

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-505930  
(P2004-505930A)

(43) 公表日 平成16年2月26日(2004.2.26)

(51) Int.C1.<sup>7</sup>

**A61K 45/00**  
**A61K 31/453**  
**A61K 31/454**  
**A61K 31/5365**  
**A61P 9/06**

F 1

A 61 K 45/00  
A 61 K 31/453  
A 61 K 31/454  
A 61 K 31/5365  
A 61 P 9/06

テーマコード(参考)

4 C 06 3  
4 C 07 2  
4 C 08 4  
4 C 08 6

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 114 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-517100 (P2002-517100)	(71) 出願人	594153247 ラボラトワール・グラクソスミスクライン ・ソシエテ・パール・アクシオン・シンプ リフィエ フランス78163マルリール-ロワ・ セデックス、ルート・ドゥ・ヴェルサイユ 100番
(86) (22) 出願日	平成13年8月7日 (2001.8.7)	(71) 出願人	591002957 スミスクライン・ビーチャム・コーポレイ ション SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
(85) 翻訳文提出日	平成15年2月7日 (2003.2.7)	(71) 出願人	アメリカ合衆国ペンシルベニア州1940 6-0939、キング・オブ・ブルシア、 スウェードランド・ロード709番
(86) 國際出願番号	PCT/GB2001/003544	(71) 出願人	最終頁に続く
(87) 國際公開番号	W02002/011766		
(87) 國際公開日	平成14年2月14日 (2002.2.14)		
(31) 優先權主張番号	0019410.0		
(32) 優先日	平成12年8月7日 (2000.8.7)		
(33) 優先權主張国	イギリス (GB)		
(31) 優先權主張番号	0019523.0		
(32) 優先日	平成12年8月8日 (2000.8.8)		
(33) 優先權主張国	イギリス (GB)		
(31) 優先權主張番号	0019524.8		
(32) 優先日	平成12年8月8日 (2000.8.8)		
(33) 優先權主張国	イギリス (GB)		

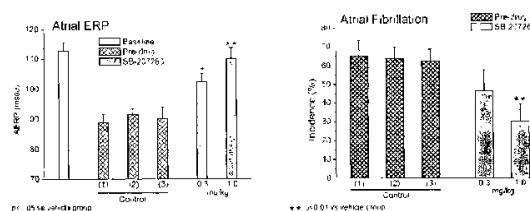
(54) 【発明の名称】心房細動の予防または治療のための薬物の製造における5HT4受容体アンタゴニストの使用

## (57) 【要約】

本発明は、哺乳動物における心房リモデリングの予防または治療のための薬物の製造における5-HT<sub>4</sub>受容体アンタゴニストの使用に関する。好ましくは、当該アンタゴニストは、N-[ (1-<sup>n</sup> ブチル-4-ピペリジニル)メチル] - 3, 4-ジヒドロ-2H-[1, 3]オキサジノ[3, 2-a]インドール-10-カルボキシアミド (SB 207266) またはその医薬上許容される塩である。本発明は、また、哺乳動物に全体重1kgにつき約0.2mg～1.0mgのSB 207266またはその塩の1日経口または非経口投与計画を投与することによる哺乳動物における心房細動の治療または予防のための薬物の製造におけるSB 207266またはその医薬上許容される塩の使用に関する。本発明は、また、1日目に1日維持量の約1.2倍～約2.0倍の初回量のSB 207266またはその塩を投与し、次いで、翌日から1日維持量のSB 207266または塩を投与することによる哺乳動物における心房性不整脈の予防または治療におけるSB 207266またはその医薬上許容される塩の使用に関する。

Figure 3. 5-HT4 antagonists in atrial fibrillation / atrial remodelling / atrial pacing

• SB-207266 treated group (n=7)



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

哺乳動物における心房リモデリングの予防または治療のための薬物の製造における 5 - H T<sub>4</sub> 受容体アンタゴニストの使用。

## 【請求項 2】

心房リモデリングの治療または予防を必要とする哺乳動物におけるかかる治療または予防の方法であって、該哺乳動物に有効量の 5 - H T<sub>4</sub> 受容体アンタゴニストを投与することを含む方法。

## 【請求項 3】

哺乳動物における心房リモデリングの予防または治療において使用するための 5 - H T<sub>4</sub> 10 受容体アンタゴニスト。

## 【請求項 4】

薬物、方法、またはアンタゴニストが、哺乳動物における電気的（電気生理学的）心房リモデリングの予防もしくは治療のためのもの、該予防もしくは治療のもの、または該予防もしくは治療において使用するためのものである請求項 1、2 または 3 記載の使用、方法、またはアンタゴニスト。

## 【請求項 5】

薬物、方法、またはアンタゴニストが、心房有効不応期（A E R P）を増大させることによる、および／または少なくとも部分的に A E R P の減少から保護するもしくは該減少を逆転することによる哺乳動物における電気的（電気生理学的）心房リモデリングの予防もしくは治療のためのもの、該予防もしくは治療のもの、または該予防もしくは治療において使用するためのものである請求項 1、2 または 3 記載の使用、方法、またはアンタゴニスト。 20

## 【請求項 6】

心房有効不応期（A E R P）の減少および／または心房不応性の望ましくない修飾に関連する、心房細動以外の、哺乳動物における疾患または症状の予防または治療のための薬物の製造における 5 - H T<sub>4</sub> 受容体アンタゴニストの使用。

## 【請求項 7】

心房有効不応期（A E R P）の増大または心房不応性の有益な修飾が望ましい、心房細動以外の、疾患もしくは症状に罹患しているかまたは該疾患もしくは症状に感受性のある哺乳動物におけるかかる増大および／または修飾のための薬物の製造における 5 - H T<sub>4</sub> 受容体アンタゴニストの使用。 30

## 【請求項 8】

5 - H T<sub>4</sub> 受容体アンタゴニストが心臓 5 - H T<sub>4</sub> 受容体アンタゴニストである請求項 1 ~ 7 いずれか 1 項記載の使用、アンタゴニスト、または方法。

## 【請求項 9】

5 - H T<sub>4</sub> 受容体アンタゴニストが 5 - H T<sub>4 A</sub> 受容体アンタゴニストである請求項 1 ~ 7 いずれか 1 項記載の使用、アンタゴニスト、または方法。

## 【請求項 10】

5 - H T<sub>4</sub> 受容体アンタゴニストが 40  
 (i) N - [ (1 - <sup>n</sup> プチル - 4 - ピペリジニル) メチル ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - [ 1 , 3 ] オキサジノ [ 3 , 2 - a ] インドール - 1 0 - カルボキサミド ( S B 2 0 7 2 6 6 ) ;  
 (i i) N - ( 2 - ( 4 - ( 3 - ( 8 - アミノ - 7 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 5 - イル ) - 3 - オキソプロピル ) ピペリジン - 1 - イル ) エチル ) - メタンスルホンアミド ( R S 1 0 0 3 0 2 ) ;  
 (i i i) 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 ( 1 - ( 2 - ( ( メチルスルホニル ) アミノ ) エチル ) - 4 - ピペリジニル ) メチルエステル ( G R 1 1 3 8 0 8 ) ;  
 (i v) 1 - ( 1 - メチルエチル ) - N - ( 2 - ( 4 - ( ( トリシクロ [ 3 . 3 . 1 . 50

1<sup>3</sup> · 7 ] デカ - 1 - イルカルボニル) アミノ) - 1 - ピペリジニル) エチル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド; すなわち、

1 - ( 1 - メチルエチル) - N - ( 2 - ( ( トリシクロ [ 3 . 3 . 1 . 1 ] s u p ( 3 , 7 ) ] デカ - 1 - イルカルボニル) アミノ) - 1 - ピペリジニル) エチル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミドまたは

1 - ( 1 - メチルエチル) - N - ( 2 - ( ( トリシクロ [ 3 . 3 . 1 . 1 ] デカ - 1 - イルカルボニル) アミノ) - 1 - ピペリジニル) エチル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミドまたは

N - [ 2 - ( 4 - ( 1 - アダマンチルカルボニルアミノ) - 1 - ピペリジニル) エチル] - 1 - ( 2 - プロピル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド ( L Y - 3 5 3 4 3 10 3 ) ;

( v ) 8 - アミノ - 7 - クロロ - 1 , 4 - ベンゾジオキサン - 5 - カルボン酸 ( 1 - ブチル - 4 - ピペリジル) メチル ( S B 2 0 4 0 7 0 ) ;

( v i ) 8 - アミノ - 7 - ヨード - 1 , 4 - ベンゾジオキサン - 5 - カルボン酸 ( 1 - ブチル - 4 - ピペリジル) メチル ( S B 2 0 7 7 1 0 ) ;

( v i i ) N - ( 1 - ブチル - 4 - ピペリジル) メチル - 8 - アミノ - 7 - クロロ - 1 , 4 - ベンゾジオキサン - 5 - カルボキサミド ( S B 2 0 5 8 0 0 ) ;

( v i i i ) [ 2 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) フェニル ] カルバミン酸 [ 1 - [ 2 - [ ( メチルスルホニル) アミノ] エチル] - 4 - ピペリジニル] メチル ( G R 1 3 8 8 9 7 ) ; または

( i x ) 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 [ 1 - [ 2 - [ ( メチルスルホニル) アミノ] エチル] - 4 - ピペリジニル] メチル ( G R 1 2 5 4 8 7 ) ; または

その医薬上許容される塩

を含む請求項 1 ~ 7 いずれか 1 項記載の使用、アンタゴニスト、または方法。

【請求項 1 1】

5 - H T<sub>4</sub> 受容体アンタゴニストが N - [ ( 1 - <sup>n</sup> ブチル - 4 - ピペリジニル) メチル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - [ 1 , 3 ] オキサジノ [ 3 , 2 - a ] インドール - 1 0 - カルボキサミド ( S B 2 0 7 2 6 6 ) またはその医薬上許容される塩である請求項 1 ~ 7 いずれか 1 項記載の使用、アンタゴニスト、または方法。 30

【請求項 1 2】

全体重 1 k g につき N - [ ( 1 - <sup>n</sup> ブチル - 4 - ピペリジニル) メチル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - [ 1 , 3 ] オキサジノ [ 3 , 2 - a ] インドール - 1 0 - カルボキサミド ( S B 2 0 7 2 6 6 ) またはその医薬上許容される塩約 0 . 2 m g ~ 1 . 0 m g ( 遊離塩基として測定 ) の 1 日経口または非経口投与計画を哺乳動物に投与することによる哺乳動物における心房細動の治療または予防のための薬物の製造における S B 2 0 7 2 6 6 またはその医薬上許容される塩の使用。 30

【請求項 1 3】

心房細動の治療または予防を必要とする哺乳動物におけるかかる治療または予防の方法であって、該哺乳動物に、全体重 1 k g につき N - [ ( 1 - <sup>n</sup> ブチル - 4 - ピペリジニル) メチル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - [ 1 , 3 ] オキサジノ [ 3 , 2 - a ] インドール - 1 0 - カルボキサミド ( S B 2 0 7 2 6 6 ) またはその医薬上許容される塩約 0 . 2 m g ~ 1 . 0 m g ( 遊離塩基として測定 ) の 1 日経口または非経口投与計画を哺乳動物に投与することによる哺乳動物における心房細動の治療または予防のための薬物の製造における S B 2 0 7 2 6 6 またはその医薬上許容される塩の使用。 40

【請求項 1 4】

全体重 1 k g につき N - [ ( 1 - <sup>n</sup> ブチル - 4 - ピペリジニル) メチル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - [ 1 , 3 ] オキサジノ [ 3 , 2 - a ] インドール - 1 0 - カルボキサミド ( S B 2 0 7 2 6 6 ) またはその医薬上許容される塩約 0 . 2 m g ~ 1 . 0 m g ( 遊離塩基として測定 ) の 1 日経口または非経口投与計画を哺乳動物に投与することによる哺乳動物における心房細動の治療または予防において使用するための S B 2 0 7 2 6 6 または 50

その医薬上許容される塩。

【請求項 15】

1日経口または非経口投与計画が全体重1kgにつきSB 207266またはその塩約0.2mg～約0.5mg(遊離塩基として測定)である請求項12、13または14記載の使用、方法、または化合物。

【請求項 16】

1日経口または非経口投与計画が全体重1kgにつきSB 207266またはその塩約0.2mg～0.3mg(遊離塩基として測定)である請求項12、13または14記載の使用、方法、または化合物。

【請求項 17】

1日経口または非経口投与計画が全体重1kgにつきSB 207266またはその塩約0.5mg～1.0mg(遊離塩基として測定)である請求項12、13または14記載の使用、方法、または化合物。

【請求項 18】

1日投与計画がSB 207266またはその塩20mg(遊離塩基として測定)のヒトへの経口投与を含む請求項12、13または14記載の使用、方法、または化合物。

【請求項 19】

1日投与計画がSB 207266またはその塩50mg(遊離塩基として測定)のヒトへの経口投与を含む請求項12、13または14記載の使用、方法、または化合物。

【請求項 20】

全体重1kgにつきSB 207266またはその医薬上許容される塩約1.0mg～約1.5mg(遊離塩基として測定)の1日経口または非経口投与計画を哺乳動物に投与することによる哺乳動物における心房細動の治療または予防のための薬物の製造におけるSB 207266またはその医薬上許容される塩の使用。

【請求項 21】

心房細動の治療または予防を必要とする哺乳動物におけるかかる治療または予防の方法であって、該哺乳動物に全体重1kgにつきSB 207266またはその医薬上許容される塩約1.0mg～約1.5mg(遊離塩基として測定)の1日経口または非経口投与計画を投与することを含む方法。

【請求項 22】

N-[ (1-<sup>n</sup>ブチル-4-ピペリジニル)メチル]-3,4-ジヒドロ-2H-[1,3]オキサジノ[3,2-a]インドール-10-カルボキサミド(SB 207266)またはその医薬上許容される塩80mg(遊離塩基として測定)の1日経口または非経口投与計画をヒトに投与することによるヒトにおける心房細動の治療または予防のための薬物の製造におけるSB 207266またはその医薬上許容される塩の使用。

【請求項 23】

心房細動の治療または予防を必要とするヒトにおけるかかる治療または予防の方法であって、該ヒトにN-[ (1-<sup>n</sup>ブチル-4-ピペリジニル)メチル]-3,4-ジヒドロ-2H-[1,3]オキサジノ[3,2-a]インドール-10-カルボキサミド(SB 207266)またはその医薬上許容される塩80mg(遊離塩基として測定)の1日経口または非経口投与計画を投与することを含む方法。

【請求項 24】

N-[ (1-<sup>n</sup>ブチル-4-ピペリジニル)メチル]-3,4-ジヒドロ-2H-[1,3]オキサジノ[3,2-a]インドール-10-カルボキサミド(SB 207266)またはその医薬上許容される塩80mg(遊離塩基として測定)の1日経口または非経口投与計画をヒトに投与することによるヒトにおける心房細動の治療または予防において使用するためのSB 207266またはその医薬上許容される塩。

【請求項 25】

薬物、方法、またはアンタゴニストが、1日目に1日維持量の約1.2～約2.0倍の初回量のSB 207266またはその塩を投与し、次いで、翌日から1日維持量のSB 2

10

20

30

40

50

07266 またはその塩を投与するためのものであるか、またはかかる投与を用いる、請求項11～24いずれか1項記載の使用、方法、化合物、またはアンタゴニスト。

【請求項26】

1日目に1日維持量の約1.2～約2.0倍の初回量のN-[ (1-<sup>n</sup>ブチル-4-ピペリジニル)メチル]-3,4-ジヒドロ-2H-[1,3]オキサジノ[3,2-a]インドール-10-カルボキサミド(SB 207266)またはその医薬上許容される塩を投与し、次いで、翌日から1日維持量のSB 207266またはその塩を投与することによる哺乳動物における心房性不整脈の予防または治療のための薬物の製造におけるSB 207266またはその医薬上許容される塩の使用。

【請求項27】

心房性不整脈の治療または予防を必要とする哺乳動物におけるかかる治療または予防の方法であって、該哺乳動物に有効量のN-[ (1-<sup>n</sup>ブチル-4-ピペリジニル)メチル]-3,4-ジヒドロ-2H-[1,3]オキサジノ[3,2-a]インドール-10-カルボキサミド(SB 207266)またはその医薬上許容される塩を投与することを含み、

1日目に1日維持量の約1.2～約2.0倍の初回量のSB 207266またはその塩を投与し、翌日から1日維持量のSB 207266またはその塩を投与することを含む方法。

【請求項28】

1日目に1日維持量の約1.2～約2.0倍の初回量のN-[ (1-<sup>n</sup>ブチル-4-ピペリジニル)メチル]-3,4-ジヒドロ-2H-[1,3]オキサジノ[3,2-a]インドール-10-カルボキサミド(SB 207266)またはその医薬上許容される塩を投与し、次いで、翌日から1日維持量のSB 207266またはその塩を投与することによる哺乳動物における心房性不整脈の予防または治療において使用するためのSB 207266またはその医薬上許容される塩。

【請求項29】

初回量が1日維持量の約1.25～約1.75倍である請求項25、26、27または28記載の使用、方法、化合物、またはアンタゴニスト。

【請求項30】

初回量が1日維持量の約1.5倍である請求項25、26、27または28記載の使用、方法、化合物、またはアンタゴニスト。

【請求項31】

1日維持量が請求項12～24いずれか1項またそれ以上に記載の1日経口または非経口投与量または投与計画を含む請求項25～30いずれか1項記載の使用、方法、化合物、またはアンタゴニスト。

【請求項32】

哺乳動物がヒトであり；初回量が30mg、75mgまたは120mgであり；1日維持量が各々20mg、50mgまたは80mgである請求項30または請求項30に従属する請求項31記載の使用、方法、化合物、またはアンタゴニスト。

【請求項33】

心房性不整脈が心房リモデリングおよび/または心房細動を含む請求項26～32いずれか1項記載の使用、方法、または化合物。

【請求項34】

哺乳動物における不整脈性（例えば、心房細動性）エピソードの間の初回量の投与のためのものであるか、またはかかる投与を用い、かつ、哺乳動物が初回量が効果を現すのに十分な期間の後に正常洞調律にない場合には哺乳動物をカルジオバージョン処置して正常洞調律に戻した後の維持量の投与のためのものであるか、またはかかる投与を用いる、請求項25～33いずれか1項記載の使用、方法、化合物、またはアンタゴニスト。

【請求項35】

不整脈性（例えば、心房細動性）エピソードを経験している哺乳動物の治療方法であって

10

20

30

40

50

、  
 ( a ) 請求項 1 2 ~ 2 4 いずれか 1 項記載の投与量もしくは投与計画および / または請求項 2 5 ~ 3 3 いずれか 1 項記載の初回量の N - [ ( 1 - <sup>n</sup> プチル - 4 - ピペリジニル ) メチル ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - [ 1 , 3 ] オキサジノ [ 3 , 2 - a ] インドール - 1 0 - カルボキサミド ( S B 2 0 7 2 6 6 ) またはその医薬上許容される塩を投与すること、

( b ) 工程 ( a ) における用量、投与量または投与計画が少なくとも部分的に効果を現すのに十分な期間待つこと、

( c ) 任意に、哺乳動物が正常洞調律に戻ったか否かを測定すること、

( d ) 工程 ( b ) の期間の後に哺乳動物が正常洞調律にない場合には哺乳動物をカルジオバージョンに付して正常洞調律に戻すこと、  
 10

( e ) 任意に、必要に応じて、さらなる用量の S B 2 0 7 2 6 6 またはその塩を投与すること

を含む方法。

**【請求項 3 6】**

工程 ( b ) における期間が約 1 ~ 約 4 時間である請求項 3 5 記載の方法。

**【請求項 3 7】**

工程 ( d ) において、 D C カルジオバージョンを用いる請求項 3 5 または 3 6 記載の方法。  
 。

**【請求項 3 8】**

工程 ( a ) が、請求項 2 5 ~ 3 3 いずれか 1 項において定義した初回量の S B 2 0 7 2 6 6 またはその塩を投与することを含み、かつ、

工程 ( e ) が、任意に、請求項 2 5 ~ 3 3 いずれか 1 項において定義したように翌日から 1 日維持量の S B 2 0 7 2 6 6 またはその塩を投与することを含む請求項 3 5 、 3 6 または 3 7 記載の方法。  
 20

**【請求項 3 9】**

工程 ( e ) が、任意に、必要に応じて、請求項 1 2 ~ 2 4 いずれか 1 項記載の投与量または投与計画の S B 2 0 7 2 6 6 またはその塩を投与することを含む請求項 3 5 、 3 6 、 3 7 または 3 8 記載の方法。

**【請求項 4 0】**

哺乳動物が持続性または永久的心房細動の患者であるかまたはそれに対して感受性のある上記請求項のいずれか 1 項記載の使用、方法、化合物またはアンタゴニスト。  
 30

**【請求項 4 1】**

薬物、方法、化合物またはアンタゴニストが発作性または持続性心房細動を有する哺乳動物における心房細動の症候性再発の阻害のためのもの、かかる阻害のもの、またはかかる阻害において使用するためのものである、上記請求項のいずれか 1 項記載の使用、方法、化合物またはアンタゴニスト。  
 。

**【請求項 4 2】**

哺乳動物がヒトである上記請求項のいずれか 1 項記載の使用、方法、化合物またはアンタゴニスト。  
 40

**【請求項 4 3】**

哺乳動物における電気的 ( 電気生理学的 ) 心房リモデリングが心房有効不応期 ( A E R P ) を短縮することを含む、請求項 4 もしくは 5 、または請求項 4 もしくは 5 に従属する請求項 8 ~ 1 1 いずれか 1 項記載の使用、方法、またはアンタゴニスト。

**【請求項 4 4】**

持続性心房細動の患者であるか、またはそれに対して感受性のあるヒトにおける心房リモデリングおよび / または心房性不整脈の予防または治療のための薬物の製造における 5 - H T <sub>4 B</sub> 受容体アンタゴニストの使用。  
 。

**【請求項 4 5】**

持続性心房細動の患者であるか、またはそれに対して感受性があり、心房リモデリングお  
 50

および／または心房性不整脈（例えば、心房細動）の治療または予防を必要とするヒトにおけるかかる治療または予防の方法であって、かかるヒトに有効量の5-HT<sub>4B</sub>受容体アンタゴニストを投与することを含む方法。

【請求項46】

持続性心房細動の患者であるか、またはそれに対して感受性のあるヒトにおける心房リモデリングおよび／または心房性不整脈（例えば、心房細動）の予防または治療において使用するための5-HT<sub>4B</sub>受容体アンタゴニスト。

【請求項47】

アンタゴニストがヒト（例えば、心房）5-HT<sub>4B</sub>受容体のアンタゴニストである請求項44、45または46記載の使用、方法、またはアンタゴニスト。

10

【請求項48】

心房性不整脈が心房細動であるか、またはそれを含む請求項44、45、46または47記載の使用、方法、またはアンタゴニスト。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、心房リモデリングのようなある種の心臓血管症状の治療または予防におけるある種の化合物の使用、ならびに、明示した投与量および／または投与計画を使用する心房細動の治療または予防における該化合物の使用に関する。

【0002】

概論

心房細動（AF）は、臨床環境において最もよく直面する不整脈である。それは、塞栓性発作の危険性が大きく、死亡リスクの増大に関連している。（症状が心房の心悸亢進などを含み得る）AFは、不応性または伝導遮断の解剖学的部位の空間不均一性を有するような異常な心房組織の如き「サブストレート」と相互作用する、心房異所性収縮（不規則な心拍）または心房性頻拍（粗動）のような「トリガー」により開始される症状である。該細動は、心房の周囲の連続環状経路中を伝わる興奮の波面からなる。一度興奮すると、心房組織は、再び興奮し得る状態に回復するのにかなり長い時間を要し、この時間は、「不応期」（AERP = 心房有効不応期）と称される。かくして、不応期が、興奮波面が360°一周する時間よりも長い場合には、該波面が非興奮性「不応」物にあたり、細動は止まることができ、心臓は洞調律に戻る。他方、AF小波は、「リエントリー」を受け、心房細動が時折ほとんど不定に続く。発作性AF患者は、しばしば、慢性（持続性または永久）AFに進行する。実際、上記トリガーおよびサブストレートと相互依存して、促進因子は、該疾患の進行および永続化を引き起こす。心房リモデリングと称される促進因子は、時折、AFエピソードの再発により引き起こされる種々の構造的、細胞的、電気生理学的、および神経ホルモン的变化（例えば、交換神経系および／またはレニン・アンギオテンシン系の活性）により引き起こされる。いくつかの抗不整脈薬は、ある程度、心房不応期の増大および／または心房「伝導速度」の増大もしくは低下により作用する。心房不応期の増大は、心房波長を増大させ、かくして、リエントリー小波の数を減少させ、AFを減少／緩和させる。輪回運動リエントリーについての波長 = 伝導速度 × 不応期。論評については、Tse HF and Lau CP, Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., May 1998, 25(5), 293-302; Lau CP and Tse HF, Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., Dec 1997, 24(12), 982-3; および Janse MJ, Eur. Heart. J., May 1997, 18 (Suppl. C), C12-C18を参照のこと。

20

【0003】

AF患者の研究により、構造的／解剖学的变化がAFを持続する傾向にあり得る心房において生じ得ることが示されたが、構造的リモデリングと不整脈の慢性性との関係はよく理解されていない。該変化は、主に、順応性のある特徴（心筋細胞の脱分化）および順応性のない特徴（置換性線維形成による細胞の変性）に関係している（線維形成とは、例えば

30

40

50

、結合組織の増加を意味する）。心房拡張および／または膨大も生じ得る。これらの構造的变化は、一般に、遷延性持続性AFの間に観察されるが、必ずしもそうとは限らない（論評については、Thijssen VL et al., Cardiovasc Pathol 2000 Jan-Feb; 9(1):17-28；およびJanse MJ, Eur Heart J 1997 May; 18 Suppl C: C12-C18を参照のこと）。他方、持続性心房細動の環境において、有意な左心房および左心房付属器の機能的および解剖学的リモデリング（例えば、膨大）は、一の研究において、選択的カルジオバージョン前にワルファリン抗凝血作用を受けている患者により経験される期間と同様の期間である1～2ヶ月の持続性心房細動の結果として生じないことが見出された（Weigner MJ et al., Heart 1999 Nov; 82(5):555-8）。

10

#### 【0004】

「心房リモデリング」は、心房の機械的および細胞的变化（構造的／解剖学的变化）および／または心房の電気生理学的（電気的）变化がしばしばAFの発生の結果として生じる過程であるが、心房リモデリングは、必ずしも、特に、発作性AF患者における心房細動の結果であるわけではなく、すなわち、その必然的な結果ではない（心房細動および心房リモデリングの論評については、Thijssen VL et al., Cardiovasc Pathol., Jan-Feb 2000, 9(1), 17-28；Tse HF and Lau CP, Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., May 1998, 25(5), 293-302（特に、pp. 293-295および299-300を参照）；Lau CP and Tse HF, Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., Dec 1997, 24(12), 982-3；およびJanse MJ, Eur. Heart. J., May 1997, 18 (Suppl. C), C12-C18を参照のこと）。これらのリモデリング变化は、しばしば、AFを持続させる傾向にある。構造的／解剖学的变化については上記した。

20

#### 【0005】

本明細書において言及される「電気生理学的（電気的）心房リモデリング」は、a)心房有効不応期（AERP）または心房不応性の修飾（特に、短縮）、b)該不応期の速度順応の修飾（例えば、正常な速度順応の消失、その結果、心拍数の遅延の後、不応期が予想通り延長しない）、および／またはc)活動電位の修飾（例えば、期間の短縮、構造の変化など）を包含または意味する。好ましくは、電気生理学的（電気的）心房リモデリングは、心房有効不応期（AERP）または心房不応性の修飾（特に、短縮）を意味する。所望により、電気的心房リモデリングはまた、心房伝導速度の修飾（特に、遅延）および／または分散、例えば、不応性の分散の修飾（特に、増大）を包含し得る。「分散」とは、組織の空間的に近い領域間の不応期（例えば、AERP）のような1つまたはそれ以上の電気的現象の大きさの差異を意味する。

30

#### 【0006】

心房有効不応期（AERP）、および／またはAERPの減少もしくは増加は、当業者によく知られている慣用技術により測定され得る。例えば、AERPは、例えば、A. Brial, B. Gout et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 276, 637-646に開示されているような慣用的な単一外刺激技術を使用して測定され得る。この刊行物（および、本願の下記実施例2）に従って、洞調律よりも20%短い基本サイクル長での8-刺激系列に次いで、単一の早期外刺激（4ミリ秒、閾値電流の1.5倍）が、心房応答が得られなくなるまで、心房ペーシングから漸次短くなる連結間隔で導入される。AERPは、組織における広汎性応答を誘発しない最長連結間隔を表す。

40

#### 【0007】

同様のまたは別のAERP測定法については、論評書Tse HF and Lau CP, Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., May 1998, 25(5), 293-302（特に、pp. 293-295および299-300を参照）。

50

25(5), 293-302(特に、p. 299を参照のこと)において引用された参考文献(例えば、参考文献14、16、17、63、64および66)を参照のこと。例えば、このTse 1998論評書の参考文献66(E. G. Daoud et al., Circulation., 1996, 94, 1600-1606)には、心房ERPが、ペーシング系列間に1秒間の休止を入れて8拍の間、350ミリ秒および500ミリ秒の基本的駆動サイクル長での5ミリ秒工程において増分技法により測定され得ることが記載されている; AERPは、心房捕獲を引き起こさない最長S<sub>1</sub>-S<sub>2</sub>連結間隔と定義されている; 前AF心房ERPは、所望により、3回測定して平均値をとることができる。別法として、Tse 1998論評書の参考文献63(よく引用されている1995年の書M. C. E. F. Wijffels et al., Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: A study in awake chronically instrumented goats, Circulation, 1995, 92(7), 1954-68)および後の書M. C. E. F. Wijffels et al., Circulation, 1997, 96, 3710-3720には、それらの方法の節において、広範囲に及ぶ心房ペーシング頻度(S<sub>1</sub>S<sub>1</sub>ペーシング間隔、120~600ミリ秒)の間(例えば、左または右心房付属器で)AERPを測定する方法が開示されている。このWijffels法では、5番目の基本(S<sub>1</sub>S<sub>2</sub>)間隔ごとにその後、(拡張期)閾値の四倍の単一早期刺激(S<sub>2</sub>)を内挿する。(AERPよりも短い)不応期内のウェルから始まり、S<sub>1</sub>S<sub>2</sub>連結間隔は、1分の工程(複数)において増加する。広汎性(早期)心房応答を引き起こす最短のS<sub>1</sub>S<sub>2</sub>間隔がAERPとしてとられる。不応期を測定するこのWijffels法は、早く(通常、<30秒しか要しない)、かつ、試験刺激の連結間隔がペーシングされた心拍数の定常状態を妨げることなく急速に増加させられ得るので再現性/信頼性がある。

#### 【0008】

ヒトおよびブタにおいて、5-HT<sub>4</sub>受容体は心房に存在する(例えば、A. J. Kaumann et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol (1990), 342: 619-622; A. J. Kaumann et al., Br J Pharmacol (1990) 100: 879-885を参照のこと)。5-HT<sub>4</sub>受容体のサブタイプ(5-HT<sub>4A</sub>)は、最近、ヒト心房において(O. Blondel et al., FEBS Letters, 412, 1997, pp. 465-474)、およびブタ心房において明確に特徴付けられた。この5-HT<sub>4A</sub>受容体は心室には存在しない。5-HT受容体についての命名法は一般的にD Hoyer, Neuropharmacology, 1997, 36(4/5), 419を参照のこと。

#### 【0009】

WO 91/16045およびEP 0 526 540 B1 (Smith Kline Beecham)には、心臓5-HT<sub>4</sub>受容体アンタゴニストが心房細動のような心房性不整脈の治療および発作発生の低下に使用され得ることが開示されている。A. J. Kaumann, Trends Pharmacol. Sci., 1994, 15(12), 451-455; A. J. Kaumann, et al., Br. J. Pharmacol., 1994, 111 (Proc. Suppl. Jan), p. 26 P; S. S. Hegde et al., FASEB J., 1996, 10(12) 1398-1407; R. Pino et al., Cardiovascular Research (Netherlands), Dec 1998, 40(3), 516-522; A. J. Kaumann et al., Naunyn-Schmiedeberg's Archives Pharmacol., 1994, 349(4), 331-337も参照のこと; 本願の優先日の後に公表されたJ. B. Crammer et al., Basic Res. Cardiol. (Germany), 2001, 96(1), 82-90のごく最近の書と比較してみる。

10

20

30

40

50

## 【0010】

WO 93/18036 (Smith Kline Beecham) には、5-HT<sub>4</sub>アンタゴニストとして多数の縮合インドール化合物が開示されており、第17~18頁には実施例3としてN-[ (1-<sup>n</sup>ブチル-4-ピペリジニル)メチル]-3,4-ジヒドロ-2H-[1,3]オキサジノ[3,2-a]インドール-10-カルボキサミド (SB 207266) およびその好ましい塩酸塩 (SB 207266-A) が挙げられている。これらの化合物は、胃腸障害、心臓血管障害およびCNS障害、特に、過敏性腸症候群の治療または予防において使用するためのものであることが開示されている。WO 93/18036 には、また、第6~7頁の概括的な記載において、「5-HTに関連する心房細動および他の心房不整脈を予防する特異的心臓5-HT<sub>4</sub>受容体アンタゴニストが発作の発生を減少させることも予想される」ことが漠然と述べられている。5HT<sub>4</sub>受容体について他の5HT受容体と比べて非常に選択的である化合物SB 207266について、米国特許 5,852,014、EP 0 884 319 A2、L.M. Gaster et al., J. Med. Chem., 1995, 38, 4760-4763 および Drugs of the Future, 1997, 22(12), 1325-1332 も参照のこと。(SB 207266の効力および選択性もまた本願において後に記載する5HT<sub>4</sub>受容体アンタゴニストおよび選択試験結果により示される)。SB 207266の合成法の改良について、WO 98/07728、WO 98/11067; WO 00/03983; および WO 00/03984 を参照のこと。

10

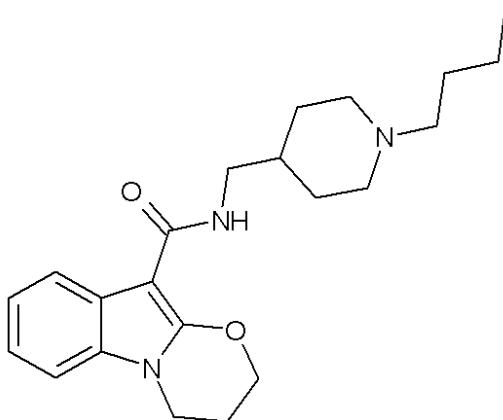
20

30

## 【0011】

SB 207266の構造は以下のとおりである：

## 【化1】



SB 207266

## 【0012】

他の5HT<sub>4</sub>アンタゴニストは、WO 94/27965 (Syntex) に開示されており、名称がN-(2-(4-(3-(8-アミノ-7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-イル)-3-オキソプロピル)ピペリジン-1-イル)エチル)-メタンスルホンアミドである、これらの化合物の1つであるRS 100302 (Roche) は、ブタの心房粗動および心房細動モデルを治療するのに有効であることが示唆されている (M.M. Rahme et al., Circulation, 1999, vol. 100(19), pp. 2010-2017)。Rahmeの書において、第2011頁におけるプロトコールでは、AFまたはAFLが、ブタにおいて、いずれもの他の製剤を用いることなく短い(60秒の)急速心房ペーシングにより引き起こされたことが注目される；AFが誘発されない場合、挫滅損傷が右心房フリーウォールをもたらす。さらに、Rahmeにおける60秒ペーシングプロトコールが、哺乳動物種に依存して生じるのに数時間または数日を要する心房リモデリングを誘発するのに十分ではなかったことが注目される。急速心房ペーシングは、A. Goette et al., 1996, Circulation, 94, 2968-2974 により記載さ

40

50

れているように、および / または、下記実施例 1 および 2 に示す実験にて示されるように、組織のリモデリングを生じるのに約 3 ~ 4 時間実施することが必要である。同様に、R a h m e に開示されている心房挫滅損傷は、物理的に、リエントラント回路を生じ得るが、リモデリングは生じない。したがって、R a h m e には、心房リモデリングの治療のための 5 - H T<sub>4</sub> アンタゴニストの使用は開示されていない。

【 0 0 1 3 】

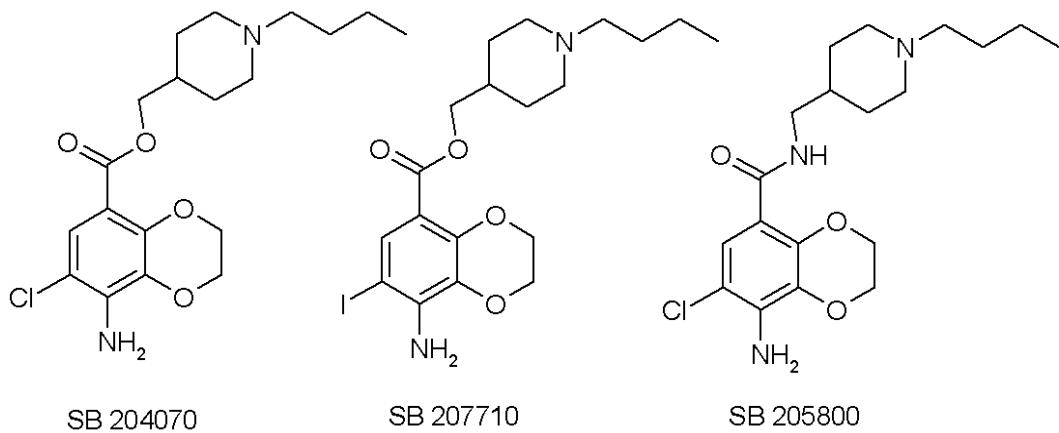
他の 5 HT<sub>4</sub> アンタゴニストが R D Clark et al Bioorg Med Chem Lett 1994, 4 (20), 2481-4; Clark, 同書, 1995, 5 (18), 2119-2122 (例えば、RS100235) に開示されている。

〔 0 0 1 4 〕

WO 93/05038 (SmithKline Beecham) には、実施例1において8-アミノ-7-クロロ-1,4-ベンゾジオキサン-5-カルボン酸(1-ブチル-4-ピペリジル)メチルである、非常に活性かつ選択的な5HT<sub>4</sub>アンタゴニストであるSB 204070を包含する一連の5HT<sub>4</sub>アンタゴニストが開示されている。この化合物の塩酸塩(SB 204070-A)について、L.M.Gaster et al., J. Med. Chem., 1993, 36, 4121-4123を参照のこと。WO 93/05038に開示されている他の5HT<sub>4</sub>アンタゴニストは、実施例52に示されているSB 207710[8-アミノ-7-ヨード-1,4-ベンゾジオキサン-5-カルボン酸(1-ブチル-4-ピペリジル)メチル]およびその塩酸塩;および実施例14において示されているSB 205800[N-(1-ブチル-4-ピペリジル)メチル-8-アミノ-7-クロロ-1,4-ベンゾジオキサン-5-カルボキサミド]を包含する。SB 204070、SB 207710、およびSB 205800の構造は、以下のとおりである:

〔 0 0 1 5 〕

【化 2】



【 0 0 1 6 】

5 H T<sub>4</sub> アンタゴニストを開示している他のスミスクライン・ビーチャム (Smith Kline Beecham) の刊行物としては、WO 93/16072; WO 94/10174; WO 94/27987; WO 95/04737 が挙げられる。

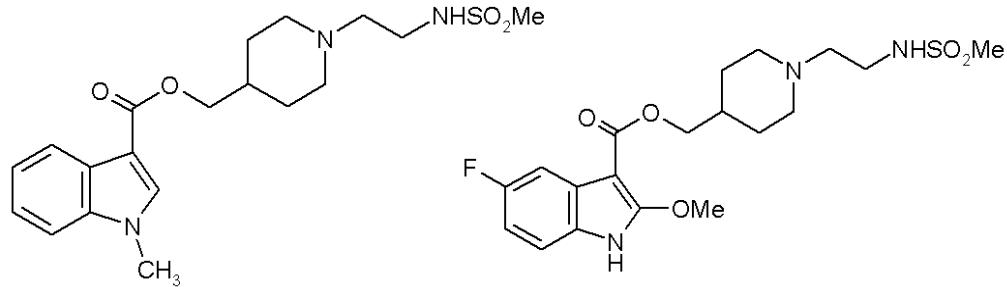
【 0 0 1 7 】

名称が 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 ( 1 - ( 2 - ( ( メチルスルホニル ) アミノ ) エチル ) - 4 - ピペリジニル ) メチルエステル、または 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 [ 1 - [ 2 - [ ( メチルスルホニル ) アミノ ] エチル ] - 4 - ピペリジニル ] メチルである GR 113808 は、グラクソ・ウェルカム ( G l a x o W e l l c o m e ) からの別の活性かつ選択的な 5 HT<sub>4</sub> アンタゴニストである。名称が 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 [ 1 - [ 2 - [ ( メチルスルホニル ) アミノ ] エチル ] - 4 - ピペリジニル ] メチルである GR 125487 は、別の活性かつ選択的な 5 HT<sub>4</sub> アンタゴニストである： 5 - HT<sub>4</sub> および 5 -

H T<sub>3</sub> A 受容体でのその pK<sub>i</sub> は、各々、10.0 および < 6.5 である。G R 113808 および G R 125487 について、Grossman et al., Br. J. Pharmacol., 1994, 111, 332; E P 501322 A1 および E P 501322 B1 を参照のこと。G R 113808 については E P 501322 B1 の実施例 1 を、G R 125487 およびその塩酸塩、メタンスルホン酸塩およびマレイン酸塩については E P 501322 B1 の実施例 12、21 および 22 を参照のこと。G R 113808 および G R 125487 の化学構造は以下のとおりである：

〔 0 0 1 8 〕

【化 3】



GR 113808

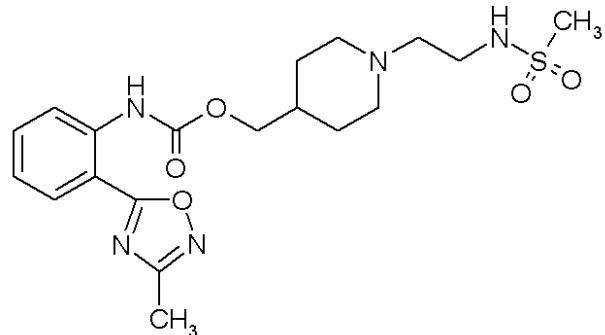
GR 125487

[ 0 0 1 9 ]

名称が [ 2 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) フェニル ] カルバミン酸 [ 1 - [ 2 - [ ( メチルスルホニル ) アミノ ] エチル ] - 4 - ピペリジニル ] メチルである G R 1 3 8 8 9 7 は、グラクソ・ウェルカムからの別の活性かつ選択的な 5 H T <sub>4</sub> アンタゴニストである : 5 - H T <sub>4</sub> A および 5 - H T <sub>3</sub> A 受容体でのその p K i は、各々、 1 0 . 3 および < 5 . 0 である。 G R 1 3 8 8 9 7 の合成について、 W O 9 3 / 2 0 0 7 1 の実施例 1 および 3 および クレーム 8 ~ 1 0 、ならびに、米国特許 5 , 6 1 8 , 8 2 7 および E P 0 6 4 0 0 8 1 B 1 を参照のこと。また、 ( Z ) - 2 - ブテン二酸塩およびメタンスルホン酸塩について、 W O 9 3 / 2 0 0 7 1 の実施例 2 および 4 および クレーム 9 ~ 1 0 を参照のこと。 G R 1 3 8 8 9 7 の化学構造は以下のとおりである :

【 0 0 2 0 】

【化4】



GR 138897

( 0 0 2 1 )

名称が  
1 - ( 1 - メチルエチル ) - N - ( 2 - ( 4 - ( ( トリシクロ [ 3 . 3 . 1 . 1 <sup>3</sup> , 7 ]  
デカ - 1 - イルカルボニル ) アミノ ) - 1 - ピペリジニル ) エチル ) - 1 H - インダゾー  
リ - 2 - カリボキサン二ド - すなわち

1 - ( 1 - メチルエチル ) - N - ( 2 - ( 4 - ( ( トリシクロ [ 3 . 3 . 1 . 1 sup  
 ( 3 , 7 ) ] デカ - 1 - イルカルボニル ) アミノ ) - 1 - ピペリジニル ) エチル ) - 1 H  
 - インダゾール - 3 - カルボキサミド または

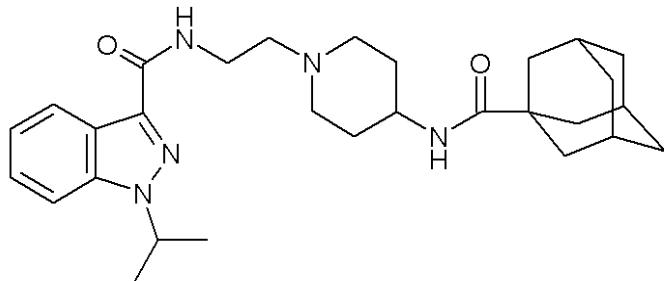
1 - (1 - メチルエチル) - N - (2 - (4 - ((トリシクロ[3.3.1.1]デカ - 1 - イルカルボニル)アミノ) - 1 - ピペリジニル)エチル) - 1H - インダゾール - 3 - カルボキサミド、または

N - [2 - (4 - (1 - アダマンチルカルボニルアミノ) - 1 - ピペリジニル)エチル] - 1 - (2 - プロピル) - 1H - インダゾール - 3 - カルボキサミド

であるLY - 353433は、イーライ・リリィ(Elie Lilly)により開発されている活性かつ選択的な5-HT<sub>4</sub>アンタゴニストである。Cohen ML et al., Drug Development Research, 43: 193 - 199, Apr 1998 (LY 353433の活性ヒドロキシル化代謝物LY - 343031およびLY - 343032の開示を含む); Cohen ML, et al. J. Pharmacology and Experimental Therapeutics, 277: 97 - 104, Apr 1996を参照のこと、また、EP 732333 A1を参照のこと(例えば、EP 732333 A1の第13頁の実施例27およびクレーム5を参照のこと)。LY - 353433の構造は以下のとおりである:

【0022】

【化5】



LY 353433

10

20

30

40

【0023】

発明

心房リモデリングの治療(例えば、治療または予防)に使用できる新規化合物または化合物群を発見することが望まれている。

【0024】

急速心房速度および/または心房ペーシング、特に、慢性の急速心房速度または慢性の心房ペーシング(例えば、動物実験環境における心房ペーシング)は、心房有効不応期(AERP)を減少させる心房リモデリング(特に、電気的リモデリング)が生じる状態である。実験的には、かかる電気的リモデリングは、AFの発生を促進するのに重要な役割を果たすことが示されている。本発明者らは、この度、5-HT<sub>4</sub>受容体アンタゴニスト(阻害剤)、特に、SB 207266が、心房有効不応期(AERP)におけるこの減少を少なくとも部分的に逆転する能力を有する、すなわち、AERPを増大させる能力を有するという知見を得た。したがって、SB 207266のような5-HT<sub>4</sub>受容体アンタゴニストは、心房リモデリングを緩和し、および/または心房を、リモデリング、特に、電気的リモデリングから保護することが予想される。

【0025】

かくして、本発明の第1の態様によると、例えば、ヒトのような哺乳動物における、心房リモデリングの予防または治療のための薬物の製造における5-HT<sub>4</sub>受容体アンタゴニスト使用が提供される。

【0026】

本発明は、また、心房リモデリングの治療または予防を必要とする哺乳動物(例えば、ヒト)におけるかかる治療または予防の方法であって、かかる哺乳動物に有効量の5-HT<sub>4</sub>受容体アンタゴニストを投与することを含む方法を提供する。

【0027】

本発明は、また、例えば、ヒトのような哺乳動物における心房リモデリングの予防または

50

治療において使用するための 5 - H T <sub>4</sub> 受容体アンタゴニストを提供する。

【 0 0 2 8 】

好ましくは、本発明は、上記で定義した電気生理学的（電気的）心房リモデリングの予防または治療を含む。さらに好ましくは、本発明は、心房有効不応期（A E R P）を増加させることによる、および／または少なくとも部分的に A E R P の減少から保護するかまたは該減少を逆転することによる、例えば、哺乳動物における、電気的（電気生理学的）心房リモデリングの予防または治療を含む。

【 0 0 2 9 】

本発明は、全ての態様において、心房細動により増強される心房リモデリング、例えば、再発性心房細動により増強される心房リモデリングの予防または治療を含むことができる。本発明の全ての態様において、治療される哺乳動物（ヒト）は、心房細動の患者であるかまたは心房細動に対して感受性のある患者、特に、持続性または永久心房細動の患者〔例えば、長期（例えば、> 1 年または > 5 年または 48 時間かつ 1 年、または 48 時間かつ < 6 ヶ月）患者〕であり得る。持続性または永久心房細動の長期（例えば、> 1 年または > 5 年）患者は、上記した心房リモデリング問題を有すると考えられる。別法として、該哺乳動物（例えば、ヒト）は、発作性心房細動の患者であるか、または、発作性心房細動に対して感受性のある患者である。

【 0 0 3 0 】

好ましくは、または、別法としては、本発明の全ての態様において、当該薬物／治療または予防の方法／5 - H T <sub>4</sub> 受容体アンタゴニスト（例えば、S B 2 0 7 2 6 6 またはその医薬上許容される塩）は、発作性または持続性 A F（好ましくは、持続性 A F）を有する哺乳動物（例えば、ヒト／患者）における心房細動の症候性再発の阻害（例えば、予防）のためのもの、かかる阻害のもの、またはかかる阻害において使用するためのものである。〔したがって、本発明は、発作性または持続性心房細動を有する哺乳動物における心房細動の症候性再発の阻害のための薬物の製造における 5 - H T <sub>4</sub> 受容体アンタゴニストの使用；および／または発作性または持続性心房細動を有する哺乳動物における心房細動の症候的発作を阻害する方法であって、該哺乳動物に有効量の 5 - H T <sub>4</sub> 受容体アンタゴニストを投与することを含む方法を提供する〕。

【 0 0 3 1 】

発作性、持続性および永久 A F は、A F の重篤度を定義する用語であり、当業者には理解されている。

【 0 0 3 2 】

「発作性 A F」は、< 48 時間の個々のエピソードの平均期間を有する A F のエピソードを包含するかまたはそれを意味する。発作性 A F エピソードは、自然に止まり得るか、または、5 H T <sub>4</sub> アンタゴニストおよび／または他の抗不整脈薬により正常洞調律（N S R）に変えられ得る。発作性 A F の大部分は、潜在的な心臓血管疾患がなく、かつ、心房リモデリングがない、単独の A F である。発作性 A F は、すばやく止められないと持続性 A F になる。

【 0 0 3 3 】

「持続性 A F」、例えば、症候的持続性 A F は、通常、発作性 A F よりも期間が長く、48 時間かつ 1 年、より好ましくは、48 時間かつ < 6 ヶ月の個々のエピソードの平均期間を有する A F のエピソード、例えば、症候性エピソードを包含するか、または、それを意味する。持続性 A F は、通常、自然に止まるか、または、通常、N S R に戻すために電気的または薬理学的カルジオバージョンを必要とする。しばしば、心房電気的リモデリングが現れ、左心房拡張が生じることがあり、左心室機能不全もまた生じることがある。

【 0 0 3 4 】

「永久 A F」は、持続性 A F よりも長い個々のエピソードの平均期間（例えば、> 1 年間もしくは > 5 年間、または永久的期間）を有する A F のエピソードを包含するか、またはそれを意味する。それは、通常、電気的カルジオバージョンに対して応答せず、根深い電

10

20

30

40

50

気的リモデリングに関連しており、通常、潜在的なCV疾患（虚血性心疾患、心筋症および/または高血圧症など）を伴う。

【0035】

所望により、本発明のいずれもの態様において、本発明は、急速心房速度（心房ペーシング）（例えば、実験的慢性心房ペーシング）により増強された心房リモデリングの予防または治療を含むことができる。治療される哺乳動物（例えば、ヒト）は、急速心房速度（心房ペーシング）、例えば、異常に急速な心房速度の患者またはそれに対して感受性のある患者であり得る。

【0036】

本発明の態様のいずれかにおいて使用される5-HT<sub>4</sub>受容体アンタゴニストは、概論において言及されたもののいずれかを包含することができる。かくして、例えば、本発明において使用される5-HT<sub>4</sub>受容体アンタゴニストは、5-HT<sub>4</sub>受容体アンタゴニストを開示していることを概論において言及した特許公報のいずれかのクレームのいずれか（例えば、クレーム1など）により含まれる化合物を含むことができ（例えば、WO 93/18036、WO 93/05038、WO 93/16072；WO 94/10174；WO 94/27987；WO 95/04737；WO 93/20071、EP 501322 B1、WO 94/27965、および/またはEP 732333 A1）、および/または、例えば、5-HT<sub>4</sub>受容体アンタゴニストを開示していることを概論において言及した刊行物（例えば、特許または定期刊行物）に明確に例示されている5-HT<sub>4</sub>受容体アンタゴニストを含むことができる。以下に記載するとおり、これらの5-HT<sub>4</sub>受容体アンタゴニスト刊行物を包含するがそれらに限定されない本明細書において引用した全ての刊行物は、個々の刊行物が十分に開示されているかの如く具体的かつ個別的に出典明示により本明細書の一部とすることが明示されているかのように出典明示により本明細書の一部とする。

【0037】

本明細書に記載されない他の5-HT<sub>4</sub>受容体アンタゴニストは、以下に詳細に記載する5-HT<sub>4</sub>アンタゴニスト試験を使用して見出すことができる。

【0038】

5-HT<sub>4</sub>受容体アンタゴニストおよび類似誘導体の医薬上許容される塩（例えば、HC1塩）、溶媒和物、水和物、複合体および/またはプロドラッグは、「5-HT<sub>4</sub>受容体アンタゴニスト」の定義の範囲内に含まれる。適当な医薬上許容される塩は、当業者に明白であり、例えば、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸またはリン酸；および有機酸、例えば、コハク酸、マレイン酸、酢酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸、安息香酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸またはナフタレンスルホン酸を用いて形成された酸付加塩が挙げられる。

【0039】

5-HT<sub>4</sub>受容体アンタゴニストは、好ましくは、5-HT<sub>4A</sub>および/または5-HT<sub>4B</sub>受容体のアンタゴニストである。5-HT<sub>4A</sub>受容体は、O. Blondelet et al., FEBS Letters, 412, 1997, pp. 465-474において特徴付けられているものであり得る。該5-HT<sub>4B</sub>受容体は、O. Blondelet et al., J. Neurochem., 1998, 70(6), pp. 2253-2261および/またはWO 99/28456 (INSEERM)において特徴付けられているものであり得る。5-HT<sub>4</sub>受容体の他のスプライスバリエントは、例えば、WO 99/28456に開示されている5-HT<sub>4C</sub>および5-HT<sub>4D</sub>を包含する。

【0040】

好ましくは、5-HT<sub>4</sub>受容体アンタゴニストは、ヒト心房に存在するこれらの5-HT<sub>4</sub>受容体のアンタゴニスト意味し、好ましくは、ヒト心臓において実質的にはヒト心房にのみ存在するこれらの5-HT<sub>4</sub>受容体のアンタゴニストを意味する、心臓5-HT<sub>4</sub>受容体アンタゴニストである。（例えば、Kaumann et al., Naunyn-

10

20

30

40

50

Schmiedeberg's Arch Pharmacol (1990), 342: 619-622; A. J. Kaumann et al., Br J Pharmacol (1990) 100: 879-885, O. Blonder et al., FEBS Letters, 412, 1997, pp. 465-474; O. Blonder et al., J. Neurochem., 1998, 70(6), pp. 2253-2261; および WO 99/28456 を参照のこと)。5-HT<sub>4A</sub> および 5-HT<sub>4B</sub> 受容体はこのような受容体である。

## 【0041】

実際、この度、本発明者らにより、5-HT<sub>4B</sub> 受容体がヒト心房において発現される主たる 5-HT<sub>4</sub> 受容体アイソフォームであることが見出された。少量の 5-HT<sub>4A</sub> および 5-HT<sub>4C</sub> 受容体アイソフォームはヒト心房中にて見出されるが、5-HT<sub>4D</sub> は検出できない。また、予備データは、慢性(持続性)AF ヒト患者の心房における 5-HT<sub>4B</sub> 受容体発現が、急性(発作性)AF ヒト患者の心房と比較して実質的に増加することを示唆している。また、SB 207266 は、5-HT<sub>4B</sub> アンタゴニストであることが見出された。[したがって、本発明は、また、(A) 持続性心房細動の患者またはそれに対する感受性のある患者であるヒトにおける心房リモデリングおよび/または心房性不整脈(例えば、心房細動)の予防または治療のための薬物の製造における 5-HT<sub>4B</sub> 受容体アンタゴニストの使用；(B) 持続性心房細動の患者またはそれに感受性のある患者である、心房リモデリングおよび/または心房性不整脈(例えば、心房細動)の治療または予防を必要とするヒトにおけるかかる治療または予防の方法であって、かかるヒトに有効量の 5-HT<sub>4B</sub> 受容体アンタゴニストを投与することを含む方法；および/または(C) 持続性心房細動の患者であるかまたはそれに対する感受性のあるヒトにおける心房リモデリングおよび/または心房性不整脈(例えば、心房細動)の予防または治療において使用するための 5-HT<sub>4B</sub> 受容体アンタゴニストを提供する。好ましくは、アンタゴニストは、ヒト(例えば、心房) 5-HT<sub>4B</sub> 受容体のアンタゴニストである。]

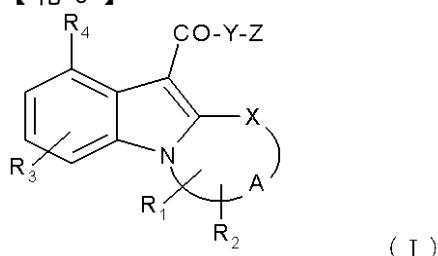
## 【0042】

好ましくは、本発明の態様のいずれかにおいて、5-HT<sub>4</sub> (例えば、5-HT<sub>4A</sub> および/または 5-HT<sub>4B</sub>) 受容体アンタゴニストは、選択的 5-HT<sub>4</sub> (例えば、5-HT<sub>4A</sub> および/または 5-HT<sub>4B</sub>) 受容体アンタゴニストである。かかるアンタゴニストは、例えば、他の 5-HT 受容体よりも少なくとも 10 倍、好ましくは、少なくとも 25 倍、より好ましくは、少なくとも 100 倍強く 5-HT<sub>4</sub> (例えば、5-HT<sub>4A</sub> および/または 5-HT<sub>4B</sub>) 受容体を結合および/または阻害することができる。選択性は、公知の試験法により測定することができる。5-HT 受容体命名法については、例えば、D. Hoyer, Neuropharmacology, 1997, 36 (4/5), 419 およびそこに引用されている参考文献を参照のこと。

## 【0043】

好ましくは、5-HT<sub>4</sub> (例えば、5-HT<sub>4A</sub> および/または 5-HT<sub>4B</sub>) 受容体アンタゴニストは、WO 93/18036 の(実施例を含む)明細書および/またはクレーム中に開示されている化合物を含む。例えば、WO 93/18036 のクレーム 1 のとおり、5-HT<sub>4</sub> 受容体アンタゴニストは、式(I)：

## 【化6】



[式中、

X は、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>、CH または NR であり(ここで、R は、水素また

10

20

30

40

50

は  $C_{1-6}$  アルキルである) ;

A は、炭素原子 2 ~ 4 個の飽和または不飽和ポリメチレン鎖であり；

$R_1$  および  $R_2$  は、水素または  $C_{1-6}$  アルキルであり；

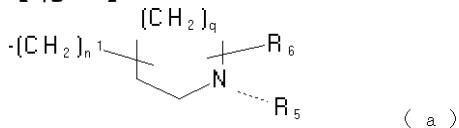
$R_3$  は、水素、ハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、アミノ、ニトロまたは  $C_{1-6}$  アルコキシであり；

$R_4$  は、水素、ハロ、 $C_{1-6}$  アルキルまたは  $C_{1-6}$  アルコキシであり；

Y は、O または NH であり；

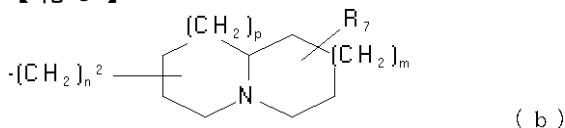
Z は、下位式 (a)、(b) または (c) :

【化 7】



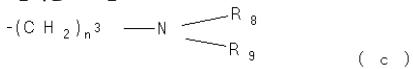
10

【化 8】



20

【化 9】



20

(式中、

$n^1$  は、1、2、3 または 4 であり；  $n^2$  は、0、1、2、3 または 4 であり；  $n^3$  は、2、3、4 または 5 であり；

$q$  は、0、1、2 または 3 であり；  $p$  は、0、1 または 2 であり；  $m$  は、0、1 または 2 であり；

$R_5$  は、水素、 $C_{1-12}$  アルキル、アラルキルであるか、または、 $R_5$  は、 $(CH_2)_z - R_{10}$  であり (ここで、 $z$  は、2 または 3 であり、 $R_{10}$  は、シアノ、ヒドロキシル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、フェノキシ、 $C(O)C_{1-6}$  アルキル、 $COCH_6H_5$ 、 $-CO$   $NR_{11}R_{12}$ 、 $NR_{11}COR_{12}$ 、 $SO_2NR_{11}R_{12}$  または  $NR_{11}SO_2R_{12}$  から選択され、ここで、 $R_{11}$  および  $R_{12}$  は、水素または  $C_{1-6}$  アルキルである)；

$R_6$ 、 $R_7$  および  $R_8$  は、独立して、水素または  $C_{1-6}$  アルキルであり；

$R_9$  は、水素または  $C_{1-10}$  アルキルである)

で示される基である]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩、または CO-Y 結合を複素環式バイオアイソステアーに置き換えた式 (I) で示される化合物を含み得る。

【0044】

CO-Y 結合を複素環式バイオアイソステアーに置き換えた場合、該バイオアイソステアーは、WO 93/18036 の第 3 頁、第 11 ~ 25 行に開示されているものであり得る。しかしながら、好ましくは、このバイオアイソステアーは存在しない；すなわち、好ましくは、Y は O または NH である。

【0045】

好ましくは、X は O である。好ましくは、A は、 $- (CH_2)_3 -$  である。好ましくは、 $R_1$  および  $R_2$  は、独立して、水素またはメチルである。 $R_3$  が水素であり、 $R_4$  が水素またはハロであるのが好ましい。(比較: WO 93/18036 のクレーム 2 ~ 5 )

。

【0046】

アリール (例えば、 $R_5$  がアラルキルである場合) としては、ハロ、 $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{1-6}$  アルコキシから選択される置換基 1 個またはそれ以上により置換されていて

40

50

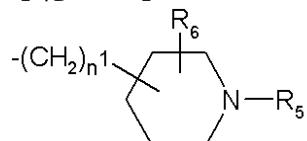
もよいフェニルおよびナフチルが挙げられる。R<sub>5</sub>がアラルキルである場合、このアラルキルとしては、置換されていてもよいベンジル、例えば、フェニル環がハロ、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルおよびC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシから選択される置換基1個またはそれ以上により置換されているベンジルを挙げることができる。（比較：WO 93/18036のクレーム9および第3頁、第6~7行）。

## 【0047】

好ましくは、Zは、下位式（a）で示されるものである。下位式（a）において、(CH<sub>2</sub>)<sup>n</sup>は、アザサイクルの炭素原子で結合される。好ましくは、n<sup>1</sup>は、1である。好ましくは、q=3であり、下位式（a）は、6員アザサイクルを含み、すなわち、Zは

10

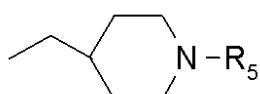
## 【化10】



であり、この場合、好ましくは、(CH<sub>2</sub>)<sup>n</sup>は、アザサイクルの4位で結合される。より好ましくは、Zは、R<sub>5</sub>によりN-置換された4-ピペリジルメチルである（すなわち、Zは、

20

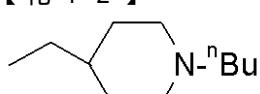
## 【化11】



である）。ZがR<sub>5</sub>によりN-置換された4-ピペリジルメチルである場合、N-置換基R<sub>5</sub>が、C<sub>2</sub>またはC<sub>3</sub>またはそれ以上のアルキル（すなわち、C<sub>2</sub>~<sub>12</sub>アルキルまたはC<sub>3</sub>~<sub>12</sub>アルキル）であるか、または置換されていてもよいベンジルであるか；またはN-置換基R<sub>5</sub>が、EP-A-501322の式（I）にて定義されており、かつ、EP-A-501322の特定の例に関する(CH<sub>2</sub>)<sup>n</sup>R<sup>4</sup>により置換されるのが好ましい。最も好ましくは、Zは、(1-(n-ブチル)-4-ピペリジル)メチル、すなわち

30

## 【化12】



である。（比較：WO 93/18036のクレーム1および7~9ならびに第4頁、第6行~第5頁、第10行）。

## 【0048】

好ましくは、本発明において、5-HT<sub>4</sub>受容体アンタゴニストは、遊離形態またはその医薬上許容される塩としての、

(a) WO 93/18036に記載されている実施例1~46のうちの一、

(b) WO 93/05038に記載されている実施例1~54のうちの一、

(c) WO 93/20071のクレーム6または実施例1~38に記載されている化合物のうちの一、または

(d) EP 501322 B1のクレーム9または実施例1~23に記載されている化合物のうちの一

40

から選択される化合物を含む。

## 【0049】

別法として、本発明において、5-HT<sub>4</sub>受容体アンタゴニストは、遊離塩基形態またはその医薬上許容される塩としての、

(a) WO 94/27965に記載されている実施例1~15の化合物のうちの一ま

50

たは R S 1 0 0 2 3 5 または R S 1 0 0 3 0 2 、または

(b) E P 7 3 2 3 3 3 A 1 に記載されている実施例 1 ~ 3 8 のうちの一  
から選択される化合物を含むことができる。

【 0 0 5 0 】

本発明において、5 - H T<sub>4</sub> 受容体アンタゴニストが

(i) N - [ ( 1 - <sup>n</sup> プチル - 4 - ピペリジニル ) メチル ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - [ 1 , 3 ] オキサジノ [ 3 , 2 - a ] インドール - 1 0 - カルボキサミド ( S B 2 0 7 2 6 6 ) ;

(i i) N - ( 2 - ( 4 - ( 3 - ( 8 - アミノ - 7 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 5 - イル ) - 3 - オキソプロピル ) ピペリジン - 1 - イル ) エチル ) - メタンスルホンアミド ( R S 1 0 0 3 0 2 ) ;

(i i i) 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 ( 1 - ( 2 - ( ( メチルスルホニル ) アミノ ) エチル ) - 4 - ピペリジニル ) メチルエステル ( G R 1 1 3 8 0 8 ) ; または

(i v) 1 - ( 1 - メチルエチル ) - N - ( 2 - ( 4 - ( ( トリシクロ [ 3 . 3 . 1 . 1 <sup>3</sup> . <sup>7</sup> ] デカ - 1 - イルカルボニル ) アミノ ) - 1 - ピペリジニル ) エチル ) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド、すなわち、

1 - ( 1 - メチルエチル ) - N - ( 2 - ( 4 - ( ( トリシクロ [ 3 . 3 . 1 . 1 ] デカ - 1 - イルカルボニル ) アミノ ) - 1 - ピペリジニル ) エチル ) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド、または

1 - ( 1 - メチルエチル ) - N - ( 2 - ( 4 - ( ( トリシクロ [ 3 . 3 . 1 . 1 ] デカ - 1 - イルカルボニル ) アミノ ) - 1 - ピペリジニル ) エチル ) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド、または

N - [ 2 - ( 4 - ( 1 - アダマンチルカルボニルアミノ ) - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - 1 - ( 2 - プロピル ) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド ( L Y - 3 5 3 4 3 3 ) ;

またはその医薬上許容される塩

を含むのが特に好ましい。

【 0 0 5 1 】

別法として、5 - H T<sub>4</sub> 受容体アンタゴニストが

(v) 8 - アミノ - 7 - クロロ - 1 , 4 - ベンゾジオキサン - 5 - カルボン酸 ( 1 - プチル - 4 - ピペリジル ) メチル ( S B 2 0 4 0 7 0 ) またはその医薬上許容される塩、  
例えば、その塩酸塩、

(v i) 8 - アミノ - 7 - ヨード - 1 , 4 - ベンゾジオキサン - 5 - カルボン酸 ( 1 - プチル - 4 - ピペリジル ) メチル ( S B 2 0 7 7 1 0 ) またはその医薬上許容される塩、  
例えば、その塩酸塩、

(v i i) N - ( 1 - プチル - 4 - ピペリジル ) メチル - 8 - アミノ - 7 - クロロ - 1 , 4 - ベンゾジオキサン - 5 - カルボキサミド ( S B 2 0 5 8 0 0 ) またはその医薬上  
許容される塩、

(v i i i) [ 2 - ( 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) フェニル ] カルバミン酸 [ 1 - [ 2 - [ ( メチルスルホニル ) アミノ ] エチル ] - 4 - ピペリジニル ] メチル ( G R 1 3 8 8 9 7 ) またはその医薬上許容される塩、  
例えば、その ( Z ) - 2 - プテン二酸塩またはメタンスルホン酸塩；または

(i x) 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 [ 1 - [ 2 - [ ( メチルスルホニル ) アミノ ] エチル ] - 4 - ピペリジニル ] メチル ( G R 1 2 5 4 8 7 ) またはその医薬上許容される塩、  
例えば、その塩酸塩、メタンスルホン酸塩またはマレイン酸塩

を含むのが好ましい。

【 0 0 5 2 】

5 - H T<sub>4</sub> 受容体アンタゴニストが、(i) S B 2 0 7 2 6 6 、(v) S B 2 0 4 0 7 50

0、(v i) S B 207710、(v i i) S B 205800、(v i i i) G R 1  
 38897または(i v) L Y - 353433；またはその医薬上許容される塩を含むのがさらに好ましい。アンタゴニストが上記定義の(i)、(v)、(v i)、(v i i)または(v i i i)、またはその医薬上許容される塩を含むのがさらに好ましい。

## 【0053】

最も好ましい5-HT<sub>4</sub>受容体アンタゴニストは、N-[ (1-<sup>n</sup> プチル - 4 - ピペリジニル) メチル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 3] オキサジノ [3 , 2 - a] インドール - 10 - カルボキサミド (S B 207266) またはその医薬上許容される塩、特に、その塩酸塩 (S B 207266 - A) である。S B 207266 は 5 H T<sub>4</sub> B 受容体をアンタゴナイズすることが見出された。

10

## 【0054】

本発明の第二の態様は、心房有効不応期 (A E R P) の減少および / または心房不応性の望ましくない修飾に関連する心房細動以外の疾患または症状の予防または治療のための薬物の製造における5-HT<sub>4</sub>受容体アンタゴニストの使用を提供する。

## 【0055】

本発明の第二の態様は、また、心房有効不応期 (A E R P) の減少および / または心房不応性の望ましくない修飾に関連する心房細動以外の疾患または症状の治療または予防を必要とする哺乳動物 (例えば、ヒト) におけるかかる治療または予防の方法であって、かかる哺乳動物に有効量の5-HT<sub>4</sub>受容体アンタゴニストを投与することを含む方法を提供する。

20

## 【0056】

本発明の第二の態様は、また、心房有効不応期 (A E R P) の減少および / または心房不応性の望ましくない修飾に関連する心房細動以外の疾患または症状において使用するための5-HT<sub>4</sub>受容体アンタゴニストを提供する。

## 【0057】

本発明の第三の態様は、心房有効不応期 (A E R P) の増大および / または心房不応性の有益な修飾が望まれる心房細動以外の疾患または症状に罹患しているかまたは該疾患もしくは症状に感受性のある哺乳動物 (例えば、ヒト) におけるかかる増大および / または修飾のための薬物の製造における5-HT<sub>4</sub>受容体アンタゴニストの使用を提供する。

30

## 【0058】

本発明の第三の態様は、また、心房有効不応期 (A E R P) の増大および / または心房不応性の有益な修飾を必要とする哺乳動物 (例えば、ヒト) における、かかる増大および / または修飾が望まれる心房細動以外の疾患または症状に罹患しているかまたは該疾患もしくは症状に感受性のある哺乳動物におけるかかる増大および / または修飾の方法であって、かかる哺乳動物に有効量の5-HT<sub>4</sub>受容体アンタゴニストを投与することを含む方法を提供する。

30

## 【0059】

本発明の第三の態様は、また、心房有効不応期 (A E R P) の増大および / または心房不応性の有益な修飾が望まれる心房細動以外の疾患または症状に罹患しているかまたは該疾患または症状に感受性のある哺乳動物 (例えば、ヒト) における該増大および / または修飾のための5-HT<sub>4</sub>受容体アンタゴニストを提供する。

40

## 【0060】

第四の態様は、心房ペーシング (例えば、慢性心房ペーシング) または心房ペーシング (例えば、慢性心房ペーシング) のエピソードに関連する心房細動以外の疾患または症状の予防または治療のための薬物の製造における5-HT<sub>4</sub>受容体アンタゴニストの使用を提供する。

40

## 【0061】

一の実施態様において、本発明の第二、第三および第四の態様では、当該疾患または症状は、心房性不整脈以外のものである。好ましくは、これらの第二および第三の態様では、当該疾患または症状は心臓 (例えば、心房) 疾患または症状であり、および / または、当

50

該疾患または症状はヒトのような哺乳動物におけるものである。

【0062】

医薬組成物(处方物)

5-HT<sub>4</sub>受容体アンタゴニストを使用するためには、それらは、通常、標準的な製薬プラクティスに従って医薬組成物に処方されるであろう。

【0063】

5-HT<sub>4</sub>受容体アンタゴニスト(または「阻害剤」)は、好都合には、薬物投与のために慣用的に使用される経路のいずれか、例えば、非経口、経口、局所または吸入により投与され得る。5-HT<sub>4</sub>受容体アンタゴニストは、慣用的な手順に従ってそれと標準的な医薬上許容される担体とを配合することにより調製される慣用的な投与剤形で投与され得る。5-HT<sub>4</sub>受容体アンタゴニストは、また、公知の第二の治療上活性な化合物と合わせて慣用的な投与量で投与され得る。これらの手順は、所望の製剤に適するように、成分を混合すること、造粒すること、および圧縮または溶解することを含み得る。医薬上許容される担体の形態および特徴は、配合されるべき活性成分の量、投与経路および他のよく知られている可変項目により決定されると認められるであろう。当該担体は、处方物の他の成分と適合し、かつ、そのレシピエントにとって有害ではないという意味で「許容」されなければならない。

【0064】

したがって、本発明は、また、医薬上許容される担体と合わせて(例えば、SB 207 266またはその医薬上許容される塩を含むかまたはそのものである)5-HT<sub>4</sub>受容体アンタゴニストを含む、例えば、本発明の方法/使用のいずれかに使用するための、医薬組成物を提供する。

【0065】

使用される医薬上許容される担体は、例えば、固体または液体のいずれであってもよい。固体担体の例は、ラクトース、白土、シュークロース、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸などである。液体担体の例は、シロップ、落花生油、オリーブ油、水などである。同様に、当該担体または希釈剤は、モノステアリン酸グリセリンまたはジステアリン酸グリセリンのような当該技術分野によく知られている遅延物質を単独でまたはワックスと一緒に含むことができる。

【0066】

広範囲に及ぶ種々の医薬剤形を使用することができる。かくして、固体担体を使用する場合、当該製剤は、錠剤化されるか、または、粉末もしくはペレット形態でハードゼラチンカプセル中に入れられるか、また、トローチ剤もしくはロゼンジ剤の形態であり得る。固体担体の量は、幅広く様々な値をとるが、好ましくは、約25mg~約1gである。液体担体を使用する場合、当該製剤は、シロップ剤、乳剤、ソフトゼラチンカプセル剤、無菌注射用液剤、例えば、アンプル剤または非水性液体懸濁剤の剤形である。

【0067】

ヒト経口投与のためのSB 207266についての2つの特に好ましい経口組成物は、以下のとおりである:

【表1】

10

20

30

40

S B - 2 0 7 2 6 6	5.0mg	S B - 2 0 7 2 6 6	5.0mg
微結晶性セルロース	30.0mg	微結晶性セルロース	50.0mg
マンニトール	112.0mg	H P M C	12.5mg
ステアリン酸マグネシウム	3.0mg	デンプングリコール酸ナトリウム	12.5mg
		リン酸二カルシウム	167.5mg
		ステアリン酸マグネシウム	2.5mg
合計	150mg		250mg

10

H P M C = ヒドロキシプロピルメチルセルロース

【 0 0 6 8 】

第二（右側）の組成物における投与量は容易に 20 mg に増加させることができる。第二の組成物は造粒工程の結果である。

【 0 0 6 9 】

S B 2 0 7 2 6 6 についてのこれらおよび他の適当な経口組成物を下記実施例 4、5、6、7 および 8 に記載する。

【 0 0 7 0 】

投与計画ならびに投与経路および方法

5 - H T<sub>4</sub> 受容体アンタゴニスト（「阻害剤」）は、好ましくは、非経口的に、すなわち、静脈内、筋肉内、皮下、鼻内、直腸内、膣内または腹腔内投与により投与される。静脈内形態の非経口投与が一般的に好ましい。かかる投与に適当な投与剤形は慣用技法により調製され得る。

【 0 0 7 1 】

5 - H T<sub>4</sub> 受容体アンタゴニスト（「阻害剤」）は、また、経口投与され得る。かかる投与に適当な投与剤形は、慣用技法により調製され得る。

【 0 0 7 2 】

5 - H T<sub>4</sub> 受容体アンタゴニストは、また、吸入により、すなわち、鼻内および経口吸入投与により投与され得る。エアゾール製剤のようなかかる投与に適当な投与剤形は、慣用技法により調製され得る。

【 0 0 7 3 】

5 - H T<sub>4</sub> 受容体アンタゴニストは、また、局所的に、すなわち、非全身投与により投与され得る。これは、当該化合物が血流に有意に入らないような、5 - H T<sub>4</sub> 受容体アンタゴニストの表皮または口腔への外用ならびにかかる化合物の耳、目および鼻への滴下を含む。

【 0 0 7 4 】

S B 2 0 7 2 6 6 またはその医薬上許容される塩のような 5 - H T<sub>4</sub> 受容体アンタゴニスト（「阻害剤」）について本明細書で記載する全ての使用の方法について、1日経口投与計画は、好ましくは、全体重 1 kg につき約 0.1 ~ 約 80 mg、好ましくは、約 0.2 ~ 30 mg / kg、より好ましくは、約 0.5 mg / kg ~ 15 mg / kg である。1日非経口（例えば、静脈内）投与計画は、好ましくは、全体重 1 kg につき約 0.1 ~ 約 80 mg、好ましくは、約 0.2 ~ 約 30 mg / kg、より好ましくは、約 0.5 mg / kg ~ 15 mg / kg である。1日局所投与計画は、好ましくは、0.1 mg ~ 150 mg であり、1日に 1 ~ 4 回、好ましくは、2 または 3 回投与される。1日吸入投与計画は、好ましくは、1日あたり約 0.01 mg / kg ~ 約 1 mg / kg である。

【 0 0 7 5 】

上記の好ましい投与量範囲に基づいて、かつ、下記実施例 1 および 2 において示されるミニブタ実験におけるインビオ結果に基づいて、静脈内投与される S B - 2 0 7 2 6 6 の 0

20

30

40

50

.3 および 1.0 mg / kg の投与量が心房細動および心房リモデリングを治療するのに有効であった場合、SB 207266 またはその医薬上許容される塩を投与することを含む心房性不整脈（例えば、心房細動および/または心房リモデリング）の予防または治療のために以下の投与量範囲が好ましい。1日経口または非経口（例えば、静脈内）投与計画は、特に、ヒトのような哺乳動物において、好ましくは、全体重 1 kg につき約 0.1 mg ~ 1.0 mg（例えば、0.1 ~ 1.0 mg / kg）、より好ましくは、約 0.2 mg / kg ~ 1.0 mg / kg（例えば、0.2 ~ 1.0 mg / kg）、さらにより好ましくは、0.3 ~ 1.0 mg / kg、最も好ましくは、約 0.5 mg / kg ~ 1.0 mg / kg（例えば、0.5 ~ 1.0 mg / kg）である。別法として、1日経口または非経口投与計画は、全体重 1 kg につき約 0.2 mg ~ 約 0.5 mg、例えば、全体重 1 kg につき約 0.2 mg ~ 0.3 mg であり得る。例えば、約 70 ~ 75 kg の体重のヒトについて、0.3 ~ 1.0 mg / kg の 1 日経口または非経口（例えば、静脈内）投与計画は、1日あたりの約 (21 ~ 22.5) ~ (70 ~ 75) mg に相当し；約 0.2 mg / kg ~ 1.0 mg / kg は、1日あたりの (約 14 ~ 15) ~ (70 ~ 75) mg に相当し；約 0.5 mg / kg ~ 1.0 mg / kg は、1日あたりの (約 35 ~ 37.5) ~ (70 ~ 75) mg に相当し；約 0.2 mg / kg ~ 約 0.5 mg / kg は、1日あたりの (約 14 ~ 15) ~ (約 35 ~ 37.5) mg に相当し；約 0.2 mg / kg ~ 0.3 mg / kg は、1日あたりの (約 14 ~ 15) ~ (21 ~ 22.5) mg に相当する。

#### 【0076】

ヒト経口または非経口（例えば、静脈内）投与についての好ましい 1 日投与量は、  
a) 5 ~ 20 mg（例えば、上記の SB 207266 の第二の特定の経口組成物において）、特に、20 mg、  
b) 50 mg、  
c) 80 mg

である。

#### 【0077】

投与量は、SB 207266 遊離塩基の重量として測定されており、SB 207266 の塩については、塩を形成するために遊離塩に添加されるいずれもの酸の重量は排除されている。

#### 【0078】

したがって、本発明の第五の態様は、全体重 1 kg につき約 0.1 mg ~ 1.0 mg（遊離塩基として測定）の N - [ (1 - <sup>n</sup> ブチル - 4 - ピペリジニル) メチル ] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - [ 1, 3 ] オキサジノ [ 3, 2 - a ] インドール - 10 - カルボキサミド（SB 207266）またはその医薬上許容される塩の 1 日経口または非経口投与計画を哺乳動物に投与することによる哺乳動物（例えば、ヒト）における心房細動の治療または予防のための薬物の製造における SB 207266 またはその医薬上許容される塩の使用を提供する。

#### 【0079】

本発明の第五の態様は、また、心房細動の治療または予防を必要とする哺乳動物におけるかかる治療または予防の方法であって、かかる哺乳動物に全体重 1 kg につき約 0.1 mg ~ 1.0 mg（遊離塩基として測定）の N - [ (1 - <sup>n</sup> ブチル - 4 - ピペリジニル) メチル ] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - [ 1, 3 ] オキサジノ [ 3, 2 - a ] インドール - 10 - カルボキサミド（SB 207266）またはその医薬上許容される塩の 1 日経口または非経口投与計画を投与することを含む方法を提供する。

#### 【0080】

また、哺乳動物（例えば、ヒト）に全体重 1 kg につき約 0.1 mg ~ 1.0 mg（遊離塩基として測定）の N - [ (1 - <sup>n</sup> ブチル - 4 - ピペリジニル) メチル ] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - [ 1, 3 ] オキサジノ [ 3, 2 - a ] インドール - 10 - カルボキサミド（SB 207266）またはその医薬上許容される塩の 1 日経口または非経口投与計画を投与することによる哺乳動物における心房細動の治療または予防に使用するための SB

10

20

30

40

50

207266またはその医薬上許容される塩が提供される。

【0081】

本発明の（例えば、第一～第五の態様に制限することなく）全ての態様において、1日経口または非経口投与計画は、好ましくは、全体重1kgにつき約0.1mg～1.0mg、より好ましくは、約0.2mg/kg～1.0mg/kg、さらにより好ましくは、0.3～1.0mg/kg、例えば、約0.5mg/kg～1.0mg/kg（全て、遊離塩基として測定した）のSB 207266またはその塩である。別法として、または、加えて、1日経口または非経口投与計画は、全体重1kgにつき約0.2mg～約0.5mg、例えば、約0.2mg～0.3mg（遊離塩基として測定）のSB 207266またはその塩であり得る。

10

【0082】

より好ましくは、本発明の全ての態様において、1日投与計画は、SB 207266またはその塩20mg、50mgまたは80mg（遊離塩基として測定）のヒトへの経口または非経口（好ましくは、経口）投与を含む。これらの1日投与量は、1日1回単一用量として投与することができるか、または、合計で所定の1日投与量を投与するその日の同一回数または異なる回数で2つまたはそれ以上の少量の投与量として投与することができる。

【0083】

したがって、本発明の第6の態様は、ヒトにN-[ (1-<sup>n</sup> プチル-4-ピペリジニル) メチル] - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - [1, 3] オキサジノ [3, 2 - a] インドール - 10 - カルボキサミド (SB 207266) またはその医薬上許容される塩20mg、50mgまたは80mg（遊離塩基として測定）の1日経口または非経口（好ましくは、経口）投与量を投与することによるヒトにおける心房細動の治療または予防のための薬物の製造におけるSB 207266またはその塩の使用を提供する。

20

【0084】

心房細動の治療または予防を必要とするヒトにおけるかかる治療または予防の方法であって、かかるヒトにSB 207266またはその塩20mg、50mgまたは80mg（遊離塩基として測定）の1日経口または非経口投与量を投与することを含む方法もまた提供される。

30

【0085】

ヒトにSB 207266またはその塩20mg、50mgまたは80mg（遊離塩基として測定）の1日経口または非経口投与量を投与することによるヒトにおける心房細動の治療または予防における使用のためのSB 207266またはその医薬上許容される塩もまた提供される。

【0086】

本発明の全ての態様において、5-HT<sub>4</sub>受容体アンタゴニスト（例えば、SB 207266またはその医薬上許容される塩）を症候性心房細動（AF）、および/または発作性もしくは持続性（好ましくは、永久）AFの患者に使用または投与されるのが好ましい。

【0087】

ヒト1日経口または非経口投与量20、50および/または80mgおよび1日投与量約0.2mg/kg～1.0mg/kgは、SB 207266の投与の心臓血管副作用および/または他の副作用を最小にするかまたは減少させるように設計される。予備実験は、（哺乳動物において約1.6～1.7mg/kg/日またはそれ以上に相当する）約120mgまたはそれ以上のSB 207266のヒト1日経口投与量がある種の副作用を引き起こすかもしれません、そこで、好ましくは、SB 207266のこのように高い投与量は回避すべきであることを示している。

40

【0088】

したがって、1日経口または非経口投与計画が、好ましくは、全体重1kgにつきSB 207266またはその塩約1.5mg未満、より好ましくは、約0.2mg/kg～約

50

1.5 mg / kg、より好ましくは、約 0.5 ~ 約 1.5 mg / kg、例えば、約 1.0 mg / kg ~ 約 1.5 mg / kg ( 例えば、1.0 ~ 1.5 mg / kg または 1.0 ~ 1.3 mg / kg ) ( 全て遊離塩基として測定 ) であるのが好ましい。したがって、本発明は、また、( A ) 全体重 1 kg につき約 1.0 mg ~ 約 1.5 mg ( 例えば、1.0 ~ 1.5 mg または 1.0 ~ 1.3 mg ) の SB 207266 またはその塩の 1 日経口または非経口投与計画を哺乳動物 ( 例えば、ヒト ) に投与することによる哺乳動物における心房細動の治療または予防のための薬物の製造における SB 207266 またはその医薬上許容される塩の使用 ; ( B ) 心房細動の治療または予防を必要とする哺乳動物におけるかかる治療または予防の方法であって、かかる哺乳動物に全体重 1 kg につき約 1.0 mg ~ 約 1.5 mg の SB 207266 またはその医薬上許容される塩の 1 日経口または非経口投与計画を投与することを含む方法 ; および / または ( C ) 哺乳動物 ( 例えば、ヒト ) に全体重 1 kg につき約 1.0 mg ~ 約 1.5 mg の SB 207266 またはその塩の 1 日経口または非経口投与計画を投与することによる哺乳動物における心房細動の治療または予防において使用するための SB 207266 またはその医薬上許容される塩を提供する ; 全ての重量は、遊離塩基として測定した。

10

## 【 0 0 8 9 】

好ましくは、本発明の全ての態様において、薬物 / 治療または予防の方法 / 5 - HT<sub>4</sub> 受容体アンタゴニスト ( 例えば、SB 207266 またはその医薬上許容される塩 ) は、発作性または持続性 AF ( 好ましくは、持続性 AF ) の患者における心房細動の症候性再発の阻害において有用である。

20

## 【 0 0 9 0 】

持続性 AF の患者において SB 207266 を使用する心房細動の症候性再発の阻害のための好ましいプロトコールを下記実施例 3 に詳細に記載する。

## 【 0 0 9 1 】

## 初回量

SB 207266 の使用 / 投与に関して、通常、より敏速に十分な治療応答を得るのが望ましい。これを得るために、初期の大きい「初回量」 ( 例えば、経口投与量 ) の SB 207266 またはその塩を使用して、より迅速に治療濃度を達することができる。

## 【 0 0 9 2 】

SB 207266 の定常状態血漿濃度は、1 日 1 回の投与の約 4 ~ 5 日後にのみ達成されることが見出された ( 4 日目の濃度は、定常状態血漿濃度の約 90 % であることが見出された )。排出半減期 T<sub>1/2</sub> は約 20 ~ 24 時間であることが見出された。AF のエピソードの後に正常洞調律に変えられた ( カルジオバージョン処置された ) 心房細動 / リモデリングの患者がカルジオバージョン後まもなく AF の再発を有するかもしれないので、定常状態濃度を得るための期間の延長は望ましくないと考えられる。1 日 1 回の経口投与後の蓄積の程度は、約 1.5 倍であると考えられる。したがって、SB 207266 の投与の 1 日目に 1 日投与量の約 1.5 倍 ( 「初回量」 ) の投与の結果、より早く、仮性定常状態血漿濃度が得られる。例えば ( 理論により束縛されることなく )、定常状態血漿濃度の 90 % は、以下に示すモデリングに部分的に基づいて、初回量の投与の約 24 時間またはそれ以下の時間後に達成可能であると考えられる。これは、例えば、最初の投与後の早い時期にカルジオバージョン処置されることにより、および / またはカルジオバージョン後まもなく細動に逆戻りする患者の変化を減少させることにより、および / または該患者の入院期間を減少させることにより、カルジオバージョン後の AF 患者に対して治療利益を有する。

30

40

## 【 0 0 9 3 】

予備的な個体群薬物動態学的モデリングの結果、2 つの計画 ( 1 日目 120 mg に次いで 7 日間 1 日 1 回 80 mg 対 8 日間 1 日 1 回 80 mg ) についてシミュレートされた SB - 207266 血漿濃度対時間プロフィールを示す図 5 が得られた。図 5 におけるシミュレーションは、維持量の 1.5 倍の初回計画の後、定常状態条件が 24 時間までに迅速に達成され、これにより、各患者についての遠隔測定モニターリング期間を減少させる一方、

50

目標定常状態の10%以内に最大SB-207266血漿濃度を維持したままであることを示している。初回計画による遠隔測定モニターリング期間の低下の可能性は、医療費および患者にとっての便宜における利益と関連する入院治療からより早く患者を解放させることができる。

【0094】

これらの理由のために、好ましくは、SB 207266またはその医薬上許容される塩は、1日目に、1日維持量の約1.2～約2.0倍（好ましくは、約1.25倍～約1.75倍、例えば、約1.5倍）の初回量が投与され、次いで、翌日から1日維持量が投与される。

【0095】

したがって、本発明の全ての態様において、薬物、方法またはアンタゴニストは、1日維持量の約1.2倍～約2.0倍の初回量での1日目のSB 207266またはその塩の投与、次いで、翌日からのSB 207266または塩の1日維持量での投与のためであるか、または、該投与を使用する。好ましくは、初回量は、1日維持量の約1.25倍～約1.75倍であり、より好ましくは、1日維持量の約1.5倍である。好ましくは、1日維持量は、本発明の第五の態様および/または第6の態様において定義した1日経口または非経口投与量または投与計画を含む。

【0096】

加えて、本発明の第七の態様によると、1日維持量の約1.2倍～約2.0倍の初回量での1日目のN-[ (1-<sup>n</sup>ブチル-4-ペリジニル)メチル]-3,4-ジヒドロ-2H-[1,3]オキサジノ[3,2-a]インドール-10-カルボキサミド(SB 207266)またはその塩の投与、次いで、翌日からのSB 207266またはその塩の1日維持量での投与による哺乳動物（例えば、ヒト）における心房性不整脈（例えば、心房リモデリングおよび/または心房細動を含む）の予防または治療のための薬物の製造におけるSB 207266またはその医薬上許容される塩の使用が提供される。

【0097】

本発明の第七の態様は、また、心房性不整脈（例えば、心房リモデリングおよび/または心房細動を含む）の治療または予防を必要とする哺乳動物（例えば、ヒト）におけるかかる治療または予防の方法であって、かかる哺乳動物に有効量のN-[ (1-<sup>n</sup>ブチル-4-ペリジニル)メチル]-3,4-ジヒドロ-2H-[1,3]オキサジノ[3,2-a]インドール-10-カルボキサミド(SB 207266)またはその医薬上許容される塩を投与することを含み、1日目に1日維持量の約1.2倍～約2.0倍の初回量のSB 207266またはその塩を投与し、翌日から1日維持量のSB 207266または塩を投与することを含む方法を提供する。

【0098】

本発明の第七の態様は、また、1日目の1日維持量の約1.2倍～約2.0倍の初回量のN-[ (1-<sup>n</sup>ブチル-4-ペリジニル)メチル]-3,4-ジヒドロ-2H-[1,3]オキサジノ[3,2-a]インドール-10-カルボキサミド(SB 207266)またはその塩の投与、次いで、翌日から1日維持量のSB 207266または塩の投与による哺乳動物（例えば、ヒト）における心房性不整脈（例えば、心房リモデリングおよび/または心房細動）の予防または治療において使用するためのSB 207266またはその医薬上許容される塩を提供する。

【0099】

好ましくは、初回量は、1日維持量の約1.25倍～約1.75倍であり、より好ましくは、1日維持量の約1.5倍（例えば、1.5倍）である。

【0100】

好ましくは、1日維持量は、本発明の第五の態様および/または第6の態様において定義した1日経口または非経口投与量または投与計画を含む。

【0101】

初回量が1日維持量の1.5倍である場合、および、哺乳動物がヒトである場合、初回量

10

20

30

40

50

は、好ましくは、30mg、75mgまたは120mgであり、1日維持量は、各々、20mg、50mgまたは80mgである。20mg、50mgまたは80mgの用量/投与量は、本発明の第五の態様および/または第六の態様に従うものであってよく、例えば、ヒト1日経口または非経口用量/投与量であり得る。これらの用量の例およびそれらを使用することができる方法については、下記実施例3におけるプロトコールを参照のこと。

#### 【0102】

好ましくは、副作用の危険を最小限にするために、SB 207266またはその塩の初回量は、哺乳動物において<1.6~1.7mg/kg(遊離塩基として測定)である(ヒトにおいては<120mgである)。

10

#### 【0103】

本発明の全ての態様において、1日維持量は、患者において臨床上望ましい期間、例えば、1日~数年間まで(例えば、哺乳動物の全余命の間);例えば、約(2または3または5日間、1または2週間、または1ヶ月間)以上、および/または、例えば、約(5年間、1年間、6ヶ月間、1ヶ月間、1週間、または3または5日間)まで投与することができる。約3~約5日間、または約1週間~約1年間の1日維持量の投与が典型的である。

#### 【0104】

好ましくは、初回量は、哺乳動物において不整脈性(例えば、心房細動性)エピソードの間じゅう投与され、該哺乳動物が初回量が効果を現すのに十分な期間の後に正常洞調律にない場合には、維持量の投与前に、該哺乳動物をカルジオバージョン処置して正常洞調律に戻す。したがって、好ましくは、本発明の使用、方法、化合物またはアンタゴニストは、哺乳動物における不整脈性(例えば、心房細動性)エピソードの間じゅうの初回量の投与のためであるか、または該投与を使用し、哺乳動物が初回量が効果を現すのに十分に期間の後に正常洞調律にない場合には哺乳動物をカルジオバージョン処置して正常洞調律に戻した後に維持量を投与するためであるか、または該投与を使用する。以下にさらに詳細に記載する。

20

#### 【0105】

任意のカルジオバージョンを包含する好ましい投与方法

本発明の第八の態様は、不整脈性(例えば、心房細動性)エピソードを経験している哺乳動物の治療方法であって、

30

(a) 本発明の第五の態様および/または第六の態様による投与量もしくは投与計画および/または本発明の第七の態様において定義した初回量のN-[ (1-<sup>n</sup> プチル-4-ピペリジニル)メチル]-3,4-ジヒドロ-2H-[1,3]オキサジノ[3,2-a]インドール-10-カルボキサミド(SB 207266)またはその医薬上許容される塩を投与すること、

(b) 工程(a)における用量、投与量または投与計画が少なくとも部分的に効果を現すのに十分な期間待つこと、

40

(c) 任意に、哺乳動物が正常洞調律に戻ったか否かを測定すること、

(d) 工程(b)の期間の後に哺乳動物が正常洞調律にない場合には哺乳動物をカルジオバージョン処置して正常洞調律に戻すこと、

(e) 任意に、必要に応じて、さらなる用量のSB 207266またはその塩を投与すること

を含む方法を提供する。

#### 【0106】

好ましくは、工程(a)および/または(e)において、SB 207266またはその塩の経口投与を用いる。

#### 【0107】

好ましくは、工程(b)における期間は、約0.25~約8時間であり、より好ましくは、約0.5~約4時間、より好ましくは、約1~約4時間、さらに好ましくは、約1~約3時間であり、例えば、約2時間である。これは、工程(a)における経口投与について

50

特に好ましい。最大血漿濃度 ( $C_{max}$ ) は、SB 207266 の経口投与の約 2 時間後であることが見出された。

【0108】

工程 (d) において、カルジオバージョンは、薬理学的および / または DC カルジオバージョンを含むことができ ; 好ましくは、工程 (d) において、DC カルジオバージョンを使用する。

【0109】

好ましくは、工程 (a) は、本発明の第七の態様に従って初回量の SB 207266 またはその塩を投与することを含み、工程 (e) は、所望により、必要に応じて、本発明の第七の態様に従って翌日からの 1 日維持量の SB 207266 またはその塩を投与することを含む。

【0110】

好ましくは、工程 (e) は、所望により、必要に応じて、本発明の第五の態様および / または第六の態様に従って投与量または投与計画の SB 207266 またはその塩を投与することを含む。

【0111】

所望により、必要に応じて、工程 (e) において、期間を超えて SB 207266 またはその塩を複数回投与することができる。

【0112】

好ましくは、本発明の第八の態様による方法は、本発明の第八の態様による治療の方法が効果を現す期間の前、該期間の間じゅう、および / または該期間の後に哺乳動物への ( 例えれば、ワルファリンの投与を含む ) 抗凝血療法の投与を含む。

【0113】

本発明の全ての態様において、哺乳動物は、好ましくは、5-HT<sub>4</sub> アンタゴニスト ( 例えれば、SB 207266 またはその塩 ) が投与される期間のある程度の間 ( 例えれば、ほとんど ) または全ての間、( 例えれば、ワルファリン投与を含む ) 抗凝血療法を受ける。したがって、本発明の全ての態様において、使用 / 方法 / アンタゴニスト / 化合物は、好ましくは、哺乳動物へのアンタゴニストおよび ( 例えれば、ワルファリンの投与を含む ) 抗凝血療法の共投与のためのものである。

【0114】

本明細書にて引用した特許および特許出願を包含するがこれらに限定されない全ての刊行物は、個々の刊行物が十分に開示されているかの如く具体的かつ個別的に出典明示により本明細書の一部とすることが明示されているかのように出典明示により本明細書の一部とする。

【0115】

ここで、本発明は、単なる例示であり、本発明の範囲を限定しようとするものではない以下の実施例により記載される。実施例のいくつかは、以下の図により例示される :

【0116】

「心房細動 / 心房リモデリング / 心房ペーシングにおける 5-HT<sub>4</sub> アンタゴニスト ; プロトコール - 心房刺激電極を付けた、麻酔したミニブタ」なる表題の図 1 は、実施例 1 および 2 による、ミニブタにおける 5-HT<sub>4</sub> 誘発性心房細動および心房リモデリングの実験的発生および 5-HT<sub>4</sub> アンタゴニスト ( AB 207266 ) でのその処置において使用されるプロトコールの略図を示す。

【0117】

「心房細動 / 心房リモデリング / 心房ペーシングにおける 5-HT<sub>4</sub> アンタゴニスト ; ビヒクル処置群 ( n = 7 )」なる表題の図 2 は、7 匹のミニブタのビヒクル処置群における、急速心房ペーシングおよび 5-HT<sub>4</sub> により誘発されるかまたは引き起こされる心房 E RP および心房細動の発生率の変化を示す。

【0118】

「心房細動 / 心房リモデリング / 心房ペーシングにおける 5-HT<sub>4</sub> アンタゴニスト ; S

10

20

30

40

50

B - 2 0 7 2 6 6 処置群 ( n = 7 ) 」なる表題の図 3 は、 S B - 2 0 7 2 6 6 で処置した 7 匹のミニブタの群における、急速心房ペーシングおよび 5 - H T により誘発されるかまたは引き起こされる心房 E R P および心房細動の発生率の変化を示す。

【 0 1 1 9 】

図 4 A は、図 1 を別の形式で示したものであり、実施例 2 に記載されるような、ミニブタにおける 5 - H T 誘発性心房細動および心房リモデリングにおいて用いられるプロトコールの主な時点を示す略図である。

【 0 1 2 0 】

図 4 B は、図 4 A のミニブタプロトコールを使用した場合の、3 時間の急速心房ペーシングの不在下または存在下、かつ、 S B - 2 0 7 2 6 6 の不在下でのセロトニン ( 5 - H T ) の A E R P に対する効果を示すグラフである。

【 0 1 2 1 】

図 5 は、2 つの計画 ( 1 日目 1 2 0 m g に次いで 7 日間 1 日 1 回 8 0 m g 対 8 日間 1 日 1 回 8 0 m g ) についてのシミュレートされた S B - 2 0 7 2 6 6 血漿濃度対時間プロファイルを示す。

【 0 1 2 2 】

実施例

S B - 2 0 7 2 6 6 - N - [ ( 1 - <sup>n</sup> ブチル - 4 - ピペリジニル ) メチル ] - 3 , 4 - ヒドロ - 2 H - [ 1 , 3 ] オキサジノ [ 3 , 2 - a ] インドール - 1 0 - カルボキサミド - は、概論において記載した合成方法、すなわち、 W O 9 3 / 1 8 0 3 6 ; W O 9 8 / 0 7 7 2 8 、 W O 9 8 / 1 1 0 6 7 ; W O 0 0 / 0 3 9 8 3 ; および W O 0 0 / 0 3 9 8 4 のうちの 1 つまたはそれ以上に記載した合成方法を使用して製造する。

【 0 1 2 3 】

実施例 1 - S B - 2 0 7 2 6 6 を用いた実験的心房細動 / 心房リモデリング試験結果 S B - 2 0 7 2 6 6 ( 0 . 3 および 1 . 0 m g / k g 、静脈内 ) の抗不整脈効果を、麻酔したユカタン ( Y u c a t a n ) ミニブタにおける 5 - H T 誘発性心房性不整脈のモデルにおいて A F の誘発能について評価した。図 1 に示すように、 A F 誘発の前に、動物を 3 時間の急速心房ペーシング ( サイクル長 2 0 0 ミリ秒 ) および同時の心房刺激部位での 5 - H T ( 4 m g / 時 ) の局所適用により感作させた。プログラムされた刺激およびバースト電気的ペーシングの間じゅうの心房有効不応期 ( A E R P ) および A F 誘発能を測定した。

【 0 1 2 4 】

ビヒクル処置群および薬物処置群の両方の群において、該ビヒクルまたは薬物の適用前、急速心房ペーシングおよび 5 - H T の適用により A E R P が 1 1 1 . 6 ± 2 . 6 から 9 0 . 9 ± 2 . 1 ミリ秒に低下した - 図 1 における黒い菱形 ( ) および図 2 における左側の棒グラフを参照のこと。心房ペーシング無しで 5 - H T を添加した場合には A E R P の小さい減少が見られた - 図 1 における白い菱形 ( ) を参照のこと。図 2 および図 3 における右側の棒グラフにおいて示されるように、ペーシングの 1 0 連続バースト ( 2 0 ミリ秒サイクル長で 2 秒バースト ) により引き起こされるプレドラッグ A F 誘発能 ( A F の発生率 % ) は、安定性があり、かつ、再現性がある ( 7 6 ± 8 、 6 9 ± 7 、 7 3 ± 4 % 、 40 ビヒクル群における n = 7 、図 2 ) 。

【 0 1 2 5 】

図 3 において示されるように、心房ペーシングおよび 5 - H T の適用の後の S B - 2 0 7 2 6 6 の適用は、 0 . 3 および 1 . 0 m g / k g で、各々、 9 0 . 0 ± 2 . 7 から 1 0 2 . 3 ± 2 . 7 および 1 1 0 . 0 ± 3 . 6 ミリ秒への A E R P の用量依存性増加を引き起こした ( ビヒクルに対して p < 0 . 0 1 ) 。同時に、 A F 誘発能は、 0 . 3 および 1 . 0 m g / k g で、各々、薬物の不在下での 6 4 ± 6 % から 4 6 ± 1 1 および 3 0 ± 9 % へ低下した ( p < 0 . 0 1 ) 。

【 0 1 2 6 】

これらの結果は、 S B - 2 0 7 2 6 6 が心房不応性の選択的延長 ( A E R P の延長 ) に関 50

連する急速心房ペーシングにより引き起こされる心房リモデリング（またはA F）の予防または治療において効果的な特性を有することを示唆している。

【0127】

実施例2 - S B - 2 0 7 2 6 6 を用いた実験的心房細動／心房リモデリング試験結果のより詳細な記載

以下は、上記実施例1において記載した実験手法、結果、検討および結論のより詳細な記載である。図1～3を再度引用し、さらに、図4Aおよび4Bを引用する。

【0128】

実施例2 - 材料および試験系

材料。以下の技術的装置を使用してこの実験を行った：

10

- ・麻酔剤気化器：英国、ハーロウ、メディシールド2番のボイル・インターナショナル（Boyle International）。
- ・人工呼吸ポンプ：Model 613、米国、マサチューセッツ州、サウス・ナティックのハーバード（Harvard）。
- ・加熱パッド水ポンプ：Model TP-420、米国、ニューヨーク州のゲイマー・インダストリーズ（Gaymar Industries）。
- ・血液ガス分析装置：ABL 500、デンマーク国、コペンハーゲン・エヌ・ブイのラジオメーター（Radiometer）。
- ・圧力変換器：Model P23 ID、米国、オハイオ州、クリーヴランドのゴールド・エレクトロニクス（Gould Electronics）。
- ・薬物注入：ドイツ国のベー・ブラウン・メルスンゲン・アクチエン・ゲゼルシャフト（B Braun Melsungen AG）。
- ・電気生理学的刺激：S8800 刺激装置およびSIU-5 刺激単離単位、米国、マサチューセッツ州クインシーのグラス・インストゥルメント・カンパニー（Grass Instrument Co.）。
- ・チャート紙レコーダー：TA-5000 ポリレコーダー、ゴールド・エレクトロニクス。
- ・デジタルテープレコーダー：DTR 1800 Biological、Clax、仏国。

20

【0129】

動物。チャールズ・リバー（Charles River）（仏国、サン・オービン・レ・エルボー）から雄性ユカタンミニブタ（体重12～17kg）を入手し、実験の前に2週間の順化期間にわたって静止状態を維持した。

30

【0130】

動物の外科的調製。ミニブタ（仏国、チャヘルズ・リバー）を断食させ、前投薬（ジアゼパム2mg/kg + ケタミン15mg/kg、筋肉内）した後、25%O<sub>2</sub>および75%N<sub>2</sub>Oの混合気体中にてイソフルラン吸入（導入のために5%、次いで、技術的な調製のために0.5～1.5%）により麻酔を導入した。ペントバルビタールナトリウムの静脈内注入（12mg/kg/時）を用いて長期麻酔を維持した。動脈血液ガスおよびpHを正常範囲内に維持する（ABL 500 分析装置）ために、左開胸術の間じゅう人工呼吸器（Harvard pump 613）を用いて人工呼吸を施した。動脈圧を測定するため（P23 ID 変換器）および薬物投与のために、各々、大腿動脈および大腿静脈中に流体充填カテーテルを入れた。標準的なECGパラメーターのモニターリングのために心電図の誘導II、IIIおよび胸部誘導を設置した。次なる刺激（A8800 刺激装置およびSIU-5 ユニット）のため、および心房心電図の測定のために2組の電極を左心房壁に突き刺した。

40

【0131】

実施例2 - 実験手順

心房組織の感作。急速心房ペーシング（3時間にわたって200ミリ秒サイクル長）により左心房付属器を感作させて、組織の初期電気的リモデリングを生じさせた [A. Goette et al., 1996, Circulation, 94, 2968-29

50

74]。次いで、刺激用電極の近くに設置したセルロースパッチを使用して5-HT(セロトニン)の溶液(4mg/時、心房ペーシングの最後の30分前に開始する)を局所的に適用し、実験の最後までこの5-HT適用を維持した。セルロースパッチは、5-HTを組織と接触させ続ける。この感作期間の後、5-HTの定常的な局所適用の下にて、基底心房不応性およびAFの誘発能を測定した(図1における網目領域、図2および図3における網目を付した「プレドラッグ」棒グラフ、および図4Aにおける-90分から0分までの陰影を付けた枠を参照のこと)。

### 【0132】

電気生理学的実験。従前に開示されている慣用的な単一外刺激技術[A. Bril, B. Gout et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 276, 637-646]を使用して心房有効不応期(AERP)を測定した。すなわち、洞調律よりも20%短い基本サイクルでの8-刺激系列に次いで、単一の早期外刺激(4ミリ秒、閾値電流の1.5倍)を、心房応答が得られなくなるまで、心房ペーシングから漸次短くなる連結間隔で導入した。AERPは、組織における広汎性応答を誘発しない最長連結間隔を表す。

### 【0133】

AERPの決定後、心房細動(AF)攻撃誘発を開始した。受攻窓内で導入された2秒バーストの刺激による心房ペーシング(基本サイクル長20ミリ秒サイクル長、2ミリ秒間、拡張期閾値の2倍)によりAFを誘発した(AERP + 10ミリ秒)。AFは、心房心電図にて測定された少なくとも1秒の不規則な電気的活性であると定義された。

### 【0134】

実験設計および投薬。動物の再現性のある基底応答(3連続AF攻撃誘発)の評価の後、ミニブタをランダムに割り当てて、AERPおよそ次なるAF攻撃誘発の測定の15分前に10分間にわたって、無菌蒸留水(ビヒクル群、n=7)、または漸増用量のSB-207266(0.3および1.0mg/kg、n=7)を静脈内投与した。SB-207266を無菌蒸留水に溶解し、毎日、適当な薬物溶液を調製した。ビヒクルでの処置は、薬物溶液のために使用したと同様の量の蒸留水(10ml)に相当した。各投与量のSB-207266を45分間隔で投与して、前のバーストペーシング攻撃誘発から動物を回復させた。該プロトコールの主な時点を示している模式的略図を図1および図4Aに示す。

### 【0135】

SB-207266の血漿濃度の評価。各AF攻撃誘発のために、薬物のボーラス投与の最後の5分後にEDTA(6%)上に血液試料を集め(時点15分、図4Aにおけるアステリスクを参照のこと)、遠心分離(1500×g、4で10分)にかけた。次なる分析のために血漿試料を-80で貯蔵した。ビヒクル群の血漿試料は集めなかつた。SB-207266の血漿濃度の測定は、該ブタにおける5ng/mlのこのアッセイのためのLLQを用いてLC/MS/MSにより行った。

### 【0136】

#### 実施例2 - データ取り扱いおよび分析

測定および計算。チャート紙ポリレコーダー(TA-5000)にて全てのパラメーターをモニターし、当該プロトコールの全体にわたってデジタルレコーディングを行った(DTR 1800)。測定されると、ECGから心拍数が算出され、脈圧から平均動脈血圧が算出された。バゼット(Bazett)の式( $QTC = QT$ (ミリ秒) /  $RR$ (秒) $^{1/2}$ )に従って補正QT時間を決定した。AF誘発能を10連続バーストにより得られた応答のパーセンテージで表し、10バースト刺激のシーケンスの間に記録されたAFエピソードの平均期間を秒で表した。

### 【0137】

統計学的分析。値は、平均±SEMで表す。分散の分析(ANOVA)、次いで、多重対比較のためのNewman-Kuels検定を使用して比較を行った。薬物効果は、反復測定のためにANOVAを使用して測定した。バースト刺激に応答するAFの誘発能を、Kruskal-Wallis順位和検定を用いて分析した。全ての統計は、Statisti

10

20

30

40

50

stica 5.1 release Package (米国オクラホマ州タルサのスタッフソフト, インコーポレイテッド (StatSoft, Inc.)) を使用して行った。

### 【0138】

#### 実施例2 - 結果

ミニブタにおける5-HT誘発性心房細動。このモデルにおいて、バースト刺激に応答してAFが発生するのに好都合であるのに十分な心房組織における電気的リモデリングを生じさせるために、5-HTの局所適用前に3時間急速心房ペーシングを適用することが必要であった。この目的のために、AERPの変化に対する、急速心房ペーシング単独、5-HT単独、およびペーシングと5-HTとの併用を包含する様々な干渉の効果を研究した。急速心房ペーシング (200ミリ秒基本サイクル長) の3時間後、AERPは、110.7 ± 4.6ミリ秒から93.6 ± 3.6ミリ秒へ有意に減少した (n = 7; p < 0.01)。局所適用として3時間単独で投与した5-HTは、AERPを有意に変化させなかつた (対照における110.2 ± 1.9ミリ秒に対して104.0 ± 6.5ミリ秒、n = 6)。急速心房ペーシング後の5-HTの適用は、(ペーシング単独についての93.6 ± 3.6ミリ秒と比較して) 91.8 ± 3.3ミリ秒であり、AERPの有意なさらなる減少を引き起こさなかつた。図1および図4Bにおけるグラフならびに図2における左側の棒グラフを参照のこと。

### 【0139】

図2における右側の棒グラフにて示すように、急速右心房ペーシングおよび5-HTの同時適用に付したブタにおいて、ビヒクル処置群にて行った連続AF攻撃誘発は、安定かつ再現性のあるAF誘発能を示した (ペーシングの10回バーストからの正の応答71 ± 5%、5回攻撃誘発に対して69 ~ 74%の範囲)。バーストペーシングに応答して測定されたAFエピソードの平均期間は、2.5 ± 0.5秒 (1.2 ~ 6.7秒の範囲) であり、下記表1に示すとおり、連続AF攻撃誘発の間安定であった。

### 【0140】

SB-207266の5-HT誘発性AFに対する効果。感作されたブタにおける漸増用量のSB-207266 (0.3および1.0mg/kg) の静脈内投与は、0.3mg/kgおよび1.0mg/kgで、各々、プレドラッギ値の90 ± 3ミリ秒から102 ± 3ミリ秒および110 ± 4ミリ秒へAERPの用量依存性増加を誘発した (ビヒクルに対してp < 0.01)。急速心房ペーシングおよび5-HT適用により引き起こされるAERPの減少は、1.0mg/kgのSB-207266の投与後に完全に回復された (図3の左側棒グラフを参照のこと)。同時に、処置前の64 ± 6%から0.3mg/kgでの46 ± 11% (ビヒクルに対してp = 0.139) および1.0mg/kgでの30 ± 9% (p < 0.01)へのAF誘発能の用量に関連する減少が観察された (図3の右側棒グラフを参照のこと)。AFエピソードの平均期間は、薬物処置前の1.9 ± 0.4秒から0.3mg/kgのSB-207266の投与後の1.1 ± 0.4秒へ、わずかであるが、有意に減少させた (ビヒクルに対してp < 0.05)。下記表1に示すように、より高い用量ではAFの平均期間のさらなる減少は観察されなかつた。

### 【0141】

SB-207266の血漿濃度。SB-207266の各ボーラス投与の最後の5分後に回収した血漿試料中にてSB-207266の循環濃度を測定した。0.3mg/kgのSB-207266を用いて観察されたSB-207266の血漿レベルは、137.7 ± 15.2ng/ml (n = 6) であり、1.0mg/kg (n = 5) では562.3 ± 40.1ng/mlに達した。

### 【0142】

#### 【表2】

表1 ミニブタにおける急速心房ペーシングおよび5-HTにより引き起こされるA  
Fエピソードの平均期間

ビヒクル処置動物とSB-207266処置動物との比較

	ビヒクル (10ml ボーラス)			SB-207266 (mg/kg、静脈内)		
	対照	ビヒクル	ビヒクル	プレドラック	0.3	1.0
A F 期間 (秒)	2.5±0.5	2.9±0.8	2.1±0.3	1.9±0.4	1.1±0.2	1.1±0.4
以下のものに対するP値： ビヒクル プレドラック				NS	P<0.05 P<0.05	P<0.05

NS : 有意ではない

10

20

30

40

50

## 【0143】

## 実施例2 - 考察

本実験の結果は、5-HTが急速心房ペーシングと比較してAERPに対して最小効果を示すことを示している。ヤギにおいて、急速心房ペーシング開始の時点でAERPが6時間後に減少したこと（生理学的速度適用）、およびこの減少が経時にさらに観察されたことが示されている [M.C.E.F. Wijffelfs et al., Circulation, 1997, 96, 3710-3720]。本発明者らの結果は、ミニブタにおける3時間の急速心房ペーシングは、電気的リモデリングを特徴付けるAERPの安定な減少を得るのに十分であるということを示している。加えて、本発明者らの結果は、5-HTの、単独で、または急速心房ペーシングの存在下での適用がAERPをほとんど変えなかつたということを示している。これは、5-HTがAFに至らしめる電気生理学的メカニズムに直接関与していないかもしれないが、AFにおける促進役割を果たすかもしれないということを示唆している。

## 【0144】

5-HTはAERPおよびAF発生に対する最小限の効果を誘発したが、5-HT<sub>4</sub>受容体アンタゴニストであるSB-207266の静脈内投与は、用量に依存して、AERP減少を予防/阻害（または逆転）し、かつ、AF誘発能から保護する。これらの結果は薬物の血漿濃度に関与することが示される。これらの結果は、5-HT<sub>4</sub>受容体の、例えば、SB-207266を投与することによる阻害（アンタゴニズム）が心房の抗細動効果に至らしめると思われるということを示唆している。

## 【0145】

## 実施例2 - 結論

SB-207266は、急速心房ペーシングおよび5-HTの局所適用を合わせたことにより引き起こされるAERPの減少を有意に逆転し、AFエピソードの発生率を有意に減少させることが示された。これらの結果は、SB-207266および5HT<sub>4</sub>受容体アンタゴニストが一般に、5-HTおよび心房ペーシングの存在下にて観察された心房電気的リモデリングの逆転を特徴付けている心房ERPの回復（増加）に関連している心房細

動の減少 / 治療に効果的であるかもしれないということを示唆している。

【 0 1 4 6 】

実施例 2 ( および実施例 1 ) に記載した S B - 2 0 7 2 6 6 についての結果は、本明細書に記載した化合物のいずれかのような 5 - H T <sub>4</sub> 受容体アンタゴニストの投与 / 使用による心房リモデリングおよび / または心房細動のような心房不整脈の新規の治療または予防法を例示していると考えられる。

【 0 1 4 7 】

実施例 3 - S B 2 0 7 2 6 6 の経口投与を使用するヒトにおける心房細動および / または心房リモデリングの治療または予防のためのプロトコール

ここで、 S B 2 0 7 2 6 6 またはその塩を使用する心房リモデリングおよび / または心房細動の治療または予防のための現行の好ましいプロトコールを詳細に記載する。

【 0 1 4 8 】

このプロトコールは、症候性持続性心房細動 ( A F ) 患者への S B 2 0 7 2 6 6 または塩 ( 以下、「 S B 2 0 7 2 6 6 」と記す ) の投与を記載している。目的は、これらの持続性 A F 患者における心房細動の症候性再発の阻害である。カルジオバージョン ( 例えば、 C D カルジオバージョン ) を必要とする、 48 時間かつ < 6 ヶ月間の期間の症候性持続性 A F 患者が適当である。持続性 A F の症状としては、例えば、心悸亢進などが挙げられる。患者は、好ましくは、以下のいずれかである :

- ・患者は、治療の開始前の 3 週間、治療的抗凝血処置 ( 例えば、ワルファリン ) を受けたか、または
- ・治療的抗凝血処置の不在下にて 3 週間、患者は、凝血塊に対してネガティブである経食道的心エコー図法 ( T E E ) を受け、 a P T T が安定となり、かつ、治療範囲内になるまで、静脈内へパリンを受けた。

【 0 1 4 9 】

患者は、好ましくは、かかる治療的抗凝血処置後、または、静脈内へパリンに加えて T E E の後、 S B 2 0 7 2 6 6 を受けた。

【 0 1 5 0 】

S B 2 0 7 2 6 6 ( 例えば、遊離塩基としてであるが、より好ましくは、塩酸塩 S B 2 0 7 2 6 6 - A ) は、一般的に、 20 m g 、 50 m g または 80 m g u i d ( 遊離塩基として測定 ) の 1 日経口投与量で投与される。しかしながら、 S B 2 0 7 2 6 6 の投与の 1 日目には、一般的に、 1 日維持治療のための割り当てられた投与量の 1.5 倍 ( 1.5 × ) の単一経口初回量で投与される。したがって、好ましくは、 30 m g 、 75 m g または 120 m g の単一経口初回量が 1 日目に投与され、次いで、翌日から、各々、 20 m g 、 50 m g または 80 m g の 1 日量が投与される。

【 0 1 5 1 】

初日 1.5 × 初回量の S B 2 0 7 2 6 6 の投与の約 2 時間後、依然として心房細動のままである ( および / または、薬理学的なカルジオバージョン処置されていない ) 患者は、好ましくは、直流 ( D C ) カルジオバージョンを受ける。以下の一相または二相カルジオバージョンアルゴリズムのいずれかに従うことができる。

【 0 1 5 2 】

【 表 3 】

10

20

30

40

ショックシーケンス	一相	二相
1回目のショック	200 ジュール	170 ジュール
2回目のショック	250 ジュール	200 ジュール
3回目のショック	300 ジュール	230 ジュール

10

## 【0153】

上記シーケンスの一を使用して3回目のショックの後に患者が正常洞調律（N S R）に戻らない場合、医者は、自分の判断で、様々なエネルギーでさらなる試みを続けることができる。成功したカルジオバージョンは、1時間のN S Rの維持であると定義される。

## 【0154】

N S Rへの成功したD C カルジオバージョンに次いで、S B 207266の患者への投与は、1日1回を、6ヶ月間またはそれよりも短期間もしくは長期間続けることができる。自然に正常洞調律（N S R）に戻るこれらの患者は、S B 207266を1日1回、（例えば）6ヶ月間受けることもできる。この1日処置の間じゅうA Fの再発を経験する患者は、D C カルジオバージョン処置されて洞調律に戻ることができ、S B 207266を受け続けることができる。 20

## 【0155】

患者は、好ましくは、S B 207266を投与する期間じゅう抗凝血療法（例えば、ワルファリン）を続けるべきである。

## 【0156】

したがって、最も好ましいプロトコールは、以下のとおりである：

## 【表4】

≥ 48時間かつ< 6ヶ月の期間の症候性持続性A F、

治療的抗凝血処置 ≥ 3週間

30

または

凝血塊のためのT E E(−) + 静脈内ヘパリン

↓

S B 207266（初回量）を投与する

↓

D C カルジオバージョン（必要な場合）

40

↓

1日S B 207266 + 好ましくはワルファリンを、

例えば、6ヶ月間続ける

## 【0157】

A Fの「症候性再発」は、心悸亢進のエピソードまたは患者に典型的な他の症状を含むかまたは意味する。これは、さらに、心房細動の証拠を示しているE C G（例えば、12 - 50

リード E C G ) 記録、または事象レコーダーに記録されており、医者により吟味されてもよい調律ストリップのいずれかにより確立され得る。

## 【0158】

実施例 4、5、6、7 および 8 - S B 2 0 7 2 6 6 医薬組成物

## 【0159】

実施例 4

ヒト経口投与のための、S B 2 0 7 2 6 6 に関する好ましい経口組成物は以下のとおりである：

## 【表 5】

S B - 2 0 7 2 6 6	5.0 m g	10
微結晶性セルロース	3 0 . 0 m g	
マニニトール	1 1 2 . 0 m g	
ステアリン酸マグネシウム	3 . 0 m g	
錠剤の重量	1 5 0 m g	

20

## 【0160】

実施例 5

ヒト経口投与のための、S B 2 0 7 2 6 6 に関するさらに好ましい経口組成物は以下のとおりである：

S B - 2 0 7 2 6 6	5 . 0 m g	
微結晶性セルロース	5 0 . 0 m g	
H P M C (ヒドロキシプロピルメチルセルロース)	1 2 . 5 m g	
デンブングリコール酸ナトリウム	1 2 . 5 m g	
リン酸二カルシウム	1 6 7 . 5 m g	30
ステアリン酸マグネシウム	2 . 5 m g	
錠剤の重量	2 5 0 m g	

この組成物における投与量は、容易に 2 0 m g に増加させることができる。この組成物は、造粒過程の結果である。

## 【0161】

実施例 6

実施例 5 の錠剤は、S B 2 0 7 2 6 6 の投与量を 5 m g から 2 0 、 6 0 または 8 0 m g (遊離塩基として測定した) まで増加させることにより、かつ、それに応じて、2 5 0 m g 錠剤重量を一定に維持したままリン酸二カルシウムの量を減少させることにより変えることができる。

## 【0162】

実施例 7 - 1 0 、 2 5 、 および 4 0 m g 強度 (純粋な遊離塩基として測定した) を有する S B - 2 0 7 2 6 6 - A 錠剤

1 0 、 2 5 または 4 0 m g (遊離塩基として測定した) の量の S B 2 0 7 2 6 6 の塩酸塩 (S B 2 0 7 2 6 6 - A) を含有する錠剤を以下の表における組成に従って調製した。これらの錠剤は、実施例 3 に記載した治療プロトコールにおいて必要とされる、各々、2 0 、 5 0 および 8 0 m g の合計 1 日量のために 1 日に 2 個の錠剤を使用して、該プロトコールにおいて使用されるように設計した。

## 【0163】

## 【表 6】

40

50

## 実施例 7 組成物

成分	機能	量 (m g / 錠剤)		
		1 0 m g	2 5 m g	4 0 m g
		錠剤	錠剤	錠剤
活性成分		強度	強度	強度
SB-207266-A	A P I	11.0*	27.5*	44.0*
他の成分				
微結晶性セルロース(例えば、欧州 薬局方または国民医薬品集)	圧縮および 造粒助剤	50.0	50.0	50.0
ヒドロキシプロピルメチルセル ロース(例えば、米国薬局方)	結合剤	12.5	12.5	12.5
デンプングリコール酸ナトリウ ム(例えば、国民医薬品集または欧 州薬局方)	崩壊剤	12.5	12.5	12.5
リン酸水素カルシウム・二水和物 (第二リン酸カルシウム・二水和 物)(例えば、欧州薬局方または米 国薬局方)	主希釈剤	161.5	145.0	128.5
ステアリン酸マグネシウム(例え ば、欧州薬局方または国民医薬品 集)	滑沢剤	2.5	2.5	2.5
精製水** (例えば、欧州薬局方また は米国薬局方)	造粒溶媒	**	**	**
Opadry White YS-1-7003	フィルムコ ート	6.25	6.25	6.25
精製水**		**	**	**
総錠剤重量		256.25	256.25	256.25

\*各々、純粋な遊離塩基 1 0 m g 、 2 5 m g 、 4 0 m g と等価。

\*\*処理の間に除去される。

40

## 【 0 1 6 4 】

実施例 7 の S B - 2 0 7 2 6 6 - A 錠剤を、プラスチック製の子供に安全なインダクションシールキャップを有する高密度ポリエチレン ( H D P E ) ピンに詰める。

## 【 0 1 6 5 】

当該処方物は、不溶性の主賦形剤である第二リン酸カルシウム・二水和物 ( またはリン酸二カルシウム ) を使用する湿式造粒プロセスを用いた。第二リン酸カルシウム・二水和物は、添加して造粒溶媒を分散させ、全圧縮性を補助する微結晶性セルロースと一緒に主希

50

積剤である。添加される結合剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースであり、造粒は、慣用的なミキサー造粒器にて行われる。顆粒混合物を乾燥させ、篩にかけ、次いで、崩壊剤としてのデンブングリコール酸ナトリウムおよび滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムと混合して、圧縮混合物を形成する。適当なロータリー錠剤プレス器にて錠剤を生成し、その形状が橢円形または円形のいずれかであり得る。

## 【0166】

実施例7 - 製造工程、工程間制御、および組立工程の詳細

SB-207266-A、微結晶性セルロース、第二リン酸カルシウム・二水和物、およびヒドロキシプロピルメチルセルロースと一緒にブレンドする。高剪断ミキサー-造粒器中にて混合しながら、該ブレンド粉末に精製水を添加する。該顆粒を流動層乾燥器中にて乾燥させ、次いで、ミキサーに移し、それらをデンブングリコール酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムと一緒にブレンドする。滑沢剤処理した混合物を、ロータリー錠剤プレス器を用いて錠剤コアに圧縮する。該錠剤コアを、Opadry White YS-1-7003の水性分散液を用いてフィルムコーティングする。

10

## 【0167】

手順：

## 1.0 造粒

1.1 適当な高剪断ミキサー-造粒器中にてSB-207266、微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび第二リン酸カルシウム・二水和物をブレンドする。

20

1.2 精製水を添加して造粒を行う。

1.3 流動層乾燥器中にて顆粒を乾燥させる。

1.4 乾燥顆粒を、適当なミルを用いてステンレス鋼スクリーンに通す。

1.5 顆粒の収量を決定する。

## 2.0 圧縮混合物の製造

2.1 乾燥顆粒と所望量のデンブングリコール酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムと一緒にブレンドする。

2.2 圧縮混合物の収量を測定する。

## 3.0 錠剤圧縮

3.1 圧縮混合物を適当な錠剤マシーンに移す。

30

3.2 錠剤を圧縮する。

3.3 圧縮錠剤の収量を測定する。

## 4.0 フィルムコーティング

4.1 錠剤コアを適当なコーティングマシーンに移す。

4.2 コアを回転させ、Opadryの水性分散液にスプレーする。

4.3 放出試験試料をパッチからランダムに取り、適当に標識する。

## 5.0 ピン詰め

5.1 H D P E ピンに適当な充填カウントまで充填し、適当に自動化された装置を用いて子供に安全なキャップをインダクションシールして装着する。

40

## 【0168】

実施例8

実施例7の変更において、20mg、50mgおよび80mgのSB-207266（塩酸塩としてであるが、所定の投与量は遊離塩基として測定される）を含有する処方物を使用して、実施例7における総錠剤重量256.25mgおよび他の賦形剤の使用量を維持しているが、SB-207266の量の変化に応じて第二リン酸カルシウム・二水和物の使用量を調節しながら錠剤を調製することができる。これらの錠剤は円形または橢円形であり得る。

## 【0169】

SB-207266の5-HT<sub>4</sub>受容体アンタゴニスト活性および活性についての試験

1) モルモット結腸

50

この動物モデルは、Wardle KA and Sanger GJ (1993), Br J Pharmacol; 110 1593-1599 に記載されている。

【0170】

体重250~400gの雄性モルモットを使用する。遠位結腸部位から長さ約3cmの縦走筋・筋層間神経叢標本を得る。これらを、O<sub>2</sub>中5%CO<sub>2</sub>を通気し、37に維持したKrebs溶液を含有する単離組織浴中にて0.5g負荷の下に吊るす。全て実験において、Krebs溶液は、また、5-HT<sub>1</sub>受容体、5-HT<sub>2</sub>受容体および5-HT<sub>3</sub>受容体での効果を遮断するように、10<sup>-7</sup>Mのメチオテピンおよび10<sup>-6</sup>Mのグラニセトロンを含有する。

【0171】

30秒の接触時間および15分投与サイクルを用いて5-HTについての単純濃度-応答曲線を作成した後、5-HTの濃度を、最大約40~70%の筋肉収縮を得るように選択する(約10<sup>-9</sup>M)。次いで、この濃度の5-HTと一緒に該組織を15分ごとに投与する。いくつかの実験においては、別法として、この組織をほぼ同等の効果を有する濃度のニコチン受容体刺激物質であるジメチルフェニルピペラジニウム(DMPP)と一緒に投与した。5-HT(適宜、DMMP)に対する一貫性のある応答を得た後、次いで、該浴溶液に漸増濃度の推定5-HT<sub>4</sub>受容体アンタゴニストを添加する。次いで、この化合物の効果は、5-HTまたはDMPPにより誘起される収縮の減少パーセンテージとして測定される。このデータから、50%まで収縮を減少させるアンタゴニストの-10g濃度として定義されるpIC<sub>50</sub>値を決定する。5-HTに対する応答を低下させるがDMPPに対する応答を低下させない化合物は、5-HT<sub>4</sub>受容体アンタゴニストとして作用すると考えられる。

【0172】

SB-207266は、特に良好な活性を有する。

【0173】

5-HT<sub>1</sub>、5-HT<sub>2</sub>および5-HT<sub>3</sub>受容体アンタゴニストの存在下、5-HTは、9.2±0.06(n=14)のpEC<sub>50</sub>により特徴付けられるコリン作動性により媒介される単相性収縮を生じる。漸増濃度のSB-207266-A(SB207266のHC1塩)(10<sup>-10</sup>~10<sup>-8</sup>M, n=6)は、最大応答に対する影響はなく5-HT曲線の平行な右側シフトを生じる。見かけのpA<sub>2</sub>は、一単位とは有意には異なる勾配を有する10.4±0.1であった。高濃度(3×10<sup>-8</sup>Mおよびそれ以上)では、5-HTに対する最大応答は、濃度依存的に減少した。\*DMPP誘起収縮(アセチルコリン放出、したがって、ムスカリン受容体媒介収縮を誘起するニコチン受容体アゴニスト)は、高濃度(10<sup>-5</sup>M)の化合物によってさえ影響を受けなかつたので、SB-207266-Aのこの効果は、局所麻酔作用またはコリン作動性受容体での直接的アンタゴニズムによるものではなかつた。

【0174】

SB-207266-Aを、また、5-HT<sub>4</sub>受容体部分アゴニストBIMU-1により誘起された収縮に対して試験した。これらの実験において、SB-207266-Aは、濃度-応答曲線において先の右側シフトを生じることなくBIMU-1に対する最大応答を低下させた。

【0175】

SB-207266-Aのアンタゴニスト効果は洗い流しにより逆転できるので、SB-207266-Aに関して観察された見かけの克服不可能な活性は、5-HT<sub>4</sub>受容体の不可逆性遮断によるものではなかつた。(最大5-HT誘起性収縮を低下させる)最も高い濃度では、5-HTに対する応答は、90分以内に回復した。かかるプロフィールは、可逆性アンタゴニストのものと一致する。

【0176】

2) 子ブタ心房

子ブタ心房自発拍動スクリーン(Naunyn-Schmiedeberg's Arch

10

20

30

40

50

h. Pharmacol 342, 619-622)にて化合物を試験する。

SB-207266-A ( $10^{-7}$  M)は、5-HT単独での対照曲線と比較して最大応答の明らかな低下を伴って右に曲線をシフトさせた。SB-207266-A (HCl塩としてのSB-207266)の推定 $pK_b$  ( $-\log_{10}K_b$ )は10.1 ( $n=2$ )であった。

【0177】

3) ラット食道

ラット食道食道粘膜筋板を Baxter et. al. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 343, 439-446 (1991) に従って設置する。該粘膜筋板の内平滑筋管を単離し、酸素を送り込んだ (95% O<sub>2</sub> / 5% CO<sub>2</sub>) 37 のタイロード液中にて記録する等尺性緊張のために載置する。全ての実験は、パルギリン前処理調製物 (15分間 100 μM、次いで、洗い流し) 中、および、コカイン (30 μM) の存在下にて行われる。カルバコール (3 μM) で食道組織を前収縮させた後に 5-HT に対する弛緩応答が得られる。

【0178】

カルバコール収縮標本において、5-HTは、 $8.1 \pm 0.03$  ( $n=18$ ) の $pEC_5$  の濃度依存性弛緩を生じる。5-HT<sub>4</sub>受容体が神経性にあるモルモット結腸モデルと対照的に、ここでは、受容体は平滑筋上にある。ラット食道標本において、SB-207266-Aは、克服不可能なアンタゴニストとして濃度依存的に作用し、5-HTにより誘起される最大応答を低下させた。SB-207266-Aは最大応答を抑制したので、信頼のおける $pA_2$ 推定を決定することができなかった。しかしながら、最も低い有効濃度のSB-207266-Aを用いて得られたデータは、10.0の $pA_2$ と一致する。5-HT<sub>4</sub>受容体アンタゴニストとしてのSB-207266-Aの高い選択性を考慮して(先のモルモット単離結腸データ、および次の放射性リガンド結合選択性分析を参照のこと)、見かけの克服不可能なアンタゴニズムは、化合物の受容体からの遅い解離によるものであると考えられる。これは、ラット食道における低い5-HT<sub>4</sub>受容体貯蔵および5-HT自体と比較して5-HT<sub>4</sub>受容体でのSB-207266-Aの高親和性のために生じる。

【0179】

4) 子ブタ海馬 5-HT<sub>4</sub>受容体への結合

<sup>125</sup>I標識 5-HT<sub>4</sub>-アンタゴニスト SB-207710 の結合の阻害から SB-207266-A の子ブタ海馬 5-HT<sub>4</sub>受容体に対する親和性を測定した [Brown AM, Young TJ, Patch TL, Cheung CW, Kaumann AJ, Gaster LM and King FD (1993), Br J Pharmacol; 110, 10P]。この放射性リガンドは、子ブタ海馬膜に対して高い親和性 ( $K_D = 8.6 \pm 1.1$  pM、たんぱく質 1 mgあたり  $B_{max} = 16 \pm 3$  fmol ( $n=4$ )) を有するが、SB-207710 の $pK_i$ は、5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>1C</sub> および 5-HT<sub>2</sub>受容体で 6 またはそれ以下である。加えて、5-HT<sub>3</sub>選択性リガンドグラニセトロンは、この標本において放射性リガンドの 5-HT<sub>3</sub>受容体への無視できる結合しか示さない 5 以下の $pK_i$ をもって海馬における [<sup>125</sup>I]-SB-207710 結合を阻害する。この系において、5-HTは、適度な親和性 ( $pK_i = 6.6 \pm 0.1$  ( $n=9$ )) をもって 5-HT<sub>4</sub>受容体に結合する。SB-207266-Aは、他の組織における機能的応答のアンタゴニズムから測定された $pA_2$  /  $pK_b$ 推定値よりもわずかに低い値である  $9.48 \pm 0.06$  ( $n=3$ ) の $pK_i$ をもって <sup>125</sup>I標識 SB-207710 の結合を阻害した。

【0180】

5) インビトロにおける SB-207266-A (HCl塩としての SB-20726

6) の選択性

SB-207266-Aを種々の非 5-HT<sub>4</sub>受容体結合アッセイにて評価した。結果を下記表に示す。ラット胃底についての機能的実験は、5-HT<sub>2B</sub>受容体に対する親和性

10

20

30

40

50

が 7 . 4 7 であることを明らかにする。明らかに、試験された他の受容体に対する 5 - H<sub>4</sub> 受容体に対する選択性の数次数の大きさがある。受容体結合実験

p K<sub>d</sub>

5 - H T <sub>1</sub> A	< 5 . 0 0	
5 - H T <sub>1</sub> D	< 5 . 0 0	
5 - H T <sub>1</sub> E	< 5 . 0 0	
5 - H T <sub>2</sub> A	5 . 8 9	
5 - H T <sub>2</sub> C	5 . 5 7	
5 - H T <sub>3</sub>	5 . 9 4	
アルファ <sub>1</sub>	< 5 . 5 2	
D <sub>2</sub>	5 . 6 3	10
D <sub>3</sub>	5 . 5 3	
G A B A	> 5 . 0 0	
B D Z	> 5 . 0 0	
H <sub>1</sub>	5 . 4 0	
アヘン剤カッパ	( p K <sub>i</sub> ) > 6	
アヘン剤ミュー	( p K <sub>i</sub> ) > 6	
アヘン剤デルタ	( p K <sub>i</sub> ) > 6	

## 【 0 1 8 1 】

4 ) イヌ胃囊における 5 - H T 誘発性運動性

" Stimulation of canine motility by B R L 2 4 9 2 20 , a new gastric prokinetic agent ", Bermudez et al , J . Gastrointestinal Motility , 1990 , 2 ( 4 ) , 281 - 286 に記載されているインビボ方法において阻害について化合物を試験する。

## 【 0 1 8 2 】

あらかじめ調製したハイデンハイイン胃囊を有するイヌを一夜絶食させる。各イヌについて、予め、5 - H T の用量変動実験を行って、再現性のあるコリン作動により媒介される緊張性および相動性の収縮性の増大を誘起する最小静脈内 ( i v ) 用量を確かめる ( 通常、5 または 1 0 u g . k g<sup>-1</sup> ) 。各実験について、5 - H T を 30 分おきに静脈内投与する。2 つの一貫した応答の後、5 - H T の 3 回目の注射の 15 分前に、アンタゴニストを静脈注射するか、または、ゼラチンカプセル剤にて経口投与する。

## 【 0 1 8 3 】

静脈内および経口とともに、S B - 2 0 7 2 6 6 - A は、5 - H T に対する収縮応答を用量依存性アンタゴナイズする [ I D<sub>50</sub> 1 . 3 ( 信頼限界 ( C L ) 0 . 1 - 1 4 . 0 ) u g . k g<sup>-1</sup> 静脈内、9 . 6 ( C L 0 . 7 - 1 2 8 ) u g . k g<sup>-1</sup> 経口 ] 。さらにまた、いずれもの用量での S B - 2 0 7 2 6 6 - A の基礎運動性に対する効果はなかった。5 - H T<sub>1</sub> 、5 - H T<sub>2</sub> および 5 - H T<sub>3</sub> 受容体アンタゴニストについて一貫したまたは有意な効果はなかった。

## 【 0 1 8 4 】

S B - 2 0 7 2 6 6 - A の作用期間を静脈内投与後に測定した。1 および 3 u g . k g<sup>-1</sup> の低い用量で、効果は可変的であり、かつ、明らかに可逆的であるが、1 0 および 1 0 0 u g . k g<sup>-1</sup> では、アンタゴニズムは、実験期間よりも長く続いた ( 2 8 5 分間 ) 。

## 【 0 1 8 5 】

5 ) 麻酔した子ブタにおけるアンタゴニズム

これらの実験において、5 - H T<sub>4</sub> 受容体により媒介される応答である 5 - H T 誘起性頻拍に対するアンタゴニズムを評価する。全ての実験は、迷走神経を切断した 2 ~ 5 日齢の子ブタにおいて行った。0 . 1 、 0 . 3 または 1 . 0 u g . k g<sup>-1</sup> の投与量で静脈内投与された S B - 2 0 7 2 6 6 - A ( H C 1 塩としての S B - 2 0 7 2 6 6 ) は、用量依存的に 5 - H T 誘起性頻拍をアンタゴナイズした ( 各々、n = 2 ) 。5 - H T のこの 5 - H

50

$T_4$  受容体媒介効果を実質的にアンタゴナイズする用量 (0.3、1.0  $\mu g \cdot kg^{-1}$  静脈内) で、実験期間じゅうのアンタゴニズムからの回復は不完全である。

【0186】

抗不安薬活性についてのインビオ試験

ラットにおける社会的相互作用試験

ラット (雄性、スプレーグ・ドーリー種、チャールズ・リバー (Charles River)、250 ~ 300 g) を 8 匹ずつの群で、5 日間、保持室に収容する。次いで、それらを実験日の前に 4 日間実験室に隣接する部屋に 1 匹ずつ収容する。実験日の午前 10 時に開始して 15 分おきに、組にしたラットにビヒクリ、試験化合物またはベンゾジアゼピン抗不安薬であるクロルジアゼポキシドを経口投与する。30 分後、それらを (初めて 10 遺出された) 重量マッチドペアメートと一緒に別室の社会的相互作用ボックスに入れる。このボックスは 54 cm × 37 cm × 26 cm の白色のパースペックスで作られており、前面が透明なパースペックス製であり、蓋はない。床は、24 個の正方形に分割されており、このボックスは、明るく照明されている (115 ルックス)。活性な社会的相互作用行動 (毛づくろい、嗅ぐ動作、乗り越えるかまたはもぐり込むこと、服従、噛みつき、マウンティングおよびボクシング) を、次の 15 分間、遠隔ビデオモニターリングにより機械的にスコア付けして合計相互作用スコアを得る。各ラットが横断した正方形の数もまたスコア付けし、合計する。各試験が終わった後、このボックスを注意深く拭く。

【0187】

$SB-207266-A$  ( $SB-207266$  の HCl 塩) (0.01、1、10  $mg \cdot kg^{-1}$ ) の投与の 1 時間後に合計相互作用スコアの有意な増加が観察された。この効果の大きさは、正の対照であるクロルジアゼポキシド (CDP; 5  $mg \cdot kg^{-1}$  経口) のものよりも多少小さいが、有意に小さくはない。 $SB-207266-A$  の効果は、試験の間じゅう、歩行運動の変化を伴わず、したがって、抗不安薬と一致する。

【0188】

心房リモデリング / 心房細動の予防および / または治療が  $5-HT_4$  受容体のアンタゴニズムを介して生じることを証明する試験

当業者が、本発明のいくつかまたは全ての態様により提供される予防または治療が  $5-HT_4$  受容体のアンタゴニズムを介して生じることを証明したい場合、(慣用的であるかまたは当業者によく知られている) 以下の試験の一方または両方を任意に行うことができる 30 :

【0189】

(1) 心房中で発現される  $5-HT_4$  受容体を自然にまたは人工的に有しない哺乳動物 (例えば、イヌ) (例えば、心房中で発現される  $5-HT_4$  受容体を自然に有しないイヌ) に  $5-HT-4$  アンタゴニストを投与する。 $5-HT_4$  アンタゴニストの投与により、試験動物において誘発される心房リモデリングが少なくとも部分的に逆転されない (および / または、AF 発生が減少または阻害されない) 場合、心房リモデリング (または AF) の予防または治療は、 $5-HT_4$  受容体のアンタゴニズムを介して行われる。

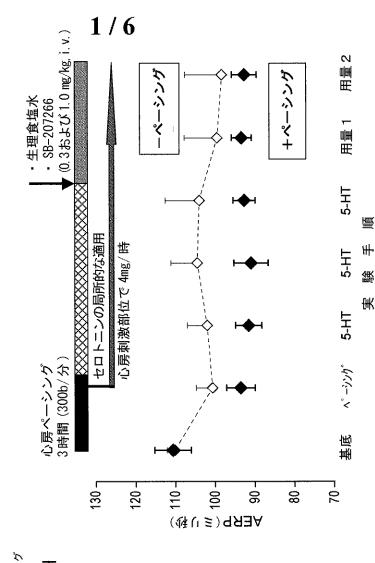
【0190】

(2) 十分量の、シサブリドのような  $5-HT_4$  受容体の存在下である以外は実施例 1 および / または 2 に示されるブタモデルを使用して  $5-HT_4$  アンタゴニストを投与する。投与した  $5-HT-4$  アンタゴニストが、例えば、AERP を増加させることにより、少なくとも部分的に、成功裏に心房リモデリングを逆転させない (および / または、例えば、AF 発生を減少させない) 場合、心房リモデリング (または AF) の予防または治療は、 $5-HT_4$  受容体のアンタゴニズムを介して行われる。

【図 1】

Figure 1. 心房細動/心房リモデリング/心房ペーシングに  
おける5-HT 4アンタゴニスト

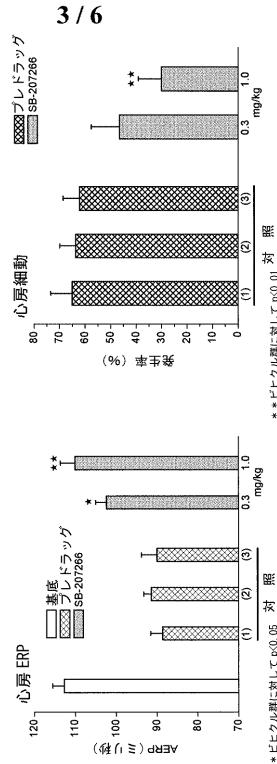
- プロトコール
  - 心房刺激電極を付けた、麻酔したミニブタ



【図 3】

Figure 3. 心房細動/心房リモデリング/心房ペーシングに  
おける5-HT 4アンタゴニスト

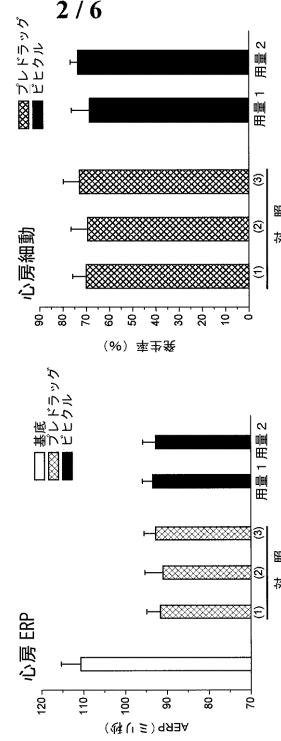
- SB-207266 処置群 (n=7)



【図 2】

Figure 2. 心房細動/心房リモデリング/心房ペーシングに  
おける5-HT 4アンタゴニスト

- ビヒクル処置群 (n=7)

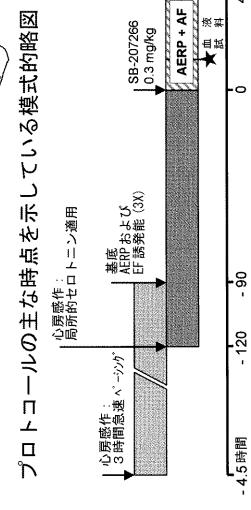


【図 4 A】

Figure 4A. 心房細動/心房リモデリング/心房ペーシングに  
おける5-HT 4アンタゴニスト

- プロトコール

– 心房刺激電極を付けた、麻酔したミニブタ  
ベースト刺激の部位でのセロトニンの  
局所的適用に用いられるセロロースバッヂ  
心房感作：セロトニン適用



【図 4 A】

Figure 4A. 心房細動/心房リモデリング/心房ペーシングに  
おける5-HT 4アンタゴニスト

- ビヒクル処置群 (n=7)



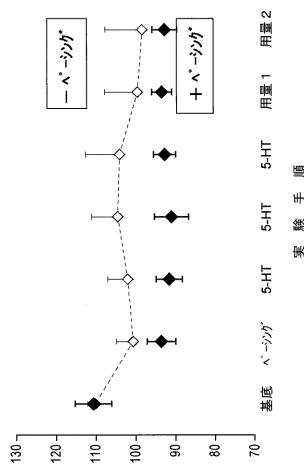
【図4B】

5/6

Figure 4B 心房細動/心房リモデリング/心房ペーシングに  
おける5-HT 4アンタゴニスト  
セロトニンの効果

・感作手順の立証

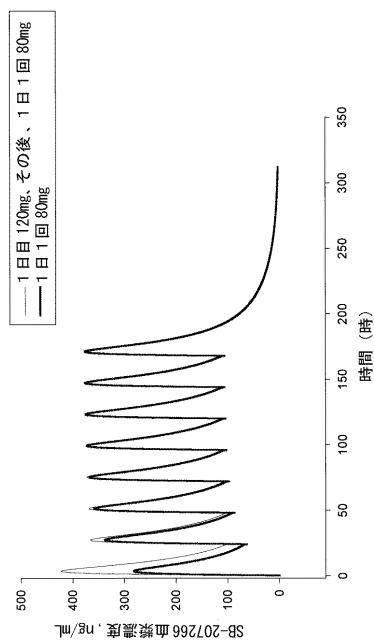
-3時間の急速ペーシングの不在下または存在下での  
セロトニンの効果



【図5】

6/6

Figure 5



## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
14 February 2002 (14.02.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/11766 A2

- (51) International Patent Classification<sup>7</sup>: A61K 45/08, A61P 9/06
- (21) International Application Number: PCT/GB01/03544
- (22) International Filing Date: 7 August 2001 (07.08.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
- |           |                            |    |
|-----------|----------------------------|----|
| 0019410.0 | 7 August 2000 (07.08.2000) | GB |
| 0019523.0 | 8 August 2000 (08.08.2000) | GB |
| 0019524.8 | 8 August 2000 (08.08.2000) | GB |
| 0118919.0 | 2 August 2001 (02.08.2001) | GB |
| 0119022.2 | 3 August 2001 (03.08.2001) | GB |
- (72) Inventors; and  
(75) Inventors/Applicants (for US only): BONHOMME, Mireille, Marguerite, Jeanne [FR/FR]; Laboratoire GlaxoSmithKline S.A.S., Centre de recherches, 25 avenue du Québec, F-91951 Les Ulis (FR). BRIL, Antoine, Michel, Alain [FR/FR]; GlaxoSmithKline Pharmaceuticals, 709 Swedeland road, King of Prussia, PA 19406 (FR). GOUT, Bernard, Emile, Joseph [FR/FR]; Laboratoire GlaxoSmithKline S.A.S., Unité de Recherche, 4, rue du Chesnay-Beauregard, B.P. 96205, F-35760 Saint-Grégoire (FR). PATEL, Beta, Rajiv [US/US]; GlaxoSmithKline Pharmaceuticals, 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406 (US). SHEPHERD, Gillian, Louise [GB/GB]; Glaxo Wellcome plc, 891-995 Greenford Road, Greenford, Middlesex UB6 0HE (GB).
- (74) Agent: WATERS, David, Martin, Corporate Intellectual Property, GlaxoSmithKline, Two New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP (GB).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, TW

{Continued on next page}

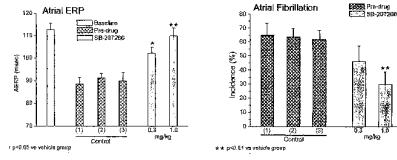
- (54) Title: THE USE OF 5HT4 RECEPTOR ANTAGONISTS IN THE PROPHYLAXIS OR TREATMENT OF CERTAIN CARDIOVASCULAR CONDITIONS



WO 02/11766 A2

## 5-HT4 antagonists in atrial fibrillation / atrial remodeling / atrial pacing

- SB-207266 treated group (n=7)



- (57) Abstract: The invention relates to the use of a 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonist in the manufacture of a medicament for the prophylaxis or treatment of atrial remodelling in a mammal. Preferably, the antagonist is N[(1<sup>1</sup>-butyl-4-piperidinyl) methyl] 3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazine[3,2-c]indole-10-carboxamide (SB207266) or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The invention also relates to the use of SB 207266 or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of atrial fibrillation in a mammal by administering to the mammal a daily oral or parenteral dosage regimen of about 0.2 mg to 1.0 mg of the SB 207266 or salt thereof per kg of total body weight (measured as the free base). The invention also relates to the use of SB 207266 or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the prophylaxis or treatment of atrial arrhythmia in a mammal by administration of the SB 207266 or salt thereof on the first day at a loading dose of about 1.2 to about 2.0 times the daily maintenance dose, followed by administration of the SB 207266 or salt at the daily maintenance dose on subsequent days.

**WO 02/11766 A2**

MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

**Declaration under Rule 4.17:**  
— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations

**(84) Designated States (regional):** ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Published:**  
— without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/L1766

PCT/GB01/03544

**The use of 5HT4 receptor antagonists in the prophylaxis or treatment of certain cardiovascular conditions**

This invention relates to the use of certain compounds in the treatment or prophylaxis of certain cardiovascular conditions such as atrial remodelling, and to the use of the compounds in the treatment or prophylaxis of atrial fibrillation using specified dosages and/or dosage regimens.

**Introduction**

10 Atrial fibrillation (AF) is the most often met arrhythmia in the clinical setting. It is a major risk for embolic stroke and is associated with an increase in mortality risk. AF ( whose symptoms can include palpitations of the atrium, etc.) is a condition started by a "trigger", such as an atrial ectopic beat (irregular heart beat) or atrial tachycardia (flutter), interacting with a "substrate" such as abnormal atrial tissue for example having a spatial heterogeneity of refractoriness or anatomical sites of conduction block. The fibrillation consists of a wavefront of excitation travelling in a continuous circular path around the atrium. Once excited, the atrial tissue takes some time to recover to a state where it can be excited again, this time being called 15 the "refractory period" (AERP = atrial effective refractory period). Thus if the refractory period is greater than the time for the excitation wavefront to circle through 360°, then the wavefront hits non-excitabile "refractory" material and the fibrillation can stop, the heart returning to sinus rhythm. Otherwise, the AF wavelets undergo "re-entry" and the atrial fibrillation continues, sometimes almost 20 indefinitely. Patients with paroxysmal AF often progress to chronic (persistent or permanent) AF. Indeed, interdependent with the above mentioned trigger and substrate, a facilitating factor contributes to the progression and perpetuation of the disease. The facilitator called atrial remodelling is caused by a variety of structural, 25 cellular, electrophysiological, and neurohormonal changes (e.g. activation of sympathetic and/or renin-angiotensin systems) sometimes caused by the recurrence of AF episodes. Some antiarrhythmic drugs work in part by increasing the atrial refractory period and/or by increasing or decreasing the atrial "conduction velocity". Increasing the atrial refractory period will increase the atrial wavelength and thus 30 decrease the number of re-entry wavelets and mitigating/reducing AF. The wavelength for circus movement re-entry = the conduction velocity  $\times$  the refractory period. See Tse HF and Lau CP, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, May 1998, 25(5), 293-302; Lau CP and Tse HF, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, Dec 1997, 24(12), 982-3; and Janse MJ, *Eur. Heart. J.*, May 1997, 18 (Suppl. C), C12-C18 for 35 reviews.

40

WO 02/11766

PCT/GB01/03544

Studies in patients with AF have shown that structural/anatomic changes can occur in the atria which can tend to sustain AF, but the relationship between the structural remodelling and the chronicity of the arrhythmia are not well understood. The changes mainly concern adaptive (dedifferentiation of cardiomyocytes) and 5 maladaptive (degeneration of cells with replacement fibrosis) features. (By fibrosis is meant e.g. an increase in connective tissue). Atrial dilatation and/or enlargement can also occur. These structural changes are generally, though not always, observed during prolonged sustained AF. (See Thijssen VL et al., *Cardiovasc Pathol* 2000 Jan-Feb;9(1):17-28; and Janse MJ, *Eur Heart J* 1997 May;18 Suppl C:C12-8 for reviews). On the other hand, in the setting of sustained atrial fibrillation, significant 10 left atrial and left atrial appendage functional and anatomical remodelling (e.g. enlargement) have been found not to occur as a result of one to two months of sustained atrial fibrillation, a duration similar to that experienced by patients undergoing warfarin anticoagulation before elective cardioversion, in one study 15 (Weigner MJ et al., *Heart* 1999 Nov;82(5):555-8 ).

"Atrial remodelling" is the process in which mechanical and cellular changes in the atria (structural/anatomic changes) and/or electrophysiological (electrical) changes in the atria are generated, often as a result of the development of AF, though atrial 20 remodelling is not always the result, i.e. is not the inevitable result, of atrial fibrillation, especially in paroxysmal AF patients. (See Thijssen VL et al., *Cardiovasc. Pathol.*, Jan-Feb 2000, 9(1), 17-28; Tse HF and Lau CP, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, May 1998, 25(5), 293-302 (see especially pp. 293-295 and 299-300); Lau CP and Tse HF, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, Dec 1997, 24(12), 25 982-3; and Janse MJ, *Eur. Heart. J.*, May 1997, 18 (Suppl. C), C12-C18, for reviews of atrial fibrillation and atrial remodelling). These remodelling changes often tend to sustain AF. The structural/anatomic changes have been described above.

30 "Electrophysiological (electrical) atrial remodelling" as referred to herein includes or means a) modification (especially shortening) of the atrial effective refractory period (AERP) or atrial refractoriness, b) modification of the rate adaption of the refractory period (e.g. disappearance of the normal rate adaption, so that, following the slowing of the heart rate, the refractory period does not prolong as expected), and/or 35 c) modification of action potentials (e.g. shortening of duration, change in configuration etc.). Preferably, electrophysiological (electrical) atrial remodelling means modification (especially shortening) of the atrial effective refractory period (AERP) or atrial refractoriness. Optionally, electrical atrial remodelling can also include modification (especially slowing) of the atrial conduction velocity and/or 40 modification (especially an increase) in dispersion, e.g. in dispersion of refractoriness. By "dispersion" is meant the difference in the magnitude of one or

WO 02/11766

PCT/GB01/03544

more electrical phenomena such as the refractory period (e.g. AERP) between spatially close areas of the tissue.

- The atrial effective refractory period (AERP), and/or a decrease or increase in AERP, can be determined by conventional techniques well known to the skilled person. For example, the AERP can be determined using the conventional single extrastimulus technique, e.g. as described in A. Bril, B. Gout et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, **276**, 637-646. According to this publication (and also Example 2 of the present patent application, hereinafter), a 8-stimulus train at a basic cycle length 20% shorter than the sinus rhythm is followed by a single premature extrastimulus (4 ms, 1.5 times threshold current) introduced at progressively shorter coupling intervals from the atrial pacing until no atrial response is obtained. The AERP represents the longest coupling interval which fails to induce a propagated response in the tissue.
- 15 For similar or alternative AERP measurement methods, see the references (e.g. references 14, 16, 17, 63, 64 and 66) cited in the review paper Tse HF and Lau CP, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, May 1998, **25**(5), 293-302, see especially p. 299. For example, reference 66 of the Tse 1998 review (E. G. Daoud et al., *Circulation*, 1996, **94**, 1600-1606), discloses that atrial ERP can be measured by an incremental technique in 5-ms steps at basic drive cycle lengths of 350 and 500 ms for eight beats with a 1-second pause between pacing trains; the AERP is defined as the longest S<sub>1</sub>-S<sub>2</sub> coupling interval that fails to result in atrial capture; the pre-AF atrial ERP can optionally be measured three times and averaged. Alternatively, reference 25 63 of the Tse 1998 review (the well-cited 1995 paper of M.C.E.F. Wijffels et al., Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: A study in awake chronically instrumented goats, *Circulation*, 1995, **92**(7), 1954-68) and the later paper of M.C.E.F. Wijffels et al., *Circulation*, 1997, **96**, 3710-3720 disclose in their Methods sections a method of measuring AERP (e.g. at left or right atrial appendage) during a wide range of atrial pacing frequencies (S<sub>1</sub>S<sub>1</sub> pacing interval, 120 to 600 ms). In this Wijffels method, a single premature stimulus (S<sub>2</sub>) of four times the (diastolic) threshold is interpolated after every fifth basic (S<sub>1</sub>S<sub>2</sub>) interval. Starting from well within the refractory period (shorter than the AERP), the S<sub>1</sub>S<sub>2</sub> coupling interval is incremented in steps of 1 ms. The shortest S<sub>1</sub>S<sub>2</sub> interval resulting in a propagated (premature) atrial response is taken as the AERP. This Wijffels method of measuring the refractory period is fast (usually taking <30 seconds) and reproducible/reliable because the coupling interval of the test stimulus can be incremented rapidly without disturbing the steady state of the paced heart rate.
- 30 In humans and pigs, 5-HT<sub>4</sub> receptors are present in the atrium (see e.g. A.J. Kaumann et al., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* (1990), 342: 619-622;
- 35
- 40

WO 02/11766

PCT/GB01/03544

A.J. Kaumann et al., *Br J Pharmacol* (1990) 100: 879-885. A subtype of the 5-HT<sub>4</sub> receptor (5-HT<sub>4A</sub>) has recently been characterized specifically in human atrium (O. Blondel et al, *FEBS Letters*, 412, 1997, pp. 465-474) as well as in the pig atrium. This 5-HT<sub>4A</sub> receptor is not present in the ventricle. For 5-HT receptor nomenclature in general, see D Hoyer, *Neuropharmacology*, 1997, 36(4/5), 419.

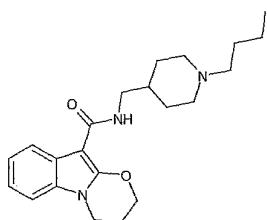
WO 91/16045 and EP 0 526 540 B1 (SmithKline Beecham) disclose that cardiac 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonists can be used in the treatment of atrial arrhythmias such as atrial fibrillation, and in reducing the occurrence of stroke. See also A.J. Kaumann, 10 *Trends Pharmacol. Sci.*, 1994, 15(12), 451-455; A.J. Kaumann, et al., *Br. J. Pharmacol.*, 1994, 111 (Proc. Suppl. Jan), p.26P; S.S. Hegde et al., *FASEB J.*, 1996, 10(12) 1398-1407; R. Pino et al., *Cardiovascular Research (Netherlands)*, Dec 1998, 40(3), 516-522; A.J. Kaumann et al., *Naunyn-Schmiedeberg's Archives Pharmacol.*, 1994, 349(4), 331-337; and compare with the very recent paper of J.B. 15 Crammer et al., *Basic Res. Cardiol. (Germany)*, 2001, 96(1), 82-90, published after the priority date of the present application.

WO 93/18036 (SmithKline Beecham) discloses a large number of condensed indole compounds as 5-HT<sub>4</sub> antagonists including, as Example 3 on pages 17-18, N-[(1-<sup>n</sup>butyl-4-piperidinyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indole-10-carboxamide (SB 207266) and its preferred hydrochloride salt (SB 207266-A). These compounds are disclosed for use in the treatment or prophylaxis of gastrointestinal, cardiovascular and CNS disorders, in particular irritable bowel syndrome. WO 93/18036 also states in the general description on pp.6-7 in general 20 terms that: "Specific cardiac 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonists which prevent atrial fibrillation and other atrial arrhythmias associated with 5-HT would also be expected to reduce the occurrence of stroke". See also US 5,852,014, EP 0 884 319 A2, L.M. Gaster et al, *J. Med. Chem.*, 1995, 38, 4760-4763 and *Drugs of the Future*, 1997, 22(12), 1325-1332 for the compound SB 207266, which is highly selective for 25 the 5HT<sub>4</sub> receptor over other 5HT receptors. (The potency and selectivity of SB 207266 is also shown by the 5HT<sub>4</sub> receptor antagonist and selectivity test results presented later in the present patent application). For improved syntheses of SB 207266, see WO 98/07728, WO 98/11067; WO 00/03983; and WO 00/03984.

30 35 The structure of SB 207266 is as follows:

WO 02/11766

PCT/GB01/03544



SB 207266

Other 5HT<sub>4</sub> antagonists are disclosed in WO 94/27965 (Syntex) and one of these compounds RS 100302 (Roche), whose name is N-(2-(4-(3-(8-amino-7-chloro-2,3-

- 5 dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-3-oxopropyl)piperidin-1-yl)ethyl-methanesulfonamide, has been suggested to be effective in treating pig models of atrial flutter and atrial fibrillation (M.M. Rahme et al., *Circulation*, 1999, vol. 100(19), pp. 2010-2017). In the Rahme paper, it is noted that in the protocol on page 2011, AF or AFL was triggered in pigs by a short (60sec) run of rapid atrial 10 pacing without any other preparation; when AF was not induced a crush injury was made to the right atrial free wall. It is further noted that the 60 sec pacing protocol in Rahme would not have been sufficient to induce atrial remodelling, which needs several hours or days to occur depending on the mammalian species. Rapid atrial 15 pacing, for initial sensitization, needs to be performed for about 3 to 4 hours to generate remodelling of the tissue, as described by A. Goette et al., 1996, *Circulation*, 94, 2968-2974, and/or as shown in the experiments shown in Examples 1 and 2 hereinafter. Similarly, the atrial crush injury disclosed in Rahme may generate physically reentrant circuits but will not generate remodelling. Rahme therefore does not disclose the use of a 5-HT<sub>4</sub> antagonist for the treatment of atrial 20 remodelling.

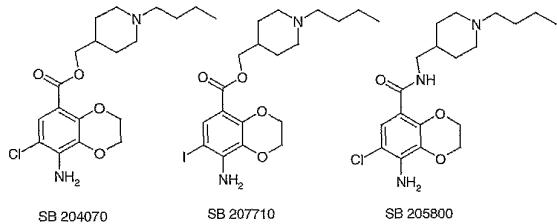
Other 5HT<sub>4</sub> antagonists are disclosed in: RD Clark et al *Bioorg Med Chem Lett* 1994, 4(20), 2481-4; Clark, *ibid*, 1995, 5(18), 2119-2122 (e.g. RS100235).

- 25 WO 93/05038 (SmithKline Beecham) discloses a series of 5HT<sub>4</sub> antagonists, including in Example 1 the highly active and selective 5HT<sub>4</sub> antagonist SB 204070 which is (1-butyl-4-piperidyl)methyl 8-amino-7-chloro-1,4-benzodioxan-5-carboxylate. For the hydrochloride salt of this compound (SB 204070-A) see L.M. Gaster et al, *J. Med. Chem.* 1993, 36, 4121-4123. Other 5HT<sub>4</sub> antagonists disclosed 30 in WO 93/05038 include: SB 207710 [(1-butyl-4-piperidyl)methyl 8-amino-7-iodo-1,4-benzodioxan-5-carboxylate] and its hydrochloride as shown in Example 52; and

WO 02/11766

PCT/GB01/03544

SB 205800 [N-(1-butyl-4-piperidyl)methyl-8-amino-7-chloro-1,4-benzodioxan-5-carboxamide] as shown in Example 14. The structures of SB 204070, SB 207710, and SB 205800 are as follows:



SB 204070

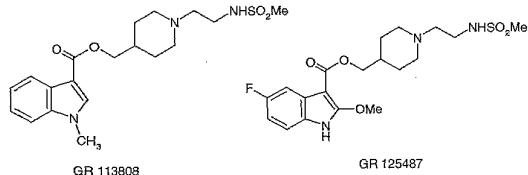
SB 207710

SB 205800

5

Other SmithKline Beecham publications disclosing 5HT<sub>4</sub> antagonists include WO 93/16072; WO 94/10174; WO 94/27987; WO 95/04737.

- GR 113808 – whose name is 1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid (1-(2-((methylsulfonyl)aminoethyl)-4-piperidinyl)methyl ester, or alternatively [1-[2-[(Methylsulphonyl)aminoethyl]-4-piperidinyl]methyl 1-methyl-1H-indole-3-carboxylate – is another potent and selective 5HT<sub>4</sub> antagonist from Glaxo Wellcome. GR 125487 – whose name is [1-[2-[(Methylsulphonyl)amino]ethyl]-4-piperidinyl]methyl 5-fluoro-2-methoxy-1H-indole-3-carboxylate – is another potent and selective 5HT<sub>4</sub> antagonist: its pKi at 5-HT<sub>4A</sub> and 5-HT<sub>3A</sub> receptors = 10.0 and <6.5 respectively. For GR 113808 and GR 125487, see Grossman et al, *Br. J. Pharmacol.*, 1994, 111, 332; EP 501322 A1 and EP 501322 B1. See Example 1 of EP 501322 B1 for GR 113808 and Examples 12, 21 and 22 of EP 501322 B1 for GR 125487 and the hydrochloride, methanesulfonate and maleate salts thereof. The chemical structures of GR 113808 and GR 125487 are as follows:



GR 113808

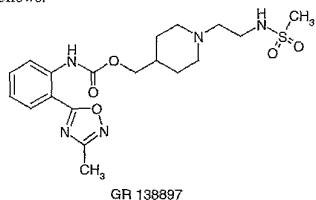
GR 125487

- GR 138897 – whose name is [1-[2-[(Methylsulphonyl)amino]ethyl]-4-piperidinyl]methyl[2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]carbamate – is another

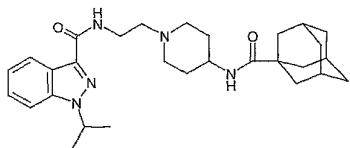
WO 02/L1766

PCT/GB01/03544

potent and selective 5HT<sub>4</sub> antagonist from Glaxo Wellcome: its pKi at 5-HT<sub>4A</sub> and 5-HT<sub>3A</sub> receptors = 10.3 and <5.0 respectively. For the synthesis of GR 138897, see Examples 1 and 3 and claims 8-10 of WO 93/20071, as well as US 5,618,827 and EP 0 640 081 B1, and see Examples 2 and 4 and claims 9-10 of WO 93/20071 for the (Z)-2-butenedioate and methanesulfonate salts. The chemical structure of GR 138897 is as follows:



- LY-353433, whose name is:
- 10 1-(1-methylethyl)-N-(2-(4-((tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-yl)carbonyl)amino)-1-piperidinyl)ethyl)-1H-indazole-3-carboxamide, that is: 1-(1-methylethyl)-N-(2-(4-((tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-yl)carbonyl)amino)-1-piperidinyl)ethyl)-1H-indazole-3-carboxamide, or 1-(1-methylethyl)-N-(2-(4-((tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-yl)carbonyl)amino)-1-
  - 15 piperidinyl)ethyl)-1H-indazole-3-carboxamide, or N-[2-(4-(1-adamantylcarbonylamino)-1-piperidinyl)ethyl]-1-(2-propyl)-1H-indazole-3-carboxamide, is a potent selective 5-HT<sub>4</sub> antagonist being developed by Eli Lilly. See Cohen ML et al., *Drug Development Research*, 43: 193-199, Apr 1998 (including disclosure of LY 353433's active hydroxylated metabolites LY-343031 and LY-343032); Cohen ML, et al. *J. Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 277: 97-104, Apr 1996, and see also EP 732333 A1 (e.g. see Example 27 on page 13 and claim 5 of EP 732333 A1). The structure of LY-353433 is as follows:
  - 20



25

#### The Invention

It is desirable to discover new compounds, or classes of compounds, which can be used in the therapy (e.g. treatment or prophylaxis) of atrial remodelling.

- 5    Rapid atrial rates and/or atrial pacing, especially chronic rapid atrial rates or chronic atrial pacing (e.g. atrial pacing in an animal experimental setting), is a situation in which atrial remodelling (especially electrical remodelling) occurs in which the Atrial Effective Refractory Period (AERP) is reduced. Experimentally, such electrical remodelling is shown to play a significant role in facilitating occurrence of
- 10   AF. We have now discovered that 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonists (inhibitors), especially SB 207266, are capable of at least partly reversing this reduction in Atrial Effective Refractory Period (AERP), i.e. are capable of increasing the AERP. Therefore, it is expected that 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonists like SB 207266 will mitigate atrial remodelling and/or protect the atria from remodelling, in particular electrical remodelling.
- 15

Thus, according to a **first aspect** of the invention, there is provided the use of a 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonist in the manufacture of a medicament for the prophylaxis or treatment of atrial remodelling, for example in a mammal such as a human.

- 20   The invention also provides a method of treatment or prophylaxis of atrial remodelling, in a mammal (e.g. human) in need thereof, which comprises administering to said mammal an effective amount of a 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonist.
- 25   The invention also provides a 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonist for use in the prophylaxis or treatment of atrial remodelling, for example in a mammal such as a human.

- Preferably, the invention involves the prophylaxis or treatment of electrophysiological (electrical) atrial remodelling, as defined above. More preferably, the invention involves the prophylaxis or treatment of electrical (electrophysiological) atrial remodelling, e.g. in the mammal, by increasing the atrial effective refractory period (AERP) and/or by at least partly protecting from or reversing a reduction in the AERP.
- 35   The invention, in all its aspects, can involve the prophylaxis or treatment of atrial remodelling potentiated by atrial fibrillation, for example atrial remodelling potentiated by recurrent atrial fibrillation. In all aspects of the invention, the mammal (e.g. human) treated can be a sufferer of or susceptible to atrial fibrillation, especially a sufferer [e.g. long-term (e.g. >1-year or >5-year or ≥ 48 hrs and ≤ 1 year, or ≥ 48 hrs and < 6 month) sufferer] of persistent or permanent atrial fibrillation. Long-term (e.g. >1-year or >5-year) sufferers of persistent or permanent atrial fibrillation are more likely to have atrial
  - 40

WO 02/L1766

PCT/GB01/03544

remodelling problems, as discussed above. Alternatively, the mammal (e.g. human) can be a sufferer of or susceptible to paroxysmal atrial fibrillation.

- Preferably or alternatively, in all aspects of the invention, the medicament / method of
- 5 treatment or prophylaxis / 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonist (e.g. SB 207266 or a pharmaceutically acceptable salt thereof) is for, of, or for use in the inhibition (e.g. prevention) of symptomatic recurrences of atrial fibrillation in a mammal (e.g. in a human / in patients) with paroxysmal or persistent AF (preferably persistent AF). [The invention therefore also provides the use of a 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonist in the
  - 10 manufacture of a medicament for the inhibition of symptomatic recurrences of atrial fibrillation in a mammal with paroxysmal or persistent atrial fibrillation; and/or a method of inhibiting symptomatic recurrences of atrial fibrillation in a mammal with paroxysmal or persistent atrial fibrillation, which comprises administering to said mammal an effective amount of a 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonist.]

- 15 Paroxysmal, persistent and permanent AF are terms defining the severity of the AF and are understood by the skilled person.

- "Paroxysmal AF" includes or means episode(s) of AF with a mean duration of individual
- 20 episodes of <48 hrs. The paroxysmal AF episodes can stop spontaneously or can be converted to normal sinus rhythm (NSR) by 5HT4 antagonists and/or other antiarrhythmic drugs. The major part of paroxysmal AF is lone AF where there is no underlying cardiovascular disease and no atrial remodelling. Paroxysmal AF may turn into persistent AF if it is not terminated rapidly.

- 25 "Persistent AF", e.g. symptomatic persistent AF, is usually longer in duration than paroxysmal AF, and includes or means episode(s), e.g. symptomatic episodes, of AF with a mean duration of individual episodes of  $\geq 48$  hrs and  $\leq 1$  year, or more preferably of mean duration  $\geq 48$  hrs and  $< 6$  months. Persistent AF does not usually spontaneously stop and usually needs electrical or pharmacological cardioversion to return to NSR. Atrial electrical remodelling often appears, left atrial enlargement can occur, as well as left ventricular dysfunction.

- 30 "Permanent AF" includes or means episode(s) of AF with a mean duration of individual episodes longer than that of persistent AF, e.g. >1-year or >5-year duration, or of permanent duration. It does not usually respond to electrical cardioversion and is associated with a profound electrical remodelling and is usually accompanied with underlying CV disease (ischemic heart disease, cardiomyopathy, and/or hypertension, etc.).

40

WO 02/11766

PCT/GB01/03544

Optionally, in any aspects of the invention, the invention can involve the prophylaxis or treatment of atrial remodelling potentiated by a rapid atrial rate (atrial pacing) (e.g. experimental chronic atrial pacing). The mammal (e.g. human) treated can be a sufferer of or susceptible to a rapid atrial rate (atrial pacing), e.g. an abnormally rapid atrial rate.

- 5 The 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonists used in any of the aspects of the invention can include any of those referred to in the introduction. Thus, for example, the 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonists used in the invention can include any compound covered by any of the claims (e.g. claim 1 et al.) of any of the patent publications referred to in the introduction
- 10 as disclosing 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonists (e.g. WO 93/18036, WO 93/05038, WO 93/16072; WO 94/10174; WO 94/27987; WO 95/04737; WO 93/20071, EP 501322 B1, WO 94/27965, and/or EP 732333 A1), and/or for example can include any 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonist specifically exemplified in any publication (e.g. patent or journal publication) referred to in the introduction as disclosing 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonist(s).
- 15 As mentioned below, all publications cited in this specification, including but not limited to these 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonist publications, are herein incorporated by reference as if each individual publication were specifically and individually indicated to be incorporated by reference herein as though fully set forth.
- 20 Other 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonists not mentioned herein can be found using the 5-HT<sub>4</sub> antagonist test(s) detailed hereinafter.

Pharmaceutically acceptable salts (e.g. HCl salts), solvates, hydrates, complexes and/or prodrugs of 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonists and similar derivatives are included

- 25 within the scope of the definition of "5-HT<sub>4</sub> receptor antagonist(s)". Suitable pharmaceutically acceptable salts will be apparent to those skilled in the art and include for example acid addition salts formed with inorganic acids eg. hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, nitric or phosphoric acid; and organic acids eg. succinic, maleic, acetic, fumaric, citric, tartaric, benzoic, p-toluenesulfonic, methanesulfonic or naphthalenesulfonic acid.

- 30 The 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonist is preferably an antagonist of the 5-HT<sub>4A</sub> and/or 5-HT<sub>4B</sub> receptors. The 5-HT<sub>4A</sub> receptor can be as characterised in O. Blondel et al, *FEBS Letters*, 412, 1997, pp. 465-474. The 5-HT<sub>4B</sub> receptor can be as characterised in O. Blondel et al, *J. Neurochem.*, 1998, 70(6), pp. 2253-2261 and/or in WO 99/28456 (INSERM). Other splice variants of the 5-HT<sub>4</sub> receptor include 5-HT<sub>4C</sub> and 5-HT<sub>4D</sub>, as disclosed for example in WO 99/28456.

- 35 Preferably, the 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonist is a cardiac 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonist, meaning an antagonist of those 5-HT<sub>4</sub> receptors present in the human atrium, preferably meaning an antagonist of those 5-HT<sub>4</sub> receptors which in the human

WO 02/11766

PCT/GB01/03544

heart are substantially only present in the human atrium. (See e.g. Kaumann et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol (1990), 342: 619-622; A.J. Kaumann et al., Br J Pharmacol (1990) 100: 879-885; O. Blondel et al, *FEBS Letters*, 412, 1997, pp. 465-474; O. Blondel et al, *J. Neurochem.*, 1998, 70(6), pp. 2253-2261; and WO 99/28456). The 5-HT<sub>4A</sub> and the 5-HT<sub>4B</sub> receptors are such receptors.

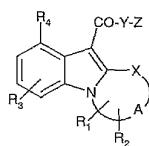
In fact, it has now been found by the inventors that the 5-HT<sub>4B</sub> receptor is the principal 5-HT<sub>4</sub> receptor isoform expressed in human atria. Smaller amounts of the 5-HT<sub>4A</sub> and 5-HT<sub>4C</sub> receptor isoforms are found in human atria but 5-HT<sub>4D</sub> is not detectable. Also, 10 preliminary data suggest that there is a substantial increase in 5-HT<sub>4B</sub> receptor expression in the atria of human patients with chronic (persistent) AF compared to the atria of human patients with acute (paroxysmal) AF. Also, SB 207266 has been found to be a 5-HT<sub>4B</sub> antagonist. [Therefore, the invention also provides (A) the use of a 5-HT<sub>4B</sub> receptor antagonist in the manufacture of a medicament for the prophylaxis or 15 treatment of atrial remodelling and/or atrial arrhythmia (e.g. atrial fibrillation) in a human who is a sufferer of or susceptible to persistent atrial fibrillation; (B) a method of treatment or prophylaxis of atrial remodelling and/or atrial arrhythmia (e.g. atrial fibrillation), in a human in need thereof who is a sufferer of or susceptible to persistent atrial fibrillation, which comprises administering to said human an effective amount of a 20 5-HT<sub>4B</sub> receptor antagonist; and/or (C) a 5-HT<sub>4B</sub> receptor antagonist for use in the prophylaxis or treatment of atrial remodelling and/or atrial arrhythmia (e.g. atrial fibrillation) in a human who is a sufferer of or susceptible to persistent atrial fibrillation. Preferably, the antagonist is an antagonist of the human (e.g. atrial) 5-HT<sub>4B</sub> receptor.]

25 Preferably, in any of the aspects of the invention, the 5-HT<sub>4</sub> (e.g. 5-HT<sub>4A</sub> and/or 5-HT<sub>4B</sub>) receptor antagonist is a selective 5-HT<sub>4</sub> (e.g. 5-HT<sub>4A</sub> and/or 5-HT<sub>4B</sub>) receptor antagonist. Such an antagonist may for example bind to and/or inhibit the 5-HT<sub>4</sub> (e.g. 5-HT<sub>4A</sub> and/or 5-HT<sub>4B</sub>) receptor at least 10 times, preferably at least 30 25 times, more preferably at least 100 times, more strongly than any other 5-HT receptor. The selectivity can be measured by known tests. See e.g. See D Hoyer, *Neuropharmacology*, 1997, 36(4/5), 419 and refs cited therein for 5-HT receptor nomenclature.

35 Preferably, the 5-HT<sub>4</sub> (e.g. 5-HT<sub>4A</sub> and/or 5-HT<sub>4B</sub>) receptor antagonist comprises a compound disclosed in the description (including the Examples) and/or the claims of WO 93/18036. For example, in accordance with claim 1 of WO 93/18036, the 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonist can comprise a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof

WO 02/L1766

PCT/GB01/03544



(I)

wherein

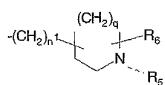
X is O, S, SO, SO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, CH or NR wherein R is hydrogen or C<sub>1-6</sub> alkyl;

5 A is a saturated or unsaturated polymethylene chain of 2 - 4 carbon atoms;

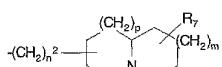
R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are hydrogen or C<sub>1-6</sub> alkyl;R<sub>3</sub> is hydrogen, halo, C<sub>1-6</sub> alkyl, amino, nitro or C<sub>1-6</sub> alkoxy;R<sub>4</sub> is hydrogen, halo, C<sub>1-6</sub> alkyl or C<sub>1-6</sub> alkoxy;

Y is O or NH;

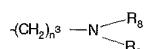
10 Z is of sub-formula (a), (b) or (c):



(a)



(b)



(c)

20 wherein

n<sup>1</sup> is 1, 2, 3 or 4; n<sup>2</sup> is 0, 1, 2, 3 or 4; n<sup>3</sup> is 2, 3, 4 or 5;

q is 0, 1, 2 or 3; p is 0, 1 or 2; m is 0, 1 or 2;

R<sub>5</sub> is hydrogen, C<sub>1-12</sub> alkyl, aralkyl or R<sub>5</sub> is (CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-R<sub>10</sub> wherein z is 2 or 3 andR<sub>10</sub> is selected from cyano, hydroxyl, C<sub>1-6</sub> alkoxy, phenoxy,25 C(O)C<sub>1-6</sub> alkyl, COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -CONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, NR<sub>11</sub>COR<sub>12</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> or  
NR<sub>11</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>12</sub> wherein R<sub>11</sub> and R<sub>12</sub> are hydrogen or C<sub>1-6</sub> alkyl; andR<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> and R<sub>8</sub> are independently hydrogen or C<sub>1-6</sub> alkyl; andR<sub>9</sub> is hydrogen or C<sub>1-10</sub> alkyl;

WO 02/11766

PCT/GB01/03544

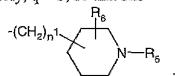
or a compound of formula (I) wherein the CO-Y linkage is replaced by a heterocyclic bioisostere.

Where the CO-Y linkage is replaced by a heterocyclic bioisostere, the bioisostere can be as disclosed on page 3 lines 11-25 of WO 93/18036. However, preferably this bioisostere is not present; i.e. preferably Y is O or NH.

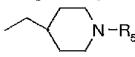
Preferably, X is O. Preferably, A is  $-(CH_2)_3-$ . Preferably, R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are independently hydrogen or methyl. It is preferred that R<sub>3</sub> is hydrogen and R<sub>4</sub> is 10 hydrogen or halo. (Compare: claims 2-5 of WO 93/18036).

Aryl (for example when R<sub>5</sub> is aralkyl) includes phenyl and naphthyl optionally substituted by one or more substituents selected from halo, C<sub>1-6</sub> alkyl and C<sub>1-6</sub> alkoxy. When R<sub>5</sub> is aralkyl, this can include optionally substituted benzyl, e.g. 15 benzyl in which the phenyl ring is substituted by one or more substituents selected from halo, C<sub>1-6</sub> alkyl and C<sub>1-6</sub> alkoxy. (Compare: claim 9 and page 3 lines 6-7 of WO 93/18036).

Preferably, Z is of sub-formula (a). In sub-formula (a),  $(CH_2)_n$  is attached at a 20 carbon atom of the azacycle. Preferably, n<sup>1</sup> is 1. Preferably, q = 3, so that sub-

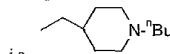


formula (a) comprises a six-membered azacycle, i.e. Z is 25 which case preferably  $(CH_2)_n$  is attached at the 4-position of the azacycle. Still more preferably, Z is 4-piperidylmethyl N-substituted by R<sub>5</sub> (i.e. Z is



). Where Z is 4-piperidylmethyl N-substituted by R<sub>5</sub>, it is

25 preferred that the N-substituent R<sub>5</sub> is C<sub>2</sub> or C<sub>3</sub> or greater alkyl (i.e. C<sub>2-12</sub> alkyl or C<sub>3-12</sub> alkyl), or optionally substituted benzyl; or the N-substituent R<sub>5</sub> is replaced by  $(CH_2)_nR^4$  as defined in formula (I) of EP-A-501322 and in relation to the specific examples of EP-A-501322. Most preferably, Z is (1-(n-butyl)-4-piperidyl)methyl,



i.e. 30 (Compare: claims 1 and 7-9 and page 4 lines 6 to page 5 line 10 of WO 93/18036).

Preferably, in the present invention, the 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonist comprises a compound selected from:

35 (a) one of Examples 1 to 46 as described in WO 93/18036,  
(b) one of Examples 1 to 54 as described in WO 93/05038,

WO 02/11766

PCT/GB01/03544

- (c) one of the compounds described in claim 6 or Examples 1 to 38 of WO 93/20071, or
- (d) one of the compounds described in claim 9 or Examples 1 to 23 of EP 501322 B1,
- 5 in free base form or as a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Alternatively, in the present invention, the 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonist can comprise a compound selected from:

- (a) one of the compounds of Examples 1 to 15 as described in WO 94/27965 or 10 RS100235 or RS100302, or
- (b) one of Examples 1 to 38 as described in EP 732333 A1, in free base form or as a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In the present invention, it is particularly preferred that the 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonist comprises:

- (i) N-[(1-butyl-4-piperidinyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indole-10-carboxamide (SB 207266);
- (ii) N-(2-(4-(3-(8-Amino-7-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-3-oxopropyl)piperidin-1-yl)ethyl)-methanesulfonamide (RS 100302);
- 20 (iii) 1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid (1-(2-((methylsulfonyl) amino)ethyl)-4-piperidinyl)methyl ester (GR 113808); or
- (iv) 1-(1-methylethyl)-N-(2-(4-((tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ylcarbonyl)amino)-1-piperidinyl)ethyl)-1H-indazole-3-carboxamide, that is 1-(1-Methylethyl)-N-(2-(4-((tricyclo[3.3.1.1 sup(3,7)]dec-1-ylcarbonyl)amino)-1-piperidinyl)ethyl)-1H-indazole-3-carboxamide or
- 25 1-(1-methylethyl)-N-(2-(4-((tricyclo[3.3.1.1]dec-1-ylcarbonyl)amino)-1-piperidinyl)ethyl)-1H-indazole-3-carboxamide, or N-[2-(4-(1-adamantylcarbonylamino)-1-piperidinyl)ethyl]-1-(2-propyl)-1H-indazole-3-carboxamide (LY-353433);
- 30 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Alternatively, it is preferred that the 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonist comprises:

- (v) (1-butyl-4-piperidyl)methyl 8-amino-7-chloro-1,4-benzodioxan-5-carboxylate (SB 204070) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for example the 35 hydrochloride salt thereof,
- (vi) (1-butyl-4-piperidyl)methyl 8-amino-7-iodo-1,4-benzodioxan-5-carboxylate (SB 207710) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for example the hydrochloride salt thereof,
- (vii) N-(1-butyl-4-piperidyl)methyl-8-amino-7-chloro-1,4-benzodioxan-5-carboxamide (SB 205800) or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

WO 02/11766

PCT/GB01/03544

- (viii) [1-[2-[(Methylsulphonyl)amino]ethyl]-4-piperidinyl]methyl[2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]carbamate (GR 138897) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for example the (Z)-2-butenedioate or methanesulfonate salt thereof; or
- 5 (ix) [1-[2-[(Methylsulphonyl)amino]ethyl]-4-piperidinyl]methyl 5-fluoro-2-methoxy-1H-indole-3-carboxylate (GR 125487) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for example the hydrochloride, methanesulfonate or maleate salt thereof.
- 10 It is still further preferred that the 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonist comprises: (i) SB 207266, (v) SB 204070, (vi) SB 207710, (vii) SB 205800, (viii) GR 138897 or (iv) LY-353433; or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Yet further preferred is an antagonist comprising: (i), (v), (vi), (vii) or (viii) as defined above; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 15 The most preferred 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonist is N-[1-<sup>3</sup>Hbutyl-4-piperidinyl]methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indole-10-carboxamide (SB 207266) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in particular the hydrochloride salt thereof (SB 207266-A). SB 207266 has been found to antagonise 5HT<sub>4B</sub> receptors.
- 20 **A second aspect** of the invention provides the use of a 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonist in the manufacture of a medicament for the prophylaxis or treatment of a disease or condition, other than atrial fibrillation, associated with a reduction in atrial effective refractory period (AERP) and/or an undesirable modification of atrial refractoriness.
- 25 The second aspect of the invention also provides a method of treatment or prophylaxis of a disease or condition, other than atrial fibrillation, associated with a reduction in atrial effective refractory period (AERP) and/or an undesirable modification of atrial refractoriness, in a mammal (e.g. human) in need thereof, which comprises administering to said mammal an effective amount of a 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonist.
- 30 The second aspect of the invention also provides a 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonist for use in disease or condition, other than atrial fibrillation, associated with a reduction in atrial effective refractory period (AERP) and/or an undesirable modification of atrial refractoriness.
- 35 **A third aspect** of the invention provides the use of a 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonist in the manufacture of a medicament for increasing the atrial effective refractory period (AERP) and/or beneficially modifying atrial refractoriness in a mammal (e.g. human) suffering
- 40

WO 02/11766

PCT/GB01/03544

from or susceptible to a disease or condition, other than atrial fibrillation, in which such an increase or modification is desirable.

- The third aspect of the invention also provides a method of increasing the atrial effective refractory period (AERP) and/or beneficially modifying atrial refractoriness in a mammal suffering from or susceptible to a disease or condition, other than atrial fibrillation, in which such an increase or modification is desirable, in a mammal (e.g. human) in need thereof, which comprises administering to said mammal an effective amount of a 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonist.
- 10 The third aspect of the invention also provides a 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonist for increasing the atrial effective refractory period (AERP) and/or beneficially modifying atrial refractoriness in a mammal (e.g. human) suffering from or susceptible to a disease or condition, other than atrial fibrillation, in which such an increase or modification is desirable.
- 15 A **fourth aspect** provides the use of a 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonist in the manufacture of a medicament for the prophylaxis or treatment of atrial pacing (e.g. chronic atrial pacing) or a disease or condition, other than atrial fibrillation, associated with episodes of atrial 20 pacing (e.g. chronic atrial pacing).
- In one embodiment, in the second, third and fourth aspects of the invention, the disease or condition is other than an atrial arrhythmia. Preferably, in these second and third aspects, the disease or condition is a cardiac (e.g. atrial) disease or 25 condition, and/or the disease or condition is in a mammal such as a human.

#### Pharmaceutical compositions (formulations)

- 30 In order to use 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonists, they will normally be formulated into a pharmaceutical composition in accordance with standard pharmaceutical practice.
- 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonists (or "inhibitors") may conveniently be administered by any of the routes conventionally used for drug administration, for 35 instance, parenterally, orally, topically or by inhalation. 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonists may be administered in conventional dosage forms prepared by combining it with standard pharmaceutically acceptable carriers according to conventional procedures. 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonists may also be administered in conventional dosages in combination with a known, second therapeutically active compound. These 40 procedures may involve mixing, granulating and compressing or dissolving the ingredients as appropriate to the desired preparation. It will be appreciated that the

WO 02/11766

PCT/GB01/03544

form and character of the pharmaceutically acceptable carrier is dictated by the amount of active ingredient with which it is to be combined, the route of administration and other well-known variables. The carrier(s) must be "acceptable" in the sense of being compatible with the other ingredients of the formulation and not deleterious to the recipient thereof.

5 The invention therefore also provides a pharmaceutical composition, for example for use in any of the methods/uses of the invention, comprising a 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonist (e.g. comprising or being SB 207266 or a pharmaceutically acceptable salt thereof) in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.

10 The pharmaceutically acceptable carrier employed may be, for example, either a solid or liquid. Exemplary of solid carriers are lactose, terra alba, sucrose, talc, gelatin, agar, pectin, acacia, magnesium stearate, stearic acid and the like. Exemplary of liquid carriers are syrup, peanut oil, olive oil, water and the like. Similarly, the carrier or diluent may include time delay material well known to the art, such as glyceryl mono-

15 stearate or glyceryl distearate alone or with a wax.

A wide variety of pharmaceutical forms can be employed. Thus, if a solid carrier is used, the preparation can be tableted, placed in a hard gelatin capsule in powder or pellet form or in the form of a troche or lozenge. The amount of solid carrier will vary widely but preferably will be from about 25mg to about 1g. When a liquid carrier is used, the preparation will be in the form of a syrup, emulsion, soft gelatin capsule, sterile injectable liquid such as an ampoule or nonaqueous liquid suspension.

20 Two particularly preferred oral compositions for SB 207266, for human oral administration, are as follows:

25	SB-207266	5.0 mg	SB-207266	5.0 mg
	Microcrystalline cellulose	30.0 mg	Microcrystalline cellulose	50.0 mg
	Mannitol	112.0mg	HPMC	12.5 mg
30	Mg Stearate	3.0 mg	Sodium Starch glycollate	12.5 mg
			Dicalcium phosphate	167.5 mg
			Mg stearate	2.5 mg
	Tablet weight	150 mg		250 mg

35 HPMC = hydroxypropylmethylcellulose

The dose in the second (right-hand) composition can readily be increased to 20 mg. The second composition is the result of a granulation process.

40 These and other suitable oral compositions for SB 207266 are described in Examples 4, 5, 6, 7 and 8 hereinbelow.

**Dosage regimens and routes and methods of administration**

- 5        5-HT<sub>4</sub> receptor antagonists ("inhibitors") are preferably administered parenterally, that is by intravenous, intramuscular, subcutaneous, intranasal, intrarectal, intravaginal or intraperitoneal administration. The intravenous form of parenteral administration is generally preferred. Appropriate dosage forms for such administration may be prepared by conventional techniques.
- 10      5-HT<sub>4</sub> receptor antagonists ("inhibitors") may also be administered orally. Appropriate dosage forms for such administration may be prepared by conventional techniques.
- 15      5-HT<sub>4</sub> receptor antagonists may also be administered by inhalation, that is by intranasal and oral inhalation administration. Appropriate dosage forms for such administration, such as aerosol formulations, may be prepared by conventional techniques.
- 20      5-HT<sub>4</sub> receptor antagonists may also be administered topically, that is by non-systemic administration. This includes the application of the 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonist externally to the epidermis or the buccal cavity and the instillation of such a compound into the ear, eye and nose, such that the compound does not significantly enter the blood stream.
- 25      For all methods of use disclosed herein for 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonists ("inhibitors") such as SB 207266 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, the daily oral dosage regimen will preferably be from about 0.1 to about 80 mg/kg of total body weight, preferably from about 0.2 to 30 mg/kg, more preferably from about 0.5 mg/kg to 15mg/kg. The daily parenteral (e.g. intravenous) dosage regimen will preferably be from about 0.1 to about 80 mg/kg of total body weight, preferably from about 0.2 to about 30 mg/kg, and more preferably from about 0.5 mg/kg to 15mg/kg. The daily topical dosage regimen will preferably be from 0.1 mg to 150 mg, administered one to four, preferably two or three times daily. The daily inhalation dosage regimen will preferably be from about 0.01 mg/kg to about 1 mg/kg per day.
- 30      Based on the above preferred dosage ranges and based on the *in vivo* results of in minipigs experiments shown in the Examples 1 and 2 hereinbelow, where doses of 0.3 and 1.0 mg/kg of SB-207266 administered intravenously were effective
- 35      to treat atrial fibrillation and atrial remodelling, the following dosage ranges are preferred for prophylaxis or treatment of atrial arrhythmia (e.g. atrial fibrillation and/or atrial remodelling) comprising administering SB 207266 or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The daily oral or parenteral (e.g. intravenous) dosage regimen will preferably be from about 0.1 mg/kg to 1.0 mg/kg of total body weight (e.g. 0.1 to 1.0 mg/kg), more preferably from about 0.2 mg/kg to 1.0 mg/kg (e.g. 0.2 to 1.0 mg/kg), still more preferably from 0.3 to 1.0 mg/kg, and

WO 02/11766

PCT/GB01/03544

most preferably from about 0.5 mg/kg to 1.0 mg/kg (e.g. 0.5 to 1.0 mg/kg), especially in a mammal such as a human. Alternatively, the daily oral or parenteral dosage regimen can be from about 0.2 mg/kg to about 0.5 mg/kg of total body weight, for example from about 0.2 mg/kg to 0.3 mg/kg of total body weight. For a 5 human, for example weighing around 70-75 kg, a daily oral or parenteral (e.g. intravenous) dosage regimen of 0.3 to 1.0 mg/kg corresponds to approximately from (21-22.5) to (70-75) mg daily; about 0.2 mg/kg to 1.0 mg/kg corresponds to from (about 14-15) to (70-75) mg daily; about 0.5 mg/kg to 1.0 mg/kg corresponds to from (about 35-37.5) to (70-75) mg daily; about 0.2 mg/kg to about 0.5 mg/kg 10 corresponds to from (about 14-15) to (about 35-37.5) mg daily; about 0.2 mg/kg to 0.3 mg/kg corresponds to from (about 14-15) to (21-22.5) mg daily.

Preferred daily doses for human oral or parenteral (e.g. intravenous) administration are:  
15 a) 5-20 mg (e.g. as in the second specific oral composition of SB 207266 given above)  
and in particular 20 mg.  
b) 50 mg  
c) 80 mg.

Doses are measured as the weight of the SB 207266 free base, so that for salts of SB 207266 the weight of any acid(s) added to the free base to form the salt is excluded.

20 Therefore, a **fifth aspect** of the invention provides the use of N-[(1-<sup>n</sup>butyl-4-piperidinyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indole-10-carboxamide (SB 207266) or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of atrial fibrillation in a mammal (e.g. 25 human) by administering to the mammal a daily oral or parenteral dosage regimen of about 0.1 mg to 1.0 mg of the SB 207266 or salt thereof per kg of total body weight (measured as the free base).

This fifth aspect of the invention also provides a method of treatment or prophylaxis 30 of atrial fibrillation in a mammal in need thereof, which comprises administering to said mammal a daily oral or parenteral dosage regimen of about 0.1 mg to 1.0 mg of N-[(1-<sup>n</sup>butyl-4-piperidinyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indole-10-carboxamide (SB 207266) or a pharmaceutically acceptable salt thereof per kg of total body weight (measured as the free base).

35 Also provided is N-[(1-<sup>n</sup>butyl-4-piperidinyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indole-10-carboxamide (SB 207266) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in the treatment or prophylaxis of atrial fibrillation in a mammal (e.g. human) by administering to the mammal a daily oral or parenteral 40 dosage regimen of about 0.1 mg to 1.0 mg of the SB 207266 or salt thereof per kg of total body weight (measured as the free base).

- In all aspects (for example without limitation the first to the fifth aspects) of the invention, the daily oral or parenteral dosage regimen is preferably about 0.1 mg to 1.0 mg of SB 207266 or salt per kg of total body weight, more preferably about 0.2 mg/kg to 1.0 mg/kg, still more preferably from 0.3 to 1.0 mg/kg, for example about 0.5 mg/kg to 1.0 mg/kg, all measured as the free base. Alternatively or additionally, the daily oral or parenteral dosage regimen can be about 0.2 mg to about 0.5 mg, for example, about 0.2 mg to 0.3 mg, of the SB 207266 or salt thereof per kg of total body weight (measured as the free base).
- 10 More preferably, in all aspects of the invention, the daily dosage regimen comprises oral or parenteral (preferably oral) administration to a human of 20 mg, 50mg or 80 mg of the SB 207266 or salt thereof (measured as the free base). These daily doses can be given as a single dose once daily, or can be given as two or more smaller doses at the same or different times of the day which in total give the specified daily dose.
- 15 A sixth aspect of the invention therefore provides the use of N-[(1-*Ph*butyl-4-piperidinyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-*aj*]indole-10-carboxamide (SB 207266) or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of atrial fibrillation in a human by administering to the human a daily oral or parenteral (preferably oral) dosage of 20 mg, 50mg or 80 mg of the SB 207266 or salt thereof (measured as the free base).
- 20 25 Also provided is a method of treatment or prophylaxis of atrial fibrillation in a human in need thereof, which comprises administering to said human a daily oral or parenteral dosage of 20 mg, 50mg or 80 mg of the SB 207266 or salt thereof (measured as the free base).
- 30 Also provided is SB 207266 or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in the treatment or prophylaxis of atrial fibrillation in a human by administering to the human a daily oral or parenteral dosage of 20 mg, 50mg or 80 mg of the SB 207266 or salt thereof (measured as the free base).
- 35 In all aspects of the invention, it is preferred that the 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonist (e.g. SB 207266 or a pharmaceutically acceptable salt thereof) is used with / administered to patients with symptomatic atrial fibrillation (AF), and/or paroxysmal or persistent (preferably persistent) AF.
- 40 The 20, 50 and/or 80 mg human daily oral or parenteral doses and the about 0.2 mg/kg to 1.0 mg/kg daily doses are designed to minimise or reduce cardiovascular

WO 02/L1766

PCT/GB01/03544

and/or other side-effects of administration of SB 207266. Preliminary studies indicate that human daily oral doses of about 120 mg or more of SB 207266 (corresponding to about 1.6 to 1.7 mg/kg/day or more in a mammal) might give rise to certain side-effects, and so preferably such high doses of SB 207266 should be 5 avoided.

Therefore, it is preferable that the daily oral or parenteral dosage regimen is preferably less than about 1.5 mg of SB 207266 or salt per kg of total body weight, more preferably about 0.2 mg/kg to about 1.5 mg/kg, still more preferably from 10 about 0.5 to about 1.5 mg/kg, for example about 1.0 mg/kg to about 1.5 mg/kg (e.g. 1.0 to 1.5 mg/kg or 1.0 to 1.3 mg/kg), all measured as the free base. Therefore, the invention also provides: (A) the use of SB 207266 or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of atrial fibrillation in a mammal (e.g. human) by administering to the mammal a daily 15 oral or parenteral dosage regimen of about 1.0 mg to about 1.5 mg (e.g. 1.0 to 1.5 mg or 1.0 to 1.3 mg) of the SB 207266 or salt thereof per kg of total body weight; (B) a method of treatment or prophylaxis of atrial fibrillation in a mammal in need thereof, which comprises administering to said mammal a daily oral or parenteral dosage regimen of about 1.0 mg to about 1.5 mg of SB 207266 or a 20 pharmaceutically acceptable salt thereof per kg of total body weight; and/or (C) SB 207266 or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in the treatment or prophylaxis of atrial fibrillation in a mammal (e.g. human) by administering to the mammal a daily oral or parenteral dosage regimen of about 1.0 mg to about 1.5 mg of the SB 207266 or salt thereof per kg of total body weight; all weight being 25 measured as the free base.

Preferably, in all aspects of the invention, the medicament / method of treatment or prophylaxis / 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonist (e.g. SB 207266 or a pharmaceutically acceptable salt thereof) is for use in the inhibition of symptomatic recurrences of 30 atrial fibrillation in patients with paroxysmal or persistent AF (preferably persistent AF).

A preferred protocol for the inhibition of symptomatic recurrences of atrial fibrillation using SB 207266 in patients with persistent AF is described in detail in 35 Example 3 hereinafter.

*Loading dose*

With use/administration of SB 207266, it is usually desirable to achieve the full 40 therapeutic response more promptly. In order to achieve this, it is believed that an

WO 02/11766

PCT/GB01/03544

initial larger "loading dose" (e.g. oral dose) of SB 207266 or a salt thereof can be employed to reach therapeutic concentrations more rapidly.

It has been found that steady-state plasma concentrations of SB 207266 are reached 5 only after approximately 4 to 5 days of once daily dosing (the concentration on day 4 has been found to be about 90% of the steady-state plasma concentration). The elimination half-life  $T_{1/2}$  was found to be about 20-24 hours. It is believed that such a prolonged duration to achieve steady-state concentration is undesirable since patients with atrial fibrillation /remodelling who have been converted (cardioverted) 10 to normal sinus rhythm following an episode of AF are more likely to have recurrences of AF soon after cardioversion. It is believed that the extent of accumulation following once daily oral dosing is approximately 1.5-fold. Therefore, the administration of approximately 1.5 times the daily dose (a "loading dose") on Day 1 of administration of SB 207266 should result in attainment of pseudo steady-state plasma concentrations sooner. For example (without being bound by theory) 15 90% of the steady-state plasma concentration is thought to be achievable after about 24 hours or less of administering the loading dose, based in part on the modelling shown below. This should have a therapeutic benefit for an AF patient after cardioversion, e.g. by allowing earlier cardioversion after first dosing and/or by 20 decreasing the chances of the patient reverting back to fibrillation soon after cardioversion and/or by decreasing hospitalisation time for the patient.

Preliminary population pharmacokinetic modelling has resulted in Figure 5 which 25 shows simulated SB-207266 plasma concentration vs time profiles for two regimens (120 mg on day 1 followed by 80 mg once daily for 7 days *versus* 80 mg once daily for 8 days). The simulations in Figure 5 indicate that following a loading regimen of 1.5 times the maintenance dose, steady-state conditions are achieved more rapidly by 24 hours thereby reducing the telemetry monitoring period for each patient while still maintaining the maximum SB-207266 plasma concentrations within 10% of the 30 target steady-state. The potential reduction of the telemetry monitoring period with a loading regimen would allow for an earlier patient discharge from an in-hospital treatment, with associated benefits in medical cost and convenience to the patient.

For these reasons, preferably SB 207266 or a pharmaceutically acceptable salt 35 thereof is administered on the first day at a loading dose of about 1.2 to about 2.0 times (preferably about 1.25 to about 1.75 times, e.g. about 1.5 times) the daily maintenance dose and then is administered at the maintenance daily dose on subsequent days.

40 Therefore, in all aspects of the invention, the medicament, method or antagonist is for or employs administration of the SB 207266 or salt thereof on the first day at a

WO 02/11766

PCT/GB01/03544

loading dose of about 1.2 to about 2.0 times the daily maintenance dose, followed by administration of the SB 207266 or salt at the maintenance daily dose on subsequent days. Preferably, the loading dose is about 1.25 to about 1.75 times the daily maintenance dose, more preferably about 1.5 times the daily maintenance dose. Preferably, the daily maintenance dose comprises the daily oral or parenteral dosage or dosage regimen as defined in the fifth and/or sixth aspects of the invention.

Additionally, according to a **seventh aspect** of the invention there is provided the use of N-[(1-n<sup>o</sup>butyl-4-piperidinyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-ajindole-10-carboxamide (SB 207266) or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for the prophylaxis or treatment of atrial arrhythmia (e.g. comprising atrial remodelling and/or atrial fibrillation) in a mammal (e.g. human) by administration of the SB 207266 or salt thereof on the first day at a loading dose of about 1.2 to about 2.0 times the daily maintenance dose, followed by administration of the SB 207266 or salt at the daily maintenance dose on subsequent days.

The seventh aspect of the invention also provides a method of treatment or prophylaxis of atrial arrhythmia (e.g. comprising atrial remodelling and/or atrial fibrillation) in a mammal (e.g. human) in need thereof, which comprises administering to said mammal an effective amount of N-[(1-n<sup>o</sup>butyl-4-piperidinyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-ajindole-10-carboxamide (SB 207266) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25 the method comprising administering the SB 207266 or salt thereof on the first day at a loading dose of about 1.2 to about 2.0 times the daily maintenance dose, and on subsequent days administering the SB 207266 or salt at the daily maintenance dose.

30 The seventh aspect of the invention also provides N-[(1-n<sup>o</sup>butyl-4-piperidinyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-ajindole-10-carboxamide (SB 207266) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in the prophylaxis or treatment of atrial arrhythmia (e.g. comprising atrial remodelling and/or atrial fibrillation) in a mammal (e.g. human) by administration of the SB 207266 or salt thereof on the first day at a loading dose of about 1.2 to about 2.0 times the daily maintenance dose, followed by administration of the SB 207266 or salt at the daily maintenance dose on subsequent days.

40 Preferably, the loading dose is about 1.25 to about 1.75 times the daily maintenance dose, more preferably about 1.5 times (e.g. 1.5 times) the daily maintenance dose.

WO 02/11766

PCT/GB01/03544

Preferably, the daily maintenance dose comprises the daily oral or parenteral dosage or dosage regimen as defined in the fifth and/or sixth aspects of the invention.

Where the loading dose is 1.5 times the daily maintenance dose and where the  
5 mammal is a human, the loading dose is preferably 30 mg, 75 mg or 120 mg, and the  
daily maintenance dose is 20 mg, 50 mg or 80 mg respectively. The 20 mg, 50 mg  
or 80 mg doses/dosages can be according to the fifth and/or sixth aspects of the  
invention, so for example can be human daily oral or parenteral doses/dosages. See  
the Protocol in Example 3 hereinafter for an example of these doses and how they  
10 can be used.

Preferably, the loading dose is < 1.6 to 1.7 mg/kg in a mammal (or in a human is  
< 120 mg) of SB 207266 or salt thereof (measured as the free base), in order to  
minimise the risk of side-effects.

15 In all aspects of the invention, the daily maintenance dose can be given for a period  
clinically desirable in the patient, for example from 1 day up to several years (e.g.  
for the mammal's entire remaining life); for example from about (2 or 3 or 5 days, 1  
20 or 2 weeks, or 1 month) upwards and/or for example up to about (5 years, 1 year, 6  
months, 1 month, 1 week, or 3 or 5 days). Administration of the daily maintenance  
dose for about 3 to about 5 days or for about 1 week to about 1 year is typical.

Preferably, the loading dose is administered during an arrhythmic (e.g. atrial fibrillatory)  
episode in the mammal, and if the mammal is not in normal sinus rhythm after a period  
25 sufficient for the loading dose to take effect then the mammal is cardioverted back to  
normal sinus rhythm before administration of the maintenance dose. Therefore,  
preferably, the use, a method, a compound or an antagonist of the invention is for or  
employs administration of the loading dose during an arrhythmic (e.g. atrial fibrillatory)  
episode in the mammal, and which is for or employs administration of the maintenance  
30 dose after cardioversion of the mammal back to normal sinus rhythm in the event that the  
mammal is not in normal sinus rhythm after a period sufficient for the loading dose to  
take effect. More details follow.

*Preferred administration methods including optional cardioversion*

35 An **eighth aspect** of the invention provides a method of treating a mammal who is  
experiencing an arrhythmic (e.g. atrial fibrillatory) episode, comprising:  
(a) administering N-[(1-nbutyl-4-piperidinyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-  
[1,3]oxazino[3,2-a]indole-10-carboxamide (SB 207266) or a pharmaceutically  
40 acceptable salt thereof at a dosage or dosage regimen according to the fifth and/or sixth

WO 02/11766

PCT/GB01/03544

- aspects of the invention and/or at a loading dose as defined in the seventh aspect of the invention,
- (b) waiting for a period sufficient for the dose, dosage or dosage regimen in step (a) to take effect at least partially,
- 5 (c) optionally measuring whether the mammal has reverted to normal sinus rhythm,
- (d) cardioverting the mammal back to normal sinus rhythm in the event that the mammal is not in normal sinus rhythm after the period in step (b), and then
- (e) optionally administering as necessary a further dose of the SB 207266 or salt thereof.
- 10 Preferably, in steps (a) and/or (e), oral administration of the SB 207266 or salt thereof is used.
- 15 Preferably, the period in step (b) is about 0.25 to about 8 hours, more preferably about 0.5 to about 4 hours, more preferably about 1 to about 4 hours, still more preferably about 1 to about 3 hours, e.g. about 2 hours. This is particularly preferred for oral administration in step (a). The maximum plasma concentration ( $C_{max}$ ) has been found to be about 2 hours after oral administration of SB 207266.
- 20 In step (d), the cardioversion can comprise pharmacological and/or DC cardioversion; preferably, in step (d) DC cardioversion is used.
- 25 Preferably, step (a) comprises administering the SB 207266 or salt thereof at a loading dose according to the seventh aspect of the invention, and step (e) comprises optionally administering as necessary the SB 207266 or salt thereof at the daily maintenance dose on subsequent days according to the seventh aspect of the invention.
- 30 Preferably, step (e) comprises optionally administering as necessary the SB 207266 or salt thereof at a dosage or dosage regimen according to the fifth and/or sixth aspects of the invention.

A plurality of doses of the SB 207266 or salt thereof can optionally be administered in step (e) over a period, as necessary.

- 5 Preferably, the method according to the eighth aspect of the invention comprises administration of anticoagulation therapy (e.g. comprising administration of warfarin) to the mammal before, during and/or after the period during which the method of treatment according to the eighth aspect of the invention takes place.
- 10 In all aspects of the invention, the mammal should preferably receive anticoagulation therapy (e.g. comprising warfarin administration) throughout some (e.g. most) or all of the period during which the 5-HT4 antagonist (e.g. SB 207266 or salt thereof) is administered. Therefore, in all aspects of the invention, the use / method / antagonist / compound is preferably for co-administration of the antagonist and anticoagulation therapy (e.g. comprising administration of warfarin) to the mammal.
- 15

All publications, including but not limited to patents and patent applications, cited in this specification are herein incorporated by reference as if each individual publication were specifically and individually indicated to be incorporated by reference herein as though fully set forth.

The invention will now be described by reference to the following Examples which are merely illustrative and are not to be construed as a limitation of the scope of the present invention. Some of the Examples are illustrated by the Figures in which:

- 20 Figure 1, entitled "5-HT4 antagonists in atrial fibrillation / atrial remodelling / atrial pacing; Protocol - anesthetized minipig with atrial stimulation electrodes", shows a schematic outline of the protocol used in the experimental generation of 5-HT-induced atrial fibrillation and atrial remodelling in minipig, and its treatment with a 5-HT4 antagonist (SB 207266), according to Examples 1 and 2;
- 25
- 30
- 35 Figure 2, entitled "5-HT4 antagonists in atrial fibrillation / atrial remodelling / atrial pacing; Vehicle-treated group (n=7)", shows the changes in atrial ERP and incidence of atrial fibrillation induced/caused by rapid atrial pacing and 5-HT, in a vehicle-treated group of 7 minipigs;

WO 02/11766

PCT/GB01/03544

Figure 3, entitled "5-HT<sub>4</sub> antagonists in atrial fibrillation / atrial remodelling / atrial pacing; SB-207266 treated group (n=7)", shows the changes in atrial ERP and incidence of atrial fibrillation induced/caused by rapid atrial pacing and 5-HT, in a group of 7 minipigs treated with SB-207266;

5

Figures 4A is a differently presented version of the Figure 1, and is a schematic outline indicating the main time points of the protocol used in 5-HT-induced atrial fibrillation and atrial remodelling in minipig, as described in Example 2;

10 Figure 4B is a graph showing the effect of serotonin (5-HT) on the AERP, in the absence or presence of 3 hours of rapid atrial pacing and in the absence of SB 207266, when using the Figure 4A minipig protocol; and

15 Figure 5 shows simulated SB-207266 plasma concentration vs time profiles for two regimens (120 mg on day 1 followed by 80 mg once daily for 7 days versus 80 mg once daily for 8 days).

#### EXAMPLES

20

SB 207266 - N-[(1-<sup>1</sup>Hbutyl-4-piperidinyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indole-10-carboxamide - is made using the synthetic methods described in the introduction, i.e. as described in one or more of WO 93/18036; WO 98/07728, WO 98/11067; WO 00/03983; and WO 00/03984.

25

#### **EXAMPLE 1 - Experimental atrial fibrillation / atrial remodelling test results with SB-207266**

30 The antiarrhythmic efficacy of SB-207266 (0.3 and 1.0 mg/kg, intravenous) was evaluated on the inducibility of AF in a model of 5-HT-induced atrial arrhythmia in anesthetized Yucatan minipigs. As shown in Figure 1, prior to AF induction, animals were sensitized by 3 hours of rapid atrial pacing (200 msec cycle length) and concomitant topical application of 5-HT (4 mg/h) at the atrial stimulation site.

35 The atrial effective refractory period (AERP) and AF inducibility were determined during programmed stimulation and burst electrical pacing.

40 In both vehicle- and drug-treated groups, rapid atrial pacing and application of 5-HT caused a reduction of AERP from 111.6 ± 2.6 to 90.9 ± 2.1 msec, before application of the vehicle or drug - see black diamonds (♦) in Figure 1 and left-hand bar graph in Figure 2. A smaller reduction of AERP was seen when 5-HT was added without

WO 02/11766

PCT/GB01/03544

atrial pacing - see white diamonds (◊) in Figure 1. As shown in the right hand bar graphs in Figures 2 and 3, the pre-drug AF inducibility (% incidence of AF) caused by 10 successive bursts of pacing (2 sec-burst at 20 msec cycle length) was stable and reproducible (76±8, 69±7, 73±4%, n=7 in vehicle group, Figure 2).

5

As shown in Figure 3, application of SB-207266 after the atrial pacing and application of 5-HT caused a dose-dependent increase in AERP from  $90.0 \pm 2.7$  to  $102.3 \pm 2.7$  and  $110.0 \pm 3.6$  msec, respectively at 0.3 and 1.0 mg/kg (p<0.01 vs vehicle). At the same time, AF inducibility was reduced from  $64 \pm 6\%$  in the absence of drug to  $46 \pm 11$  and  $30 \pm 9\%$ , respectively at 0.3 and 1.0 mg/kg (p<0.01).

10 These results suggest that SB-207266 has effective properties in the prophylaxis or treatment of atrial remodelling (or AF) caused by rapid atrial pacing, associated with selective prolongation of atrial refractoriness (lengthening of the AERP).

15

**EXAMPLE 2 - More detailed experimental atrial fibrillation / atrial remodelling test results with SB-207266**

20 The following is a more detailed description of the experimental procedures, results, discussion and conclusions given in Example 1 above. Reference is again made to the Figures 1-3, and the additional Figures 4A and 4B.

***Example 2 - Materials and Test Systems***

25

*Materials.* The following technical equipment was used to carry out this study:

- Anesthesia vaporizer: Boyle International 2, Medishield, Harlow, England.
- Artificial respiration pump: Model 613, Harvard, South Natick, MA, USA.
- Heating pad water pump: Model TP-420, Gaymar Industries, NY, USA.
- 30 • Blood gas analyzer: ABL 500, Radiometer, Copenhagen NV, Denmark
- Pressure transducer: Model P23 ID, Gould Electronics, Cleveland, OH, USA.
- Drug infusion: B Braun Melsungen AG, Germany
- Electrophysiological stimulation: S8800 stimulator and SIU-5 stimulation isolation unit, Grass Instrument Co., Quincy, MA, USA.
- 35 • Chart paper recorder: TA-5000 polyrecorder, Gould Electronics.
- Digital tape recorder: DTR 1800 Biologic, Claix, France.

*Animals.* Male Yucatan minipigs (12-17 kg weight) were obtained from Charles River (Saint-Aubin les Elboeuf, France) and were maintained at rest over a 2-week 40 acclimatization period prior to experiments.

WO 02/11766

PCT/GB01/03544

*Surgical Preparation of Animals.* The minipigs (Charles River, France) were fasted and premedicated (2 mg/kg diazepam + 15 mg/kg ketamine, i.m.) before induction of anesthesia by isoflurane inhalation (5% for induction followed by 0.5 to 1.5% for technical preparation) in a mixture of 25% O<sub>2</sub> and 75% N<sub>2</sub>O. The long term 5 anesthesia was maintained with an i.v. infusion of sodium pentobarbital (12 mg/kg/h). A mechanical ventilator (Harvard pump 613) was used to provide artificial respiration during the left thoracotomy in order to keep arterial blood gases and pH within the normal limits (ABL 500 analyzer). Fluid filled catheters were placed in the femoral artery and vein to measure the arterial pressure (P23 ID 10 transducer) and for drug administrations, respectively. Leads II, III and a precordial lead of electrocardiogram were placed for monitoring of standard ECG parameters. Two pairs of electrodes were hooked to the left atrial wall for subsequent 15 stimulation (S8800 stimulator and SIU-5 unit) and for measurement of an atrial electrogram.

15 **Example 2 – Experimental Procedures**

*Sensitization of the Atrial Tissue.* The left atrial appendage was sensitized by rapid 20 atrial pacing (200 ms cycle length over 3 hours) to generate an initial electrical remodelling of the tissue [A. Goette et al., 1996, *Circulation*, **94**, 2968-2974]. Then, 25 a solution of 5-HT (serotonin) (4 mg/h, starting 30 min before end of atrial pacing) was applied locally using a cellulose patch placed close to the stimulating electrodes, and this 5-HT application was maintained until the end of the experiment. The cellulose patch retains the 5-HT in contact with the tissue. After 25 this period of sensitization and under constant topical application of 5-HT, baseline atrial refractoriness and inducibility of AF were determined (see the cross-hatched area in Figure 1, cross-hatched "pre-drug" bar graphs in Figures 2 and 3, and shaded box from ~90 mts to 0 mins in Figure 4A).

30 *Electrophysiologic Study.* The atrial effective refractory period (AERP) was determined using a conventional single extrastimulus technique as previously described [A. Bril, B. Gout et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, **276**, 637-646]. Briefly, a 8-stimulus train at a basic cycle length 20% shorter than the sinus rhythm 35 was followed by a single premature extrastimulus (4 ms, 1.5 times threshold current) introduced at progressively shorter coupling intervals from the atrial pacing until no atrial response was obtained. The AERP represents the longest coupling interval which failed to induce a propagated response in the tissue.

After determination of AERP, the atrial fibrillation (AF) challenge was started. AF was induced following atrial pacing by a 2 sec-burst of stimulation 40 (basic cycle length 20 ms cycle length, 2 ms duration, twice the diastolic threshold)

WO 02/11766

PCT/GB01/03544

introduced within the vulnerable window (AERP + 10 ms). AF was defined as at least 1 sec of irregular electrical activity measured on atrial electrogram.

- 5 *Study Design and Dosing.* After assessment of reproducible baseline responses of animals (3 successive AF challenges), the minipigs were randomly assigned to receive either sterile distilled water (vehicle group, n=7), or escalating doses of SB-207266 (0.3 and 1.0 mg/kg, n=7) given i.v. over a 10 min period 15 min before determination of AERP and subsequent AF challenge. SB-207266 was dissolved in sterile distilled water and adequate drug solutions were prepared every day.
- 10 10 Treatment with vehicle represented a volume of distilled water similar to that used for drug solution (10 ml). Each dose of SB-207266 was administered at 45 min intervals to allow recovery of animals from previous burst pacing challenge. Brief schemes indicating the main time points of the protocol are presented in Figures 1 and 4A.
- 15 15 *Evaluation of Plasma Concentration of SB-207266.* For each AF challenge, blood samples were collected on EDTA (6%) 5 min after the end of the bolus administration of drug (time point 15 min, see asterisks in Figure 4A) and centrifuged (1500 x g, 10 min at 4°C). The plasma samples were stored at -80°C for 20 subsequent analysis. Plasma samples were not collected in the vehicle group. The determination of plasma concentration of SB-207266 was performed by LC/MS/MS with a LLQ for this assay of 5 ng/ml in the pig.

25 *Example 2 - Data Handling & Analysis*

- 25 *Measurements and Calculations.* All parameters were monitored on a chart paper polyrecorder (TA-5000) and digital recording was performed throughout the protocol (DTR 1800). When measured, heart rate was calculated from the ECG and the mean arterial blood pressure was calculated from the pulse pressure. A corrected 30 QT was determined according to the Bazett's formula ( $QTc = QT \text{ (ms)} / RR \text{ (sec)}^{1/2}$ ). AF inducibility was expressed as a percentage of responses obtained from 10 successive bursts and the mean duration of AF episodes recorded during the sequence of 10 burst stimulations was expressed in seconds.
- 35 35 *Statistical Analysis.* Values are expressed as mean  $\pm$  SEM. Comparisons were performed using analysis of variance (ANOVA) followed by a Newman-Keuls test for multiple pairwise comparisons. The drug effects were measured using ANOVA for repeated measures. The inducibility of AF in response to burst stimulation was analysed using a Kruskal-Wallis rank sum test. All statistics were performed using 40 the Statistica 5.1 release Package (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, USA).

**Example 2 - Results**

*5-HT-Induced Atrial Fibrillation in Minipig.* In this model, application of rapid atrial pacing during 3 hours prior to topical application of 5-HT was necessary to generate enough electrical remodelling in the atrial tissue to favour the occurrence of AF in response to burst stimulation. For this purpose, the effects of various interventions, including rapid atrial pacing alone, 5-HT alone and the combination of both pacing and 5-HT were studied on the changes in AERP. After 3 hours of rapid atrial pacing (200 ms basic cycle length) the AERP was significantly decreased from  $110.7 \pm 4.6$  ms to  $93.6 \pm 3.6$  ms (n = 7; p < 0.01). 5-HT given alone as a topical application for 3 hours did not significantly change the AERP ( $104.0 \pm 6.5$  ms versus  $110.2 \pm 1.9$  ms in control, n = 6). The application of 5-HT after rapid atrial pacing did not cause a significant further reduction in AERP which was  $91.8 \pm 3.3$  ms (compared to  $93.6 \pm 3.6$  ms with pacing alone). See the graphs in Figures 1 and 4B, and the left-hand bar graph in Figure 2.

As shown in the right-hand bar graph in Figure 2, in pigs subjected to rapid right atrial pacing and simultaneous application of 5-HT, successive AF challenges performed in the vehicle-treated group exhibited a stable and reproducible inducibility of AF ( $71 \pm 5\%$  of positive response from ten bursts of pacing, with a range 69 to 74% over 5 challenges). The average duration of AF episodes measured in response to burst pacing was  $2.5 \pm 0.5$  sec (range 1.2 to 6.7 sec) and was stable during the successive AF challenges, as shown in Table 1 below.

*Effect of SB-207266 on 5-HT-Induced AF.* Intravenous administration of increasing doses of SB-207266 (0.3 and 1.0 mg/kg) in sensitized pigs induced a dose-dependent increase in AERP from a predrug value of  $90 \pm 3$  ms to  $102 \pm 3$  and  $110 \pm 4$  ms at 0.3 and 1.0 mg/kg, respectively (p < 0.01 vs vehicle). The decrease in AERP caused by rapid atrial pacing plus 5-HT application was fully restored after administration of 1.0 mg/kg SB-207266 (see Figure 3, left-hand bar graph). At the same time, a dose-related reduction of AF inducibility was observed, from  $64 \pm 6\%$  prior to treatment to  $46 \pm 11\%$  at 0.3 mg/kg (p = 0.139 vs vehicle) and  $30 \pm 9\%$  at 1.0 mg/kg (p < 0.01) (see Figure 3, right-hand bar graph). The mean duration of AF episodes was slightly but significantly reduced from  $1.9 \pm 0.4$  sec prior to drug treatment to  $1.1 \pm 0.4$  sec after administration of 0.3 mg/kg SB-207266 (p < 0.05 vs vehicle). No further reduction of the mean duration of AF was observed at higher dose, as shown in Table 1 below.

*Plasma concentrations of SB-207266.* The circulating concentration of SB-207266 was measured in plasma samples collected 5 min after the end of each bolus dose of SB-207266. The plasma level of SB-207266 observed with 0.3 mg/kg SB-207266 was  $137.7 \pm 15.2$  ng/ml (n = 6) and reached  $562.3 \pm 40.1$  ng/ml at 1.0 mg/kg (n = 5).

Table 1 Mean Duration of AF Episodes caused by Rapid atrial Pacing and 5-HT in Minipig

Comparison between vehicle-treated and SB-207266-treated animals

	vehicle (10 ml bolus)			SB-207266 (mg/kg, i.v.)		
	Control	vehicle	vehicle	Pre-drug	0.3	1.0
Duration of AF (sec)	2.5 ± 0.5	2.9 ± 0.8	2.1 ± 0.3	1.9 ± 0.4	1.1 ± 0.2	1.1 ± 0.4
P value vs: vehicle Pre-drug		NS	NS	NS	P<0.05 P<0.05	P<0.05

NS: not significant

*Example 2 – Discussion*

- 5 The results of the present study show that 5-HT exhibits a minimal effect on AERP compared to rapid atrial pacing. In the goat it has been shown that at the time of rapid atrial pacing initiation AERP decreased after 6 hours (physiological rate adaptation) and that this reduction was further observed with time [M.C.E.F.
- 10 Wijffels et al., *Circulation*, 1997, **96**, 3710-3720]. Our results show that 3 hours of rapid atrial pacing in minipigs is sufficient to obtain a stable reduction of AERP which characterises the electrical remodelling. In addition our results show that the application of 5-HT either alone or in the presence of rapid atrial pacing marginally changed the AERP. This suggests that 5-HT may not be directly involved in the 15 electrophysiological mechanisms leading to AF but might rather play a facilitating role in AF.

- Although 5-HT induced a minimal effect on AERP and AF incidence, the i.v. administration of the 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonist, SB-207266, prevents/inhibits (or 20 reverses) the AERP reduction and protects from AF inducibility in a dose-dependent manner. These results are shown to be related to the plasma concentration of the drug. These results suggest that inhibition (antagonism) of the 5-HT<sub>4</sub> receptor, for example by administering SB-207266, appears to lead to atrial antifibrillatory effects.

*Example 2 - Conclusions*

- SB-207266 was shown to reverse significantly the reduction of AERP caused by  
5 combined rapid atrial pacing and topical application of 5-HT and to reduce  
significantly the incidence of AF episodes. These results suggest that SB-207266  
and 5HT<sub>4</sub> receptor antagonists in general may be effective at reducing/treating atrial  
fibrillation, associated with a restoration (increase) of the atrial ERP characterizing a  
reversal of the atrial electrical remodelling observed in the presence of 5-HT and  
10 atrial pacing.

The results with SB-207266 described in Example 2 (and also in Example 1), appear  
to illustrate a novel approach for the treatment or prophylaxis of atrial remodelling  
and/or atrial arrhythmias such as atrial fibrillation, by administration/use of a 5-HT<sub>4</sub>  
receptor antagonist such as any of the compounds described herein.

**EXAMPLE 3 – Protocol for the treatment or prophylaxis of atrial fibrillation and/or atrial remodelling in humans using orally administered SB 207266**

5 A currently preferred protocol for the treatment or prophylaxis of atrial remodelling and/or atrial fibrillation using SB 207266 or a salt thereof is now described in detail.

This Protocol describes administration of SB 207266 or the salt (hereinafter "SB 207266") to patients with symptomatic persistent atrial fibrillation (AF). The objective is the inhibition of symptomatic recurrences of atrial fibrillation in these 10 patients with persistent AF. Patients with symptomatic persistent AF, of duration  $\geq$  48 hrs and < 6 months, who require cardioversion (e.g. DC cardioversion) are suitable. Symptoms of persistent AF may for example include palpitations, etc. Patients preferably either have:

- 15 • therapeutic anticoagulation (e.g. warfarin) for  $\geq$  3 weeks before commencement of treatment, or  
 • in the absence of therapeutic anticoagulation for  $\geq$  3 weeks, they have a transesophageal echocardiography (TEE) which is negative for clot and have received intravenous heparin until aPTT is stable and in the therapeutic range.

20 Patients receive SB 207266 preferably after such therapeutic anticoagulation, or after TEE in addition to iv heparin.

SB 207266 (e.g. as free base, but more preferably as the hydrochloride salt SB 207266-A) is generally administered at daily oral doses of 20mg, 50 mg or 80 mg 25 uid (measured as the free base). However, on day 1 of the administration of SB 207266, it is generally administered at a single oral loading dose of 1.5 times (1.5 x) the dosage allocated for the daily maintenance therapy. Therefore, preferably, a single oral loading dose of 30 mg, 75mg or 120 mg is given on day 1, followed by a daily dose of 20mg, 50 mg or 80 mg respectively on subsequent days.

30 About two hours after administration of the first-day 1.5x oral loading dose of SB 207266, patients remaining in atrial fibrillation (and/or not pharmacologically cardioverted) preferably then undergo direct current (DC) cardioversion. Either of the following mono or bi-phasic cardioversion algorithms can be followed.

35

Shock sequence	Mono-phasic	Bi-Phasic
1st Shock	200 Joules	170 Joules
2nd Shock	250 Joules	200 Joules
3rd Shock	300 Joules	230 Joules

WO 02/L1766

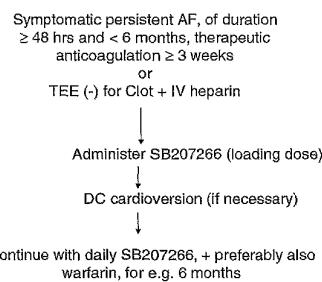
PCT/GB01/03544

If the patient does not revert to normal sinus rhythm (NSR) after the 3rd shock using one of the above sequences the doctor may at his discretion proceed with further attempts at different energies. Successful cardioversion is defined as maintenance of NSR for  $\geq 1$  hr.

- 5 Following a successful DC cardioversion to NSR, administration of SB 207266 to the patient can be continued once daily for 6 months (for example), or for shorter or longer periods. Those patients who spontaneously revert to normal sinus rhythm (NSR) can also receive SB 207266 once daily for (e.g.) 6 months. Patients who 10 experience a recurrence of AF during this daily treatment can be DC cardioverted back to sinus rhythm and can continue to receive SB 207266.

Patients should preferably continue on anticoagulation therapy (e.g. warfarin) throughout the period during which SB 207266 is administered.

- 15 The most preferred Protocol is therefore given below:



- 20 A "symptomatic recurrence" of AF includes or means an episode of palpitations or other symptoms typical for the patient. This can be further established by either a ECG (e.g. 12-lead ECG) recording showing evidence of atrial fibrillation or a rhythm strip recorded on a event recorder device and optionally reviewed by the doctor.

**EXAMPLES 4, 5, 6, 7 and 8 – SB 207266 Pharmaceutical compositions****Example 4**

A preferred oral composition for SB 207266, for human oral administration, is as follows:

SB-207266	5.0 mg
Microcrystalline cellulose	30.0 mg
Mannitol	112.0mg
10 Mg Stearate	3.0 mg
Tablet weight	150 mg

**Example 5**

15 A more preferred oral composition for SB 207266, for human oral administration, is as follows:

SB-207266	5.0 mg
Microcrystalline cellulose	50.0 mg
20 HPMC (hydroxypropylmethylcellulose)	12.5 mg
Sodium Starch glycollate	12.5 mg
Dicalcium phosphate	167.5 mg
Mg stearate	2.5 mg

25 Tablet weight	250 mg
------------------	--------

The dose in this composition can readily be increased to 20 mg. This composition is the result of a granulation process.

**Example 6**

The tablet of Example 5 can be varied by increasing the dose of SB 207266 from 5 mg to up to 20, 60 or 80 mg (measured as the free base), and by decreasing the amount of dicalcium phosphate accordingly while keeping the 250 mg tablet weight constant.

**Example 7 - SB-207266-A Tablets with 10, 25, and 40mg strength (measured as pure free base)**

Tablets containing the hydrochloride salt of SB 207266 (SB 207266-A) in amounts of 10, 25 or 40 mg (measured as the free base) were made according to the composition in the table below. These tablets were designed to be used in the treatment Protocol

WO 02/11766

PCT/GB01/03544

described in Example 3, using two of the tablets a day for a total daily dose of 20, 50 and 80 mg respectively as called for in the Protocol.

*Example 7 composition*

Ingredient	Function	Quantity (mg/tablet)		
		10 mg tablet strength	25 mg tablet strength	40 mg tablet strength
<i>Active Ingredient</i>				
SB-207266-A	API	11.0*	27.5*	44.0*
<i>Other Ingredients</i>				
Microcrystalline Cellulose (e.g. Ph. Eur. or NF)	Compression & granulation aid	50.0	50.0	50.0
Hydroxypropylmethyl cellulose (e.g. USP)	Binder	12.5	12.5	12.5
Sodium starch glycollate (e.g. NF or Ph Eur)	Disintegrant	12.5	12.5	12.5
Calcium hydrogen phosphate dihydrate (Dibasic Calcium Phosphate dihydrate) (e.g. Ph. Eur. or USP)	Major diluent	161.5	145.0	128.5
Magnesium Stearate (e.g. Ph. Eur. or NF)	Lubricant	2.5	2.5	2.5
Purified Water ** (e.g. Ph. Eur. or USP)	Granulating solvent	**	**	**
Opadry White YS-1-7003 Purified Water **	Film Coat	6.25 **	6.25 **	6.25 **
Total Tablet Weight		256.25	256.25	256.25

\* Equivalent to 10, 25, 40mg respectively of pure free base

5 \*\* Removed during processing

The SB-207266-A tablets of Example 7 are packed into high density polyethylene (HDPE) bottles with plastic, child-resistant, induction seal caps.

- 10 The formulation used a wet granulation process using an insoluble major excipient, Dibasic calcium Phosphate dihydrate (or Dicalcium phosphate). Dibasic calcium Phosphate dihydrate is the major diluent together with microcrystalline cellulose which is added to disperse the granulating solvent and to aid in the overall

WO 02/11766

PCT/GB01/03544

5 compressibility. The binding agent added is hydroxypropylmethyl cellulose and the granulation is carried out in a conventional mixer granulator. The granule mix is dried, screened and mixed with sodium starch glycollate as a disintegrant and magnesium stearate as a lubricant to form the compression mix. Tablets are produced on a suitable rotary tablet press, and can be either oval or round in shape.

*Example 7 - Detailed Manufacturing Process, In-process Controls, and Assembly Process*

- 10 SB-207266-A, microcrystalline cellulose, dibasic calcium phosphate dihydrate, and hydroxypropylmethyl cellulose are blended together. Purified water is added to the blended powders while mixing in a high shear mixer-granulator. The granules are dried in a fluid bed drier and are then transferred to a mixer, where they are blended with sodium starch glycollate and magnesium stearate. The lubricated mix is  
15 compressed into tablet cores using a rotary tablet press. The tablet cores are film coated using an aqueous dispersion of Opadry White YS-1-7003.

*Procedure:*

- 1.0 Granulation.  
20 1.1 Blend the SB-207266, microcrystalline cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose and dibasic calcium phosphate dihydrate in a suitable high shear mixer-granulator.  
1.2 Add the purified water to effect the the granulation.  
1.3 Dry the granules in a fluid bed drier.  
25 1.4 Pass the dried granules through a stainless steel screen using a suitable mill.  
1.5 Determine the yield of the granules.  
2.0 Manufacture of Compression Mix.  
2.1 Blend the required quantities of sodium starch glycollate and magnesium stearate with the dried granules  
30 2.2 Determine the yield of compression mix.  
3.0 Tablet Compression.  
3.1 Transfer the compression mix to a suitable tablet machine.  
3.2 Compress the tablets.  
35 3.3 Determine the yield of the compressed tablets.  
4.0 Film Coating.  
4.1 Transfer the tablet cores to a suitable coating machine.  
4.2 Rotate the cores and spray on aqueous dispersion of Opadry.  
4.3 Release test samples are taken randomly from the batch and  
40 appropriately labelled.  
5.0 Bottle filling

- 5.1 HDPE bottles are filled to the appropriate fill count, induction sealed and fitted with a child resistant cap using suitably automated equipment.
- 5 **Example 8**  
In a modification of Example 7, formulations containing 20mg, 50mg and 80 mg SB-207266 (as the hydrochloride salt, but the dose given being measured as the free base) can be used to make tablets, maintaining the total tablet weight of 256.25 mg and the other excipient amounts in the Example 7 compositions, but adjusting 10 the amount of Dibasic Calcium Phosphate dihydrate used as the amount of SB 207266 varies. These tablets can be round or oval.

**TESTS FOR 5-HT<sub>4</sub> RECEPTOR ANTAGONIST ACTIVITY AND  
15 ACTIVITY OF SB 207266**

- 1) **Guinea pig colon**  
This animal model is described by Wardle KA and Sanger GJ (1993),  
Br J Pharmacol; 110: 1593-1599.
- 20 Male guinea-pigs, weighing 250-400g are used. Longitudinal muscle-myenteric plexus preparations, approximately 3cm long, are obtained from the distal colon region. These are suspended under a 0.5g load in isolated tissue baths containing Krebs solution bubbled with 5% CO<sub>2</sub> in O<sub>2</sub> and maintained at 37°C. In all experiments, the Krebs solution also contains methiothepin 10<sup>-7</sup>M and 25 granisetron 10<sup>-6</sup>M to block effects at 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub> and 5-HT<sub>3</sub> receptors.
- After construction of a simple concentration-response curve with 5-HT, using 30s contact times and a 15min dosing cycle, a concentration of 5-HT is selected so as to obtain a contraction of the muscle approximately 40-70% maximum(10<sup>-9</sup>M approx). The tissue is then dosed every 15min with this 30 concentration of 5-HT. In some experiments, this tissue was dosed alternately with an approximately equi-effective concentration of the nicotine receptor stimulant, dimethylphenylpiperazinium (DMPP). After obtaining consistent responses to 5-HT (and when appropriate, DMPP), increasing concentrations of a putative 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonist are then added to the bathing solution. The effects of this 35 compound are then determined as a percentage reduction of the contractions evoked by 5-HT or by DMPP. From this data, pIC<sub>50</sub> values are determined, being defined as the -log concentration of antagonist which reduces the contraction by 50%. A compound which reduces the response to 5-HT but not to DMPP is believed to act as a 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonist.
- 40 SB 207266 had a particularly good activity.

WO 02/11766

PCT/GB01/03544

In the presence of 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub> and 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists, 5-HT produces a monophasic cholinergically-mediated contraction, characterised by a pEC<sub>50</sub> of 9.2 ± 0.06 (n=14). Increasing concentrations of SB-207266-A, (the HCl salt of SB207266) (10<sup>-10</sup> – 10<sup>-8</sup> M, n=6) produced a parallel rightward shift of the 5-HT curve with no effect on the maximum response. The apparent pA<sub>2</sub> was 10.4 ± 0.1, with a slope not significantly different from unity. At higher concentrations (3 x 10<sup>-8</sup> M and above), the maximum response to 5-HT was reduced in a concentration-dependent manner. This effect of SB-207266-A was not due to a local anaesthetic action or to a direct antagonism at cholinergic receptors, since \* DMPP-evoked

contractions (a nicotinic receptor agonist which evokes acetylcholine release and hence a muscarinic receptor-mediated contraction) were unaffected even by a high concentration (10<sup>-5</sup>M) of the compound.

SB-207266-A was also tested against the contraction evoked by the 5-HT<sub>4</sub> receptor partial agonist BIMU 1. In these experiments, SB-207266-A reduced the maximum response to BIMU 1, without causing a prior right-ward shift in the concentration-response curve.

The apparent non-saturable activity observed with SB-207266-A was not due to irreversible blockade of the 5-HT<sub>4</sub> receptor, since the antagonistic effects of SB-207266-A could be reversed upon washout. At the highest concentrations (which reduce maximum 5-HT-evoked contractions), responses to 5-HT recovered within 90 minutes. Such a profile is consistent with that of a reversible antagonist.

2) **Piglet Atria**

Compounds are tested in the piglet atria spontaneous beating screen (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol 342, 619-622).

SB-207266-A (10<sup>-7</sup>M) shifted the curve to the right with an apparent reduction in the maximum response when compared to control curves with 5-HT alone. The estimated pK<sub>b</sub> (-log<sub>10</sub> K<sub>b</sub>) of SB-207266-A (SB 207266 as HCl salt) was 10.1 (n=2).

30 3) **Rat oesophagus**

Rat oesophageal tunica muscularis mucosae is set up according to Baxter *et. al.* Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 343, 439-446 (1991). The inner smooth muscle tube of the muscularis mucosae is isolated and mounted for isometric tension recording in oxygenated (95% O<sub>2</sub>/5% CO<sub>2</sub>) Tyrodes solution at 37°C. All experiments are performed in pargyline pre-treated preparations (100μM for 15 min followed by washout) and in the presence of cocaine (30μM). Relaxant responses to 5-HT are obtained after pre-contracting the oesophagus tissue with carbachol (3μM).

40 In the carbachol-contracted preparation, 5-HT produces concentration-dependent relaxations, with a pEC<sub>50</sub> of 8.1 ± 0.03 (n=18). In contrast

WO 02/L1766

PCT/GB01/03544

to the guinea-pig colon model, where the 5-HT<sub>4</sub> receptor is neuronally-located, the receptor here is located on the smooth muscle. In the rat oesophagus preparation, SB-207266-A concentration - dependently acted as a non-surmountable antagonist and reduced the maximum response evoked by 5-HT. Because SB-207266-A 5 depressed the maximum response it was not possible to determine a reliable pA<sub>2</sub> estimate. However, the data obtained with the lowest effective concentration of SB-207266-A are consistent with a pA<sub>2</sub> of  $\geq 10.0$ . In view of the high selectivity of SB-207266-A as a 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonist (see previous guinea-pig isolated colon data and subsequent radioligand binding selectivity analysis), it is likely that the 10 apparent non-surmountable antagonism is due to a slow dissociation of the compound from the receptor. This occurs because of the low 5-HT<sub>4</sub> receptor reserve in rat oesophagus and the high affinity of SB-207266-A at the 5-HT<sub>4</sub> receptor, relative to 5-HT itself.

4) **Binding to Piglet Hippocampal 5-HT<sub>4</sub> Receptors**  
 15 The affinity of SB-207266-A for piglet hippocampal 5-HT<sub>4</sub> receptors was determined from inhibition of binding of the <sup>125</sup>I-labelled 5-HT<sub>4</sub>-antagonist SB-207710 [Brown AM, Young TJ, Patch TL, Cheung CW, Kaumann AJ, Gaster LM and King FD (1993), Br J Pharmacol; 110, 10P]. This radioligand has a high affinity for piglet hippocampal membranes ( $K_D = 86 \pm 11 \text{ pM}$ ,  $B_{max} = 16 \pm 3$  fmol/mg protein (n=4)) while the pK<sub>i</sub>'s for SB-207710 are 6 or less at 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1C</sub> and 5-HT<sub>2</sub> receptors. In addition, the 5-HT<sub>3</sub>-selective ligand granisetron inhibits [<sup>125</sup>I]-SB-207710 binding in hippocampus with a pKi of below 5, indicating negligible binding of the radioligand to 5-HT<sub>3</sub> receptors in this preparation. In this system, 5-HT binds to the 5-HT<sub>4</sub> receptor with a moderate affinity (pKi 6.6  $\pm$  0.1 (n=9)). SB-207266-A inhibited the binding of <sup>125</sup>I-labelled SB-207710 with a pKi value of 9.48  $\pm$  0.06 (n=3), a value slightly lower than the pA<sub>2</sub>/pK<sub>B</sub> estimates determined from antagonism of functional responses in other tissues.

30 5) **Selectivity of SB-207266-A (SB 207266 as HCl salt) *in vitro***  
 SB-207266-A has been evaluated on a variety of non-5-HT<sub>4</sub> receptor binding assays. The results are shown in the Table below. Functional studies on the rat stomach fundus reveal an affinity for the 5-HT<sub>2B</sub> receptor of 7.47. Clearly there are several orders of magnitude of selectivity for the 5-HT<sub>4</sub> receptor over the other receptors tested.

Receptor Binding Studies	pK <sub>d</sub>
5-HT <sub>1A</sub>	<5.00
5-HT <sub>1D</sub>	<5.00
5-HT <sub>1E</sub>	<5.00
5-HT <sub>2A</sub>	5.89

5-HT <sub>2C</sub>	5.57
5-HT <sub>3</sub>	5.94
Alpha <sub>1</sub>	<5.52
D <sub>2</sub>	5.63
D <sub>3</sub>	5.53
GABA	>5.00
BDZ	>5.00
H <sub>1</sub>	5.40
Opiate kappa	(pKi) >6
Opiate mu	(pKi) >6
Opiate delta	(pKi) >6

**4) 5-HT-induced motility in dog gastric pouch**

Compounds are tested for inhibition in the *in vivo* method described in "Stimulation of canine motility by BRL 24924, a new gastric prokinetic agent",

5 Bermudez *et al*, J. Gastrointestinal Motility, 1990, 2(4), 281-286.

Dogs with previously prepared Heidenhain gastric pouches are fasted overnight. For each dog, dose-ranging studies with 5-HT are also performed previously to ascertain the minimal intravenous (iv) dose which evokes a reproducible, cholinergically-mediated increase in tonic and phasic gastric

10 contractility, usually 5 or 10  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ . For each experiment, 5-HT is administered iv at 30 min intervals. After two consistent responses, antagonists are injected iv or dosed po in a gelatine capsule 15 min before the third injection of 5-HT.

15 Both iv and po, SB-207266-A dose-dependently antagonised the contractile response to 5-HT [ID<sub>50</sub> 1.3 (Confidence Limits 0.1-14.0)  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  iv, 9.6 (CL 0.7-128)  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  po]. Furthermore there was no effect of SB-207266-A at any dose on basal motility. There was no consistent or significant effect with 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub> and 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists.

20 The duration of action of SB-207266-A was determined after iv dosing. At the lower doses of 1 and 3  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  the effects were variable and apparently reversible, whilst at 10 and 100  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ , the antagonism lasted for more than the duration of the experiment (285 minutes).

**5) Antagonism in Anaesthetised Piglets**

25 In these experiments, antagonism is assessed against the 5-HT-evoked tachycardia, a response that is mediated by the 5-HT<sub>4</sub> receptors. All experiments were in 2-5 day old piglets in which the vagi were sectioned. SB-207266-A (SB 207266 as HCl salt) at doses of 0.1, 0.3 or 1.0  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  given intravenously antagonised the 5-HT-evoked tachycardia in a dose-dependent manner (n=2 each). At doses which substantially antagonise this 5-HT<sub>4</sub> receptor mediated effect of 5-

WO 02/L1766

PCT/GB01/03544

HT (0.3, 1.0  $\mu\text{g}\text{kg}^{-1}$  i.v.), the recovery from antagonism was incomplete, over the duration of the experiment.

**IN VIVO TESTING FOR ANXIOLYTIC ACTIVITY****5 Social Interaction Test in Rats**

Rats (male, Sprague Dawleys, Charles River, 250-300g) are housed in groups of eight in a holding room for 5 days. They are then housed singly in a room adjacent to the experimental room for 4 days prior to the experimental day. On the experimental day rats are administered vehicle, test compound or a benzodiazepine 10 anxiolytic, chlordiazepoxide, p.o. in pairs (n=8-16), at 15 minute intervals beginning at 10.00 a.m. 30 mins. later they are placed with a weight matched pair-mate (encountered for the first time) in the social interaction box in a separate room. The box is made of white perspex 54 cm x 37 cm x 26 cm with a transparent perspex front side and no lid. The floor is divided up into 24 squares and the box is brightly 15 lit (115 lux). Active social interactive behaviours (grooming, sniffing, climbing over or under, following, biting, mounting and boxing) are scored blind for the next 15 min by remote video monitoring to give total interaction scores. The number of squares crossed by each rat is also scored and summed. After the end of each test 20 the box is carefully wiped.

Significantly increased total interaction scores were observed 1h after administration of SB-207266-A, (the HCl salt of SB 207266) (0.01, 1, 10  $\mu\text{g}\text{kg}^{-1}$ ). The magnitude of this effect was somewhat smaller than that of the positive control chlordiazepoxide (CDP; 5  $\mu\text{g}\text{kg}^{-1}$  po) but not significantly so. The effect of 25 SB-207266-A was not accompanied by any alteration in locomotion during the test and hence is consistent with anxiolysis.

**Tests demonstrating that prophylaxis/treatment of atrial remodelling / atrial fibrillation occurs via antagonism of 5-HT<sub>4</sub> receptors**

If the skilled person wishes to demonstrate that the prophylaxes or treatments provided by some or all aspects of the invention occur via antagonism of 5-HT<sub>4</sub> receptors, one or both of the following tests (which are conventional and well known to the skilled person) can optionally be performed:

(1) Administer the 5-HT<sub>4</sub> antagonist to a mammal (e.g. dog) which naturally or artificially has no 5-HT<sub>4</sub> receptors expressed in its atrium (for example dogs naturally have no 5-HT<sub>4</sub> receptors expressed in their atrium). If atrial remodelling induced in the test animal is not at least partly reversed (and/or the AF incidence is not reduced or inhibited) by administration of the 5-HT<sub>4</sub> antagonist, then the prophylaxis or treatment of atrial remodelling (or AF) should occur via antagonism of 5-HT<sub>4</sub> receptors.

WO 02/11766

PCT/GB01/03544

- (2) Administer the 5-HT<sub>4</sub> antagonist using the the pig model shown in Examples 1 and/or 2, but in the presence of a sufficient amount of a 5-HT<sub>4</sub> receptor agonist such as cisapride. If the administered 5-HT<sub>4</sub> antagonist does not sucessfully reverse atrial remodelling at least partly e.g. by increasing AERP (and/or does not e.g. reduce AF incidence) then the prophylaxis or treatment of atrial remodelling (or AF) should occur via antagonism of 5-HT<sub>4</sub> receptors.

Claims:

1. The use of a 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonist in the manufacture of a medicament for the prophylaxis or treatment of atrial remodelling in a mammal.
2. A method of treatment or prophylaxis of atrial remodelling, in a mammal in need thereof, which comprises administering to said mammal an effective amount of a 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonist.
3. A 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonist for use in the prophylaxis or treatment of atrial remodelling in a mammal.
4. The use, a method, or an antagonist as claimed in claim 1, 2 or 3 wherein the medicament, method, or antagonist is for, of, or for use in the prophylaxis or treatment of electrical (electrophysiological) atrial remodelling in the mammal.
5. The use, a method, or an antagonist as claimed in claim 1, 2 or 3 wherein the medicament, method, or antagonist is for, of, or for use in the prophylaxis or treatment of electrical (electrophysiological) atrial remodelling in the mammal by increasing the atrial effective refractory period (AERP) and/or by at least partly protecting from or reversing a reduction in the AERP.
6. The use of a 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonist in the manufacture of a medicament for the prophylaxis or treatment of a disease or condition in a mammal, other than atrial fibrillation, associated with a reduction in atrial effective refractory period (AERP) and/or an undesirable modification of atrial refractoriness.
7. The use of a 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonist in the manufacture of a medicament for increasing the atrial effective refractory period (AERP) and/or beneficially modifying atrial refractoriness in a mammal suffering from or susceptible to a disease or condition, other than atrial fibrillation, in which such an increase or modification is desirable.
8. The use, an antagonist or a method as claimed in any one of claims 1 to 7 wherein the 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonist is a cardiac 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonist.
9. The use, an antagonist or a method as claimed in any one of claims 1 to 7 wherein the 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonist is a 5-HT<sub>4A</sub> receptor antagonist.
10. The use, an antagonist or a method as claimed in any one of claims 1 to 7 wherein the 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonist comprises:

- (i) N-[(1-*n*butyl-4-piperidinyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indole-10-carboxamide (SB 207266);  
 (ii) N-(2-(4-(3-(8-Amino-7-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-3-oxopropyl)piperidin-1-yl)ethyl)-methanesulfonamide (RS 100302);  
 (iii) 1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid (1-(2-((methylsulfonyl) amino)ethyl)-4-piperidinyl)methyl ester (GR 113808);  
 (iv) 1-(1-methylethyl)-N-(2-(4-((tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ylcarbonyl)amino)-1-piperidinyl)ethyl)-1H-indazole-3-carboxamide; that is  
 10 1-(1-Methylethyl)-N-(2-(4-((tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ylcarbonyl)amino)-1-piperidinyl)ethyl)-1H-indazole-3-carboxamide or  
 1-(1-methylethyl)-N-(2-(4-((tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ylcarbonyl)amino)-1-piperidinyl)ethyl)-1H-indazole-3-carboxamide or  
 15 N-[2-(4-(1-adamantylcarbonylamino)-1-piperidinyl)ethyl]-1-(2-propyl)-1H-indazole-3-carboxamide (LY-353433);  
 (v) (1-butyl-4-piperidyl)methyl 8-amino-7-chloro-1,4-benzodioxan-5-carboxylate (SB 204070);  
 (vi) (1-butyl-4-piperidyl)methyl 8-amino-7-iodo-1,4-benzodioxan-5-carboxylate (SB 207710);  
 20 (vii) N-(1-butyl-4-piperidyl)methyl 8-amino-7-chloro-1,4-benzodioxan-5-carboxamide (SB 205800);  
 (viii) [1-[2-[(Methylsulphonyl)amino]ethyl]-4-piperidinyl]methyl[2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]carbamate (GR 138897); or  
 (ix) [1-[2-[(Methylsulphonyl)amino]ethyl]-4-piperidinyl]methyl 5-fluoro-2-25 methoxy-1H-indole-3-carboxylate (GR 125487);

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

11. The use, an antagonist or a method as claimed in any one of claims 1 to 7  
 30 wherein the 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonist is N-[(1-*n*butyl-4-piperidinyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indole-10-carboxamide (SB 207266) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

12. The use of N-[(1-*n*butyl-4-piperidinyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indole-10-carboxamide (SB 207266) or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of atrial fibrillation in a mammal by administering to the mammal a daily oral or parenteral dosage regimen of about 0.2 mg to 1.0 mg of the SB 207266 or salt thereof per kg of total body weight (measured as the free base).  
 35

WO 02/11766

PCT/GB01/03544

13. A method of treatment or prophylaxis of atrial fibrillation in a mammal in need thereof, which comprises administering to said mammal a daily oral or parenteral dosage regimen of about 0.2 mg to 1.0 mg of N-[(1-nbutyl-4-piperidinyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-ajindole-10-carboxamide (SB 207266) or a pharmaceutically acceptable salt thereof per kg of total body weight (measured as the free base).
14. N-[(1-nbutyl-4-piperidinyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-ajindole-10-carboxamide (SB 207266) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in the treatment or prophylaxis of atrial fibrillation in a mammal by administering to the mammal a daily oral or parenteral dosage regimen of about 0.2 mg to 1.0 mg of the SB 207266 or salt thereof per kg of total body weight (measured as the free base).
15. 15. The use, a method or a compound as claimed in claim 12, 13 or 14 wherein the daily oral or parenteral dosage regimen is about 0.2 mg to about 0.5 mg of the SB 207266 or salt thereof per kg of total body weight (measured as the free base).
16. The use, a method or a compound as claimed in claim 12, 13 or 14 wherein the daily oral or parenteral dosage regimen is about 0.2 mg to 0.3 mg of the SB 207266 or salt thereof per kg of total body weight (measured as the free base).
17. The use, a method or a compound as claimed in claim 12, 13 or 14 wherein the daily oral or parenteral dosage regimen is about 0.5 mg to 1.0 mg of the SB 207266 or salt thereof per kg of total body weight (measured as the free base).
18. The use, a method or a compound according to claim 12, 13 or 14, wherein the daily dosage regimen comprises oral administration to a human of 20 mg of the SB 207266 or salt thereof (measured as the free base).
19. The use, a method or a compound according to claim 12, 13 or 14, wherein the daily dosage regimen comprises oral administration to a human of 50 mg of the SB 207266 or salt thereof (measured as the free base).
20. The use of SB 207266 or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of atrial fibrillation in a mammal by administering to the mammal a daily oral or parenteral dosage regimen of about 1.0 mg to about 1.5 mg of the SB 207266 or salt thereof per kg of total body weight (measured as the free base).

40

WO 02/11766

PCT/GB01/03544

21. A method of treatment or prophylaxis of atrial fibrillation in a mammal in need thereof, which comprises administering to said mammal a daily oral or parenteral dosage regimen of about 1.0 mg to about 1.5 mg of SB 207266 or a pharmaceutically acceptable salt thereof per kg of total body weight (measured as the free base).
- 5
22. The use of N-[(1-<sup>n</sup>butyl-4-piperidiny)ethyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indole-10-carboxamide (SB 207266) or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of atrial fibrillation in a human by administering to the human a daily oral or parenteral dosage regimen of 80 mg of the SB 207266 or salt thereof (measured as the free base).
- 10
23. A method of treatment or prophylaxis of atrial fibrillation in a human in need thereof, which comprises administering to said human a daily oral or parenteral dosage regimen of 80 mg of N-[(1-<sup>n</sup>butyl-4-piperidiny)ethyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indole-10-carboxamide (SB 207266) or a pharmaceutically acceptable salt thereof (measured as the free base).
- 15
24. N-[(1-<sup>n</sup>butyl-4-piperidiny)ethyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indole-10-carboxamide (SB 207266) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in the treatment or prophylaxis of atrial fibrillation in a human by administering to the human a daily oral or parenteral dosage regimen of 80 mg of the SB 207266 or salt thereof (measured as the free base).
- 20
25. The use, a method, a compound or an antagonist as claimed in any one of claims 11 to 24, wherein the medicament, method or antagonist is for or employs administration of the SB 207266 or salt thereof on the first day at a loading dose of about 1.2 to about 2.0 times the daily maintainance dose, followed by administration of the SB 207266 or salt at the daily maintainance dose on subsequent days.
- 25
- 30

WO 02/11766

PCT/GB01/03544

26. The use of N-[(1-*n*butyl-4-piperidinyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-*a*]indole-10-carboxamide (SB 207266) or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for the prophylaxis or treatment of atrial arrhythmia in a mammal by administration of the SB 207266 or salt thereof on the first day at a loading dose of about 1.2 to about 2.0 times the daily maintainance dose, followed by administration of the SB 207266 or salt at the daily maintainance dose on subsequent days.
27. A method of treatment or prophylaxis of atrial arrhythmia in a mammal in need thereof, which comprises administering to said mammal an effective amount of N-[(1-*n*butyl-4-piperidinyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-*a*]indole-10-carboxamide (SB 207266) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, the method comprising administering the SB 207266 or salt thereof on the first day at a loading dose of about 1.2 to about 2.0 times the daily maintainance dose, and on subsequent days administering the SB 207266 or salt at the daily maintainance dose.
28. N-[(1-*n*butyl-4-piperidinyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-*a*]indole-10-carboxamide (SB 207266) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in the prophylaxis or treatment of atrial arrhythmia in a mammal by administration of the SB 207266 or salt thereof on the first day at a loading dose of about 1.2 to about 2.0 times the daily maintainance dose, followed by administration of the SB 207266 or salt at the daily maintainance dose on subsequent days.
29. The use, a method, a compound or an antagonist as claimed in claim 25, 26, 27 or 28 wherein the loading dose is about 1.25 to about 1.75 times the daily maintainance dose.
30. The use, a method, a compound or an antagonist as claimed in claim 25, 26, 27 or 28 wherein the loading dose is about 1.5 times the daily maintainance dose.
31. The use, a method, a compound or an antagonist as claimed in any one of claims 25 to 30, wherein the daily maintenance dose comprises the daily oral or parenteral dosage or dosage regimen as defined in one or more of claims 12 to 24.
32. The use, a method, a compound or an antagonist as claimed in claim 30 or claim 31 as dependent on claim 30, wherein: the mammal is a human; the loading dose is 30 mg, 75mg or 120 mg; and the daily maintainance dose is 20mg, 50 mg or 80 mg respectively.

33. The use, a method or a compound as claimed in any one of claims 26 to 32, wherein the atrial arrhythmia comprises atrial remodelling and/or atrial fibrillation.
- 5 34. The use, a method, a compound or an antagonist as claimed in any one of claims 25 to 33, which is for or employs administration of the loading dose during an arrhythmic (e.g. atrial fibrillatory) episode in the mammal, and which is for or employs administration of the maintenance dose after cardioversion of the mammal back to normal sinus rhythm in the event that the mammal is not in normal sinus rhythm after a 10 period sufficient for the loading dose to take effect.
35. A method of treating a mammal who is experiencing an arrhythmic (e.g. atrial fibrillatory) episode, comprising:  
(a) administering N-[1-(1<sup>n</sup>butyl-4-piperidinyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-15 [1,3]oxazino[3,2-a]indole-10-carboxamide (SB 207266) or a pharmaceutically acceptable salt thereof at a dosage or dosage regimen according to any one of claims 12 to 24 and/or at a loading dose as defined in any one of claims 25 to 33,  
(b) waiting for a period sufficient for the dose, dosage or dosage regimen in step (a) to take effect at least partially,  
20 (c) optionally measuring whether the mammal has reverted to normal sinus rhythm,  
(d) cardioverting the mammal back to normal sinus rhythm in the event that the mammal is not in normal sinus rhythm after the period in step (b), and then  
(e) optionally administering as necessary a further dose of the SB 207266 or salt 25 thereof.
36. A method as claimed in claim 35 wherein the period in step (b) is about 1 to about 4 hours.
- 30 37. A method as claimed in claim 35 or 36 wherein in step (d) DC cardioversion is used.
38. A method as claimed in claim 35, 36 or 37 wherein  
35 step (a) comprises administering the SB 207266 or salt thereof at a loading dose as defined in any one of claims 25 to 33, and  
step (e) comprises optionally administering as necessary the SB 207266 or salt thereof at the daily maintenance dose on subsequent days as defined in any one of claims 25 to 33.

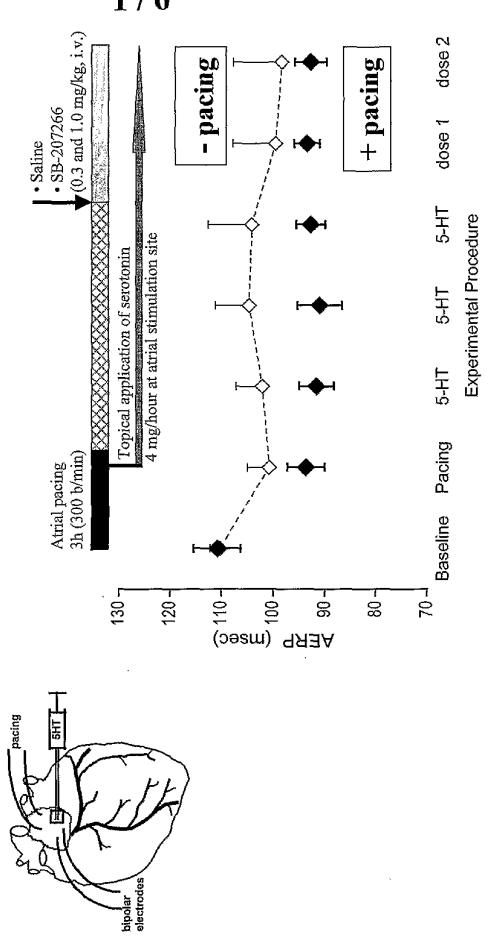
WO 02/11766

PCT/GB01/03544

39. A method as claimed in claim 35, 36, 37 or 38 wherein step (e) comprises optionally administering as necessary the SB 207266 or salt thereof at a dosage or dosage regimen according to any one of claims 12 to 24.
- 5 40. The use, a method, a compound or an antagonist as claimed in any one of preceding claims, wherein the mammal is a sufferer of or susceptible to persistent or permanent atrial fibrillation.
- 10 41. The use, a method, a compound or an antagonist as claimed in any one of preceding claims, wherein the medicament, method, compound or antagonist is for, of, or for use in the inhibition of symptomatic recurrences of atrial fibrillation in a mammal with paroxysmal or persistent atrial fibrillation.
- 15 42. The use, a method, a compound or an antagonist as claimed in any one of preceding claims, wherein the mammal is a human.
- 20 43. The use, a method, or an antagonist as claimed in claim 4 or 5, or in any one of claims 8 to 11 as dependent on claim 4 or 5, wherein the electrical (electrophysiological) atrial remodelling in the mammal includes shortening of the atrial effective refractory period (AERP).
- 25 44. The use of a 5-HT<sub>4B</sub> receptor antagonist in the manufacture of a medicament for the prophylaxis or treatment of atrial remodelling and/or atrial arrhythmia in a human who is a sufferer of or susceptible to persistent atrial fibrillation.
- 30 45. A method of treatment or prophylaxis of atrial remodelling and/or atrial arrhythmia (e.g. atrial fibrillation), in a human in need thereof who is a sufferer of or susceptible to persistent atrial fibrillation, which comprises administering to said human an effective amount of a 5-HT<sub>4B</sub> receptor antagonist.
- 35 46. A 5-HT<sub>4B</sub> receptor antagonist for use in the prophylaxis or treatment of atrial remodelling and/or atrial arrhythmia (e.g. atrial fibrillation) in a human who is a sufferer of or susceptible to persistent atrial fibrillation.
- 40 47. The use, a method, or an antagonist as claimed in claims 44, 45 or 46 wherein the antagonist is an antagonist of the human (e.g. atrial) 5-HT<sub>4B</sub> receptor.
48. The use, a method, or an antagonist as claimed in claims 44, 45, 46 or 47 wherein the atrial arrhythmia is or comprises atrial fibrillation.

**Figure 1. 5-HT<sub>4</sub> antagonists in atrial fibrillation / atrial remodelling / atrial pacing**

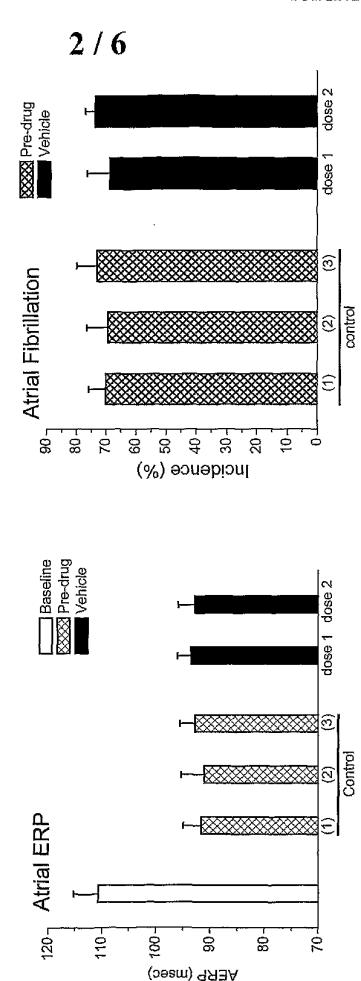
- **Protocol**
  - anesthetized minipig with atrial stimulation electrodes



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

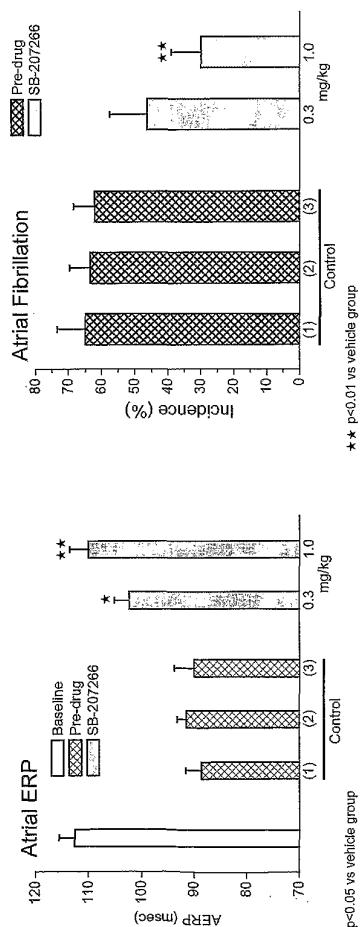
**Figure 2. 5-HT4 antagonists in atrial fibrillation / atrial remodelling / atrial pacing**

- Vehicle-treated group (n=7)



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

3 / 6

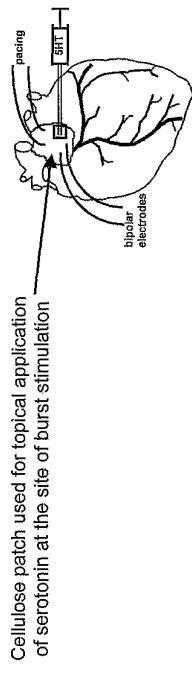


SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

**Figure 4A. 5-HT4 antagonists in atrial fibrillation / atrial remodelling / atrial pacing**

- **Protocol**

- Anesthetized minipig with atrial stimulation electrodes



**Schematic outline indicating the main time points of the protocol**

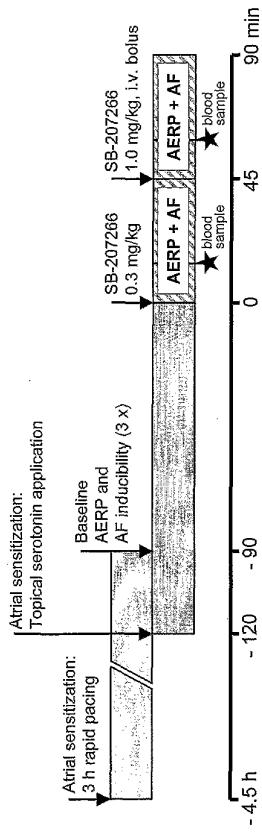
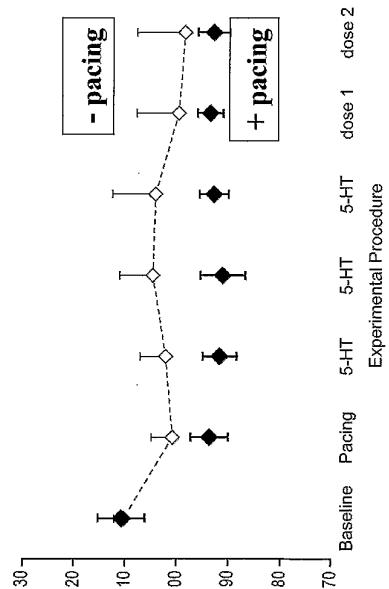


Figure 4B. 5-HT<sub>4</sub> antagonists in atrial fibrillation / atrial remodelling / atrial pacing

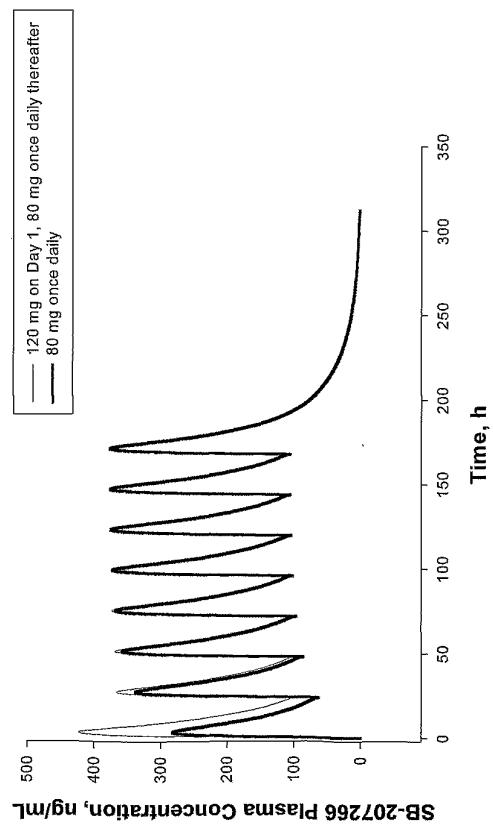
- **Validation of the sensitization procedure**
  - Effect of serotonin in the absence or presence of 3 h of rapid pacing



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

6 / 6

Figure 5



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

## 【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
14 February 2002 (14.02.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/011766 A3

(51) International Patent Classification\*: A61K 45/08, A61P 9/06

(21) International Application Number: PCT/GB01/03544

(22) International Filing Date: 7 August 2001 (07.08.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
0019410.0 7 August 2000 (07.08.2000) GB  
0019523.0 8 August 2000 (08.08.2000) GB  
0019524.8 8 August 2000 (08.08.2000) GB  
0118919.0 2 August 2001 (02.08.2001) GB  
0119022.2 3 August 2001 (03.08.2001) GB

(71) Applicants (for all designated States except US): LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE S.A.S. [FR/FR]; 100 route de Versailles, F-78165 Marly-le-Roi Cedex (FR); SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION [US/US]; One Franklin Plaza, P.O. Box 7929, Philadelphia, PA 19103 (US); GLAXO GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors; and  
(75) Inventors/Applicants (for US only): BONHOMME, Mireille, Marguerite, Jeanne [FR/FR]; Laboratoire GlaxoSmithKline S.A.S., Centre de recherches, 25, avenue du Québec, I-91951 Les Ulis (FR); BRIL, Antoine, Michel, Alain [FR/FR]; GlaxoSmithKline Pharmaceuticals, 709 Swedeland road, King of Prussia, PA 19406 (FR); GOUT, Bernard, Emile, Joseph [FR/FR]; Laboratoire GlaxoSmithKline S.A.S., Unité de Recherche, 4, rue du Chesnay-Beauregard, B.P. 96205, F-35760 Saint-Grégoire (FR); PATEL, Bela, Rajiv [US/US]; GlaxoSmithKline Pharmaceuticals, 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406 (US); SHEPHERD, Gillian, Louise [GB/GB]; Glaxo Wellcome plc, 891-995 Greenford Road, Greenford, Middlesex UB6 0HE (GB).

(74) Agent: WATERS, David, Martin; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property (CN9.25.1), 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DR, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, IR, IU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,

[Continued on next page]

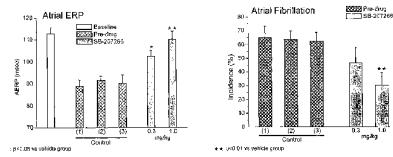
(54) Title: USE OF 5-HT4 RECEPTOR ANTAGONISTS IN THE MANUFACTURE OF A MEDICAMENT FOR THE PROPHYLAXIS OR TREATMENT OF ATRIAL FIBRILLATION



WO 02/011766 A3

Figure 3. 5-HT4 antagonists in atrial fibrillation / atrial remodelling / atrial pacing

• SB-207266 treated group (n=7)

(57) Abstract: The invention relates to the use of a 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonist in the manufacture of a medicament for the prophylaxis or treatment of atrial remodelling in a mammal. Preferably, the antagonist is N-(1<sup>h</sup>butyl-4-piperidinyl) methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indole-10-carboxamide (SB207266) or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The invention also relates to the use of SB 207266 or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of atrial fibrillation in a mammal by administering to the mammal a daily oral or parenteral dosage regimen of about 0.2 mg to 1.0 mg of the SB 207266 or salt thereof per kg of total body weight (measured as the free base). The invention also relates to the use of SB 207266 or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the prophylaxis or treatment of atrial arrhythmia in a mammal by administration of the SB 207266 or salt thereof on the first day at a loading dose of about 1.2 to about 2.0 times the daily maintenance dose, followed by administration of the SB 207266 or salt at the daily maintenance dose on subsequent days.

WO 02/011766 A3



MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,  
SI, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,  
ZW.

**Published:**  
— with international search report

**(84) Designated States (regional):** ARIPO patent (GH, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian  
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European  
patent (AL, BE, CL, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,  
IT, LU, MC, NL, PT, SI, TR), OAPI patent (BH, BJ, CI,  
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD,  
TG).

**(88) Date of publication of the international search report:**  
1 August 2002

*For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

**Declaration under Rule 4.17:**  
— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the  
earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int'l. Application No. PCT/GB 01/03544
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K45/08 A61P9/06		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, PASCAL, WPI Data, BIOSIS, MEDLINE, CHEM ABS Data, SCISEARCH, EMBASE PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category <sup>a</sup>	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 07728 A (FEDOULOFF MICHAEL ;GUEST DAVID WILLIAM (GB); SMITH GILLIAN ELIZABE) 26 February 1998 (1998-02-26) cited in the application  * p.1-4; claims 1,7 *	3-5, 8-11, 14-19, 24,25, 28-34, 40-43, 46-48
X	WO 94 27965 A (SYNTEX INC) 8 December 1994 (1994-12-08) cited in the application  claims 1-29	3-5, 8-10, 40-43, 46-48
	—/—	—/—
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents:		
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		
*E* earlier document but published on or after the International filing date		
*L* document which may throw doubt on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		
*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
25 January 2002	27/02/2002	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 8516 Patentlan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-5040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-5015	Authorized officer Uiber, P	

Form PCT/GB/210 (second sheet) (July 1992)

page 1 of 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Inte nat Application No PCT/GB 01/03544
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 501 322 A (GLAXO GROUP LTD) 2 September 1992 (1992-09-02) cited in the application claims 1-16 ---	3-5, 8-10, 40-43, 46-48
X	EP 0 732 333 A (LILLY CO ELI) 18 September 1996 (1996-09-18) cited in the application claims 1-7 ---	3-5, 8-10, 40-43, 46-48
X	WO 93 05038 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 18 March 1993 (1993-03-18) cited in the application claims 1-22 ---	3-5, 8-10, 40-43, 46-48
X	WO 93 20071 A (GLAXO GROUP LTD ;OXFORD ALEXANDER WILLIAM (GB)) 14 October 1993 (1993-10-14) cited in the application claims 1-14 ---	3-5, 8-10, 40-43, 46-48
X	WO 91 16045 A (SMITH KLINE FRENCH LAB) 31 October 1991 (1991-10-31) cited in the application claims 1-15 ---	3-5, 8-10, 40-43, 46-48
Y	PIOT O ET AL: "Remodelage electrophysiologique induit par la fibrillation atriale: Curiosite experimentale ou determinant majeur de la fibrillation atriale chez l'homme ?" ARCHIVES DES MALADIES DU COEUR ET DES VAISSEAUX, 2000, 93, 7, XP001037264 the whole document ---	1-48 -/-

Form PCT/ISA/210 (continuation of several sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/GB 01/03544
C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>DATABASE BIOSIS 'Online!' BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 9 November 1999 (1999-11-09) RAHME MARC M ET AL: "Electrophysiological and antiarrhythmic effects of the atrial selective 5-HT4 receptor antagonist RS-100302 in experimental atrial flutter and fibrillation." Database accession no. PREV200000024149 XP002188320 abstract &amp; CIRCULATION, vol. 100, no. 19, 9 November 1999 (1999-11-09), pages 2010-2017, ISSN: 0009-7322 -----</p>	1-48

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

page 3 of 3

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/GB 01/03544

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9807728	A 26-02-1998	AT 197588 T AU 71717 B2 AU 4204897 A BR 9711189 A CN 1233250 A CZ 9900516 A3 DE 69703554 D1 DE 69703554 T2 DK 922048 T3 WO 9807728 A1 EP 0922048 A1 ES 2151743 T3 JP 2000516240 T NO 990697 A PL 331647 A1 PT 922048 T SI 922048 T1 TR 9900321 T2 TW 427990 B US 6100397 A ZA 9707302 A	15-12-2000 16-03-2000 06-03-1998 17-08-1999 27-10-1999 14-07-1999 21-12-2000 05-07-2001 08-01-2001 26-02-1998 16-06-1999 01-01-2001 05-12-2000 15-02-1999 02-08-1999 30-03-2001 28-02-2001 21-04-1999 01-04-2001 08-08-2000 15-02-1999
WO 9427965	A 08-12-1994	AT 171446 T AU 680004 B2 AU 6954894 A BR 9406724 A CA 2163747 A1 CN 1124485 A ,B CZ 9502780 A3 DE 69413535 D1 DE 69413535 T2 DK 700383 T3 EP 0700383 A1 ES 2121210 T3 FI 955660 A HU 9500112 A3 HU 74870 A2 IL 109776 A JP 8510743 T NO 954761 A NZ 267296 A PL 311723 A1 WO 9427965 A1 US 5763458 A	15-10-1998 17-07-1997 20-12-1994 06-02-1996 08-12-1994 12-06-1996 12-06-1996 29-10-1998 11-02-1999 14-06-1999 13-03-1996 16-11-1998 24-11-1995 28-06-1995 28-02-1997 10-03-1998 12-11-1996 26-01-1996 24-04-1997 04-03-1996 08-12-1994 09-06-1998
EP 0501322	A 02-09-1992	AP 295 A AU 645402 B2 AU 1209492 A DE 69213276 D1 DE 69213276 T2 WO 9214727 A1 EP 0501322 A1 ES 2091963 T3 FI 933697 A HU 65486 A2 IL 101042 A NO 933015 A NZ 241704 A	29-12-1993 13-01-1994 15-09-1992 10-10-1996 23-01-1997 03-09-1992 02-09-1992 16-11-1996 23-08-1993 28-06-1994 18-06-1996 24-08-1993 25-11-1993

Form PCT/ISA210 (Patent family annex) (Rev. 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT			Intel. Application No. PCT/GB 01/03544
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0501322	A	AT 142205 T CA 2105179 A1 IE 920567 A1 JP 6505238 T MX 9200762 A1	15-09-1996 26-08-1992 26-08-1992 16-06-1994 01-08-1992
EP 0732333	A 18-09-1996	US 5654320 A AT 203748 T AU 700842 B2 AU 6894896 A BR 9608223 A CA 2215359 A1 CN 1183041 A DE 69614164 D1 DK 732333 T3 EP 0732333 A1 ES 2159345 T3 HU 9801386 A2 JP 11502230 T NO 974221 A NZ 315971 A PL 322362 A1 SK 124297 A3 TR 9700956 T1 WO 9633713 A1 US 5798367 A US 5817676 A	05-08-1997 15-08-2001 14-01-1999 18-11-1996 29-12-1998 31-10-1996 27-05-1998 06-09-2001 08-10-2001 18-09-1996 01-10-2001 28-06-1999 23-02-1999 27-10-1997 28-01-1999 19-01-1998 04-02-1998 21-02-1998 31-10-1996 25-08-1998 06-10-1998
WO 9305038	A 18-03-1993	AT 182591 T AU 2491092 A AU 668102 B2 AU 2541892 A AU 691430 B2 AU 6073596 A BR 9206599 A CA 2118798 A1 CA 2118812 A1 CZ 9400560 A3 DE 69229674 D1 DE 69229674 T2 OK 604494 T3 EP 0603220 A1 EP 0604494 A1 ES 2135414 T3 FI 941178 A WO 9305040 A1 WO 9305038 A1 GR 3031462 T3 HU 70154 A2 JP 6510764 T JP 6510537 T MX 9205168 A1 MX 9205204 A1 NO 940874 A NZ 244282 A PT 100854 A PT 100855 A, B SG 49153 A1	15-08-1999 05-04-1993 26-04-1996 05-04-1993 14-05-1998 03-10-1996 08-11-1994 18-03-1993 18-03-1993 13-07-1994 02-09-1999 06-04-2000 29-11-1999 29-06-1994 06-07-1994 01-11-1999 11-03-1994 18-03-1993 18-03-1993 31-01-2000 28-09-1995 01-12-1994 24-11-1994 01-03-1993 31-01-1994 11-03-1994 28-08-1995 29-10-1993 30-11-1993 18-05-1998

Form PCT/GB/210 (patent family annex) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte... and Application No  
PCT/GB 01/03544

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9305038	A	SK 30294 A3 US 5552398 A US 5580885 A ZA 9206889 A ZA 9206890 A AP 373 A AU 2435092 A AU 5194496 A CA 2116024 A1 CN 1073173 A ,B EP 0600955 A1 WO 9303725 A1 IL 103138 A JP 6510283 T MX 9204786 A1 NZ 243993 A PT 100785 A RU 2124512 C1 AU 3457293 A CA 2129112 A1	07-12-1994 03-09-1996 03-12-1996 24-05-1993 14-06-1993 07-12-1994 16-03-1993 18-07-1996 04-03-1993 16-06-1993 15-06-1994 04-03-1993 09-05-1999 17-11-1994 01-04-1993 26-10-1994 29-04-1994 10-01-1999 03-09-1993 19-08-1993
WO 9320071	A 14-10-1993	AT 188697 T AU 3949793 A CA 2133083 A1 CN 1081677 A CZ 9402368 A3 DE 69327583 D1 DE 69327583 T2 DK 640081 T3 WO 9320071 A1 EP 0640081 A1 EP 0972773 A1 ES 2141763 T3 FI 944513 A GR 3032877 T3 HU 72321 A2 JP 3236298 B2 JP 7505868 T MX 9301837 A1 NO 943631 A NZ 251687 A PT 640081 T SK 116394 A3 US 5618827 A ZA 9302306 A	15-01-2000 08-11-1993 14-10-1993 09-02-1994 13-09-1995 17-02-2000 31-05-2000 19-06-2000 14-10-1993 01-03-1995 19-01-2000 01-04-2000 29-11-1994 31-07-2000 29-04-1996 10-12-2001 29-06-1995 28-02-1994 29-11-1994 21-12-1995 31-05-2000 12-04-1995 08-04-1997 30-09-1994
WO 9116045	A 31-10-1991	AT 181668 T AU 653521 B2 AU 7768091 A CA 2081344 A1 DE 69131398 D1 DE 69131398 T2 DK 526540 T3 EP 0526540 A1 ES 2134774 T3 WO 9116045 A2 GR 3031042 T3 IE 911383 A1	15-07-1999 06-10-1994 11-11-1991 27-10-1991 05-08-1999 02-03-2000 22-11-1999 10-02-1993 16-10-1999 31-10-1991 31-12-1999 06-11-1991

Form PCT/ISA210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/GB 01/03544	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9116045	A	JP 5509293 T PT 97477 A ,B ZA 9103071 A	22-12-1993 31-01-1992 25-11-1992

Form PCT/ISA210 (patent family annex) (July 1999)

page 4 of 4

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
// A 6 1 P 43/00	C 0 7 D 498/04	1 1 2 Q
C 0 7 D 401/12	A 6 1 P 43/00	1 1 4
C 0 7 D 405/06	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 405/12	C 0 7 D 405/06	
C 0 7 D 413/12	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 498/04	C 0 7 D 413/12	

(31) 優先権主張番号 0118919.0

(32) 優先日 平成13年8月2日(2001.8.2)

(33) 優先権主張国 イギリス(GB)

(31) 優先権主張番号 0119022.2

(32) 優先日 平成13年8月3日(2001.8.3)

(33) 優先権主張国 イギリス(GB)

(81) 指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(71) 出願人 397009934

グラクソ グループ リミテッド  
 G L A X O G R O U P L I M I T E D  
 イギリス ミドルセックス ユービー6 0エヌエヌ グリーンフォード バークレー アベニュー  
 グラクソ ウエルカム ハウス (番地なし)  
 Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue Greenfo  
 rd, Middlesex UB6 0NN, Great Britain

(74) 代理人 100062144

弁理士 青山 葵

(74) 代理人 100086405

弁理士 河宮 治

(74) 代理人 100081422

弁理士 田中 光雄

(72) 発明者 ミレーユ・マルグリート・ジャンヌ・ポンオム

フランス、エフ-91951レ・ジュリ、アブニユ・デュ・ケベック25番、サントル・ドゥ・ル  
 シエルシュ、ラボラトワール・グラクソスミスクライン・ソシエテ・パール・アクション・シンプ  
 リフィエ

(72) 発明者 アントワーヌ・ミシェル・アラン・ブリル

アメリカ合衆国ペンシルベニア州19406、キング・オブ・ブルシア、スウェードランド・ロー  
 ド709番、グラクソスミスクライン・ファーマシューティカルズ

(72) 発明者 ベルナール・エミール・ジョゼフ・グー

フランス、エフ-35760サン-グレゴワール、ブワート・ボタル96205、リュ・デュ・  
 シエスナイ・ボールガール4番、ユニテ・ドゥ・ルシェルシュ、ラボラトワール・グラクソスミス  
 クライン・ソシエテ・パール・アクション・シンプリフィエ

(72) 発明者 ベラ・ラジブ・ペイテル

アメリカ合衆国ペンシルベニア州19406、キング・オブ・ブルシア、スウェードランド・ロー  
 ド709番、グラクソスミスクライン・ファーマシューティカルズ

(72)発明者 ジリアン・レイーズ・シェパーード  
イギリス、ユービー 6・0 エイチマー、ミドルセックス、グリーンフォード、グリーンフォード・  
ロード 891 - 995 番、グラクソ・ウェルカム・パブリック・リミテッド・カンパニー  
(72)発明者 ニータ・バルクリシャン・アミン  
アメリカ合衆国 19406 ペンシルベニア州 キング・オブ・ブルシア、スウェードランド・ロード  
709 番、ユーダブリュー 2523、グラクソスミスクライン  
(72)発明者 バーナード・エノ・イルソン  
アメリカ合衆国 19104 ペンシルベニア州 フィラデルフィア、ノース・39ストリート 51 番、  
プレズビテリアン・ホスピタル、グラクソスミスクライン・クリニカル・ファーマコロジー

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB04 BB07 BB08 BB09 CC10 CC26 CC59 CC82 DD06  
DD10 EE01  
4C072 AA01 AA06 BB02 BB06 CC01 CC11 EE06 FF03 GG09 HH07  
UU01  
4C084 AA17 ZA362 ZC142  
4C086 AA01 AA02 BC21 BC71 CB22 MA01 MA04 MA52 MA55 ZA36  
ZC14