서, 알파-아드레날린성 조절제는 아모술랄롤, 아로티놀롤, 다피프라졸, 독사조신, 펜스피를드, 인도라민, 라베탈롤, 나프토피딜, 니세르골린, 프라조신, 탐술로신, 톨라졸린, 트리마조신, 요힘빈, 페녹시벤자민, 펜톨라민, 테라조신, 부나조신, 우라피딜, 알푸조신, 케탄세린, 모나테필, SUN 9221 및 S-2150으로 이루어진 군에서 선택되는 알파-1-아드레날린성 길항제이다.

또다른 실시양태에서, 알파-아드레날린성 조절제는 아모술랄롤, 아로티놀롤, 다피프라졸, 독사조신, 펜스피를드, 인도라민, 라베탈롤 및 나프토피딜로 이루어진 군에서 선택되는 알파-1-아드레날린성 길항제이다.

또다른 실시양태에서, 알파-아드레날린성 조절제는 니세르골린, 프라조신, 탐술로신, 톨라졸린, 트리마조신, 요힘빈, 페녹시벤자민 및 펜톨라민으로 이루어진 군에서 선택되는 알파-1-아드레날린성 길항제이다.

또다른 실시양태에서, 알파-아드레날린성 조절제는 테라조신, 부나조신, 우라피딜, 알푸조신, 케탄세린, 모나테필, SUN 9221 및 S-2150으로 이루어진 군에서 선택되는 알파-1-아드레날린성 길항제이다.

한 실시양태에서, 알파-아드레날린성 조절제는 클로니딘, 아프라클로니딘, 구안파신, 구아나벤즈, 구안파실, 릴메니딘 및 목소니딘으로 이루어진 군에서 선택되는 알파-2-아드레날린성 작용제이다.

또다른 실시양태에서, 알파-아드레날린성 조절제는 클로니딘, 아프라클로니딘 및 구안파실로 이루어진 군에서 선택되는 알파-2-아드레날린성 작용제이다.

또다른 실시양태에서, 알파-아드레날린성 조절제는 구안파신, 구아나벤즈, 릴메니딘 및 목소니딘으로 이루어진 군에서 선택되는 알파-2-아드레날린성 작용제이다.

한 실시양태에서, 알파-아드레날린성 조절제는 다피프라졸, 탐술로신, 톨라졸린, 페녹시벤자민, 펜톨라민, 아프라클로니딘, 아모술랄롤, 아로티놀롤, 펜스피를드, 인도라민, 나프토피딜, 니세르골린, 트리마조신, 요힘빈, 부나조신, 우라피딜, 알푸조신, 케탄세린, 모나테필, SUN 9221, S-2150, 구안파실, 릴메니딘 및 목소니딘으로 이루어진 군에서 선택된다.

다른 실시양태에서, 알파-아드레날린성 조절제는 다피프라졸, 탐술로신, 톨라졸린, 페녹시벤자민, 펜톨라민 및 아프라클로니딘으로 이루어진 군에서 선택된다.

한 실시양태에서, 알파-아드레날린성 조절제는 아모술랄롤, 아로티놀롤, 다피프라졸, 펜스피를드, 인도라민, 나프토피딜, 니세르골린, 탐술로신, 톨라졸린, 트리마조신, 요힘빈, 페녹시벤자민, 펜톨라민, 부나조신, 우라피딜, 알푸조신, 케탄세린, 모나테필, SUN 9221 및 S-2150으로 이루어진 군에서 선택되는 알파-1-아드레날린성 길항제이다.

또다른 실시양태에서, 알파-아드레날린성 조절제는 아모술랄롤, 아로티놀롤, 다피프라졸, 펜스피를드, 인도라민 및 나프토피딜로 이루어진 군에서 선택되는 알파-1-아드레날린성 길항제이다.

또다른 실시양태에서, 알파-아드레날린성 조절제는 니세르골린, 탐술로신, 톨라졸린, 트리마조신, 요힘빈, 페녹시벤자민 및 펜톨라민으로 이루어진 군에서 선택되는 알파-1-아드레날린성 길항제이다.

또다른 실시양태에서, 알파-아드레날린성 조절제는 부나조신, 우라피딜, 알푸조신, 케탄세린, 모나테필, SUN 9221 및 S-2150으로 이루어진 군에서 선택되는 알파-1-아드레날린성 길항제이다.

한 실시양태에서, 알파-아드레날린성 조절제는 아프라클로니딘, 구안파실, 릴메니딘 및 목소니딘으로 이루어진 군에서 선택되는 알파-2-아드레날린성 작용제이다.

또다른 실시양태에서, 알파-아드레날린성 조절제는 아프라클로니딘 및 구안파실로 이루어진 군에서 선택되는 알파-2-아드레날린성 작용제이다.

또다른 실시양태에서, 알파-아드레날린성 조절제는 릴메니딘 및 목소니딘으로 이루어진 군에서 선택되는 알파-2-아드레날린성 작용제이다.

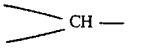
본 발명의 복합 요법은 고혈압, 심부전 (울혈성 심부전 포함), 심근 섬유증 및 심장 비대증과 같은 심혈관 질환을 비롯한 다수의 순환계 장애, 및 양성 전립선 비대증, 녹내장 및 기타 안과 질환, 발기 부전, 크롬친화세포종을 비롯한 각종 병원성 질환을 치료하는데 유용할 것이다. 복합 요법은 또한 부가 요법과 함께 유용할 것이다. 예를 들면, 복합 요법은 고혈압의 치료를 돕기 위해 비-알도스테론 수용체 길항제형 이뇨제와 같은 다른 약물과 함께 사용될 수 있다. 복합 요법은 또한 1종 이상의 알도스테론 수용체 길항제와 함께 1종 이상의 알파-아드레날린성 조절제로부터 선택된 3종 이상의 화합물을 포함하는 부가 요법과 함께 유용할 것이 다.

이전의 연구에서 알파-아드레날린성 조절제는 고혈압을 치료하는데 성공적으로 사용될 수 있는 것으로 밝혀졌다. 심부전에서, 이러한 효과는 박동 심장에 대한 압력 부하를 감소시켜 순환 효율을 개선시키게 된다.

심부전 환자에서는 알도스테론 농도가 상승된다. 이미 언급된 알도스테론의 병원성 작용 이외에, 알도스테론은 또한 심근에서 카테콜라민의 흡수 및 제거를 억제하는 것으로 밝혀졌다. 이는 더 높은 심장 아드레날린성 자극을 초래하여 심부전이 발생하게 된다. 그러한 환자를 치료하기 위한 알도스테론 길항제의 사용은 카테콜라민 흡수 속도를 증가시켜 심장 농도가 감소하게 된다.

따라서, 제한되는 것은 아니지만, 에플레레논과 같은 알도스테론 길항제의 병용 투여는 카테콜라민의 병원성 결과를 경감시키며, 따라서 알도스테론 수용체 길항제 및 알파-아드레날린성 조절제의 공동 작용을 통해 베타-아드레날린성 길항 효과가 향상된다.

정의

용어 '하이드리도'는 단일 수소 원자 (H)를 나타낸다. 이 하이드리도 기는, 예를 들면 산소 원자에 부착되어 하이드록실 기를 형성할 수 있거나; 또는 다른 예로서 1개의 하이드리도 기는 탄소 원자에 부착되어  기를 형성할 수 있거나; 또는 또다른 예로서 2개의 하이드리도 원자는 탄소 원자에 부착되어 -CH_2- 기를 형성할 수 있다. 용어 '알킬'이 단독으로 또는 '할로알킬' 및 '하이드록시알킬'과 같은 다른 용어 안에 사용된다면, 용어 '알킬'은 1 내지 약 20개의 탄소 원자, 또는 바람직하게는 1 내지 약 12개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지된 라디칼을 포함한다. 더욱 바람직한 알킬 라디칼은 1 내지 약 10개의 탄소 원자를 갖는 '저급 알킬' 라디칼이다. 가장 바람직한 것은 1 내지 약 5개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬 라디칼이다. 용어 '시클로알킬'은 3 내지 약 10개의 고리 탄소 원자, 바람직하게는 3 내지 약 6개의 고리 탄소 원자를 갖는 시클릭 라디칼, 예를 들면 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실을 포함한다. 용어 '할로알킬'은 임의의 1개 이상의 알킬 탄소 원자가 바람직하게는 브로모, 클로로 및 플루오로로부터 선택된 1개 이상의 할로 기로 치환된 라디칼을 포함한다. 특별하게는, 용어 '할로알킬'에 모노할로알킬, 디할로알킬 및 폴리할로알킬 기가 포함된다. 모노할로알킬 기는 예를 들면 그 기 안에 브로모, 클로로 또는 플루오로 원자를 가질 수 있다. 디할로알킬 및 폴리할로알킬 기는 2개 이상의 동일한 할로 기로 치환될 수 있거나, 또는 다른 할로 기의 조합을 가질 수 있다. 디할로알킬 기는 예를 들면 디플루오로메틸 및 디플루오로부틸 기와 같이 2개의 플루오로 원자를, 디클로로메틸 기와 같이 2개의 클로로 원자를, 플루오로-클로로메틸 기와 같이 1개의 플루오로 원자 및 1개의 클로로 원자를 가질 수 있다. 폴리할로알킬의 예는 트리플루오로메틸, 1,1-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 퍼플루오로에틸 및 2,2,3,3-테트라플루오로프로필 기이다. 용어 '디플루오로알킬'은 알킬기 탄소 원자의 임의의 1개 또는 2개 위에 치환된 2개의 플루오로 원자를 갖는 알킬 기를 포함한다. 용어 '알킬올' 및 '하이드록시알킬'은 탄소 원자 중 임의의 하나가 1개 이상의 하이드록실 기로 치환될 수 있는, 1 내지 약 10개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지된 알킬 기를 포함한다. 용어 '알케닐'은 2 내지 약 20개의 탄소 원자, 바람직하게는 3 내지 약 10개의 탄소 원자를 가지며, 알케닐 잔기 안에 시스 또는 트랜스 기하구조를 가질 수 있는 탄소-탄소 이중 결합을 1개 이상 함유하는, 선형 또는 분지된 라디칼을 포함한다. 용어 '알키닐'은 2 내지 약 20개의 탄소 원자, 바람직하게는 2 내지 약 10개의 탄소 원자를 가지며, 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 선형 또는 분지된 라디칼을 포함한다. 용어 '시클로알케닐'은 인접한 고리 탄소와 관련된 1개 이상의 이중 결합을 포함하는 3 내지 약 10개의 고리 탄소 원자를 갖는 시클릭 라디칼을 포함한다. 용어 '알콕시' 및 '알콕시알킬'은 1 내지 약 10개의 탄소 원자의 알킬 부분을 갖는 선형 또는 분지된 옥시 함유 라디칼, 예를 들면 메톡시 기를 포함한다. 용어 '알콕시알킬'은 또한 알킬 라디칼에 부착된 2개 이상의 알콕시 기를 갖는 알킬 라디칼, 예를 들면 모노알콕시알킬 및 디알콕시알킬 기를 포함한다. 용어 '알콕시' 또는 '알콕시알킬' 라디칼은 1개 이상의 할로 원자, 예를 들면 플루오로, 클로로 또는 브로모로 추가로 치환되어 할로알콕시 또는 할로알콕시알킬 기를 제공할 수 있다. 용어 '알킬티오'는 이가 황 원자에 부착된 1 내지 약 10개의 탄소 원자의 선형 또는 분지된 알킬 기를 함유하는 라디칼, 예를 들면 메틸티오 기를 포함한다. 바람직한 아릴 기는 1, 2 또는 3개의 벤젠 고리로 이루어진 것이다. 용어 '아릴'은 방향족 라디칼, 예를 들면 페닐, 나프틸 및 바이페닐을 포함한다. 용어 '아르알킬'은 아릴 치환된 알킬 라디칼, 예를 들면 벤질, 디페닐메틸, 트리페닐메틸, 페닐에틸, 페닐부틸 및 디페닐에틸을 포함 한다. 용어 '벤질' 및 '페닐메틸'은 상호교체가능하다. 용어 '펜알킬' 및 '페닐알킬'은 상호교체가능하다. '펜알킬'의 예는 '페닐에틸'과 상호교체가능한 '펜에틸'이다. 용어 '알킬아릴', '알콕시아릴' 및 '할로아릴'은 페닐 잔기와 같은 '아릴' 핵 상에 각각 1개 이상의 '알킬', '알콕시' 및 '할로' 기가 치환된 것을 나타낸다. 용어 '아릴옥시' 및 '아릴티오'는

각각 산소 또는 황 원자를 갖는 아릴 기에 의해 제공되는 라디칼을 나타내며, 그 라디칼은 산소 또는 황 원자를 통해 핵에 부착되며, 그 예는 페녹시 및 페닐티오이다. 용어 '술피닐' 및 '술포닐'은 단독으로 사용되든 다른 용어에 연결되든 각각 이가 라디칼 SO 및 SO_2 를 나타낸다. 단독으로 또는 다른 용어 안에 사용되는 용어 '아랄콕시'는 알콕시 기에 부착된 아릴 기, 예를 들면 벤질옥시를 포함한다. 용어 '아실'은 단독으로 사용되든 또는 아실옥시와 같이 다른 용어 안에 사용되든 유기산으로부터의 히드록실의 제거 후에 잔기에 의해 제공되는 라디칼을 나타내며, 그 예는 아세틸 및 벤조일이다. '저급 알카노일'은 아실의 더욱 바람직한 하위 클래스의 예이다. 용어 '아미도'는 카르보닐 기에 부착된 질소 원자로 이루어진 라디칼을 나타내며, 그 라디칼은 본원에 기재된 방식으로 더 치환될 수 있다. 용어 '모노알킬아미노카르보닐'은 'N-알킬아미도'와 상호교체가능하다. 용어 '디알킬아미노카르보닐'은 'N,N-디알킬아미도'와 상호교체가능하다. 용어 '알케닐알킬'은 두 탄소 사이의 이중 결합 불포화 부위를 갖는 라디칼을 나타내며, 그 라디칼은 2개 만의 탄소로 이루어질 수 있거나 임의로 추가의 이중 결합 불포화를 함유할 수 있는 알킬 기로 더 치환될 수 있다. 용어 ' 헤테로아릴'은 이전에 달리 정의되지 않았다면, 5 또는 6원 고리계 안에 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로 원자를 함유하는 방향족 고리계를 포함하며, 그 예는 티에닐, 푸라닐, 피리디닐, 티아졸릴, 피리미딜 및 이족사졸릴이다. 그러한 헤테로아릴은 헤테로아릴 고리계의 탄소 원자를 통해 치환체로서 부착될 수 있거나, 또는 헤테로아릴 고리원 탄소 원자 상에 치환된 잔기의 탄소 원자를 통해, 예를 들면 이미다졸메틸 잔기의 메틸렌 치환체를 통해 부착될 수 있다. 또한, 그러한 헤테로아릴은 그 헤테로아릴 잔기의 방향족성이 부착 후에 보존되기만 하면 고리 질소 원자를 통해 부착될 수 있다. 상기 정의한 임의의 라디칼의 경우, 1 내지 약 10개의 탄소 원자를 함유하는 것이 바람직한 라디칼이다.

알킬 기의 특정 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, tert-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 메틸부틸, 디메틸부틸 및 네오펜틸이다. 전형적인 알케닐 및 알키닐 기는 알릴기와 같이 1개의 불포화 결합을 가질 수 있거나, 또는 다수의 불포화 결합을 가질 수 있으며, 그러한 다수의 결합은 알렌형 구조와 같이 인접하여 있거나, 접합되어 있거나, 또는 수개의 포화된 탄소에 의해 분리되어 있다.

또한 본 발명의 복합제에는 상기한 알파-아드레날린성 조절제 및 알도스테론 수용체 길항제 화합물의 이성질체 형태, 예를 들면 부분입체 이성질체, 활성 이성질체 및 그의 제약학상 허용되는 염이 포함된다. 용어 '제약학상 허용되는 염'은 알칼리 금속 염을 형성하고 유리 산 또는 유리 염기의 부가 염을 형성하기 위해 통용되는 염을 포함한다. 염의 성질은 중요한 것이 아니지만, 그것은 제약학상 허용 되는 것이어야 한다. 적합한 제약학상 허용되는 산 부가염은 무기산 또는 유기산으로부터 제조될 수 있다. 그러한 무기산의 예는 염화수소산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 질산, 탄산, 황산 및 인산이다. 적절한 유기산은 지방족, 고리지방족, 방향족, 아르지방족, 복소환식, 카르복실 및 술폰 류의 유기산으로부터 선택될 수 있으며, 그 예는 포름산, 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 글루콘산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 글루쿠론산, 말레산, 푸마르산, 피루브산, 아스파르트산, 글루탐산, 벤조산, 안트라닐산, p-하이드록시벤조산, 살리실산, 페닐아세트산, 만델산, 엠본산 (파모산), 메탄술폰산, 에탄술폰산, 2-하이드록시에탄술폰산, 판토텐산, 벤젠술폰산, 톨루엔술폰산, 술파닐산, 메실산, 시클로헥실아미노술폰산, 스테아르산, 알겐산, b-하이드록시부티르산, 말론산, 갈락타르산 및 갈락투론산이다. 적합한 제약학상 허용되는 염기 부가염은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연으로부터 제조된 금속염 또는 N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민 (N-메틸글루카민) 및 프로카인으로부터 제조된 유기 염을 포함한다. 이들 모든 염은 해당 화합물로부터 통상적인 방법에 의해, 예를 들면 적절한 산 또는 염기와 그러한 화합물을 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

작용 기전

본 발명의 복합 요법에 대한 특정 작용 기전에 기초하는 것은 아니지만, 이들 선택된 알도스테론 수용체 길항제 및 알파-아드레날린성 조절제의 병용 투여는, 구별되는 두 종류의 약물에 대한 조직 및(또는) 기관의 동시 및 상호관련 반응: 알 도스테론 길항제에 반응하는, 알도스테론 자극된 유전자 작용의 두드러진 하향 조절 및 알파-1-아드레날린성 길항제에 반응하는, 알파-1-아드레날린성 활성의 강력한 억제; 또는 알파-2-아드레날린성 작용제에 반응하는, 알파-2-아드레날린성 수용체의 활성화 때문에 효과적이다. 상호관련된 기전의 비제한적 예는 알파-1-아드레날린성 길항작용, 또는 알파-2-아드레날린성 효능작용에 의해 야기되는 혈관 평활근에 대한 혈관확장 효과와 복합된, 섬유증과 같은 물리적 효과로 인한 알도스테론 유도된 혈관 경직의 감소일 것이다. 그러한 효과는 알도스테론 수용체 길항제의 치료 용도에 협력적인 혜택을 제공할 것이다.

복합 요법의 장점

본 발명의 선택된 알도스테론 수용체 길항제 및 알파-아드레날린성 조절제는 복합적으로 작용하여 더 많은 부가적 혜택을 제공한다. 예를 들면, 알도스테론 수용체 길항제 및 알파-1-아드레날린성 길항제 복합제를 투여함으로써 높은 알도스테론 농도, 고혈압, 상피세포 기능장애, 플라크 형성 및 파열 등과 같은 동맥경화에 대한 다중 위험 인자의 병원성 작용을 거의 동시에 감소시킬 수 있다.

본 발명의 방법은 또한 당해 분야에 공지된 종래의 방법에 비해 부작용을 적게 하며 병리학적 질환을 효과적으로 예방 및(또는) 치료한다. 예를 들면, 알파-1-아드레날린성 길항제의 투여는 제한되는 것은 아니지만, 저혈압, 심박수 증

가, 체액 저류, 어지러움증 또는 실신과 같은 부작용을 일으킬 수 있다. 본 발명의 복합 요법에서 알파-1-아드레날린성 길항제 용량을 종래의 단독 치료제의 용량보다 작게 감소시킴으로써, 본 발명의 복합 요법과 관련된 부작용 프로파일이 예를 들 어, 알파-1-아드레날린성 길항제의 단독 치료제 투여와 관련된 부작용 프로파일에 비해 최소화되거나 심지어는 해소될 것이다. 알파-1-아드레날린성 길항제와 관련된 부작용은 일반적으로 용량 의존적이며, 따라서 더 높은 용량에서 그의 발생율이 증가한다. 따라서, 더 낮은 유효량의 알파-1-아드레날린성 길항제에서의 부작용은 단독 요법의 더 높은 용량의 알파-1-아드레날린성 길항제에서 나타나는 부작용보다 더 적거나 그러한 부작용의 심각도가 감소될 것이다. 또한, 알도스테론 길항제의 사용은 이들 부작용을 예방 또는 치료하는데 직접적인 혜택을 제공할 수 있다.

본 발명의 복합 요법의 다른 혜택은, 제한되는 것은 아니지만 치료 효과의 비교적 신속한 개시 및 비교적 긴 작용 기간을 제공하는 선택된 군의 알도스테론 수용체 길항제를 사용하는 것을 포함한다. 예를 들면, 선택된 알도스테론 수용체 길항제 중의 하나의 단일 용량은 염류 코르티코이드 수용체 활성화를 지속적으로 차단할 수 있는 방식으로 알도스테론 수용체와 연관을 유지할 수 있다. 본 발명의 복합 요법의 또다른 혜택은, 제한되는 것은 아니지만 안드로겐 또는 프로게스테론 수용체와 같은 비-염류 코르티코이드 수용체에 대한 비-선택적인 결합을 나타내는 알도스테론 길항제에 의해 야기될 수 있는 부작용을 적게 하며, 고도로 선택적인 알도스테론 길항제로서 작용하는, 에플레레논에 의해 예증되는 에폭시-스테로이드성 알도스테론 길항제와 같은 선택된 군의 알도스테론 수용체 길항제를 사용하는 것을 포함한다.

본 발명의 복합 요법의 또다른 혜택은, 제한되는 것은 아니지만 개시된 치료 투약 계획에 대해 특히 반응성이 있는 하나 이상의 특정 소수민족 집단에 속하는 개체들을 치료하기 위해 본 발명의 방법을 이용하는 것을 포함한다. 따라서, 예를 들면 아프리카 또는 아시아 계통의 개체들은 알도스테론 길항제 및 알파-아드레날린성 조절제의 복합 요법으로 심혈관 질환을 치료하는데 특히 유리할 수 있다.

대상 집단

특정 집단은 알도스테론의 질병 조절 효과에 더욱 민감하다. 알도스테론에 민감한 이들 집단은 일반적으로 염에 민감하며, 이때 개체들의 혈압은 일반적으로 나트륨 소비가 증가되고 감소됨에 따라 각각 상승되고 저하된다. 본 발명이 이들 집단의 실상에 한정되는 것으로 간주되어서는 안되지만, 특정 대상자 집단이 본 발명에 의한 요법에 특히 적합할 수 있다. 따라서, 본 발명의 방법에 따른 치료 또는 예방으로부터 혜택을 받을 수 있는 대상자는 일반적으로 다음 특징 중 하나 이상을 나타내는 인간 대상자이다:

(a) 대상자에 의한 염화 나트륨의 평균 1일 흡수량이 약 4 g 이상이며, 특히 이러한 상태는 정해진 1년 기간에 걸쳐 적어도 1회 이상의 한달 간격 동안 임의의 한달 간격에 걸쳐 충족된다. 대상자에 의한 나트륨의 평균 1일 흡수량은 바람직하게는 약 6 g 이상, 더욱 바람직하게는 약 8 g 이상, 더욱 더 바람직하게는 약 12 g 이상이다.

(b) 대상자에 의한 염화 나트륨의 1일 흡수량이 약 3 g/일 미만에서 약 10 g/일 이상으로 증가될 때, 대상자는 약 5% 이상, 바람직하게는 약 7% 이상, 더욱 바람직하게는 약 10% 이상의 수축기 혈압 및(또는) 확장기 혈압의 증가를 나타낸다.

(c) 대상자에서의 혈장 알도스테론 (ng/dL) 대 혈장 레닌 (ng/㎖/시간)의 활성 비는 약 30을 초과하고, 바람직하게는 약 40을 초과하고, 더욱 바람직하게는 약 50을 초과하고, 더욱 더 바람직하게는 약 60을 초과한다.

(d) 대상자는 낮은 혈장 레닌 수치를 가지며, 예를 들면 대상자에서의 아침 혈장 레닌 활성은 약 1.0 ng/dL/시간의 미만이고, 대상자에서의 활동 레닌 수치는 약 15 pg/mL 미만이다.

(e) 대상자는 상승된 수축기 및(또는) 확장기 혈압을 갖고 있거나 이렇게 되기 쉽다. 일반적으로, 대상자의 수축기 혈압 (예를 들면, 시티드 커프 수은 혈압계에 의해 측정됨)는 약 130 ㎜ Hg 이상, 바람직하게는 약 140 ㎜ Hg 이상, 더욱 바람직하게는 약 150 ㎜ Hg 이상이고, 확장기 혈압은 (예를 들면, 시티드 커프 수은 혈압계에 의해 측정됨)는 약 85 ㎜ Hg 이상, 바람직하게는 약 90 ㎜ Hg 이상, 더욱 바람직하게는 약 100 ㎜ Hg 이상이다.

(f) 대상자의 소변의 나트륨 대 칼륨 비 (mmol/mmol)는 약 6 미만, 바람직하게는 약 5.5 미만, 더욱 바람직하게는 약 5 미만, 더욱 더 바람직하게는 약 4.5 미만이다.

(g) 대상자의 소변의 나트륨 농도는 1일에 60 mmol 이상이고, 특히 이러한 상태는 정해진 1년 기간에 걸쳐 적어도 1회 이상의 한달 간격 동안 임의의 한달 간격에 걸쳐 충족된다. 대상자의 소변 나트륨 농도는 바람직하게는 1일에 100 mmol 이상, 더욱 바람직하게는 1일에 150 mmol 이상, 더욱 더 바람직하게는 1일에 200 mmol이다.

(h) 대상자에서 1종 이상의 엔도텔린, 특히 혈장 면역반응성 ET-1의 혈장 농도가 상승된다. ET-1의 혈장 농도는 바

람직하게는 약 2.0 pmol/L을 초과하고, 더욱 바람직하게는 약 4.0 pmol/L을 초과하며, 더욱 더 바람직하게는 약 8.0 pmol/L을 초과한다.

(i) 대상자는 ACE 억제제에 의한 치료에 대해 실질적으로 반응하지 않는 혈압을 가지며; 특히 대상자의 혈압은 10 ㎎/일의 에날라프릴에 반응하여 항고혈압 요법을 받지 않은 대상자의 혈압에 비해 약 8 ㎜ Hg 미만, 바람직하게는 5 ㎜ Hg 미만, 더욱 더 바람직하게는 3 ㎜ Hg 미만 저하된다.

(j) 대상자는 혈액량 확장된 고혈압 또는 혈액량 확장된 경계성 고혈압, 즉 나트륨 저류 증가의 결과로서 증가된 혈액량이 혈압에 영향을 미치는 고혈압을 앓고 있다.

(k) 대상자는 조절되지 않는 개체이며, 즉 개체는 나트륨 흡수의 증가 또는 안지오텐신 II 투여에 대한 신장 혈류 속도 및(또는) 알도스테론의 아드레날 생산의 둔감한 양성 반응을 나타내며, 특히 반응이 일반적인 지리적 집단으로부터 샘플링된 개체 (예를 들면, 대상자의 출신국 또는 대상자가 거주하는 국가로부터 샘플링된 개체)의 반응보다 작을 때이고, 바람직하게는 반응이 집단의 평균의 40% 미만, 더욱 바람직하게는 30% 미만, 더욱 더 바람직하게는 20% 미만일 때이다.

(l) 대상자는 신장 기능이상, 특히 감소된 사구체 여과 속도, 미세알부민뇨 및 단백뇨로 이루어진 군의 하나 이상의 요소로부터 선택된 신장 기능이상을 앓고 있거나 상기 신장 기능이상에 걸리기 쉽다.

(m) 대상자는 심혈관 질환, 특히 심부전, 좌심실 확장기 기능이상, 비후성 심근증 및 확장기 심부전으로 이루어진 군의 하나 이상의 요소로부터 선택된 심혈관 질환을 앓고 있거나 상기 심혈관 질환에 걸리기 쉽다.

(n) 대상자는 간 질환, 특히 간경변을 앓고 있거나 상기 간 질환에 걸리기 쉽다.

(o) 대상자는 부종, 특히 말초 조직 부종, 간 또는 비장 울혈, 간 복수 및 호흡기 또는 폐 울혈로 이루어진 군의 하나 이상의 요소로부터 선택된 부종을 앓고 있거나 상기 부종에 걸리기 쉽다.

(p) 대상자는 인슐린 내성, 특히 타입 I 또는 타입 II 당뇨병, 및(또는) 혈당 민감성을 갖고 있거나 이렇게 되기 쉽다.

(q) 대상자는 연령이 55세 이상, 바람직하게는 약 60세 이상, 더욱 바람직하게는 약 65세 이상이다.

(r) 대상자는 전체적으로 또는 부분적으로 아시아 (특히 일본계) 소수민족 집단, 아메리카 인디언 소수민족 집단 및 흑인 소수민족 집단으로부터 선택된 하나 이상의 소수민족 집단의 일원이다.

(s) 대상자는 염 민감성과 관련된 하나 이상의 유전자 지표를 갖는다.

(t) 대상자는 바람직하게는 25%를 넘는 체지방을 가지며, 더욱 바람직하게는 30%를 넘는 체지방을 가지며, 더욱 더 바람직하게는 35%를 넘는 체지방을 갖는 비만이다.

(u) 대상자는 염에 민감하거나 민감하였던 1명 이상의 1촌, 2촌 또는 3촌 가 족을 가지며, 1촌 가족은 부모 또는 1명 이상의 동일한 부모를 갖고 있는 가족을 의미하고, 2촌 가족은 조부모 및 1명 이상의 동일한 조부모를 갖고 있는 가족을 의미하고, 3촌 가족은 증조부모 및 1명 이상의 동일한 증조부모를 갖고 있는 가족을 의미한다. 바람직하게는, 그러한 개체는 4명 이상의 염 민감성 1촌, 2촌 또는 3촌 가족을 가지며; 더욱 바람직하게는 8명 이상의 그러한 가족을 가지며; 더욱 더 바람직하게는 16명 이상의 그러한 가족을 가지며; 더욱 더 바람직하게는 32명 이상의 그러한 가족을 갖는다.

달리 언급하지 않으면, 상기 수치들은 바람직하게는 평균 값, 더욱 바람직하게는 2회 이상의 측정치를 기준으로 한 1일 평균 값을 나타낸다.

바람직하게는, 치료를 필요로 하는 대상자는 상기 특징 중의 2가지 이상, 또는 상기 특징 중의 3가지 이상, 또는 상기 특징 중의 4가지 이상을 충족시킨다.

생물학적 평가

인간 울혈성 심부전 (CHF)은 일반적으로 혈관성 고혈압 또는 심근 경색 (MI)에 의해 시작되는 복합적인 질환이다. CHF에 대한 복합 요법의 추정되는 효능을 확인하기 위해, 성분들의 효력을 몇가지 검정법으로 확인하는 것이 중요하다. 따라서, 검정법 'A' 및 'B'에서, 알파-1-아드레날린성 길항제 활성을 확인할 수 있다. 검정법 'C' 및 'D'에는, 본 발명의 복합 요법, 즉 알파-1-아드레날린성 길항제 및 에폭시-스테로이드성 알도스테론 수용체 길항제를 평가하는 방

법이 설명되어 있다. 개개의 약물, 에플레레논 및 알파-1-아드레날린성 길항제, 및 함께 제공되는 이들 약물의 각종 용량에서의 효능은, 고혈압 또는 MI를 유도하는 외과적 변화 를 이용하여 고혈압 및 CHF의 설치류 모델에서 평가될 수 있다.

또한, 임상적 시험을 이용하여 인간에서의 알도스테론 길항제 요법을 평가할 수 있다. 미국 심장병 학회지 (American Journal of Cardiology 78, 902-907 (1996))에 기재된 RALES 003 연구 또는 의학 저널 (New England Journal of Medicine 341, 709-717 (1999))에 기재된 RALES 004 연구를 비롯한 상기 치료적 시험의 수많은 예가 공개되어 있다.

검정 A: 시험관내 혈관 평활근 - 반응

숫컷 스프라그-다울리 래트 (350-550 g)로부터 제거한 흉대동맥을 주위 결합 조직 없이 절개하고, 각각 약 2-3 ㎜ 길이의 고리 세그먼트로 절단하였다. 등척성 장력을 기록하기 위해 크렙스-헨셀리트 (Krebs-Henseleit) (K-H) 용액 (pH 7.4) 10 mL로 채워진 기관 배쓰에 평활근 고리를 넣었다. 이 배쓰 용액을 37 ℃로 유지하고 95% O_2/5% CO_2로 기포 발생시켰다. 스트립을 2 g의 장력까지 잡아당겨 평형화하였다. 등척성 장력 변화는 등척성 변환 장치를 사용하여 모니터하고 전위차 기록기에 기록하였다. 카테콜라민을 첨가하거나 용액을 30 mM K^+로 변화시켜 전수축을 발생시켰다. 30분 동안 수축을 유지하고, 제조물을 크렙스-헨셀리트 용액으로 세척하였다. 60분 후에 상기와 동일한 방식으로 수축을 유도하였다. 이어서, 시험 화합물을 첨가하여 농도-반응 곡선을 얻었다. 전수축값을 100%로 하여, 수축이 50%로 이완된 때의 약물의 농도를 IC_{50}로 기록하였다.

검정 B: 생체내 위내압 검정 반응

숫컷 스프라그-다울리 래트 (225-300 g)를 메토헥시탈 (30 ㎎/kg, i.p.)로 마취시키고 카테터를 대퇴 동맥 및 정맥에 이식하였다. 카테터를 피하로 넣어서 등쪽으로, 머리 뒤에 어깨뼈 사이에서 빠져 나가게 하였다. 카테터를 헤파린 (1000 유닛/염수 ㎖)으로 채웠다. 래트를 다시 우리에 가두고 규칙적인 래트 음식물과 물을 자유롭게 먹게 하였다. 외과적으로 완전히 회복한 후에 (3-4 일), 래트를 루사이트 (Lucite) 홀더 안에 넣고 동맥측 라인을 압력 변환 장치에 연결하였다. 동맥압을 골드 폴리그래프 (Gould polygraph) 상에 기록하였다 (㎜Hg). 에피네프린 또는 노르에피네프린을 0.2 ㎖ 염수 플러쉬하며 50 ㎕ 용적으로 전달되는 정맥 카테터를 통해 30 ng/kg 볼루스로서 투여하였다. ㎜Hg의 압력 반응은 주사전 동맥압과 얻어진 최대 압력과의 차이에 의해 측정하였다. 카테콜라민 주사는 3번의 연속적인 주사가 서로 4 ㎜Hg 내에서 반응을 나타낼 때까지 10분 마다 반복하였다. 그후에, 3번의 반응을 평균하여 이것으로 카테콜라민에 대한 대조 반응을 나타내었다. 시험 화합물을 물 중의 0.5% 메틸셀룰로오스에 현탁시키고 위관 영양법으로 투여하였다. 투여 용량은 2 ㎖/kg 체중이다. 카테콜라민 볼루스 주사는 위관 영양의 30, 45, 60, 75, 120, 150 및 180 분 후에 실시하였다. 카테콜라민에 대한 압력 반응은 각 시점에서 측정하였다. 래트를 이후의 시험을 위해 우리에 다시 가두었다. 시험 사이에는 최소 3일의 간격을 둔다. 위관 영양 이후의 각 시점에 대해 억제율을 다음 식으로 계산하였다: [(대조 반응 - 시점에서의 반응) / 대조 반응] x 100.

검정 C: 고혈압 래트 모델

숫컷 래트를 좌측 신동맥에 240 미크론의 구멍을 내어 은 클립을 넣고 반대측 신장에 닿지 않게 하여 고혈압으로 만들었다. 모의 대조군에서는 클립을 부착시키지 않고 동일한 절차를 실시하였다. 수술하기 1주 전에, 고혈압으로 만든 동물들을 별개의 그룹으로 나누어 약물 치료를 시작하였다. 동물 그룹에게 비히클, 알파-1-아드레날린성 길항제 (또는 알파-2-아드레날린성 작용제) 단독, 에플레레논 단독 및 알파-아드레날린성 조절제와 에플레레논의 복합제를 다양한 용량으로 투여하였다.

알파-1-아드레날린성 길항제 (㎎/kg/일)	에플레레논 (㎎/kg/일)	복합제	
		알파-1-아드레날린성 길항제 (㎎/kg/일)	에플레레논 (㎎/kg/일)
3	5	3	5
	20	3	20
	50	3	50
	100	3	100
	200	3	200
10	5	10	5
	20	10	20

	50	10	50
	100	10	100
	200	10	200
30	5	30	5
	20	30	20
	50	30	50
	100	30	100
	200	30	200

12 내지 24주 후에, 수축기 및 확장기 혈압, 좌심실 확장 말기 압력, 좌심실 dP/dt 및 심박수를 평가하였다. 심장을 제거하여, 중량을 재고, 치수를 재고 포르말린에 고정시켰다. 피크로시리우스 염색된 심장 단편을 컴퓨터 영상 분석하여 심장 단편의 콜라겐 함량을 평가하였다. 알파-1-아드레날린성 길항제 또는 알파-2-아드레날린성 작용제와 에플레레논 성분의 복합 요법으로 치료된 래트는 단독 성분으로 치료된 래트에 비해 개선된 심장 기능을 나타낼 것으로 예상되었다.

검정 D: 심근 경색 래트 모델

숫컷 래트를 마취시키고 좌측 개흉술 이후에 심장을 꺼내었다. 좌전하행 관상동맥을 봉합하여 결찰하였다. 흉곽을 폐쇄하고 동물을 회수하였다. 모의 동물들은 결찰 없이 통과되는 봉합선을 갖는다. 수술하기 1주 전에, 경색증을 겪은 동물을 별개의 그룹으로 나누어 약물 치료를 시작하였다. 동물 그룹에게 비히클, 알파-아드레날린성 조절제 단독, 에플레레논 단독 및 알파-아드레날린성 조절제와 에플레레논의 복합제를 다양한 용량으로 투여하였다. 다음 표는 개별적으로 또는 복합제로 투여된, 알파-1-아드레날린성 길항제 및 에플레레논의 효능을 시험하기 위한 프로토콜을 기록한다.

알파-1-아드레날린성 길항제 (㎎/kg/일)	에플레레논 (㎎/kg/일)	복합제	
		알파-1-아드레날린성 길항제 (㎎/kg/일)	에플레레논 (㎎/kg/일)
3	5	3	5
	20	3	20
	50	3	50
	100	3	100
	200	3	200
10	5	10	5
	20	10	20
	50	10	50
	100	10	100
	200	10	200
30	5	30	5
	20	30	20
	50	30	50
	100	30	100
	200	30	200

6주 후에, 수축기 및 확장기 혈압, 좌심실 확장 말기 압력, 좌심실 dP/dt 및 심박수를 평가하였다. 심장을 제거하여,

중량을 재고, 치수를 재고 포르말린에 고정시켰다. 피크로시리우스 염색된 심장 단편을 컴퓨터 영상 분석하여 심장 단편의 콜라겐 함량을 평가하였다. 알파-1-아드레날린성 길항제 또는 알파-2-아드레날린성 작용제와 에플레레논 성분의 복합 요법으로 치료된 래트는 단독 성분으로 치료된 래트에 비해 개선된 심장 기능을 나타낼 것으로 예상되었다.

알파-아드레날린성 조절제 및 알도스테론 수용체 길항제는 별개의 제제로 순차적으로 투여될 수 있거나, 또는 단일 제제 또는 별개의 제제로 동시에 투여될 수 있다. 투여는 경구로, 정맥내로, 근육내로 또는 피하 주사로 이루어질 수 있다. 제제는 볼루스 형태이거나, 수성 또는 비수성 등장성 멸균 주사 용액 또는 현탁액 형태일 수 있다. 이들 용액 및 현탁액은 멸균 분말 또는 과립과 1종 이상의 제약학상 허용되는 담체 또는 희석제, 또는 젤라틴 또는 하이드록시프로필-메틸 셀룰로오스와 같은 결합제, 윤활제, 보존제, 계면활성제 또는 분산제 중 하나 이상으로부터 제조될 수 있다.

경구 투여를 위하여, 제약 조성물은 예를 들면 정제, 캡슐, 현탁액 또는 액체 형태일 수 있다. 제약 조성물은 바람직하게는 특정량의 활성 성분을 함유하는 제형 단위 형태로 제조된다. 그러한 제형 단위의 예는 정제 또는 캡슐이다. 이들은 예를 들면 약 1 ㎎ 내지 약 1000 ㎎, 또는 약 5 ㎎ 내지 약 500 ㎎, 또는 약 10 ㎎ 내지 약 250 ㎎, 또는 약 25 ㎎ 내지 약 150 ㎎의 각 활성 성분의 양을 함유할 수 있다. 포유류에 대한 적당한 1일 용량은 환자의 상태 및 기타 요인에 따라서 폭넓게 변화될 수 있다. 그러나, 약 0.01 내지 30 ㎎/㎏ 체중, 특히 약 1 내지 15 ㎎/㎏ 체중의 용량이 적절할 수 있다.

활성 성분은 예를 들면, 염수, 덱스트로스 또는 물을 적당한 담체로서 사용하는 조성물로서 주사하여 투여할 수도 있다. 각 활성 성분의 적당한 1일 용량은 치료될 질환에 따라서 1일에 다중 용량으로 주사되는 약 0.01 내지 15 ㎎/㎏ 체중이다. 바람직한 1일 용량은 약 1 내지 10 ㎎/㎏ 체중이다. 예방적 치료를 위한 화합물은 바람직하게는 약 0.1 내지 약 15 ㎎/㎏ 체중/일 범위의 1일 용량으로 투여될 것이다. 더욱 바람직한 용량은 약 1 내지 15 ㎎/㎏ 체중/일이다. 가장 바람직한 용량은 약 1 내지 10 ㎎/㎏ 체중/일이다. 적당한 용량은 1일에 다중 소 용량으로 투여될 수 있다. 이러한 소 용량은 단위 제형으로 투여될 수 있다. 일반적 으로, 용량 또는 소 용량은 단위 제형 당 약 1 ㎎ 내지 약 100 ㎎의 활성 화합물을 함유할 수 있다. 더욱 바람직한 용량은 단위 제형 당 약 2 ㎎ 내지 약 50 ㎎의 활성 화합물을 함유할 수 있다. 가장 바람직한 용량은 단위 제형 당 약 3 ㎎ 내지 약 25 ㎎의 활성 화합물을 함유할 수 있다.

복합 요법에서, 알파-1-아드레날린성 길항제는 사용된 특정 길항제, 조성물의 본래의 효능, 생체이용율 및 대사 불안정성 및 그것이 속방형으로 제조되었는지 서방형으로 제조되었는지에 따른 용량 범위로 존재할 수 있다. 특정 알파-1-아드레날린성 길항제에 대한 제형 범위의 비제한적 예는 아래에 기록되어 있다.

성분 번호	화합물	예시적 제형	예시적 용량
A-1	아모술랄롤		
A-2	아로티놀롤		
A-3	다피프라졸	용액/점적	0.5%
A-4	독사조신	정제/경구	1 ㎎ - 8 ㎎
A-5	펜스피를드		
A-6	인도라민		
A-7	라베탈롤	정제/경구; 주사제/주사	100 - 300 ㎎; 5 ㎎/㎖
A-8	나프토피딜		
A-9	니세르골린		
A-10	프라조신	캡슐/경구	0.5 ㎎ - 5 ㎎
A-11	탐술로신	캡슐/경구	0.4 ㎎
A-12	톨라졸린	주사제/주사	25 ㎎/㎖
A-13	트리마조신		
A-14	요힘빈		
A-15	페녹시벤자민	캡슐/경구	10 ㎎
A-16	펜톨라민	주사제/주사	5 ㎎
A-17	테라조신	캡슐/경구	1 ㎎ - 10 ㎎
A-18	부나조신		
A-19	우라피딜		

A-20	알푸조신		
A-21	케탄세린		
A-22	모나테필		
A-23	Sun 9221		
A-24	S-2150		

복합 요법에서, 알파-2-아드레날린성 작용제는 사용된 특정 작용제, 조성물 의 본래의 효능, 생체이용율 및 대사 불안정성 및 그것이 속방형으로 제조되었는지 서방형으로 제조되었는지에 따른 용량 범위로 존재할 수 있다. 특정 알파-2-아드레날린성 작용제에 대한 제형 범위의 비제한적 예는 아래에 기록되어 있다.

성분 번호	화합물	예시적 제형	예시적 용량
A-25	클로니딘	정제/경구; 용액/점적; 필름; 주사제/주사	0.1 - 15 ㎎; 0.5 %; 0.1 - 0.3 ㎎; 0.1 ㎎
A-26	아프라클로니딘	용액/점적	0.5 - 1%
A-27	구안파신	정제/경구	1 - 2 ㎎
A-28	구아나벤즈	정제/경구	4 - 8 ㎎
A-29	구안파실		
A-30	릴메니딘		
A-31	맥소니딘		

당해 분야의 숙련자는 이러한 요법을 실시하기 위해 적당한 출발점으로서 이러한 용량 범위를 사용할 수 있을 것이며, 그후에 용량은 치료될 대상자의 반응에 따라서 상향 또는 하향 조절될 수 있다.

본 발명의 복합 요법으로 질병 상태를 치료하기 위한 투약 계획은 환자의 유형, 연령, 체중, 성별 및 의학적 상태, 질병의 정도, 투여 경로 및 이용되는 특정 화합물을 비롯한 각종 인자에 따라서 선택되며, 따라서 다양하게 변화될 수 있다.

제1 양의 알도스테론 수용체 길항제 및 제2 양의 알파-아드레날린성 조절제를 포함하며, 상기 제1 양 및 상기 제2 양이 함께 알도스테론 수용체 길항제 및 알파-아드레날린성 조절제의 치료 유효량을 구성하는, 본 발명의 복합제의 비제한적 예는 아래에 기록되어 있다.

실시예	성분 1	성분 2
1	에플레레논	A-1
2	에플레레논	A-2
3	에플레레논	A-3
4	에플레레논	A-4
5	에플레레논	A-5
6	에플레레논	A-6
7	에플레레논	A-7
8	에플레레논	A-8
9	에플레레논	A-9
10	에플레레논	A-10
11	에플레레논	A-11
12	에플레레논	A-12

13	에플레레논	A-13
14	에플레레논	A-14
15	에플레레논	A-15
16	에플레레논	A-16
17	에플레레논	A-17
18	에플레레논	A-18
19	에플레레논	A-19
20	에플레레논	A-20
21	에플레레논	A-21
22	에플레레논	A-22
23	에플레레논	A-23
24	에플레레논	A-24
25	에플레레논	A-25
26	에플레레논	A-26
27	에플레레논	A-27
28	에플레레논	A-28
29	에플레레논	A-29
30	에플레레논	A-30
31	에플레레논	A-31
32	스피로노락톤	A-1
33	스피로노락톤	A-2
34	스피로노락톤	A-3
35	스피로노락톤	A-4
36	스피로노락톤	A-5
37	스피로노락톤	A-6
38	스피로노락톤	A-7
39	스피로노락톤	A-8
40	스피로노락톤	A-9
41	스피로노락톤	A-10
42	스피로노락톤	A-11
43	스피로노락톤	A-12
44	스피로노락톤	A-13
45	스피로노락톤	A-14
46	스피로노락톤	A-15
47	스피로노락톤	A-16
48	스피로노락톤	A-17
49	스피로노락톤	A-18
50	스피로노락톤	A-19
51	스피로노락톤	A-20
52	스피로노락톤	A-21

53	스피로노락톤	A-22
54	스피로노락톤	A-23
55	스피로노락톤	A-24
56	스피로노락톤	A-25
57	스피로노락톤	A-26
58	스피로노락톤	A-27
59	스피로노락톤	A-28
60	스피로노락톤	A-29
61	스피로노락톤	A-30
62	스피로노락톤	A-31

복합 요법에서, 알도스테론 수용체 길항제는 약 5 ㎎ 내지 약 400 ㎎의 양으로 존재할 수 있고, 알파-아드레날린성 조절제는 약 1 ㎎ 내지 약 200 ㎎의 양으로 존재할 수 있으며, 이는 알도스테론 길항제 대 알파-아드레날린성 조절제의 비가 약 400:1 내지 약 1:40임을 나타낸다.

다른 실시양태에서, 알도스테론 수용체 길항제는 약 10 ㎎ 내지 약 200 ㎎의 양으로 존재할 수 있고, 알파-아드레날린성 조절제는 약 5 ㎎ 내지 약 100 ㎎의 양으로 존재할 수 있으며, 이는 알도스테론 길항제 대 알파-아드레날린성 조절제의 비가 약 40:1 내지 약 1:10임을 나타낸다.

또다른 실시양태에서, 알도스테론 수용체 길항제는 약 20 ㎎ 내지 약 100 ㎎의 양으로 존재할 수 있고, 알파-아드레날린성 조절제는 약 10 ㎎ 내지 약 80 ㎎의 양으로 존재할 수 있으며, 이는 알도스테론 길항제 대 알파-아드레날린성 조절제의 비가 약 10:1 내지 약 1:4임을 나타낸다.

또다른 실시양태에서, 알파-아드레날린성 조절제 및 알도스테론 수용체 길항제는 알파-아드레날린성 조절제 대 알도스테론 수용체 길항제의 약 1:1 내지 약 1:20의 중량비 범위로 복합제에 존재한다.

또다른 실시양태에서, 알파-아드레날린성 조절제 및 알도스테론 수용체 길항제는 알파-아드레날린성 조절제 대 알도스테론 수용체 길항제의 약 1:5 내지 약 1:15의 중량비 범위로 복합제에 존재한다.

또다른 실시양태에서, 알파-아드레날린성 조절제 및 알도스테론 수용체 길항제는 알파-아드레날린성 조절제 대 알도스테론 수용체 길항제의 약 1:10의 중량비로 복합제에 존재한다.

치료 목적을 위하여, 복합 요법의 활성 성분은 통상적으로 정해진 투여 경로에 적절한 1종 이상의 보강제와 배합된다. 경구 투여된다면, 성분들은 락토오스, 수크로오스, 전분 분말, 알칸산의 셀룰로오스 에스테르, 셀룰로오스 알킬 에스테르, 활석, 스테아르산, 스테아르산 마그네슘, 산화 마그네슘, 인산 및 황산의 나트륨 및 칼슘 염, 젤라틴, 아라비아 고무, 알긴산 나트륨, 폴리비닐피롤리돈 및(또는) 폴리비닐 알코올과 혼합되고, 그후에 편리한 투여를 위해 정제화되거나 캡슐화될 수 있다. 그러한 캡슐 또는 정제는 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 중의 활성 화합물의 분산액으로 제공되는 바와 같이 제어 방출 제제를 함유할 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제는 수성 또는 비수성 등장성 멸균 주사 용액 또는 현탁액의 형태일 수 있다. 이들 용액 및 현탁액은 멸균 분말 또는 과립과 경구 투여용 제제에 사용하기 위한 상기한 1종 이상의 담체 또는 희석제로부터 제조될 수 있다. 성분들은 물, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 에탄올, 옥수수유, 면실유, 땅콩유, 참깨유, 벤질 알코올, 염화 나트륨 및(또는) 각종 완충제에 용해될 수 있다. 기타 보강제 및 투여 방식은 제약 분야에 널리 숙지되어 있다.

또다른 실시양태에서, 복합 요법의 활성 성분은 적합한 방출 프로파일 시험을 이용하여 측정했을 때 시험 개시 후 약 4 시간째에 알도스테론 수용체 길항제의 약 20 중량% 초과가 조성물로부터 방출되는 방출 프로파일을 나타내는 정제 또는 캡슐 (조성물)을 형성하기 위해 1종 이상의 제약학상 허용되는 보강제와 배합된다. 적합한 방출 프로파일 시험의 비제한적인 예는 본원에 참고로 인용된 미국 약전 24, 시험 번호 711에 따라서, 37 ℃에서 1% 소듐 도데실 설페이트를 함유하는 수성 용해 매질로, 50 rpm에서 장치 2를 이용하여 수행되는 시험이고, 여기서 방출은 매질 내의 알도스테론 수용체 길항제의 용해에 의해 측정된다.

본 발명은 상기한 치료 및(또는) 예방법을 수행하는데 사용하기에 적합한 키트를 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 키트는 이미 확인된 1종 이상의 알도스테론 수용체 길항제를 포함하는 제1 제형 및 표 2 및 3에서 확인되고 상기 성

분 번호 A-1 내지 A-31로서 칭해지는 알파-아드레날린성 조절제를 포함하는 제2 제형을, 본 발명의 방법을 수행하는데 충분한 양으로 함유한다. 바람직하게는, 제1 제형 및 제2 제형은 함께 화합물의 치료 유효량을 구성한다. 또다른 실시양태에서, 키트는 그 키트의 내용물을 사용하는 방법을 명시한 사용 설명서를 추가로 포함한다. 사용 설명서는 예를 들면, 원치않는 부작용 없이 치료 효과를 얻기 위해서 사용자에게 유용하게 사용될 것이다. 또다른 실시양태에서, 사용 설명서는 키트에 대한 약물 규제 기관에 의해 승인된 제품 라벨의 전부 또는 일부를 포함한다.

활성 화합물의 결정형

취급 용이하고, 형태 재현가능하고, 제조 용이하고, 안정하고 비-흡습성인 각 활성 화합물의 형태를 선택하는 것이 특히 유용하다. 제한하지 않고 예시를 목적으로, 알도스테론 길항제 에플레레논에 대한 몇가지 결정형이 확인되었다. 이는 형태 H, 형태 L, 각종 결정성 용매화물 및 비정질 에플레레논을 포함한다. 이들 형태, 이들 형태의 제조 방법 및 조성물 및 의약 제조에서의 이들 형태의 용도가 본원에 참고로 인용된 공보 WO 01/41535 및 WO 01/42272에 개시되어 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.
제1 양의 알도스테론 수용체 길항제 및 제2 양의 알파-아드레날린성 조절제를 포함하며, 상기 제1 양 및 상기 제2 양이 함께 상기 알도스테론 수용체 길항제 및 상기 알파-아드레날린성 조절제의 치료 유효량을 구성하고, 상기 알파-아드레날린성 조절제가 아모술랄롤, 아로티놀롤, 다피프라졸, 펜스피를드, 인도라민, 나프토피딜, 니세르골린, 탐술로신, 톨라졸린, 트리마조신, 요힘빈, 페녹시벤자민, 펜톨라민, 부나조신, 우라피딜, 알푸조신, 케탄세린, 모나테필, SUN 9221, S-2150, 아프라클로니딘, 구안파실, 릴메니딘 및 목소니딘으로 이루어진 군에서 선택되는, 심혈관 질환의 치료 또는 예방을 위한 복합제.

청구항 2.
제1항에 있어서, 상기 알파-아드레날린성 조절제가 다피프라졸, 탐술로신, 톨라졸린, 페녹시벤자민, 펜톨라민 및 아프라클로니딘으로 이루어진 군에서 선택되는 복합제.

청구항 3.
제1항에 있어서, 상기 알파-아드레날린성 조절제가 아모술랄롤, 아로티놀롤, 펜스피를드, 인도라민, 나프토피딜, 니세르골린, 트리마조신, 요힘빈, 부나조신, 우라피딜, 알푸조신, 케탄세린, 모나테필, SUN 9221, S-2150, 구안파실, 릴메니딘 및 목소니딘으로 이루어진 군에서 선택되는 복합제.

청구항 4.
제1 양의 알도스테론 수용체 길항제, 제2 양의 알파-아드레날린성 조절제, 및 1종 이상의 제약학상 허용되는 담체 물질을 포함하며, 상기 제1 양 및 상기 제2 양이 함께 상기 알도스테론 수용체 길항제 및 상기 알파-아드레날린성 조절제의 치료 유효량을 구성하고, 상기 알파-아드레날린성 조절제가 아모술랄롤, 아로티놀롤, 다피프라졸, 펜스피를드, 인도라민, 나프토피딜, 니세르골린, 탐술로신, 톨라졸린, 트리마조신, 요힘빈, 페녹시벤자민, 펜톨라민, 부나조신, 우라피딜, 알푸조신, 케탄세린, 모나테필, SUN 9221, S-2150, 아프라클로니딘, 구안파실, 릴메니딘 및 목소니딘으로 이루어진 군에서 선택되는, 심혈관 질환의 치료 또는 예방용 제약 조성물.

청구항 5.
제4항에 있어서, 상기 알파-아드레날린성 조절제가 다피프라졸, 탐술로신, 톨라졸린, 페녹시벤자민, 펜톨라민 및 아프라클로니딘으로 이루어진 군에서 선택되는 제약 조성물.

청구항 6.
제4항에 있어서, 상기 알파-아드레날린성 조절제가 아모술랄롤, 아로티놀롤, 펜스피를드, 인도라민, 나프토피딜, 니세르골린, 트리마조신, 요힘빈, 부나조신, 우라피딜, 알푸조신, 케탄세린, 모나테필, SUN 9221, S-2150, 구안파실, 릴메니딘 및 목소니딘으로 이루어진 군에서 선택되는 제약 조성물.

청구항 7.
제4항에 있어서, 상기 알도스테론 수용체 길항제가 에폭시-스테로이드성 알 도스테론 수용체 길항제인 제약 조성물.

청구항 8.
제7항에 있어서, 상기 에폭시-스테로이드성 알도스테론 수용체 길항제가 20-스피록산 화합물의 스테로이드 핵의 'C' 고리에 접합된 에폭시 잔기를 갖는 제약 조성물.

청구항 9.
제8항에 있어서, 상기 20-스피록산 화합물이 9α,11α-치환된 에폭시 잔기의 존재에 의해 특징지워지는 제약 조성물.

청구항 10.
제7항에 있어서, 상기 에폭시-스테로이드성 알도스테론 수용체 길항제가 하기 화합물로 이루어진 군에서 선택되는 제약 조성물:

에플레레논;

프레그느-4-엔-7,21-디카르복실산, 9,11-에폭시-17-하이드록시-3-옥소-디메틸 에스테르, (7α,11α,17β)-;

3'H-시클로프로파[6,7]프레그나-4,6-디엔-21-카르복실산, 9,11-에폭시-6,7-디하이드로-17-하이드록시-3-옥소-, γ-락톤, (6β,7β,11α,17β)-;

프레그느-4-엔-7,21-디카르복실산, 9,11-에폭시-17-하이드록시-3-옥소-, 7-(1-메틸에틸)에스테르, 모노칼륨염, (7α,11α,17β)-;

프레그느-4-엔-7,21-디카르복실산, 9,11-에폭시-17-하이드록시-3-옥소-, 7-메틸 에스테르, 모노칼륨염, (7α,11α,17β)-;

3'H-시클로프로파[6,7]프레그나-1,4,6-트리엔-21-카르복실산, 9,11-에폭시-6,7-디하이드로-17-하이드록시-3-옥소-, γ-락톤, (6β,7β,11α)-;

3'H-시클로프로파[6,7]프레그나-4,6-디엔-21-카르복실산, 9,11-에폭시-6,7-디하이드로-17-하이드록시-3-옥소-, 메틸 에스테르, (6β,7β,11α,17β)-;

3'H-시클로프로파[6,7]프레그나-4,6-디엔-21-카르복실산, 9,11-에폭시-6,7-디하이드로-17-하이드록시-3-옥소-, 모노칼륨염, (6β,7β,11α,17β)-;

3'H-시클로프로파[6,7]프레그나-4,6-디엔-21-카르복실산, 9,11-에폭시-6,7-디하이드로-17-하이드록시-3-옥소-, γ-락톤, (6β,7β,11α,17β)-;

프레그느-4-엔-7,21-디카르복실산, 9,11-에폭시-17-하이드록시-3-옥소-, γ-락톤, 에틸 에스테르, (7α,11α,17β)-; 및

프레그느-4-엔-7,21-디카르복실산, 9,11-에폭시-17-하이드록시-3-옥소-, γ-락톤, 1-메틸에틸 에스테르, (7α,11α,17β)-.

청구항 11.
제7항에 있어서, 상기 에폭시-스테로이드성 알도스테론 수용체 길항제가 에플레레논인 제약 조성물.

청구항 12.
제11항에 있어서, 상기 알파-아드레날린성 조절제가 아모술랄롤, 아로티놀롤, 다피프라졸, 펜스피를드, 인도라민, 나프토피딜, 니세르골린, 탐술로신, 톨라졸린, 트리마조신, 요힘빈, 페녹시벤자민, 펜톨라민, 부나조신, 우라피딜, 알푸조신, 케탄세린, 모나테필, SUN 9221 및 S-2150으로 이루어진 군에서 선택되는 제약 조성물.

청구항 13.
제12항에 있어서, 상기 알파-아드레날린성 조절제 및 상기 알도스테론 수용체 길항제가 상기 알파-아드레날린성 조절제 대 상기 알도스테론 수용체 길항제의 약 1:1 내지 약 1:20의 중량비 범위로 상기 복합제에 존재하는 제약 조성물.

청구항 14.
제13항에 있어서, 상기 중량비 범위가 약 1:5 내지 약 1:15인 제약 조성물.

청구항 15.
제13항에 있어서, 상기 중량비가 약 1:10인 제약 조성물.

청구항 16.
제12항에 있어서, 상기 에플레레논의 제1 양이 약 0.1 ㎎ 내지 약 400 ㎎인 제약 조성물.

청구항 17.
제11항에 있어서, 상기 알파-아드레날린성 조절제가 아프라클로니딘, 구안파실, 릴메니딘 및 목소니딘으로 이루어진 군에서 선택되는 제약 조성물.

청구항 18.
제17항에 있어서, 상기 알파-아드레날린성 조절제 및 상기 알도스테론 수용체 길항제가 상기 알파-아드레날린성 조절제 대 상기 알도스테론 수용체 길항제의 약 1:1 내지 약 1:20의 중량비 범위로 상기 복합제에 존재하는 제약 조성물.

청구항 19.
제18항에 있어서, 상기 중량비 범위가 약 1:5 내지 약 1:15인 제약 조성물.

청구항 20.
제18항에 있어서, 상기 중량비가 약 1:10인 제약 조성물.

청구항 21.
제17항에 있어서, 상기 에플레레논의 제1 양이 약 0.1 ㎎ 내지 약 400 ㎎인 제약 조성물.

청구항 22.
제4항에 있어서, 상기 알도스테론 길항제가 스피로노락톤인 제약 조성물.

청구항 23.
제22항에 있어서, 상기 알파-아드레날린성 조절제가 아모술랄롤, 아로티놀롤, 다피프라졸, 펜스피를드, 인도라민, 나프토피딜, 니세르골린, 탐술로신, 톨라졸린, 트리마조신, 요힘빈, 페녹시벤자민, 펜톨라민, 부나조신, 우라피딜, 알푸조신, 케탄세린, 모나테필, SUN 9221 및 S-2150으로 이루어진 군에서 선택되는 제약 조성물.

청구항 24.
제22항에 있어서, 상기 알파-아드레날린성 조절제가 아프라클로니딘, 구안파실, 릴메니딘 및 목소니딘으로 이루어진 군에서 선택되는 제약 조성물.

청구항 25.
제22항에 있어서, 상기 알파-아드레날린성 조절제 및 상기 알도스테론 수용체 길항제가 상기 알파-아드레날린성 조절제 대 상기 알도스테론 수용체 길항제의 약 1:1 내지 약 1:20의 중량비 범위로 상기 복합제에 존재하는 제약 조성물.

청구항 26.
제1 양의 알도스테론 수용체 길항제 및 제2 양의 알파-아드레날린성 조절제를 심혈관 질환에 걸리기 쉽거나 그러한 질환을 앓고 있는 대상자에게 투여하는 것을 포함하며, 상기 제1 양 및 제2 양이 함께 상기 알도스테론 수용체 길항제 및 상기 알파-아드레날린성 조절제의 치료 유효량을 구성하고, 상기 알파-아드레날린성 조절제가 아모술랄롤, 아로티놀롤, 다피프라졸, 펜스피를드, 인도라민, 나프토피딜, 니세르골린, 탐술로신, 톨라졸린, 트리마조신, 요힘빈, 페녹시벤자민, 펜톨라민, 부나조신, 우라피딜, 알푸조신, 케탄세린, 모나테필, SUN 9221, S-2150, 아프라클로니딘, 구안파실, 릴메니딘 및 목소니딘으로 이루어진 군에서 선택되는, 상기 대상자에서 심혈관 질환을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 27.
제26항에 있어서, 상기 심혈관 질환이 고혈압, 심부전, 간경변 및 복수로 이루어진 군에서 선택되는 것인 방법.

청구항 28.
제26항에 있어서, 상기 심혈관 질환이 고혈압인 방법.

청구항 29.
제26항에 있어서, 상기 심혈관 질환이 심부전인 방법.

청구항 30.

제26항에 있어서, 상기 알도스테론 수용체 길항제 및 상기 알파-아드레날린 성 조절제가 순차적인 방식으로 투여되는 방법.

청구항 31.
제26항에 있어서, 상기 알도스테론 수용체 길항제 및 상기 알파-아드레날린성 조절제가 실질적으로 동시 방식으로 투여되는 방법.

청구항 32.
제26항에 있어서, 상기 알도스테론 수용체 길항제가 에폭시-스테로이드성 알도스테론 수용체 길항제인 방법.

청구항 33.
제32항에 있어서, 상기 에폭시-스테로이드성 알도스테론 수용체 길항제가 20-스피록산 화합물의 스테로이드 핵의 'C' 고리에 접합된 에폭시 잔기를 갖는 것인 방법.

청구항 34.
제33항에 있어서, 상기 20-스피록산 화합물이 9α,11α-치환된 에폭시 잔기의 존재에 의해 특징지워지는 것인 방법.

청구항 35.
제32항에 있어서, 상기 에폭시-스테로이드성 알도스테론 수용체 길항제가 하기 화합물로 이루어진 군에서 선택되는 것인 방법:

에플레레논;

프레그느-4-엔-7,21-디카르복실산, 9,11-에폭시-17-하이드록시-3-옥소-디메틸 에스테르, (7α,11α,17β)-;

3'H-시클로프로파[6,7]프레그나-4,6-디엔-21-카르복실산, 9,11-에폭시-6,7-디하이드로-17-하이드록시-3-옥소-, γ-락톤, (6β,7β,11α,17β)-;

프레그느-4-엔-7,21-디카르복실산, 9,11-에폭시-17-하이드록시-3-옥소-, 7-(1-메틸에틸)에스테르, 모노칼륨염, (7α,11α,17β)-;

프레그느-4-엔-7,21-디카르복실산, 9,11-에폭시-17-하이드록시-3-옥소-, 7-메틸 에스테르, 모노칼륨염, (7α,11α,17β)-;

3'H-시클로프로파[6,7]프레그나-1,4,6-트리엔-21-카르복실산, 9,11-에폭시-6,7-디하이드로-17-하이드록시-3-옥소-, γ-락톤, (6β,7β,11α)-;

3'H-시클로프로파[6,7]프레그나-4,6-디엔-21-카르복실산, 9,11-에폭시-6,7-디하이드로-17-하이드록시-3-옥소-, 메틸 에스테르, (6β,7β,11α,17β)-;

3'H-시클로프로파[6,7]프레그나-4,6-디엔-21-카르복실산, 9,11-에폭시-6,7-디하이드로-17-하이드록시-3-옥소-, 모노칼륨염, (6β,7β,11α,17β)-;

3'H-시클로프로파[6,7]프레그나-4,6-디엔-21-카르복실산, 9,11-에폭시-6,7-디하이드로-17-하이드록시-3-옥소-, γ-락톤, (6β,7β,11α,17β)-;

프레그느-4-엔-7,21-디카르복실산, 9,11-에폭시-17-하이드록시-3-옥소-, γ-락톤, 에틸 에스테르, (7α,11α,17β)-; 및

프레그느-4-엔-7,21-디카르복실산, 9,11-에폭시-17-하이드록시-3-옥소-, γ-락톤, 1-메틸에틸 에스테르, (7α,11α,17β)-.

청구항 36.
제32항에 있어서, 상기 에폭시-스테로이드성 알도스테론 수용체 길항제가 에 플레레논인 방법.

청구항 37.

제36항에 있어서, 상기 알파-아드레날린성 조절제가 아모술랄롤, 아로티놀롤, 다피프라졸, 펜스피를드, 인도라민, 나프토피딜, 니세르골린, 탐술로신, 톨라졸린, 트리마조신, 요힘빈, 페녹시벤자민, 펜톨라민, 부나조신, 우라피딜, 알푸조신, 케탄세린, 모나테필, SUN 9221 및 S-2150으로 이루어진 군에서 선택되는 것인 방법.

청구항 38.
제36항에 있어서, 상기 알파-아드레날린성 조절제가 아프라클로니딘, 구안파실, 릴메니딘 및 목소니딘으로 이루어진 군에서 선택되는 것인 방법.

청구항 39.
제36항에 있어서, 상기 알파-아드레날린성 조절제 및 상기 알도스테론 수용체 길항제가 상기 알파-아드레날린성 조절제 대 상기 알도스테론 수용체 길항제의 약 1:1 내지 약 1:20의 중량비 범위로 투여되는 방법.

청구항 40.
제39항에 있어서, 상기 중량비 범위가 약 1:5 내지 약 1:15인 방법.

청구항 41.
제39항에 있어서, 상기 중량비가 약 1:10인 방법.

청구항 42.
제36항에 있어서, 상기 에플레레논이 약 0.1 ㎎ 내지 약 400 ㎎의 1일 용량 범위로 투여되는 방법.

청구항 43.
제36항에 있어서, 상기 에플레레논이 약 1 ㎎ 내지 약 200 ㎎의 1일 용량 범위로 투여되는 방법.

청구항 44.
제36항에 있어서, 상기 에플레레논이 약 10 ㎎ 내지 약 100 ㎎의 1일 용량 범위로 투여되는 방법.

청구항 45.
제36항에 있어서, 상기 에플레레논이 25 ㎎, 50 ㎎ 및 100 ㎎으로 이루어진 군에서 선택되는 1일 용량으로 투여되는 방법.

청구항 46.
제26항에 있어서, 상기 알도스테론 길항제가 스피로노락톤인 방법.

청구항 47.
제46항에 있어서, 상기 알파-아드레날린성 조절제가 아모술랄롤, 아로티놀롤, 다피프라졸, 펜스피를드, 인도라민, 나프토피딜, 니세르골린, 탐술로신, 톨라졸린, 트리마조신, 요힘빈, 페녹시벤자민, 펜톨라민, 부나조신, 우라피딜, 알푸조신, 케탄세린, 모나테필, SUN 9221 및 S-2150으로 이루어진 군에서 선택되는 것인 방법.

청구항 48.
제46항에 있어서, 상기 알파-아드레날린성 조절제가 아프라클로니딘, 구안파 실, 릴메니딘 및 목소니딘으로 이루어진 군에서 선택되는 것인 방법.

청구항 49.
제46항에 있어서, 상기 알파-아드레날린성 조절제 및 상기 알도스테론 수용체 길항제가 상기 알파-아드레날린성 조절제 대 상기 알도스테론 수용체 길항제의 약 1:1 내지 약 1:20의 중량비 범위로 투여되는 방법.

청구항 50.
제1 양의 알도스테론 수용체 길항제, 제2 양의 알파-아드레날린성 조절제, 및 1종 이상의 제약학상 허용되는 담체 물질을 포함하며, 상기 제1 양 및 상기 제2 양이 함께 상기 알도스테론 수용체 길항제 및 상기 알파-아드레날린성 조절제의 치료 유효량을 구성하고, 적합한 방출 프로파일 시험을 이용하여 측정했을 때 시험 개시 후 약 4 시간째에 알도스테론 수용체 길항제의 약 20 중량% 초과가 조성물로부터 방출되는 방출 프로파일을 나타내는, 심혈관 질환의 치료 또는 예방용 제약 조성물.

청구항 51.
제50항에 있어서, 방출 프로파일 시험이 미국 약전 24, 시험 번호 711에 따라서, 37 ℃에서 1% 소듐 도데실 설페이트를 함유하는 수성 용해 매질로, 50 rpm에서 장치 2를 이용하여 수행되고, 상기 방출이 매질 내의 알도스테론 수용

체 길항제의 용해에 의해 측정되는 제약 조성물.

청구항 52.
제51항에 있어서, 상기 알파-아드레날린성 조절제가 알파-1-아드레날린성 길 항제인 제약 조성물.

청구항 53.
제51항에 있어서, 상기 알파-아드레날린성 조절제가 알파-2-아드레날린성 길항제인 제약 조성물.

청구항 54.
제51항에 있어서, 상기 알파-아드레날린성 조절제가 다피프라졸, 독사조신, 라베탈롤, 프라조신, 탐술로신, 톨라졸린, 페녹시벤자민, 펜톨라민, 테라조신, 아프라클로니딘, 클로니딘, 구안파신 및 구아나벤즈로 이루어진 군에서 선택되는 제약 조성물.

청구항 55.
제51항에 있어서, 상기 알파-아드레날린성 조절제가 아모술랄롤, 아로티놀롤, 펜스피를드, 인도라민, 나프토피딜, 니세르골린, 트리마조신, 요힘빈, 부나조신, 우라피딜, 알푸조신, 케탄세린, 모나테필, SUN 9221, S-2150, 구안파실, 릴메니딘 및 목소니딘으로 이루어진 군에서 선택되는 제약 조성물.

청구항 56.
제51항에 있어서, 상기 알도스테론 수용체 길항제가 에폭시-스테로이드성 알도스테론 수용체 길항제인 제약 조성물.

청구항 57.
제56항에 있어서, 상기 에폭시-스테로이드성 알도스테론 수용체 길항제가 20-스피록산 화합물의 스테로이드 핵의 'C' 고리에 접합된 에폭시 잔기를 갖는 제 약 조성물.

청구항 58.
제57항에 있어서, 상기 20-스피록산 화합물이 9α,11α-치환된 에폭시 잔기의 존재에 의해 특징지워지는 제약 조성물.

청구항 59.
제56항에 있어서, 상기 에폭시-스테로이드성 알도스테론 수용체 길항제가 하기 화합물로 이루어진 군에서 선택되는 제약 조성물:

에플레레논;

프레그느-4-엔-7,21-디카르복실산, 9,11-에폭시-17-하이드록시-3-옥소-디메틸 에스테르, (7α,11α,17β)-;

3'H-시클로프로파[6,7]프레그나-4,6-디엔-21-카르복실산, 9,11-에폭시-6,7-디하이드로-17-하이드록시-3-옥소-, γ-락톤, (6β,7β,11α,17β)-;

프레그느-4-엔-7,21-디카르복실산, 9,11-에폭시-17-하이드록시-3-옥소-, 7-(1-메틸에틸)에스테르, 모노칼륨염, (7α,11α,17β)-;

프레그느-4-엔-7,21-디카르복실산, 9,11-에폭시-17-하이드록시-3-옥소-, 7-메틸 에스테르, 모노칼륨염, (7α,11α,17β)-;

3'H-시클로프로파[6,7]프레그나-1,4,6-트리엔-21-카르복실산, 9,11-에폭시-6,7-디하이드로-17-하이드록시-3-옥소-, γ-락톤, (6β,7β,11α)-;

3'H-시클로프로파[6,7]프레그나-4,6-디엔-21-카르복실산, 9,11-에폭시-6,7-디하이드로-17-하이드록시-3-옥소-, 메틸 에스테르, (6β,7β,11α,17β)-;

3'H-시클로프로파[6,7]프레그나-4,6-디엔-21-카르복실산, 9,11-에폭시-6,7-디하이드로-17-하이드록시-3-옥소-, 모노칼륨염, (6β,7β,11α,17β)-;

3'H-시클로프로파[6,7]프레그나-4,6-디엔-21-카르복실산, 9,11-에폭시-6,7-디하이드로-17-하이드록시-3-옥소-, γ-락톤, (6β,7β,11α,17β)-;

프레그느-4-엔-7,21-디카르복실산, 9,11-에폭시-17-하이드록시-3-옥소-, γ-락톤, 에틸 에스테르, (7α,11α,17β)-; 및

프레그느-4-엔-7,21-디카르복실산, 9,11-에폭시-17-하이드록시-3-옥소-, γ-락톤, 1-메틸에틸 에스테르, (7α,11α,17β)-.

청구항 60.
제56항에 있어서, 상기 에폭시-스테로이드성 알도스테론 수용체 길항제가 에플레레논인 제약 조성물.

청구항 61.
제60항에 있어서, 상기 알파-아드레날린성 조절제가 아모술랄롤, 아로티놀롤, 다피프라졸, 독사조신, 펜스피를드, 인도라민, 라베탈롤, 나프토피딜, 니세르골린, 프라조신, 탐술로신, 톨라졸린, 트리마조신, 요힘빈, 페녹시벤자민, 펜톨라민, 테라조신, 부나조신, 우라피딜, 알푸조신, 케탄세린, 모나테필, SUN 9221 및 S-2150으로 이루어진 군에서 선택되는 제약 조성물.

청구항 62.
제61항에 있어서, 상기 알파-아드레날린성 조절제 및 상기 알도스테론 수용체 길항제가 상기 알파-아드레날린성 조절제 대 상기 알도스테론 수용체 길항제의 약 1:1 내지 약 1:20의 중량비 범위로 상기 복합제에 존재하는 제약 조성물.

청구항 63.
제62항에 있어서, 상기 중량비 범위가 약 1:5 내지 약 1:15인 제약 조성물.

청구항 64.
제62항에 있어서, 상기 중량비가 약 1:10인 제약 조성물.

청구항 65.
제61항에 있어서, 상기 에플레레논의 제1 양이 약 0.1 ㎎ 내지 약 400 ㎎인 제약 조성물.

청구항 66.
제60항에 있어서, 상기 알파-아드레날린성 조절제가 클로니딘, 아프라클로니딘, 구안파신, 구아나벤즈, 구안파실, 릴메니딘 및 목소니딘으로 이루어진 군에서 선택되는 제약 조성물.

청구항 67.
제66항에 있어서, 상기 알파-아드레날린성 조절제 및 상기 알도스테론 수용체 길항제가 상기 알파-아드레날린성 조절제 대 상기 알도스테론 수용체 길항제의 약 1:1 내지 약 1:20의 중량비 범위로 상기 복합제에 존재하는 제약 조성물.

청구항 68.
제67항에 있어서, 상기 중량비 범위가 약 1:5 내지 약 1:15인 제약 조성물.

청구항 69.
제67항에 있어서, 상기 중량비가 약 1:10인 제약 조성물.

청구항 70.
제66항에 있어서, 상기 에플레레논의 제1 양이 약 0.1 ㎎ 내지 약 400 ㎎인 제약 조성물.

청구항 71.
제51항에 있어서, 상기 알도스테론 수용체 길항제가 스피로노락톤인 제약 조성물.

청구항 72.
제71항에 있어서, 상기 알파-아드레날린성 조절제가 아모술랄롤, 아로티놀롤, 다피프라졸, 독사조신, 펜스피를드, 인도라민, 라베탈롤, 나프토피딜, 니세르골린, 프라조신, 탐술로신, 톨라졸린, 트리마조신, 요힘빈, 페녹시벤자민, 펜톨라민, 테라조신, 부나조신, 우라피딜, 알푸조신, 케탄세린, 모나테필, SUN 9221 및 S-2150으로 이루어진 군에서 선택되는 제약 조성물.

청구항 73.

제71항에 있어서, 상기 알파-아드레날린성 조절제가 클로니딘, 아프라클로니딘, 구안파신, 구아나벤즈, 구안파실, 릴메니딘 및 목소니딘으로 이루어진 군에서 선택되는 제약 조성물.

청구항 74.
제71항에 있어서, 상기 알파-아드레날린성 조절제 및 상기 알도스테론 수용체 길항제가 상기 알파-아드레날린성 조절제 대 상기 알도스테론 수용체 길항제의 약 1:1 내지 약 1:20의 중량비 범위로 상기 조성물에 존재하는 제약 조성물.

청구항 75.
제1 양의 알도스테론 수용체 길항제 및 제2 양의 알파-아드레날린성 조절제를 심혈관 질환에 걸리기 쉽거나 그러한 질환을 앓고 있는 대상자에게 투여하는 것을 포함하며, 상기 제1 양 및 제2 양이 함께 상기 알도스테론 수용체 길항제 및 상기 알파-아드레날린성 조절제의 치료 유효량을 구성하고, 적합한 방출 프로파일 시험을 이용하여 측정했을 때 시험 개시 후 약 4 시간째에 알도스테론 수용체 길항제의 약 20 중량% 초과가 조성물로부터 방출되는 방출 프로파일을 나타내는 조성물 형태로 알도스테론 수용체 길항제를 상기 대상자에게 투여하는, 상기 대상자에서 심혈관 질환을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 76.
제75항에 있어서, 방출 프로파일 시험이 미국 약전 24, 시험 번호 711에 따라서, 37 ℃에서 1% 소듐 도데실 설페이트를 함유하는 수성 용해 매질로, 50 rpm에서 장치 2를 이용하여 수행되고, 상기 방출이 매질 내의 알도스테론 수용체 길항제의 용해에 의해 측정되는 방법.

청구항 77.
제76항에 있어서, 상기 심혈관 질환이 고혈압, 심부전, 간경변 및 복수로 이루어진 군에서 선택되는 것인 방법.

청구항 78.
제76항에 있어서, 상기 심혈관 질환이 고혈압인 방법.

청구항 79.
제76항에 있어서, 상기 심혈관 질환이 심부전인 방법.

청구항 80.
제76항에 있어서, 상기 알도스테론 수용체 길항제 및 상기 알파-아드레날린성 조절제가 순차적인 방식으로 투여되는 방법.

청구항 81.
제76항에 있어서, 상기 알도스테론 수용체 길항제 및 상기 알파-아드레날린성 조절제가 실질적으로 동시 방식으로 투여되는 방법.

청구항 82.
제76항에 있어서, 상기 조성물이 상기 알파-아드레날린성 조절제를 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 83.
제76항에 있어서, 상기 알파-아드레날린성 조절제가 다피프라졸, 독사조신, 라베탈롤, 프라조신, 탐술로신, 톨라졸린, 페녹시벤자민, 펜톨라민, 테라조신, 아프라클로니딘, 클로니딘, 구안파신 및 구아나벤즈로 이루어진 군에서 선택되는 것인 방법.

청구항 84.
제76항에 있어서, 상기 알파-아드레날린성 조절제가 아모술랄롤, 아로티놀롤, 펜스피를드, 인도라민, 나프토피딜, 니세르골린, 트리마조신, 요힘빈, 부나조신, 우라피딜, 알푸조신, 케탄세린, 모나테필, SUN 9221, S-2150, 구안파실, 릴메니딘 및 목소니딘으로 이루어진 군에서 선택되는 것인 방법.

청구항 85.
제76항에 있어서, 상기 알도스테론 수용체 길항제가 에폭시-스테로이드성 알도스테론 수용체 길항제인 방법.

청구항 86.
제85항에 있어서, 상기 에폭시-스테로이드성 알도스테론 수용체 길항제가 20-스피록산 화합물의 스테로이드 핵의 'C' 고리에 접합된 에폭시 잔기를 갖는 것인 방법.

청구항 87.
제86항에 있어서, 상기 20-스피록산 화합물이 9α,11α-치환된 에폭시 잔기의 존재에 의해 특징지워지는 것인 방법.

청구항 88.
제85항에 있어서, 상기 에폭시-스테로이드성 알도스테론 수용체 길항제가 하기 화합물로 이루어진 군에서 선택되는 것인 방법:

에플레레논;

프레그느-4-엔-7,21-디카르복실산, 9,11-에폭시-17-하이드록시-3-옥소-디메틸 에스테르, (7α,11α,17β)-;

3'H-시클로프로파[6,7]프레그나-4,6-디엔-21-카르복실산, 9,11-에폭시-6,7-디하이드로-17-하이드록시-3-옥소-, γ-락톤, (6β,7β,11α,17β)-;

프레그느-4-엔-7,21-디카르복실산, 9,11-에폭시-17-하이드록시-3-옥소-, 7-(1-메틸에틸)에스테르, 모노칼륨염, (7α,11α,17β)-;

프레그느-4-엔-7,21-디카르복실산, 9,11-에폭시-17-하이드록시-3-옥소-, 7-메틸 에스테르, 모노칼륨염, (7α,11α,17β)-;

3'H-시클로프로파[6,7]프레그나-1,4,6-트리엔-21-카르복실산, 9,11-에폭시-6,7-디하이드로-17-하이드록시-3-옥소-, γ-락톤, (6β,7β,11α)-;

3'H-시클로프로파[6,7]프레그나-4,6-디엔-21-카르복실산, 9,11-에폭시-6,7-디하이드로-17-하이드록시-3-옥소-, 메틸 에스테르, (6β,7β,11α,17β)-;

3'H-시클로프로파[6,7]프레그나-4,6-디엔-21-카르복실산, 9,11-에폭시-6,7-디하이드로-17-하이드록시-3-옥소-, 모노칼륨염, (6β,7β,11α,17β)-;

3'H-시클로프로파[6,7]프레그나-4,6-디엔-21-카르복실산, 9,11-에폭시-6,7-디하이드로-17-하이드록시-3-옥소-, γ-락톤, (6β,7β,11α,17β)-;

프레그느-4-엔-7,21-디카르복실산, 9,11-에폭시-17-하이드록시-3-옥소-, γ-락톤, 에틸 에스테르, (7α,11α,17β)-; 및

프레그느-4-엔-7,21-디카르복실산, 9,11-에폭시-17-하이드록시-3-옥소-, γ-락톤, 1-메틸에틸 에스테르, (7α,11α,17β)-.

청구항 89.
제85항에 있어서, 상기 에폭시-스테로이드성 알도스테론 수용체 길항제가 에플레레논인 방법.

청구항 90.
제89항에 있어서, 상기 알파-아드레날린성 조절제가 다피프라졸, 독사조신, 라베탈롤, 프라조신, 탐술로신, 톨라졸린, 페녹시벤자민, 펜톨라민, 테라조신, 아 프라클로니딘, 클로니딘, 구안파신 및 구아나벤즈로 이루어진 군에서 선택되는 것인 방법.

청구항 91.
제89항에 있어서, 상기 알파-아드레날린성 조절제가 아모술랄롤, 아로티놀롤, 펜스피를드, 인도라민, 나프토피딜, 니세르골린, 트리마조신, 요힘빈, 부나조신, 우라피딜, 알푸조신, 케탄세린, 모나테필, SUN 9221, S-2150, 구안파실, 릴메니딘 및 목소니딘으로 이루어진 군에서 선택되는 것인 방법.

청구항 92.
제89항에 있어서, 상기 알파-아드레날린성 조절제 및 상기 알도스테론 수용체 길항제가 상기 알파-아드레날린성 조절제 대 상기 알도스테론 수용체 길항제의 약 1:1 내지 약 1:20의 중량비 범위로 투여되는 방법.

청구항 93.

제92항에 있어서, 상기 중량비 범위가 약 1:5 내지 약 1:15인 방법.

청구항 94.
제92항에 있어서, 상기 중량비가 약 1:10인 방법.

청구항 95.
제89항에 있어서, 상기 에플레레논이 약 0.1 ㎎ 내지 약 400 ㎎의 1일 용량 범위로 투여되는 방법.

청구항 96.
제89항에 있어서, 상기 에플레레논이 약 1 ㎎ 내지 약 200 ㎎의 1일 용량 범 위로 투여되는 방법.

청구항 97.
제89항에 있어서, 상기 에플레레논이 약 10 ㎎ 내지 약 100 ㎎의 1일 용량 범위로 투여되는 방법.

청구항 98.
제89항에 있어서, 상기 에플레레논이 25 ㎎, 50 ㎎ 및 100 ㎎으로 이루어진 군에서 선택되는 1일 용량으로 투여되는 방법.

청구항 99.
제76항에 있어서, 상기 알도스테론 길항제가 스피로노락톤인 방법.

청구항 100.
제99항에 있어서, 상기 알파-아드레날린성 조절제가 다피프라졸, 독사조신, 라베탈롤, 프라조신, 탐술로신, 톨라졸린, 페녹시벤자민, 펜톨라민, 테라조신, 아프라클로니딘, 클로니딘, 구안파신 및 구아나벤즈로 이루어진 군에서 선택되는 것인 방법.

청구항 101.
제99항에 있어서, 상기 알파-아드레날린성 조절제가 아모술랄롤, 아로티놀롤, 펜스피를드, 인도라민, 나프토피딜, 니세르골린, 트리마조신, 요힘빈, 부나조신, 우라피딜, 알푸조신, 케탄세린, 모나테필, SUN 9221, S-2150, 구안파실, 릴메니딘 및 목소니딘으로 이루어진 군에서 선택되는 것인 방법.

청구항 102.
제99항에 있어서, 상기 알파-아드레날린성 조절제 및 상기 알도스테론 수용체 길항제가 상기 알파-아드레날린성 조절제 대 상기 알도스테론 수용체 길항제의 약 1:1 내지 약 1:20의 중량비 범위로 상기 복합제에 존재하는 방법.

청구항 103.
알도스테론 수용체 길항제 및 알파-아드레날린성 조절제를 포함하는, 심혈관 질환의 치료 또는 예방용 키트.

청구항 104.
제103항에 있어서, 사용자가 상기 키트를 사용하기 위한 설명서를 추가로 포함하는 키트.

청구항 105.
제104항에 있어서, 원치않는 부작용 없이 치료 효과를 얻기 위하여 사용자가 상기 키트를 사용할 수 있는 방법이 사용 설명서에 설명되어 있는 키트.

청구항 106.
제104항에 있어서, 사용 설명서가 상기 키트에 대한 약물 규제 기관에 의해 승인된 제품 라벨의 전부 또는 일부를 포함하는 키트.