

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 96148110

A61K^{31/65} (2006.01)

※ 申請日期： 96.12.14

※IPC 分類： A61K^{31/433} (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P^{3/04} (2006.01)

治療方法

A61P^{9/12} (2006.01)

THERAPEUTIC METHODS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商諾華公司

NOVARTIS AG

代表人：(中文/英文)

1. 美樂蒂 K 戴斯
DICE, MELODI K.

2. 艾莉莎 A 哈賓
HARBIN, ALISA A.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士巴塞爾市利曲街35號

LICHTSTRASSE 35, 4056 BASEL, SWITZERLAND

國 籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：(共 1 人)

姓 名：(中文/英文)

瑪格麗特 弗尼 派瑞史考特

PRESCOTT, MARGARET FORNEY

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2006年12月15日；60/870,180

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

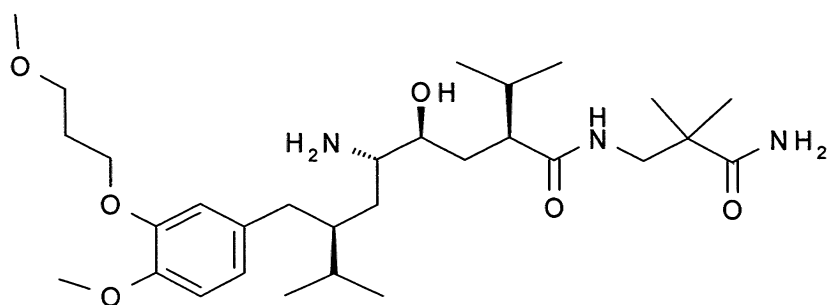
本發明係關於治療方法，該等治療方法涉及投與腎素抑制劑(例如阿利吉侖(aliskiren))或其醫藥上可接受之鹽。具體而言，本發明提供治療高血壓之有利方法，該等方法尤其包括阿利吉侖、較佳其半富馬酸鹽。

【先前技術】

若未具體定義，則在下文中應將術語"阿利吉侖"理解為其游離鹼及其鹽兩種形式，尤其其醫藥上可接受之鹽，最佳其半富馬酸鹽。

由腎臟釋出之腎素可在循環中解離血管緊張素原以形成十肽血管緊張素I。此物質進而在肺、腎臟及其他器官中藉由血管緊張素轉化酶解離而形成辛肽血管緊張素II。該辛肽既可藉由動脈血管收縮直接地又可藉由自腎上腺釋放鈉離子保留激素醛固酮(伴隨有細胞外液體積之增加)間接地增高血壓。腎素酶活性之抑制劑可導致血管緊張素I之形成減少。因此產生較少量之血管緊張素II。該活性肽激素之濃度減小係(例如)腎素抑制劑之抗高血壓作用的直接原因。因此，可將腎素抑制劑或其鹽用作(例如)抗高血壓藥或用於治療充血性心力衰竭及其他高血壓併發症(例如中風)。

已知腎素抑制劑阿利吉侖(尤其其半富馬酸鹽)可有效地用作降低血壓之治療(無論年齡、性別或種族)且亦具有良好耐受性。游離鹼形式之阿利吉侖可藉由下式V表示



V

且在化學上定義為 2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(3-胺基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)-2,7-二(1-甲基乙基)-4-羥基-5-胺基-8-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)苯基]-辛醯胺。如上所述，最佳者係其半富馬酸鹽，其明確地作為實例 83 揭示於歐洲專利第 678503 A 號中。

近年來，肥胖之高血壓患者的比例不斷增加。假定 75% 肥胖患者患有高血壓，則僅少於 20% 將其 BP 控制在小於 140/90 mmHg，因此業內明確需要用於此患者群體之新穎抗高血壓治療選擇方案。然而，目前的指導原則並未針對此患者群體之治療提供特定指導。在患有肥胖症之患者中高血壓變得愈加難以治療。為在具有共存風險因素或病況之患者中達成目標血壓目的，通常需要特定治療，此乃因在該等患者中不能獲得充分響應。若血壓或其他併存病不能充分緩和，則患者具有發生諸如心肌梗塞、中風及進行性器官損傷等嚴重不利事件之較高風險。

【發明內容】

在認真調查後，令人驚奇地發現，諸如阿利吉侖等腎素抑制劑當單獨或與另一抗高血壓藥(尤其係諸如氫氯噻嗪(hydrochlorothiazide)等利尿劑)組合使用時可在肥胖患者中提供意想不到的良好血壓控制率。

因此，本發明係關於在肥胖患者中預防、延遲高血壓進展或治療高血壓之方法，其包括向患者投與治療有效量之腎素抑制劑或其醫藥上可接受之鹽。

本發明亦係關於在肥胖患者中預防、延遲高血壓進展或治療高血壓之方法，其包括向患者投與治療有效量之腎素抑制劑或其醫藥上可接受之鹽與利尿劑。

本發明之一特別發現係腎素抑制劑(尤其係阿利吉侖)代表用於對高血壓之一線治療無初始響應之患者之高度有效且具有良好耐受性之治療選擇方案。具體而言，藉由查看患有高血壓之未能用單方療法達成血壓控制之肥胖患者群體，可顯示與(例如)HCTZ單方療法相比腎素抑制劑(例如阿利吉侖)能夠提供血壓之顯著降低。可達成之血壓控制較以前大得多。

【實施方式】

下文列出本文用以闡述本發明某些態樣之多個附加術語的一些定義。然而，本文所用之定義係彼等業內眾所週知者，例如高血壓，且除非在特定實例中另有限制，否則當其用於整個說明書中時應用於該等術語。

術語"預防"係指預防性投與給健康患者以預防本文所提及病況之發生。而且，術語"預防"意指預防性投與給在擬治療病況前期之患者。此亦稱為一級預防。另外，術語"預防"亦涵蓋"二級預防"，二級預防係指投與給已患有病況之患者以防止病況復發或惡化，或用以防止可能因該病況而產生之併發症。

本文所用術語"延遲發作"係指投與給處於擬治療病況前期之患者，其中已診斷出患者患有相應病況之前期形式。

術語"治療"應理解成管理及護理患者以與疾病、病況或病症作鬥爭。

術語"治療有效量"係指將使組織、系統或動物(包括人類)產生研究人員或臨床醫師所尋求之期望生物或醫學響應之藥物或治療劑的量。

本文所用術語"協同"意指利用本發明方法、組合及醫藥組合物所達成之效果大於由個別方法及包含本發明活性成份之組合物單獨達成之效果的總和。

術語"醫藥上可接受之鹽"係指可按照業內熟知方法製備之醫藥工業常用之無毒鹽。

術語"高血壓"係指當血液在體內循環時血管內之血壓高於正常值之病況。當收縮壓超過140 mmHg或舒張壓超過90 mmHg達一持續時間段時，則會對身體產生損害。吾人建議由於其他病況(例如糖尿病)而具有增加風險之群體應具有比上文提及者甚至更低之水平。收縮壓過高可使血管破裂，且當此發生在腦內部時，會發生中風。高血壓亦可使血管變厚及變窄，此最終可導致動脈粥樣硬化。本文所用術語"高血壓"意欲涵蓋各種類型之高血壓，例如彼等闡述於下文者，即嚴重高血壓、肺高血壓、惡性高血壓及單純收縮期高血壓。

術語"嚴重高血壓"係指特徵在於收縮血壓 ≥ 180 mmHg且舒張血壓 ≥ 110 mmHg之高血壓。

術語"肺高血壓"(PH)係指(例如)因為供應血液至肺之小血管收縮或變緊，肺動脈中之壓力上升至 $\leq 25/10$ 之正常水平之上之肺的血管病症(尤其係原發性及繼發性PH)。根據世界衛生組織(WHO)，可將PH劃分為五種：肺動脈高血壓(PAH)，在無已知起因下發生之PH稱為原發性肺高血壓，而繼發性PH係由選自以下之病況造成：例如肺氣腫；支氣管炎；膠原性脈管疾病，例如硬皮病、Crest症候群或全身性紅斑狼瘡(SLE)；與呼吸系統病症有關之PH；起因於慢性血栓形成性或栓塞性疾病之PH；起因於直接侵襲肺血管之病症之PH；及肺靜脈高血壓(PVH)。

術語"惡性高血壓"通常定義為非常高之血壓並伴有稱為視神經乳頭水腫之眼睛後部視神經腫大(IV級Keith-Wagner高血壓性視網膜病)。此亦包括兒童之惡性HTN。

術語"單純收縮期高血壓"係指特徵在於收縮血壓 ≥ 140 mmHg且舒張血壓 < 90 mmHg之高血壓。

術語"腎血管性高血壓"(腎動脈狹窄)係指由腎臟之腎素分泌物引起腎動脈顯著變窄以致於血壓升高之病況。生物標記包括腎素、PRA及腎素原。

術語"血壓控制"係指將血壓控制至正常值。較佳地，正常血壓之特徵在於收縮壓小於140 mmHg(較佳小於138 mmHg)且舒張壓小於90 mmHg之目標血壓。在較佳實施例中，抗高血壓藥效果係指平均坐位舒張血壓低於89 mmHg，較佳低於88 mmHg，更佳為87 mmHg或低於87 mmHg。在其他較佳實施例中，抗高血壓藥效果係指平均

坐位收縮血壓低於140 mmHg，較佳為139 mmHg，更佳為138 mmHg或低於138 mmHg。

本文所用術語"血壓控制率"係指達成如上所述血壓控制(例如小於140/90 mmHg)之患者的百分比。

本文所用術語"肥胖症"係身體脂肪過量之病況。肥胖症之操作型定義係基於身體質量指數(BMI)，其以體重/以米計身高的平方(公斤/米²)加以計算。"肥胖症"係指其中其他方面健康之個體具有大於或等於30公斤/米²之身體質量指數(BMI)的病況，或其中具有至少一種併存病之個體具有大於或等於27公斤/米²之BMI的病況。"肥胖個體"係具有大於或等於30公斤/米²之身體質量指數(BMI)的其他方面健康之個體或具有至少一種併存病並具有大於或等於27公斤/米²之BMI的個體。"具有患肥胖症之風險的個體"係具有25公斤/米²至小於30公斤/米²之BMI的其他方面健康之個體或具有至少一種併存病並具有25公斤/米²至小於27公斤/米²之BMI的個體。與肥胖症有關風險之增加在亞洲人中以較小身體質量指數(BMI)發生。在亞洲國家(包括日本)中，"肥胖症"係指具有大於或等於25公斤/米²之BMI之個體的病況，其中該個體具有至少一種需要減少重量或藉由減少重量改良之肥胖症引發或肥胖症相關併存病。在亞洲國家(包括日本)中，"肥胖個體"係指具有至少一種需要減少重量或藉由減少重量改良之肥胖症引發或肥胖症相關併存病並具有大於或等於25公斤/米²之BMI的個體。在亞太地區，"具有患肥胖症之風險的個體"係具有大於23公斤/

米²至小於25公斤/米²之BMI的個體。將2級肥胖症定義為BMI為35至39.9公斤/米²。將3級肥胖症定義為BMI \geq 40公斤/米²。

本文所用術語"肥胖症"意欲涵蓋肥胖症之全部上述定義。在一實施例中，本發明係關於具有BMI \geq 35公斤/米²之BMI(即2級肥胖症(BMI 35-39.9公斤/米²)或3級肥胖症(BMI \geq 40公斤/米²))之患者的治療。在另一實施例中，本發明係關於具有BMI \geq 40公斤/米²之BMI(即3級肥胖症)之患者的治療。與正常重量患者相比，肥胖症與死亡率升高有關。高血壓在肥胖患者中甚為普遍，但因為隨BMI升高對多樣抗高血壓藥之需要增加，故血壓(BP)控制較為困難。尤其而言，同樣與1級或2級肥胖症相比，3級肥胖症與死亡率升高有關。在該等患者中，高血壓非常普遍(一般大於70%)。

肥胖症引發或肥胖症相關之併存病包括(但不限於)糖尿病、非胰島素依賴性糖尿病(DM)-II型(2)、與肥胖症有關之糖尿病、葡萄糖耐量受損、空腹葡萄糖受損、胰島素抗性症候群、血脂障礙、高血壓、與肥胖症有關之高血壓、高尿酸血症、痛風、冠狀動脈疾病、心肌梗塞、心絞痛、睡眠呼吸暫停症候群、皮克韋坎氏(Pickwickian)症候群、脂肪肝；腦梗塞、腦血栓、短暫性缺血發作、矯形外科病症、關節炎畸形、腰痛、月經病及不育症。具體而言，併存病包括：高血壓、高脂血症、血脂障礙、葡萄糖耐受不良、心血管疾病、睡眠呼吸暫停、糖尿病(DM)及其他肥胖

症相關病況。

術語腎素抑制劑或其醫藥上可接受之鹽與利尿劑或其醫藥上可接受之鹽之"組合"意指該等組份可作為醫藥組合物或作為相同、單一劑型部分共同投與。組合亦包括投與腎素抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、及利尿劑或其醫藥上可接受之鹽，該等各自分別但作為同一治療方案之一部分投與。若分別投與，則該等組份實質上無需同時投與，但若需要其可同時投與。因此，組合亦係指(例如)作為單獨劑量或劑型但同時投與腎素抑制劑或其醫藥上可接受之鹽、及利尿劑或其醫藥上可接受之鹽。組合亦包括在不同時間及以任何順序分別投與。

適宜之腎素抑制劑包括具有不同結構特徵之化合物。例如，可提及選自由下列組成之群之化合物：地替吉侖(ditekiren)(化學名稱：[1S-[1R*,2R*,4R*(1R*,2R*)]]-1-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-L-脯胺醯基-L-苯基丙胺醯基-N-[2-羥基-5-甲基-1-(2-甲基丙基)-4-[[[2-甲基-1-[(2-吡啶基甲基)胺基]羰基]丁基]胺基]羰基]己基]-N- α -甲基-L-組胺酸醯胺)、特拉吉侖(terlakiren)(化學名稱：[R-(R*,S*)]-N-(4-嗎啉基羰基)-L-苯基丙胺醯基-N-[1-(環己基甲基)-2-羥基-3-(1-甲基乙氧基)-3-氧代丙基]-S-甲基-L-半胱胺酸醯胺)、及佔吉侖(zankiren)(化學名稱：[1S-[1R*[R*(R*)],2S*,3R*]]-N-[1-(環己基甲基)-2,3-二羥基-5-甲基己基]- α -[[2-[[[4-甲基-1-哌嗪基]磺醯基]甲基]-1-氧代-3-苯基丙基]-胺基]-4-噻唑丙醯胺)，較佳地，在每一情形下為由Speedel所

子，尤其包含1至4個碳原子。實例係甲基、乙基、正丙基及異丙基、正丁基、異丁基及第三丁基、戊基及己基。

作為鹵代烷基， R_1 可為直鏈或具支鏈且較佳包含1至4個碳原子，尤其包含1或2個碳原子。實例係氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、2-氯乙基及2,2,2-三氯乙基。

作為烷氧基， R_1 及 R_2 可為直鏈或具支鏈且較佳包含1至4個碳原子。實例係甲氧基、乙氧基、正丙基氧基及異丙基氧基、正丁基氧基、異丁基氧基及第三丁基氧基、戊基氧基及己基氧基。

作為烷氧基烷基， R_1 可為直鏈或具支鏈。該烷氧基較佳包含1至4個且尤其包含1或2個碳原子，且該烷基較佳包含1至4個碳原子。實例係甲氧基甲基、2-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基、4-甲氧基丁基、5-甲氧基戊基、6-甲氧基己基、乙氧基甲基、2-乙氧基乙基、3-乙氧基丙基、4-乙氧基丁基、5-乙氧基戊基、6-乙氧基己基、丙基氧基甲基、丁基氧基甲基、2-丙基氧基乙基及2-丁基氧基乙基。

作為 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基氧基， R_1 可為直鏈或具支鏈。該烷氧基較佳包含1至4個且尤其包含1或2個碳原子，且該烷基氧基較佳包含1至4個碳原子。實例係甲氧基甲基氧基、2-甲氧基乙基氧基、3-甲氧基丙基氧基、4-甲氧基丁基氧基、5-甲氧基戊基氧基、6-甲氧基己基氧基、乙氧基甲基氧基、2-乙氧基乙基氧基、3-乙氧基丙基氧基、4-乙氧基丁基氧基、5-乙氧基戊基氧基、6-乙氧基己基氧基、

丙氧基甲基氧基、丁氧基甲基氧基、2-丙氧基乙基氧基及2-丁氧基乙基氧基。

在一較佳實施例中， R_1 係甲氧基-或乙氧基- C_{1-4} 烷基氧基，且 R_2 較佳係甲氧基或乙氧基。尤佳者係式(III)化合物，其中 R_1 係3-甲氧基丙基氧基且 R_2 係甲氧基。

作為具支鏈烷基， R_3 及 R_4 較佳包含3至6個碳原子。實例係異丙基、異丁基及第三丁基，及戊基及己基之具支鏈同分異構體。在一較佳實施例中，式(III)化合物中之 R_3 及 R_4 在每一情形下皆係異丙基。

作為環烷基， R_5 可較佳包含3至8個環碳原子，尤佳包含3或5個環碳原子。一些實例係環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環辛基。該環烷基可視情況經一或多個取代基取代，例如烷基、鹵素、氧代、羥基、烷氧基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、硫醇基、烷硫基、硝基、氰基、雜環基及諸如此類。

作為烷基， R_5 可為直鏈或具支鏈的烷基形式且較佳包含1至6個碳原子。烷基之實例列於上文。較佳者係甲基、乙基、正丙基及異丙基、正丁基、異丁基及第三丁基。

作為 C_{1-6} 羥基烷基， R_5 可為直鏈或具支鏈且較佳包含2至6個碳原子。一些實例係2-羥基乙基、2-羥基丙基、3-羥基丙基、2-、3-或4-羥基丁基、羥基戊基及羥基己基。

作為 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基， R_5 可為直鏈或具支鏈。該烷氧基較佳包含1至4個碳原子且該烷基較佳包含2至4個碳原子。一些實例係2-甲氧基乙基、2-甲氧基丙基、3-甲氧基

丙基、2-、3-或4-甲氧基丁基、2-乙氧基乙基、2-乙氧基丙基、3-乙氧基丙基及2-、3-或4-乙氧基丁基。

作為 C_{1-6} 烷醯基氧基- C_{1-6} 烷基， R_5 可為直鏈或具支鏈。該烷醯基氧基較佳包含1至4個碳原子且該烷基較佳包含2至4個碳原子。一些實例係甲醯基氧基甲基、甲醯基氧基乙基、乙醯基氧基乙基、丙醯基氧基乙基及丁醯基氧基乙基。

作為 C_{1-6} 胺基烷基， R_5 可為直鏈或具支鏈且較佳包含2至4個碳原子。一些實例係2-胺基乙基、2-或3-胺基丙基及2-、3-或4-胺基丁基。

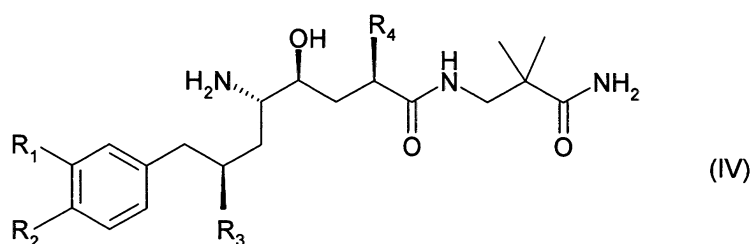
作為 C_{1-6} 烷基胺基- C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 二烷基胺基- C_{1-6} 烷基， R_5 可為直鏈或具支鏈。該烷基胺基較佳包含 C_{1-4} 烷基且該烷基較佳具有2至4個碳原子。一些實例係2-甲基胺基乙基、2-二甲基胺基乙基、2-乙基胺基乙基、2-乙基胺基乙基、3-甲基胺基丙基、3-二甲基胺基丙基、4-甲基胺基丁基及4-二甲基胺基丁基。

作為 $HO(O)C-C_{1-6}$ 烷基， R_5 可為直鏈或具支鏈且該烷基較佳包含2至4個碳原子。一些實例係羧甲基、羧乙基、羧丙基及羧丁基。

作為 C_{1-6} 烷基-O-(O) $C-C_{1-6}$ 烷基， R_5 可為直鏈或具支鏈，且該等烷基較佳彼此獨立地包含1至4個碳原子。一些實例係甲氧基羰基甲基、2-甲氧基羰基乙基、3-甲氧基羰基丙基、4-甲氧基-羰基丁基、乙氧基羰基甲基、2-乙氧基羰基乙基、3-乙氧基羰基丙基及4-乙氧基羰基丁基。

作為 $H_2N-C(O)-C_{1-6}$ 烷基， R_5 可為直鏈或具支鏈，且該烷基較佳包含 2 至 6 個碳原子。一些實例係脲基甲基、2-脲基乙基、2-脲基-2,2-二甲基乙基、2-或 3-脲基丙基、2-、3-或 4-脲基丁基、3-脲基-2-甲基丙基、3-脲基-1,2-二甲基丙基、3-脲基-3-乙基丙基、3-脲基-2,2-二甲基丙基、2-、3-、4-或 5-脲基戊基、4-脲基-3,3-或-2,2-二甲基丁基。較佳地， R_5 係 2-脲基-2,2-二甲基乙基。

因此，較佳者係具有下式之式(III)之 δ -胺基- γ -羥基- ω -芳基-鏈烷酸醯胺衍生物



其中 R_1 係 3-甲氧基丙基氧基； R_2 係甲氧基；且 R_3 及 R_4 係異丙基；或其醫藥上可接受之鹽；在化學上定義為 2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(3-胺基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)-2,7-二(1-甲基乙基)-4-羥基-5-胺基-8-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基-丙氧基)苯基]-辛醯胺，其亦稱為阿利吉侖且如式(V)所表示。

若未具體定義，則應將術語"阿利吉侖"理解為呈游離鹼及其鹽兩種形式，尤佳係其醫藥上可接受之鹽，最佳係其半富馬酸鹽。

式(V)之腎素抑制劑較佳呈半富馬酸鹽形式。

利尿劑係(例如)選自由下列組成之群之噻嗪衍生物：氣

噻嗪、氫氣噻嗪、甲氣噻嗪(methylclothiazide)及氯噻酮(chlorothalidon)。最佳之利尿劑係氫氣噻嗪。此外，利尿劑係瀦鉀利尿劑(例如阿米洛利(amiloride)或胺苯蝶啶(triameterine))或其醫藥上可接受之鹽。

類似地，本發明係關於一種組合，例如醫藥組合，其僅含有腎素抑制劑或與利尿劑之組合及進一步與至少一種治療上文或下文中所列之心血管疾病及相關病況及疾病之藥劑之組合，或分別採用其醫藥上可接受之鹽。

例如，該組合可由以下選自由下列組成之群之試劑構成：

- (i)HMG-Co-A還原酶抑制劑或其醫藥上可接受之鹽，
- (ii)血管緊張素轉化酶(ACE)抑制劑或其醫藥上可接受之鹽，
- (iii)鈣通道阻斷劑或其醫藥上可接受之鹽，
- (iv)醛固酮合成酶抑制劑或其醫藥上可接受之鹽，
- (v)醛固酮拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽，
- (vi)血管緊張素轉化酶/中性內肽酶(ACE/NEP) 雙重抑制劑或其醫藥上可接受之鹽，
- (vii)內皮素拮抗劑或其醫藥上可接受之鹽，或
- (viii)血管緊張素II受體阻斷劑(ARB)或其醫藥上可接受之鹽。

咸了解，HMG-Co-A還原酶抑制劑(亦稱作 β -羥基- β -甲基戊二醯基-輔酶A還原酶抑制劑)為彼等可用於降低血液中脂含量(包括膽固醇)之活性劑。

該類HMG-Co-A還原酶抑制劑包括具有不同結構特徵之化合物。舉例而言，可提及選自由下列組成之群之化合物：阿托伐他汀(atorvastatin)、西立伐他汀(cerivastatin)、康帕克汀(compactin)、達伐他汀(dalvastatin)、雙氫麥角汀(dihydrocompactin)、氟得他汀(fluidostatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、皮塔伐他汀(pitavastatin)、美伐他汀(mevastatin)、普伐他汀(pravastatin)、瑞伐他汀(rivastatin)、辛伐他汀(simvastatin)及菲他汀(velostatin)，或(在每一情形下)其醫藥上可接受之鹽。

較佳之HMG-Co-A還原酶抑制劑係彼等已有市售之藥劑，最佳係氟伐他汀及皮塔伐他汀或(在每一情形下)其醫藥上可接受之鹽。

使用所謂ACE抑制劑(亦稱為血管緊張素轉化酶抑制劑)中斷血管緊張素I向血管緊張素II之酶促降解係一種有效的調節血壓之變體方法，且因此亦成為可用於治療充血性心臟衰竭之可用療法。

該ACE抑制劑類包括具有不同結構特徵之化合物。舉例而言，可提及選自由下列組成之群之化合物：阿拉普利(alacepril)、貝那普利(benazepril)、貝那普利拉(benazeprilat)、卡托普利(captopril)、西羅普利(ceronapril)、西拉普利(cilazapril)、地拉普利(delapril)、依那普利(enalapril)、依拉普利拉(enaprilat)、福辛普利(fosinopril)、咪達普利(imidapril)、賴諾普利(lisinopril)、

莫維普利(moveltopril)、培哌普利(perindopril)、喹那普利(quinapril)、雷米普利(ramipril)、螺普利(spirapril)、替莫普利(temocapril)及群多普利(trandolapril)，或(在每一情形下)其醫藥上可接受之鹽。

較佳之ACE抑制劑係彼等已有市售之藥劑，最佳為貝那普利及依那普利。

CCB類基本上包括二氫吡啶類(DHP)及非DHP類，例如地爾硫卓(diltiazem)類及異搏定(verapamil)類CCB。

可用於該組合之CCB較佳係選自由下列組成之群之DHP代表：胺氯地平(amlodipine)、非洛地平(felodipine)、柳地平(ryosidine)、依拉地平(isradipine)、拉西地平(lacidipine)、尼卡地平(nicardipine)、硝苯地平(nifedipine)、尼古地平(niguldipine)、尼魯地平(niludipine)、尼莫地平(nimodipine)、尼索地平(nisoldipine)、尼群地平(nitrendipine)及尼伐地平(nivaldipine)，且較佳係選自由下列組成之群之非DHP代表：氟桂利嗪(flunarizine)、普尼拉明(prenylamine)、地爾硫卓、芬地林(fendiline)、戈洛帕米(gallopamil)、米貝拉地爾(mibefradil)、阿尼帕米(anipamil)、噻帕米(tiapamil)及異搏定，及(在每一情形下)其醫藥上可接受之鹽。所有該等CCB在治療上皆可用作(例如)抗高血壓、抗心絞痛或抗心律不整藥物。較佳之CCB包括胺氯地平、地爾硫卓、伊拉地平、尼卡地平、硝苯地平、尼莫地平、尼索地平、尼群地平及異搏定，或(例如)端視具體CCB而定，可為其

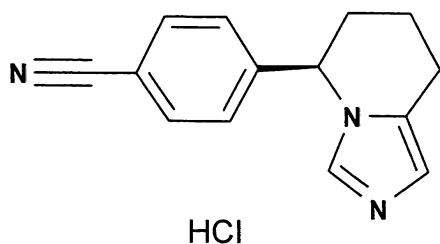
醫藥上可接受之鹽。作為DHP尤佳者係胺氯地平或其醫藥上可接受之鹽，尤其為其苯磺酸鹽。尤佳之非DHP類代表係異搏定或其醫藥上可接受之鹽，尤其為其鹽酸鹽。

醛固酮合成酶抑制劑係一種將皮質固酮轉化成醛固酮之酵素，其藉由羥基化皮質固酮形成18-OH-皮質固酮並將18-OH-皮質固酮轉化成醛固酮完成。已知醛固酮合成酶抑制劑類可用來治療高血壓並且主要醛固酮作用機理包含類固醇及非類固醇醛固酮合成酶抑制劑兩者，後者最佳。

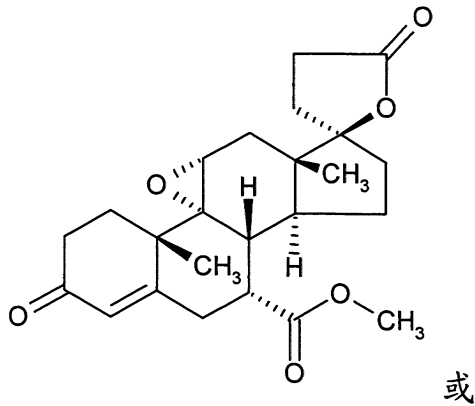
較佳係市面有售之醛固酮合成酶抑制劑或彼等已經衛生當局批准之醛固酮合成酶抑制劑。

該類醛固酮合成酶抑制劑包括具有不同結構特徵之化合物。舉例而言，可提及選自由下列組成之群之化合物：非類固醇類芳香酶抑制劑阿那曲唑(anastrozole)、法曲唑(fadrozole)(包括其(+))對映異構體)，以及類固醇類芳香酶抑制劑依西美坦(exemestane)，或(在每一情形下)其醫藥上可接受之鹽(當適用時)。

最佳之非類固醇類醛固酮合成酶抑制劑係下式之法曲唑鹽酸鹽之(+))對映異構體(美國專利第4617307號及第4889861號)



較佳之類固醇類醛固酮拮抗劑係下式之依普利酮
(eplerenone)



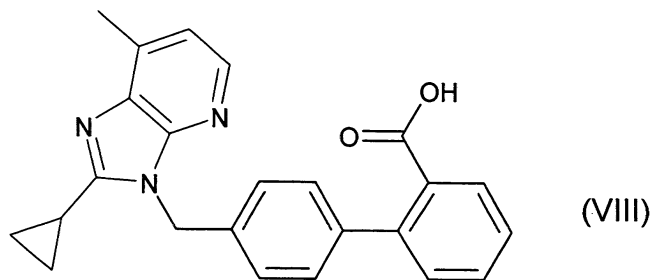
螺內酯 (spironolactone)。

較佳之雙重血管緊張素轉化酶 / 中性內肽酶抑制劑 (ACE/NEP) 係 (例如) 奧帕拉特 (omapatrilate) (參見歐洲專利第 629627 號)、法西多曲 (fasidotril) 或法西普隆 (fasidotrilate) 或 (若適合) 其醫藥上可接受之鹽。

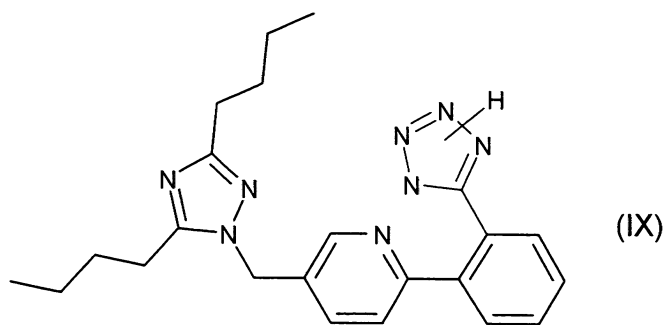
較佳之內皮素拮抗劑係 (例如) 骨化三醇 (bosentan) (參見歐洲專利第 526708 A 號), 此外還有特澤辛坦 (tezosentan) (參見 WO 96/19459), 或 (在每一情形下) 其醫藥上可接受之鹽。

可用於本發明之組合之適宜血管緊張素 II 受體阻斷劑包括具有不同結構特徵之 AT₁-受體拮抗劑, 較佳係彼等含非肽結構之 AT₁-受體拮抗劑。舉例而言, 可提及選自由下列組成之群之化合物: 巹沙坦 (valsartan) (歐洲專利第 443983 號)、氣沙坦 (losartan) (歐洲專利第 253310 號)、坎地沙坦 (candesartan) (歐洲專利第 459136 號)、依普羅沙坦 (eprosartan) (歐洲專利第 403159 號)、厄貝沙坦

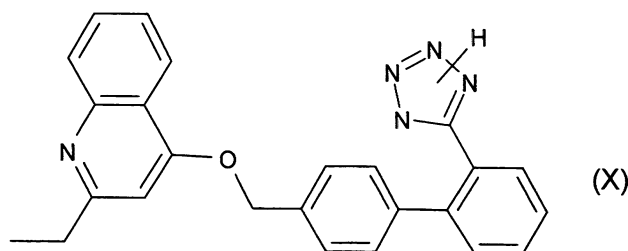
(irbesartan)(歐洲專利第454511號)、奧美沙坦
(olmesartan)(歐洲專利第503785號)、他索沙坦
(tasosartan)(歐洲專利第539086號)、替米沙坦
(telmisartan)(歐洲專利第522314號)、具有編號E-4177之下
式化合物



具有編號SC-52458之下式化合物



及具有編號化合物ZD-8731之下式化合物



或(在每一情形下)其醫藥上可接受之鹽。

較佳之AT₁-受體拮抗劑係彼等市售之藥劑，最佳係顯沙
坦或其醫藥上可接受之鹽。

藉由種類或商品名識別活性劑之結構可自標準概述"The Merck Index"之現行版本或自數據庫(例如, 國際專利(例如, IMS世界公開案))獲得。其相應內容以引用方式併入本文中。任一熟習此項技術者皆可完全識別該等活性劑, 並可根據此等參考文獻同樣於標準測試模型中在活體外及活體內製造並測試該等醫藥指示及特性。

其相應之活性成份或其醫藥上可接受之鹽亦可以溶劑合物形式(例如, 水合物或包括其他用於結晶之溶劑)使用。

該等化合物可以醫藥上可接受之鹽形式呈現。若該等化合物具有(例如)至少一個鹼性中心, 則其可形成酸加成鹽。若需要, 亦可形成具有另外存在之鹼性中心之相應酸加成鹽。具有酸基團(例如COOH)之化合物亦可與鹼形成鹽。

該等化合物可以前藥形式呈現。本發明包括(例如)其中一或多個官能團經保護或衍生化但可活體內轉化成該官能團之本發明活性醫藥物質之前藥, 如在羧酸酯之情形下可在活體內轉化成游離酸, 或在經保護胺之情形下轉化成游離胺基。具體而言, 本文所用術語"前藥"代表在活體內藉由(例如)在血液中水解迅速轉變成母體化合物之化合物。全面之討論提供於T. Higuchi及V. Stella之Pro-drugs as Novel Delivery Systems(A.C.S. Symposium Series之第14卷); Edward B. Roche編輯之Bioreversible Carriers in Drug Design(American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987); H Bundgaard編輯之Design of

Prodrugs, Elsevier, 1985 ; 及 Judkins 等人 , Synthetic Communications, 26(23), 4351-4367 (1996)中 , 每一皆以引用方式併入本文中。

因此 , 前藥包括具有已轉變成其可逆衍生物之官能團之藥物。一般地 , 該等前藥藉由水解轉變成活性藥物。作為實例可提及者如下 :

官能團	可逆衍生物
羧酸	酯 , 包括(例如)醯氧基烷基酯、醯胺
醇	酯 , 包括(例如)硫酸酯及磷酸酯以及羧酸酯
胺	醯胺 , 胺基甲酸酯、亞胺、烯胺
羰基(醛、酮)	亞胺、肟、縮醛/縮酮、烯醇酯、噁唑啉及噻唑噁啉

前藥亦包括可藉由氧化或還原反應轉化成活性藥物之化合物。作為實例可提及者係 :

氧化活化作用

- N-及 O-去烷基化
- 氧化脫胺
- N-氧化
- 環氧化

還原活化作用

- 偶氮還原
- 亞砷還原
- 二硫化物還原
- 生物還原性烷基化
- 硝基還原

亦擬提及作為前藥之代謝性活化作用者係核苷酸活化作

用、磷酸化活化作用及脫羧活化作用。額外資訊參見"The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action", R B Silverman (尤其第8章, 第497至546頁), 其以引用方式併入本文中。

由J W F McOmie編輯之'Protective Groups in Organic Chemistry', Plenum Press (1973), 及'Protective Groups in Organic Synthesis', 第2版, T W Greene & P G M Wutz, Wiley-Interscience (1991)中全面闡述了保護基團之使用。

因此, 彼等熟習此項技術者應瞭解, 雖然本發明化合物之經保護衍生物可能不具有同樣之藥理學活性, 但其可(例如非經腸或口服)投與並其後在身體內代謝形成具有藥理學活性之本發明化合物。因此, 該等衍生物係"前藥"之實例。所述化合物之所有前藥皆涵蓋於本發明之範圍內。

本文所述之醫藥製劑可經腸投與(例如口服)以及經直腸投與或非經腸投與至恆溫動物, 該等製劑既可僅包含藥理學活性化合物亦可同時包含常規醫藥輔助基質。例如, 該等醫藥製劑由約0.1%至90%、較佳約1%至約80%之活性化合物組成。適於經腸或非經腸投與以及眼部投與之醫藥製劑可呈(例如)單位劑型, 例如包衣錠劑、錠劑、膠囊或栓劑以及安瓿劑。此等藥物可按本身已知方式(例如, 採用習用之混合、製粒、包被、溶解或低壓凍乾等方法)加以製備。因此, 口服用醫藥製劑可藉由將活性化合物與固態賦形劑加以組合來獲得, 若需要則可將已獲得之混合物製粒, 且若需要或必要, 則可於添加適宜之輔助物質後將該

混合物或顆粒加工成錠劑或包衣錠劑核心。

活性化合物之劑量可端視多種因素(例如投與方式、恒溫動物之種屬、年齡及/或個體狀況)而定。

本發明所用之醫藥製劑之活性成份之較佳劑量係治療有效劑量，尤其係彼等市售者。

一般而言，在口服投與之情形下，據估算，例如對於一名重量約75公斤之患者，近似每日劑量為約1毫克至約2克。

活性化合物之劑量可端視多種因素(例如投與方式、恒溫動物之種屬、年齡及/或個體狀況)而定。

該醫藥製劑通常會以適宜劑量單位形式(例如膠囊或錠劑)且包含適合量之本文所揭示之組合的形式提供。

固體口服劑型包括膠囊或更佳為錠劑或薄膜包衣錠劑。

本發明固體口服劑型包含適於製備本發明固體口服劑型之添加劑或賦形劑。可使用通常用於錠劑調配物之壓片助劑且可參考關於此主題之大量文獻，尤其參見Fiedler之"Lexicon der Hilfstoffe"，(第4版，ECV Aulendorf 1996)，該文獻以引用方式併入本文中。該等包括(但不限於)填料、黏結劑、崩解劑、潤滑劑、助滑劑、穩定劑、填料或稀釋劑、表面活性劑、成膜劑、軟化劑、顏料及諸如此類。

在一較佳實施例中，本發明之固體口服劑型包含填料作為添加劑。

在一較佳實施例中，本發明之固體口服劑型除填料外還

包含崩解劑作為添加劑。

在一較佳實施例中，本發明之固體口服劑型除填料及崩解劑外還包含潤滑劑作為添加劑。

在一較佳實施例中，本發明之固體口服劑型除填料、崩解劑及潤滑劑外還包含助滑劑作為添加劑。

在一較佳實施例中，本發明之固體口服劑型除填料、崩解劑、潤滑劑及助滑劑外還包含黏結劑作為添加劑。

作為填料可特別提及澱粉(例如馬鈴薯澱粉、小麥澱粉、玉米澱粉)、羥丙基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素(HPMC)及(較佳)微晶纖維素，例如可以註冊商標 AVICEL、FILTRAK、HEWETEN 或 PHARMACEL 獲得之產品。

作為濕法製粒之黏結劑可特別提及聚乙烯吡咯啉酮(PVP)(例如 PVP K 30)、HPMC(例如黏度等級 3 或 6 cp)及聚乙二醇(PEG)(例如 PEG 4000)。最佳黏結劑為 PVP K 30。

作為崩解劑可特別提及羧甲基纖維素鈣(CMC-Ca)、羧甲基纖維素鈉(CMC-Na)、交聯 PVP(例如 CROSPOVIDONE、POLYPLASDONE 或 KOLLIDON XL)、海藻酸、海藻酸鈉及關華豆膠，最佳係交聯 PVP(CROSPOVIDONE)、交聯 CMC (Ac-Di-Sol)、羧甲基澱粉-Na(PIRIMOJEL 及 EXPLOTAB)。最佳崩解劑為 CROSPOVIDONE。

作為助滑劑可特別提及膠質矽石(例如膠質二氧化矽，例如 AEROSIL)、三矽酸鎂(Mg)、粉狀纖維素、澱粉、滑石粉及三鹼價磷酸鈣或該等與填料或黏結劑(例如矽化微

晶纖維素(PROSOLV))之組合。最佳助滑劑為膠質二氧化矽(例如 AEROSIL 200)。

作為填料或稀釋劑可特別提及精製細砂糖(confectioner's sugar)、可壓縮糖、右旋糖類(dextrates)、糊精、右旋糖、乳糖、甘露醇、微晶纖維素(具體而言，具有約0.45克/公分³密度者，例如 AVICEL)、粉狀纖維素、山梨醇、蔗糖及滑石粉。最佳填料為微晶纖維素。

作為潤滑劑，可特別提及硬脂酸鎂、硬脂酸鋁或硬脂酸鈣、PEG 4000至8000及滑石粉、氫化蓖麻油、硬脂酸及其鹽、甘油酯、硬脂醯富馬酸鈉、氫化棉籽油及其他物質。最佳潤滑劑為硬脂酸鎂。

擬用作薄膜包衣材料之添加劑包括聚合物，例如 HPMC、PEG、PVP、聚乙烯吡咯啶酮-乙酸乙烯酯共聚物(PVP-VA)、聚乙烯醇(PVA)、及用作成膜劑之糖。最佳包衣材料為HPMC，尤其HPMC 3 cp(較佳量為5-6毫克/公分²)及其與其他添加劑(例如彼等可以註冊商標 OPADRY獲得者)之混合物。其他添加劑包括顏料、染料、色澱，最佳者係TiO₂及鐵氧化物、諸如滑石粉等抗黏著劑、及諸如PEG 3350、4000、6000、8000或其他之軟化劑。最佳添加劑係滑石粉及PEG 4000。

擬投與至需要之患者之腎素抑制劑(例如式(V)之一)之劑量、尤其有效抑制酵素腎素(例如有效降低血壓)之劑量可為每人每天約3毫克至約3克，尤其約10毫克至約1克，例如約20毫克至600毫克(例如150毫克至300毫克)。單次劑量

包含(例如)75、100、150、200、250、300或600毫克/成人患者。通常，兒童接受成人劑量的約一半或其可接受與成人相同之劑量。可監測每一個體所需之劑量並調整至最佳量。通常，式(V)之腎素抑制劑之通常的推薦起始劑量係每日一次150毫克。在一些血壓未充分控制之患者中，可將每日劑量增加至300毫克。式(V)之腎素抑制劑可在每日一次投與150毫克至300毫克之劑量範圍內使用。

當與利尿劑組合使用時，腎素抑制劑之較佳劑量係75或150毫克，例如150毫克。

在利尿劑之情形下，較佳劑量單位形式係(例如)包含(例如)約5毫克至約50毫克，較佳約6.25毫克至約25毫克之錠劑或膠囊。較佳每日投與一次氫氯噻嗪之日劑量6.25毫克、12.5毫克或25毫克。

當與腎素抑制劑組合使用時，利尿劑之較佳劑量係12.5或25毫克，例如25毫克。

最終，擬投與活性劑及特定調配物之確切劑量應端視諸如擬治療之病況、期望之治療期程及活性劑釋放速率等許多因素而定。舉例而言，所需活性劑的量及其釋放速率可基於已知活體外或活體內技術測定一特定活性劑之血漿濃度可在一治療效果之可接受程度上保持的時長而進行測定。

上文闡述可完全揭示包括其較佳實施例之本發明。對本文所具體揭示之實施例的修改及改良涵蓋於以下申請專利範圍之範圍內。無需贅述，誠信熟習此項技術者可利用前

文闡述最大程度地應用本發明。因此，應將本文實例理解為僅具有說明性而非以任何方式對本發明範圍加以限制。

實例 1：

阿利吉侖 150 毫克(游離鹼)未包衣錠劑之組合物(以毫克/單位計)。

組份	輥壓製錠劑	劑型1	劑型2	劑型3
阿利吉侖半富馬酸鹽	165.750	165.750	165.750	165.750
微晶纖維素	220.650	84.750	72.250	107.250
聚乙烯吡咯啉酮K 30	-	-	12.000	12.000
交聯聚維酮	84.000	45.000	44.000	48.200
Aerosil 200	4.800	1.500	1.500	1.800
硬脂酸鎂	4.800	3.000	4.500	5.000
總重量	480.000	300.000	300.000	340.000

阿利吉侖 150 毫克(游離鹼)未包衣錠劑之組合物(以重量%計)。

組份	輥壓製錠劑	劑型1	劑型2	劑型3
阿利吉侖半富馬酸鹽	34.53	55.25	55.25	48.75
微晶纖維素	45.97	28.25	24.08	31.545
聚乙烯吡咯啉酮K 30	-	-	4	3.53
交聯聚維酮	17.5	15	14.67	14.175
Aerosil 200	1	0.5	0.5	0.53
硬脂酸鎂	1	1	1.5	1.47
總%	100.00	100.00	100.00	100.00

阿利吉侖 150 毫克(游離鹼)未包衣錠劑之組合物(以毫克/單位計)(分為內相/外相)。

組份	輥壓製錠劑	劑型1	劑型2	劑型3
內相 阿利吉侖半富馬酸鹽	165.75	165.75	165.75	165.75
微晶纖維素	220.65	84.75	72.25	90.25
聚乙烯吡咯啉酮K 30	-	-	12.00	12.00
交聯聚維酮	36.00	-	-	14.20
Aerosil 200	-	-	-	-

外相	硬脂酸鎂	2.40	-	-	-
	交聯聚維酮	48.00	45.00	44.00	34.00
	微晶纖維素	-	-	-	17.00
	Aerosil 200	4.80	1.50	1.50	1.80
	硬脂酸鎂	2.40	3.00	4.50	5.00
	總重量	480.00	300.00	300.00	340.00

阿利吉侖 150 毫克(游離鹼)未包衣錠劑之組合物(以重量 % 計)(分為內相/外相)。

		輥壓製錠劑	劑型1	劑型2	劑型3
組份					
內相	阿利吉侖半富馬酸鹽	34.53	55.25	55.25	48.75
	微晶纖維素	45.97	28.25	24.08	26.545
	聚乙烯吡咯啉酮K 30	-	-	4	3.530
	交聯聚維酮	7.5	-	-	4.175
	Aerosil 200	-	-	-	-
	硬脂酸鎂	0.5	-	-	-
外相	交聯聚維酮	10	15	14.67	10
	微晶纖維素	-	-	-	5
	Aerosil 200	1	0.5	0.5	0.53
	硬脂酸鎂	0.5	1	1.5	1.47
	總%	100.00	100.00	100.00	100.00

實例 2：

阿利吉侖(劑型3)薄膜包衣錠劑之組合物(以毫克/單位計)。

劑型3/強度	75毫克(游離鹼)	150毫克(游離鹼)	300毫克(游離鹼)
組份			
阿利吉侖半富馬酸鹽	82.875	165.750	331.500
微晶纖維素	53.625	107.250	214.500
聚乙烯吡咯啉酮K 30	6.000	12.000	24.000
交聯聚維酮	24.100	48.200	96.400
Aerosil 200	0.900	1.800	3.600
硬脂酸鎂	2.500	5.000	10.000
總錠劑重量	170.000	340.000	680.000
Opadry premix white	9.946	16.711	23.9616
Opadry premix red	0.024	0.238	1.8382
Opadry premix black	0.030	0.051	0.2002
總薄膜包衣錠劑重量	180.000	357.000	706.000

實例 3：臨床研究

在臨床研究中調查阿利吉侖對治療肥胖症患者之高血壓的效果。此係在隨機、雙盲、多中心研究中對3級肥胖症患者(n=54)之分析，其中使該等患有高血壓(基線坐位舒張血壓[DBP] 95-小於110 mmHg)，且對4週(wks)單盲氫氯噻嗪(HCTZ) 25毫克無響應(DBP 90-小於110 mmHg)之肥胖患者隨機接受額外雙盲阿利吉侖(ALI) 150毫克、厄貝沙坦(IRB) 150毫克、胺氯地平(AML)5毫克或安慰劑(PBO)，每天一次，達4週，隨後8週以雙倍初始劑量投與ALI、IRB或AML。結果顯示於表1中。

表 1

參數	ALI/HCTZ	IRB/HCTZ	AML/HCTZ	PBO/HCTZ
3級肥胖症(BMI ≥ 40 公斤/米 ²)				
患者數量	16	10	16	12
SBP之變化， mmHg	-14.7 \pm 2.8	-17.3 \pm 3.5	-11.6 \pm 2.8	-7.1 \pm 3.2
DBP之變化， mmHg	-13.8 \pm 2.0	-10.6 \pm 2.4	-10.8 \pm 2.0	-5.9 \pm 2.2*
BP控制率	68.8%	50.0%	43.8%*	16.7%**

SBP及DBP係以在第12週終點自基線(ANCOVA; 意向治療群體)最小平方均值 \pm SEM變化顯示。藉由邏輯回歸模型比較BP控制率(< 140/90 mmHg)。* p<0.05 ** p<0.01 及** p<0.01對ALI/HCTZ。

與PBO/HCTZ相比，ALI/HCTZ在第12週達成顯著較大之DBP降低(表)。ALI/HCTZ在3級肥胖症患者中提供較高之BP控制率而PBO/HCTZ、IRB/HCTZ及AML/HCTZ在3級肥胖症患者中顯示較低之控制率。用ALI/HCTZ之BP控制率顯著大於用AML/HCTZ及PBO/HCTZ之BP控制率。

此表明阿利吉侖在患有肥胖症及高血壓之"難以治療"之患者群中提供高度有效之BP控制。

五、中文發明摘要：

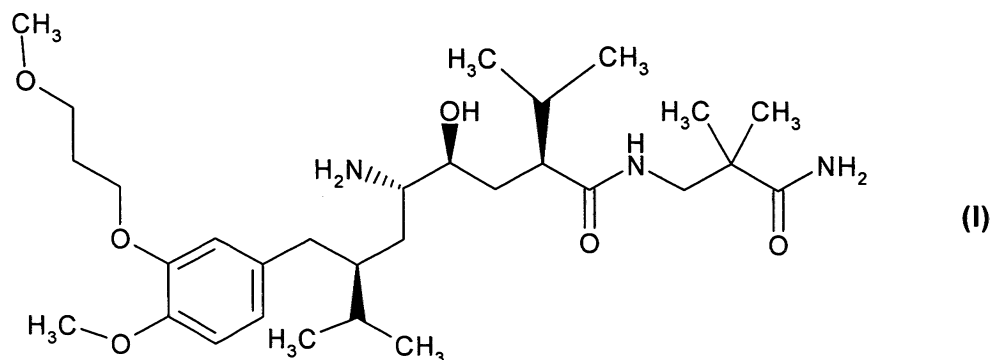
本發明係關於在肥胖患者中預防、延遲高血壓進展或治療高血壓之方法，其包括向溫血動物投與治療有效量之腎素抑制劑或醫藥上可接受之鹽。

六、英文發明摘要：

The present invention relates to methods for the prevention of, delay progression to or treatment of hypertension in obese patients, comprising administering to a warm-blooded animal a therapeutically effective amount of a renin inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt.

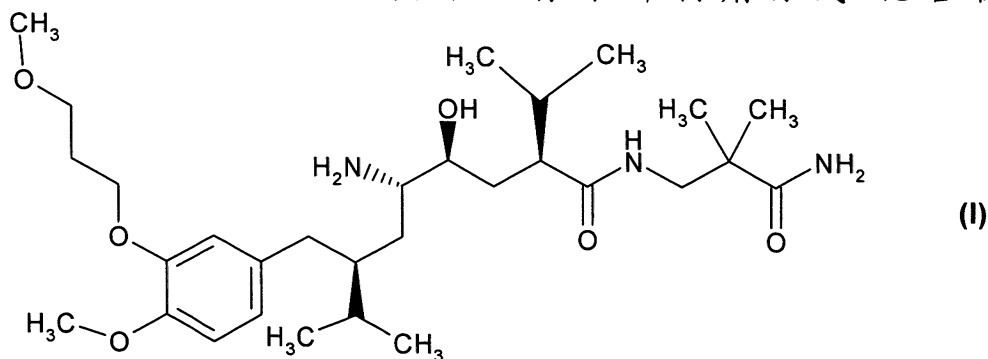
十、申請專利範圍：

1. 一種在肥胖患者中預防、延遲高血壓進展或治療高血壓之方法，其包括向肥胖患者投與治療有效量之腎素抑制劑或其醫藥上可接受之鹽。
2. 如請求項1之方法，其中該腎素抑制劑係式I化合物



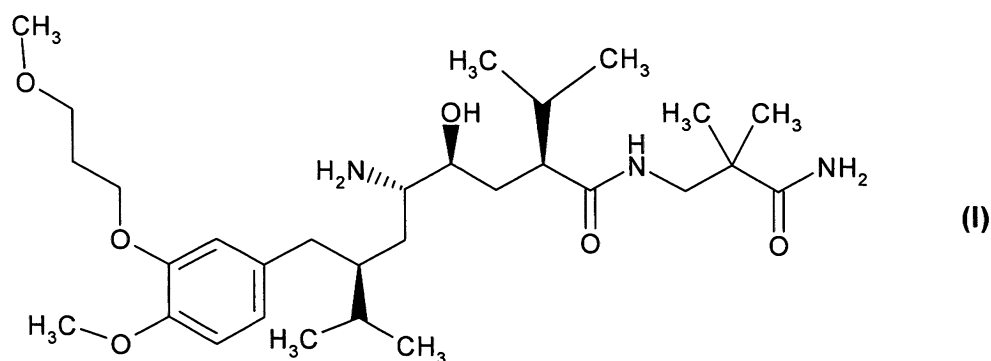
或其醫藥上可接受之鹽。

3. 如請求項1或2之方法，其中該等肥胖患者具有大於30公斤/米²之BMI。
4. 如請求項3之方法，其中該等肥胖患者具有大於40公斤/米²之BMI。
5. 一種在肥胖患者中預防、延遲高血壓進展或治療高血壓之方法，其包括向肥胖患者投與治療有效量之腎素抑制劑或其醫藥上可接受之鹽與利尿劑。
6. 如請求項5之方法，其中該腎素抑制劑係式I化合物



或其醫藥上可接受之鹽。

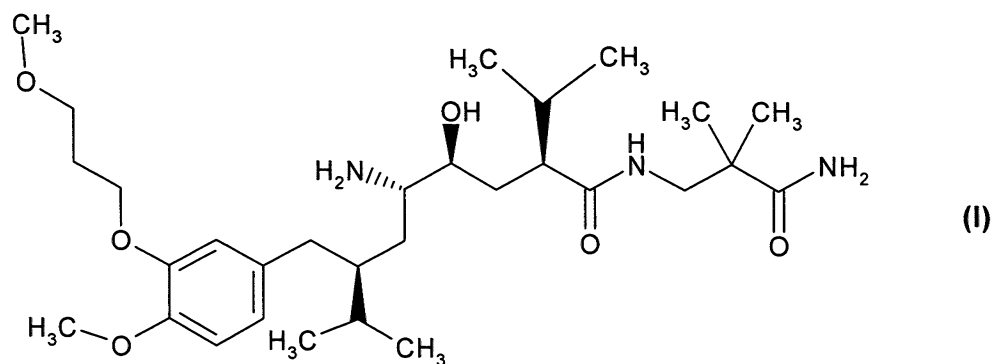
7. 如請求項5或6之方法，其中該利尿劑係氫氯噻嗪 (hydrochlorothiazide)。
8. 如請求項5至7中任一項之方法，其中該等肥胖患者具有大於30公斤/米²之BMI。
9. 如請求項8之方法，其中該等肥胖患者具有大於40公斤/米²之BMI。
10. 一種腎素抑制劑或其醫藥上可接受之鹽之用途，其係用以製備用於在肥胖患者中預防、延遲高血壓進展或治療高血壓之藥劑。
11. 如請求項10之用途，其中該腎素抑制劑係式I化合物



或其醫藥上可接受之鹽。

12. 如請求項10或11之用途，其中該等肥胖患者具有大於30公斤/米²之BMI。
13. 如請求項12之用途，其中該等肥胖患者具有大於40公斤/米²之BMI。
14. 一種腎素抑制劑或其醫藥上可接受之鹽與利尿劑之用途，其係用以製備用於在肥胖患者中預防、延遲高血壓進展或治療高血壓之藥劑。

15. 如請求項14之用途，其中該腎素抑制劑係式I化合物



或其醫藥上可接受之鹽。

16. 如請求項14或15之方法，其中該利尿劑係氫氯噻嗪。

17. 如請求項14至16中任一項之方法，其中該等肥胖患者具有大於30公斤/米²之BMI。

18. 如請求項17之方法，其中該等肥胖患者具有大於40公斤/米²之BMI。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

