

(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. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/453	A 6 1 K 31/453	4 C 0 7 2
A 6 1 K 31/454	A 6 1 K 31/454	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/5365	A 6 1 K 31/5365	4 C 0 8 6
A 6 1 P 9/06	A 6 1 P 9/06	
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
(86) (22) 出願日	平成13年8月7日 (2001.8.7)		ラボラトワール・グラクソスミスクライン
(85) 翻訳文提出日	平成15年2月7日 (2003.2.7)		・ソシエテ・パール・アクシオン・シンプ
(86) 国際出願番号	PCT/GB2001/003544		リフィエ
(87) 国際公開番号	W02002/011766		フランス78163マルリールーローワ・
(87) 国際公開日	平成14年2月14日 (2002.2.14)		セデックス、ルート・ドゥ・ヴェルサイユ
(31) 優先権主張番号	0019410.0		100番
(32) 優先日	平成12年8月7日 (2000.8.7)	(71) 出願人	591002957
(33) 優先権主張国	イギリス (GB)		スミスクライン・ビーチャム・コーポレイ
(31) 優先権主張番号	0019523.0		ション
(32) 優先日	平成12年8月8日 (2000.8.8)		SMITHKLINE BEECHAM
(33) 優先権主張国	イギリス (GB)		CORPORATION
(31) 優先権主張番号	0019524.8		アメリカ合衆国ペンシルベニア州1940
(32) 優先日	平成12年8月8日 (2000.8.8)		6-0939、キング・オブ・プルシア、
(33) 優先権主張国	イギリス (GB)		スウェードランド・ロード709番
			最終頁に続く

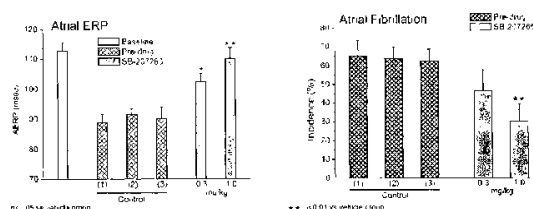
(54) 【発明の名称】 心房細動の予防または治療のための薬物の製造における5-HT₄受容体アンタゴニストの使用

(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-HT₄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-ⁿ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、哺乳動物に体重1 kgにつき約0.2 mg ~ 1.0 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 T₄ 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 T₄ 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 T₄ 受容体アンタゴニスト。 10

【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氣的（電氣生理学的）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か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氣的（電氣生理学的）心房リモデリングの予防 20
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 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 T₄ 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 T₄ 受 30
容体アンタゴニストの使用。

【請求項 8】

5 - H T₄ 受容体アンタゴニストが心臓 5 - H T₄ 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 T₄ 受容体アンタゴニストが 5 - H T_{4A} 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 T₄ 受容体アンタゴニストが 40

(i) N - [(1 - ⁿ 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 (S B 20 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 100302) ;

(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 113808) ;

(i v) 1 - (1 - メチルエチル) - N - (2 - (4 - ((トリシクロ [3 . 3 . 1 . 50

1^{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)-1H-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[3.3.1.1sup(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)-1H-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(LY-353433);
 (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(SB 204070);
 (vi) 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(SB 207710);
 (vii) 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(SB 205800);
 (viii) [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(GR 138897);または
 (ix) 5-フルオロ-2-メトキシ-1H-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(GR 125487);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11】
 5-HT₄受容体アンタゴニストがN-[(1-ⁿ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12】
 全体重1kgにつきN-[(1-ⁿ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約0.2mg~1.0mg(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13】
 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N-[(1-ⁿ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約0.2mg~1.0mg(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14】
 全体重1kgにつきN-[(1-ⁿ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約0.2mg~1.0mg(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SB 207266または

10

20

30

40

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 1 k g につき S B 2 0 7 2 6 6 またはその塩約 0 . 2 m g ~ 約 0 . 5 m g (遊離塩基として測定) である請求項 1 2 、 1 3 または 1 4 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 1 k g につき S B 2 0 7 2 6 6 またはその塩約 0 . 2 m g ~ 0 . 3 m g (遊離塩基として測定) である請求項 1 2 、 1 3 または 1 4 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 1 k g につき S B 2 0 7 2 6 6 またはその塩約 0 . 5 m g ~ 1 . 0 m g (遊離塩基として測定) である請求項 1 2 、 1 3 または 1 4 記載の使用、方法、または化合物。

【請求項 18】

1 日投与計画が S B 2 0 7 2 6 6 またはその塩 2 0 m g (遊離塩基として測定) のヒトへの経口投与を含む請求項 1 2 、 1 3 または 1 4 記載の使用、方法、または化合物。

【請求項 19】

1 日投与計画が S B 2 0 7 2 6 6 またはその塩 5 0 m g (遊離塩基として測定) のヒトへの経口投与を含む請求項 1 2 、 1 3 または 1 4 記載の使用、方法、または化合物。

【請求項 20】

全体重 1 k g につき S B 2 0 7 2 6 6 またはその医薬上許容される塩約 1 . 0 m g ~ 約 1 . 5 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。

【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 1 k g につき S B 2 0 7 2 6 6 またはその医薬上許容される塩約 1 . 0 m g ~ 約 1 . 5 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投与することを含む方法。

【請求項 22】

N - [(1 - ⁿ 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 8 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 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。

【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 - ⁿ 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 8 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投与することを含む方法。

【請求項 24】

N - [(1 - ⁿ 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 8 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 S B 2 0 7 2 6 6 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 S B 2 0 7 2 6 6 またはその塩を投与し、次いで、翌日から 1 日維持量の S B 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 - ⁿ 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 (S B 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 S B 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 S B 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 - ⁿ 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 (S B 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 S B 207266 またはその塩を投与し、翌日から 1 日維持量の S B 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 - ⁿ 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 (S B 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 S B 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 S B 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 30 mg、75 mg または 120 mg であり；1 日維持量が各々 20 mg、50 mg または 80 mg 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 12 ~ 24 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 25 ~ 33 いずれか 1 項記載の初回量の N - [(1 - ⁿ 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 (S B 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、

(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 207266 またはその塩を投与すること

を含む方法。

【請求項 36】

工程 (b) における期間が約 1 ~ 約 4 時間である請求項 35 記載の方法。

【請求項 37】

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 35 または 36 記載の方法。

【請求項 38】

工程 (a) が、請求項 25 ~ 33 いずれか 1 項において定義した初回量の S B 207266 またはその塩を投与することを含み、かつ、 20

工程 (e) が、任意に、請求項 25 ~ 33 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 207266 またはその塩を投与することを含む請求項 35、36 または 37 記載の方法。

【請求項 39】

工程 (e) が、任意に、必要に応じて、請求項 12 ~ 24 いずれか 1 項記載の投与量または投与計画の S B 207266 またはその塩を投与することを含む請求項 35、36、37 または 38 記載の方法。

【請求項 40】

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 41】

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 42】

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 43】

哺乳動物における電氣的 (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 ~ 11 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 44】

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 _{4B} 受容体アンタゴニストの使用。

【請求項 45】

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

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 - H T ₄ B 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 4 6】

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 - H T ₄ B 受容体アンタゴニスト。

【請求項 4 7】

アンタゴニストがヒト（例えば、心房）5 - H T ₄ B 受容体のアンタゴニストである請求項 4 4、4 5 または 4 6 記載の使用、方法、またはアンタゴニスト。

10

【請求項 4 8】

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 4 4、4 5、4 6 または 4 7 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

20

心房細動（A F）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）A F 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」（A E R P = 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 3 6 0 ° 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、A F 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 A F 患者は、しばしば、慢性（持続性または永久）A F 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、A F 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の変化（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、A F 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 H F and Lau C P, Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., May 1998, 25 (5), 293 - 302; Lau C P and Tse H F, Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., Dec 1997, 24 (12), 982 - 3; および Janse M J, Eur. Heart. J., May 1997, 18 (Suppl. C), C12 - C18 を参照のこと。

30

40

【0003】

A F 患者の研究により、構造的／解剖学的変化が A F 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

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。これらの構造的変化は、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: C12-8 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/解剖学的変化)および/または心房の電気生理学的(電氣的)変化がしばしば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変化は、しばしば、AFを持続させる傾向にある。構造的/解剖学的変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(電氣的)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(電氣的)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、電氣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氣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. B. Gil, 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 を参照のこと。 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 $S_1 - S_2$ 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($S_1 S_1$ 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($S_1 S_2$)間隔ごとにその後、(拡張期)閾値の四倍の単一早期刺激(S_2)を内挿する。(AERPよりも短い)不応期内のウェルから始まり、 $S_1 S_2$ 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 $S_1 S_2$ 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-HT₄ 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-HT₄ 受容体のサブタイプ(5-HT_{4A})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_{4A} 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(SmithKline Beecham)には、心臓5-HT₄ 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。

【 0 0 1 0 】

WO 93 / 18036 (SmithKline Beecham) には、5-HT₄ 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-ⁿ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-HT₄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。5-HT₄受容体について他の5-HT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. Gast er 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5-HT₄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。

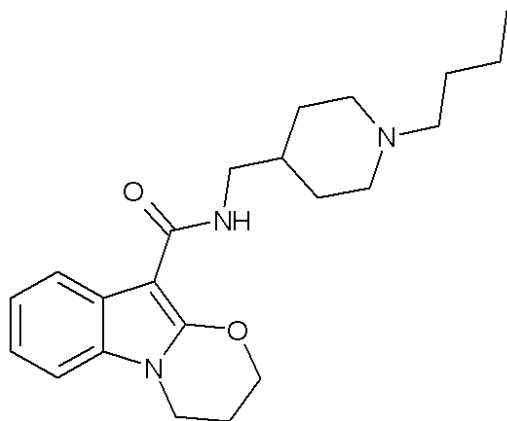
10

【 0 0 1 1 】

20

SB 207266の構造は以下のとおりである：

【化1】



SB 207266

30

【 0 0 1 2 】

他の5-HT₄ 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、Rahme 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、Rahme には、心房リモデリングの治療のための 5-HT₄ アンタゴニストの使用は開示されていない。

【0013】

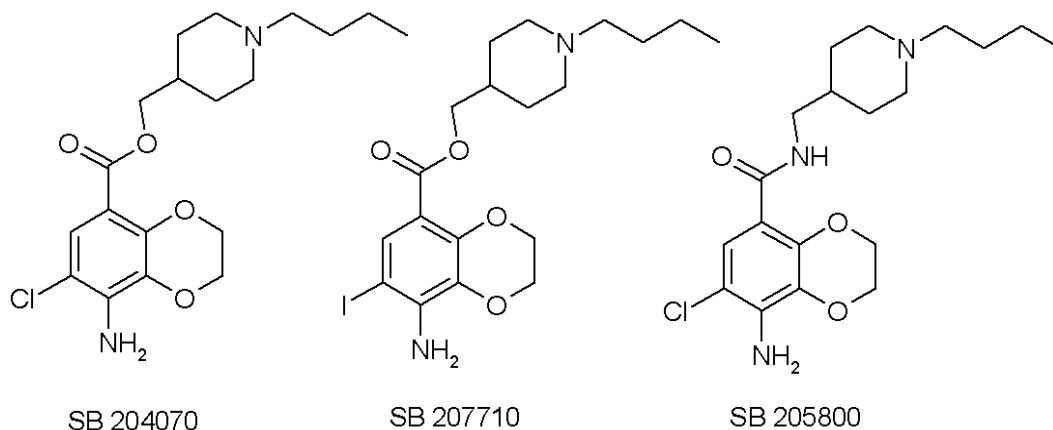
他の 5HT₄ アンタゴニストが RD Clark et al Bioorg Med Chem Lett 1994, 4(20), 2481-4; Clark, 同書, 1995, 5(18), 2119-2122 (例えば、RS100235) に開示されている。

【0014】

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 5HT₄ アンタゴニストである SB 204070 を包含する一連の 5HT₄ 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 5HT₄ 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:

【0015】

【化 2】



【0016】

5HT₄ 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 (SmithKline 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。

【0017】

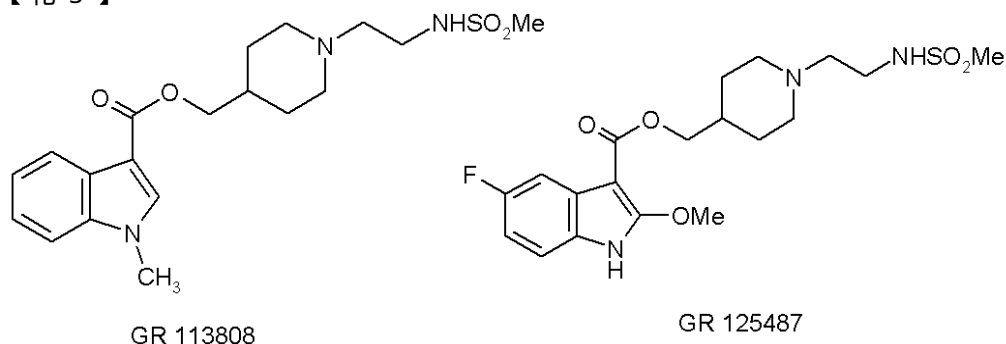
名称が 1 - メチル - 1H - インドール - 3 - カルボン酸 (1 - (2 - ((メチルスルホニル) アミノ) エチル) - 4 - ピペリジニル) メチルエステル、または 1 - メチル - 1H - インドール - 3 - カルボン酸 [1 - [2 - ((メチルスルホニル) アミノ) エチル] - 4 - ピペリジニル] メチルである GR 113808 は、グラクソ・ウェルカム (Glaxo Wellcome) からの別の活性かつ選択的な 5HT₄ アンタゴニストである。名称が 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 1H - インドール - 3 - カルボン酸 [1 - [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 5HT₄ アンタゴニストである: 5-HT₄ A および 5 -

HT_{3A} 受容体でのその pK_i は、各々、10.0 および < 6.5 である。GR 113808 および GR 125487 について、Grossman et al, Br. J. Pharmacol., 1994, 111, 332; EP 501322 A1 および EP 501322 B1 を参照のこと。GR 113808 については EP 501322 B1 の実施例 1 を、GR 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 EP 501322 B1 の実施例 12、21 および 22 を参照のこと。GR 113808 および GR 125487 の化学構造は以下のとおりである：

【0018】

【化3】

10



【0019】

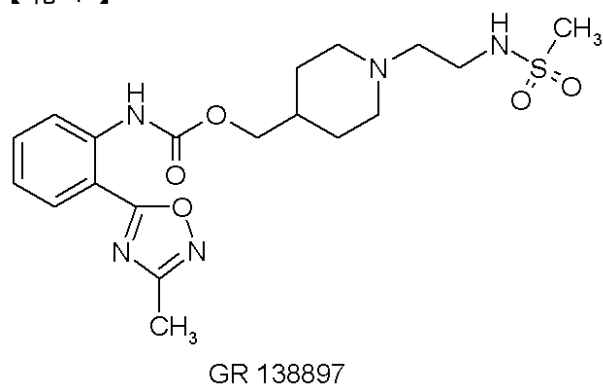
20

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 GR 138897 は、グラクソ・ウェルカムからの別の活性かつ選択的な 5-HT₄ アンタゴニストである：5-HT_{4A} および 5-HT_{3A} 受容体でのその pK_i は、各々、10.3 および < 5.0 である。GR 138897 の合成について、WO 93/20071 の実施例 1 および 3 およびクレーム 8 ~ 10、ならびに、米国特許 5,618,827 および EP 0640081 B1 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、WO 93/20071 の実施例 2 および 4 およびクレーム 9 ~ 10 を参照のこと。GR 138897 の化学構造は以下のとおりである：

30

【0020】

【化4】



40

【0021】

名称が

1 - (1 - メチルエチル) - N - (2 - (4 - ((トリシクロ[3.3.1.1^{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) - 1H - 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^{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) - 1H - インダゾール - 3 - カルボキサミド、または

50

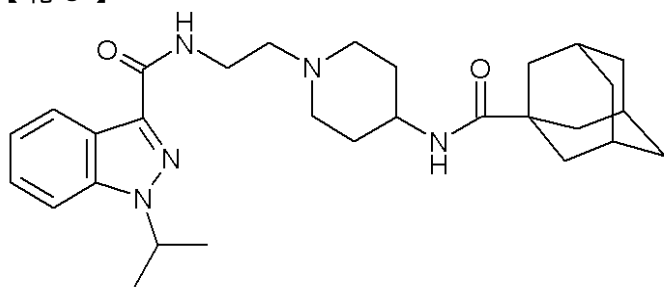
1 - (1 - メチルエチル) - N - (2 - (4 - ((トリシクロ [3 . 3 . 1 . 1] デカ - 1 - イルカルボニル) アミノ) - 1 - ピペリジニル) エチル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド、または

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

である L Y - 3 5 3 4 3 3 は、イーライ・リリィ (E l i L i l l y) により開発されている活性かつ選択的な 5 - H T ₄ アンタゴニストである。C o h e n M L e t a l . , D r u g D e v e l o p m e n t R e s e a r c h , 4 3 : 1 9 3 - 1 9 9 , A p r 1 9 9 8 (L Y 3 5 3 4 3 3 の活性ヒドロキシル化代謝物 L Y - 3 4 3 0 3 1 および L Y - 3 4 3 0 3 2 の開示を含む) ; C o h e n M L , e t a l . J . P h a r m a c o l o g y a n d E x p e r i m e n t a l T h e r a p e u t i c s , 2 7 7 : 9 7 - 1 0 4 , A p r 1 9 9 6 を参照のこと、また、E P 7 3 2 3 3 3 A 1 を参照のこと (例えば、E P 7 3 2 3 3 3 A 1 の第 1 3 頁の実施例 2 7 およびクレーム 5 を参照のこと) 。 L Y - 3 5 3 4 3 3 の構造は以下のとおりである :

【 0 0 2 2 】

【 化 5 】



LY 353433

【 0 0 2 3 】

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。

【 0 0 2 4 】

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 (A E R P) を減少させる心房リモデリング (特に、電気的モデリング) 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、A F 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 - H T ₄ 受容体アンタゴニスト (阻害剤) 、特に、S B 2 0 7 2 6 6 が、心房有効不応期 (A E R P) 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、A E R P 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、S B 2 0 7 2 6 6 のような 5 - H T ₄ 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。

【 0 0 2 5 】

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 - H T ₄ 受容体アンタゴニスト使用が提供される。

【 0 0 2 6 】

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 - H T ₄ 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 2 7 】

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

治療において使用するための 5 - H T₄ 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（電氣的）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、電氣的（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 4 8 時間かつ 1 年、または 4 8 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。

10

【 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 T₄ 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 T₄ 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 T₄ 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

【 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。

30

【 0 0 3 2 】

「発作性 A F」は、< 4 8 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 T₄ 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、4 8 時間かつ 1 年、より好ましくは、4 8 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 に戻すために電氣的または薬理的カルジオバージョンを必要とする。しばしば、心房電氣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。

40

【 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、電氣的カルジオバージョンに対して応答せず、根深い電

50

氣的リモデリングに関連しており、通常、潜在的なC V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-HT₄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-HT₄受容体アンタゴニストは、5-HT₄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-HT₄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-HT₄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-HT₄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の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-HT₄受容体アンタゴニストは、以下に詳細に記載する5-HT₄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-HT₄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、HCl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-HT₄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-HT₄受容体アンタゴニストは、好ましくは、5-HT_{4A}および/または5-HT_{4B}受容体のアンタゴニストである。5-HT_{4A}受容体は、O. Blondel 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_{4B}受容体は、O. Blondel et al, J. Neurochem., 1998, 70(6), pp. 2253-2261および/またはWO 99/28456 (INSERM)において特徴付けられているものであり得る。5-HT₄受容体の他のサブタイプは、例えば、WO 99/28456に開示されている5-HT_{4C}および5-HT_{4D}を包含する。

【0040】

好ましくは、5-HT₄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-HT₄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-HT₄受容体のアンタゴニストを意味する、心臓5-HT₄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. Blondel et al, FEB S Letters, 412, 1997, pp. 465-474; O. Blondel et al, J. Neurochem., 1998, 70(6), pp. 2253-2261; および WO 99/28456 を参照のこと)。5-HT_{4A} および 5-HT_{4B} 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_{4B} 受容体がヒト心房において発現される主たる5-HT₄ 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_{4A} および5-HT_{4C} 受容体アイソフォームはヒト心房中に見出されるが、5-HT_{4D} 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_{4B} 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_{4B} 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して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_{4B} 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対して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_{4B} 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_{4B} 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_{4B} 受容体のアンタゴニストである。]

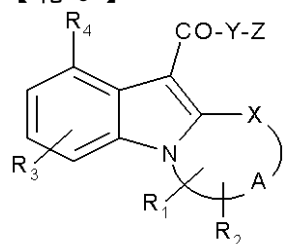
【0042】

好ましくは、本発明の態様のいずれかにおいて、5-HT₄（例えば、5-HT_{4A} および/または5-HT_{4B}）受容体アンタゴニストは、選択的5-HT₄（例えば、5-HT_{4A} および/または5-HT_{4B}）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-HT₄（例えば、5-HT_{4A} および/または5-HT_{4B}）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-HT₄（例えば、5-HT_{4A} および/または5-HT_{4B}）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-HT₄ 受容体アンタゴニストは、式（I）：

【化6】



(I)

[式中、

Xは、O、S、SO、SO₂、CH₂、CHまたはNRであり（ここで、Rは、水素また

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 ;

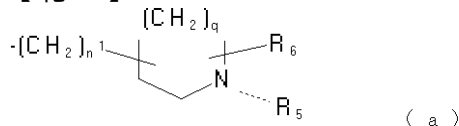
R_3 は、水素、ハロ、 $C_1 - 6$ アルキル、アミノ、ニトロまたは $C_1 - 6$ アルコキシであり ;

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 ;

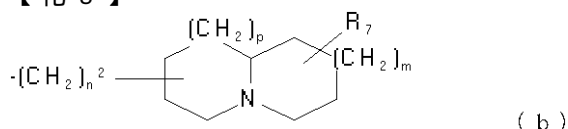
Z は、下位式 (a)、(b) または (c) :

【化 7】

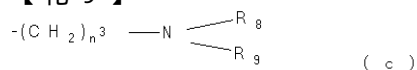


10

【化 8】



【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、 $COCH_5$ 、 $-CONR_{11}R_{12}$ 、 $NR_{11}COR_{12}$ 、 $SO_2NR_{11}R_{12}$ 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) ;

30

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-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-に置き換えた場合、該バイオアイソステア-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-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。

40

【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

50

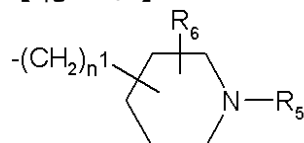
もよいフェニルおよびナフチルが挙げられる。R₅ がアラルキルである場合、このアラルキルとしては、置換されていてもよいベンジル、例えば、フェニル環が八口、C₁ - 6 アラルキルおよび C₁ - 6 アルコキシから選択される置換基 1 個またはそれ以上により置換されているベンジルを挙げることができる。(比較: WO 93 / 18036 のクレーム 9 および第 3 頁、第 6 ~ 7 行)。

【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、(CH₂)^{n¹} は、アザサイクルの炭素原子で結合される。好ましくは、n¹ 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

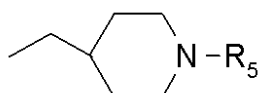
【化 10】



であり、この場合、好ましくは、(CH₂)^{n¹} 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、R₅ 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、

【化 11】

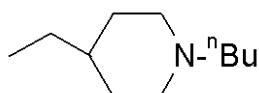
20



である)。Z が R₅ 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 R₅ が、C₂ または C₃ またはそれ以上のアルキル (すなわち、C₂ - 12 アルキルまたは C₃ - 12 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 R₅ 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 (CH₂)^{n⁴} R⁴ 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 - HT₄ 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、

40

- (a) WO 93 / 18036 に記載されている実施例 1 ~ 46 のうちの、
 - (b) WO 93 / 05038 に記載されている実施例 1 ~ 54 のうちの、
 - (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、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
- 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 - HT₄ 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、

50

- (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、

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 のうちのー
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 T₄ 受容体アンタゴニストが

(i) N - [(1 - ⁿ 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) ;

(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 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、すなわち、

1 - (1 - メチルエチル) - N - (2 - (4 - ((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 - (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 T₄ 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 - ブチル - 4 - ピペリジニル) 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 - ブチル - 4 - ピペリジニル) 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 - ブチル - 4 - ピペリジニル) 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 T₄ 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

0、(v i) S B 2 0 7 7 1 0、(v i i) S B 2 0 5 8 0 0、(v i i i) G R 1 3 8 8 9 7または(i v) 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 - H T₄ 受容体アンタゴニストは、N - [(1 - ⁿ 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、特に、その塩酸塩 (S B 2 0 7 2 6 6 - A) である。S B 2 0 7 2 6 6 は5 H T₄ 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 - H T₄ 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 - H T₄ 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 - H T₄ 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 - H T₄ 受容体アンタゴニストの使用を提供する。

【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 - H T₄ 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 - H T₄ 受容体アンタゴニストを提供する。

40

【0060】

第四の態様は、心房ペースング (例えば、慢性心房ペースング) または心房ペースング (例えば、慢性心房ペースング) 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 - H T₄ 受容体アンタゴニストの使用を提供する。

【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（処方物）

5-HT₄ 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-HT₄ 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-HT₄ 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-HT₄ 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、処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。

10

【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 207266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-HT₄ 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。

20

【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。

30

【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口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】

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	デソブ [®] ソク [®] 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 2 0 m g 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 T₄ 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、膈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 T₄ 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 T₄ 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 T₄ 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 T₄ 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 T₄ 受容体アンタゴニスト（「阻害剤」）について本明細書に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 k g につき約 0 . 1 ~ 約 8 0 m g、好ましくは、約 0 . 2 ~ 3 0 m g / k g、より好ましくは、約 0 . 5 m g / k g ~ 1 5 m g / k g 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 k g につき約 0 . 1 ~ 約 8 0 m g、好ましくは、約 0 . 2 ~ 約 3 0 m g / k g、より好ましくは、約 0 . 5 m g / k g ~ 1 5 m g / k g である。1 日局所投与計画は、好ましくは、0 . 1 m g ~ 1 5 0 m g 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 . 0 1 m g / k g ~ 約 1 m g / k g 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ボ結果に基づいて、静脈内投与される S B - 2 0 7 2 6 6 の 0

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。

10

【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。

20

【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 - ⁿ 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。

30

【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 - ⁿ 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。

40

【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 - ⁿ 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

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-ⁿ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。

【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。

30

【0086】

本発明の全ての態様において、5-HT₄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ず、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

【0089】

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-HT₄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

【0090】

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ルを下記実施例3に詳細に記載する。

【0091】

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。

【0092】

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_{1/2}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せることにより、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

【0093】

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-ⁿ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-ⁿ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-ⁿ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、30 mg、75 mgまたは120 mgであり、1日維持量は、各々、20 mg、50 mgまたは80 mgである。20 mg、50 mgまたは80 mg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 $< 1.6 \sim 1.7 \text{ mg/kg}$ （遊離塩基として測定）である（ヒトにおいては $< 120 \text{ mg}$ 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らない場合には、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返す。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ら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 - ⁿ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、

（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ら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、

40

（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、S B 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 D C 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、D C 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 S B 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 S B 207266 またはその塩を投与することを含む。

10

【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 S B 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 S B 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 (例えば、ワルファリンの投与を含む) 抗凝血療法の投与を含む。

20

【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-HT₄ アンタゴニスト (例えば、S B 207266 またはその塩) が投与される期間のある程度の間 (例えば、ほとんど) または全ての間、(例えば、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。

30

【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-HT₄ アンタゴニスト ; プロトコル - 心房刺激電極を付けた、麻酔したミニプタ」なる表題の図 1 は、実施例 1 および 2 による、ミニプタにおける 5-HT 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-HT₄ アンタゴニスト (A B 207266) でのその処置において使用されるプロトコルの略図を示す。

40

【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-HT₄ 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 匹のミニプ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 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。

【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-HT₄ アンタゴニスト ; S

50

B - 207266 処置群 (n = 7) なる表題の図 3 は、SB - 207266 で処置した 7 匹のミニプタの群における、急速心房ペーシングおよび 5 - HT 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。

【0119】

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、ミニプタにおける 5 - HT 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ルの主な時点を示す略図である。

【0120】

図 4 B は、図 4 A のミニプタプロトコ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、SB 207266 の不在下でのセロトニン (5 - HT) の A E R P に対する効果を示すグラフである。

10

【0121】

図 5 は、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) についての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。

【0122】

実施例

SB 207266 - N - [(1 - ⁿ 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 - は、概論において記載した合成方法、すなわち、WO 93 / 18036 ; WO 98 / 07728、WO 98 / 11067 ; WO 00 / 03983 ; および WO 00 / 03984 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。

20

【0123】

実施例 1 - SB - 207266 を用いた実験的心房細動 / 心房リモデリング試験結果
SB - 207266 (0.3 および 1.0 mg / kg、静脈内) の抗不整脈効果を、麻酔したユカタン (Yucatan) ミニプタにおける 5 - HT 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 200 ミリ秒) および同時の心房刺激部位での 5 - HT (4 mg / 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氣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。

30

【0124】

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 - HT の適用により A E R P が 111.6 ± 2.6 から 90.9 ± 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 - HT 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 10 連続バースト (20 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 (76 ± 8 、 69 ± 7 、 73 ± 4 %、ビヒクル群における n = 7、図 2)。

40

【0125】

図 3 において示されるように、心房ペーシングおよび 5 - HT の適用の後の SB - 207266 の適用は、0.3 および 1.0 mg / kg で、各々、 90.0 ± 2.7 から 102.3 ± 2.7 および 110.0 ± 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 $p < 0.01$)。同時に、A F 誘発能は、0.3 および 1.0 mg / kg で、各々、薬物の不在下での 64 ± 6 % から 46 ± 11 および 30 ± 9 % へ低下した ($p < 0.01$)。

【0126】

これらの結果は、SB - 207266 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 - 207266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：

- ・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ungen・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 Biologic、Clair、仏国。

【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。

【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%O₂および75%N₂O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。

【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、組織の初期電氣的リモデリングを生じさせた[A. Goette et al., 1996, Circulation, 94, 2968-29

10

20

30

40

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. Brill, 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秒の不規則な電氣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、ミニプタをランダムに割り当てて、AERPおよび次なる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った。SB-207266の血漿濃度の測定は、該プタにおける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($QT_c = QT(\text{ミリ秒}) / \sqrt{RR(\text{秒})}$)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-Keuls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、Stati

10

20

30

40

50

statica 5.1 release Package (米国オクラホマ州タルサのスタートソフト、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ตอบสนอง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气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った (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った。図 1 および図 4 B におけるグラフならびに図 2 おける左側の棒グラフを参照のこと。

10

【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 $71 \pm 5\%$ 、5 回攻撃誘発に対して $69 \sim 74\%$ の範囲)。バーストペーシングにตอบสนองして測定された AF エピソードの平均期間は、 2.5 ± 0.5 秒 ($1.2 \sim 6.7$ 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。

20

【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 1.0 mg/kg) の静脈内投与は、 0.3 mg/kg および 1.0 mg/kg で、各々、ブレドラッグ値の 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、 1.0 mg/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 $64 \pm 6\%$ から 0.3 mg/kg での $46 \pm 11\%$ (ビヒクルに対して $p = 0.139$) および 1.0 mg/kg での $30 \pm 9\%$ ($p < 0.01$) 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 0.3 mg/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った。

30

【0141】

SB - 207266 の血漿濃度。SB - 207266 の各ボース投与の最後の 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。 0.3 mg/kg の SB - 207266 を用いて観察された SB - 207266 の血漿レベルは、 137.7 ± 15.2 ng/ml ($n = 6$) であり、 1.0 mg/kg ($n = 5$) では 562.3 ± 40.1 ng/ml に達した。

40

【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AF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	プレートラッグ	0.3	1.0
AF 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				NS	P<0.05	P<0.05
プレートラッグ		NS	NS		P<0.05	P<0.05

NS : 有意ではない

10

20

【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的にさらに観察されたことが示されている[M. C. E. F. W i j f f e l s e t a l . , C i r c u l a t i o n , 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ったことを示している。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ことを示唆している。

30

【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-HT₄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-HT₄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ことを示唆している。

40

【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5-HT₄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

50

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 T₄ 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。

10

【 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、4 8 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) を受けるか、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、静脈内ヘパリンを受けた。

20

【 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、静脈内ヘパリンに加えて T E E の後、S B 2 0 7 2 6 6 を受ける。

【 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、2 0 m g、5 0 m g または 8 0 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、3 0 m g、7 5 m g または 1 2 0 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、2 0 m g、5 0 m g または 8 0 m g の 1 日量が投与される。

30

【 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 】

40

【 表 3 】

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（NSR）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NSRの維持であると定義される。

【0154】

NSRへの成功したDCカルジオバージョンに次いで、SB 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（NSR）に戻るこれらの患者は、SB 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AFの再発を経験する患者は、DC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、SB 207266を受け続けることができる。

20

【0155】

患者は、好ましくは、SB 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AF、

治療的抗凝血処置≥3週間

30

または

凝血塊のためのTEE(－)＋静脈内ヘパリン

↓

SB 207266（初回量）を投与する

↓

DCカルジオバージョン（必要な場合）

↓

1日SB 207266＋好ましくはワルファリンを、

例えば、6ヶ月間続ける

40

【0157】

AF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ECG（例えば、12 -

50

リード ECG) 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 - SB 207266 医薬組成物

【0159】

実施例 4

ヒト経口投与のための、SB 207266 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】

SB-207266	5.0 mg
微結晶性セルロース	30.0 mg
マンニトール	112.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	3.0 mg

10

錠剤の重量 150 mg

20

【0160】

実施例 5

ヒト経口投与のための、SB 207266 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：

SB-207266	5.0 mg
微結晶性セルロース	50.0 mg
HPMC (ヒドロキシプロピルメチルセルロース)	12.5 mg
デンプングリコール酸ナトリウム	12.5 mg
リン酸二カルシウム	167.5 mg
ステアリン酸マグネシウム	2.5 mg
錠剤の重量	250 mg

30

こ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。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、SB 207266 の投与量を 5 mg から 20、60 または 80 mg (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、250 mg 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。

40

【0162】

実施例 7 - 10、25、および 40 mg 強度 (純粋な遊離塩基として測定した) を有する SB-207266-A 錠剤

10、25 または 40 mg (遊離塩基として測定した) の量の SB 207266 の塩酸塩 (SB 207266-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、20、50 および 80 mg 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】

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
		強度	強度	強度
活性成分				
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。

10

20

30

40

50

【 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
ニカルシウム) 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

釈剤である。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プ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、その形状が楕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

S B - 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、それらをデンプ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S B - 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。
- 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プ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をブレンドする。
- 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ンに移す。
- 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 放出試験試料をバッチからランダムに取り、適当に標識する。
- 5.0 ビン詰め
- 5.1 HDPEビ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。

20

30

【0168】

実施例8

実施例7の変更において、20mg、50mgおよび80mgのS B - 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、S B 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楕円形であり得る。

40

【0169】

S B 207266の5-HT₄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、O₂中5%CO₂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-HT₁受容体、5-HT₂受容体および5-HT₃受容体での効果を遮断するように、10⁻⁷Mのメチオテピンおよび10⁻⁶M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10⁻⁹M)。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、DMPP)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-HT₄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-log濃度として定義されるpIC₅₀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-HT₄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-HT₁、5-HT₂および5-HT₃受容体アンタゴニストの存在下、5-HTは、9.2±0.06(n=14)のpEC₅₀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(SB-207266のHCl塩)(10⁻¹⁰～10⁻⁸M、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pA₂は、一単位とは有意には異ならない勾配を有する10.4±0.1であった。高濃度(3×10⁻⁸M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(10⁻⁵M)の化合物によってさえ影響を受けなかったため、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った。

【0174】

SB-207266-Aを、また、5-HT₄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-HT₄受容体の不可逆性遮断によるものではなかった。(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。かかるプロファイルは、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 Arc

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_2 / 5% CO_2) 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 μ M、次いで、洗い流し)中、および、コカイン(30 μ M)の存在下にて行われる。カルバコール(3 μ M)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 ± 0.03 ($n=18$)の pEC_{50} の濃度依存性弛緩を生じる。5-HT₄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-HT₄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-HT₄受容体貯蔵および5-HT自体と比較して5-HT₄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-HT₄受容体への結合

¹²⁵I標識5-HT₄-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-HT₄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($KD = 86 \pm 11$ pM、たんぱく質1mgあたり $B_{max} = 16 \pm 3$ fmol ($n=4$))を有するが、SB-207710の pK_i は、5-HT_{1A}、5-HT_{1C}および5-HT₂受容体で6またはそれ以下である。加えて、5-HT₃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-HT₃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¹²⁵I-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-HT₄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 ± 0.06 ($n=3$)の pK_i をもって¹²⁵I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-207266)の選択性

SB-207266-Aを種々の非5-HT₄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_{2B}受容体に対する親和性

が 7.47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-HT₄ 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 pK_d

5-HT _{1A}	< 5.00
5-HT _{1D}	< 5.00
5-HT _{1E}	< 5.00
5-HT _{2A}	5.89
5-HT _{2C}	5.57
5-HT ₃	5.94
アルファ ₁	< 5.52
D ₂	5.63
D ₃	5.53
GABA	> 5.00
BDZ	> 5.00
H ₁	5.40
アヘン剤カップ (pK _i)	> 6
アヘン剤ミュー (pK _i)	> 6
アヘン剤デルタ (pK _i)	> 6

10

【0181】

4) イヌ胃囊における 5-HT 誘発性運動性

“Stimulation of canine motility by BRL 24924, 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ピボ方法において阻害について化合物を試験する。 20

【0182】

あらかじめ調製したハイデンハ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-HT 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 (iv) 用量を確かめる (通常、5 または 10 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)。各実験について、5-HT 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-HT の 3 回目の注射の 15 分前に、アンタゴニストを 30 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。

【0183】

静脈内および経口ともに、SB-207266-A は、5-HT に対する収縮応答を用量依存性アンタゴナイズする [ID_{50} 1.3 (信頼限界 (CL) 0.1-14.0) $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 静脈内、9.6 (CL 0.7-128) $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 経口]。さらにまた、いずれもの用量での SB-207266-A の基礎運動性に対する効果はなかった。5-HT₁、5-HT₂ および 5-HT₃ 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。

【0184】

SB-207266-A の作用期間を静脈内投与後に測定した。1 および 3 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 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、10 および 100 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ では、アンタゴニズムは、実験期間よりも長く続いた (285 分間) 。

40

【0185】

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-HT₄ 受容体により媒介される応答である 5-HT 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 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ の投与量で静脈内投与された SB-207266-A (HCl 塩としての SB-207266) は、用量依存的に 5-HT 誘起性頻拍をアンタゴナイズした (各々、n=2)。5-HT のこの 5-HT 50

T₄ 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 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 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ボ試験

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)、250~300g) 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ル、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 (初めて出会った) 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54cm×37cm×26cm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。

10

【0187】

SB-207266-A (SB-207266のHCl塩) (0.01、1、10 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 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 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 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。

20

【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-HT₄ 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-HT₄ 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-HT₄ 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-HT₄ 受容体を自然に有しないイヌ) に5-HT₄ アンタゴニストを投与する。5-HT₄ 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-HT₄ 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、シサプリドのような5-HT₄ 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-HT₄ アンタゴニストを投与する。投与した5-HT₄ 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-HT₄ 受容体のアンタゴニズムを介して行われる。

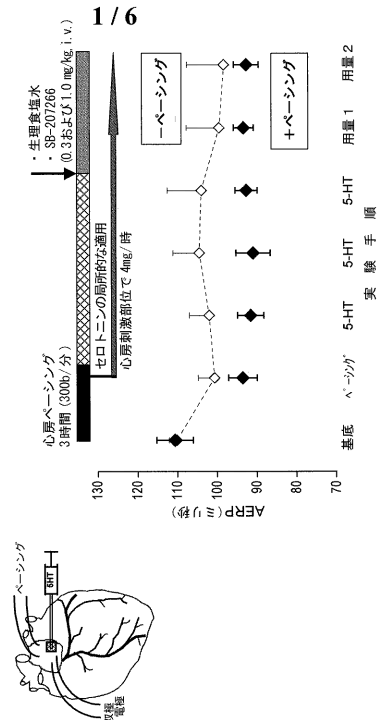
40

【 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-HT4アンタゴニスト

・プロトコル

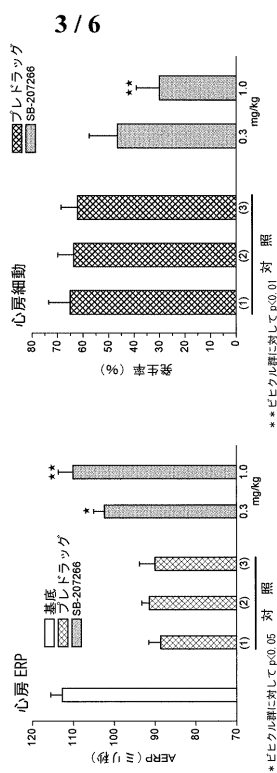
－心房刺激電極を付けた、麻酔したミニブタ



【 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-HT4アンタゴニスト

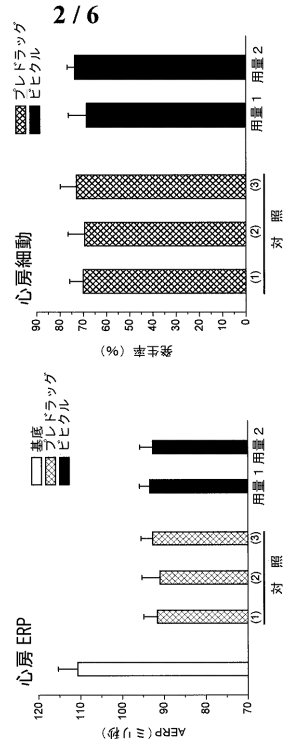
・SB-207266処置群 (n=7)



【 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-HT4アンタゴニスト

・ピヒクル処置群 (n=7)

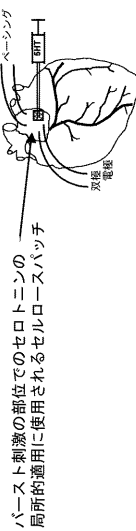


【 図 4 A 】

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-HT4アンタゴニスト

・プロトコル

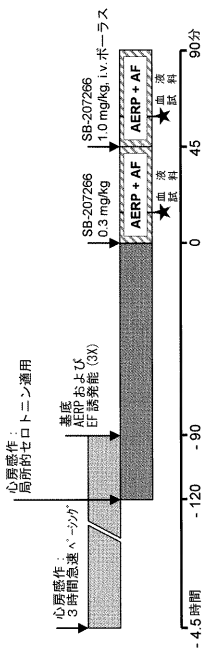
－心房刺激電極を付けた、麻酔したミニブタ



ペースト刺激の部位でのセロトニンの局所的適用に使用されるセルロースパッチ

4/6

プロトコルの主な時点を示している模式的略図

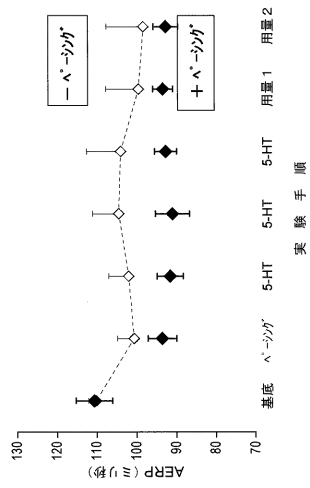


【 図 4 B 】

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-HT4アンタゴニスト

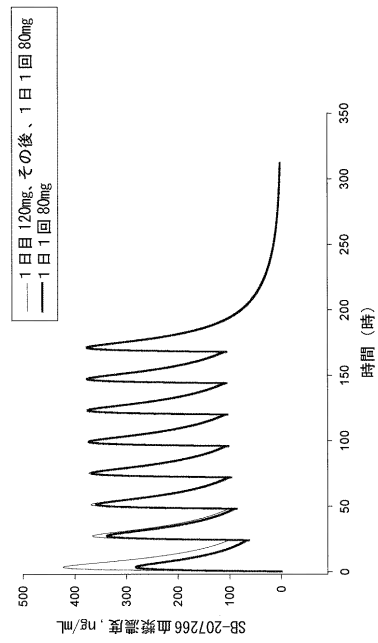
・感作手順の立証

ー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 】

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 Classification⁷: 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-78163 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, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors; and

(73) 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, 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**, Corporate Intellectual Property, GlaxoSmithKline, Two New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP (GB).

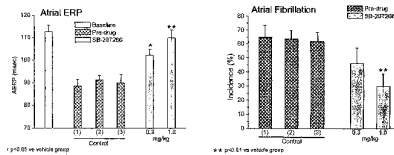
(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,

[Continued on next page]

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

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-HT₄ 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-(4-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 02/11766 A2

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 02/11766

PCT/GB01/03544

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

5 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
15 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 the "refractory period" (AERP = atrial effective refractory period). Thus if the
20 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 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, cellular, electrophysiological, and neurohormonal changes (e.g. activation of
30 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 decrease the number of re-entry wavelets and mitigating/reducing AF. The
35 wavelength for circus movement re-entry = the conduction velocity x 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 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 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 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 (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 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), 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.

"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 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 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.
- 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 S₁-S₂ coupling interval that fails to result in atrial capture; the pre-AF atrial ERP can optionally be measured three times and averaged. Alternatively, reference 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 (S₁S₁ pacing interval, 120 to 600 ms). In this Wijffels method, a single premature stimulus (S₂) of four times the (diastolic) threshold is interpolated after every fifth basic (S₁S₂) interval. Starting from well within the refractory period (shorter than the AERP), the S₁S₂ coupling interval is incremented in steps of 1 ms. The shortest S₁S₂ 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.
- In humans and pigs, 5-HT₄ receptors are present in the atrium (see e.g. A.J Kaumann et al., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* (1990), 342: 619-622;

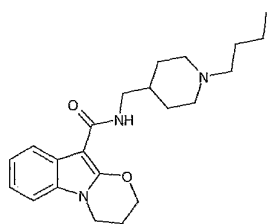
WO 02/11766

PCT/GB01/03544

- A.J. Kaumann et al., *Br J Pharmacol* (1990) 100: 879-885). A subtype of the 5-HT₄ receptor (5-HT_{4A}) 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_{4A} 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-HT₄ 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, *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. 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-HT₄ antagonists including, as Example 3 on pages 17-18, N-[(1-(ⁿbutyl-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 terms that: "Specific cardiac 5-HT₄ 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 the 5HT₄ receptor over other 5HT receptors. (The potency and selectivity of SB207266 is also shown by the 5HT₄ 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.
- The structure of SB 207266 is as follows:

WO 02/11766

PCT/GB01/03544



SB 207266

Other 5HT₄ 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-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 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 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-HT₄ antagonist for the treatment of atrial remodelling.

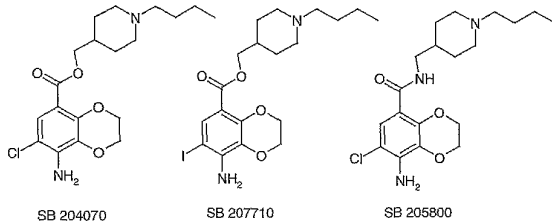
Other 5HT₄ antagonists are disclosed in: RD Clark et al *Bioorg Med Chem Lett* 1994, 4(20), 2481-4; Clark, *ibid*, 1995, 5(18), 2119-2122 (e.g. RS100235).

WO 93/05038 (SmithKline Beecham) discloses a series of 5HT₄ antagonists, including in Example 1 the highly active and selective 5HT₄ 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 5HT₄ antagonists disclosed 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

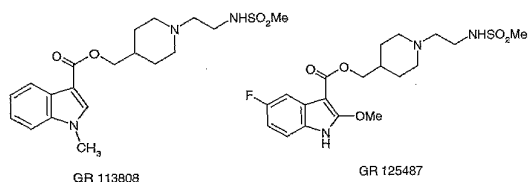
SB 205800 [N-(1-butyl-4-piperidyl)methyl-8-amino-7-chloro-1,4-benzodioxan-5-carboxamide] as shown in Example 14. The structures of SB 204070, SB 207710, and SB 205800 are as follows:



5

Other SmithKline Beecham publications disclosing 5HT₄ 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)amino)ethyl)-4-piperidyl)methyl ester, or alternatively [1-[2-((methylsulfonyl)amino)ethyl]-4-piperidyl]methyl 1-methyl-1H-indole-3-carboxylate – is another potent and selective 5HT₄ antagonist from Glaxo Wellcome. GR 125487 – whose name is [1-[2-((methylsulfonyl)amino)ethyl]-4-piperidyl]methyl 5-fluoro-2-methoxy-1H-indole-3-carboxylate – is another potent and selective 5HT₄ antagonist: its pK_i at 5-HT_{4A} and 5-HT_{3A} 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:

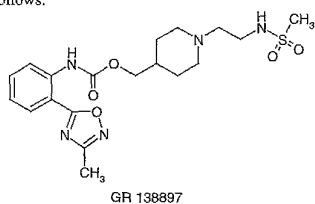


- GR 138897 – whose name is [1-[2-((methylsulfonyl)amino)ethyl]-4-piperidyl]methyl[2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]carbamate – is another

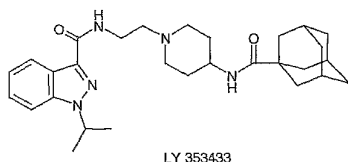
WO 02/11766

PCT/GB01/03544

- potent and selective 5HT₄ antagonist from Glaxo Wellcome: its pK_i at 5-HT_{4A} and 5-HT_{3A} 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
- 5 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^{3,7}]dec-1-ylcarbonyl)amino)-1-piperidinylethyl)-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-piperidinylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide, or
- 15 1-(1-methylethyl)-N-(2-(4-((tricyclo[3.3.1.1]dec-1-ylcarbonyl)amino)-1-piperidinylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide, or
- N-[2-(4-(1-adamantylcarbonylamino)-1-piperidinylethyl)-1-(2-propyl)-1H-indazole-3-carboxamide, is a potent selective 5-HT₄ 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-
- 20 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:



25

The Invention

WO 02/11766

PCT/GB01/03544

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-HT₄ 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-HT₄ receptor antagonists like SB 207266 will mitigate atrial remodelling and/or protect the atria from remodelling, in particular
- 15 electrical remodelling.

Thus, according to a **first aspect** of the invention, there is provided the use of a 5-HT₄ 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-HT₄ receptor antagonist.

- 25 The invention also provides a 5-HT₄ 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)
- 40 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

WO 02/11766

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.

5 Preferably or alternatively, in all aspects of the invention, the medicament / method of treatment or prophylaxis / 5-HT₄ 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-HT₄ 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-HT₄ 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 ≥ 48 hrs and ≤ 1 year, or more preferably of mean duration ≥ 48 hrs and < 6 months. Persistent AF does not usually spontaneously
30 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.

"Permanent AF" includes or means episode(s) of AF with a mean duration of individual
35 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-HT₄ 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-HT₄ 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 as disclosing 5-HT₄ receptor antagonists (e.g. WO 93/18036, WO 93/05038, WO 10 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-HT₄ receptor antagonist specifically exemplified in any publication (e.g. patent or journal publication) referred to in the introduction as disclosing 5-HT₄ receptor antagonist(s).
- 15 As mentioned below, all publications cited in this specification, including but not limited to these 5-HT₄ 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-HT₄ receptor antagonists not mentioned herein can be found using the 5-HT₄ antagonist test(s) detailed hereinafter.

- Pharmaceutically acceptable salts (e.g. HCl salts), solvates, hydrates, complexes and/or prodrugs of 5-HT₄ receptor antagonists and similar derivatives are included within the scope of the definition of "5-HT₄ receptor antagonist(s)". Suitable 25 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, 30 methanesulfonic or naphthalenesulfonic acid.

- The 5-HT₄ receptor antagonist is preferably an antagonist of the 5-HT_{4A} and/or 5-HT_{4B} receptors. The 5-HT_{4A} receptor can be as characterised in O. Blondel et al, *FEBS Letters*, 412, 1997, pp. 465-474. The 5-HT_{4B} receptor can be as 35 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-HT₄ receptor include 5-HT_{4C} and 5-HT_{4D}, as disclosed for example in WO 99/28456.

- 40 Preferably, the 5-HT₄ receptor antagonist is a cardiac 5-HT₄ receptor antagonist, meaning an antagonist of those 5-HT₄ receptors present in the human atrium, preferably meaning an antagonist of those 5-HT₄ receptors which in the human

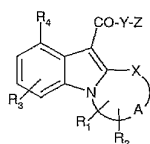
WO 02/11766

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_{4A} and the 5-HT_{4B} receptors are such receptors.
- In fact, it has now been found by the inventors that the 5-HT_{4B} receptor is the principal 5-HT₄ receptor isoform expressed in human atria. Smaller amounts of the 5-HT_{4A} and 5-HT_{4C} receptor isoforms are found in human atria but 5-HT_{4D} is not detectable. Also, preliminary data suggest that there is a substantial increase in 5-HT_{4B} 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_{4B} antagonist. [Therefore, the invention also provides (A) the use of a 5-HT_{4B} receptor antagonist in the manufacture of a medicament for 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; (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 5-HT_{4B} receptor antagonist; and/or (C) a 5-HT_{4B} 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_{4B} receptor.]
- Preferably, in any of the aspects of the invention, the 5-HT₄ (e.g. 5-HT_{4A} and/or 5-HT_{4B}) receptor antagonist is a selective 5-HT₄ (e.g. 5-HT_{4A} and/or 5-HT_{4B}) receptor antagonist. Such an antagonist may for example bind to and/or inhibit the 5-HT₄ (e.g. 5-HT_{4A} and/or 5-HT_{4B}) receptor at least 10 times, preferably at least 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.
- Preferably, the 5-HT₄ (e.g. 5-HT_{4A} and/or 5-HT_{4B}) 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-HT₄ receptor antagonist can comprise a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof

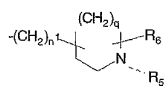
WO 02/11766

PCT/GB01/03544

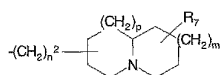


(I)

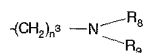
- wherein
 X is O, S, SO, SO₂, CH₂, CH or NR wherein R is hydrogen or C₁₋₆ alkyl;
 A is a saturated or unsaturated polymethylene chain of 2 - 4 carbon atoms;
 R₁ and R₂ are hydrogen or C₁₋₆ alkyl;
 R₃ is hydrogen, halo, C₁₋₆ alkyl, amino, nitro or C₁₋₆ alkoxy;
 R₄ is hydrogen, halo, C₁₋₆ alkyl or C₁₋₆ alkoxy;
 Y is O or NH;
 Z is of sub-formula (a), (b) or (c):



(a)



(b)



(c)

- wherein
 n¹ is 1, 2, 3 or 4; n² is 0, 1, 2, 3 or 4; n³ 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;
 R₅ is hydrogen, C₁₋₁₂ alkyl, aralkyl or R₅ is (CH₂)_z-R₁₀ wherein z is 2 or 3 and
 R₁₀ is selected from cyano, hydroxyl, C₁₋₆ alkoxy, phenoxy,
 C(O)C₁₋₆ alkyl, COC₆H₅, -CONR₁₁R₁₂, NR₁₁COR₁₂, SO₂NR₁₁R₁₂ or
 NR₁₁SO₂R₁₂ wherein R₁₁ and R₁₂ are hydrogen or C₁₋₆ alkyl; and
 R₆, R₇ and R₈ are independently hydrogen or C₁₋₆ alkyl; and
 R₉ is hydrogen or C₁₋₁₀ alkyl;

WO 02/11766

PCT/GB01/03544

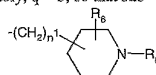
or a compound of formula (I) wherein the CO-Y linkage is replaced by a heterocyclic bioisostere.

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.

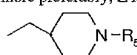
Preferably, X is O. Preferably, A is $-(CH_2)_3-$. Preferably, R_1 and R_2 are independently hydrogen or methyl. It is preferred that R_3 is hydrogen and R_4 is hydrogen or halo. (Compare: claims 2-5 of WO 93/18036).

Aryl (for example when R_5 is aralkyl) includes phenyl and naphthyl optionally substituted by one or more substituents selected from halo, C_{1-6} alkyl and C_{1-6} alkoxy. When R_5 is aralkyl, this can include optionally substituted benzyl, e.g. benzyl in which the phenyl ring is substituted by one or more substituents selected from halo, C_{1-6} alkyl and C_{1-6} alkoxy. (Compare: claim 9 and page 3 lines 6-7 of WO 93/18036).

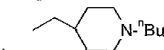
Preferably, Z is of sub-formula (a). In sub-formula (a), $(CH_2)_n$ is attached at a carbon atom of the azacycle. Preferably n^1 is 1. Preferably, $q = 3$, so that sub-



formula (a) comprises a six-membered azacycle, i.e. Z is $-(CH_2)_n$, in 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_5 (i.e. Z is



). Where Z is 4-piperidylmethyl N-substituted by R_5 , it is preferred that the N-substituent R_5 is C_2 or C_3 or greater alkyl (i.e. C_{2-12} alkyl or C_{3-12} alkyl), or optionally substituted benzyl; or the N-substituent R_5 is replaced by $(CH_2)_n R^4$ 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. $-(CH_2)_n$. (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-HT₄ receptor antagonist comprises a compound selected from:

- (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-HT₄ 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-HT₄ receptor antagonist comprises:
 15 (i) N-[(1-ⁿbutyl-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^{3,7}]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-
 25 piperidinyl)ethyl)-1H-indazole-3-carboxamide or
 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-HT₄ 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,
 40 (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-HT₄ 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-HT₄ receptor antagonist is N-[(1-Dbutyl-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
- 20 antagonise 5HT_{4B} receptors.
- A **second aspect** of the invention provides the use of a 5-HT₄ 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-HT₄ receptor antagonist.
- 30 The second aspect of the invention also provides a 5-HT₄ 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-HT₄ 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.

5 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-HT₄ receptor antagonist.

10 The third aspect of the invention also provides a 5-HT₄ 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-HT₄ 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 pacing (e.g. chronic atrial pacing).

20 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 condition, and/or the disease or condition is in a mammal such as a human.

Pharmaceutical compositions (formulations)

30 In order to use 5-HT₄ receptor antagonists, they will normally be formulated into a pharmaceutical composition in accordance with standard pharmaceutical practice.

5-HT₄ receptor antagonists (or "inhibitors") may conveniently be administered by any of the routes conventionally used for drug administration, for instance, parenterally, orally, topically or by inhalation. 5-HT₄ receptor antagonists may be administered in conventional dosage forms prepared by combining it with standard pharmaceutically acceptable carriers according to conventional procedures. 5-HT₄ receptor antagonists may also be administered in conventional dosages in combination with a known, second therapeutically active compound. These 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.

The invention therefore also provides a pharmaceutical composition, for example for use in any of the methods/uses of the invention, comprising a 5-HT₄ receptor antagonist (e.g. comprising or being SB 207266 or a pharmaceutically acceptable salt thereof) in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.

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-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.

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
	Mg Stearate	3.0 mg	Sodium Starch glycolate	12.5 mg
30			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.

WO 02/11766

PCT/GB01/03544

Dosage regimens and routes and methods of administration

5 5-HT₄ 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-HT₄ receptor antagonists ("inhibitors") may also be administered orally. Appropriate dosage forms for such administration may be prepared by conventional techniques.

5-HT₄ 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.

5-HT₄ receptor antagonists may also be administered topically, that is by non-systemic administration. This includes the application of the 5-HT₄ 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.

For all methods of use disclosed herein for 5-HT₄ 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.

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 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 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 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:
 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.

Therefore, a **fifth aspect** of the invention provides the use of N-[(1-¹⁴C)-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. 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 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-[(1-¹⁴C)-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).

Also provided is N-[(1-¹⁴C)-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 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).

WO 02/11766

PCT/GB01/03544

- 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).
- 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.
- A sixth aspect of the invention therefore provides the use of N-[(1-Dbutyl-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 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).
- 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).
- 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).
- In all aspects of the invention, it is preferred that the 5-HT₄ 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.
- 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 02/11766

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 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 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 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 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 measured as the free base.

Preferably, in all aspects of the invention, the medicament / method of treatment or prophylaxis / 5-HT₄ receptor antagonist (e.g. SB 207266 or a pharmaceutically acceptable salt thereof) is for use in the inhibition of symptomatic recurrences of 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 Example 3 hereinafter.

Loading dose

With use/administration of SB 207266, it is usually desirable to achieve the full 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 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) 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) 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 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 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 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 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.

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 maintainance dose, followed by administration of the SB 207266 or salt at the maintainance daily dose on subsequent days. Preferably, the loading dose is about 1.25 to about 1.75 times the daily maintainance dose, more preferably about 1.5 times the daily maintainance dose. Preferably, the daily maintainance 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-^Dbutyl-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 (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 maintainance dose, followed by administration of the SB 207266 or salt at the daily maintainance 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-^Dbutyl-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.

The seventh aspect of the invention also provides N-[(1-^Dbutyl-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 (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 maintainance dose, followed by administration of the SB 207266 or salt at the daily maintainance dose on subsequent days.

Preferably, the loading dose is about 1.25 to about 1.75 times the daily maintainance dose, more preferably about 1.5 times (e.g. 1.5 times) the daily maintainance 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 mammal is a human, the loading dose is preferably 30 mg, 75mg or 120 mg, and the daily maintenance dose is 20mg, 50 mg or 80 mg respectively. The 20mg, 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 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.

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 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 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 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

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-[(1-¹³butyl-4-piperidinyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[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 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

10 (e) optionally administering as necessary a further dose of the SB 207266 or salt thereof.

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.

WO 02/11766

PCT/GB01/03544

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
- 15 and anticoagulation therapy (e.g. comprising administration of warfarin) to the mammal.

- 20 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.

- 25 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:

- 30 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;
- 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-HT₄ 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;
- 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;
- 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
- 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

- SB 207266 - N-[(1-¹⁴C)butyl-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.

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

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

- 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 , $73 \pm 4\%$, $n=7$ 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 ± 2.7 to 102.3 ± 2.7 and 110.0 ± 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
10 absence of drug to 46 ± 11 and $30 \pm 9\%$, respectively at 0.3 and 1.0 mg/kg ($p < 0.01$).

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 acclimatisation period prior to experiments.

40

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% O₂ and 75% N₂O. The long term 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 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 stimulation (S8800 stimulator and SIU-5 unit) and for measurement of an atrial electrogram.

Example 2 – Experimental Procedures

Sensitization of the Atrial Tissue. The left atrial appendage was sensitized by rapid 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, 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 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 mins to 0 mins in Figure 4A).

Electrophysiologic Study. The atrial effective refractory period (AERP) was determined using a conventional single extrastimulus technique as previously described [A. Brill, 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 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 (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 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 *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 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.

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 ($QT_c = QT \text{ (ms)} / RR \text{ (sec)}^{1/2}$). 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 *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).

WO 02/11766

PCT/GB01/03544

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 ± 4.6 ms to 93.6 ± 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 ± 6.5 ms versus 110.2 ± 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 ± 3.3 ms (compared to 93.6 ± 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 ± 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 ± 3 ms to 102 ± 3 and 110 ± 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 ± 0.4 sec prior to drug treatment to 1.1 ± 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 ± 15.2 ng/ml ($n = 6$) and reached 562.3 ± 40.1 ng/ml at 1.0 mg/kg ($n = 5$).

WO 02/11766

PCT/GB01/03544

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 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-HT₄ 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-HT₄ receptor, for example by administering SB-207266, appears to lead to atrial antifibrillatory effects.

WO 02/11766

PCT/GB01/03544

Example 2 - Conclusions

5 SB-207266 was shown to reverse significantly the reduction of AERP caused by
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 5HT₄ receptor antagonists in general may be effective at reducing/treating atrial
fibrillation, associated with a restoration (increase) of the atrial ERP characterizing a
10 reversal of the atrial electrical remodelling observed in the presence of 5-HT and
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-HT₄
15 receptor antagonist such as any of the compounds described herein.

WO 02/11766

PCT/GB01/03544

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.

10 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 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.

25 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 (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 02/11766

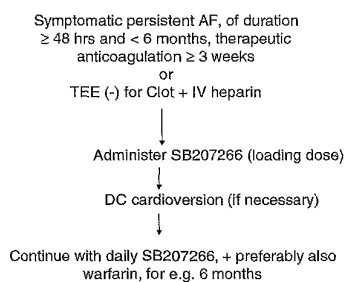
PCT/GB01/03544

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 ≥ 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.

WO 02/11766

PCT/GB01/03544

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

- 5 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

30 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.

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

- 40 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 glycolate (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	Film Coat	6.25	6.25	6.25
Purified Water **		**	**	**
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

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 glycolate as a disintegrant and magnesium stearate as a lubricant to form the compression mix. Tablets are
 5 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 glycolate 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 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.
 - 30 2.1 Blend the required quantities of sodium starch glycolate and magnesium stearate with the dried granules
 - 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

WO 02/11766

PCT/GB01/03544

- 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 the amount of Dibasic Calcium Phosphate dihydrate used as the amount of SB 207266 varies. These tablets can be round or oval.

15 **TESTS FOR 5-HT₄ RECEPTOR ANTAGONIST ACTIVITY AND 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% CO₂ in O₂ and maintained at 37°C. In all experiments, the Krebs solution also contains methiothepin 10⁻⁷M and granisetron 10⁻⁶M to block effects at 5-HT₁, 5-HT₂ and 5-HT₃ receptors.

- 25 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 (10⁻⁹M approx). The tissue is then dosed every 15min with this 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-HT₄ receptor antagonist are then added to the bathing solution. The effects of this compound are then determined as a percentage reduction of the contractions evoked by 5-HT or by DMPP. From this data, pIC₅₀ 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-HT₄ receptor antagonist.

- 40 SB 207266 had a particularly good activity.

WO 02/11766

PCT/GB01/03544

In the presence of 5-HT₁, 5-HT₂ and 5-HT₃ receptor antagonists, 5-HT produces a monophasic cholinergically-mediated contraction, characterised by a pEC₅₀ of 9.2 ± 0.06 (n=14). Increasing concentrations of SB-207266-A, (the HCl salt of SB207266) (10^{-10} - 10^{-8} M, n=6) produced a parallel rightward shift of the 5-HT curve with no effect on the maximum response. The apparent pA₂ was 10.4 ± 0.1 , with a slope not significantly different from unity. At higher concentrations (3×10^{-8} 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^{-5} M) of the compound.

SB-207266-A was also tested against the contraction evoked by the 5-HT₄ 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-surmountable activity observed with SB-207266-A was not due to irreversible blockade of the 5-HT₄ 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^{-7} 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_b ($-\log_{10} K_b$) of SB-207266-A (SB 207266 as HCl salt) was 10.1 (n=2).

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% O₂/5% CO₂) 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).

In the carbachol-contracted preparation, 5-HT produces concentration-dependent relaxations, with a pEC₅₀ of 8.1 ± 0.03 (n=18). In contrast

WO 02/11766

PCT/GB01/03544

to the guinea-pig colon model, where the 5-HT₄ receptor is neurally-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 depressed the maximum response it was not possible to determine a reliable pA₂ estimate. However, the data obtained with the lowest effective concentration of SB-207266-A are consistent with a pA₂ of ≥ 10.0 . In view of the high selectivity of SB-207266-A as a 5-HT₄ receptor antagonist (see previous guinea-pig isolated colon data and subsequent radioligand binding selectivity analysis), it is likely that the apparent non-surmountable antagonism is due to a slow dissociation of the compound from the receptor. This occurs because of the low 5-HT₄ receptor reserve in rat oesophagus and the high affinity of SB-207266-A at the 5-HT₄ receptor, relative to 5-HT itself.

4) Binding to Piglet Hippocampal 5-HT₄ Receptors

The affinity of SB-207266-A for piglet hippocampal 5-HT₄ receptors was determined from inhibition of binding of the [¹²⁵I]-labelled 5-HT₄-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 ± 11 pM, B_{max} = 16 ± 3 fmol/mg protein (n=4)) while the pK_i's for SB-207710 are 6 or less at 5-HT_{1A}, 5-HT_{1C} and 5-HT₂ receptors. In addition, the 5-HT₃-selective ligand granisetron inhibits [¹²⁵I]-SB-207710 binding in hippocampus with a pK_i of below 5, indicating negligible binding of the radioligand to 5-HT₃ receptors in this preparation. In this system, 5-HT binds to the 5-HT₄ receptor with a moderate affinity (pK_i 6.6 ± 0.1 (n=9)). SB-207266-A inhibited the binding of [¹²⁵I]-labelled SB-207710 with a pK_i value of 9.48 ± 0.06 (n=3), a value slightly lower than the pA₂/pK_B estimates determined from antagonism of functional responses in other tissues.

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-HT₄ 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_{2B} receptor of 7.47. Clearly there are several orders of magnitude of selectivity for the 5-HT₄ receptor over the other receptors tested.

Receptor Binding Studies	pK _d
5-HT _{1A}	<5.00
5-HT _{1D}	<5.00
5-HT _{1E}	<5.00
5-HT _{2A}	5.89

WO 02/11766

PCT/GB01/03544

5-HT _{2C}	5.57
5-HT ₃	5.94
Alpha ₁	<5.52
D ₂	5.63
D ₃	5.53
GABA	>5.00
BDZ	>5.00
H ₁	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", 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 contractility, usually 5 or 10 ug.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.

Both iv and po, SB-207266-A dose-dependently antagonised the contractile response to 5-HT [ID₅₀ 1.3 (Confidence Limits 0.1-14.0) ug.kg⁻¹ iv, 9.6 (CL 0.7-128) ug.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-HT₁, 5-HT₂ and 5-HT₃ receptor antagonists.

The duration of action of SB-207266-A was determined after iv dosing. At the lower doses of 1 and 3 ug.kg⁻¹ the effects were variable and apparently reversible, whilst at 10 and 100 ug.kg⁻¹, the antagonism lasted for more than the duration of the experiment (285 minutes).

5) Antagonism in Anaesthetised Piglets

In these experiments, antagonism is assessed against the 5-HT-evoked tachycardia, a response that is mediated by the 5-HT₄ 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 ug.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-HT₄ receptor mediated effect of 5-

WO 02/11766

PCT/GB01/03544

HT (0.3, 1.0 $\mu\text{g kg}^{-1}$ 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 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 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 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 mg kg^{-1}). The magnitude of this effect was somewhat smaller than that of the positive control chlordiazepoxide (CDP; 5 mg kg^{-1} po) but not significantly so. The effect of 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-HT₄ 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-HT₄ 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-HT₄ antagonist to a mammal (e.g. dog) which naturally or artificially has no 5-HT₄ receptors expressed in its atrium (for example dogs naturally have no 5-HT₄ 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-HT₄ antagonist, then the prophylaxis or treatment of atrial remodelling (or AF) should occur via antagonism of 5-HT₄ receptors.

WO 02/11766

PCT/GB01/03544

- (2) Administer the 5-HT₄ antagonist using the the pig model shown in Examples 1 and/or 2, but in the presence of a sufficient amount of a 5-HT₄ receptor agonist such as cisapride. If the administered 5-HT₄ 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-HT₄ receptors.
- 5

WO 02/11766

PCT/GB01/03544

Claims:

1. The use of a 5-HT₄ 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-HT₄ receptor antagonist.
3. A 5-HT₄ 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-HT₄ 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-HT₄ 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-HT₄ receptor antagonist is a cardiac 5-HT₄ receptor antagonist.
9. The use, an antagonist or a method as claimed in any one of claims 1 to 7 wherein the 5-HT₄ receptor antagonist is a 5-HT_{4A} receptor antagonist.
10. The use, an antagonist or a method as claimed in any one of claims 1 to 7 wherein the 5-HT₄ receptor antagonist comprises:

WO 02/11766

PCT/GB01/03544

- (i) N-[(1-¹⁴butyl-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);
- 5 (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^{3,7}]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)]dec-1-ylcarbonyl)amino)-1-piperidinyl)ethyl)-1H-indazole-3-carboxamide or
- 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);
- 15 (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-methoxy-1H-indole-3-carboxylate (GR 125487);
- 25

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-HT₄ receptor antagonist is N-[(1-¹⁴butyl-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-[(1-¹⁴butyl-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).
- 40

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-a]indole-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-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 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. 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).

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).
22. The use of N-[(1-ⁿbutyl-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 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).
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-ⁿbutyl-4-piperidinyl)methyl]-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).
24. N-[(1-ⁿbutyl-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 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).
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 maintenance dose, followed by administration of the SB 207266 or salt at the daily maintenance dose on subsequent days.

WO 02/11766

PCT/GB01/03544

26. The use of N-[(1-ⁿbutyl-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 maintenance dose, followed by administration of the SB 207266 or salt at the daily maintenance 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-ⁿbutyl-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 maintenance dose, and on subsequent days administering the SB 207266 or salt at the daily maintenance dose.
28. N-[(1-ⁿbutyl-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 maintenance dose, followed by administration of the SB 207266 or salt at the daily maintenance 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 maintenance 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 maintenance 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 maintenance dose is 20mg, 50 mg or 80 mg respectively.

WO 02/11766

PCT/GB01/03544

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 period sufficient for the loading dose to take effect.
- 10 35. A method of treating a mammal who is experiencing an arrhythmic (e.g. atrial fibrillatory) episode, comprising:
- (a) administering N-[(1-¹⁰butyl-4-piperidinyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[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,
- 15 (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
- 25 (e) optionally administering as necessary a further dose of the SB 207266 or salt 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
- 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
- 35 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_{4B} 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_{4B} receptor antagonist.
- 35 46. A 5-HT_{4B} 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_{4B} 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.

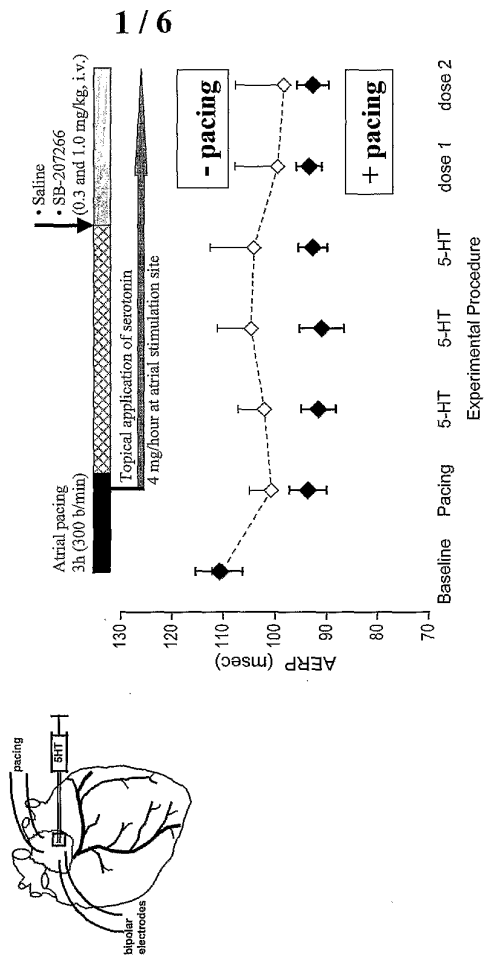
WO 02/11766

PCT/GB01/03544

Figure 1. 5-HT4 antagonists in atrial fibrillation / atrial remodelling / atrial pacing

• Protocol

- anesthetized minipig with atrial stimulation electrodes

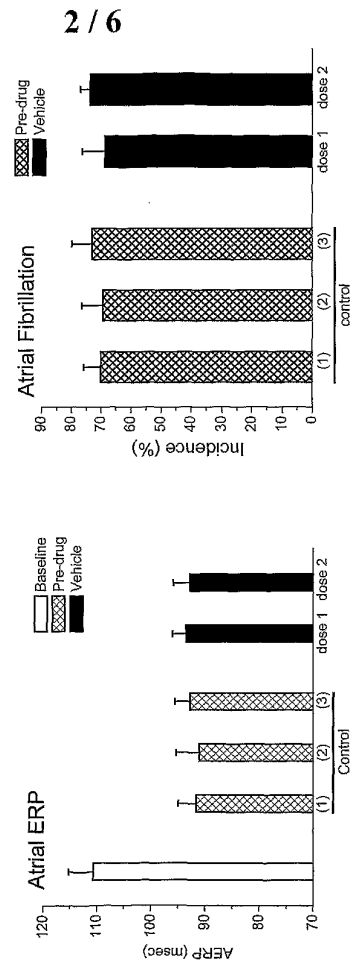


WO 02/11766

PCT/GB01/03544

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

- Vehicle-treated group (n=7)



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/11766

PCT/GB01/03544

3/6

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

- SB-207266 treated group (n=7)

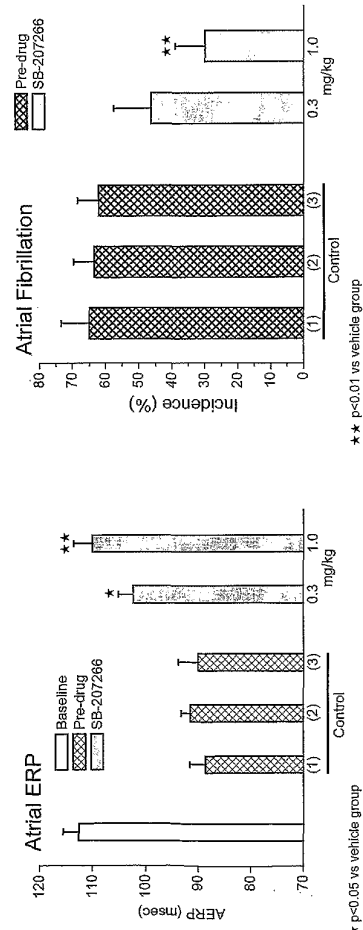
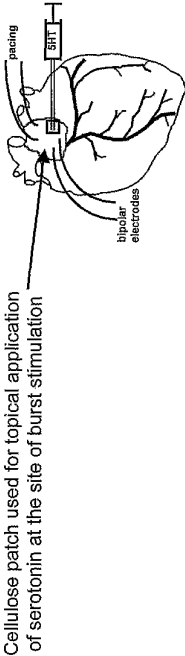


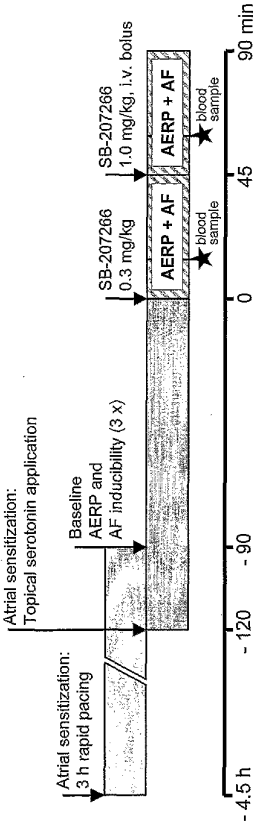
Figure 4A. 5-HT4 antagonists in atrial fibrillation / atrial remodelling / atrial pacing

• Protocol

- Anesthetized minipig with atrial stimulation electrodes



Schematic outline indicating the main time points of the protocol



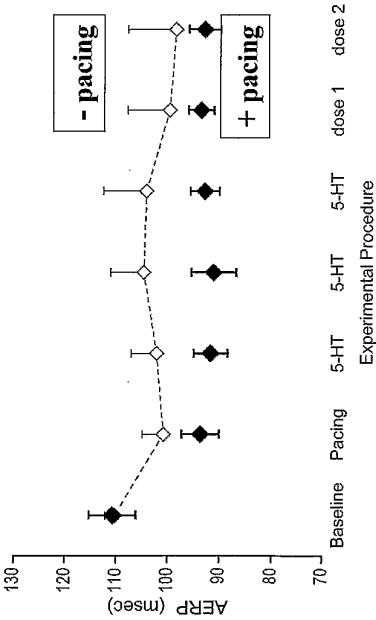
WO 02/11766

PCT/GB01/03544

5 / 6

Figure 4B. 5-HT4 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

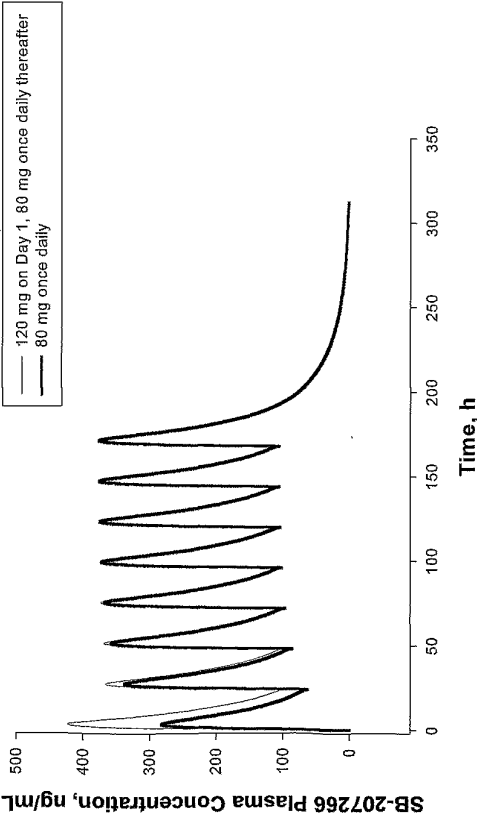


WO 02/11766

PCT/GB01/03544

6 / 6

Figure 5



【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 Classification⁷:
A61P 9/06

A61K 45/08

(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). BRILL, 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).

(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): LAB-ORATOIRE GLAXOSMITHKLINE S.A.S. [FR/FR]; 100 route de Versailles, F-78163 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, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

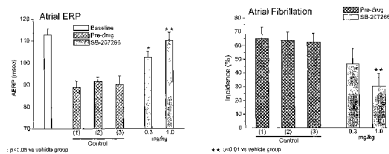
(74) Agent: WATERS, David, Martin; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property (CN9.25.1), 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).

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

[Continued on next page]

(54) Title: USE OF 5HT₄ RECEPTOR ANTAGONISTS IN THE MANUFACTURE OF A MEDICAMENT FOR THE PROPHYLAXIS OR TREATMENT OF ATRIAL FIBRILLATIONFigure 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-HT₄ 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-(4-piperidinyl) methyl)-3,4-dihydro-2H-1,3-benzoxazinol[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

WO 02/011766 A3



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.

Published:

— with international search report

(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, CI, CG, CL, 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		Inter. ... nial 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, MPI Data, BIOSIS, MEDLINE, CHEM ABS Data, SCISEARCH, EMBASE PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	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 doubts 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 *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention should be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *S* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search: 25 January 2002		Date of mailing of the international search report: 27/02/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P. B. 5818 Patentplan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 51 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-2015		Authorized officer Uiber, P

Form PCT/ISA/210 (second 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.
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/ISA210 (continuation of second sheet) (July 1997)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/GB 01/03544
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of documents, 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 & 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)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International Application No. PCT/G3 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	15-12-2000	
			AU 717177 B2	16-03-2000	
			AU 4204897 A	06-03-1998	
			BR 9711189 A	17-08-1999	
			CN 1233250 A	27-10-1999	
			CZ 9900516 A3	14-07-1999	
			DE 69703554 D1	21-12-2000	
			DE 69703554 T2	05-07-2001	
			DK 922048 T3	08-01-2001	
			WO 9807728 A1	26-02-1998	
			EP 0922048 A1	16-06-1999	
			ES 2151743 T3	01-01-2001	
			JP 2000516240 T	05-12-2000	
			NO 990697 A	15-02-1999	
			PL 331647 A1	02-08-1999	
			PT 922048 T	30-03-2001	
			SI 922048 T1	28-02-2001	
			TR 9900321 T2	21-04-1999	
			TW 427990 B	01-04-2001	
			US 6100397 A	08-08-2000	
			ZA 9707302 A	15-02-1999	
WO 9427965	A	08-12-1994	AT 171446 T	15-10-1998	
			AU 680004 B2	17-07-1997	
			AU 6954894 A	20-12-1994	
			BR 9406724 A	06-02-1996	
			CA 2163747 A1	08-12-1994	
			CN 1124485 A ,B	12-06-1996	
			CZ 9502780 A3	12-06-1996	
			DE 69413535 D1	29-10-1998	
			DE 69413535 T2	11-02-1999	
			DK 700383 T3	14-06-1999	
			EP 0700383 A1	13-03-1996	
			ES 2121210 T3	16-11-1998	
			FI 955660 A	24-11-1995	
			HU 9500112 A3	28-06-1995	
			HU 74870 A2	28-02-1997	
			IL 109776 A	10-03-1998	
			JP 8510743 T	12-11-1996	
			NO 954761 A	26-01-1996	
			NZ 267296 A	24-04-1997	
			PL 311723 A1	04-03-1996	
			WO 9427965 A1	08-12-1994	
			US 5763458 A	09-06-1998	
EP 0501322	A	02-09-1992	AP 295 A	29-12-1993	
			AU 645402 B2	13-01-1994	
			AU 1209492 A	15-09-1992	
			DE 69213276 D1	10-10-1996	
			DE 69213276 T2	23-01-1997	
			WO 9214727 A1	03-09-1992	
			EP 0501322 A1	02-09-1992	
			ES 2091963 T3	16-11-1996	
			FI 933697 A	23-08-1993	
			HU 65486 A2	28-06-1994	
			IL 101042 A	18-06-1996	
			NO 933015 A	24-08-1993	
			NZ 241704 A	25-11-1993	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 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	15-09-1996		
		CA 2105179 A1	26-08-1992		
		IE 920567 A1	26-08-1992		
		JP 6505238 T	16-06-1994		
		MX 9200762 A1	01-08-1992		
EP 0732333 A	18-09-1996	US 5654320 A	05-08-1997		
		AT 203748 T	15-08-2001		
		AU 700842 B2	14-01-1999		
		AU 6894896 A	18-11-1996		
		BR 9608223 A	29-12-1998		
		CA 2215359 A1	31-10-1996		
		CN 1183041 A	27-05-1998		
		DE 69614164 D1	06-09-2001		
		DK 732333 T3	08-10-2001		
		EP 0732333 A1	18-09-1996		
		ES 2159345 T3	01-10-2001		
		HU 9801386 A2	28-06-1999		
		JP 11502230 T	23-02-1999		
		NO 974221 A	27-10-1997		
		NZ 315971 A	28-01-1999		
		PL 322362 A1	19-01-1998		
		SK 124297 A3	04-02-1998		
		TR 9700956 T1	21-02-1998		
		WO 9633713 A1	31-10-1996		
		US 5798367 A	25-08-1998		
		US 5817676 A	06-10-1998		
WO 9305038 A	18-03-1993	AT 182591 T	15-08-1999		
		AU 2491092 A	05-04-1993		
		AU 668102 B2	26-04-1996		
		AU 2541892 A	05-04-1993		
		AU 691430 B2	14-05-1998		
		AU 6073596 A	03-10-1996		
		BR 9206599 A	08-11-1994		
		CA 2118798 A1	18-03-1993		
		CA 2118812 A1	18-03-1993		
		CZ 9400560 A3	13-07-1994		
		DE 69229674 D1	02-09-1999		
		DE 69229674 T2	06-04-2000		
		DK 604494 T3	29-11-1999		
		EP 0603220 A1	29-06-1994		
		EP 0604494 A1	06-07-1994		
		ES 2135414 T3	01-11-1999		
		FI 941178 A	11-03-1994		
		WO 9305040 A1	18-03-1993		
		WO 9305038 A1	18-03-1993		
		GR 3031462 T3	31-01-2000		
		HU 70154 A2	28-09-1995		
		JP 6510764 T	01-12-1994		
		JP 6510537 T	24-11-1994		
		MX 9205168 A1	01-03-1993		
		MX 9205204 A1	31-01-1994		
		NO 940674 A	11-03-1994		
		NZ 244282 A	28-08-1995		
		PT 100854 A	29-10-1993		
		PT 100855 A ,B	30-11-1993		
		SG 49153 A1	18-05-1998		

Form PCT/ISA/E10 (patent family unranked) (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 9305038	A	SK 30294 A3	07-12-1994		
		US 5552398 A	03-09-1996		
		US 5580885 A	03-12-1996		
		ZA 9206889 A	24-05-1993		
		ZA 9206890 A	14-06-1993		
		AP 373 A	07-12-1994		
		AU 2435092 A	16-03-1993		
		AU 5194496 A	18-07-1996		
		CA 2116024 A1	04-03-1993		
		CN 1073173 A ,B	16-06-1993		
		EP 0600955 A1	15-06-1994		
		WO 9303725 A1	04-03-1993		
		IL 103138 A	09-05-1999		
		JP 6510283 T	17-11-1994		
		MX 9204786 A1	01-04-1993		
		NZ 243993 A	26-10-1994		
		PT 100785 A	29-04-1994		
		RU 2124512 C1	10-01-1999		
		AU 3457293 A	03-09-1993		
		CA 2129112 A1	19-08-1993		
WO 9320071	A	14-10-1993	AT 188697 T	15-01-2000	
		AU 3949793 A	08-11-1993		
		CA 2133083 A1	14-10-1993		
		CN 1081677 A	09-02-1994		
		CZ 9402368 A3	13-09-1995		
		DE 69327583 D1	17-02-2000		
		DE 69327583 T2	31-05-2000		
		DK 640081 T3	19-06-2000		
		WO 9320071 A1	14-10-1993		
		EP 0640081 A1	01-03-1995		
		EP 0972773 A1	19-01-2000		
		ES 2141763 T3	01-04-2000		
		FI 944513 A	29-11-1994		
		GR 3032877 T3	31-07-2000		
		HU 72321 A2	29-04-1996		
		JP 3236298 B2	10-12-2001		
		JP 7505868 T	29-06-1995		
		MX 9301837 A1	28-02-1994		
		NO 943631 A	29-11-1994		
		NZ 251687 A	21-12-1995		
WO 9116045	A	31-10-1991	PT 640081 T	31-05-2000	
		SK 116394 A3	12-04-1995		
		US 5618827 A	08-04-1997		
		ZA 9302306 A	30-09-1994		
		AT 181668 T	15-07-1999		
		AU 653521 B2	06-10-1994		
		AU 7768091 A	11-11-1991		
		CA 2081344 A1	27-10-1991		
		DE 69131398 D1	05-08-1999		
		DE 69131398 T2	02-03-2000		
		DK 526540 T3	22-11-1999		
		EP 0526540 A1	10-02-1993		
		ES 2134774 T3	16-10-1999		
		WO 9116045 A2	31-10-1991		
		GR 3031042 T3	31-12-1999		
		IE 911383 A1	06-11-1991		

Form PCT/GBA210 (patent family annex) (July 1999)

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	22-12-1993
		PT 97477 A , B	31-01-1992
		ZA 9103071 A	25-11-1992

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	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
 GLAXO GROUP LIMITED
 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 ウェルカム ハウス (番地なし)
 Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue Greenford, Middlesex UB6 0NN, Great Britain

(74)代理人 100062144
 弁理士 青山 葆

(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・マルゲリート・ジャンヌ・ボンオム
 フランス、エフ - 9 1 9 5 1 レ・ジュリ、アブニユ・デュ・ケベック 2 5 番、サントル・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 アントワヌ・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 1 9 4 0 6、キング・オブ・ブルシア、スウェードランド・ロー
 ド 7 0 9 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 ベルナル・エミール・ジョゼフ・ゲー
 フランス、エフ - 3 5 7 6 0 サン・グレゴワール、プワート・ポスタル 9 6 2 0 5、リュ・デュ・
 シェスナイ - ボールガール 4 番、ユニテ・ドゥ・ルシェルス、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 1 9 4 0 6、キング・オブ・ブルシア、スウェードランド・ロー
 ド 7 0 9 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・ルーズ・シェパード
イギリス、ユービー６・０エイチイー、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