



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116056703 A

(43) 申请公布日 2023. 05. 02

(21) 申请号 202180056887.4

(22) 申请日 2021.06.14

(30) 优先权数据

63/039,438 2020.06.15 US

63/042,512 2020.06.22 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.02.07

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/037230 2021.06.14

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/257456 EN 2021.12.23

(71) 申请人 迈奥卡迪亚公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 J·F·坦比 J·M·埃德尔伯格

G·H·T·库里奥 C·L·凯莉

杨春 M·P·亨泽 C·L·德里奥

R·L·安德森 M·P·苏曼迪亚

J·甘舟

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.

A61K 31/454 (2006.01)

权利要求书7页 说明书34页 附图9页

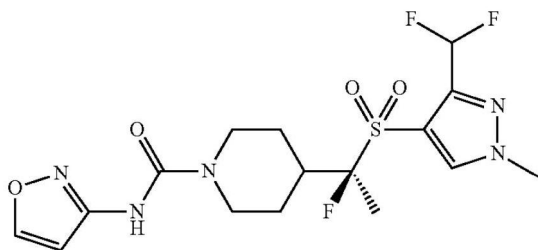
(54) 发明名称

心房功能障碍的治疗

(57) 摘要

本文提供了用于治疗患者,诸如表现出射血分数降低的心力衰竭的患者的AF的方法、用途和组合物。

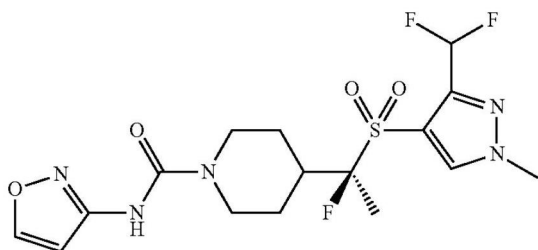
1. 一种治疗有需要的患者的心房功能障碍的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的化合物I,其中化合物I是具有结构式(I)的(R)-4-(1-((3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺酰基)-1-氟乙基)-N-(异噁唑-3-基)哌啶-1-甲酰胺:



(I),

或其药学上可接受的盐,任选地其中所述患者表现出心房颤动。

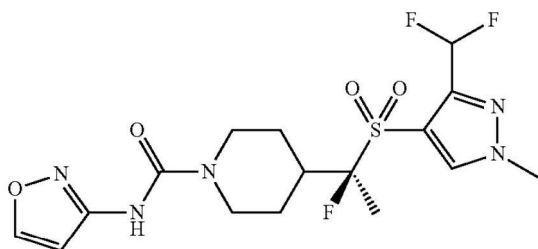
2. 一种治疗有需要的患者的心房肌病的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的化合物I,其中化合物I是具有结构式(I)的(R)-4-(1-((3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺酰基)-1-氟乙基)-N-(异噁唑-3-基)哌啶-1-甲酰胺:



(I),

或其药学上可接受的盐,任选地其中所述患者表现出心房颤动。

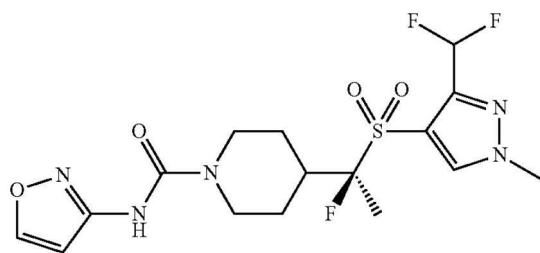
3. 一种治疗有需要的患者的房性快速性心律失常的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的化合物I,其中化合物I是具有结构式(I)的(R)-4-(1-((3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺酰基)-1-氟乙基)-N-(异噁唑-3-基)哌啶-1-甲酰胺:



(I),

或其药学上可接受的盐,任选地其中所述患者表现出心房颤动。

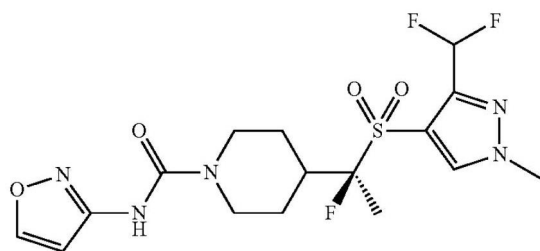
4. 一种治疗有需要的患者的心房颤动的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的化合物I,其中化合物I是具有结构式(I)的(R)-4-(1-((3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺酰基)-1-氟乙基)-N-(异噁唑-3-基)哌啶-1-甲酰胺:



(I),

或其药学上可接受的盐。

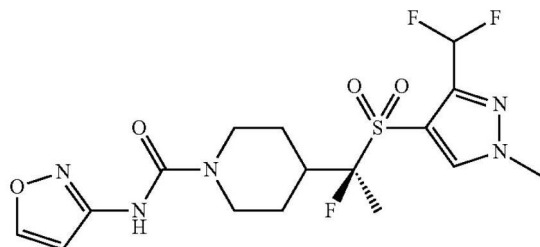
5. 一种减少有需要的患者的心房颤动复发的方法, 所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的化合物I, 其中化合物I是具有结构式(I)的(R)-4-(1-((3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺酰基)-1-氟乙基)-N-(异噁唑-3-基)哌啶-1-甲酰胺:



(I),

或其药学上可接受的盐, 任选地其中心房颤动复发被减少了10%或更多。

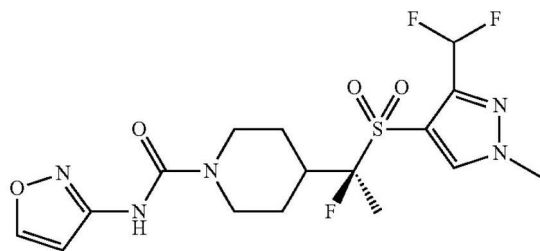
6. 一种减少有需要的患者的心房颤动负担的方法, 所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的化合物I, 其中化合物I是具有结构式(I)的(R)-4-(1-((3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺酰基)-1-氟乙基)-N-(异噁唑-3-基)哌啶-1-甲酰胺:



(I),

或其药学上可接受的盐, 任选地其中心房颤动负担被减少了10%或更多。

7. 一种减少有需要的患者的心房颤动发作的持续时间的方法, 所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的化合物I, 其中化合物I是具有结构式(I)的(R)-4-(1-((3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺酰基)-1-氟乙基)-N-(异噁唑-3-基)哌啶-1-甲酰胺:

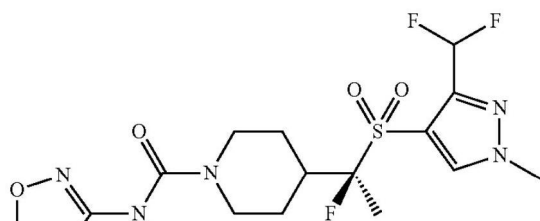


(I),

或其药学上可接受的盐, 任选地其中所述发作的持续时间被减少了10%或更多。

8. 一种减少有需要的患者在监测期期间心房颤动发作的次数的方法, 其包括向所述患

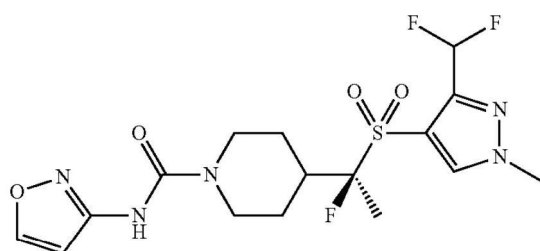
者施用治疗有效量的化合物I,其中化合物I是具有结构式(I)的(R)-4-(1-((3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺酰基)-1-氟乙基)-N-(异噁唑-3-基)哌啶-1-甲酰胺:



(I),

或其药学上可接受的盐,任选地其中心房颤动发作次数被减少了10%或更多。

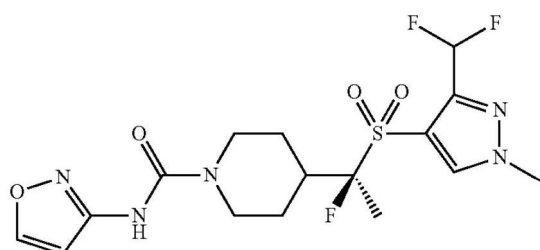
9.一种维持有需要的患者的窦性心律的方法,其包括向所述患者施用治疗有效量的化合物I,其中化合物I是具有结构式(I)的(R)-4-(1-((3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺酰基)-1-氟乙基)-N-(异噁唑-3-基)哌啶-1-甲酰胺:



(I),

或其药学上可接受的盐,任选地其中所述患者在施用步骤之前已经患有持续性房性快速性心律失常12个月或更短时间,进一步任选地,其中所述房性快速性心律失常是心房颤动。

10.一种恢复表现出房性快速性心律失常的患者的窦性心律的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的化合物I与心脏复律的组合,其中化合物I是具有结构式(I)的(R)-4-(1-((3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺酰基)-1-氟乙基)-N-(异噁唑-3-基)哌啶-1-甲酰胺:



(I),

或其药学上可接受的盐,任选地其中所述心脏复律是电心脏复律,并且进一步任选地,其中所述房性快速性心律失常是心房颤动。

11.如权利要求1-10中任一项所述的方法,其中所述患者还表现出收缩功能障碍。

12.如权利要求11所述的方法,其中所述收缩功能障碍是选自由以下组成的组的综合征或病症:心力衰竭、心肌病、心源性休克、心脏手术后受益于肌力支持的疾患、心肌炎、动脉粥样硬化、继发性醛固酮增多症、心肌梗死、瓣膜疾病、全身性高血压、肺高血压或肺动脉高血压、有害的血管重塑、肺水肿和呼吸衰竭;并且任选地其中所述心力衰竭选自射血分数

降低的心力衰竭 (HFrEF)、射血分数保留的心力衰竭 (HFpEF)、充血性心力衰竭和舒张性心力衰竭 (心缩储备减少),

心肌病选自缺血性心肌病、扩张型心肌病、心房肌病、左心房肌病、晚期肥厚型心肌病、梗死后心肌病、病毒性心肌病、中毒性心肌病 (任选地在蒽环类药物抗癌疗法后)、代谢性心肌病 (任选为与酶替代疗法相结合的心肌病)、浸润性心肌病 (任选为淀粉样变性) 和糖尿病性心肌病,

所述心脏手术后受益于肌力支持的疾患是旁路心血管手术引起的心室功能障碍,

所述心肌炎是病毒性心肌炎, 以及/或者

所述瓣膜疾病是二尖瓣反流或主动脉瓣狭窄。

13. 如权利要求11所述的方法, 其中所述收缩功能障碍是左心室射血分数 (LVEF) 降低。

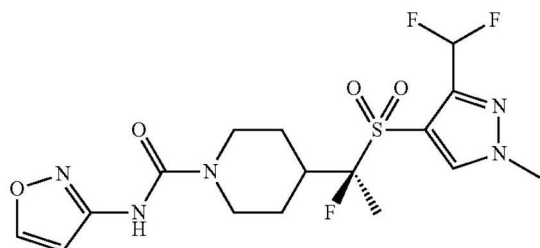
14. 如权利要求1-13中任一项所述的方法, 其中所述患者还表现出舒张功能障碍。

15. 如权利要求1-14中任一项所述的方法, 其中所述患者患有心力衰竭并且被诊断为患有NYHA II-IV级中的任何一者。

16. 如权利要求1-15中任一项所述的方法, 其中所述患者患有HFrEF。

17. 如权利要求16所述的方法, 其中所述患者表现出心房颤动; 并且所述治疗有效量的化合物I缓和HFrEF的一种或多种症状, 维持窦性心律, 降低心房颤动复发, 并且/或者预防患者发生突发心房颤动。

18. 一种预防表现出心房颤动的患者的由心动过速诱发的心肌病的方法, 所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的化合物I, 其中化合物I是具有结构式 (I) 的 (R)-4-(1-((3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基) 磺酰基)-1-氟乙基)-N-(异噁唑-3-基) 哌啶-1-甲酰胺:



(I),

或其药学上可接受的盐, 任选地其中所述由心动过速诱发的心肌病是心力衰竭, 任选地射血分数降低的心力衰竭 (HFrEF)。

19. 如权利要求1-18中任一项所述的方法, 其中所述患者在所述施用步骤之前已经患有持续性快速性心律失常或心房颤动12个月或更短时间。

20. 如权利要求1-19中任一项所述的方法, 其中所述心房颤动是阵发性的或持久性的, 任选地其中所述心房颤动是持久性的并且已持续12个月或更短时间。

21. 如权利要求1-20中任一项所述的方法, 其中所述患者的心房颤动负担为2-70%。

22. 如权利要求1-21中任一项所述的方法, 其中所述患者患有术后AF。

23. 如权利要求16-22中任一项所述的方法, 其中所述患者具有小于50%的左心室射血分数 (LVEF), 任选地其中所述患者具有49%或更少、45%或更少、40%或更少、39%或更少、35%或更少、30%或更少、15-35%、15-40%、15-49%、15-50%、20-45%、35-49%、35-50%、40-49%、41-49%、40-50%, 或41-50%的LVEF。

24. 如权利要求1-15和18-22中任一项所述的方法,其中所述患者具有小于60%的左心室射血分数(LVEF)。

25. 如权利要求24所述的方法,其中所述患者患有HFpEF。

26. 如权利要求1-25中任一项所述的方法,其中所述患者患有左心房扩大。

27. 如权利要求1-26中任一项所述的方法,其中所述患者患有心房肌病。

28. 如权利要求27所述的方法,其中所述心房肌病是左心房肌病。

29. 如权利要求1-28中任一项所述的方法,其中所述患者先前已经接受过消融或心脏复律治疗。

30. 如权利要求29所述的方法,其中所述消融是导管消融。

31. 如权利要求29所述的方法,其中所述心脏复律是电心脏复律。

32. 如权利要求1-31中任一项所述的方法,其中所述患者不具有以下的任何一种或组合:

- a) AF负担<2%或者>70%;
- b) 具有可逆病因的AF;
- c) 用肺血管舒张剂治疗的肺高血压,其中所述血管舒张剂任选为内皮素受体拮抗剂或PDE5抑制剂;
- d) 已知通道病变,其中所述通道病变任选地是长QT综合征、Brugada综合征或CPVT;
- e) 在治疗开始前诊断出AF超过10年;
- f) 长期持久性或永久性心房颤动;
- g) LA直径>60mm;
- h) 开始治疗前<6个月内接受了导管消融,或计划或有可能在治疗期间接受导管消融;
- i) 在治疗开始前<1个月引入了新的抗心律失常疗法,或计划在治疗期间引入新的抗心律失常疗法;
- j) 在治疗开始前<1个月进行了电心脏复律;
- k) NYHA IV级心力衰竭;
- l) 症状性低血压,或收缩压<90mmHg,或舒张压>95mmHg;
- m) 严重的主动脉瓣疾病或二尖瓣狭窄、治疗期间计划或预期的二尖瓣膜修复术、肥厚性或浸润性心肌病,活动性心肌炎、缩窄性心包炎,或有临床意义的先天性心脏病;
- n) 在治疗开始前≤90天内发生重大心血管事件,其中所述心血管事件任选为急性冠脉综合征或中风;
- o) 在治疗开始前≤90天内进行了心血管干预,其中所述心血管干预任选为CABG、PCI或瓣膜修复;
- p) 在治疗开始前≤45天内植入了装置,其中所述装置任选为起搏器或CRT;
- q) 在治疗开始前≤90天内因心力衰竭住院或用IV肌力药治疗;
- r) 终末期心力衰竭;或者
- s) 预期寿命<6个月。

33. 如权利要求1-32中任一项所述的方法,其中以10-350mg的每日总剂量向所述患者施用化合物I。

34. 如权利要求1-32中任一项所述的方法,其中以10-175mg BID、25-325mg QD或25-

350mg QD向所述患者施用化合物I。

35. 如权利要求1-32中任一项所述的方法,其中以10-75mg BID,任选地以10、25、50或75mg BID向所述患者施用化合物I。

36. 如权利要求1-35中任一项所述的方法,其中所述化合物I是被口服施用给所述患者。

37. 如权利要求1-36中任一项所述的方法,其中化合物I以导致所述患者的化合物I血浆浓度为1000至8000ng/mL的剂量施用,任选地其中所述剂量导致所述患者的化合物I血浆浓度为<2000ng/mL、2000-3500ng/mL,或者>3500ng/mL。

38. 如权利要求1-37中任一项所述的方法,其中化合物I由所述患者随食物一起摄入或者在进食约两小时内、进食约一个小时内或进食约30分钟内摄入。

39. 如权利要求1-38中任一项所述的方法,其中化合物I以具有直径大于15 μ m、直径小于10 μ m、直径在15 μ m和25 μ m之间、直径在1 μ m和10 μ m之间,或直径在1 μ m和5 μ m之间的平均粒度的固体形式提供。

40. 如权利要求1-39中任一项所述的方法,其中所述患者在所述施用步骤之前或之后经受了电心脏复律,任选地其中所述电心脏复律是在所述施用步骤之前或之后不超过24小时执行。

41. 如权利要求1-40中任一项所述的方法,所述方法还包括向所述患者施用用于改善所述患者的心血管疾患的另外的药物,任选地,其中所述另外的药物是 β 受体阻滞剂、抗凝血剂、维生素K拮抗剂、钙通道阻滞剂、利尿剂、血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂、血管紧张素II受体阻滞剂(ARB)、盐皮质激素受体拮抗剂、血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂(ARNI)、SGLT2抑制剂、sGC激活剂或调节剂、抗心律失常药物,或它们的任何组合。

42. 如权利要求1-40中任一项所述的方法,所述方法还包括向所述患者施用抗凝血剂和抗心律失常剂。

43. 如权利要求1-40中任一项所述的方法,所述方法还包括向所述患者施用抗凝血剂和心率控制剂,任选地其中所述心率控制剂是 β 受体阻滞剂、地高辛或胺碘酮。

44. 如权利要求1-40中任一项所述的方法,所述方法还包括向所述患者施用抗凝血剂;利尿剂;和血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂、血管紧张素II受体阻滞剂(ARB),和/或盐皮质激素受体拮抗剂。

45. 如权利要求1-44中任一项所述的方法,其中所述方法导致以下的任一种或组合:

- a) 心房功能障碍、收缩功能障碍或两者的紧急门诊干预的风险降低;
- b) 如通过6-MWT或KCCQ所测量的,生活质量得到改善;
- c) 运动能力提高;
- d) 患者的NYHA分级得到改善;
- e) 临床恶化延迟;
- f) 与心血管有关的症状的严重性降低;
- g) 左心房射血分数(LAEF)增加;
- h) 左心房容积(LA_{min}VI)减少;以及
- i) 左心房功能指数(LAFI)得到改善。

46. 如权利要求1-45中任一项所述的方法,其中所述方法导致心源性死亡或住院减少。

47. 化合物I或包含化合物I和药学上可接受的赋形剂的药物组合物,其用于权利要求1-46中任一项所述的方法。

48. 化合物I在制造用于治疗权利要求1-46中任一项所述的方法中的患者的药物中的用途。

心房功能障碍的治疗

[0001] 相关申请交叉引用

[0002] 本申请要求2020年6月15日提交的美国临时专利申请63/039,438和2020年6月22日提交的美国临时专利申请63/042,512的优先权。这些优先权申请的公开内容全文以引用方式并入本文。

[0003] 发明背景

[0004] 心房颤动(AF)是最常见的心脏心律失常类型,影响全球超过3700万人。随着全球人口老龄化,AF的患病率预计会增加。AF患者的中风、认知衰退、心血管事件和死亡率的风险增加。AF与高血压、冠心病、风湿性心脏病、心力衰竭、肥胖、糖尿病和慢性肾病等潜在病症相关联。症状包括但不限于心悸、心动过速、呼吸急促、虚弱、头晕、疲乏、胸痛和意识丧失。

[0005] AF被定义为一种室上性快速性心律失常伴有不协调的心房激活,导致无效的心房收缩,并且可由心房的结构和/或电气异常引起。心电图特征包括不规则的R-R间期(当存在AV传导时)、没有明显的重复P波,和不规则的心房活动。随着时间的推移,发作的频率和持续时间常常会增加,并且对药物的反应会降低。AF通常有四种类型(January等人,JACC (2014) 64 (21):2246-80;Kirchhof等人,Eur Heart J. (2016) 37:2893-2962)。阵发性AF,也称为间歇性或自终止性AF,在发作后7天内自行终止或经干预终止。持久性AF是持续超过7天的连续性AF;可能需要药物或电心脏复律来恢复窦性心律。长期持久性AF是持续超过12个月的连续性AF,并且可能对药物或心脏复律没有反应。永久性(慢性)AF是指患者和医生共同决定停止进一步恢复和/或维持窦性心律的尝试的持久性AF。

[0006] AF影响左心房功能和几何形状,反之亦然。随着时间的推移,AF可导致左心房(LA)功能(例如,LA排空分数(LAEF))下降,以及心房重塑(例如,纤维化和/或可能变得不可逆的LA容积增加)。此外,LA功能受损(例如LAEF)与新发心房颤动(Hirose等人,Eur Heart J. (2012) 13 (3):243-50)以及诸如消融的矫正程序后AF的复发相关联。LA扩大与电心脏复律后AF复发密切相关。根据LAEF、指数式最大LA容积和左心室流出道速度时间积分计算的受损的LA功能指数(LAFI)与不利的心房重塑相关,并且即使在左心房大小正常时也会增加发生突发AF(incident AF)和/或心血管疾病的风险(Sardana等人,JAm Soc Echocardiogr. (2017) 30 (9):904-12)。LA参数已在观察性研究中被证明是包括AF在内的心血管结局的强大独立预测因子(Von Jeinsen等人,J Am Soc Echocardiograph. (2019) 33 (1):72-81;Schaaf等人,Eur Heart J Cardiovasc Imaging (2017) 18:46-53)。

[0007] AF常常与心力衰竭为合并症。AF发生在超过一半的心力衰竭患者中,而心力衰竭发生在超过三分之一的AF患者中。心力衰竭(HF)是一种临床综合征,其中患者的心脏无法向身体提供足够的血流供应以满足身体的代谢需要。对于一些HF患者,心脏难以泵出足够的血液来支持身体的其他器官。其他患者的心肌本身可能会变硬或僵硬,这会阻滞或减少流向心脏的血液。这两种疾患会导致身体血液循环不足和肺部充血。HF可以影响心脏的右侧或左侧,或同时影响两侧。它可以是急性(短期)或慢性(持续)疾患。当液体在身体的各个部位积聚时,HF可称为充血性HF。症状包括但不限于过度疲乏、体重突然增加、食欲不振、持

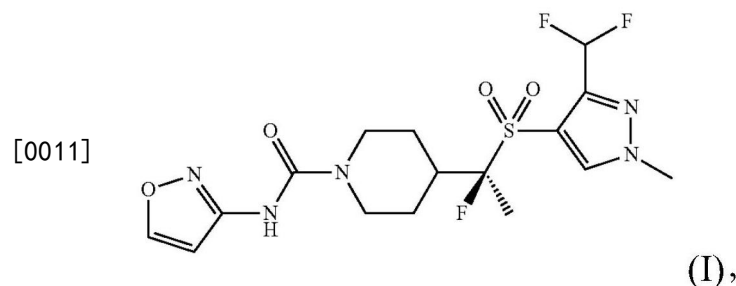
久性咳嗽、脉搏不规则、胸部不适、心绞痛、心悸、水肿(如肺、手臂、腿、脚踝、面部、手部或腹部肿胀)、呼吸急促(呼吸困难)、颈静脉突出以及运动耐力或运动能力下降。AF和HF可以相互引起和加剧,导致合并症患者的预后明显更差和死亡率增加。

[0008] 目前的AF疗法包括心率和节律控制策略以及矫正程序,例如手术(例如,消融)和恢复窦性心律的心脏复律。然而,受损的LA功能和几何形状会导致矫正治疗后AF复发;目前没有任何疗法可以直接解决心房功能减退和心房扩大的问题。进一步地,患有伴随的AF和HF的患者预后显著更差。目前还没有治疗AF和HF合并症的有效疗法。在许多情况下,被证明对单独的AF或对单独的HF有效的治疗在患有组合的HF和AF的患者中具有较差的疗效(例如 β 受体阻滞剂)和/或较差的安全性和耐受性谱(例如I类抗心律失常药物)(Kotecha等人, Eur Heart J (2015) 36:3250-7)。

[0009] 因此,对于特别是在与收缩功能障碍如左心室射血分数降低(例如, HFrEF)配对时改善AF患者的心房功能的新的安全、耐受性良好、有效的疗法仍然存在很高的医学需求。

发明内容

[0010] 本公开提供了一种治疗有需要的患者的心房功能障碍的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的化合物I,其中化合物I是具有结构式(I)的(R)-4-(1-((3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺酰基)-1-氟乙基)-N-(异噁唑-3-基)哌啶-1-甲酰胺:



[0012] 或其药学上可接受的盐,任选地其中该患者表现出心房颤动。

[0013] 一方面,本公开提供了一种治疗有需要的患者(例如表现出心房功能障碍的患者、表现出心房颤动的患者等)的心房心肌病的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的化合物I,任选地其中。

[0014] 一方面,本公开提供了一种治疗有需要的患者(例如表现出心房功能障碍的患者、表现出心房颤动的患者等)的房性快速性心律失常的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的化合物I。

[0015] 一方面,本公开提供了一种治疗有需要的患者的心房颤动的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的化合物I。

[0016] 一方面,本公开提供了一种减少有需要的患者的心房颤动复发的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的化合物I。在一些实施方案中,患者的心房颤动复发被减少了10%或更大(例如,20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%或更高)。

[0017] 一方面,本公开提供了一种减少有需要的患者的心房颤动负担的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的化合物I。在一些实施方案中,患者的心房颤动负担被减少了10%或更大(例如,20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%或更高)。

[0018] 一方面,本公开提供了一种减少有需要的患者的心房颤动发作的持续时间的方

法,其包括向该患者施用治疗有效量的化合物I。在一些实施方案中,患者的发作的持续时间被减少了10%或更大(例如,20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%或更高)。

[0019] 一方面,本公开提供了一种减少有需要的患者在监测期期间的心房颤动发作的次数的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的化合物I。在一些实施方案中,患者的心房颤动发作的次数被减少了10%或更大(例如,20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%或更高)。

[0020] 一方面,本公开提供了一种维持有需要的患者的窦性心律的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的化合物I。在一些实施方案中,该患者在施用步骤之前患有持续性房性快速性心律失常12个月或更短时间(例如,9、6或3个月或更短时间)。在一些实施方案中,房性快速性心律失常是心房颤动。

[0021] 一方面,本公开提供了一种恢复表现出房性快速性心律失常的患者的窦性心律的方法,其包括向患者施用治疗有效量的化合物I与心脏复律(例如,电心脏复律)的组合。在一些实施方案中,房性快速性心律失常是心房颤动。

[0022] 一方面,本公开提供了一种预防表现出心房颤动的患者的由心动过速诱发的心肌病的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的化合物I。在一些实施方案中,由心动过速诱发的心肌病是心力衰竭(例如,射血分数降低的心力衰竭(HFrEF))。

[0023] 在本方法的一些实施方案中,患者左心房扩大。在一些实施方案中,本方法包括选择具有左心房扩大的患者用于用化合物I治疗。

[0024] 本公开还提供了包含化合物I和药学上可接受的赋形剂的药物组合物;用于本文所述的任何一种治疗方法的化合物I和药物组合物;以及化合物I在制造用于本文所述的任何一种治疗方法的药物中的用途。

[0025] 本发明的其他特征、目的和优点在下面的具体实施方式中是显而易见的。然而,应当理解,具体实施方式虽然指示了本发明的实施方案和方面,但仅以说明而非限制的方式给出。根据具体实施方式,在本发明范围内的各种变化和修改对于本领域技术人员来说将是显而易见的。

[0026] 附图简述

[0027] 图1是示出化合物I对LV和LA猪肌原纤维中离体ATP周转(ATP酶)率的影响的一组图。化合物I增加了LV和LA猪肌原纤维中的ATP周转(ATP酶)率(图A),从而增加纤维中的 Ca^{2+} 敏感性(图B和C;图B:LV张力/pCa曲线),同时保留了刚度(图D)。图A至D:平均值 $\pm$ SEM。CTRL,对照;LA,左心房;LV,左心室;pCa, Ca^{2+} 敏感性。

[0028] 图2是示出化合物I对患有诱发的HF的犬中体内SET和左心房功能和几何形状的影响的一对图。化合物I延长了SET,从而增加心缩期LV功能和每搏量的指数(图A),同时减小了LA的尺寸且改善了LA的性能(图B)。图A和图B:平均值 $\pm$ SEM。

[0029] 5HR,治疗后5小时;LA,左心房;LAEF,左心房排空分数;LAFI,左心房功能指数;LV,左心室;LVFS,左心室缩短分数;LVSV,左心室每搏量;PRE,给药前(即基线);SET,心缩期射血时间。

[0030] 图3是示出关于在米格鲁犬(beagle dog)中在苯肾上腺素存在下化合物I对AF诱发率和LA大小和功能的影响的实验的设计的示意图。AFIB:房颤。NSR:正常窦性心律。PE:苯肾上腺素。

[0031] 图4是示出在已经历如实施例3中所述的AF诱发率方案的犬中,化合物I对收缩压(SBP)、左心房最小容积(LA Vol_{min})、左心房射血分数(LAEF)和房颤持续时间(AF_{持续时间})的影响的一组图。CPD I:化合物I。PACE:起搏突发(pace burst)。PE:苯肾上腺素。PRE:治疗前。

[0032] 图5是示出关于在米格鲁犬中在苯肾上腺素存在下多巴酚丁胺(dobutamine)对AF诱发率和LA大小和功能的影响的实验的设计的示意图。AFIB:房颤。NSR:正常窦性心律。PE:苯肾上腺素。

[0033] 图6是一组图,其从左到右示出化合物I和多巴酚丁胺之间的左心室射血分数变化(AEF)的比较,以及在已经受如实施例3中所述的AF诱发率方案的犬中多巴酚丁胺对左心房最小容积(LA Vol_{min})、左心房排空分数(LAEF)和房颤持续时间(AF_{持续时间})的影响。CPDI:化合物I。DOB:多巴酚丁胺。PE:苯肾上腺素。PRE:治疗前。

[0034] 图7A和图7B是示出用化合物I治疗HFrEF的临床试验设计的示意图。BID,每日两次;MAD,多次递增剂量;SAD,单次递增剂量;SRC,安全性审查委员会。

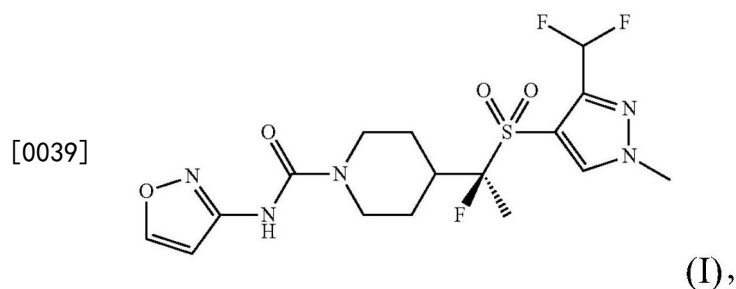
[0035] 图8是示出化合物I血浆浓度的自基线的LAFI变化的图。所示出的线是来自非参数LOESS(局部估计散点图平滑)方法。

具体实施方式

[0036] 本公开提供了与治疗患有心房功能障碍(例如,AF)的患者有关的方法、用途和组合物,该患者包括患有合并症心房功能障碍和收缩功能障碍(心脏收缩功能受损;例如,左心室射血分数降低,诸如HFrEF)的患者。

[0037] 药物组合物

[0038] 本疗法中使用的药物组合物含有化合物I作为活性药物成分(API)。化合物I是指具有以下化学结构式(I)的化合物(R)-4-(1-((3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)磺酰基)-1-氟乙基)-N-(异噁唑-3-基)哌啶-1-甲酰胺:



[0040] 或其药学上可接受的盐。化合物I为增加心脏肌动蛋白与肌凝蛋白之间的横桥形成(作为磷酸盐释放测量)的肌凝蛋白调节剂。横桥形成及脱离为心脏收缩的每一周期中的关键步骤。化合物I可逆地结合至肌凝蛋白,从而增加可用于参与化学机械周期的强结合状态的肌凝蛋白/肌动蛋白横桥的数量并由此增加收缩。然而,化合物I并不抑制横桥脱离(作为ADP释放测量)且因此并不影响收缩周期的任何其他状态,也不影响钙稳态。化合物I部分地通过改善(例如,增加)心房心肌细胞的收缩力(即心房收缩力)来改善心房功能,而不会不利地影响心血管功能的其他重要属性。

[0041] 本文使用的药物组合物可以口服剂型(例如,液体、混悬液、乳液、胶囊或片剂)提供。在一些实施方案中,化合物I颗粒被压制成片剂,每片含有5、25、50、75、100、125、150、175或200mg的化合物I。在一些实施方案中,化合物I颗粒可以悬浮在合适的液体如水、悬浮

媒介物和/或经调味的糖浆中用于口服施用。

[0042] 片剂或口服混悬液中的化合物I API固体可具有例如直径为1-100、1-50或15-50 μ m(例如直径为1-5、5-10、1-10、10-20或15-25 μ m)的平均粒度。在一些实施方案中,化合物I具有的直径不超过30、25、20、15、10或5 μ m的平均粒度。在一些实施方案中,对于D50(即50%的颗粒具有直径为15-25 μ m的粒度)的粒度分布(PSD),化合物I API固体具有直径为15-25 μ m的平均粒度。在某些实施方案中,化合物I具有直径为10 μ m或更小的平均粒度,例如D50不超过(NMT) 10 μ m。在某些实施方案中,化合物I具有直径为5 μ m或更小的平均粒度,例如D50 NMT 5 μ m。粒度的分析通常是使用适于测定一次颗粒粒度的PSD方法来进行。可使用超音波来减少黏聚物。用于测量粒度的PSD技术本身不应导致一次粒度发生变化。在本公开的一些实施例中,PSD技术是在具有及不具有超音波的情况下使用Malvern Mastersizer 2000执行的。

[0043] 除化合物I API外,本公开的药物组合物还可含有药学上可接受的赋形剂。例如,本文所用的片剂可含有增积剂、稀释剂、黏合剂、助流剂、润滑剂及崩解剂。在一些实施方案中,化合物I片剂含有微晶纤维素、乳糖单水合物、羟丙基甲基纤维素、交联羧甲基纤维素钠及硬脂酸镁中的一者或多者。片剂可经包衣以使其更容易被摄入。

[0044] 患者群体

[0045] 本公开的疗法可用于治疗表现出心房功能障碍的患者。例如,患者可能表现出心房颤动。心房收缩力、容积、功能异常,以及/或者心房心肌病可能导致心房功能障碍。

[0046] 本文中的患者可以是例如18岁或以上。

[0047] 在20-30%的AF患者中发现左心室功能障碍。在一些情况下,患者表现出心房功能障碍(例如心房颤动)和收缩功能障碍(也称为心室收缩功能障碍)。收缩功能障碍可以是例如左心室射血分数降低(例如,HFrEF)。患者可能已经接受过或可能尚未接受过心房功能障碍和/或收缩功能障碍的既往治疗。由心脏泵出的血液的体积通常由以下确定:(a) 心脏肌的收缩(即心脏挤压的程度或其心缩功能)及(b) 心脏室的充盈(即心脏放松及充满血液的程度或其舒张功能)。使用射血分数来评估心脏的泵送功能;其代表每次心跳自左心室(主泵出室)泵出的血液的百分比。正常或保留的射血分数大于或等于50%。如果心脏的心缩功能受损使得心脏展现出显著的射血分数减小(即射血分数<50%),则此疾患称为射血分数降低的心力衰竭(HFrEF)。射血分数 $\leq$ 40%的HFrEF是典型HFrEF,而根据2013年美国心脏病学会基金会/美国心脏协会指南(2013 American College of Cardiology Foundation/American Heart Association guidelines)(Yancy等人,Circulation(2013) 128:e240-327)及2019年ACC专家对心力衰竭住院患者的风险评估、管控及临床轨迹的共识决策路径(2019 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Risk Assessment, Management, and Clinical Trajectory of Patients Hospitalized With Heart Failure)(Hollenberg等人,J Am Coll Cardiol(2019) 74:1966-2011),射血分数为41%-49%的HFrEF被分类为具有中间范围射血分数的心力衰竭(HFmrEF)。在某些实施方案中,患者表现出心房功能障碍(例如心房颤动)和舒张功能障碍。在一些情况下,患者表现出心房功能障碍(例如心房颤动)、收缩功能障碍和舒张功能障碍。

[0048] 正在治疗的心房功能障碍包括但不限于心房心肌病(例如左心房肌病)和房性心律失常(例如房性快速性心律失常)诸如AF或心房扑动。心房功能障碍(例如,房性快速性心律失常)可以是急性的或慢性的。在某些实施方案中,患者可能在本公开的治疗之前已患有

持续性心房功能障碍(例如房性快速性心律失常,诸如AF),持续时间例如不超过10年、9年、8年、7年、6年、5年、4年、3年、2年、12个月、9个月、6个月、3个月、1个月、2周或1周。

[0049] 在一些实施方案中,患者患有AF,该AF可以是临床表现的或可以是亚临床的(无症状的)。如果AF病例是由心脏瓣膜病症引起的,则它们被称为瓣膜性AF。没有诊断出心脏瓣膜病症的AF称为非瓣膜性AF。例如,在一些实施方案中,非瓣膜性AF是在不存在风湿性二尖瓣狭窄、机械或生物假体心脏瓣膜或二尖瓣修复的情况下的AF。就时间和持续时间而言,正在治疗的AF可以是例如阵发性、持久性或长期持久性的。在一些情况下,AF是持久性但不是长期持久性AF;也就是说,它已经持续了12个月或更短时间。在某些实施方案中,患者的AF负担为1-70%、2-70%、3-70%、1-99%、2-99%,等。除非另有说明,否则AF负担是指个体具有的AF量。在一些实施方案中,AF负担可以被量化在监测期期间患者处于AF中的时间的百分比。在一些实施方案中,AF负担可以被量化为患者最长AF发作的持续时间,或在监测期期间AF发作的次数。

[0050] 在一些实施方案中,患者另外患有选自以下的一种或多种疾患:睡眠呼吸暂停、高血压、高脂血症、甲状腺功能亢进、肥胖、糖尿病、葡萄糖耐受不良、饮酒、吸烟、既往心肌梗死、慢性阻塞性肺疾病、心力衰竭、冠心病、风湿性心脏病、瓣膜性心脏病、非瓣膜性心脏病、左心室肥大、左心室舒张功能不全和肾病。

[0051] 在一些实施方案中,患者具有对AF(诸如遗传性心肌病或通道病变)的遗传易感性。

[0052] 在一些实施方案中,患者患有术后AF,即在手术(例如,心脏手术)之后紧接着的时期内的新发AF。

[0053] 在一些实施方案中,患者具有带有心房导线的经植入装置(例如,起搏器、ICD、CRT)或植入式循环记录器(ILR)。

[0054] 在一些实施方案中,患者具有如下表1中定义的1、2a、2b、3或4的改良的欧洲心律协会(Modified European Heart Rhythm Association,EHRA)症状评分。

[0055] 表1.改良的EHRA症状量表

[0056]	改良的 EHRA 评分	患者 症状	描述
	1	无	AF 没有引起任何症状
	2a	轻度	正常日常活动不受与 AF 有关的症状的影响
	2b	中度	正常日常活动不受与 AF 有关的症状的影响, 但患者受到症状的困扰
	3	重度	正常日常活动受与 AF 有关的症状的影响
	4	失能	正常日常活动中断

[0057] 在一些实施方案中,患者已经或正在接受抗凝血剂、心率控制剂或节律控制剂治疗;或已经受物理干预,诸如消融(如导管消融、外科消融等)或心脏复律(如电心脏复律或药物心脏复律);或它们的任何组合;但继续表现出AF症状。此类症状可能包括,例如,心悸、心动过速、疲乏、头晕、虚弱、胸部不适、运动能力下降、排尿增加、呼吸急促、心绞痛、晕厥前

期、晕厥、睡眠困难、意识丧失和社会心理困扰,或本文描述的任何AF症状。

[0058] 在某些实施方案中,本公开的疗法被用于治疗患有心房功能障碍(诸如AF,例如阵发性或持久性AF)的患者,其中该患者具有以下的任何一种或组合:

[0059] -带有心房导线的经植入装置(起搏器、ICD、CRT)或植入式循环记录器(ILR),其中该装置/ILR可具有远程数据传输能力;

[0060] -记录的AF负担在2%到70%之间(例如,超过 $\geq$ 连续2周);

[0061] -AF的临床诊断(基于心电图证据),而不是由于短暂疾患(例如,手术后等);以及

[0062] -6个月内至少一次持续性AF发作(基于医疗记录,或12导联ECG,或者Holter或贴片上AF发作 >10 分钟,或先前的电心脏复律)并且没有长期持久性或永久性AF的证据。

[0063] 在一些实施方案中,该患者不具有以下的任何一种或组合:

[0064] a) 筛选时的AF负担 $<2\%$ 或者 $>70\%$;

[0065] b) 具有可逆病因(如甲状腺疾病、酒精、肺栓塞、术后早期、急性心包炎、外伤等)的AF;

[0066] c) 用肺血管舒张剂(如内皮素受体拮抗剂、PDE5抑制剂等)治疗的肺高血压;

[0067] d) 已知通道病变(例如,长QT综合征、Brugada综合征,CPVT等)

[0068] e) 长期持久性或永久性心房颤动;

[0069] f) 在治疗开始前诊断出心房颤动超过10年;

[0070] g) LA直径 >60 mm;

[0071] h) 开始治疗前 <6 个月内接受了导管消融,或计划或有可能在治疗期间接受导管消融;

[0072] i) 在治疗开始前 <1 个月引入了新的抗心律失常疗法,或计划在治疗期间引入新的抗心律失常疗法;

[0073] j) 在治疗开始前 <1 个月进行了电心脏复律;

[0074] k) NYHA IV级心力衰竭;

[0075] l) 症状性低血压,或收缩压 <90 mmHg,或舒张压 >95 mmHg;

[0076] m) 严重的主动脉瓣疾病或二尖瓣狭窄,治疗期间有计划或预期的二尖瓣夹合或二尖瓣膜修复术,肥厚性或浸润性心肌病,活动性心肌炎,缩窄性心包炎,或有临床意义的先天性心脏病;

[0077] n) 在治疗开始前 ≤ 90 天内发生重大心血管事件,其中该心血管事件任选为急性冠脉综合征或中风;

[0078] o) 在治疗开始前 ≤ 90 天内进行了心血管干预,其中该心血管干预任选为CABG、PCI或瓣膜修复;

[0079] p) 在治疗开始前 ≤ 45 天内植入了装置,其中该装置任选为起搏器或CRT;

[0080] q) 在治疗开始前 ≤ 90 天内因心力衰竭住院或用IV肌力药(inotrope)治疗;

[0081] r) 终末期心力衰竭;或者

[0082] s) 预期寿命 <6 个月。

[0083] 当患者除了表现出本文描述的一类心房功能障碍(例如AF)以外还表现出收缩功能障碍时,该收缩功能障碍可以是心室功能障碍,例如左心室功能障碍。该收缩功能障碍可以是例如选自由以下组成的组的综合征或病症:左心室射血分数降低(LVEF)、心力衰竭(例

如,射血分数降低的心力衰竭(HFrEF)、射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)、充血性心力衰竭或舒张性心力衰竭(心缩储备减少))、心肌病(如缺血性心肌病、扩张型心肌病、肥厚型心肌病(如晚期肥厚型心肌病)、梗死后心肌病、病毒性心肌病、中毒性心肌病(任选地在蒽环类药物抗癌疗法后),代谢性心肌病(任选为与酶替代疗法相结合的心肌病),浸润性心肌病(任选为淀粉样变性)和糖尿病性心肌病),心源性休克,心脏手术后受益于肌力支持的疾患(例如,旁路心血管手术引起的心室功能障碍)、心肌炎(例如,病毒性心肌炎)、动脉粥样硬化、继发性醛固酮增多症、心肌梗死、瓣膜疾病(例如,二尖瓣反流或主动脉瓣狭窄)、全身性高血压、肺高血压或肺动脉高血压、有害的血管重塑、肺水肿和呼吸衰竭。

[0084] 患者可能会经历左心室、右心室或双心室的心缩性心力衰竭。在一些实施方案中,患者患有右心室心力衰竭。在一些实施方案中,患者患有肺高血压(即,肺动脉高血压)。

[0085] 心缩性心力衰竭的特征可以是射血分数降低,例如左心室射血分数降低(例如,小于约50%、45%、40%或35%,包括15-35%、15-40%(例如,15-39%)、15-49%、20-40%、20-45%、20-49%、40-49%和41-49%的LVEF)和/或心室舒张末期压力和容积增加。

[0086] 在一些实施方案中,患者患有HFrEF(即射血分数为<50%)。射血分数为 $\leq 40\%$ 的心力衰竭是典型的HFrEF,而射血分数为41-49%的心力衰竭被归类为中等射血分数心力衰竭(HFmrEF)。患者可具有小于50%,例如小于45%、40%、35%、30%、25%、20%或15%的左心室射血分数(LVEF)降低。在某些实施方案中,患者具有 $\leq 45\%$ (例如,20-45%), $\leq 40\%$ (例如,15-40%、25-40%、15-39%或25-39%),或者 $\leq 35\%$ (例如,15-35%)的LVEF。HFrEF可能属于缺血性或非缺血性起源,并且可能是慢性的或急性的。

[0087] 在一些实施方案中,患者患有稳定型HF,例如,稳定的HFrEF。如本文所用,关于疾病“稳定(型)”的患者是指患有该疾病并且没有经历可能导致住院或紧急访视的症状恶化的患者。例如,患有稳定型HF的患者的心缩功能可能受损,但可以使用可用疗法控制或稳定该功能障碍的症状。

[0088] 在一些实施方案中,患者患有稳定型HFrEF(例如,中度严重的稳定型慢性HFrEF),如由以下一项或两项所定义:(i) LVEF小于50%;(ii) 用于治疗心力衰竭的慢性药物与现行指南一致,该药物可能包括 β 受体阻滞剂、ACE抑制剂、ARB和ARNI中的至少一者。

[0089] 在一些实施方案中,患者患有具有正常左心室射血分数(例如,大于或等于50%且小于60%)的阵发性或持久性AF。在某些实施方案中,患者患有AF(例如阵发性或持久性)和具有保留的射血分数(例如大于或等于50%且小于60%)的心力衰竭。在某些实施方案中,患者患有AF(例如阵发性或持久性)和正常的左心室射血分数而没有心力衰竭。

[0090] 在一些实施方案中,本公开的疗法可用于治疗表现出扩张型心肌病(DCM)(例如,特发性DCM或遗传性DCM)的患者。在某些实施方案中,患者具有扩张的左心室或右心室,具有小于50%(例如,<40%)的射血分数,并且没有已知的冠心病。DCM可以是遗传性DCM,其中患者在已知引起DCM的肌节收缩蛋白或结构蛋白(参见,例如、Hershberger等人,Nat Rev Cardiol. (2013) 10 (9):531-47以及Rosenbaum等人,Nat Rev Cardiol. (2020) 17 (5):286-97),诸如肌球蛋白重链、肌联蛋白或肌钙蛋白T中具有至少一种基因突变。在一些实施方案中,该基因突变是在选自以下的基因中:ABCC9、ACTC1、ACTN2、ANKRD1、BAG3、CRYAB、CSRP3、DES、DMD、DSG2、EYA4、GATAD1、LAMA4、LDB3、LMNA、MYBPC3、MYH6、MYH7、MYPN、PLN、PSEN1、PSEN2、RBM20、SCN5A、SGCD、TAZ、TCAP、TMPO、TNNC1、TNNI3、TNNT2、TPM1、TTN、VCL,或它们的

任何组合。例如，该基因突变是在选自以下的基因中：ACTC1、DES、MYH6、MYH7、TNNC1、TNNI3、TNNT2、TTN或它们的任何组合。在具体实施方案中，该基因突变是在MYH7基因或TTN基因中。

[0091] 在一些实施方案中，用本文所述的疗法治疗的患者已经或正在用Entresto®和/或omecamtiv治疗，但继续表现出心缩性心力衰竭症状。在一些实施方案中，患者已经或正在用ACE抑制剂或ARB或ARNI与β受体阻滞剂和任选的醛固酮拮抗剂联合治疗（其中这些剂可以例如选自本文所述的那些），但是继续表现出心缩性心力衰竭症状。

[0092] 在一些实施方案中，用本文所述的疗法治疗的患者患有纽约心脏协会（NYHA）I、II、III或IV级心力衰竭，如下表2所定义。在某些实施方案中，患者患有NYHA II-IV级心力衰竭。

[0093] 表2. 纽约心脏协会（NYHA）心力衰竭分级

[0094]	级别	患者症状
	I	体力活动不受限制。普通的身体活动不会引起过度疲乏、心悸、呼吸困难(呼吸急促)。
	II	体力活动轻微受限。休息时舒服。普通的身体活动会导致疲乏、心悸、呼吸困难(呼吸急促)。
	III	体力活动明显受限。休息时舒服。少于普通的活动会导致疲乏、心悸或呼吸困难。
	IV	无法在没有不适的情况下进行任何身体活动。休息时有心力衰竭的症状。如果进行任何身体活动，不适感会增加。

[0095] 本公开的疗法可用于治疗伴有或不伴有收缩功能障碍（例如，左心室射血分数降低）的AF患者。在某些实施方案中，本公开的疗法可用于治疗患有AF且左心室射血分数降低<50%（例如，HFrEF）的患者。例如，该疗法可用于维持患有AF且左心室射血分数降低<50%（例如，HFrEF）的患者的窦性心律（例如，正常窦性心律），并且/或者可用于减少患有AF且左心室射血分数减少降低<50%（例如，HFrF）的患者的心房颤动复发。在具体实施方案中，患者患有阵发性或持久性AF。在一些情况下，所述疗法可用于维持患有AF（例如，阵发性或持久性AF）的患者的窦性心律（例如，正常窦性心律），并且/或者可用于减少患有AF（例如，阵发性或持久性AF）的患者的心房颤动复发。

[0096] 在一些实施方案中，本公开的疗法可用于治疗患有任选地与左心室射血分数降低（例如，HFrEF）组合在一起的心房功能障碍（例如，AF）的患者，该患者显示出二尖瓣反流。在一些实施方案中，二尖瓣反流是慢性的。在一些实施方案中，二尖瓣反流是急性的。

[0097] 在某些实施方案中，本公开的治疗被用于治疗患有心房功能障碍（诸如AF，例如阵发性或持久性AF）和收缩功能障碍（例如左心室射血分数降低，诸如HFrEF）的患者，其中该患者具有以下的一种或组合：

- [0098] -在过去12个月内以及在至少30天后，记录到LVEF降低<50%
- [0099] 1) 因可能使EF降低的事件（如急性冠脉综合征/心肌梗死、脓毒症等）住院治疗；
- [0100] 2) 可能使EF增加的干预（例如，心脏再同步化疗法、冠脉血运重建）；或者
- [0101] 3) HF的有史以来第一次呈现；
- [0102] -LVEF≤40%的HFrEF，其中患者用β受体阻滞剂、血管紧张素转换酶（ACE）抑制剂、

血管紧张素受体阻滞剂 (ARB) 和血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂 (ARNI) 中的任何一种或组合进行治疗;

[0103] -在疗法开始时NT-BNP前体 $\geq 150\text{pg/mL}$,或者如果患者具有高BMI或为黑人,则 $> 100\text{pg/mL}$;

[0104] -带有心房导线的经植入装置(起搏器、ICD、CRT)或植入式循环记录器(ILR),其中该装置/ILR可具有远程数据传输能力;

[0105] -记录的AF负担在2%到70%之间(例如,超过 $\geq$ 连续2周);以及

[0106] -AF的临床诊断(基于心电图证据),而不是由于短暂疾患(例如,手术后等),以及

[0107] -6个月内至少一次持续性AF发作(基于医疗记录,或12导联ECG,或者Holter或贴片上AF发作 > 10 分钟,或先前的电心脏复律)并且没有长期持久性或永久性AF的证据。

[0108] 在一些实施方案中,该患者不具有以下的任何一种或组合:

[0109] a) AF负担 $< 2\%$ 或者 $> 70\%$;

[0110] b) 具有可逆病因(如甲状腺疾病、酒精、肺栓塞、术后早期、急性心包炎、外伤等)的AF;

[0111] c) 用肺血管舒张剂(如内皮素受体拮抗剂、PDE5抑制剂等)治疗的肺高血压;

[0112] d) 已知通道病变(例如,长QT综合征、Brugada综合征,CPVT等)

[0113] e) 长期持久性或永久性心房颤动;

[0114] f) 在治疗开始前诊断出AF超过10年;

[0115] g) LA直径 $> 60\text{mm}$;

[0116] h) 开始治疗前 < 6 个月内接受了导管消融,或计划或有可能在治疗期间接受导管消融;

[0117] i) 在治疗开始前 < 1 个月引入了新的抗心律失常疗法,或计划在治疗期间引入新的抗心律失常疗法;

[0118] j) 在治疗开始前 < 1 个月进行了电心脏复律;

[0119] k) NYHA IV级心力衰竭;

[0120] l) 症状性低血压,或收缩压 $< 90\text{mmHg}$,或舒张压 $> 95\text{mmHg}$;

[0121] m) 严重的主动脉瓣疾病或二尖瓣狭窄,治疗期间有计划或预期的二尖瓣夹合或二尖瓣膜修复术,肥厚性或浸润性心肌病,活动性心肌炎,缩窄性心包炎,或有临床意义的先天性心脏病;

[0122] n) 在治疗开始前 ≤ 90 天内发生重大心血管事件,其中该心血管事件任选为急性冠脉综合征或中风;

[0123] o) 在治疗开始前 ≤ 90 天内进行了心血管干预,其中该心血管干预任选为CABG、PCI或瓣膜修复;

[0124] p) 在治疗开始前 ≤ 45 天内植入了装置,其中该装置任选为起搏器或CRT;

[0125] q) 在治疗开始前 ≤ 90 天内因心力衰竭住院或用IV脉肌力药治疗;

[0126] r) 终末期心力衰竭;或者

[0127] s) 预期寿命 < 6 个月。

[0128] 在一些实施方案中,通过本文所述疗法治疗的患者(例如,患有如本文所述的心房功能障碍和/或收缩功能障碍的患者)具有左心房扩大(LAE)。在某些实施方案中,左心房被

认为扩大,如果:

[0129] -左心房直径(LAD)在男性患者中是 $>4.1\text{cm}$ 或者在女性患者中是 $>3.9\text{cm}$;

[0130] - $\text{LA}_{\min}\text{Vi}$ 是 $>19\text{mL}/\text{m}^2$;

[0131] - $\text{LA}_{\max}\text{Vi}$ 是 $>41\text{mL}/\text{m}^2$;

[0132] -LAEF是 $<45\%$;或者

[0133] -以上的任何组合。

[0134] 例如,患者的LAD可能为 $4.1\text{--}6.0\text{cm}$ (男性)或 $3.9\text{--}6.0\text{cm}$ (女性)。在一些实施方案中,患者的LAD可能为 $4.1\text{--}5.5\text{cm}$ (男性)或 $3.9\text{--}5.5\text{cm}$ (女性)。在某些实施方案中,患者可能具有相对轻度的左心房扩大(例如, $4.1\text{--}4.6\text{cm}$ (男性)或 $3.9\text{--}4.2\text{cm}$ (女性))。在某些实施方案中,患者可能具有相对中度的左心房扩大(例如, $4.7\text{--}5.1\text{cm}$ (男性)或 $4.3\text{--}4.6\text{cm}$ (女性))。在某些实施方案中,患者可能有相对重度的左心房扩大(例如, $\geq 5.2\text{cm}$ (男性)或 $\geq 4.7\text{cm}$ (女性))。在一些实施方案中,本治疗方法包括选择患有LAE的患者以用化合物I治疗的步骤;该选择可以基于例如超声心动图。

[0135] 本文所述的疗法可包括选择具有如本文所述的一类心房功能障碍(例如AF)的患者的步骤。在一些实施方案中,患者被进一步选择为患有如本文所述的一类收缩功能障碍(例如,左心室射血分数降低,例如HFrEF)。

[0136] 在一些实施方案中,通过本文所述的疗法治疗的患者先前已经或正在接受针对心房功能障碍和/或收缩功能障碍用例如用于所述一种或多种疾患的标准照护进行治疗,并且尚未表现出利用所述治疗的充分改善。

[0137] 在一些实施方案中,通过本文所述的疗法治疗的患者先前已经接受针对AF用本文所述的治疗剂或干预进行治疗。在某些实施方案中,患者已经受消融(例如,导管消融)或心脏复律(例如,电心脏复律),并且因此是在消融后或心脏复律后的。

[0138] 治疗方案

[0139] 本文所述的化合物I疗法可以治疗患者的心房功能障碍(例如,AF)。在某些实施方案中,患者还可能患有收缩功能障碍,诸如左心室射血分数降低(例如,HFrEF)。患者可以接受本公开的疗法至少一个月、至少六个月、至少十二个月、至少一年或更长时间,或者直到患者不再需要该治疗为止。

[0140] 在本疗法的一些实施方案中,化合物I以 $10\text{--}700\text{mg}$ (例如, $50\text{--}150\text{mg}$)的每日总口服量施用。例如,化合物I可以以 $10, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 525, 550, 600$,或 700mg 的每日总口服量施用。作为另一个实例,化合物I可以以 $50, 100$ 或 150mg 的每日总口服量施用。在一个实施方案中,化合物I以 $10\text{--}175\text{mg}$ BID(每日两次)(例如, $10, 25, 30, 35, 37.5, 40, 45, 50, 55, 60, 62.5, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170$ 或 175mg)口服施用。例如,化合物I可以以 $10\text{--}75\text{mg}$ (例如, $10\text{mg}, 25\text{mg}, 50\text{mg}$ 或 75mg) BID口服施用。在另一个实施方案中,化合物I以 $25\text{--}350\text{mg}$ QD(每日一次)(例如, $25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345$ 或 350mg)口服施用。例如,化合物I可以以 $50\text{--}150\text{mg}$ (例如, $50\text{mg}, 100\text{mg}$ 或 150mg) QD口服施用。BID剂次之间的间隔在可能的情况下

例如相隔约10-12小时(例如早上和晚上)。

[0141] 如本文所用,化合物I或含有化合物I的药物组合物(“化合物I药物”)的施用包括由患者自己进行的自我施用(例如,患者口服摄入)。

[0142] 在一些实施方案中,患者随食物一起或不随食物经口食用负荷剂量的化合物I,然后在此后约10-12小时随食物一起或不随食物食用维持剂量(例如上文所述的剂量),且然后随食物一起或不随食物继续他/她的每日推荐维持剂量方案(例如,对于BID给药方案为早上及晚上)。负荷剂量对于QD给药方案可以是维持剂量的例如1.5倍,或者对于BID给药方案的可以是维持剂量的例如2倍。在一些实施方案中,例如对于25-75mg BID或50-150mg QD的维持给药,负荷剂量是50-250mg的化合物I。

[0143] 在一些实施方案中,食物可促进患者对化合物I的吸收。在一些实施方案中,食物的脂肪含量较高;即,食物的超过50%的卡路里衍生自脂肪。在一些实施方案中,当随食物一起(例如高脂肪食物)服用化合物I时,化合物I API的平均粒度为直径大于15 μ m且QD剂量大于约200mg。在一些实施方案中,在进食状态下服用药物(例如,进食约两小时内、进食约一个半小时内或进食约一小时内)时患者需要的化合物I的总日剂量可低于在不进食状态下服用药物时患者需要的总日剂量。“进食约X小时内”意指摄入食物开始前或结束后约X小时。

[0144] 在某些实施方案中,化合物I片剂或胶囊由患者口服——随食物一起服用或在进食约两小时内(例如,在进食约一个半小时内或进食约一小时内)服用。在一些实施方案中,患者每天随餐口服一次药物。在一些实施方案中,患者每天随餐口服两次药物。例如,患者可在早餐和晚餐时服用药物。在一些实施方案中,如果需要,药物可以随一杯饮料诸如水或牛奶(例如,全脂牛奶)一起服用。

[0145] 在一些实施方案中,药物中的化合物I API被微粉化,并且具有直径为10 μ m或更小(D50不超过(NMT) 10 μ m),或直径为5 μ m或更小(D50 NMT 5 μ m)的平均粒度。在某些实施方案中,当药物中的化合物I颗粒具有D50 NMT 5 μ m或10 μ m时,患者可以每日两次(例如,每10-12小时一次,或早晚一次)随食物一起或不随食物一起口服药物。

[0146] 可基于特定患者的疾患和/或特定患者的独特PK谱调整用于该患者的剂量。目前的研究表明,所测试的药物剂量和暴露是安全的并且耐受性良好。在一些实施方案中,化合物I可以以导致血浆浓度为1000至8000ng/mL(例如,1000-2000ng/mL、1500-3000ng/mL、2000-3000ng/mL、3000-4000ng/mL、3000-4500ng/mL、3500-5000ng/mL、4000-5000ng/mL、5000-6000ng/mL、6000-7000ng/mL,或7000-8000ng/mL)的剂量施用给患者。在一些实施方案中,化合物I可以以导致血浆浓度为<2000、2000-3500或 $\geq$ 3500ng/mL(例如,2000-3500ng/mL)的剂量施用给患者。在一些实施方案中,化合物I可以以导致血浆化合物I浓度大于1500、2000、2250、2500、2750、3000、3500、4000、5000、6000或7000ng/mL的量施用给患者。在一些实施方案中,化合物I目标血浆浓度在1000-4000ng/mL之间。在某些实施方案中,化合物I目标血浆浓度在1500-3500ng/mL之间。在具体实施方案中,化合物I目标血浆浓度在2000-3500ng/mL之间。可以通过本领域已知的任何方法,诸如例如高效液相色谱法(HPLC)、液相色谱-质谱法(LC-MS如高效LC-MS)、气相色谱法(GC),或它们的任何组合确定化合物I血浆浓度。

[0147] 在一些实施方案中,本文所述的疗法包括监测患者的不良事件,诸如头痛、嗜睡、

胸部不适、心动过缓、心脏阻滞、窦性心动过速、室性心动过速、心悸、心脏心律失常、NT-BNP前体水平升高、肌钙蛋白水平升高和心脏缺血。如果发生重度不良事件,则患者可以接受针对不良事件的治疗,并且/或者患者可以中断用化合物I治疗。

[0148] 组合疗法

[0149] 本公开提供了化合物I单一疗法和组合疗法二者。在组合疗法中,本公开的化合物I方案与针对患者表现出的一种或多种心脏疾患的另外的疗法方案(例如指南指导的医学疗法(guideline-directed medical therapy, GDMT),也称为标准照护(SOC)疗法)或可用于治疗相关疾病或病症的其他疗法组合使用。另外的治疗剂可以以常用于所述剂的途径及量或以减少的量施用,并且可与化合物I同时、依序或并行施用。

[0150] 在一些实施方案中,化合物I是在针对心房功能障碍的疾患(诸如心房颤动);收缩功能障碍的疾患(诸如心缩性心力衰竭和/或左心室射血分数降低);或这两者的SOC的基础上施用的。

[0151] 在某些实施方案中,除了化合物I药物以外,还给予表现出心房功能障碍(例如心房颤动)的患者另一种治疗心房功能障碍的治疗剂。在一些实施方案中,该治疗剂是抗血栓剂(例如,抗凝血剂,诸如NOAC)、心率控制剂、抗心律失常剂(例如, Ia、Ic或III类抗心律失常剂)、药物心脏复律剂、RAAS抑制剂,等等。在一些实施方案中,将化合物I药物施用给已经或计划接受非药物干预,诸如电心脏复律、左心耳封堵术(例如,使用Watchman装置)或切除、房室结消融(例如永久性心室起搏)、导管消融、外科消融(例如迷宫手术)、混合导管和外科消融、肺静脉消融或永久起搏器的患者。还考虑了上述剂和干预的任何组合。

[0152] 在一些实施方案中,将化合物I药物代替抗心律失常剂施用给患者。患者可能已经用抗心律失常剂进行过既往治疗,然后用化合物I药物代替抗心律失常剂,或者患者可能在没有用抗心律失常剂治疗的情况下用化合物I药物进行过治疗。

[0153] 在一些实施方案中,除了1化合物I药物以外,患有心房功能障碍(例如AF)的患者还用消融(例如导管消融、外科消融等)进行治疗。在某些情况下,患者在消融后(例如在导管消融后)用化合物I药物进行治疗。

[0154] 在一些实施方案中,除了化合物I药物以外,患有心房功能障碍(例如,AF)的患者还用抗凝血剂(例如,NOAC)与心率控制剂(例如, β -受体阻滞剂、地高辛和/或胺碘酮)的组合进行治疗。

[0155] 在一些实施方案中,除了化合物I药物以外,患有心房功能障碍(例如,AF)的患者还用心脏复律(例如,电心脏复律)进行治疗。在某些情况下,患者在心脏复律后(例如在电心脏复律后)用化合物I药物进行治疗。

[0156] 在一些实施方案中,除了化合物I药物以外,患有心房功能障碍(例如,AF)的患者还用心脏复律(例如,电心脏复律)与抗心律失常药物(例如,胺碘酮、索他洛尔或多非利特)的组合进行治疗。

[0157] 在一些实施方案中,患有心房功能障碍(例如AF)的患者用消融(例如导管消融、外科消融等)和抗心律失常药物进行治疗。

[0158] 在某些实施方案中,除了化合物I药物和任选的用于治疗如本文所述的心房功能障碍的治疗剂以外,还给予除了心房功能障碍(例如AF)以外还表现出收缩功能障碍(例如左心室射血分数降低,例如HFrEF)的患者另一种用于治疗收缩功能障碍的治疗剂。在一些

实施方案中,治疗剂是 β 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂(例如,血管紧张素II受体阻滞剂)、血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)(例如,沙库巴曲(sacubitril)/缬沙坦(valsartan))、盐皮质激素受体拮抗剂(例如醛固酮拮抗剂)、降胆固醇药物(例如他汀类药物)、 I_f 通道抑制剂(例如伊伐布雷定(ivabradine))、中性内肽酶抑制剂(NEPi)、正性肌力剂、钾或镁、前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶kexin型9(PCSK9)抑制剂、血管舒张剂、利尿剂(例如,髓祥利尿剂,如呋塞米furosemide)、RAAS抑制剂、可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)激活剂或调节剂(例如,vericiguat)、SGLT2抑制剂(例如达格列净(dapagliflozin))、抗心律失常药物、抗凝血剂、抗血栓剂、抗血小板剂或它们的任何组合。在具体实施方案中,除了化合物I药物以外,患者还用ARNI、 β 受体阻滞剂和/或MRA进行治疗。在某些实施方案中,ARNI、 β 受体阻滞剂和/或MRA选自本文所述的那些,呈任何组合。在具体实施方案中,除了化合物I药物以外,患者还用ACE抑制剂和/或ARB和/或ARNI与 β 受体阻滞剂和任选的醛固酮拮抗剂联合治疗。在某些实施方案中,ACE抑制剂、ARB、ARNI、 β 受体阻滞剂和/或醛固酮拮抗剂选自本文所述的那些,呈任何组合。

[0159] 在一些实施方案中,除了化合物I药物以外,患有心房功能障碍(例如AF)和收缩功能障碍(例如降低的LVEF如HFrEF)的患者还用导管消融进行治疗。

[0160] 在一些实施方案中,除了化合物I药物外,患有心房功能障碍(例如,AF)和收缩功能障碍(例如LVEF降低,诸如HFrEF)的患者还用抗凝血剂(例如,NOAC)与心率控制剂(例如, β -受体阻滞剂、地高辛和/或胺碘酮)的组合进行治疗。

[0161] 在一些实施方案中,除了化合物I药物以外,患有心房功能障碍(如AF)和收缩功能障碍(例如LVEF降低,诸如HFrEF)的患者还用经导管复律与抗心律失常药物(例如,胺碘酮、索他洛尔或多非利特)的组合进行治疗。

[0162] 在一些实施方案中,除了化合物I药物以外,患有心房功能障碍(例如,AF)和收缩功能障碍(例如,降低的LVEF,诸如HFrEF)的患者还用经导管复律、抗凝血剂、利尿剂、心率控制剂、RAAS拮抗剂和节律控制剂进行治疗。

[0163] 在一些实施方案中,除了化合物I药物以外,患有心房功能障碍(例如AF)和收缩功能障碍(例如LVEF降低,诸如HFrEF)的患者还用抗凝血剂;利尿剂;以及血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂、血管紧张素II受体阻滞剂(ARB)和/或盐皮质激素受体拮抗剂进行治疗。

[0164] 在一些实施方案中,除了化合物I药物以外,患有心房功能障碍(例如,AF)和收缩功能障碍(例如,LVEF降低,诸如HFrEF)的患者还用ARNI,诸如沙库巴曲/缬沙坦(Entresto®)或钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(SGLT2i),诸如恩格列净(empagliflozin)(例如Jardiance®)、达格列净(dapagliflozin)(例如Farxiga®)、卡格列净(canagliflozin)(例如Invokana®)或索格列净(sotagliflozin)进行治疗。

[0165] 在一些实施方案中,除了化合物I药物外,患有心房功能障碍(例如AF)和收缩功能障碍(例如LVEF降低,诸如HFrEF)的患者还用ARNI、 β 受体阻滞剂和/或MRA进行治疗。

[0166] 在一些实施方案中,除了化合物I药物外,患有心房功能障碍(例如AF)和收缩功能障碍(例如LVEF降低,如HFrEF)的患者还用ACE抑制剂和/或ARB和/或ARNI与 β 受体阻滞剂和任选的醛固酮拮抗剂联合治疗。

[0167] 在一些实施方案中,患有收缩功能障碍(例如LVEF降低,诸如HFrEF)的患者用ACE

抑制剂或ARB与化合物I药物的组合进行治疗以预防新发AF。

[0168] 在一些实施方案中,化合物I在针对HFrEF与AF的组合物SOC,例如,根据CAN-TREAT算法(Kotecha等人,Eur Heart J. (2015) 36:3250-7)的SOC的基础之上施用给患有心房功能障碍(例如AF)的患者。该算法涉及心脏复律,抗凝血(例如,使用维生素K拮抗剂,如华法林或NOAC)、液体平衡正常化(例如,使用利尿剂),目标初始心率<110bpm(例如,使用 β 受体阻滞剂或地高辛),肾素-血管紧张素-醛固酮系统调节(例如,使用ACE抑制剂、ARB和/或盐皮质激素受体拮抗剂),早期考虑节律控制(例如,使用诸如胺碘酮和/或多非利特的抗心律失常剂,心脏复律,和/或导管消融),先进的心力衰竭疗法(例如再同步化疗法),以及其他心血管疾病如缺血和高血压的治疗。

[0169] 合适的血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂可包括例如卡托普利、依那普利、福辛普利、赖诺普利、培哚普利、喹那普利、雷米普利和群多普利。

[0170] 合适的抗心律失常药物(节律控制剂)可包括例如胺碘酮、决奈达隆、普罗帕酮、氟卡尼、多非利特、伊布利特、奎尼丁、普鲁卡因胺、丙吡胺和索他洛尔。在一些实施方案中,抗心律失常药物属于Ia、Ic或III类。

[0171] 合适的抗凝血剂可包括例如华法林、阿哌沙班、利伐沙班、依度沙班和达比加群。在一些实施方案中,抗凝血剂是口服抗凝血剂(OAC);在某些实施方案中,OAC可以与维生素K拮抗剂一起施用。在一些实施方案中,抗凝血剂是非维生素K口服抗凝血剂(NOAC)。在一些实施方案中,抗凝血剂是维生素K拮抗剂(例如华法林、醋硝香豆素、苯丙香豆素等)。

[0172] 合适的ARB可以包括,例如,A-81988、A-81282、BIBR-363、BIBS39、BIBS-222、BMS-180560、BMS-184698、坎地沙坦、坎地沙坦西来替昔酯(candesartan cilexetil)、CGP-38560A、CGP-48369、CGP-49870、CGP-63170、CI-996、CV-11194、DA-2079、DE-3489、DMP-811、DuP-167、DuP-532、E-4177、艾力沙坦(elisartan)、EMD-66397、EMD-73495、依普沙坦、EXP-063、EXP-929、EXP-3174、EXP-6155、EXP-6803、EXP-7711、EXP-9270、FK-739、GA-0056、HN-65021、HR-720、ICI-D6888、ICI-D7155、ICI-D8731、厄贝沙坦、isoteoline、KRI-1177、KT3-671、KW-3433、氯沙坦、LR-B/057、L-158809、L-158978、L-159282、L-159874、L-161177、L-162154、L-163017、L-159689、L-162234、L-162441、L-163007、LR-B/081、LR B087、LY-285434、LY-302289、LY-315995、LY-235656、LY-301875、ME-3221、奥美沙坦、PD-150304、PD-123177、PD-123319、RG-13647、RWJ-38970、RWJ-46458、醋酸沙拉新(saralasin acetate)、S-8307、S-8308、SC-52458、沙普立沙坦(saprisartan)、沙拉新(saralasin)、sarmesin、SL-91.0102、他索沙坦(tasosartan)、替米沙坦(telmisartan)、UP-269-6、U-96849、U-97018、UP-275-22、WAY-126227、WK-1492.2K、YM-31472、WK-1360、X-6803、缬沙坦(valsartan)、XH-148、XR-510、YM-358、ZD-6888、ZD-7155、ZD-8731和佐拉沙坦(zolasartan)。

[0173] 合适的盐皮质激素受体拮抗剂包括例如醛固酮抑制剂,诸如保钾利尿剂。实例包括例如依普利酮、螺内酯和坎利酮。

[0174] 合适的药物心脏复律剂包括例如氟卡尼、多非利特、普罗帕酮、胺碘酮、伊布利特、维纳卡兰等。

[0175] 合适的正性肌力剂包括例如地高辛、匹莫苯(pimobendan)、 β 肾上腺素能受体激动剂(如多巴酚丁胺)、磷酸二酯酶(PDE)-3抑制剂(如米力农(milrinone))和钙敏剂(如左西孟旦(levosimendan))。

[0176] 合适的心率控制剂包括例如β受体阻滞剂、非二氢吡啶类钙通道阻滞剂(例如维拉帕米、地尔硫卓)、地高辛、洋地黄毒苷、洋地黄和胺碘酮。合适的β受体阻滞剂包括例如比索洛尔、卡维地洛、卡维地洛CR、阿替洛尔、艾司洛尔、兰地洛尔、奈比洛尔、普萘洛尔、纳多洛尔、酒石酸美托洛尔和琥珀酸美托洛尔延时释放剂(美托洛尔CR/XL))。

[0177] 合适的血管舒张剂包括例如磷酸二酯酶抑制剂、内皮素受体拮抗剂、肾素抑制剂、平滑肌肌球蛋白调节剂、二硝酸异山梨酯和肼屈嗪。在心房功能障碍的情况下,可以使用钙通道阻滞剂。

[0178] 在一些实施方案中,将化合物I与生活方式改变(诸如减少酒精或咖啡因摄入、戒烟、限制兴奋剂、实现或维持健康体重、身体活动、治疗睡眠呼吸暂停,以及/或者控制高血压和/或血糖水平,或它们的任何组合)组合施用。

[0179] 如果出现任何不良反应,则可以针对该不良反应对患者进行治疗。例如,由于化合物I治疗而经历头痛的患者可以用止痛剂,诸如布洛芬和对乙酰氨基酚进行治疗。

[0180] 治疗结果

[0181] 本公开的疗法治疗并且/或者改善心房功能障碍。在一些实施方案中,所述疗法还治疗并且/或者改善收缩功能障碍。如本文所用,术语“治疗(treat)”、“正在治疗(treating)”和“治疗(treatment)”是指与功能障碍有关的病理、损伤、疾患或症状的治疗或改善中的任何成功迹象,包括任何客观或主观参数,如减轻;缓解;症状减弱;使患者更能忍受该病理、损伤、疾患或症状;减少该病理、损伤、疾患或症状的发生频率或持续时间;或者,在某些情况下,延迟或预防该病理、损伤、疾患或症状的发作。治疗或改善可以基于任何客观或主观参数,包括例如身体检查的结果。例如,心房功能障碍(例如,AF)的治疗涵盖但不限于以下任何一种或组合:改善心房肌细胞收缩力、改善心房收缩力、改善心房心肌病、改善房性心律失常(例如快速性心律失常)、减少AF复发、减轻AF负担、预防突发AF、维持窦性心律(例如,在心脏复律后)、恢复窦性心律(例如,与心脏复律组合)、减少左心房容积(例如,最小或最大容积)、增加左心房排空分数,增加左心房功能指数,以及缓和或预防心房功能障碍症状。心房功能障碍(如AF)的症状可能包括,例如,心悸、心动过速、疲乏、头晕、虚弱、胸部不适、运动能力下降、排尿增加、呼吸急促、心绞痛、晕厥前期、晕厥、睡眠困难、意识丧失和社会心理困扰。收缩功能障碍的治疗涵盖但不限于以下中的任何一种或组合:改善患者的心脏功能以及缓和或预防心缩性心力衰竭的症状(尤其是在包括步行或爬楼梯在内的运动期间)。心缩性心力衰竭的症状可能包括,例如,呼吸困难(例如,端坐呼吸、阵发性夜间呼吸困难)、咳嗽、心脏性哮喘、喘息、低血压、头晕、意识丧失、休息时四肢冰凉、肺充血、慢性静脉充血、脚踝肿胀、外周水肿或全身水肿、夜尿、腹水、肝肿大、黄疸、凝血障碍、疲乏、运动不耐受、颈静脉扩张、肺部啰音、外周水肿、肺血管再分布、间质性水肿、胸腔积液和液体潴留。

[0182] 在一些实施方案中,本公开的疗法减少患者(例如,来自本文所述的群体的患者)的AF负担和/或AF复发。AF负担和/或AF复发可被减少10%或更高。在一些实施方案中,AF负担和/或AF复发被减少了5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%,或95%或更高,或100%。在一些实施方案中,患者在监测期期间花在AF上的时间百分比被减少了5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%,或95%或更高,或100%。

在一些实施方案中,所述疗法使患者的最长AF发作的持续时间,或监测期期间AF发作的次数减少了例如5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%,或95%或更高,或100%。在一些实施方案中,该监测期可以是分钟(例如,10分钟、20分钟、30分钟、40分钟、50分钟或更长时间;10分钟至59分钟),小时(例如,1小时、2小时、4小时、6小时、8小时、12小时、18小时或更长时间;1小时至24小时),天(例如,1天、2天、3天、4天、5天或6天或更长时间),周(例如,1周、2周、4周、8周、12周、16周、20周、24周、32周、40周或更长时间),或年的量级。例如,该监测期可以是24小时、1周、2周、1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、1年或更长时间。

[0183] 在一些实施方案中,本公开的疗法维持患者(例如,来自本文所述的群体的患者)的窦性心律(例如,正常窦性心律)。在某些实施方案中,患者已经或将用心脏复律(例如电心脏复律)进行治疗。在一些实施方案中,本公开的疗法与心脏复律(例如,电心脏复律)的组合恢复患者的窦性心律(例如,正常窦性心律)。在一些实施方案中,窦性心律被维持了至少一天、两天、三天、四天、五天、六天或七天;至少一周、两周、三周或四周;至少一、二、三、四、五、六、九或十二个月;至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10年;或更长时间;或者一直被维持到患者不再需要治疗为止。

[0184] 在一些实施方案中,本公开的疗法降低患者的心肌梗死、室性心律失常、心力衰竭、慢性肾病、终末期肾病、心源性猝死,或全因死亡的风险,或者延迟患者的心肌梗死、室性心律失常、心力衰竭、慢性肾病、终末期肾病、心源性猝死,或全因死亡的发生。

[0185] 在一些实施方案中,本公开的疗法改善患者的生活质量,如通过6个月步行试验(6-MWT)、堪萨斯城心肌病问卷(Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire,KCCQ)、心房颤动对生活质量的影 响(AFEQT)量度和/或梅奥心房颤动特定症状量表(Mayo AF-Specific Symptom Inventory,MAFSI)所测量的。

[0186] 在一些实施方案中,本公开的疗法可以预防或延迟表现出心房颤动的患者的心动过速诱发的心肌病。在某些实施方案中,该心动过速诱发的心肌病是心力衰竭(例如,HFrEF)。

[0187] 在一些实施方案中,本公开的疗法可以预防或延迟患者的突发AF(AF的初始发生)。此外或替代地,该疗法可以预防或延迟患者的AF复发。在某些实施方案中,患者患有收缩功能障碍,诸如慢性心力衰竭(例如,HFrEF,持续三个月或更长时间)。在某些实施方案中,患者左心房扩大。在某些情况下,患者患有收缩功能障碍和左心房扩大。

[0188] 在一些实施方案中,本公开的疗法预防或延迟患者的AF进展。例如,所述疗法可以预防或延迟患者从阵发性AF进展为持久性AF,或从阵发性或持久性AF进展为长期持久性或永久性AF。在某些实施方案中,患者患有收缩功能障碍,诸如慢性心力衰竭(例如,HFrEF,持续三个月或更长时间)。在某些实施方案中,患者左心房扩大。在某些情况下,患者患有收缩功能障碍和左心房扩大。

[0189] 可用于测量患者心房功能的药效动力学(PD)参数在下表3中给出。这些PD参数是临床医生常规使用的,并且可以通过标准经胸超声心动图测量。

[0190] 表3.经胸超声心动图(TTE)参数

[0191]

缩略语	参数
LAEF	左心房排空分数

LA _{max} Vi	左心房最大容积指数
LA _{min} Vi	左心房最小容积指数
LAFI	左心房功能指数

[0192] 在一些实施方案中,本公开的疗法:

[0193] -使患者的LAEF增加了5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%或更高;

[0194] -使患者的LA_{min} Vi减小了5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%或更高;

[0195] -使患者的LA_{max} Vi减小了5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%或更高;以及/或者

[0196] -使患者的LAFI增加了5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%或更高。

[0197] 在某些实施方案中,患者可能在疗法之前已经存在左心房扩大。

[0198] 本疗法可以降低本文所述的患者群体的心源性死亡的风险,和/或住院/紧急照护访视的风险、频率或持续时间。住院和紧急照护访视可能是针对如本文所述的心房功能障碍、如本文所述的收缩功能障碍,或两者。在一些实施方案中,“降低事件的风险”意味着使事件发生的时间增加了至少10% (例如,至少15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%或更高)。该风险可以是相对风险或绝对风险。在一些实施方案中,本疗法使住院和紧急照护访视的频率降低了至少10% (例如,至少15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%)。在一些实施方案中,本疗法使住院的持续时间降低了至少10% (例如,至少15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%)。

[0199] 本疗法的优点包括以下特点:

[0200] (i) 所述治疗对松弛 (例如,心缩期射血时间仅适度增加,且对舒张功能无明显影响)、钙稳态或肌钙蛋白水平 (例如,肌钙蛋白仅轻度升高) 的影响极小;

[0201] (ii) 所述治疗不影响ADP的释放;

[0202] (iii) 所述治疗不改变心脏相位分布;

[0203] (iv) 所述治疗对SET仅有适度的影响;

[0204] (v) 所述治疗不会引起与药物有关的心脏缺血 (例如,根据临床症状、ECG、心脏生物标记物如肌钙蛋白、肌酐激酶-肌肉/脑 (CK-MB)、心脏成像和冠脉造影确定);

[0205] (vi) 所述治疗不会引起与药物有关的房性或室性心律失常;

[0206] (vii) 如通过丙氨酸转氨酶或天冬氨酸转氨酶、胆红素测量,所述治疗不会引起药物诱发的肝损伤;以及

[0207] (viii) 所述治疗不会导致患者的尿液、血清、血液、收缩压、舒张压、脉搏、体温、血氧饱和度或心电图 (ECG) 读数异常。

[0208] 制品和试剂盒

[0209] 本发明也提供了制品,例如试剂盒,其包含一个或多个剂量的化合物I药物及供患者用的说明书 (例如,针对根据本文所述的方法的治疗)。在组合疗法的情况下,所述制品也可含有另一种治疗剂。可将化合物I片剂或胶囊用泡罩包装且然后装卡,使每个泡罩卡具有例如5-20片片剂;每一片剂或胶囊可含有5mg、25mg、50mg、75mg或100mg的化合物I,并且此

种泡罩卡可或可不另外包括负荷剂量的片剂或胶囊。本公开也包括制造所述制品的方法。

[0210] 除非本文另有定义,否则与本公开结合使用的科学及技术术语应具有本领域普通技术人员通常理解的含义。示例性方法及材料阐述于下文中,但与本文所述的那些方法及材料类似或等效的方法及材料也可用于本公开的实践或测试中。在冲突的情况下,以本说明书(包括定义)为准。通常,本文所述的与心脏病学、医学、医学和药物化学以及细胞生物学结合使用的命名法,以及心脏病学、医学、医学及药物化学以及细胞生物学的技术是本领域中熟知且常用的命名法和技术。酶促反应和纯化技术是根据制造商的说明书如本领域通常完成的或如本文所述的那样执行。此外,除非上下文另有要求,否则单数术语应包括复数形式且复数术语应包括单数形式。在整个本说明书及实施方案中,词语“具有(have)”及“包含(comprise)”或变化形式(诸如“具有(has)”、“具有(having)”、“包含(comprises)”或“包含(comprising)”)应理解为暗指包括所陈述的整数或整数的组,但不排除任何其他整数或整数的组。也应注意,除非内容另外明确指示,否则术语“或”通常以其包括“和/或”的含义使用。如本文所用,术语“约”是指在特定用法的上下文中,自所陈述的数值加或减10%、5%或1%的数值范围。进一步地,本文所提供的标题仅为方便起见并且不解释所要求保护的实施方案的范围或含义。

[0211] 本文提及的所有出版物及其他参考文献皆以引用方式整体并入。尽管本文引用了许多文件,但此引用并不构成承认这些文件中的任一个文件形成本领域中的一般常识的一部分。

[0212] 为可更好地理解本发明,阐述了以下实施例。这些实施例仅出于说明的目的且不应被解读为以任何方式限制本发明的范围。

[0213] 实施例

[0214] 实施例1:化合物I对左心房功能的影响的离体生化研究

[0215] 这个实施例描述了化合物I对左心房功能的影响的非临床研究。

[0216] 材料和方法

[0217] ATP周转率研究

[0218] 使用从Yucatan小型猪心脏制备的左心房(LA)和左心室(LV)肌原纤维,以及来自心脏(重组人)、骨骼(兔腰肌)和平滑肌(鸡胗)的亚片段-1(S1)肌球蛋白评价化合物I选择性地增加心肌ATP周转率的能力。收获猪心,新鲜切除左心房/心室,将其解剖、液氮冷冻,并在-80℃保存。肌原纤维和S1肌球蛋白如Kawas等人,J Biol Chem. (2017) 292(40):16571-7.所述的那样制备。心房(n=4颗心脏,每颗心脏2重复)和心室(n=3颗心脏,每颗心脏2重复)肌原纤维都在1.0mg/mL的恒定浓度下被测定(以Ca²⁺灵敏度[pCa]6.0)。用恒定浓度的肌动蛋白(14μM)测定兔骨骼(0.2μM,n=8)、鸡胗(0.5μM,n=10)和重组人心脏(0.5μM,n=10)S1肌球蛋白。

[0219] 使用利用丙酮酸激酶和乳酸脱氢酶的耦接酶系统在不同的化合物I浓度(0-50μM,在2% DMSO)下进行稳态ATP酶测量。该酶系统将ADP的形成与导致340nm处的吸光度发生变化的NADH氧化耦接起来。所有实验中使用的缓冲体系都为pH值为6.8的12mM PIPES、2mM MgCl₂和1mM二硫苏糖醇(DTT)(PM12缓冲液)。所有测量均在25℃下使用读板器(SpectraMax;Molecular Devices,LLC,CA,USA)进行,以监测吸光度随时间的变化;如Green等人,Science(2016) 351(6273):617-21中所述,将数据针对每秒尺度作归一化。数据

在文本中以平均值(标准差[SD])或在图中以平均值±平均值的标准误差(SEM)的形式呈现;使用四参数拟合模型(GraphPad Prism, GraphPad Software Inc., CA, USA) 计算半数最大有效浓度(EC_{50}) 值(和95%置信区间[CI])。

[0220] 心肌力量生成研究

[0221] 使用由三种不同的Yucatan小型猪心脏制备的LA (n=6) 和LV (n=6) 经去皮肌肉纤维评价化合物I在给定 Ca^{2+} 浓度下增加心肌力量生成的能力。简而言之,如前所述,收获3颗心脏,并将其在冷心脏停搏液(**Custodiol**[®] HTK; Essential Pharmaceuticals, LLC, NC, USA) 中冲洗和运输。收到后,在4℃下在高松弛溶液(100mM BES, 10mM EGTA, 6.57mM $MgCl_2$, 10mM磷酸肌酸, 6.22mM ATP, 41.89mM Kprop, 2.5μM胃酶抑素, 1μM亮肽素, 50μM PMSF, 5mM NaN_3 , pH 7.0) 中解剖LV(乳头状) 和LA肌纤维。对纤维束进行切割和去皮(在含有1% Triton X-100的高松弛溶液中), 给该纤维束装上铝箔t型夹, 并安装在机械设备上(Aurora Scientific Inc., ON, Canada)。将肌节长度设置为2.0μm。在浓度不断增加的 Ca^{2+} (pCa 8.0至4.5, 经调整成维持180mM离子强度) 下两次测量稳态等长张力和刚度(经由250ms内的3%拉伸), 首先是在化合物I不存在的情况下(对照, 1% DMSO) 进行测量, 然后是在存在化合物I (3μM, 1% DMSO) 的情况下进行测量。在所有情况下, 都将张力值针对对照最大等长张力(在pCa4.5下) 作归一化。通过分别测量对短暂3%拉伸的张力响应的早期(依赖于 Ca^{2+}) 和晚期的斜率来计算主动和被动刚度。数据在文本中表示为平均值(SD) 或在图中表示为均值±SEM; 使用四参数拟合模型(GraphPad Prism, GraphPad Software Inc., CA, USA) 计算 EC_{50} 值(和95%CI)。

[0222] 结果

[0223] 化合物I增加了LV和LA肌原纤维/肌肉纤维中的ATP酶活性和钙敏感性。

[0224] 化合物I与心室(半数最大活性浓度 $[AC_{50}]$: 6.0μM; 95%置信区间[CI]: 3.7-27.5) 和心房(AC_{50} : 3.6μM; 95% CI: 2.7-5.0) 肌原纤维中的肌节活性(ATP酶周转率) 的剂量依赖性增加都相关联, 在50μM下实现了分别为3.0倍(±0.3) 和2.3倍(±0.3) 的增加(±标准偏差[SD]), (图1, 图A)。化合物I激活心脏(人) S1肌球蛋白(ATP酶速率在3μM时增加1.4倍[9]), 但不激活骨骼肌或平滑肌亚型(数据未示出)。在经去皮的纤维中, 化合物I(在3μM下) 使张力-p Ca^{2+} 关系向左移动(即在给定的 Ca^{2+} 浓度下产生更大的张力), 从而增加了心室纤维(从5.8[±0.04]到6.1[±0.07], 图1, 图B和C) 和心房纤维(从5.7[±0.05]到5.8[±0.10], 图1, 图C) 的 Ca^{2+} 敏感性(p Ca_{50} , [±SD]), 与治疗前值相比, $p<0.05$), 而不改变被动刚度(图1, 图D) 或最大力量生成能力(数据未示出)。

[0225] 总之, 3μM的化合物I使LA和LV猪肌原纤维中的ATP酶分别增加了56%和85%; 使钙敏感性向左移动, 从而在pCa 6.0下使LV张力增加了43%; 并显著增加LV和LA猪肌原纤维的钙敏感性。这些数据表明, 化合物I增加了LA和LV中的ATP酶活性和钙敏感性, 从而导致收缩力量增加。

[0226] 实施例2: 化合物I对左心房功能的影响的体内功能研究

[0227] 本实施例评估化合物I在存在慢性LV功能障碍/重塑的情况下改善体内心肌性能的能力。

[0228] 材料和方法

[0229] 七只雄性比格犬经受了改良的连续冠脉微栓塞方案, 以产生如由LV重塑和LV射血

分数 (LVEF) 降低二者确定的慢性LV功能障碍和HF (Geist等人, J Pharmacol Toxicol Methods (2019) 99:106595)。还通过手术给动物的子集 (n=5) 植入无线电遥测发射器 (TL11M3-D70-PCTP; Data Sciences Int., MN, USA) 以提供全身动脉血和LV压力。所采用的微栓塞和仪器技术先前已经过验证 (Hartman等人, JACC Basic Transl Sci. (2018) 3 (5): 625-38)。

[0230] 在给药前 (即基线) 以及治疗后5小时, 通过超声心动图在有意识的经轻度镇静的动物 (布托啡诺0.25-0.5mg/kg静脉注射) 中检查了化合物I (2-3mg/kg口服片剂; n=14) 对LV/LA功能和几何形状以及全身/心室血液动力学的影响。

[0231] 在这些实验中, 在心缩末期/舒张末期在短轴 (乳头状水平) 和/或心尖/胸骨旁长轴视图获得LV尺寸、LA尺寸 (LAd) 和主动脉尺寸 (Aod) 的2D和2D引导的M型超声心动图 (CX50; Philips Medical System, MA, USA) 记录, 以及LV容积估计值 (Simpson和Teichholz的方法)。根据这些测量值, 计算了LV每搏量 (LVSV)、心输出量 (CO)、LV缩短分数 (LVFS)、LV缩短分数面积和LVEF, 以及LAd/Aod比率。测量LV流出道 (LVOT) 血流速度 (经由多普勒) 并计算LVOT速度-时间积分 (LVOT-VTI)。此外, 使用双平面法测量了最大 (心缩末期, LA_{max}) 和最小 (舒张末期, LA_{min}) LA容积; 计算了LA排空分数 ($LAEF = 100 \times [LA_{max} - LA_{min}] / LA_{max}$) 和LA功能指数 ($LAFI = [LAEF \times LVOT-VTI] / LA_{max}$ 指数) (Thomas等人, Eur J Echocardiogr (2008) 9 (3): 356-362)。舒张期经二尖瓣峰值流速 (E和A)、二尖瓣环组织速度 (e' 、 s' 和 a') 以及它们在早期充盈期间的比率 (E/e') 被记录/用作舒张功能的指标。在所有情况下, 通过对估计体表面积 ($0.101 \times [\text{以kg计的体重}] \times 2/3$) 进行归一化来计算心房和心室指数式容积, 而报告的数据是通过对至少三个心动周期取平均值而推导出的。最后, 通过数据采集/分析系统 (IOX; EMKA Technologies) 以数字方式采集 (1000Hz) 并连续记录血液动力学信号。心率 (HR) 和心缩末期和舒张末期压力, 以及压力上升和下降的峰值速率 (分别为 dP/dt_{max} 和 dP/dt_{min})、收缩力指数 (在 dP/dt_{max} 下的 $dP/dt/P$), 以及心肌松弛时间常数 ($\tau_{1/2}$, 从 dP/dt_{min} 衰减50%的时间) 是从LV压力信号推导出的。收缩压、舒张压和平均全身血压以及脉压都是从主动脉压力信号推导出的。血液动力学数据报告为至少1分钟 (处于稳定状态) 的平均值。体内数据在文本中表示为平均值 (SD) 或在图中表示为平均值 $\pm$ SEM; 经由双尾配对t检验评价治疗前和治疗后值之间的平均差异, 显著性水平预先设置为0.05 (GraphPad Prism, GraphPad Software Inc., CA, USA)。

[0232] 结果

[0233] 在患有微栓塞诱发的心力衰竭的犬中, 化合物I的急性治疗改善了LVEF [$\pm$ SD] (41 [5] % 至 51 [6] %; $p < 0.05$)、LVFS (19.6 [2.7] % 至 25.6 [3.6] %; $p < 0.05$) 和峰值LV整体周向应变 (LVGCS: -13.5 [4.4] % 至 -17.3 [4.4] %; $p < 0.05$), 从而导致LVSV (33.0 [5.9] mL 对比 43.6 [10.7] mL; $p < 0.05$) (图2, 图A) 和心输出量 (表4) 都增加。此外, 化合物I延长了SET (178 [24] ms 对比 201 [29] ms; $p < 0.05$) (图2, 图A), 但对LV舒张末期尺寸、心室充盈指数或LV充盈压力的影响可忽略不计 (表4)。在装备了针对全身/LV血液动力学 (经由遥测) 的仪器的犬的子集中, 化合物I对全身压力 ($\pm$ SD) 诸如收缩压 (110 [10] 对比 119 [10] mmHg) 或LV舒张末期压力 (18 [2] 至 16 [4] mmHg) 没有影响, 尽管心率略有下降 (108 [45] 至 99 [50] bpm; $p < 0.05$)。

[0234] 化合物I还减少了LA容积, 特别是在舒张末期 (LA最小容积指数 [$LA_{min} Vi$]: 21.2 [8.3] mL/m² 对比 17.9 [9.0] mL/m²; $p < 0.05$), 从而改善了LA排空分数 (LAEF: 20.4 [4.4] % 对比

31.1[6.9]%; $p<0.05$)和LA功能指数(Thomas等人,Eur J Echocardiogr(2008)9(3):356-62)(LAFI:7.7[3.3] %对比15.2[6.5]%; $p<0.05$) (图2,图B和表4)。

[0235] 表4.急性化合物I(口服2-3mg/kg)施用对患有诱发的心力衰竭的犬的心脏和血流动力学影响

参数, 平均值($\pm$ SD)	基线	化合物 I
LV 心缩功能的量度		
LVSV, mL	33.0 ($\pm$ 5.9)	43.6 ($\pm$ 10.7)*
CO, L/min	3.4 ($\pm$ 0.9)	4.1 ($\pm$ 1.6)*
LVEF, %	41 ($\pm$ 5)	51 ($\pm$ 6)*
LVFS, %	19.6 ($\pm$ 2.7)	25.6 ($\pm$ 3.6)*
SET, ms	178 ($\pm$ 24)	200 ($\pm$ 30)*
LVGCS, %	-13.5 ($\pm$ 4.4)	-17.3 ($\pm$ 4.4)*
LV 尺寸和容积		
LVEDD, cm	4.3 ($\pm$ 0.2)	4.3 ($\pm$ 0.3)
LVESD, cm	3.4 ($\pm$ 0.2)	3.2 ($\pm$ 0.2)*
松弛/舒张功能		
e', cm/s	7.4 ($\pm$ 1.0)	7.3 ($\pm$ 1.1)
E/e', n/u	9.7 ($\pm$ 1.9)	10.2 ($\pm$ 1.2)
E, cm/s	71 ($\pm$ 12)	74 ($\pm$ 40)
A, cm/s	41 ($\pm$ 6)	46 ($\pm$ 8)
E/A	1.6 ($\pm$ 0.2)	1.6 ($\pm$ 0.3)
LVEDP, mmHg	18 ($\pm$ 2)	16 ($\pm$ 4)
a', cm/s	4.0 ($\pm$ 1.2)	5.4 ($\pm$ 1.3)*
左心房容积和功能		
LAEF, %	20.4 ($\pm$ 4.4)	31.1 ($\pm$ 6.9)*
LA _{max} 容积指数, mL/m ²	26.7 ($\pm$ 9.7)	25.1 ($\pm$ 9.7)*
LA _{min} 容积指数, mL/m ²	21.2 ($\pm$ 8.3)	17.9 ($\pm$ 9.0)*
LAFI	7.7 ($\pm$ 3.3)	15.2 ($\pm$ 6.5)*
生命体征(仰卧)		
HR, bpm	108 ($\pm$ 45)	99 ($\pm$ 50)*
SBP, mmHg	110 ($\pm$ 10)	119 ($\pm$ 10)
DBP, mmHg	66 ($\pm$ 10)	72 ($\pm$ 13)

[0237] 数据是平均值($\pm$ SD)。

[0238] 来自二尖瓣流入多普勒的晚期峰值波速;a',舒张期晚期二尖瓣环峰值速度;bpm,每分钟心跳次数;CO,心输出量(估计的);DBP,舒张压;E分别来自舒张期经二尖瓣多普勒流的早期峰值波速;e'分别为舒张期晚期二尖瓣环峰值速度;HF,心力衰竭;HR,心率;LAEF,左心房排空分数;LAFI,左心房功能指数;LA_{max}和LA_{min},分别为指数式左心房最大(心缩末期)

和最小(舒张末期)容积;LVEDD和LVESD,分别为左心室舒张末期和心缩末期直径;LVEDP,左心室舒张末期压力;LVEF,左心室射血分数;LVFS,左心室缩短分数;LVGCS,左心室整体周向应变;LVSV,左心室每搏量;SBP,收缩压;SD,标准偏差;SET,心缩期射血时间。

[0239] * $p < 0.05$ 。

[0240] 实施例3:化合物I对心房颤动诱发率的影响的体内功能研究

[0241] 本实施例评价化合物I对左心房功能和大小的影响,并研究其对改变心房颤动基质的潜在影响。

[0242] 材料和方法

[0243] 通过超声心动图(ECHO)和心电图(ECG)在位于板(board)上的带有苯肾上腺素(PE)的米格鲁犬中检查化合物I对AF诱发率和LA大小和功能的影响,并将其与单独的PE的影响进行比较。实验设计见图3。

[0244] 在异氟醚麻醉下对米格鲁犬($n=8$)进行了敏锐的研究。动物的子集($n=3$)患有慢性诱发的左心室功能障碍($EF < 40\%$)。动物被分配到媒介物或化合物I。执行麻醉程序,并将经皮导引器(在严格无菌条件下)放置到颈静脉中,以将导管插入到右心房或冠脉窦中。一旦仪器被装备并且稳定,就执行第一次经麻醉的ECHO,并抽血进行分析。

[0245] 在第一次ECHO和抽血之后,一旦达到稳定的基线,就执行AF诱发率方案,该方案由在33Hz下的5至10x 10秒突发脉冲组成。每次脉冲后,记录AF持续存在的秒数。根据(1)存在不规则快速心室反应,(2)不存在P波,以及(3)存在低频不规则振荡(f波)来鉴定AF。如果AF在不到10分钟后自发转化为窦性心律,则递送下一个脉冲。一旦正常的窦性心律恢复,每10秒突发的间隔时间与前一次AF的持续时间大致相同。如果不存在AF,则在前一次突发步调(pace)完成后,每一次突发间隔约10-30秒。如果AF持续存在超过20分钟,则停止诱发率方案并记录AF的持续时间。如果在任何时候,AF在动物从麻醉中恢复之前没有自发转化,则可以尝试药物转化。如果在33Hz下的5至10x 10秒突发脉冲没有产生一致的AF,则可以以各种频率(约10-33Hz)刺激右心房更长的持续时间(约10秒至15分钟)。

[0246] 随后,以固定速率施用PE($0.5-20\mu\text{g/kg/min}$)。在动物中,苯肾上腺素(PE)导致全身/左心室压力升高(例如, $SBP: 38 \pm 7\%$, 88.6 ± 2.7 至 $122.4 \pm 6.9\text{mmHg}$, $P < 0.05$),从而增加左心房尺寸(例如, $LA_{\min}:: +28 \pm 3\%$, 22.9 ± 2.0 至 $29.3 \pm 2.5\text{mL/m}^2$, $P < 0.05$)并且经由短暂(10秒)右心房突发起搏回合为AF的诱发创造了基质。

[0247] 在5-15分钟(或达到稳定状态的足够时间)后,执行第二次经麻醉的ECHO。一旦完成,就执行AF诱发率方案(如上所述)。记录AF的所有观察结果(如经由ECG记录可视化的),包括AF持续的持续时间。然后关断PE并让PE介导的血液动力学效应恢复(即清除)。一旦重新建立窦性心律(如果AF持续存在超过30分钟,则使用心脏复律),就执行第三次经麻醉的ECHO。接下来,经由合适的静脉IV施用化合物I或媒介物。治疗由推注和IV输注(经滴定以与就像单独使用PE时一样的LV心缩末期压力或LVP峰值相匹配,并以完全相同的剂量为目标)组成。输注10分钟后,执行第四次经麻醉的ECHO。接下来,以与化合物I或媒介物组合开始PE输注(使用与上面的固定速率相同的固定速率)。在观察到稳定的血液动力学(约10分钟)后,抽血进行分析,并执行最终的ECHO和AF诱发率方案。在成功完成AF诱发率方案并恢复正常窦性心律后,让动物恢复。

[0248] 结果

[0249] 急性化合物I给药 (0.3-0.4mg/kg IV推注,与0.3/0.4mg/kg/hr IV输注) 延长了心缩期射血时间 (SET: $+10\pm 3\%$, $P<0.05$), 从而增加左心室每搏量 (SV: $16\pm 5\%$, $P<0.05$) 和缩短分数 (FS: $13\pm 3\%$, $P<0.05$); 全身压力在化合物I (SBP: 135.7 ± 6.2 mmHg) 下得以保留。然而, 化合物I减小了左心房大小 (LA Vol_{min}), 从而增加心房排空分数 (LA EF) 并降低AF诱发率 (例如, AF持续时间) (图4)。总之, 与对照条件相比, 化合物I显著减弱了AF诱发率, 同时减小了左心房的大小。

[0250] 实施例4:多巴酚丁胺对左心房功能和心房颤动诱发率的影响的体内功能研究

[0251] 本实施例评价肌力剂多巴酚丁胺对左心房功能和大小以及心房颤动诱发率的影响。

[0252] 材料和方法

[0253] 通过超声心动图 (ECHO) 和心电图 (ECG) 在位于板 (board) 上的带有苯肾上腺素 (PE) 的米格鲁犬中检查多巴酚丁胺对AF诱发率和LA大小和功能的影响, 并将其与单独的PE的影响进行比较。根据实施例3中描述的方案 (图5中所示的实验设计) 评估米格鲁犬 (无左心室功能障碍) 的左心房功能和大小以及心房颤动诱发率, 从而将多巴酚丁胺的影响与实施例3中所示的化合物I的影响进行比较。

[0254] 结果

[0255] 多巴酚丁胺是一种肌力剂, 其通过不同于化合物I的作用机制增加LV收缩力。将多巴酚丁胺施用 (1-10 μ g/kg/hr输注) 的影响与实施例3中针对化合物I描述的影响进行比较。这两种剂均被证明能增加LV收缩力 (Δ EF; 图6, 最左侧的图)。然而, 与化合物I不同, 多巴酚丁胺没有减少AF持续时间, 并且实际上将它增加 (图6, 最右侧的图)。这些结果证实, 化合物I减少AF持续时间的能力是由于其独特的机制, 而不是增加LV收缩力的一般结果。

[0256] 实施例5:化合物I对患有稳定型HFrEF的患者的左心房尺寸和功能的影响的随机、双盲、安慰剂对照的两部分适应性设计研究

[0257] 此实施例描述了在患有稳定型射血分数降低的心力衰竭 (HFrEF) 的可走动患者中确立单次及多次递增口服剂量的化合物I对左心房尺寸和功能的影响的研究。关键合格标准包括用指南指导的医学疗法治疗的缺血或非缺血起源的稳定型HFrEF (筛选期间的EF初始要求为20%至45%, 且随后根据修正变成15%至35%)。患有活动性缺血或严重或瓣膜性心脏病的受试者被排除在外。

[0258] 材料和方法

[0259] 研究设计

[0260] 该两部分研究的第1部分评价了化合物I的单次递增剂量 (SAD), 第2部分评价了化合物I的多次递增剂量 (MAD) (图7A和7B)。

[0261] 临床试验入选了18-80岁的患者, 这些患者在临床上被诊断为患有超声心动图上的LV射血分数 (LVEF) 为45%或更低 (随后修正为 $\leq 35\%$) 的稳定型慢性心力衰竭, 用指南指导的药物进行治疗, 并且具有高质量的超声心动图图像。如果患者有肾功能损害 (估计肾小球滤过率 <30 mL/min/ 1.73 m²), 如果他们的筛选cTnI升高 (在中央实验室使用Abbott Architect测定法测得的值 >0.15 ng/mL, 正常值上限为 0.03 ng/mL), 如果他们在过去90天内因心力衰竭住院或患有急性冠脉综合征或接受过干预, 或患有未得到纠正的严重瓣膜疾病, 则将他们排除。目前或近期患有AF的患者也被排除在外。详细的纳入和排除标准如下所

示。

[0262] 纳入标准

[0263] 1. 筛选访视时年龄为18-80岁的男性或女性

[0264] 2. 体重指数18-40kg/m², 包括端值

[0265] 3. 窦性心律或稳定的心房起搏且平均静止HR为50-95每分钟心跳次数(bpm), 包括端值(如果在第1天, 给药前HR测量值≥95bpm, 则患者将不符合给药资格)。HR为间隔1分钟获取的3次测量结果的平均值。单次测量结果不会使患者不合格。

[0266] 4. 患有如由以下中的全部定义的中等严重性的稳定型慢性HFrEF:

[0267] • 对于测试新(更高)剂量的多次剂量试验的每一队列中的前3个患者: 筛选期间记载的LVEF为25%至35%(如由ECHO中心实验室所确认)

[0268] • 对于多次剂量试验队列中的其他患者(及单次递增剂量试验队列中的所有患者): 在筛选期间记载的LVEF为15%至35%(如由ECHO中心实验室所确认)

[0269] o LVEF必须使用在初始筛选ECHO后至少7天执行的二次筛选ECHO来确认。二者的结果必须满足纳入标准且必须在给药之前从核心实验室接收。如若因SRC审查而延长筛选窗口, 则必须努力确保二次ECHO靠近计划的随机化时间。

[0270] • 用于治疗心力衰竭的慢性药物与已以稳定剂量给予≥2周且在研究期间无改良计划的当前指南一致。除非不耐受或禁忌, 否则这包括用以下中的至少一者进行治疗: β受体阻滞剂、血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂/血管紧张素受体阻滞剂(ARB)/血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)

[0271] 排除标准:

[0272] 1. 超声心动图声窗不足

[0273] 2. 以下ECG异常中的任一者: (a) QTcF>480ms(弗雷德里恰氏校正, 不归因于起搏或延长的QRS持续时间, 三重复制筛选ECG的平均值)或(b)不具有起搏器的患者出现二度或更高的II型房室传导阻滞

[0274] 3. 对化合物I或化合物I制剂的任一组分具有超敏反应

[0275] 4. 活动性感染, 如临床所指示以及如由研究者所确定

[0276] 5. 在筛选前5年内任一类型的恶性肿瘤史, 在筛选前超过2年发生的以下经手术切除的癌症除外: 原位宫颈癌、非黑色素瘤皮肤癌、原位导管癌及非转移性前列腺癌

[0277] 6. 在筛选人免疫缺陷病毒(HIV)、丙型肝炎病毒(HCV)或乙型肝炎病毒(HBV)感染时血清学测试呈阳性

[0278] 7. 肝损伤(定义为丙氨酸氨基转移酶(ALT)/天冬氨酸氨基转移酶(AST)>3倍ULN并且/或者总胆红素(TBL)>2倍ULN)

[0279] 8. 严重肾功能不全(被定义为根据简易肾病饮食改良公式[sMDRD], 当前估计的肾小球滤过率[eGFR]<30mL/min/1.73m²)

[0280] 9. 血清钾<3.5或>5.5mEq/L

[0281] 10. 研究者及医学监查员认为临床上显著的任何持久性的超范围安全性实验室参数(化学、血液学、尿液分析)

[0282] 11. 研究者认为将对患者安全性构成风险或干扰研究评价、程序或完成或导致过早退出研究的任何其他临床上显著的病症、疾患或疾病(包括物质滥用)的病史或证据

[0283] 12. 参与了这样的临床试验,在该临床试验中,患者在筛选前30天或至少5倍相应消除半衰期(以较长者为准)内接受了任何研究性药物(或目前正在使用研究性装置)

[0284] 13. 以前参与过化合物I的临床试验,但参与该试验的一部分或在该试验的一部分中筛选失败的患者可以参加另一部分,即患者可以参加第1部分(单次递增剂量试验),随后参加第2部分(多次剂量试验),或者患者可以参加第2部分(多次剂量试验),随后参加第1部分(单次剂量递增试验),但有以下注意事项:

[0285] • 如果患者出现持续性AE、已经出现SAE或已满足任何停止标准,则研究者应在将患者入选到后续队列中之前联系申办方

[0286] • 患者必须在多次剂量试验给药结束后在单次递增剂量试验给药之前,或者在单次递增剂量试验给药结束时在多次剂量试验给药之前进行至少1周的清除

[0287] • 如果多次剂量试验筛选发生在第一次单次递增剂量试验给药后12周内,或者如果单次递增剂量试验筛选发生在第一次多次剂量试验给药后12周内,则患者不需要重新筛选。研究者应核实患者临床稳定并且在该过渡期内没有发生排除情况;如果已经过去>12周或如果存在临床不稳定,则应重新筛选患者

[0288] 14. 筛选时,症状性低血压或心缩期BP>170mmHg或<90mmHg,或舒张期BP>95mmHg或HR<50bpm。HR和BP将是至少相隔1分钟的三次测量结果的平均值

[0289] 15. 当前心绞痛

[0290] 16. 近期(<90天)急性冠脉综合征

[0291] 17. 先前3个月内的冠脉血运重建(经皮冠状血管介入治疗[PCI]或冠脉旁路移植术[CABG])

[0292] 18. 近期(<90天)因心力衰竭住院、使用慢性IV肌力疗法或其他心血管事件(如脑血管意外)

[0293] 19. 未矫正的严重瓣膜疾病

[0294] 20. 基于中心实验室的评估,在筛选时肌钙蛋白I升高(>0.15ng/mL)。注:中央实验室肌钙蛋白I测定ULN是0.03ng/mL

[0295] 21. 存在将妨碍研究ECG或超声心动图评估的不合格心脏节律,包括:(a) 当前AF,(b) 近期(<2周)持久性AF或(c) 频繁心室性早期收缩力。注释:如果患者在研究前至少2个月开始使用主动心脏再同步化疗法(CRT)或起搏器(PM),并且没有计划在研究期间更改CRT或PM设置,则该患者符合条件。

[0296] 22. 预期寿命<6个月

[0297] 第1部分(SAD队列)

[0298] 在单次递增剂量试验中,以交叉方式在两个连续队列(1和2)的12例患者中评价单次禁食剂量的化合物I 175-550mg或安慰剂,单次剂量之间的间隔在从3天(随后修正为5天)至14天的范围内。在队列1中,8例患者被入选并且全部在A-C的三个时期内接受安慰剂和化合物I 175mg和350mg(以随机顺序并且以设盲方式进行)。六例患者选择继续进入第四个可选开放标签期D。在开放标签期施用的化合物I剂量包括:350mg(n=1);450mg(分为两次施用;n=1);525mg(n=2);和550mg(分为两次施用;n=2)。在队列2中,四例患者被入选,并且全部以随机顺序接受安慰剂和化合物I 400mg和500mg(活性400mg和500mg剂量均分为两次施用)。

[0299] 对于每个治疗期,在第1天早上进行给药前评估,随后进行单次剂量施用。患者在第1天(直至晚上)以及在第2天经受连续药代动力学(PK)、药效动力学(PD[经胸心脏超声心动图或TTE])、ECG及安全性实验室评估。患者在第3天早上出院且在第4天返回诊所进行最终PK评估及不良事件(AE)评价。完成所有治疗期后,在研究中心完成7天随访访视。

[0300] 第2部分(MAD队列)

[0301] 这是一项在稳定的心力衰竭患者中进行的随机、平行组、DB、安慰剂对照、适应性设计、连续递增(口服)多次剂量研究。入选了四个MAD队列(A、B、C、D)(图7B)。SRC审查了每个队列的结果,并确定了剂量并确认了后续队列的初始样本量。此外,每个队列中的前3例患者的LVEF $\geq 25\%$;SRC审查这些患者的初步安全性数据,并决定是否对LVEF $< 25\%$ 的患者开放队列入选。

[0302] 在队列A中,在禁食2小时后施用化合物I 75mg每日两次(BID)或匹配安慰剂,并且在接下来的2小时内禁食。在队列B、C和D中,患者分别随食物一起服用化合物I 50、75和100mg BID(表5)。

[0303] 表5. 多次剂量试验给药队列

		剂量	用化合物 I 治疗的患者人数*
[0304]	队列 A(n = 8)	75 mg BID	6
	队列 B(n = 12)	50 mg BID	9
	队列 C(n = 12)	75 mg BID	9
	队列 D(n = 8)	100 mg BID	6

[0305] 患者进入临床研究单位11天且经历3个连续研究期:(1)2天(第1天至第2天)的初始单盲安慰剂磨合期;(2)随机化(1:3)双盲治疗期,其中患者接受7天每日两次经口施用的安慰剂或化合物I(自第3天直至第9天);(3)对在D11离开研究单位的患者的随访期及在第16天进行的最后一次随访门诊访视。在11天留观期间,患者处于连续监护之下。偶尔地,植入有ICD的患者不会被留观但仍会受到密切监测,经常返回临床研究单位且每次接受双盲治疗均由健康照护专业人员监护。

[0306] 患者每日两次(每12小时)进行给药。给药可与计划的给药时间相差 ± 2 小时,只要给药间隔至少10小时且不超过14小时即可。每日两次给药的例外是在第9天(随机化DB研究药物治疗的最后一次剂量)。在第9天,施用单次早上剂量。

[0307] 在每次给药事件之前,审查前几天的所有可用安全性数据(对于未被留观的患者,若雇有家庭健康护士,护士和研究中心处于每天沟通状态以确保安全性)。DB治疗的给药发生在每天大约相同时间。

[0308] 化合物I以经泡罩包装且装卡(carded)的口服片剂提供。提供安慰剂片剂且安慰剂片剂以匹配形式呈现。所有临床试验材料均由Sanofi, Inc (Montpellier, France) 制造、包装、贴标签及分销。每张泡罩卡含有25mg片剂、100mg片剂或安慰剂片剂。没有使用混合强度泡罩卡。每个泡罩卡均按照当地法规要求进行标记,并且以允许当地非盲药剂师在双盲治疗期期间准备每个剂量的方式进行标记。除了非盲药剂师外,其他研究中心研究人员对治疗分配仍被设盲。

[0309] 在研究期间,执行多项评价,包括:连续TTE评估(11至14次TTE/患者,在第1天、第2天、第3天、第4天、第7天、第9天、第10天及第11天);PK采样(伴随着每次随机化后超声心动图收集PK样品);ECG(在第2天、第3天、第4天、第7天、第9天、第10天、第11天及第16天);肌钙蛋白(伴随着每次随机化后ECG收集);及安全性实验室评估。被留观的患者经历连续遥测。在基线(第1天至第2天)时且在双盲治疗结束(第7天至第9天)时对所有患者执行Holter监测。每天收集生命体征。

[0310] 除了中央评估外,研究中心还对12导联ECG、TTE、安全性实验室结果及肌钙蛋白执行了局部评估,以进行实时安全性监测和患者管理。在PD对TTE的影响被认为过度(基于局部TTE)(诸如与基线(第3天,给药前)相比两个连续TTE的心缩期射血时间延长>75毫秒或单个TTE的心缩期射血时间延长>110毫秒,或两个连续TTE的两个收缩力参数相对增加>50%)的情况下,临床医生根据方案指示立即调整剂量(亦即施用较低剂量)。在药物相关冠脉缺血、药物相关疑似意外严重不良反应、肝损伤或生命体征的临床显著且持久性的变化或心律失常或使用Fridericia方法的HR矫正QT间期(QTcF)>500毫秒(不能归因于起搏或QRS持续时间延长)的情况下,也中断给药。

[0311] 研究治疗

[0312] 在第1部分(SAD)中,研究患者接受单独递增剂量的化合物I(2至3次剂量)及单次剂量的匹配安慰剂。在第2部分(MAD)中,研究患者第1天及第2天接受单盲安慰剂BID且然后接受7天(第3天至第9天)的DB治疗(安慰剂或化合物I)。在队列A、B、C及D中,在第9天的早上患者接受单次剂量的安慰剂或化合物I用于系列PK/PD评估,同时第3天至第8天这些队列中的患者接受安慰剂或化合物IBID。

[0313] 化合物I药物物质为根据上文实施例1中所述且以5mg、25mg或100mg片剂提供。安慰剂片剂以匹配的片剂提供。将片剂用泡罩包装且然后装卡。每一泡罩卡含有仅5mg、仅25mg、仅100mg或仅安慰剂。将泡罩卡包装到“试剂盒箱”中。

[0314] 研究药物、施用及时间表

[0315] 研究药物由化合物I 5mg片剂、25mg片剂、100mg片剂或匹配安慰剂片剂组成。在第1部分(SAD)中,化合物I或安慰剂在过夜禁食(至少6小时)后施用,而在第2部分(MAD)中,化合物I在2小时禁食后(队列A)或随食物一起(队列B、C及D)施用。剂量与最少240mL水一起摄入,但视需要摄入更多水。整个剂量在至多15分钟的时段内施用。用于确定将来评估的剂量的时间为服用最后一个片剂的时间。在第2部分(MAD)的队列中,使用BID方案。

[0316] 在第1部分(SAD)中,患者禁食过夜(约6小时)至剂量后禁食4小时。除与剂量一起食用的水外,可摄入水直至给药前约1小时及给药后约1小时。若将剂量分开,则受试者在第一个半剂量之前禁食6小时。可在第一个半剂量后2小时食用清淡低脂肪点心且可直至第二个半剂量后2小时继续禁食。

[0317] 在第2部分(MAD)中,队列A患者在给药前禁食2小时且在给药后禁食2小时。例如,若在8AM进行早上给药,则患者可在6AM吃点心且在10AM吃全早餐。若在8PM进行下午给药,则患者可在6PM吃晚餐且在10PM吃点心。这些时间可基于当地安排偏好进行调整,但剂量相隔至少10.5小时。队列B、C及D患者随每一剂量一起摄入食物。

[0318] 过度药理学效应及超剂量的管控

[0319] 基于非临床药理学特征,化合物I的过度效应可导致心肌缺血。在健康志愿者中,

效应的持续时间将遵循化合物I的PK谱并且 $T_{\max}$ 为4至6小时且半衰期为约15小时,但作为队列1的一部分的接受化合物I的患者的半衰期稍长(20至25小时)。可包括胸痛、头晕目眩、发汗及ECG变化在内的临床体征及症状应在短时间段内开始减退。医师立即评价具有可能继发于心肌缺血的体征和/或症状的任一患者的心脏缺血的可能性,且适当时获得另外的ECG及系列肌钙蛋白作为评价的一部分。

[0320] 如果存在心脏缺血的证据,则患者在适当时接受缺血的标准疗法,包括补充氧及硝酸盐。需要小心地施用增加HR的剂,这是因为化合物I可延长SET,其将导致舒张期持续时间缩短,从而引起舒张期心室充盈减少。另外,过度药理学效应可增加心肌氧需求,因此可进一步增加心肌氧需求的剂应小心地施用。

[0321] 如果存在过度药理学效应,则接受大于计划的剂量的患者在适当时会得到支持,诸如上文所述。

[0322] 伴随疗法

[0323] 在研究期间,患者继续以相同剂量及与平时接近相同的时间摄入其药物以治疗其充血性心力衰竭及其他医学疾患,以在整个研究中尽可能维持相似的前负荷及后负荷条件,以使化合物I效应评估的混淆因素最小化。特别是,如果用利尿剂治疗患者,则在整个研究中利尿剂的施用时间相对于DB治疗保持相似。如果适用,收集利尿剂的施用时间。如果患者不被留观,则指导患者维持每日施用药物(若适用,包括利尿剂)的恒定时间,并记录施用的时间。

[0324] 由研究者审查所有处方及非处方药物。使用医学监查员讨论关于入选或药物的问题。非处方药物在整个研究中(在研究者的判断下)可以稳定剂量及以不超过根据标签指导的量服用。记录所有伴随疗法(处方或非处方)。在筛选前至少30天或5个半衰期(以较长者为准)中断其他研究性疗法。

[0325] 如果患者的AE需要治疗(包括摄入对乙酰氨基酚或布洛芬),则记录药物;包括施用(起始/终止)时间、日期、剂量及适应症。

[0326] 研究结果

[0327] 在50mg BID下,化合物I达到了在2000至<3500ng/mL范围内的稳态浓度。化合物I显著降低 $LA_{\min}$ Vi(在中等及高浓度下分别为-2.1mL/m²[p<0.01]和-2.4mL/m²[p<0.01]),增加LAEF(在中等及高浓度下分别为+3.3% [p<0.05]和3.6% [p<0.05]),并且改善LAFI(在中等及高浓度下分别为+6.1 [p<0.01]和+5.8 [p<0.01]) (表6和图8)。

[0328] 表6. 多次剂量试验——根据化合物I血浆浓度范围的超声心动图变量从基线(经安慰剂校正)的变化

化合物 I 血浆浓度组的平均变化(SE) ^{b, c}				
	基线 ^a (n = 40)	< 2000 ng/mL (n = 30)	2000 – < 3500 ng/mL (n = 26)	≥ 3500 ng/mL (n = 13)
左心房容积和功能				
LAEF (%)	41 (8)	2.1 (1.2)	3.3* (1.3)	3.6* (1.6)
LA _{max} Vi (mL/m ²)	28 (9)	-1.2 (0.6)	-1.1 (0.7)	-1.3 (0.8)
LA _{min} Vi (mL/m ²)	17 (7)	-1.8** (0.6)	-2.1** (0.6)	-2.4** (0.7)
化合物 I 血浆浓度组的平均变化(SE)^{b, c}				
	基线 ^a (n = 40)	< 2000 ng/mL (n = 30)	2000 – < 3500 ng/mL (n = 26)	≥ 3500 ng/mL (n = 13)
[0329] LAFI	26 (13)	2.6 (1.5)	6.1** (1.6)	5.8** (2.0)
MR 喷射 面积/LA 面积比率 (%)	8.7 (10.5)	0.3 (1.2)	-0.6 (1.3)	-4.2* (1.6)

[0330] 来自二尖瓣流入多普勒的晚期峰值波速;bpm,每分钟心跳次数;DBP,舒张压;e',舒张期早期峰值房室瓣环速度;E,来自二尖瓣流入多普勒的早期峰值波速;IVRT,等容松弛时间;LA,左心房;LAEF,左心房排空分数;LAFI,左心房功能指数;LA_{max}Vi,左心房最大容积指数;LA_{min}Vi,左心房最小容积指数;LS,最小二乘法;LV,左心室;LVEDD,左心室舒张末期直径;LVEDVi,左心室舒张末期容积指数;LVEF,左心室射血分数;LVESD,左心室心缩末期直径;LVESVi,左心室心缩末期容积指数;LVFS,左心室缩短分数;LVGCS,左心室整体周向应变;LVGLS,左心室整体纵向应变;LSVS,左心室每搏量;MR,二尖瓣回流;SBP,收缩压;SD,标准偏差;SE,标准误差;SET,心缩期射血时间;TTE,经胸超声心动图。

[0331] 对于分析,所有评估都包含在对应于伴随该评估达到的化合物I浓度的列中。因此,4例患者仅贡献于较低(<2,000ng/mL)化合物I浓度组,13例患者贡献于较低及中等(2,000至<3500ng/mL)化合物I浓度组,并且13例患者贡献于所有三个化合物I浓度组。

[0332] ^a所有经化合物I治疗的患者(不包括接受安慰剂的患者)的基线测量结果的绝对算术平均值和SD。

[0333] ^bTTE参数自基线的变化在每个血浆浓度组(<2000ng/mL、2000-<3500和≥3500ng/mL)与安慰剂(浓度=0)之间的LS平均差(SE)。

[0334] ^cLS平均差的SE=LS均值差的SE。

[0335] p<0.05。

[0336] **p<0.01。

[0337] 概述

[0338] 在患有HFrEF的患者(平均年龄60岁,女性25%,缺血性心脏病48%,平均LV射血分数32%)中,当与安慰剂比较时,化合物I(血浆浓度 $\geq 2000\text{ng/mL}$)降低了LA最小容积指数(高达 -2.4mL/m^2 , $p < 0.01$)并且增加了LA功能指数(高达6.1, $p < 0.01$)。这些结果与LA收缩力的直接活化的临床前发现一致(参见实施例1和2)。

[0339] 心脏肌球蛋白活化剂增强肌原纤维ATP酶活性,导致心肌收缩力及心缩期持续时间(亦即SET)均 Ca^{2+} 依赖性增加(Teerlink, Heart Fail Rev. (2009) 14(4):289-98),所有特征为化合物I所共有并且现已得到临床前和临床观察的支持。然而,化合物I亦是心脏肌球蛋白的选择性且直接的活化剂,其不会阻碍心室心肌的最大力量产生(Kampourakis等人, J Physiol (2018) 596(1):31-46; Nagy等人, Br J Pharmacol. (2015) 172(18):4506-18; Woody等人, Nat Commun. (2018) 9(1):3838)。此外,化合物I直接增加已知由内在较弱(a)肌球蛋白马达组成(Aksel等人, Cell Rep. (2015) 11(6):910-20)的LA纤维中的力量产生,这进一步强调了其保留/增强肌球蛋白的内在动力产生(动力冲程)的能力。

[0340] 这些研究证实化合物I改善患有HFrEF的患者的心房尺寸/功能。

[0341] 实施例6:慢性化合物I治疗在患有LVEF降低及阵发性或持久性AF的患者中的临床疗效和安全性的随机化、双盲、平行组研究

[0342] 本实例描述旨在确定化合物I长期治疗在患有LVEF降低($< 50\%$)及阵发性或持久性AF的患者中的临床疗效和安全性的研究的设计。

[0343] 本研究的主要疗效目标将包括评价如通过TTE测量的化合物I对LV及LA容积和功能的影响,以及评价经由经植入装置或ILR连续测量的化合物I对AF负担的临床疗效。

[0344] 本研究的主要安全性目标将包括评价化合物I长期治疗的临床安全性和耐受性。

[0345] 该研究的次要目标将包括:

[0346] -评价化合物I对其他TTE参数(例如SET、舒张功能)的影响;

[0347] -评价化合物I对生物标记物(例如NT-BNP前体、高敏肌钙蛋白)的影响;

[0348] -评价化合物I对AF复发的临床疗效;

[0349] -评价化合物I对NYHA的临床疗效;

[0350] -评价化合物I对患者报告结局(例如KCCQ、AFEQT)的临床疗效;

[0351] -评价长期治疗后化合物I的PK;以及

[0352] -评价化合物I的PK-PD效应。

[0353] 该研究的探索性目标将包括:

[0354] -评价经由Zio贴片测量的化合物I对AF负担的临床疗效(所有患者);

[0355] -评价化合物I对存活天数及出院天数的临床疗效;

[0356] -评价化合物I对结局(例如CV死亡、CV住院、紧急HF或AF访视)的临床疗效;

[0357] -评价化合物I对6分钟步行试验(6MWT)的临床疗效;以及

[0358] -评价化合物I对活动水平的影响(例如加速度测定法)。

[0359] 研究设计

[0360] 将入选两个队列(队列1和队列2)。计划入选总共最多约200名受试者;但是,可能会入选另外的队列。在200例患者中,100名将具有植入式装置或ILR(队列1),并且100名将在队列2中。个体患者的预期研究持续时间为长达8个月,包括用于筛选的约2至6周,用于治疗约6个月(24周)以及用于随访的4周。

[0361] 每个队列将涵盖每组25例患者的四个平行组,该四个平行组接受安慰剂、25mg BID的化合物I、50mg BID的化合物I或75mg BID的化合物I。

[0362] 纳入标准

[0363] 本研究将在符合以下标准的患者中进行:

[0364] 1. 筛选访视时年龄为18-85岁的男性或女性

[0365] 2. 基于在过去12个月内进行的最近的TTE或筛选echo,记录到LVEF降低(<50%)。

[0366] -最近的合格的LVEF一定不能是在AF发作期间执行的,且如果适用,则必须是在以下中的任何一者后至少30天执行的:

[0367] -1) 因可能使EF降低的事件(如急性冠脉综合征/心肌梗死、脓毒症)住院治疗;

[0368] -2) 可能使EF增加的干预(例如,心脏再同步化疗法、冠脉血运重建);或者

[0369] -3) HF的有史以来第一次呈现

[0370] -如果诊断出LVEF $\leq$ 40%的HFrEF,则患者应用GDMT(即标准照护)进行治疗,除非不能耐受或禁忌,否则该GDMT包括以下中的至少一者: β 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶素(ACE)抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂(ARB)及血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)。-此类疗法应在随机化之前以稳定剂量给予 $\geq$ 3周,且没有计划在本研究期间进行调整。

[0371] 4. 筛选时NT-BNP前体 $\geq$ 150pg/mL(或者如果为高BMI或黑人患者,则 $>$ 100pg/mL)

[0372] 5. 房颤(AF)的诊断定义如下:

[0373] -对于队列1(有经植入装置/ILR且为阵发性AF),患者必须满足所有以下标准:

[0374] -可连续测量AF负担,即患者在筛选时具有带有心房导线的经植入装置(起搏器、ICD、CRT)或植入式环路记录器(ILR),或者在筛选期期间愿意植入ILR;以及

[0375] -筛选时的AF负担(基于筛选时的装置询问)范围为2%至70%。对于愿意植入ILR的患者,合格的AF负担将基于在筛选期间执行的2w Zio贴片。只有在认为患者符合条件后才应植入ILR。

[0376] 注释:筛选时的装置/ILR询问应涵盖 $\geq$ 连续2周

[0377] -对于队列2(没有经植入装置/ILR,为阵发性或持久性AF),患者必须满足所有以下标准:

[0378] -AF负担无法连续测量,以及

[0379] -患者已具有AF的临床诊断(基于心电图证据),而不是由于短暂疾患(例如,手术后等),以及

[0380] -患者在筛选前6个月内具有至少一次持续性AF发作(基于医疗记录,或12导联ECG,或者Holter或贴片上AF发作 $>$ 10分钟,或先前的ECV)并且没有长期持久性或永久性AF的证据。

[0381] 6. 仅对于队列1患者:

[0382] -具有心房导线的经植入装置/ILR必须具有远程数据传输能力

[0383] -患者愿意且能够在家中传输装置数据。

[0384] 排除标准

[0385] 符合以下任何标准的患者将被排除在研究之外:

[0386] 与AF有关:

[0387] -考虑患者为队列1(即具有经植入装置或ILR,或愿意接受ILR)并且在筛选时具有

AF负担<2%或>70%。

[0388] -AF具有可逆病因(甲状腺疾病、酒精、肺栓塞、术后早期、急性心包炎、创伤等)；

[0389] -具有用肺血管舒张剂(内皮素受体拮抗剂、PDE5抑制剂等)治疗的肺高血压的患者；

[0390] -已知通道病变(例如,长QT综合征、Brugada综合征或CPVT)

[0391] -在筛选前诊断出AF超过10年

[0392] -长期持久性或永久性AF的证据

[0393] -筛选期间需要ECV或改变抗心律失常疗法的AF发作(注释:允许重新筛选一次)

[0394] -随机化的AF(12导联ECG)

[0395] 注释:在恢复至窦性心律后,患者可在几天后被随机化

[0396] -LA直径(基于最近的TTE)>60mm

[0397] -近期(筛选前<6个月)或计划或可能在本研究期间进行导管消融

[0398] -近期(筛选前<1个月)或计划在本研究期间引入新的抗心律失常疗法——无意改变抗心律失常药物方案

[0399] -筛选前<1个月或筛选期间执行了电心脏复律(ECV)

[0400] - (任选) 患者无法在家中使用和记录6导联ECG。

[0401] 与HF有关:

[0402] -超声心动图声窗不足

[0403] -筛选时NYHA IV级

[0404] -在筛选时,症状性低血压或收缩压(BP)<90mmHg,或舒张压>95mmHg

[0405] -严重的主动脉瓣疾病或二尖瓣狭窄、研究期间计划或预期的二尖瓣夹合或二尖瓣膜修复术、肥厚性或浸润性心肌病(例如淀粉样变性)、活动性心肌炎、缩窄性心包炎,或有临床意义的先天性心脏病;

[0406] -近期(筛选前≤90天)重大心血管事件(如急性冠脉综合征、中风等)

[0407] -近期(筛选前≤90天)或计划进行心血管干预(包括但不限于:CABG、PCI、瓣膜修复)

[0408] -近期(筛选前≤45天)或计划植入装置,而不是在筛选期间植入ILR(例如起搏器、CRT)

[0409] -近期(≤90天)因心力衰竭住院或接受IV肌力药治疗

[0410] -终末期HF定义为需要左心室辅助装置、主动脉内球囊泵(IABP)或任何类型的机械支持或等待心脏移植。

[0411] 其他排除:

[0412] -对式I或式I制剂的任一组分具有超敏反应

[0413] -临床指示的如由研究者确定的活动性感染

[0414] -在筛选前5年内任一类型的恶性肿瘤史,在筛选前超过2年发生的以下经手术切除的癌症除外:原位宫颈癌、非黑色素瘤皮肤癌、原位导管癌及非转移性前列腺癌

[0415] -实验室参数:

[0416] -严重肾功能不全(被定义为根据简易肾病饮食改良公式[sMDRD],当前估计的肾小球滤过率[eGFR]<30mL/min/1.73m²)

- [0417] -在随机化之前最近一次测定的血清钾 <3.5 或 >5.5 mEq/L (允许实验室重复1次)
- [0418] -随机化之前最近一次测定的AST或ALT >3 xULN或总胆红素 >2 x ULN (允许实验室重复1次)
- [0419] -研究者及医学监查员认为具有临床意义的任何持久性的 (2个或更多个) 超出范围的安全性实验室参数 (化学、血液学)。
- [0420] -研究者或医生认为将对受试者安全性构成风险或干扰研究评价、程序、完成或导致过早退出研究的任何其他临床上显著的病症、疾患或疾病 (包括物质滥用) 的病史或证据
- [0421] -预期寿命 <6 个月。
- [0422] -参与了这样的临床试验,在该临床试验中,受试者在筛选前30天或至少5倍相应消除半衰期 (以较长者为准) 内接受了任何研究性药物 (或目前正在使用研究性装置)。

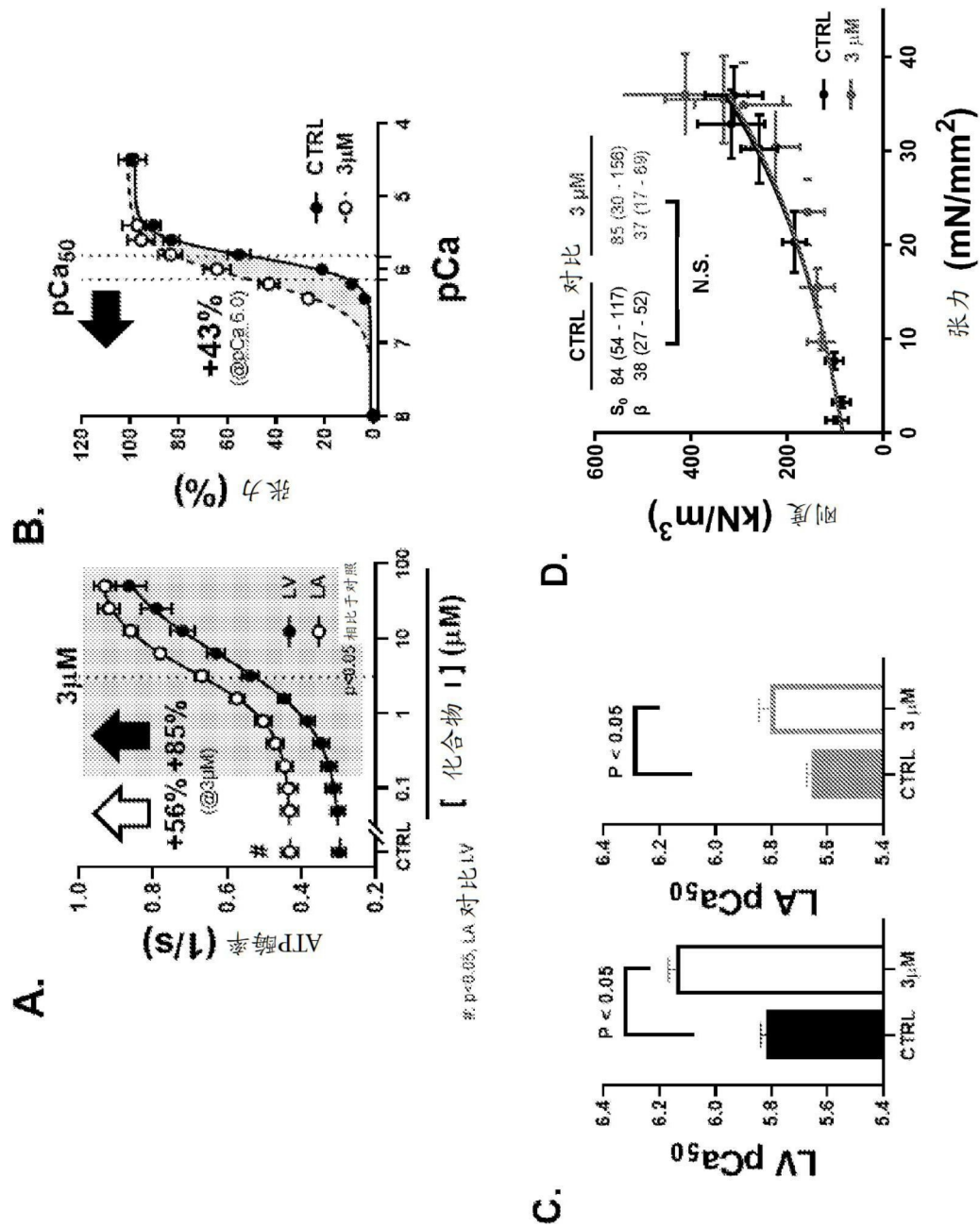


图1

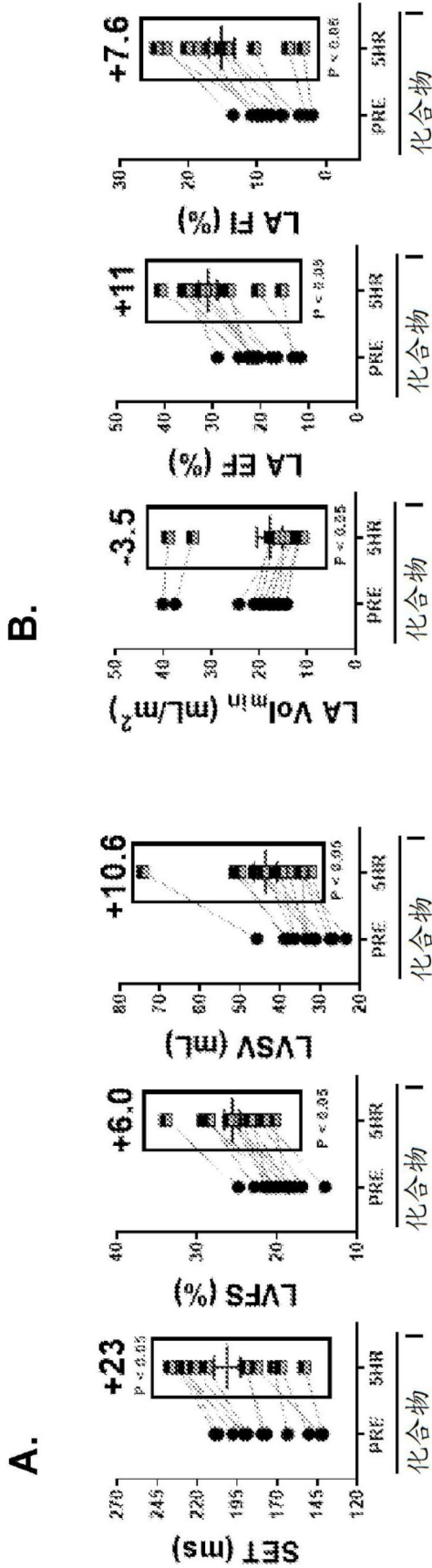


图2

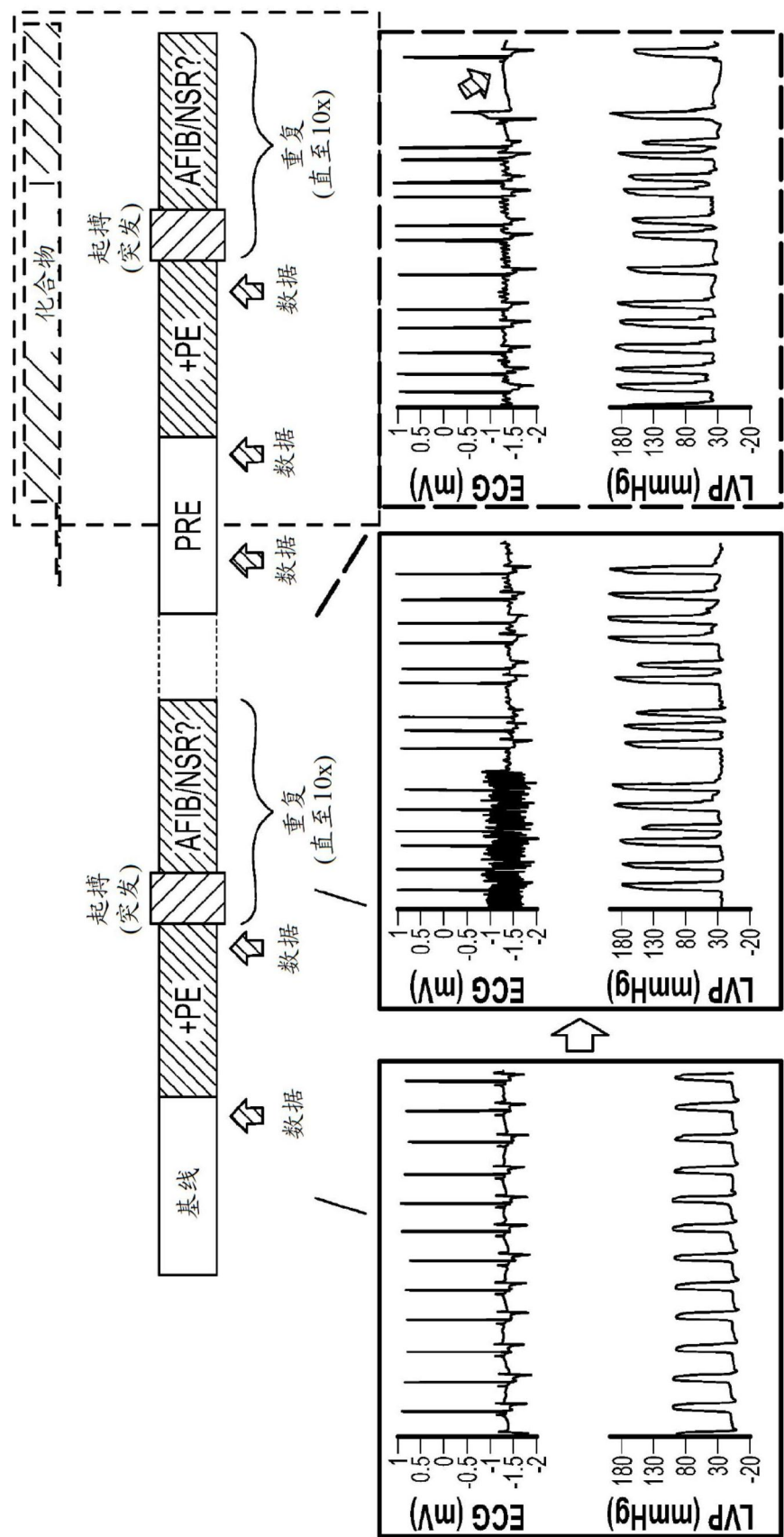


图3

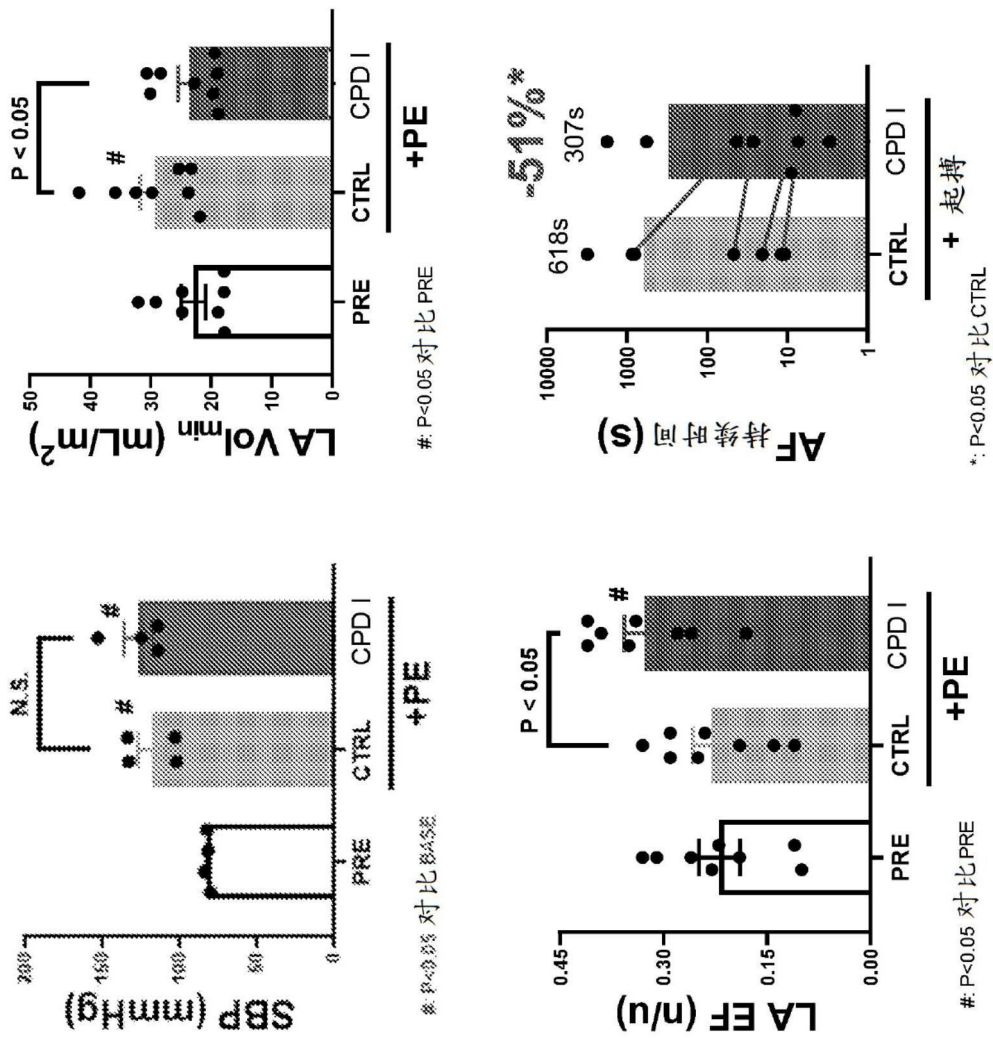


图4

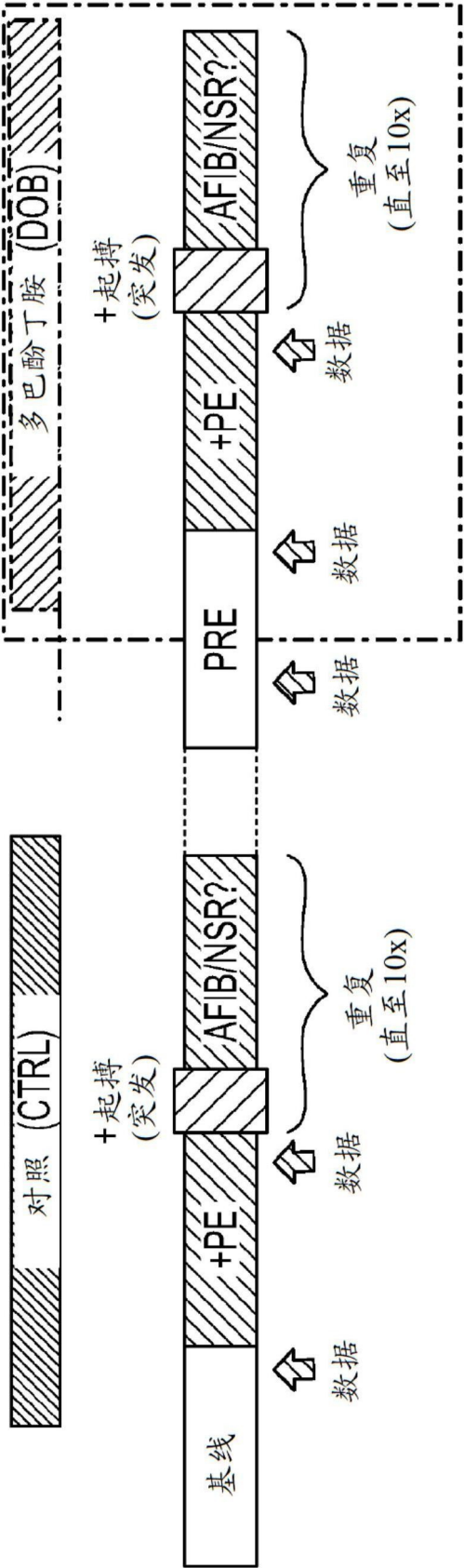


图5

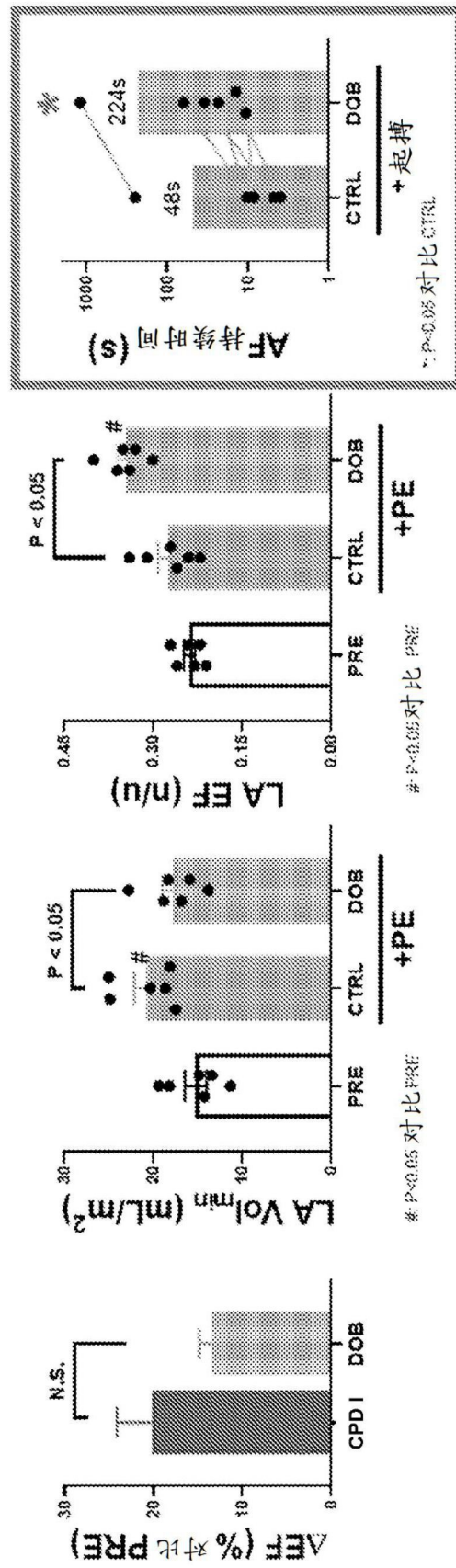


图6

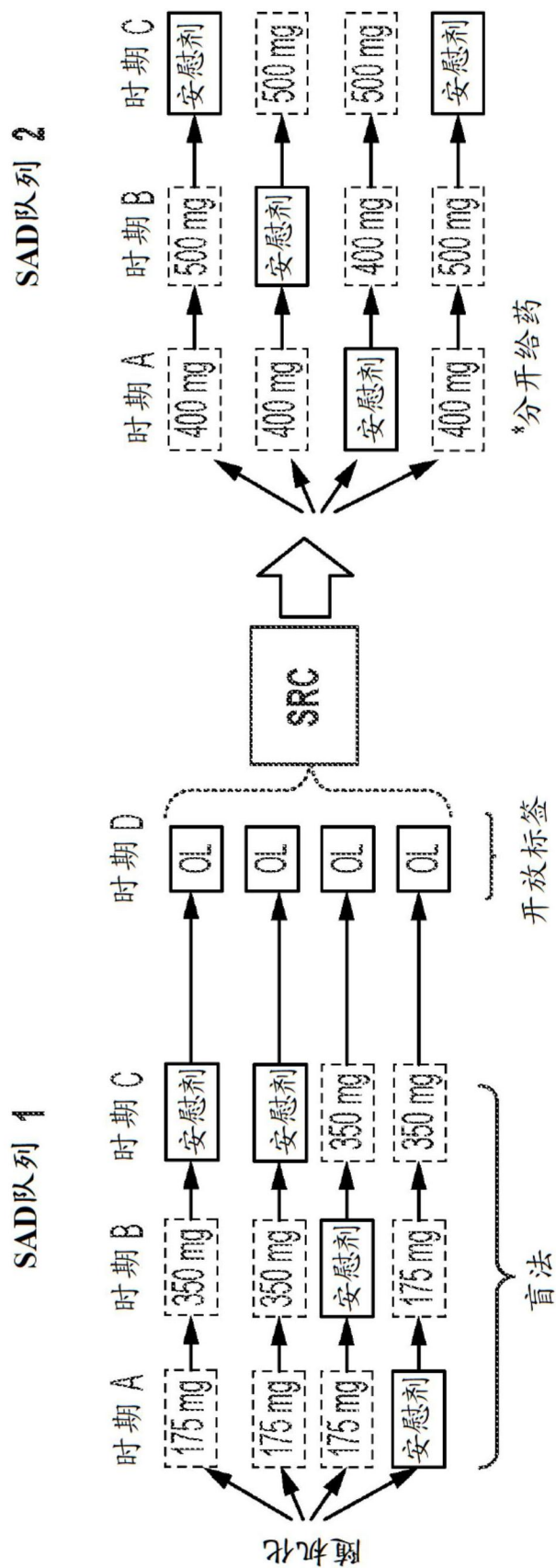


图7A

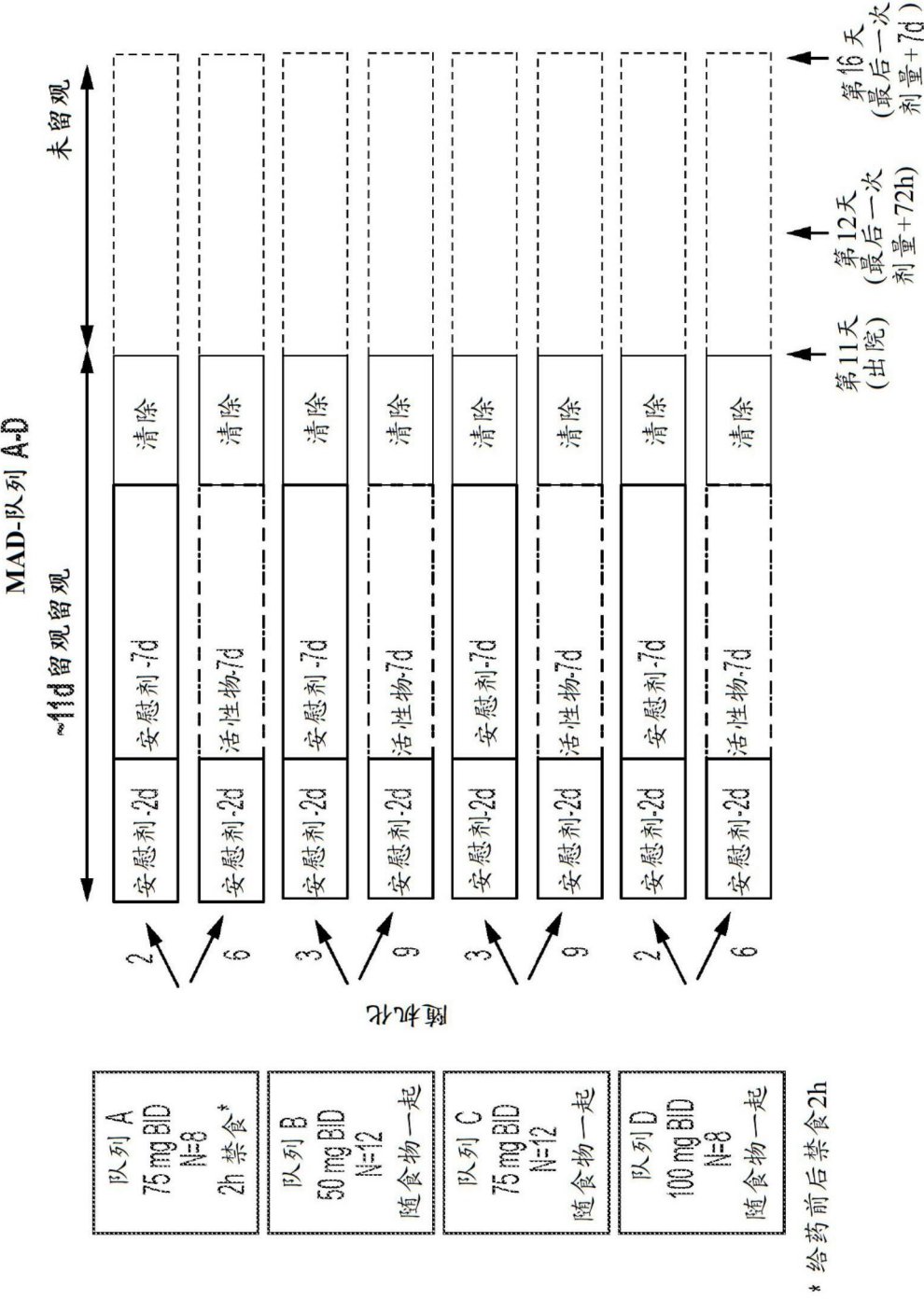


图7B

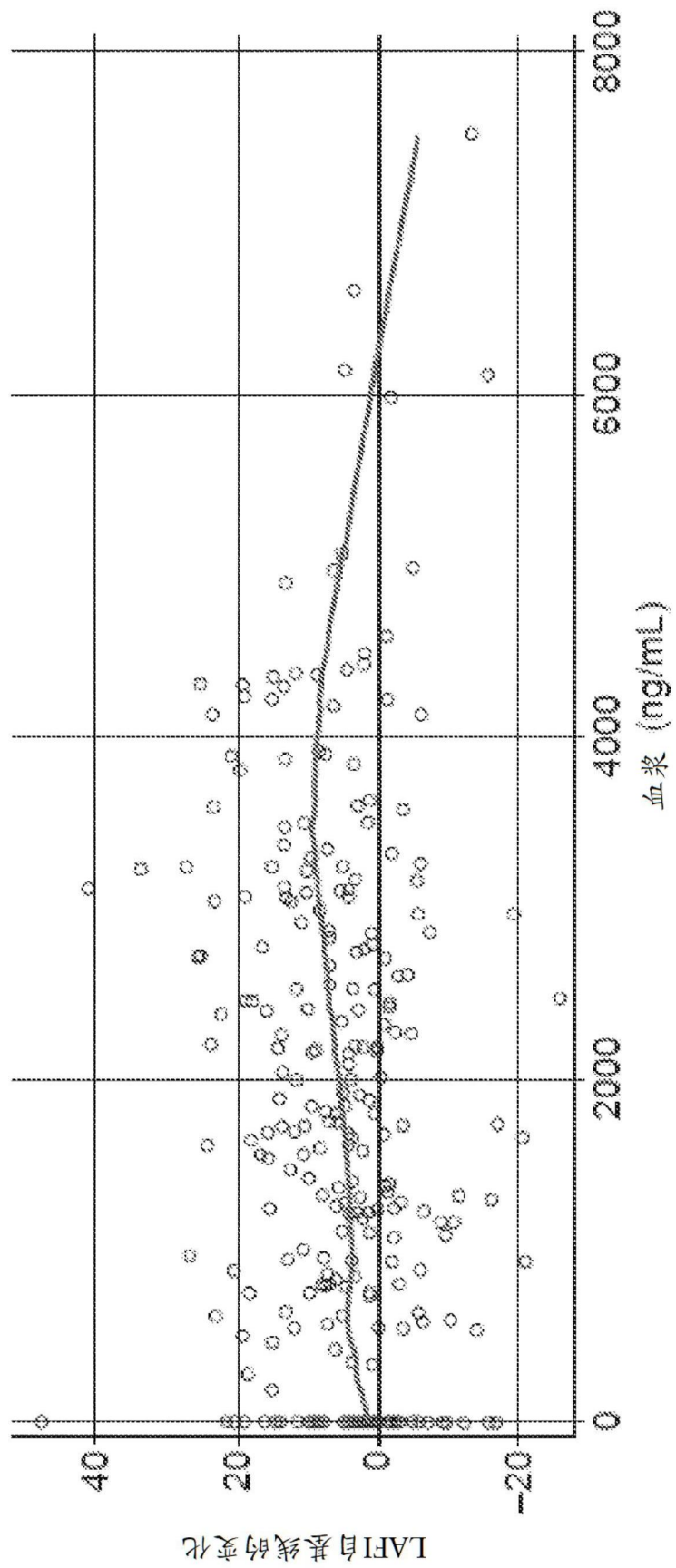


图8