

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷

A61K 31/522
A61K 31/52
A61K 31/472
A61K 31/48

(11) 공개번호 10-2005-0106038
(43) 공개일자 2005년11월08일

(21) 출원번호 10-2005-7015605

(22) 출원일자 2005년08월23일

번역문 제출일자 2005년08월23일

(86) 국제출원번호 PCT/US2004/005755

(87) 국제공개번호 WO 2004/075856

국제출원일자 2004년02월24일

국제공개일자 2004년09월10일

(30) 우선권주장	60/449,953	2003년02월24일	미국(US)
	60/450,499	2003년02월25일	미국(US)
	60/450,500	2003년02월25일	미국(US)
	60/451,326	2003년02월28일	미국(US)
	60/464,811	2003년04월21일	미국(US)
	60/464,812	2003년04월21일	미국(US)
	60/464,813	2003년04월21일	미국(US)
	60/464,815	2003년04월21일	미국(US)

(71) 출원인 노바카르디아, 인코포레이션
미국, 캘리포니아 92130, 샌 디에고, 슈트 300, 엘 카미노 리얼 12230

(72) 발명자 오즈키, 로렌
미국, 캘리포니아 92127, 샌 디에고, 칼르 헤르모사 16746
디트리치, 하워드, 씨.
미국, 캘리포니아 92131, 샌 디에고, 라이브우드 웨이 10485
위더, 케네스, 제이.
미국, 캘리포니아 92067, 란초 산타 페, 피.오. 박스 676250
블란츠, 로렌드
미국, 캘리포니아 92014, 델 마르, 비아 그리말디 13050
툼슨, 스콧
미국, 캘리포니아 92064, 포웨이, 아이언 마운틴 드라이브 17305

(74) 대리인 특허법인아주

심사청구 : 없음

(54) 심장질환 및 신장질환의 치료를 위한 아데노신 A1 수용체길항제

요약

베타 차단제와 아데노신 A₁ 수용체 길항제(AA₁RA), 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제와 아데노신 A₁ 수용체 길항제(AA₁RA), 및 안지오텐신 II 수용체 차단제(ARB)와 아데노신 A₁ 수용체 길항제(AA₁RA)를 포함하는 약제학적 조성물을 개시한다. 또한, 심혈관 질환, 신장병, 알칼리증 또는 당뇨병성 신증의 치료가 필요한 환자를 식별하고, 상기 환자에게 본원에 개시된 약제학적 조성물을 투여함을 포함하는, 심혈관 질환, 신장병, 알칼리증 또는 당뇨병성 신증의 치료 방법을 개시한다.

명세서

기술분야

본 발명은 아데노신 A₁ 수용체 길항제를 단독으로 또는 다른 약제와 함께 포함하는 약제학적 조성물, 및 상기 조성물로 심장병 및/또는 신부전을 앓고 있는 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

관련 출원

본 출원은 "안지오텐신 전환 효소 억제제 또는 안지오텐신 II 수용체 차단제 및 아데노신 A₁ 수용체 길항제 및 베타 차단제를 사용한 질병의 치료 방법"이란 명칭으로 디트리히(Dittrich) 등에 의해 2003년 2월 24일자로 출원된 미국 가출원 제 60/449,953 호; "아데노신 A₁ 수용체 길항제 및 베타 차단제를 사용한 질병의 치료 방법"이란 명칭으로 디트리히 등에 의해 2003년 2월 25일자로 출원된 미국 가출원 제 60/450,499 호; 및 "당뇨병성 신증의 예방을 위한 당뇨병 전증 환자 및 초기 당뇨병에서 아데노신 A₁ 수용체 길항제의 용도"란 명칭으로 디트리히 등에 의해 2003년 2월 25일자로 출원된 미국 가출원 제 60/450,500 호; "아데노신 A₁ 수용체 길항제를 사용한 알칼리증의 치료 방법"이란 명칭으로 디트리히 등에 의해 2003년 2월 28일자로 출원된 미국 가출원 제 60/451,326 호; "아데노신 A₁ 수용체 길항제를 사용한 알칼리증의 치료 방법"이란 명칭으로 디트리히 등에 의해 2003년 4월 21일자로 출원된 미국 가출원 제 60/464,811 호; "안지오텐신 전환 효소 억제제 또는 안지오텐신 II 수용체 차단제 및 아데노신 A₁ 수용체 길항제 및 베타 차단제를 사용한 질환의 치료 방법"이란 명칭으로 디트리히 등에 의해 2003년 4월 21일자로 출원된 미국 가출원 제 60/464,812 호; "당뇨병성 신증의 예방을 위한 당뇨병 전증 환자 및 초기 당뇨병에서 아데노신 A₁ 수용체 길항제의 용도"란 명칭으로 디트리히 등에 의해 2003년 4월 21일자로 출원된 미국 가출원 제 60/464,813 호; 및 "아데노신 A₁ 수용체 길항제 및 베타 차단제를 사용한 질환의 치료 방법"이란 명칭으로 디트리히 등에 의해 2003년 4월 21일자로 출원된 미국 가출원 제 60/464,815 호에 대한 우선권을 주장한다.

발명의 상세한 설명

발명의 요약

베타 차단제 및 아데노신 A₁ 수용체 길항제(AA₁RA)를 포함하는 약제학적 조성물을 개시한다.

또한, 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제 및 아데노신 A₁ 수용체 길항제(AA₁RA)를 포함하는 약제학적 조성물을 개시한다.

또한, 안지오텐신 II 수용체 차단제(ARB) 및 아데노신 A₁ 수용체 길항제(AA₁RA)를 포함하는 약제학적 조성물을 개시한다.

또한, 심혈관 질환 또는 신장병의 치료가 필요한 환자를 식별하고, 상기 환자에게 본원에 개시된 약제학적 조성물을 투여함을 포함하는, 심혈관 질환 또는 신장병의 치료 방법을 개시한다.

알칼리증의 치료가 필요한 환자를 식별하고, 상기 환자에게 아데노신 A₁ 수용체 길항제(AA₁RA)를 투여함을 포함하는 알칼리증의 치료 방법을 본원에 개시한다. 또한 AA₁RA를 포함하는 약제학적 조성물을 개시한다.

당뇨병성 신증의 치료가 필요한 환자를 식별하고 상기 환자에게 아데노신 A₁ 수용체 길항제(AA₁RA)를 투여함을 포함하는 당뇨병성 신증의 치료 방법을 본 원에 개시한다. 또한 AA₁RA를 포함하는 약제학적 조성물을 개시한다.

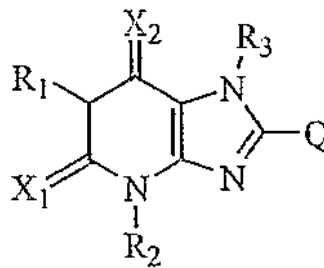
바람직한 실시형태의 상세한 설명

AA₁RA

본 발명의 태양은 AA₁RA를 단독으로 또는 하나 이상의 다른 약제와 함께 사용하여 다양한 질환들을 치료하는 방법에 관한 것이다. 다수의 AA₁RA가 당해 분야에 공지되어 있지만, 현재 이들 중 어느 것도 치료제로서 상업적으로 이용가능한 것은 없다. AA₁RA는 아데노신의 A₁ 수용체를 선택적으로 길항한다. 대부분의 공지된 AA₁RA는 크산틴의 유도체이며, 1,3-디프로필-8-{3-옥사트리사이클로[3.1.2.0.^{2,4}]옥트-6(7)-일}크산틴(또한 1,3-디프로필-8-[5,6-엑소-에폭시-2(S)노보닐]크산틴, ENX, CVT-124 및 BG9719로서 공지되어 있음), 8-(3-노르아다만틸)-1,3-디프로필크산틴(또한 KW-3902로서 공지되어 있음), 테오필린, 및 카페인 등의 화합물을 포함한다. 다른 AA₁RA들이 미국 특허 제 5,446,046, 5,631,260 및 5,668,139 호에 개시되어 있으며, 이들의 명세서에는 모두 임의의 도면을 포함하여 내용 전체가 본 원에 참조로 인용되어 있다. 본 발명의 범위는 현재 공지된 모든 AA₁RA들과 앞으로 발견될 모든 AA₁RA들을 포함한다.

본 원에 개시된 약제학적 조성물 또는 방법에 사용되는 AA₁RA는 크산틴-유도체 화합물일 수 있다. 상기 크산틴-유도체 화합물은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염일 수 있다:

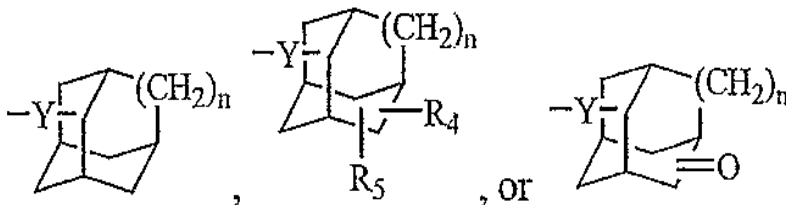
화학식 I



상기 식에서,

X₁ 및 X₂는 각각 독립적으로 산소 또는 황을 나타내고;

Q는



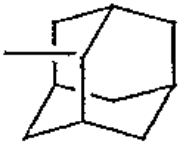
를 나타내며, 이때,

Y는 단일 결합 또는 탄소수 1 내지 4의 알킬렌을 나타내고, n은 0 또는 1이며;

R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 수소, 저급 알킬, 알릴, 프로파길, 또는 히드록시-치환되거나, 옥소-치환되거나 또는 비치환된 저급 알킬을 나타내고, R_3 은 수소 또는 저급 알킬을 나타내거나, 또는

R_4 및 R_5 는 동일하거나 상이하며, 각각 수소 또는 히드록시를 나타내고, R_4 및 R_5 가 모두 수소인 경우, R_1 및 R_2 중 적어도 하나는 히드록시-치환되거나 옥소-치환된 저급 알킬이나, 단

Q가



인 경우,

R_1 , R_2 및 R_3 은 동시에 메틸은 아니다.

일부 실시태양에서, 화학식 I의 화합물에서, R_1 및 R_2 는 모두 저급 알킬이고 R_3 은 수소이며; X_1 및 X_2 는 모두 산소이다. 다른 실시태양에서, R_1 , R_2 및 R_3 은 독립적으로 수소 또는 저급 알킬을 나타낸다. 또 다른 실시태양에서, R_1 및 R_2 는 각각 알릴 또는 프로파길을 나타내고 R_3 은 수소 또는 저급 알킬을 나타낸다. 몇몇 실시태양에서, X_1 및 X_2 는 모두 산소이고 n 은 0이다.

일부 실시태양에서, R_1 은 히드록시-치환되거나, 옥소-치환되거나 또는 비치환된 프로필이고; R_2 는 히드록시-치환되거나 또는 비치환된 프로필이고; Y는 단일 결합이다. 다른 실시태양에서, R_1 은 프로필, 2-히드록시프로필, 2-옥소프로필 또는 3-옥소프로필이고; R_2 는 프로필, 2-히드록시프로필 또는 3-히드록시프로필이다.

일부 실시태양에서 Q는



인 반면, 다른 실시태양에서는 Q는

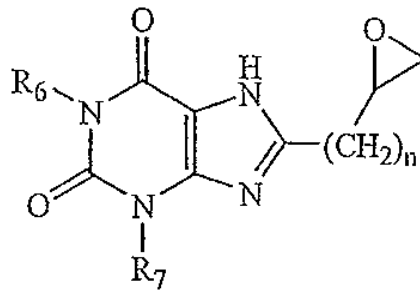


이다. 다른 실시태양에서, Q는 9-히드록시, 9-옥소 또는 6-히드록시 치환된 3트리사이클로[3.3.1.0^{3,7}]노닐, 또는 3-히드록시-1트리사이클로[3.3.1.1^{3,7}]데실이다.

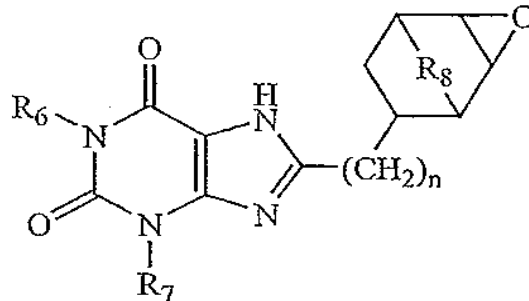
몇몇 실시태양에서, AA₁RA는 8-(노르아다만탄-3-일)-1,3-디프로필크산틴; 1,3-디알릴-8-(3-노르아다만틸)크산틴, 3-알릴-8-(3-노르아다만틸)-1-프로파길크산틴, 8-(트랜스-9-히드록시-3-트리사이클로[3.3.1.0^{3,7}]노닐)-1,3-디프로필크산틴, 8-(시스-9-히드록시-3-트리사이클로[3.3.1.0^{3,7}]노닐)-1,3-디프로필크산틴, 8-(트랜스-9-히드록시-3-트리사이클로[3.3.1.0^{3,7}]노닐)-1-(2-옥소프로필)-3-프로필크산틴 및 1-(2-히드록시프로필)-8-(트랜스-9-히드록시-3-트리사이클로[3.3.1.0^{3,7}]노닐)-3-프로필크산틴 및 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군에서 선택된다.

다른 실시태양에서, AA₁RA는 하기 화학식 II 또는 화학식 III의 크산틴 에폭시드-유도체 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:

화학식 II



화학식 III



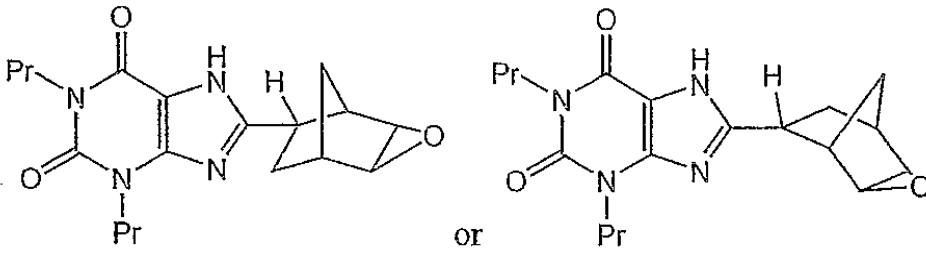
상기 식들에서,

R₆ 및 R₇은 동일하거나 상이하며, 수소 또는 탄소수 1 내지 4의 알킬기일 수 있고,

R₈은 산소 또는 (CH₂)₁₋₄이고,

n은 0 내지 4이다.

상기 크산틴 에폭시드-유도체 화합물은



일 수 있다.

베타 차단제와의 조합

본 발명의 태양은 베타 차단제와 아데노신 A₁ 수용체 길항제 또는 AA₁RA의 조합을 사용한 심혈관 질환의 치료에 관한 것이다. 이들 화합물은 각각 개별적으로 심혈관 질환, 예를 들어 울혈성 심부전, 고혈압, 무증상 좌심실 기능부전 또는 관상동맥 질환의 치료에 어느 정도 효과가 있는 것으로 입증되었다.

다수의 베타 차단제들을 상업적으로 입수할 수 있다. 이들 화합물에는 염산아세부톨롤(acebutolol hydrochloride), 아테놀롤(atenolol), 염산베타솔롤(betaxolol hydrochloride), 푸마르산비소프로롤(bisoprolol fumarate), 염산카르테올롤(carteolol hydrochloride), 염산에스몰롤(esmolol hydrochloride), 메토프롤롤(metoprolol), 주석산메토프롤롤(metoprolol tartrate), 나돌롤(nadolol), 황산펜부톨롤(penbutolol sulfate), 핀돌롤(pindolol), 염산프로프라놀롤(propranolol hydrochloride), 숙신산 및 말레인산티몰롤(timolol maleate)이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 베타 차단제는 일반적으로는 베타₁ 및/또는 베타₂ 아드레날린 수용체 차단제이며, 상기는 베타-아드레날린 수용체 작용제에 의해 야기되는 양성 변시성, 양성 변력성, 기관지 확장 및 혈관확장 반응을 감소시킨다. 본 발명의 범위는 현재 공지된 모든 베타 차단제 및 앞으로 발견될 모든 베타 차단제들을 포함한다.

개별적인 약물 치료에 의해 특정 증상들을 치료함에 있어서 마주치게 되는 중대한 문제는 치료 과정에 이어서 환자가 상기 치료에 무반응으로 된다는 것이다, 즉 환자가 상기 약물 치료에 차츰 적게 반응하기 시작하여 전혀 반응하지 않게 되는 것이다. 이러한 문제는 예를 들어 울혈성 심부전을 앓고 있거나 이뇨제로 치료 중인 환자에게서 매우 흔하다.

개별적인 이뇨제들은 네프론의 특정 구획, 예를 들어 근위 세뇨관, 헨레 고리 또는 원위 세뇨관 상에서 작용한다. 이뇨제가 소변 분량을 증가시키는 하나의 기전은 상기 네프론을 통해 나트륨과 동반되는 물이 통과하는 것을 억제하는 것이다. 따라서, 예를 들어 고리 이뇨제는 상기 헨레 고리에서의 재흡수를 억제한다. 그 결과, 보다 높은 농도의 나트륨이 상기 원위 세뇨관으로 하향 통과한다. 이는 처음에 소변의 분량이 많아지게 함으로써, 이뇨 효과가 발생하게 된다. 그러나, 상기 세뇨관의 원위 부분은 나트륨 농도의 증가를 인식하고 신장은 2 가지 방식으로 반응한다; 즉 하나는 네프론의 다른 곳에서의 나트륨 재흡수를 증가시키는 것이고; 다른 하나는 혈관수축이 일어나는 수입세동맥으로 아데노신 A₁ 수용체를 통하여 피드백하는 것이다. 이러한 피드백 기전은 세뇨관사구체 피드백(TGF)으로서 알려져 있다. 이러한 혈관수축은 신장 혈류를 감소시켜, 사구체 여과율(GFR)을 감소시킨다. 시간이 지남에 따라, 이들 2 개의 기전은 이뇨 효과를 감소시키며 신장 기능을 악화시킨다. 이러한 일련의 연속반응들은 질병의 진행에 기여하게 된다.

본 발명자들은 AA₁RA와 베타 차단제와의 조합이 울혈성 심부전(CHF) 또는 고혈압, 또는 본 원에 나타낸 다른 징후들 중 임의의 징후에 효과가 있음을 발견하였다. 베타 차단제는 고혈압 억제 효과를 갖는 것으로 공지되어 있다. 이들의 정확한 작용 기전은 알려져 있지 않지만, 가능한 기전들, 예를 들어 심 박출량의 감소, 혈장 레닌 활성의 감소 및 중추 신경계 교감 신경 억제 작용들이 주장되어 왔다. 다양한 임상 연구들의 결과, 고혈압 환자에게 베타 차단제를 투여하는 경우 초기에는 심박출량을 감소시키고, 혈압의 중간 변화가 거의 없으며, 추정되는 말초 저항성을 증가시킨다. 연속적으로 투여한 결과, 혈압이 수 일 내에 감소하고, 심박출량이 감소된 채로 유지되며, 말초 저항성은 치료 전 수준으로 떨어진다. 혈장 레닌 활성도 또한 고혈압 환자에게서 현저하게 감소하며, 이는 레닌-안지오텐신 시스템에 대해 억제 작용을 할 것이며, 따라서 심장 후부하를 감소시키고 보다 효율적인 차후 기능을 허용할 것이다. 이러한 화합물의 사용은 CHF 또는 고혈압을 앓고 있는 환자들의 생존율을 증가시키는 것으로 나타났다. 현재 상기 화합물은 CHF 및 고혈압의 치료 기준의 일부이다.

AA₁RA는 신장의 수입세동맥 상에서 작용하여 혈관을 확장시키며 이에 의해 CHF 환자에게서 신장 혈류를 개선시킨다. 상기는 또한 상술한 아데노신에 의해 매개되는(A₁ 수용체를 통한) TGF 기전을 차단한다. 이는 궁극적으로 GFR의 증가를 허용하고 신장 기능을 개선시킨다. 또한, AA₁RA는 근위 세뇨관에서 나트륨(및 따라서 물)의 재 흡수를 억제하여, 이뇨를 발생시킨다.

본 원에 개시된 발명의 상기 조합은 상승적으로 작용하여 고혈압이나 CHF 환자의 증상을 더욱 개선시킨다. 특히 염-민감성 고혈압 환자에게서 AA₁RA의 이뇨 효과는 베타 아드레날린 수용체의 차단과 함께 2 가지 상이한 기전(이들의 효과는 서로 의존한다)을 통해 혈압을 감소시킨다. 또한, 대부분의 CHF 환자들은 부가적인 이뇨제 치료를 받고 있다. 상기 조합은 신장 혈류와 신장 기능을 개선시킴으로써 보다 말단에서 작용하는 다른 이뇨제들의 효능을 보다 크게 한다.

베타 차단제는 고혈압의 치료에 잘 확립되어 있다. AA₁RA의 첨가는 근위 세뇨관을 통한 나트륨 재흡수를 억제시키는 그의 이뇨 효과를 통해 고혈압을 더욱 치료할 것이다. 또한, 다수의 고혈압 환자들은 나트륨 민감성이기 때문에, 베타 차단제에 대한 AA₁RA의 첨가로 더욱 혈압이 감소될 것이다. 세뇨관사구체 피드백에 대한 AA₁RA 작용이 신장 기능을 더욱 개선시킴으로써 이뇨를 보다 크게 하고 혈압을 더욱 낮춘다.

따라서, 하나의 태양에서, 본 발명은 베타 차단제 및 아데노신 A₁ 수용체 길항제(AA₁RA)를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 상기 베타 차단제는 염산아세부톨롤, 아테놀롤, 염산베타솔롤, 푸마르산비소프롤롤, 염산카르테올롤, 염산에스몰롤, 메토프롤롤, 주석산메토프롤롤, 나돌롤, 황산펜부톨롤, 핀돌롤, 염산프로프라놀롤, 숙신산 및 말레인산티몰롤; 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염; 이들의 전구약물; 이들의 에스테르화물; 및 이들의 아미드화물로 이루어진 군에서 선택될 수 있다. 그러나, 다른 베타 차단제들도 본 발명의 범위 내에 포함된다.

또 다른 태양에서, 본 발명은 심혈관 질환 또는 신장병의 치료가 필요한 환자를 식별하고 상기 환자에게 본 원에 개시된 약제학적 조성물을 투여함을 포함하는 심혈관 질환 또는 신장병의 치료 방법에 관한 것이다. 몇몇 실시태양에서, 상기 환자는 포유동물일 수 있다. 상기 포유동물은 마우스, 랫드, 토끼, 기니피그, 개, 고양이, 양, 염소, 소, 영장류(예를 들어 원숭이, 침팬지 및 꼬리 없는 원숭이) 및 인간으로 이루어진 군에서 선택될 수 있다. 일부 실시태양에서, 상기 환자는 인간이다.

일부 실시태양에서, 상기 투여 단계는 상기 베타 차단제 및 상기 AA₁RA를 거의 동시에 투여함을 포함한다. 상기 실시태양은 AA₁RA 및 베타 차단제가 동일한 투여 가능한 조성물 중에 있는 것을 포함한다(즉, 단일 정제, 환제, 또는 캡슐, 또는 정맥 주사용 단일 용액, 또는 단일 음용 용액, 또는 단일 당의정 제형 또는 패치가 상기 두 화합물을 모두 함유한다). 상기 실시태양은 또한 각각의 화합물이 별도의 투여 가능한 조성물 중에 있는 것을 포함하지만, 환자에게 상기 별도의 조성물을 거의 동시에 복용하도록 지시된다(즉 하나의 환제를 다른 환제 복용 후에 바로 복용하거나 또는 하나의 화합물의 1회 주입을 또 다른 화합물의 주입 바로 후에 수행하는 등이다).

다른 실시태양에서, 상기 투여 단계는 베타 차단제 및 AA₁RA 중 하나를 먼저 투여하고 이어서 상기 베타 차단제 및 AA₁RA 중 다른 하나를 투여함을 포함한다. 상기 실시태양에서, 환자에게 상기 화합물들 중 하나를 포함하는 조성물을 투여하고 이어서 얼마 후에, 몇 분 또는 몇 시간 후에 상기 화합물들 중 다른 하나를 포함하는 또 다른 조성물을 투여할 수 있다. 상기 실시태양은 또한 상기 환자에게 상기 화합물들 중 하나를 포함하는 조성물을 주기적으로 또는 연속적으로 투여하면서 다른 화합물을 포함하는 조성물을 가끔 제공하는 것을 포함한다.

본 발명에 의한 방법은 심혈관 질환의 치료를 제공하고자 하며, 상기 질환은 울혈성 심부전, 고혈압, 무증상 좌심실 기능부전, 심방세동, 다른 요법에 무반응인 부정맥, 재발성 심실빈맥, 재발성 심실세동, 관상 동맥 질환 또는 급성 심근 경색일 수 있다. 일부 예에서, 심혈관 질환을 앓고 있는 환자들은 후부하 감소가 필요하다. 본 발명의 방법은 또한 이들 환자의 치료를 제공하기에 적합하다.

또 다른 태양에서, 본 발명은 상술한 바와 같은 AA₁RA 및 베타차단제의 조합, 및 생리학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제, 또는 이들의 조합을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

안지오텐신 전환 효소 억제제 또는 안지오텐신 II 수용체 차단제와의 조합

본 발명의 태양은 아데노신 A₁ 수용체 길항제 또는 AA₁RA 및 안지오텐신 전환효소(ACE) 억제제 또는 안지오텐신 II 수용체 차단제(ARB)의 조합을 사용한 신장 및/또는 심장 질환의 치료에 관한 것이다. 이들 화합물은 각각 개별적으로 심장 질환, 예를 들어 울혈성 심부전, 고혈압, 무증상 좌심실 기능부전 또는 급성 심근 경색, 또는 신장병, 예를 들어 당뇨병성 신증, 조영제 유발성 신장병, 독소 유발된 신장 손상, 또는 산소 유리-라디칼 매개된 신장병의 치료에 다소 유효한 것으로 입증되었다.

다수의 ACE 억제제들을 상업적으로 입수할 수 있다. 이들 화합물은 다소 유사한 화학 구조를 가지며, 여기에는 리시노프릴, 에날라프릴, 퀴나프릴, 라미프릴, 베나제프릴, 캅토프릴, 포시노프릴, 모엑시프릴, 트란돌라프릴 및 페린도프릴이 포함된다. ACE 억제제는 일반적으로는 안지오텐신 I을 안지오텐신 II로 전환시키는 안지오텐신 전환 효소의 작용을 억제하는 화합물이다. 본 발명의 범위는 현재 공지된 모든 ACE 억제제들과 앞으로 발견될 모든 ACE 억제제들을 포함한다.

다수의 ARB들이 또한 상업적으로 입수될 수 있거나 또는 당해 분야에 공지되어 있다. 상기 화합물에는 로사탄, 이르베사탄, 칸데사탄, 텔미사탄, 에포사탄 및 발사탄이 포함된다. ARB는 혈관을 이완시킴으로써 혈압을 감소시킨다. 이는 보다 양호한 혈류를 허용한다. ARB 작용은, 통상적으로 혈관을 수축시키는 안지오텐신 II의 결합을 차단하는 능력으로부터 유래한다. 본 발명의 범위는 현재 공지된 모든 ARB와 앞으로 발견되는 모든 ARB들을 포함한다.

본 발명자들은 AA₁RA와 ACE 억제제 또는 ARB와의 조합이 울혈성 심부전(CHF) 또는 고혈압에 이로울 수 있음을 발견하였다. CHF에서 ACE 억제제와 ARB의 사용은 레닌-안지오텐신 시스템의 억제에 의존한다. 이들 화합물은 후부하를 감소시키며, 이에 의해 심장의 보다 효율적인 차후 기능을 허용한다. 또한, 환자들의 과도한 체액을 보다 유효하게 제거하도록 신장 기능이 "정상화"되거나 또는 개선된다. 이들 화합물의 사용은 CHF 또는 고혈압을 앓고 있는 환자들의 생존율을 증가시키는 것으로 나타났다. 상기 화합물은 현재 CHF 및 고혈압의 치료 기준의 일부이다.

본 원에 개시된 발명의 상기 조합은 상승적으로 작용하여 계속되는 이뇨에 대한 신장 기능을 더욱 개선시킨다. 또한, 대부분의 CHF 환자들은 또한 추가적인 이뇨제 치료를 받고 있다. 상기 조합은 신장 혈류와 신장 기능을 개선시킴으로써 보다 말단에서 작용하는 다른 이뇨제들의 효능을 보다 크게 한다.

ACE 억제제와 ARB는 모두 레닌-안지오텐신 시스템을 통한 그들의 작용으로 인해 고혈압의 치료에 잘 확립되어 있다. AA₁RA의 첨가는 근위 세뇨관을 통한 나트륨 재흡수를 억제시키는 그의 이뇨 효과를 통해 고혈압을 더욱 치료할 것이다. 또한, 다수의 고혈압 환자들은 나트륨 민감성이기 때문에, ACE 억제제 또는 ARB에 대한 AA₁RA의 첨가로 또한 혈압이 감소될 것이다. 세뇨관사구체 피드백에 대한 AA₁RA 작용이 신장 기능을 더욱 개선시킴으로써 이뇨를 보다 크게 하고 혈압을 더욱 낮춘다.

ACE 억제제 및 ARB는 또한 면역억제제인 사이클로스포린 A에 의해 유발되는 일부 신장 손상을 예방하는 것으로 공지되어 있다. 그러나, 이들의 사용에도 불구하고 신장 손상 효과가 존재한다. 본 발명자들은 ACE 억제제 및 ARB와 AA₁RA와의 조합이 약물 유발된 신독성, 예를 들어 사이클로스포린 A, 조영제(요오드화된), 및 아미노글리코사이드 항생제에 의해 유발된 신독성의 예방에 보다 효과적임을 발견하였다. 이러한 경우, 상기 두 화합물에 의해 신장 혈관수축이 최소화될 수 있다. 또한, 사이클로스포린에 의한 세관 상피에 대한 직접적인 부정적인 효과가 아데노신 A₁ 수용체 길항작용의 경우 덜 현저하다(즉 A₁ 수용체 차단은 능동적인 과정을 감소시킨다). 또한, 상기 세관 상피에 유해한 산화적 부산물들이 보다 적게 존재한다. 또한, 세뇨관 사구체 피드백 기전에 대한 AA₁RA 차단 억제 효과는 신독성 약물의 환경 하에서 보존 기능을 돕는다.

ACE 억제제와 ARB는 알부민뇨(단백뇨)에 의해 측정되는 당뇨병 환자에서의 신부전의 악화를 예방하는데 이로운 것으로 공지되어 있다. 일단 당뇨병이 시작되면, 당뇨가 나타나고, 신장이 글루코스를, 특히 근위곡세뇨관을 통해 능동적으로 재흡수하기 시작한다. 이러한 능동적인 과정은 산화적 스트레스를 발생시키고 당뇨병성 신증의 질병 과정을 시작시킬 수 있다. 상기 과정의 초기 징후는 신장의 비대 및 증식증이다. 결국, 신장은 미세알부민뇨 및 감소된 기능 등의 다른 징후들을 나타내기 시작한다. 상기 글루코스의 능동 재 흡수는 부분적으로 아데노신 A₁ 수용체에 의해 매개되는 것으로 추정된다. AA₁RA에 의한 이러한 과정의 차단은 당뇨병 환자에게서 나타나는 상기 초기 손상을 제한하거나 예방한다.

본 원에 개시된 바와 같은, AA₁RA 및 ACE 억제제 또는 ARB의 조합은 당뇨병환자에게서 상기 신장에 대한 초기 및 후속 손상을 모두 제한하는 작용을 한다. 본 원에 개시된 조합은 당뇨병의 진단 시에 제공되거나 또는 위험한 상태의 환자(대사 증후군)에게서 당노가 검출되자마자 제공된다. 본 발명에 의한 조합을 사용한 장기 치료는 본 원에 개시된 약제학적 조성물의 매일 투여를 포함한다.

따라서, 첫 번째 태양에서, 본 발명은 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제 및 아데노신 A₁ 수용체 길항제(AA₁RA)를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 상기 ACE 억제제는 리시노프릴(lisinopril), 에날라프릴(enalapril), 퀴나프릴(quinapril), 라미프릴(ramipril), 베나제프릴(benazepril), 캡토프릴(captopril), 포시노프릴(fosinopril), 모엑시프릴(moexipril), 트란돌라프릴(trandolapril) 및 페린도프릴(perindopril); 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염; 이들의 전구약물; 이들의 에스테르화물; 및 이들의 아미드화물로 이루어진 군에서 선택될 수 있다. 그러나, 다른 ACE 억제제들도 본 발명의 범위 내에 포함된다.

또 다른 태양에서, 본 발명은 안지오텐신 II 수용체 차단제(ARB) 및 아데노신 A₁ 수용체 길항제(AA₁RA)를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 상기 ARB는 로사탄(losartan), 이르베사탄(irbesartan), 칸데사탄(candesartan), 텔미사탄(telmisartan), 에포사탄(eposartan) 및 발사탄(valsartan); 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염; 이들의 전구약물; 이들의 에스테르화물; 및 이들의 아미드화물로 이루어진 군에서 선택될 수 있다. 그러나, 다른 ARB도 본 발명의 범위 내에 포함된다.

추가 태양에서, 본 발명은 ACE 억제제, ARB 및 아데노신 A₁ 수용체 길항제(AA₁RA)를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

또 다른 태양에서, 본 발명은 심혈관 질환 또는 신장병의 치료가 필요한 환자를 식별하고 상기 환자에게 본 원에 개시된 약제학적 조성물을 투여함을 포함하는 상기 심혈관 질환 또는 신장병의 치료 방법에 관한 것이다. 몇몇 실시태양에서, 상기 환자는 포유동물일 수 있다. 상기 포유동물은 마우스, 랫드, 토끼, 기니피그, 개, 고양이, 양, 염소, 소, 영양류(예를 들어 원숭이, 침팬지 및 꼬리 없는 원숭이), 및 인간으로 이루어진 군에서 선택될 수 있다. 일부 실시태양에서, 상기 환자는 인간이다.

일부 실시태양에서, 상기 투여 단계는 상기 ACE 억제제 또는 상기 ARB 및 상기 AA₁RA를 거의 동시에 투여함을 포함한다. 상기 실시태양은 AA₁RA와 ACE 억제제 또는 ARB가 동일한 투여 가능한 조성물 중에 있는 것을 포함한다(즉, 단일 정제, 환제, 또는 캡슐, 또는 정맥 주사용 단일 용액, 또는 단일 음용 용액, 또는 단일 당의정 제형 또는 패치가 상기 두 화합물을 모두 함유한다). 상기 실시태양은 또한 각각의 화합물이 별도의 투여 가능한 조성물 중에 있는 것을 포함하지만, 환자에게 상기 별도의 조성물을 거의 동시에 복용하도록 지시된다(즉, 하나의 환제를 다른 환제 복용 후에 바로 복용하거나 또는 하나의 화합물의 1회 주입을 또 다른 화합물의 주입 바로 후에 수행하는 등이다).

다른 실시태양에서, 상기 투여 단계는 ACE 억제제 또는 ARB 및 AA₁RA 중 하나를 먼저 투여하고 이어서 상기 ACE 억제제 또는 ARB 및 AA₁RA 중 다른 하나를 투여함을 포함한다. 상기 실시태양에서, 환자에게 상기 화합물들 중 하나를 포함하는 조성물을 투여하고 이어서 얼마 후, 즉 몇 분 또는 몇 시간 후에 상기 화합물들 중 다른 하나를 포함하는 또 다른 조성물을 투여할 수 있다. 상기 실시태양은 또한 상기 환자에게 상기 화합물들 중 하나를 포함하는 조성물을 주기적으로 또는 연속적으로 투여하면서 다른 화합물을 포함하는 조성물을 가끔 제공하는 것을 포함한다.

본 발명에 의한 방법은 심혈관 질환의 치료를 제공하고자 하며, 상기 질환에는 울혈성 심부전, 고혈압, 무증상 좌심실 기능부전 또는 급성 심근 경색이 포함될 수 있다. 일부 예에서, 심혈관 질환을 앓고 있는 환자들은 후부하 감소가 필요하다. 본 발명에 의한 방법은 또한 이들 환자의 치료를 제공하기에 적합하다.

본 발명에 의한 방법은 또한 신장병의 치료를 제공하고자 하며, 상기 신장병에는 신장 비대, 신장 증식증, 미세단백뇨, 단백뇨, 당뇨병성 신증, 조영제 유발성 신장병, 독소 유발된 신장 손상, 또는 산소 유리-라디칼 매개된 신장병이 포함될 수 있다.

또 다른 태양에서, 본 발명은 상술한 바와 같은 AA₁RA와 ACE 억제제 또는 ARB와의 조합, 및 생리학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제, 또는 이들의 조합을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

알칼리증의 치료

알칼리증은 혈장 중탄산(HCO_3^-) 농도의 상승에 의해 야기된 산-염기 장애이다. 상기는 세포외액으로부터 비휘발성 산의 손실 또는 중탄산의 획득을 특징으로 하는 주요한 병태 생리학적 사건이다. 신장은 2가지 기전, 즉 주로 근위 세뇨관에서의 중탄산 재이용, 및 주로 원위 네프론에서의 중탄산 생성에 의해 통상적인 산-염기 균형을 유지한다. 중탄산 재이용은 주로 $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ 반대 운반자(antiporter)에 의해 매개되며 $\text{H}^+ - \text{ATPase}$ (아데노신 트리포스파타제)에 의해 보다 적은 정도로 매개된다. HCO_3^- 재흡수에 영향을 미치는 주요 인자들로는 유효 동맥 혈액량, 사구체 여과율, 칼륨, 및 이산화탄소의 분압이 있다. 중탄산 재생은 주로 원위 Na^+ 전달 및 재흡수, 알도스테론, 전신 pH, 암모늄 분비, 및 적정 산의 분비에 의해 영향을 받는다.

다수의 상이한 유형의 알칼리증, 예를 들어 대사성 알칼리증 및 호흡성 알칼리증이 있다. 호흡성 알칼리증은 고도가 높은 장소에서 등산가들이 걸리는 증상이다.

대사성 알칼리증을 발생시키기 위해서, 염기의 획득이나 산의 손실이 일어나야 한다. 산의 손실은 상부 위장관 또는 신장을 통해 일어날 수 있다. 과잉의 염기는 경구 또는 비경구 HCO_3^- 투여에 의해 또는 락테이트, 아세테이트 또는 시트레이트 투여에 의해 획득할 수 있다.

대사성 알칼리증의 유지를 돕는 인자들로는 감소된 사구체 여과율, 부피 축소, 저칼륨증 및 알도스테론 과잉이 있다. 대사성 알칼리증과 관련된 임상적 상태는 구토, 염류코르티코이드 과잉, 부신성기 증후군, 감초 섭취, 이뇨제 투여, 및 바터 앤드 기텔만 증후군(Bartter's and Gitelman's syndromes)이다.

2가지 유형의 대사성 알칼리증(즉 클로라이드-반응성, 클로라이드-내성)이 소변 중의 클로라이드의 양을 근거로 분류된다. 클로라이드-반응성 대사성 알칼리증은 10 mEq/L 미만 수준의 뇨 클로라이드를 포함하며, 구토와 함께 발생하는 것과 같은 감소된 세포 외액(ECF) 부피 및 낮은 혈청 클로라이드를 특징으로 한다. 이러한 유형은 클로라이드 염의 투여에 반응한다. 클로라이드-내성 대사성 알칼리증은 20 mEq/L 이상의 뇨 클로라이드 수준을 포함하며, 증가된 ECF 부피를 특징으로 한다. 이름이 함축하고 있는 바와 같이, 상기 유형은 클로라이드 염의 투여에 저항한다. 과잉의 경구 알칼리(대개는 우유 + 탄산 칼슘) 섭취 및 원발성 고알데스테론증을 악화시키는 알칼리증이 클로라이드 내성 알칼리증의 예이다.

부종 상태가 있는 다수의 환자들은 이뇨제로 치료된다. 불행히도, 계속되는 치료는 환자의 중탄산 수준을 증가시켜 진행성 알칼리증을 발생시킨다. 이뇨제는 다수의 기전들, 예를 들어 (1) 세포외액(ECF) 량의 급성 축소(HCO_3^- 없이 NaCl 분비)에 의한 ECF 중의 HCO_3^- 농도의 증가; (2) 이뇨제 유발된 칼륨 및 클로라이드 고갈; 및 (3) 2차 알도스테론증에 의해 대사성 알칼리증을 일으킨다. 이뇨제 또는 상기 두 후자의 인자들 중 하나의 지속적인 사용은 알칼리증을 지속시킬 것이다.

AA_1RA 의 첨가는 알칼리증의 악화 없이 지속적인 이뇨를 허용하며 신장 기능을 유지시킨다. 상기 AA_1RA 는 신장의 근위 세뇨관을 가로지르는 HCO_3^- 의 능동적인 재흡수를 억제한다.

따라서, 하나의 태양에서 본 발명은 대사성 알칼리증의 치료가 필요한 환자를 식별하고 상기 환자에게 아데노신 A_1 수용체 길항제(AA_1RA)를 투여함을 포함하는 대사성 알칼리증의 치료 방법에 관한 것이다. 몇몇 실시태양에서, 상기 환자는 고산병을 앓고 있다. 일부 실시태양에서, 상기 환자는 부종이 있다. 이러한 실시태양 중 일부에서, 환자는 이뇨제 치료 중일 수 있다. 상기 이뇨제는 고리 이뇨제; 근위 이뇨제 또는 원위 이뇨제일 수 있다. 다른 실시태양에서, 상기 환자는 환자의 상부 위장관을 통한, 예를 들어 과도한 구토를 통한 산 손실을 겪고 있다. 또 다른 실시태양에서, 상기 환자는 과도한 경구 알칼리를 섭취하고 있다. 본 발명의 방법을 아데노신 A_1 수용체를 길항하는 임의의 화합물로 수행할 수 있다.

또 다른 태양에서, 본 발명은 상술한 바와 같은 AA_1RA 의 조합, 및 생리학적으로 허용 가능한 담체, 희석제, 또는 부형제 또는 이들의 조합을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

당뇨병성 신증의 치료

조절되지 않은 당뇨병은 많은 신체 조직들에 손상을 일으킨다. 당뇨병에 의해 야기된 신장 손상은 가장 흔히는 내부 신장 구조물, 특히 사구체(신장 막)의 비후화 및 경화(경화증)를 수반한다. 킴멜스틸-윌슨(Kimmelstiel-Wilson) 병은 사구체 경화증이 히알린의 소결질 침착을 수반하는 독특한 미시적인 특징의 당뇨병성 신증이다.

사구체는 혈액을 여과하고 소변을 형성시키는 장소이다. 상기는 선택성 막으로서 작용하여, 일부 물질이 소변 중에 분비 되게 하고 다른 물질들은 몸 속에 남아있도록 한다. 당뇨병성 신증이 진행됨에 따라, 파괴되는 사구체의 수가 증가하여 신장 기능이 손상된다. 여과가 느려지며, 단백질, 즉 알부민(통상적으로 몸 속에 유지된다)이 소변 중에 누출될 수 있다. 알부민은 다른 증상들이 나타나기 전 5 내지 10 년 동안 소변 중에 나타날 수 있다. 고혈압은 종종 당뇨병성 신증을 수반한다.

당뇨병성 신증은 결국 신장 증후군(소변 중의 과도한 단백질 손실을 특징으로 하는 증상 그룹) 및 만성 신부전을 발생시킬 수 있다. 상기 질환이 계속 진행하여, 대개는 단백뇨와 함께 신장 기능부전이 나타난 후 2 내지 6 년 이내에 최종 단계의 신장병이 나타난다.

당뇨병성 신증을 일으키는 기전은 알려져 있지 않다. 상기는 글루코스 분자의 기저막 구조 및 사구체 조직에의 부적합한 통합에 의해 일어날 수 있다. 고혈당 수준과 관련된 과다여과(증가된 뇨 생산)가 추가적인 질병 발생 기전일 수 있다.

당뇨병성 신증은 미국에서 만성 신부전과 말기 신장병의 가장 통상적인 원인이다. 인슐린 의존성 당뇨병 환자의 약 40%가 결국에는 말기 신장병을 나타낼 것이다. 인슐린-의존성 당뇨병(IDDM)의 결과로서 당뇨병성 신증에 걸린 환자의 80%는 18년 이상 동안 상기 당뇨병을 앓아 왔다. 비-인슐린 의존성 당뇨병(NIDDM) 환자의 20% 이상에서 당뇨병성 신증이 나타날 것이나, 상기 질환의 발병에 걸리는 시간은 IDDM에서보다 훨씬 더 가변적이다. 상기 위험성은 혈당 수준의 조절과 관련이 있다. 글루코스 레벨이 잘 조절된 경우보다 불량하게 조절되는 경우 상기 위험성은 더욱 높다.

당뇨병성 신증은 일반적으로 고혈압, 망막증, 및 맥관(혈관) 변화를 포함한 다른 당뇨병 합병증들을 수반하지만, 이들은 신증의 초기 단계 중에는 명백하지 않을 수도 있다. 신증은 신증후군 또는 만성 신부전이 나타나기 전 수년 동안 존재할 수도 있다. 신증은 종종 통상적인 소변검사에서 소변 중 단백질이 나타날 때 진단된다.

당뇨병성 신증에 대한 현행 치료는 보다 진행된 상기 질환 단계 중에 안지오텐신 전환 효소 억제제(ACE 억제제)를 투여함을 포함한다. 상기 질환이 증상을 나타내지 않는 경우(즉 환자가 오직 단백뇨만을 나타내는 경우) ACE 억제제는 유효하지 않을 수도 있기 때문에 현재 상기 질환의 초기 단계에서는 치료 방법이 없다.

당뇨병에서 초기 신장 질환에 연루된 기전은 고혈당증의 기전이지만, 잠재적인 기전은 근위 세뇨관에서의 글루코스의 능동 재흡수와 관련이 있을 수 있다. 이러한 재흡수는 부분적으로 아데노신 A₁ 수용체에 의존한다.

AA₁RA는 신장의 수입세동맥 상에서 작용하여 혈관을 확장시키며 이에 의해 당뇨병 환자에게서 신장 혈류를 개선시킨다. 이는 최종적으로 증가된 GFR과 개선된 신장 기능을 허용한다. 또한, AA₁RA는 새로 당뇨병으로 진단된 환자 또는 상기 증상(대사 증후군)의 위험이 있는 환자에게서 근위 세뇨관에서의 글루코스의 재흡수를 억제한다.

따라서, 하나의 태양에서, 본 발명은 당뇨병성 신증의 치료가 필요한 환자를 식별하고 상기 환자에게 아데노신 A₁ 수용체 길항제(AA₁RA)를 투여함을 포함하는 당뇨병성 신증의 치료 방법에 관한 것이다. 몇몇 실시태양에서, 상기 환자는 당뇨병 전증인 반면, 다른 실시태양에서 상기 환자는 초기 단계 당뇨병이다. 일부 실시태양에서 상기 환자는 인슐린 의존성 당뇨병(IDDM)을 앓고 있는 반면, 다른 실시태양에서, 상기 환자는 비-인슐린 의존성 당뇨병(NIDDM)을 앓고 있다.

몇몇 실시태양에서, 본 발명의 방법을 사용하여 신장 비대를 예방하거나 반전시킨다. 다른 실시태양에서, 본 발명의 방법을 사용하여 신장 증식증을 예방하거나 반전시킨다. 또 다른 실시태양에서, 본 발명의 방법을 사용하여 미세단백뇨 또는 단백뇨를 개선시킨다.

사람들이 II 형 당뇨병, 즉 NIDDM을 나타내기 전에, 이들은 거의 항상 "당뇨병 전증"이다. 당뇨병 전증 환자는 정상보다 높지만 당뇨병으로 진단되기에 충분히 높지는 않은 혈당치를 갖는다. 예를 들어, 당뇨병 전증 환자의 혈당치는 공복시 혈당측정법(FPG)을 사용하는 경우 110 내지 126 mg/dL이거나, 또는 경구당부하검사(OGTT)를 하는 경우 140 내지 200 mg

/dL이다. FPG 또는 OGTT를 사용하여 각각 110 또는 140 미만인 혈당치는 정상으로 간주되는 반면, FPG 또는 OGTT를 사용하여 각각 126 또는 200 이상인 혈당치를 갖는 개인은 당뇨병인 것으로 간주된다. 본 발명의 방법을 아데노신 A₁ 수용체를 길항하는 임의의 화합물을 사용하여 수행할 수 있다.

몇몇 태양에서, 본 발명의 방법을 병행 요법을 사용하여, 즉 본 발명의 AA₁RA 화합물을 환자에게 제 2의 화합물과 조합 투여하여 수행할 수 있다. 몇몇 실시태양에서 상기 제 2의 화합물을 단백질 키나제 C 억제제, 조직 증식 억제제, 산화방지제, 글리코실화 억제제, 및 엔도텔린(endothelin) B 수용체 억제제 중에서 선택할 수 있다.

약제학적 조성물

"약제학적 조성물"이란 용어는 본 발명의 화합물과 다른 화학 성분들, 예를 들어 희석제 또는 담체와의 혼합물을 지칭한다. 상기 약제학적 조성물은 유기체에 대한 상기 화합물의 투여를 촉진시킨다. 당해 분야에 존재하는 화합물의 다양한 투여 기법들, 예를 들어 경구, 주사, 분무, 비경구 및 국소 투여를 포함하지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 약제학적 조성물은 또한 화합물을 무기 또는 유기산, 예를 들어 염산, 브롬화 수소산, 황산, 질산, 인산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산 등과 반응시켜 수득할 수 있다.

"담체"란 용어는 화합물을 세포 또는 조직에 통합시키기 용이하게 하는 화학적 화합물로 정의된다. 예를 들어, 디메틸 설폭사이드(DMSO)는 유기체의 세포 또는 조직으로 다수의 유기 화합물의 흡수를 촉진시키기 때문에 통상적으로 사용되는 담체이다.

"희석제"란 용어는 관심 화합물을 용해시킬 뿐만 아니라 상기 화합물의 생물학적으로 활성인 형태를 안정화시키는, 수중에 희석된 화학적 화합물로 정의된다. 완충된 용액 중에 용해된 염을 당해 분야에서 희석제로서 사용한다. 하나의 통상적으로 사용되는 완충된 용액은 인산염 완충 식염수인데 그 이유는 상기가 인간 혈액의 염 상태를 모방한 것이기 때문이다. 완충 염은 용액의 pH를 낮은 농도에서 조절할 수 있기 때문에, 완충된 희석제는 화합물의 생물 활성을 거의 변경시키지 않는다.

"생리학적으로 허용 가능한"이란 용어는 화합물의 생물 활성 및 성질을 해치지 않는 담체 또는 희석제로 정의된다.

본 원에 개시된 약제학적 조성물을 인간 환자에게 그 자체로 투여하거나, 또는 병행 요법에서와 같이 다른 활성 성분들 또는 적합한 담체 또는 부형제(들)와 혼합된 약제학적 조성물로 투여할 수 있다. 본 원 화합물의 제형 및 투여 기법들을 문헌["Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition, 1990]에서 찾을 수 있다.

적합한 투여 경로로는 예를 들어 경구, 직장, 경점막, 또는 장 투여; 비경구 전달, 예를 들어 근육 내, 피하, 정맥 내, 골수 내 주입뿐만 아니라 수막강 내, 직접적인 심실 내, 복강 내, 비강 내 또는 안 내 주입일 수 있다.

한편으로, 상기 화합물을 전신적인 방식보다는 국소로, 예를 들어 상기 화합물을 신장 또는 심장 영역으로의 직접적인 주입을 통해, 종종 데포(depot) 또는 서방성 제형으로 투여할 수 있다. 또한, 상기 약물을 표적화된 약물 전달 시스템으로, 예를 들어 조직-특이 항체로 코팅된 리포솜으로 투여할 수 있다. 상기 리포솜은 기관으로 표적화되고, 그 기관에 의해 선택적으로 흡수될 것이다.

본 발명의 약제학적 조성물을 그 자체가 공지된 방식으로, 예를 들어 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정 제조, 분쇄, 유화, 캡슐화, 포착 또는 타정 과정을 사용하여 제조할 수 있다.

따라서 본 발명에 따른 용도를 위한 약제학적 조성물을, 상기 유효 화합물이 약제학적으로 사용될 수 있는 제제로 가공되는 것을 용이하게 하는 보조제 및 부형제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용 가능한 담체를 사용하여 통상적인 방식으로 제형화할 수 있다. 적합한 제형은 선택된 투여 경로에 따라 다르다. 임의의 널리 공지된 기법, 담체 및 부형제를 적절하게 당해 분야, 예를 들어 상기 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences]에서 이해되는 바와 같이 사용할 수 있다.

주입을 위해, 본 발명의 약제를 수성 용액 또는 액체 유화액, 바람직하게는 생리학적으로 혼화성인 완충제, 예를 들어 헵크 용액, 링거 용액, 또는 생리 염수 완충제 중에서 제형화할 수 있다. 경점막 투여를 위해, 침투시킬 차단층에 적합한 침투제를 상기 제형에 사용한다. 상기와 같은 침투제들은 당해 분야에 널리 공지되어 있다.

경구 투여를 위해서, 유효 화합물을 당해 분야에 널리 공지된 약제학적으로 허용 가능한 담체와 배합시킴으로써 상기 화합물들을 쉽게 제형화할 수 있다. 상기와 같은 담체는 본 발명의 화합물을 치료하려는 환자의 경구 섭취를 위해서 정제, 환제, 당의정, 캡슐, 액체, 젤, 시럽, 슬러리, 현탁액 등으로서 제형화되게 할 수 있다. 경구용 약학 제제는 하나 이상의 고체 부형제를 본 발명의 약제 조합과 함께 혼합하고, 생성된 혼합물을 임의로 분쇄하고, 상기 혼합물을 과립으로 가공한 후에, 경우에 따라 적합한 보조제를 가하여 정제 또는 당의정 코어를 수득함으로써 수득할 수 있다. 적합한 부형제는 특히 충전제, 예를 들어 락토오즈, 슈크로스, 만니톨 또는 솔비톨 등의 당; 셀룰로즈 제제, 예를 들어 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 검 트라가칸트, 메틸 셀룰로즈, 히드록시프로필메틸-셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸 셀룰로즈 및/또는 폴리비닐피롤리돈(PVP)이다. 경우에 따라, 붕해제, 예를 들어 가교결합된 폴리비닐 피롤리돈, 아가, 또는 알긴산 또는 알긴산 나트륨과 같은 그의 염을 가할 수도 있다.

당의정 코어에 적합한 코팅제를 제공한다. 이를 위해서, 농축된 당 용액(아라비아 검, 활석, 폴리비닐 피롤리돈, 카보폴 젤, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화 티탄, 래커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 임의로 함유할 수 있다)을 사용할 수 있다. 식별을 위해 또는 유효 화합물 용량의 상이한 조합들을 특성화하기 위해서, 염료 또는 안료를 상기 정제 또는 당의정 코팅제에 가할 수 있다.

경구로 사용될 수 있는 약학 제제는 젤라틴으로 만들어진 푸시-핏(push-fit) 캡슐뿐만 아니라 젤라틴과 가소제, 예를 들어 글리세롤 또는 솔비톨로 만들어진 캡슐을 포함한다. 상기 푸시-핏 캡슐은 상기 유효 성분을 락토오즈 등의 충전제, 전분 등의 결합제 및/또는 활석 또는 스테아르산 마그네슘 등의 윤활제, 및 임의로 안정화제와 혼합하여 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 상기 유효 화합물을 적합한 액체, 예를 들어 지방 오일, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜에 용해 또는 현탁시킬 수 있다. 또한, 안정화제를 첨가할 수 있다. 또한, 본 발명의 제형을 장용(enteric) 중합체로 코팅시킬 수 있다. 경구 투여용의 모든 제형들은 상기와 같은 투여에 적합한 투여량이어야 한다.

구강 투여를 위해서, 상기 조성물은 통상적인 방식으로 제형화된 정제 또는 로젠지(lozenges)의 형태를 취할 수 있다.

흡입에 의한 투여를 위해서, 본 발명에 따라 사용하기 위한 화합물을 편의 상, 적합한 추진제, 예를 들어 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화 탄소 또는 다른 적합한 기체를 사용하여 가압 액 또는 분무기로부터 에어로졸 분무 외양의 형태로 전달한다. 가압된 에어로졸의 경우에, 계량된 양을 전달하기 위해 밸브를 제공함으로써 투여 단위를 결정할 수 있다. 예를 들어 흡입기 또는 취입기에 사용하기 위한 젤라틴의 카트리지 및 캡슐을 상기 화합물과 적합한 분말 베이스, 예를 들어 락토오즈 또는 전분을 포함시켜 제형화할 수 있다.

상기 화합물은 주입에 의해, 예를 들어 일시 주사 또는 연속 주입에 의해 비 경구 투여용으로 제형화할 수 있다. 주사용 제형을 단위 투여 형태로, 예를 들어 앰풀(ampoules) 또는 다 용량 용기로, 보존제를 첨가하여 제공할 수 있다. 상기 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 현탁액, 용액 또는 유화액과 같은 형태를 취할 수 있으며 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제 등의 제형화제를 함유할 수 있다.

비 경구 투여를 위한 약제학적 제형은 수용성 형태의 유효 화합물의 수용액을 포함한다. 또한, 상기 유효 화합물의 현탁액을 적합한 유성 주입 현탁액으로서 제조할 수 있다. 적합한 친지성 용매 또는 비히클에는 지방 오일, 예를 들어 참깨 오일, 또는 합성 지방산 에스테르, 예를 들어 에틸 올리에이트 또는 트리글리세라이드, 또는 리포솜이 있다. 수성 주입 현탁액은 상기 현탁액의 점도를 증가시키는 물질, 예를 들어 나트륨 카복시메틸 셀룰로즈, 솔비톨 또는 텍스트란을 함유할 수 있다. 임의로, 상기 현탁액은 또한 적합한 안정화제 또는 상기 화합물의 용해도를 증가시켜 고도로 농축된 용액을 제조할 수 있게 하는 작용제를 함유할 수 있다.

한편으로, 상기 유효 성분은 사용 전에 적합한 비히클, 예를 들어 멸균 발열원-비함유수(sterile pyrogen-free water)로 조성되는 분말 형태일 수 있다.

상기 화합물을 또한 예를 들어 코코아 버터 또는 다른 글리세라이드와 같은 통상적인 좌약 베이스를 함유하는 좌약 또는 정제 관장제 등의 직장 조성물로 제형화할 수 있다.

앞서 개시된 제형들 이외에, 상기 화합물을 또한 데포 제제로서 제형화할 수 있다. 상기와 같은 오래 작용하는 제형들을 이식(예를 들어 피하 또는 근육 내)에 의해 또는 근육 내 주입에 의해 투여할 수 있다. 따라서, 예를 들어 상기 화합물을 적합한 중합체성 또는 소수성 물질(예를 들어 허용 가능한 오일 중의 현탁액으로서) 또는 이온 교환 수지와 함께, 또는 불충분하게 가용성인 유도체, 예를 들어 불충분하게 가용성인 염으로서 제형화할 수 있다.

본 발명의 소수성 화합물에 대한 약학 담체는 벤질 알콜, 비극성 계면활성제, 수 혼화성 유기 중합체 및 수성 상을 포함하는 공용매 시스템이다. 사용되는 통상적인 공용매 시스템은 VPD 공용매 시스템으로, 상기는 3% w/v 벤질 알콜, 8% w/v의 비극성 계면활성제 폴리솔베이트(Polysorbate) 80TM, 및 65% w/v 폴리에틸렌 글리콜 300과 나머지 순수 에탄올로 구성된 용액이다. 물론, 공용매 시스템의 비율을 상기 시스템의 용해도 및 독성 특징의 파괴 없이 상당히 변화시킬 수 있다. 더욱 또한, 상기 공용매 성분들의 정체는 다양할 수 있다, 예를 들어 폴리솔베이트 80TM 대신에 다른 저 독성 비극성 계면활성제를 사용할 수 있으며; 폴리에틸렌 글리콜의 분획 크기를 변화시킬 수 있고; 다른 생체 적합성 중합체들을 폴리에틸렌 글리콜, 예를 들어 폴리비닐 피롤리돈 대신 사용할 수 있으며; 다른 당 또는 폴리사카라이드를 텍스트로즈 대신 사용할 수 있다.

한편으로, 소수성 약제 화합물에 대해 다른 전달 시스템들을 사용할 수 있다. 리포솜 및 유화액이 소수성 약물의 전달 비히클 또는 담체로서 널리 공지된 예이다. 몇몇 유기 용매, 예를 들어 디메틸설폭사이드를 또한 사용할 수 있지만, 대개 보다 큰 독성이 대가로 치러진다. 또한, 상기 화합물을 서방성 시스템, 예를 들어 상기 치료제를 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스를 사용하여 전달할 수 있다. 다양한 서방성 물질들이 확립되었으며 당해 분야의 숙련가들에게 널리 공지되어 있다. 서방성 캡슐은 그의 화학적 성질에 따라, 상기 화합물을 수 주 내지 100 일 간 방출시킬 수 있다. 상기 치료 시약의 화학적 성질 및 생물학적 안정성에 따라, 단백질 안정화를 위한 추가적인 전략을 사용할 수 있다.

상술한 크산틴 유도체의 용해 및 전달에 사용되는 일부 유화액들이 미국 특허 제 6,210,687 호에 논의되어 있으며, 상기 특허는 본 발명에 임의의 도면을 포함하여 그 내용 전체가 참고로 인용되어 있다.

본 발명의 약제 조합에 사용되는 다수의 화합물들을 약제학적으로 적합한 상대이온을 갖는 염으로서 제공할 수 있다. 약제학적으로 적합한 염을 다수의 산, 예를 들어 비 제한적으로 염산, 황산, 아세트산, 락트산, 타르타르산, 말산, 숙신산 등과 형성시킬 수 있다. 염은 상응하는 유리 산 또는 염기 형태보다 수성 또는 다른 양자성 용매 중에 더 용해성인 경향이 있다.

본 발명에 사용하기에 적합한 약제학적 조성물은 유효 성분이 그의 의도하는 목적을 성취하기에 유효한 양으로 함유된 조성물을 포함한다. 보다 구체적으로, 치료 유효량은 질병의 증상을 예방, 경감 또는 개선시키거나 또는 치료하는 환자의 생존을 연장시키기에 유효한 화합물의 양을 의미한다. 치료 유효량의 결정은 특히 본 발명에 제공된 상세한 내용에 비추어 당해 분야의 당업자들의 능력 내에 있다.

본 발명의 약제학적 조성물의 정확한 제형화, 투여 경로 및 투여량은 환자의 조건에 비추어 의사 개인이 선택할 수 있다 (예를 들어 Fingl et al. 1975, in "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Ch. 1 p. 1 참조). 전형적으로, 환자에게 투여되는 상기 조성물의 투여 범위는 환자의 체중 kg 당 약 0.5 내지 1000 mg일 수 있다. 상기 투여량은 상기 환자의 필요에 따라 한번에 제공되거나 또는 하루 이상의 기간에 걸쳐 2회 이상 연속 제공될 수 있다.

성인 환자의 1일 투여량 섭생은 본 발명의 약제학적 조성물 또는 유리 염기로서 계산된 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 예를 들어 0.1 mg 내지 500 mg, 바람직하게는 1 mg 내지 250 mg, 예를 들어 5 내지 200 mg의 경구 용량, 또는 0.01 mg 내지 100 mg, 바람직하게는 0.1 mg 내지 60 mg, 예를 들어 1 내지 40 mg의 정맥 내, 피하 또는 근육 내 용량으로 투여할 수 있으며, 이때 상기 조성물은 하루에 1 내지 4 회 투여된다. 한편으로, 본 발명의 조성물을 연속적인 정맥 내 주입에 의해 바람직하게는 하루에 400 mg 이하의 용량으로 투여할 수 있다. 따라서, 경구 투여에 의한 총 1일 투여량은 1 내지 2000 mg의 범위일 것이며, 비 경구 투여에 의한 총 1일 투여량은 0.1 내지 400 mg의 범위일 것이다. 적합하게는 상기 화합물을 연속적인 치료 기간 동안, 예를 들어 1 주일 이상, 또는 수 개월 또는 수 년 동안 투여할 것이다.

투여량 및 투여 간격을 조절 효과 또는 최소 유효 농도(MEC)를 유지하기에 충분한 활성 잔기의 혈장 수준을 제공하도록 개별적으로 조절할 수 있다. 상기 MEC는 각각의 화합물에 따라 다르지만 생체 외 데이터로부터 추정될 수 있다. 상기 MEC를 달성하는데 필요한 투여량은 개별적인 특징 및 투여 경로에 따라 변할 것이다. 그러나, HPLC 분석 또는 생체 분석을 사용하여 혈장 농도를 측정할 수 있다.

투여 간격은 또한 MEC 값을 사용하여 결정할 수 있다. 조성물은 상기 시간의 10 내지 90%, 바람직하게는 30 내지 90%, 및 가장 바람직하게는 50 내지 90% 동안 상기 MEC 이상의 혈장 농도를 유지하는 섭생을 사용하여 투여해야 한다.

국소 투여 또는 선택적인 섭취의 경우에, 상기 약물의 유효 국소 농도는 혈장 농도와 관련시키지 않아도 된다.

물론, 투여되는 조성물의 양은 치료하려는 환자, 상기 환자의 체중, 질병의 중증도, 투여 방식 및 처방 의사의 판단에 따라 변할 것이다.

상기 조성물은 경우에 따라 상기 유효 성분을 함유하는 하나 이상의 단위 투여형을 함유할 수 있는 팩 또는 분배 장치 중에 제공될 수 있다. 상기 팩은 예를 들어 금속 또는 플라스틱 호일, 예를 들어 발포 팩을 포함할 수 있다. 상기 팩 또는 분배 장치는 투여 설명서를 동반할 수 있다. 상기 팩 또는 분배 장치는 또한 상기 용기 내에 약제의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 당국에 의해 규정된 형태의 고시를 동반할 수 있으며, 상기 고시는 상기 당국에 의한 인간 또는 수의학용도의 약물 형태에 대한 승인을 반영한다. 예를 들어 상기와 같은 고시는 처방 약물 또는 승인된 약품 삽입물에 대한 미국 식품의약품 안전청에 의해 승인된 표지일 수 있다. 적합한 약학적 담체 중에 제형화된 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물을 또한 제조하여, 적합한 용기 중에 넣고, 치료 적응증에 대한 표지를 붙일 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

베타 차단제 및 아데노신 A₁ 수용체 길항제(AA₁RA)를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 2.

제 1 항에 있어서,

상기 베타 차단제는 염산아세부톨롤, 아테놀롤, 염산베타솔롤, 푸마르산비소프롤롤, 염산카르테올롤, 염산에스몰롤, 메토프롤롤, 주석산메토프롤롤, 나돌롤, 황산펜부톨롤, 핀돌롤, 염산프로프라놀롤, 숙신산, 및 말레인산티몰롤; 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염; 이들의 전구약물; 이들의 에스테르화물; 및 이들의 아미드화물로 이루어진 군에서 선택되는 조성물.

청구항 3.

안지오텐신 전환효소(ACE) 억제제 및 아데노신 A₁ 수용체 길항제(AA₁RA)를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 4.

안지오텐신 II 수용체 차단제(ARB) 및 아데노신 A₁ 수용체 길항제(AA₁RA)를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 5.

안지오텐신 전환효소(ACE) 억제제, 안지오텐신 II 수용체 차단제(ARB) 및 아데노신 A₁ 수용체 길항제(AA₁RA)를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 6.

제 3 항에 있어서,

상기 ACE 억제제가 리시노프릴, 에날라프릴, 퀴나프릴, 라미프릴, 베나제프릴, 캅토프릴, 포시노프릴, 모엑시프릴, 트란돌라프릴 및 페린도프릴; 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염; 이들의 전구약물; 이들의 에스테르화물; 및 이들의 아미드 화물로 이루어진 군에서 선택되는 조성물.

청구항 7.

제 4 항에 있어서,

상기 ARB가 로사탄, 이르베사탄, 칸데사탄, 텔미사탄, 에포사탄 및 발사탄으로 이루어진 군에서 선택되는 조성물.

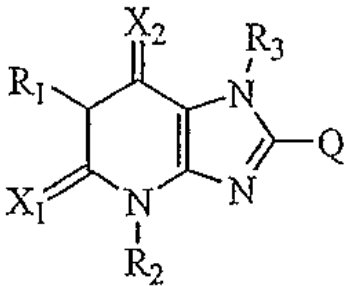
청구항 8.

제 1 항, 제 3 항 및 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 AA₁RA가 하기 화학식 I의 크산틴-유도체 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염; 또는

상기 AA₁RA가 하기 화학식 II 또는 화학식 III의 크산틴 에폭시드-유도체 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염인 조성물.

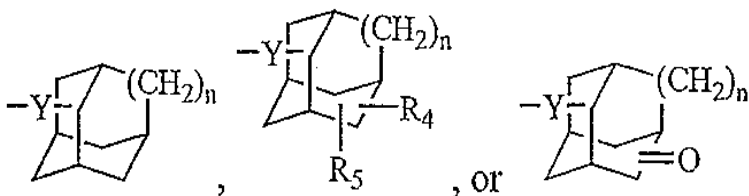
[화학식 I]



(상기 화학식 I에서,

X₁ 및 X₂는 각각 독립적으로 산소 또는 황을 나타내고;

Q는

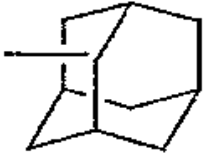


를 나타내며, 이때, Y는 단일 결합 또는 탄소수 1 내지 4의 알킬렌을 나타내고, n은 0 또는 1이며;

R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, 저급 알킬, 알릴, 프로파질, 또는 히드록시-치환되거나, 옥소-치환되거나 또는 비치환된 저급 알킬을 나타내고, R₃은 수소 또는 저급 알킬을 나타내거나, 또는

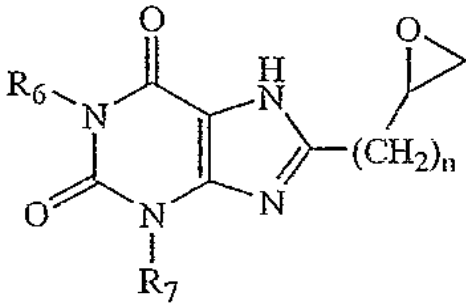
R₄ 및 R₅는 동일하거나 상이하며, 각각 수소 또는 히드록시를 나타내고, R₄ 및 R₅가 모두 수소인 경우, R₁ 및 R₂ 중 적어도 하나는 히드록시-치환되거나 옥소-치환된 저급 알킬이며, 단

Q가

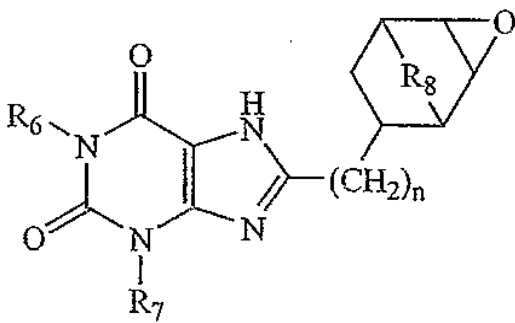


인 경우, R₁, R₂ 및 R₃은 동시에 메틸은 아니다.)

[화학식 III]



[화학식 III]



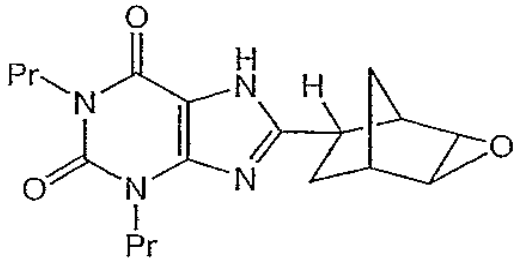
(상기 화학식 II, III에서,

R₆ 및 R₇은 동일하거나 상이하며, 수소 또는 탄소수 1 내지 4의 알킬기일 수 있고, R₈은 산소 또는 (CH₂)₁₋₄이며, n은 0 내지 4이다).

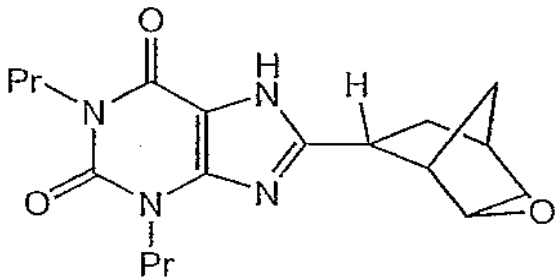
청구항 9.

제 8 항에 있어서,

상기 AA₁RA가 8-(노르아다만탄-3-일)-1,3-디프로필크산틴(8-(noradamantan-3-yl)-1,3-dipropylxanthine, 1,3-디알릴-8-(3-노르아다만틸)크산틴(1,3-Diallyl-8-(3-noradamantyl)xanthine, 3-알릴-8-(3-노르아다만틸)-1-프로파길크산틴(3-allyl-8-(3-noradamantyl)-1-propargylxanthine), 8-(트랜스-9-히드록시-3-트리사이클로[3.3.1.0^{3,7}]노닐)-1,3-디프로필크산틴(8-(trans-9-hydroxy-3-tricyclo[3.3.1.0^{3,7}]nonyl)-1,3-dipropylxanthine), 8-(시스-9-히드록시-3-트리사이클로[3.3.1.0^{3,7}]노닐)-1,3-디프로필크산틴(8-(cis-9-hydroxy-3-tricyclo[3.3.1.0^{3,7}]nonyl)-1,3-dipropylxanthine), 8-(트랜스-9-히드록시-3-트리사이클로[3.3.1.0^{3,7}]노닐)-1-(2-옥소프로필)-3-프로필크산틴(8-(trans-9-hydroxy-3-tricyclo[3.3.1.0^{3,7}]nonyl)-1-(2-oxopropyl)-3-propylxanthine), 1-(2-히드록시프로필)-8-(트랜스-9-히드록시-3-트리사이클로[3.3.1.0^{3,7}]노닐)-3-프로필크산틴(1-(2-hydroxypropyl)-8-(trans-9-hydroxy-3-tricyclo[3.3.1.0^{3,7}]nonyl)-3-propylxanthine),



및



; 및 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군에서 선택되는 조성물.

청구항 10.

심혈관 질환의 치료가 필요한 환자를 식별하고;

상기 환자에게 제 1 항에 의한 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는 심혈관 질환의 치료 방법.

청구항 11.

제 10 항에 있어서,

상기 심혈관 질환이 울혈성 심부전, 고혈압, 무증상 좌심실 기능부전, 또는 관상 동맥 질환인 방법.

청구항 12.

제 10 항에 있어서,

상기 환자가 후부하(after-load) 감소를 필요로 하는 방법.

청구항 13.

제 10 항에 있어서,

상기 환자가 부가적인 이뇨요법을 필요로 하거나 또는 이뇨요법에 무반응인 방법.

청구항 14.

심혈관 질환 또는 신장병의 치료가 필요한 환자를 식별하고;

상기 환자에게 제 3 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 의한 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는 심혈관 질환 또는 신장병의 치료 방법.

청구항 15.

제 14 항에 있어서,

상기 환자가 울혈성 심부전, 고혈압, 무증상 좌심실 기능부전 및 급성 심근 경색증 중에서 선택된 심혈관 질환을 앓고 있거나, 또는 상기 환자가 후부하 감소를 필요로 하거나, 또는 상기 환자가 이뇨요법에 무반응인 방법.

청구항 16.

제 14 항에 있어서,

상기 신장병이 신장 비대, 신장 증식증(renal hyperplasia), 미세단백뇨, 단백뇨, 당뇨병성 신증, 조영제 유발성 신장병(contrast-mediated nephropathy), 독소 유발된 신장 손상(toxin-induced renal injury), 또는 산소 유리-라디칼 매개된 신장병(oxygen free-radical mediated nephropathy)인 방법.

청구항 17.

알칼리증의 치료가 필요한 환자를 식별하고;

상기 환자에게 아데노신 A₁ 수용체 길항제(AA₁RA)를 투여하는 것을 포함하는 알칼리증의 치료 방법.

청구항 18.

제 17 항에 있어서,

상기 알칼리증이 대사성 알칼리증 또는 호흡성 알칼리증인 방법.

청구항 19.

제 17 항에 있어서,

상기 환자가 부종이 있거나, 이뇨요법 중이거나, 또는 상기 환자의 상부 위장관을 통한 산 손실을 겪고 있는 방법.

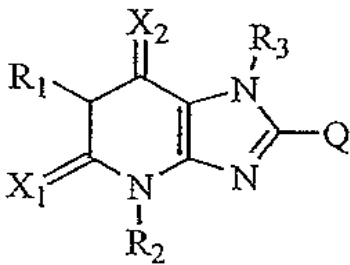
청구항 20.

제 17 항에 있어서,

상기 AA₁RA가 하기 화학식 I의 크산틴-유도체 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염; 또는

상기 AA₁RA가 하기 화학식 II 또는 화학식 III의 크산틴 에폭시드-유도체 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염인 방법.

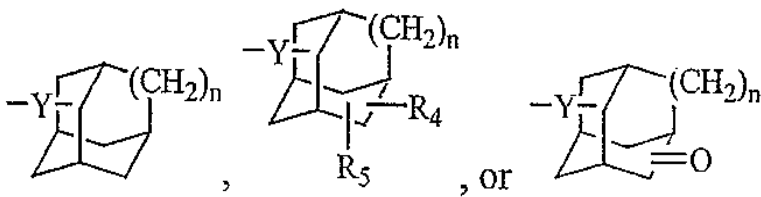
[화학식 I]



(상기 화학식 I에서,

X₁ 및 X₂는 각각 독립적으로 산소 또는 황을 나타내고;

Q는



를 나타내며, 이때, Y는 단일 결합 또는 탄소수 1 내지 4의 알킬렌을 나타내고, n은 0 또는 1이며;

R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, 저급 알킬, 알릴, 프로파길, 또는 히드록시-치환되거나, 옥소-치환되거나 또는 비치환된 저급 알킬을 나타내고, R₃은 수소 또는 저급 알킬을 나타내거나, 또는

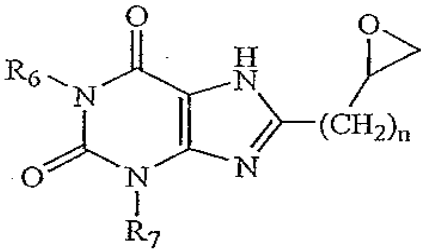
R₄ 및 R₅는 동일하거나 상이하며, 각각 수소 또는 히드록시를 나타내고, R₄ 및 R₅가 모두 수소인 경우, R₁ 및 R₂ 중 적어도 하나는 히드록시-치환되거나 옥소-치환된 저급 알킬이며, 단

Q가

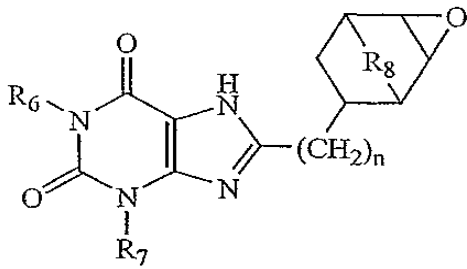


인 경우, R₁, R₂ 및 R₃은 동시에 메틸은 아니다.)

[화학식 II]



[화학식 III]



(상기 화학식 II, III에서,

R₆ 및 R₇은 동일하거나 상이하며, 수소 또는 탄소수 1 내지 4의 알킬기일 수 있고, R₈은 산소 또는 (CH₂)₁₋₄이며, n은 0 내지 4이다.)

청구항 21.

당뇨병성 신증의 치료가 필요한 환자를 식별하고;

상기 환자에게 아데노신 A₁ 수용체 길항제(AA₁RA)를 투여하는 것을 포함하는 당뇨병성 신증의 치료 방법.

청구항 22.

제 21 항에 있어서,

상기 환자가 당뇨병 전증이거나 또는 당뇨병 초기 단계인 방법.

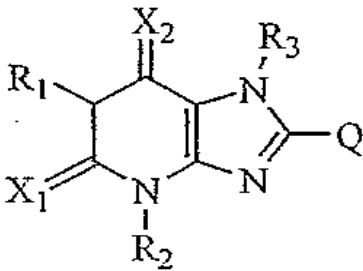
청구항 23.

제 21 항에 있어서,

상기 AA₁RA가 하기 화학식 I의 크산틴-유도체 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염; 또는

상기 AA₁RA가 하기 화학식 II 또는 화학식 III의 크산틴 에폭시드-유도체 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염인 방법.

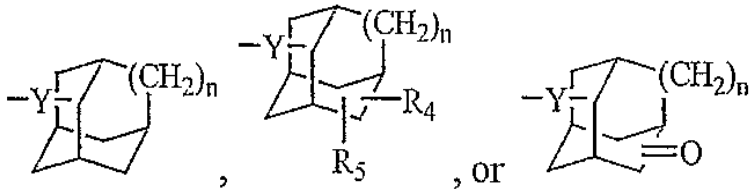
[화학식 I]



(상기 화학식 I에서,

X₁ 및 X₂는 각각 독립적으로 산소 또는 황을 나타내고;

Q는

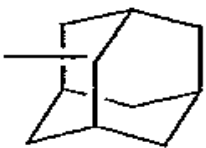


를 나타내며, 이때, Y는 단일 결합 또는 탄소수 1 내지 4의 알킬렌을 나타내고, n은 0 또는 1이며;

R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, 저급 알킬, 알릴, 프로파길, 또는 히드록시-치환되거나, 옥소-치환되거나 또는 비치환된 저급 알킬을 나타내고, R₃은 수소 또는 저급 알킬을 나타내거나, 또는

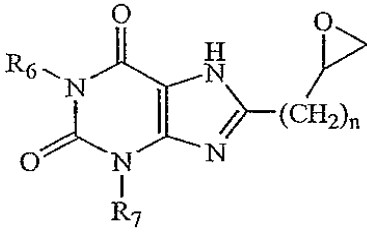
R₄ 및 R₅는 동일하거나 상이하며, 각각 수소 또는 히드록시를 나타내고, R₄ 및 R₅가 모두 수소인 경우, R₁ 및 R₂ 중 적어도 하나는 히드록시-치환되거나 옥소-치환된 저급 알킬이며, 단

Q가

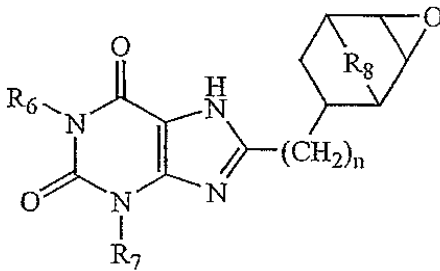


인 경우, R₁, R₂ 및 R₃은 동시에 메틸은 아니다.)

[화학식 II]



[화학식 III]



(상기 화학식 II, III에서,

R₆ 및 R₇은 동일하거나 상이하며, 수소 또는 탄소수 1 내지 4의 알킬기일 수 있고, R₈은 산소 또는 (CH₂)₁₋₄이며, n은 0 내지 4이다).

청구항 24.

제 21 항에 있어서,

단백질 키나제 C 억제제, 조직 증식 억제제, 산화방지제, 글리코실화 억제제, 및 엔도텔린 B 수용체 억제제로 이루어진 군에서 선택된 화합물을 투여하는 것을 더 포함하는 방법.

청구항 25.

제 21 항에 있어서,

상기 치료가 신장 비대, 신장 증식증, 미세 단백뇨 및 단백뇨로 이루어진 군에서 선택된 질환을 예방, 반전 또는 개선하는 것을 포함하는 방법.