



ETITORIO

213 ①

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación: 03009984 00000000
Fecha (AMB): 2003-02-07 17:03:40
Folios: 213
adicación
Tramite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE :

☒ X

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I.

☒ X

Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE S.A.S.; SMITH
KLINE BEECHAM CORPORATION Y GLAXO GROUP LIMITED.

Dirección: 100 Route de Versailles, F-78163 Marly-le-Roi, FR; One
Franklin Plaza P.O. Box 7929, Philadelphia, PA 19103.US; Glaxo
Wellecome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB 0NN GB

Nacionalidad o Domicilio: Francesa; Estadounidense, Británica

Lugar de Constitución: Francia; Estados Unidos e Inglaterra

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Avda 82 No. 10-62 Piso 6

Teléfono: 634-1500

Fax: 376-2211

E-Mail: patents.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒ X

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79.782.747 Bú TP 74.295

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER LISTA ADJUNTA

Dirección: VER LISTA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER LISTA ADJUNTA

⑤ PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/GB01/03544

Fecha Agosto 7, 2001

Publicación Internacional No. WO 02/11766

Fecha Febrero 14, 2002

⑥ Título (54)

EL USO DE ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE LA 5HT4 EN LA PROFILAXIS O TRATAMIENTO DE
CIERTAS CONDICIONES CARDIOVASCULARES.

⑦ Clasificación Internacional (51)

A61K45/08. A61K31/404

⑧ Prioridad

SI

☒ X

NO

☐

(33) País de Origen

GB

GB

GB

GB

(32) Fecha

Agosto 7, 2000

Agosto 8, 2000

Agosto 2, 2001

Agosto 3, 2001

(31) Número de Solicitud

0019410.0

0019523.0 y 0019524.8

0118919.0

0119022.2

⑨

Comprobante de pago No. 35,579; 2.331; 2.330

Fecha 31-05-02; 11-01-02

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

10

ANEXOS

2

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 
C.C. 79.782.747 de Btá T.P. 74295

3

INVENTORES

BONHOMME, Mirelle Marguerite Jeanne: |
Centre de recherches, 25 avenue du Québec F-91951 Les Ulis (FR).

BRIL, Antoine Michael Alain: ✓
709 Sweland road , King of Prusia , PA 19406 (FR).

GOUT, Bernard Emile Joseph: |
Unité de recherché 4 rue du Chesnay-Beauregard, B.P. 96205 F-35760 Saint-Grégoire (FR).

PATEL, Bela Rajiv: /
709 Sweland road , King of Prusia , PA 19406 (FR).

SHEPHERD, Gillian Louise: |
891-995 Greenford road, Greenford Middlesex UB6 OHE (GB).

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03007984 00000000 Folios: 213
Fecha (HNB): 2003-02-07 17:03:40
Tramite : 011 PCI-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESEN/AC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 35.579
FECHA : MAYO 31 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS BONEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	1458137	31/05/2002	9.800.000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES
TOTAL :			\$ 8.800.00
			\$ 8.800.00

SOM: OCHO MIL OCHOCIENTOS PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

HIT : 900176999-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 2,330
FECHA : ENERO 11 DE 2002

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 03009984 00000000 Folios: 213
Fecha (AMB): 2003-02-07 17:03:40
Tramite : 011 PCT-PAIENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

REQUISITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	RECIBO DE CAJA			79006	11/01/2002	2,019,510.00
JORGE LUIS GOMEZ	RECIBO DE CAJA			79007	18/12/2001	185,760.00
JORGE LUIS GOMEZ	RECIBO DE CAJA			79008	18/12/2001	185,760.00
JORGE LUIS GOMEZ	RECIBO DE CAJA			79009	18/12/2001	185,760.00
JORGE LUIS GOMEZ	RECIBO DE CAJA			79010	18/12/2001	185,760.00
JORGE LUIS GOMEZ	RECIBO DE CAJA			79011	18/12/2001	185,760.00
JORGE LUIS GOMEZ	RECIBO DE CAJA			79012	18/12/2001	185,760.00
JORGE LUIS GOMEZ	RECIBO DE CAJA			79013	18/12/2001	185,760.00
JORGE LUIS GOMEZ	RECIBO DE CAJA			79014	18/12/2001	185,760.00
JORGE LUIS GOMEZ	RECIBO DE CAJA			79015	18/12/2001	185,760.00
JORGE LUIS GOMEZ	RECIBO DE CAJA			79016	18/12/2001	185,760.00
JORGE LUIS GOMEZ	RECIBO DE CAJA			79017	18/12/2001	185,760.00
JORGE LUIS GOMEZ	RECIBO DE CAJA			79018	18/12/2001	185,760.00
JORGE LUIS GOMEZ	RECIBO DE CAJA			79044	18/12/2001	185,760.00
JORGE LUIS GOMEZ	RECIBO DE CAJA			79045	18/12/2001	185,760.00
JORGE LUIS GOMEZ	RECIBO DE CAJA			79046	18/12/2001	185,760.00

***** CONCEPTO *****

Nº.	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30005-01-01 SOLICITUDES	
	91 TASA ANUAL DE MANTENIMIENTO DE PA	197,000.00
	TOTAL :	\$ 197,000.00

MON: CIENTO NOVENTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

76

Industria y Comercio

SUPERINTENDENTE

NIT : 900176099-2

Radicación : 03009984 00000000
Fecha (GMD) : 2002-02-07 17:03:40
Trámite : 011 PCI-PATENT 379 FASE INCL- 411 PRESENTA
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 213

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 2,331
FECHA : ENERO 11 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	RECIBO DE CAJA			2316	11/01/2002	2,019,510.00
JORGE LUIS GOMEZ	RECIBO DE CAJA			79007	18/12/2001	195,760.00
JORGE LUIS GOMEZ	RECIBO DE CAJA			79008	18/12/2001	195,760.00
JORGE LUIS GOMEZ	RECIBO DE CAJA			79009	18/12/2001	195,760.00
JORGE LUIS GOMEZ	RECIBO DE CAJA			79010	18/12/2001	195,760.00
JORGE LUIS GOMEZ	RECIBO DE CAJA			79011	18/12/2001	195,760.00
JORGE LUIS GOMEZ	RECIBO DE CAJA			79012	18/12/2001	195,760.00
JORGE LUIS GOMEZ	RECIBO DE CAJA			79013	18/12/2001	195,760.00
JORGE LUIS GOMEZ	RECIBO DE CAJA			79014	18/12/2001	195,760.00
JORGE LUIS GOMEZ	RECIBO DE CAJA			79015	18/12/2001	195,760.00
JORGE LUIS GOMEZ	RECIBO DE CAJA			79016	18/12/2001	195,760.00
JORGE LUIS GOMEZ	RECIBO DE CAJA			79017	18/12/2001	195,760.00
JORGE LUIS GOMEZ	RECIBO DE CAJA			79018	18/12/2001	195,760.00
JORGE LUIS GOMEZ	RECIBO DE CAJA			79044	18/12/2001	195,760.00
JORGE LUIS GOMEZ	RECIBO DE CAJA			79045	18/12/2001	195,760.00
JORGE LUIS GOMEZ	RECIBO DE CAJA			79046	18/12/2001	195,760.00

***** CONCEPTOS *****

CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	91 TASA ANUAL DE MANTENIMIENTO DE PA
	TOTAL : \$ 197,000.00

MONTO: CIENTO NOVENTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 1
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Traducción oficial del inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia.

APOSTILLA EN PODER DE SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País : Estados Unidos de América
Este documento Público
2. ha sido firmado por Deborah Ann Spearman
3. Quien ejerce funciones de Notario Público del Condado de Montgomery
4. lleva el sello de Deborah Ann Spearman, Notario Público del Estado de Pensilvania

CERTIFICADO

5. En Harrisburg, Pensilvania
6. El 3 de diciembre de 2002.
7. Por C. Michael Weaver, Secretario de Estado de Pensilvania
8. Bajo el No. A 0214797
9. Gran Sello del Estado de Pensilvania
10. Firma ilegible de C. Michael Weaver, Secretario de Estado de Pensilvania

PODER DE REPRESENTACIÓN

Bilingüe inglés - español otorgado a Carlos Reinaldo Olarte y/o Alvaro Correa Ordoñez. Firmado en King of Prussia, Pensilvania el 22 de noviembre, 2002 por Stephen Venetianer- Vicepresidente de Patentes farmacéuticas.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

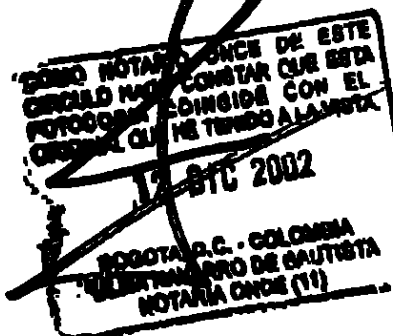
Bilingüe inglés - español del 22 de noviembre, 2002 certificando que Stephen Venetianer ejerce funciones de Vicepresidente de Farmacéuticos de Smithkline Beecham Corporation.

Firmado por Deborah Ann Spearman.

Sello: Deborah Ann Spearman Notario Público - Upper Merion Twp. Condado Montgomery. Sus funciones vencen el 10 de enero, 2004. Miembro de la Asociación de Notarios de Pensilvania.

Sello en alto relieve del Notario de Público: Deborah Ann Spearman.

Traducción fiel del inglés, con copia en archivo. Bogotá 11-12-2002.



Marlén Neira C.

Marlén Neira C.

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

10⁸

APOSTILLE

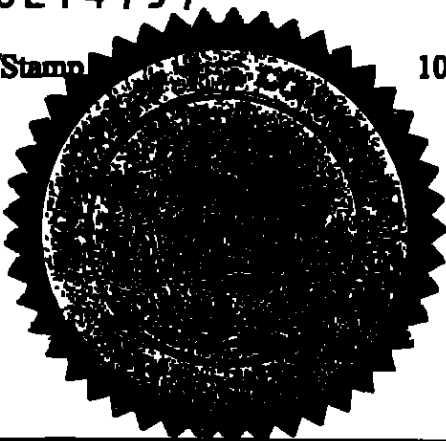
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America
2. This public document has been signed by Deborah Ann Spearman ✓
3. acting in the capacity of Notary Public, Montgomery County
4. bears the seal/stamp of Deborah Ann Spearman, Notary Public, Commonwealth of Pennsylvania

Certified

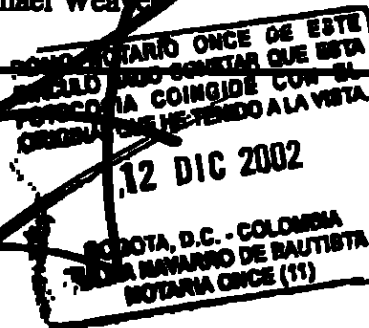
5. at Harrisburg, Pennsylvania
6. The 3rd day of December, 2002
7. by C. Michael Weaver, Secretary of the Commonwealth of Pennsylvania
8. No 0214797

9. Seal/Stamp
10. Signature:



C. Michael Weaver

C. Michael Weaver



9
H

POWER OF ATTORNEY

PODER

The undersigned,

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION,

located in
One Franklin Plaza
Philadelphia, Pennsylvania 19103
United States of America

declares that it hereby grants to

**CARLOS REINALDO OLARTE AND/OR
ALVARO CORREA ORDONEZ**

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper
national officers and authorities for the issue of:

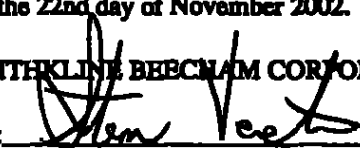
Patents of Invention, Patents for Utility Models, Industrial
Design Registrations, mergers, changes of name,
assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of
address,

to which end it empowers them to take all steps necessary
before said authorities for the objects stated, to file petitions,
prepare descriptions, make protests, declarations, appeals
and objections, pay imposts, apply for certifications, receive
documents and securities, abandon applications and collect
refunds. To the said mandatories sufficient power is granted
hereby to receive notifications for and on behalf of the
Company, to confer powers on those who are to represent
the company judicially and extrajudicially, to answer in
court in the matter of all claims and demands that may be
presented in connection with the patents, and to do
everything that may be required, before administrative or
judicial officers of any class giving them likewise power to
substitute these presents and revoke such substitutions if
necessary.

Done and subscribed in King of Prussia, Pennsylvania,
U.S.A.

On the 22nd day of November 2002.

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

BY: 

Stephen Venetianer
Vice President
Pharmaceutical Patents

La abajo firmada,

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION,

domiciliada en
One Franklin Plaza
Philadelphia, Pennsylvania 19103
United States of America

declara por el presente otorgar a

**CARLOS REINALDO OLARTE Y/O
ALVARO CORREA ORDONEZ**

poder especial amplio y bastante para recabar de las
oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la
obtención de:

Patentes de invención, Patentes de Modelo de Utilidad,
Registro de Diseños Industriales, fusiones, cambios de
nombre, cesiones, presentación y trámite de
oposiciones, cambios de dirección.

a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas
autoridades, todos los pasos necesarios al objeto
indicado, elevar solicitudes, formular descripciones,
protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar
impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y
valores, desistir y percibir. Se concede a los
expresados mandatarios poder bastante para recibir
notificaciones a nombre de la compañía, otorgar
poderes a quienes vayan a representar a la compañía
judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a
todas las reclamaciones o demandas que por motivo de
las patentes se presentaren y hacer cuanto fuere
necesario, ante las autoridades administrativas o
judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo
facultad para sustituir el presente y en caso necesario
revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en

A los días del mes de , 2002.

COMO NOTARIO ONCE DE ESTE
CIRCULO NO COMPTAR QUE SE
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

2 DIC 2002

BOGOTA, D.S. COLOMBIA
TELEFONO DE BAUTISTA
NOTARIA ONCE (11)

10
12

NOTARIAL CERTIFICATION

CERTIFICACION NOTARIAL

On this 22nd day of November 2002,

A los días del mes de de 2002,

the undersigned Notary

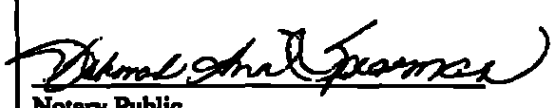
el suscrito Notario

CERTIFIES

DA FE

1. That Stephen Venetianer, of legal age and domiciled in One Franklin Plaza, Philadelphia, Pennsylvania 19103, United States of America, set his hand on the foregoing document.
2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.
3. That the grantor has executed the foregoing document as Vice President, Pharmaceuticals of the judicial person.
4. That the judicial person having its home office in One Franklin Plaza, Philadelphia, Pennsylvania 19103, United States of America, is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
5. That the grantor has in fact referred to the authority and that his/her representation is legal
6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

1. Que Stephen Venetianer, mayor y domiciliado en One Franklin Plaza, Philadelphia, Pennsylvania 19103, United States of America, suscribió de su puño y letra el documento que antecede.
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de Vice President, Pharmaceuticals de la persona jurídica.
4. Que la persona jurídica con sede en One Franklin Plaza, Philadelphia, Pennsylvania 19103, United States of America, está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, y que esta es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:


Notary Public

El Notario Público


DADO NOTARIO PORQUE DE ESTE
CIRCULO HAY CONSTAR QUE ESTA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

12 DIC 2002

RODRIGO D.C. - COLOMBIA
DEPARTAMENTO DE NAUTISTA
NOTARIA ONCE (11)

Notarial Seal
Deborah Ann Spearman, Notary Public
Upper Merion Twp. Montgomery County
My Commission Expires Jan 10, 2004

Traducción oficial del inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia.

APOSTILLA EN PODER DE GLAXO GROUP LIMITED

CERTIFICACION DE NOTARIO DE DE PINNA

En español certificando funciones de Peter John Giddings, apoderado de Glaxo Group Limited y firmada en Londres por el Notario Público James Keer Milligan el 27 noviembre, 2002. - Sello en alto relieve del Notario.

Al reverso en inglés:

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País : Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento Público
2. ha sido firmado por James Keer Milligan
3. Quien ejerce funciones de Notario Público
4. lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADO

5. En Londres
6. El 27 noviembre, 2002. -
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos extranjeros y de la Mancomunidad
8. Bajo el No. G 065287
9. Gran Sello de la oficina de Asuntos extranjeros y de la Mancomunidad
10. Firma ilegible del Secretario de Estado.

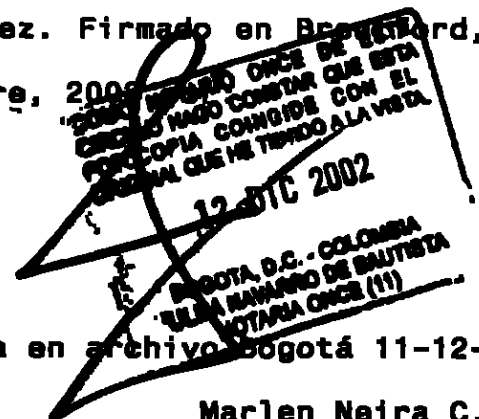
Si el documento se usa en un país que no es miembro de la Convención de la Haya del 5 - Oct. 1964, debe presentarse a la sección consular de la Misión que representa al país.

PODER DE REPRESENTACIÓN

Bilingüe inglés - español otorgado por Glaxo Group Limited a Carlos Reinaldo Olarte y/o Alvaro Correa Ordoñez. Firmado en Brentford, Middlesex, Reino Unido el 22 de noviembre, 2002 por Peter John Giddings

Apoderado y Funcionario autorizado

Es traducción fiel del inglés, con copia en archivo Bogotá 11-12-02-



Marlen Neira C.

MARLEN NEIRA CASTRO

Traductor e Intérprete Oficial

Inglés - Español - Inglés

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

Yo, el infrascrito JAMES KERR MILLIGAN, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

CERTIFICO:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don PETER JOHN GIDDINGS, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "GLAXO GROUP LIMITED", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número 305979, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra;

QUE el citado Señor Don PETER JOHN GIDDINGS está debidamente suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase en nombre y representación de dicha Sociedad en virtud de un Poder otorgado por la referida Sociedad fechado 3 de julio de 2002, cuyo original he tenido a la vista.

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy veintisiete de noviembre del año dos mil dos.



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

- 1 Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

- 2 Has been signed by James Kerr Milligan
été signé par

- 3 Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

- 4 Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

- 5 at London/à Londres
Certified/Attesté
6 the/le 27 November 2002

- 7 by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

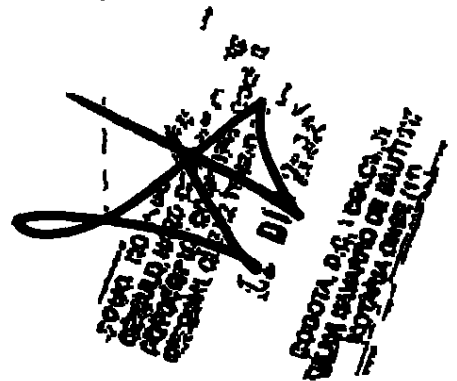
- 8 Number/sous No **G065287**

- 9 Stamp
timbre
10. Signature W Glass



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If the document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961
should be presented to the consular section of the mission representing that country



13 45
AISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA
Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

POWER OF ATTORNEY

P51141

Colombia

PODER

The undersigned,

Glaxo Group Limited,

located in
Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue
Greenford, Middlesex UB6 ONN
United Kingdom

declares that it hereby grants to

**CARLOS REINALDO OLARTE AND/OR
ALVARO CORREA ORDONEZ**

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper
national officers and authorities for the issue of:

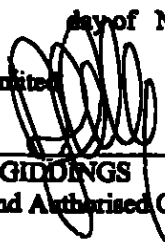
Patents of Invention, Patents for Utility Models, Industrial
Design Registrations, mergers, changes of name,
assignments, filing and prosecution of oppositions, changes
of address,

to which end it empowers them to take all steps necessary
before said authorities for the objects stated, to file
petitions, prepare descriptions, make protests, declarations,
appeals and objections, pay imposts, apply for
certifications, receive documents and securities, abandon
applications and collect refunds. To the said mandatories
sufficient power is granted hereby to receive notifications
for and on behalf of the Company, to confer powers on
those who are to represent the company judicially and
extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims
and demands that may be presented in connection with the
patents, and to do everything that may be required, before
administrative or judicial officers of any class giving them
likewise power to substitute these presents and revoke such
substitutions if necessary.

Done and subscribed in Brentford, Middlesex UK
On the 22nd day of November, 2002.

Glaxo Group Limited

BY:


Peter John GIDONGS
Attorney and Authorised Official

La abajo firmada,

Glaxo Group Limited, ✓

domiciliada en
Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue
Greenford, Middlesex UB6 ONN
United Kingdom

declara por el presente otorgar a

**CARLOS REINALDO OLARTE Y/O
ALVARO CORREA ORDONEZ**

poder especial amplio y bastante para recabar de las
oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la
obtención de:

Patentes de invención, Patentes de Modelo de Utilidad,
Registro de Diseños Industriales, fusiones, cambios de
nombre, cesiones, presentación y trámite de
oposiciones, cambios de dirección.

a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas
autoridades, todos los pasos necesarios al objeto
indicado, elevar solicitudes, formular descripciones,
protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar
impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y
valores, desistir y percibir. Se concede a los
expresados mandatarios poder bastante para recibir
notificaciones a nombre de la compañía, otorgar
poderes a quienes vayan a representar a la compañía
judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a
todas las reclamaciones o demandas que por motivo de
las patentes se presentaren y hacer cuanto fuere
necesario, ante las autoridades administrativas o
judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo
facultad para sustituir el presente y en caso necesario
revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en

A los

días del mes de

2002.

COMO NOTARIO ONCE DE ESTE
CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.

12 DIC 2002

BOGOTA D.C. COLOMBIA
JESUS NAVARRO DE BRITISTIA
NOTARIA ONCE (11)

P32637 14
17

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 February 2002 (14.02.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/11766 A2

(51) International Patent Classification: 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-91931 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, 991-995 Greenford Road, Greenford, Middlesex UB6 0HB (GB).

(74) Agent: WATERS, David, Martin; Corporate Intellectual Property, GlaxoSmithKline, Two New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP (GB).

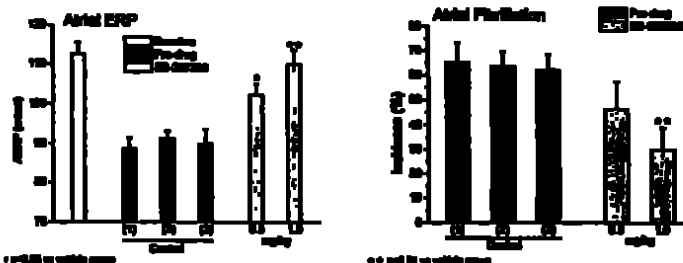
(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GR, GU, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, KG, KP, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,

[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-butyl-4-piperidyl) 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

17 15



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 (regions): 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.

20

INSTRUCTING DATA SHEET

Case Reference : P32637

Filing Title : Use of 5HT4 receptor antagonists in the manufacture of a medicament for the prophylaxis or treatment of atrial fibrillation

Priority to be Claimed : GB 0019410.0 filed 07/08/2000
GB 0019523.0 filed 08/08/2000

Additional Priorities (if any) : GB 0019524.8 filed 08/08/2000
GB0118919.0 filed 02/08/2001
GB0119022.2 filed 03/08/2001

Applicant : Laboratoire GlaxoSmithKline S.A.S.

Address : 100 route de Versailles
78163 Marly-le-Roi
Cedex
France

Applicant's Nationality : French

Joint Applicant : SmithKline Beecham Corporation

Joint Applicant Address: One Franklin Plaza
P.O. Box 7929
Philadelphia, Pennsylvania 19101
United States of America

Joint Applicant's Nationality : American

Applicant : Glaxo Group Limited

Address : Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB8 0NN
United Kingdom

Applicant's Nationality : British

19 17

Inventor :	Nationality :	Site :
Mireille Marguerite Jeanne B BONHOMME	French	LES ULIS
Antoine Michel Alain BRIL	French	C/O ST-GREGOIRE
Bernard Emile Joseph G GOUT	French	C/O ST. GREGOIRE
Bela Rajiv PATEL	US	KING OF PRUSSIA
Gillian Louise SHEPHERD	British	C/O GREENFORD

Inventor Addresses:

Inventor BONHOMME: **Laboratoire GlaxoSmithKline S.A.S.
Centre de recherches
25, avenue du Quebec
F-91951 Les Ulis, France**

Inventors BRIL & GOUT: **Care of Laboratoire GlaxoSmithKline
Centre de recherches
25, avenue du Quebec
F-91951 Les Ulis, France
(both formerly of Laboratoire GlaxoSmithKline S.A.S.,
Unite de Recherche, 4 rue due Chesnay-Beauregard,
B.P. 98205, F-35760 Saint-Gregoire, France)**

Inventor PATEL: **GlaxoSmithKline Pharmaceuticals
709 Swedeland Road
King of Prussia
PA 19406, USA**

Inventor SHEPHERD: **Care of c/o GlaxoSmithKline
891-895 Greenford Road
Greenford
Middlesex UB6 0HE**

Derivation of Rights :-

Inventors: BONHOMME, BRIL, GOUT & PATEL – by virtue of a contract of employment with the applicant companies(Laboratoire GlaxoSmithKline and SmithKline Beecham Corporation) at the time the invention was made.

Inventor: SHEPHERD – by virtue of an assignment

21

CLAIMS:

1. The use of N-[(1-ⁿbutyl-4-piperidiny)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indole-10-carboxamide (SB 207266) or a pharmaceutically acceptable salt thereof in
5 the manufacture of a medicament for the prophylaxis or treatment of atrial arrhythmia in a mammal by administration of the SB 207266 or the 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 the salt thereof at the daily maintainance dose on
10 subsequent days.
2. 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-piperidiny)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indole-10-carboxamide
15 (SB 207266) or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
the method comprising administering the SB 207266 or the 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 the salt thereof at the daily maintainance dose.
- 20 3. N-[(1-ⁿbutyl-4-piperidiny)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 the salt thereof on the first day at a loading dose of about 1.2 to about 2.0
25 times the daily maintainance dose, followed by administration of the SB 207266 or the salt thereof at the daily maintainance dose on subsequent days.
4. The use, a method, or a compound as claimed in claim 1, 2 or 3, wherein the loading dose is about 1.25 to about 2.0 times the daily maintainance dose.
- 30 5. The use, a method, or a compound as claimed in claim 1, 2 or 3, wherein the loading dose is about 1.25 to about 1.75 times the daily maintainance dose.
6. The use, a method, or a compound as claimed in claim 1, 2 or 3, wherein the loading dose is about 1.5 to about 2.0 times the daily maintainance dose.
35
7. The use, a method, or a compound as claimed in claim 1, 2 or 3, wherein the loading dose is about 1.5 times the daily maintainance dose.
8. The use, a method, or a compound as claimed in claim 1, 2 or 3, wherein the
40 loading dose is about 2.0 times the daily maintainance dose.

9. The use, a method, or a compound as claimed in any one of claims 1 to 8, wherein the daily maintenance dose comprises a daily oral or parenteral dosage regimen of about 0.2 mg to about 1.5 mg of the SB 207266 or the pharmaceutically acceptable salt thereof per kg of total body weight (measured as the free base).

5

10. The use, a method, or a compound as claimed in any one of claims 1 to 8, wherein the daily maintenance dose comprises a daily oral or parenteral dosage regimen of about 0.2 mg to 1.0 mg of the SB 207266 or the pharmaceutically acceptable salt thereof per kg of total body weight (measured as the free base).

10

11. The use, a method, or a compound as claimed in any one of claims 1 to 8, wherein the daily maintenance dose comprises a daily oral or parenteral dosage regimen of about 0.2 mg to about 0.5 mg of the SB 207266 or the salt thereof per kg of total body weight (measured as the free base).

15

12. The use, a method, or a compound as claimed in any one of claims 1 to 8, wherein the daily maintenance dose comprises a daily oral or parenteral dosage regimen of about 0.2 mg to 0.3 mg of the SB 207266 or the salt thereof per kg of total body weight (measured as the free base).

20

13. The use, a method, or a compound as claimed in any one of claims 1 to 8, wherein the daily maintenance dose comprises a daily oral or parenteral dosage regimen of about 0.5 mg to 1.0 mg of the SB 207266 or the salt thereof per kg of total body weight (measured as the free base).

25

14. The use, a method, or a compound as claimed in any one of claims 1 to 8, wherein the administration is to a human and wherein the daily maintenance dose comprises a daily oral or parenteral dosage of 20 mg of the SB 207266 or the salt thereof (measured as the free base).

30

15. The use, a method, or a compound as claimed in any one of claims 1 to 8, wherein the administration is to a human and wherein the daily maintenance dose comprises a daily oral or parenteral dosage of 50 mg of the SB 207266 or the salt thereof (measured as the free base).

35

16. The use, a method, or a compound as claimed in any one of claims 1 to 8, wherein the daily maintenance dose comprises a daily oral or parenteral dosage regimen of about 1.0 mg to about 1.5 mg of the SB 207266 or the pharmaceutically acceptable salt thereof per kg of total body weight (measured as the free base).

40

23²⁰

17. The use, a method, or a compound as claimed in any one of claims 1 to 8, wherein the daily maintenance dose comprises a daily oral or parenteral dosage regimen of 1.0 mg to 1.3 mg of the SB 207266 or the pharmaceutically acceptable salt thereof per kg of total body weight (measured as the free base).
18. The use, a method, or a compound as claimed in any one of claims 1 to 8, wherein the administration is to a human and wherein the daily maintenance dose comprises a daily oral or parenteral dosage of 80 mg of the SB 207266 or the salt thereof (measured as the free base).
19. The use, a method, or a compound as claimed in claim 7 or any of claims 9 to 18 as dependent on claim 7, wherein: the mammal is a human; the loading dose is 30 mg, 75mg or 120 mg; and the daily maintainance dose is 20mg, 50 mg or 80 mg respectively.
20. The use, a method, or a compound as claimed in claim 7 or any of claims 9 to 18 as dependent on claim 7, wherein: the mammal is a human; the loading dose is 75mg; and the daily maintainance dose is 50 mg.
21. The use, a method, or a compound as claimed in claim 7 or any of claims 9 to 18 as dependent on claim 7, wherein: the mammal is a human; the loading dose is 120 mg; and the daily maintainance dose is 80 mg.
22. The use, a method, or a compound as claimed in any one of claims 1 to 21, wherein the administration, dosage and/or dosage regimen of the SB 207266 or the salt thereof is oral.
23. The use, a method, or a compound as claimed in any of claims 1 to 22, wherein the medicament, method, or compound is for or employs administration of the daily maintainance dose for from about 1 week up to the mammal's entire remaining life.
24. The use, a method or a compound as claimed in any one of claims 1 to 23, wherein the atrial arrhythmia comprises atrial fibrillation.
25. The use, a method, or a compound as claimed in claim 24, wherein the mammal is a sufferer of or susceptible to persistent atrial fibrillation.
26. The use, a method, or a compound as claimed in claim 24, wherein the mammal is a sufferer of or susceptible to paroxysmal atrial fibrillation.

27. The use, a method, or a compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein the medicament, method, or compound is for, of, or for use in the inhibition of symptomatic recurrences of atrial fibrillation in a mammal with paroxysmal or persistent atrial fibrillation.

5

28. The use, a method, or a compound as claimed in any one of claims 1 to 27, wherein the medicament, method, or compound is for or employs administration of the loading dose during an arrhythmic episode in the mammal, and wherein the medicament, method, or compound is for or employs administration of the maintenance dose after cardioversion of the mammal back to normal sinus rhythm, the cardioversion being done in the event that the mammal is not in normal sinus rhythm after a period sufficient for the loading dose to take effect.

10

29. The use, a method, or a compound as claimed in claim 28, wherein the period sufficient for the loading dose to take effect is about 1 to about 8 hours.

15

30. The use, a method, or a compound as claimed in claim 28 or 29, wherein the arrhythmic episode is an atrial fibrillatory episode.

20

31. The use, a method, or a compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein the mammal is a human.

32. A method of treating a mammal who is experiencing an arrhythmic episode, comprising:

25

(a) administering N-[(1-ⁿbutyl-4-piperidiny)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indole-10-carboxamide (SB 207266) or a pharmaceutically acceptable salt thereof at a loading dose as defined in any one of claims 1 to 31,

(b) waiting for a period sufficient for the dose in step (a) to take effect at least partially,

30

(c) optionally measuring whether the mammal has reverted to normal sinus rhythm,

(d) cardioverting the mammal back to normal sinus rhythm in the event that the mammal is not in normal sinus rhythm after the period in step (b), and then

(e) administering as necessary the SB 207266 or the salt thereof at the daily maintenance dose on subsequent days as defined in any one of claims 1 to 31.

35

33. A method as claimed in claim 32, wherein the period in step (b) is about 1 to about 8 hours.

40

34. A method as claimed in claim 32, wherein the period in step (b) is about 1 to about 4 hours.

25²²

35. A method as claimed in claim 32, 33 or 34, wherein in step (d) direct current (DC) cardioversion is used.
- 5 36. A method as claimed in any of claims 32 to 35, wherein the arrhythmic episode is an atrial fibrillatory episode.
- 10 37. 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 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 38. 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 20 207266) or a pharmaceutically acceptable salt thereof per kg of total body weight (measured as the free base).
- 25 39. 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 the salt thereof per kg of total body weight (measured as the free base).
- 30 40. The use, a method or a compound as claimed in claim 37, 38 or 39, wherein the daily oral or parenteral dosage regimen is from 0.3 mg to 1.0 mg of the SB 207266 or the salt thereof per kg of total body weight (measured as the free base).
- 35 41. The use, a method or a compound as claimed in claim 37, 38 or 39, wherein the daily oral or parenteral dosage regimen is about 0.2 mg to about 0.5 mg of the SB 207266 or the salt thereof per kg of total body weight (measured as the free base).
- 40 42. The use, a method or a compound as claimed in claim 37, 38 or 39, wherein the daily oral or parenteral dosage regimen is about 0.2 mg to 0.3 mg of the SB 207266 or the salt thereof per kg of total body weight (measured as the free base).

43. The use, a method or a compound as claimed in claim 37, 38 or 39, wherein the daily oral or parenteral dosage regimen is about 0.5 mg to 1.0 mg of the SB 207266 or the salt thereof per kg of total body weight (measured as the free base).
- 5
44. The use, a method or a compound according to claim 37, 38 or 39, wherein the daily dosage regimen comprises oral administration to a human of 20 mg of the SB 207266 or the salt thereof (measured as the free base).
- 10
45. The use, a method or a compound according to claim 37, 38 or 39, wherein the daily dosage regimen comprises oral or parenteral administration to a human of 50 mg of the SB 207266 or the salt thereof (measured as the free base).
- 15
46. The use of N-[(1-ⁿbutyl-4-piperidiny)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 1.0 mg to about 1.5 mg of the SB 207266 or the salt thereof per kg of total body weight (measured as the free base).
- 20
47. 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 N-[(1-ⁿbutyl-4-piperidiny)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).
- 25
48. N-[(1-ⁿbutyl-4-piperidiny)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 1.0 mg to about 1.5 mg of the SB 207266 or the salt thereof per kg of total body weight (measured as the free base).
- 30
49. The use, a method, or a compound as claimed in claim 46, 47 or 48, wherein the daily oral or parenteral dosage regimen is 1.0 mg to 1.3 mg of the SB 207266 or the salt thereof per kg of total body weight (measured as the free base).
- 35
50. The use of N-[(1-ⁿbutyl-4-piperidiny)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
- 40

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 the salt thereof (measured as the free base).

- 5 51. 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-piperidiny)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).
- 10 52. N-[(1-ⁿbutyl-4-piperidiny)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
- 15 SB 207266 or the salt thereof (measured as the free base).
53. The use, a method, or a compound as claimed in any of claims 37 to 52, wherein the the daily dosage regimen is oral.
- 20 54. The use, a method, or a compound as claimed in any of claims 37 to 43 or 45 to 52, wherein the the daily dosage regimen is intravenous.
55. The use, a method, or a compound as claimed in any one of claims 37 to 54, wherein the mammal is a sufferer of or susceptible to persistent atrial fibrillation.
- 25 56. The use, a method, or a compound as claimed in any one of claims 37 to 54, wherein the mammal is a sufferer of or susceptible to paroxysmal atrial fibrillation.
57. The use, a method, or a compound as claimed in any one of claims 37 to 56, 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.
- 30 58. The use, a method, or a compound as claimed in any one of claims 37 to 57, wherein the mammal is a human or a pig.
- 35 59. The use, a method, or a compound as claimed in any one of claims 37 to 57, wherein the mammal is a human.
- 40 60. A method of treating a mammal who is experiencing an arrhythmic (e.g. atrial fibrillatory) episode, comprising:

28 25

(a) administering N-[(1-ⁿbutyl-4-piperidiny)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 regimen according to any one of claims 37 to 59,

5 (b) waiting for a period sufficient for the dosage regimen in step (a) to take effect at least partially,

(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 the salt thereof.

61. A method as claimed in claim 60, wherein the period in step (b) is about 1 to about 8 hours.

15 62. A method as claimed in claim 60, wherein the period in step (b) is about 1 to about 4 hours.

63. A method as claimed in claim 60, 61 or 62, wherein in step (d) direct current (DC) cardioversion is used.

64. A method as claimed in claim 60, 61, 62 or 63, wherein step (e) comprises administering as necessary the SB 207266 or the salt thereof at a dosage regimen according to any one of claims 37 to 59.

25 65. 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, wherein the 5-HT₄ receptor antagonist comprises:

30 (i) N-[(1-ⁿbutyl-4-piperidiny)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indole-10-carboxamide (SB 207266);

(iii) 1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid (1-(2-((methylsulfonyl) amino)ethyl)-4-piperidiny)methyl ester (GR 113808);

35 (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);

40 (vii) N-(1-butyl-4-piperidyl)methyl-8-amino-7-chloro-1,4-benzodioxan-5-carboxamide (SB 205800);

29 26

- (viii) [1-[2-[(Methylsulphonyl)amino]ethyl]-4-piperidiny]methyl[2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]carbamate (GR 138897); or
 (ix) [1-[2-[(Methylsulphonyl)amino]ethyl]-4-piperidiny]methyl 5-fluoro-2-methoxy-1H-indole-3-carboxylate (GR 125487);

5

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

66. 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
 10 a 5-HT₄ receptor antagonist, wherein the 5-HT₄ receptor antagonist comprises:

- (i) N-[(1-butyl-4-piperidiny)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indole-10-carboxamide (SB 207266);
 (iii) 1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid (1-(2-[(methylsulfonyl) amino]ethyl)-4-piperidiny)methyl ester (GR 113808);
 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-piperidiny]methyl[2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]carbamate (GR 138897); or
 (ix) [1-[2-[(Methylsulphonyl)amino]ethyl]-4-piperidiny]methyl 5-fluoro-2-methoxy-1H-indole-3-carboxylate (GR 125487);
 25

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

67. A 5-HT₄ receptor antagonist for use in the prophylaxis or treatment of atrial remodelling in a mammal, wherein the 5-HT₄ receptor antagonist comprises:

- (i) N-[(1-butyl-4-piperidiny)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indole-10-carboxamide (SB 207266);
 (iii) 1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid (1-(2-[(methylsulfonyl) amino]ethyl)-4-piperidiny)methyl ester (GR 113808);
 35 (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);
 40 (vii) N-(1-butyl-4-piperidyl)methyl-8-amino-7-chloro-1,4-benzodioxan-5-carboxamide (SB 205800);

27
30

(viii) [1-[2-[(Methylsulphonyl)amino]ethyl]-4-piperidiny]methyl[2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]carbamate (GR 138897); or
(ix) [1-[2-[(Methylsulphonyl)amino]ethyl]-4-piperidiny]methyl 5-fluoro-2-methoxy-1H-indole-3-carboxylate (GR 125487);

5

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

68. The use, an antagonist or a method as claimed in any one of claims 65 to 67, wherein the 5-HT₄ receptor antagonist comprises: (i) SB 207266, (v) SB 204070, (vi) SB 207710, (vii) SB 205800, or (viii) GR 138897; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

69. The use, an antagonist or a method as claimed in any one of claims 65 to 67, wherein the 5-HT₄ receptor antagonist is N-[(1-methyl-4-piperidiny]methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indole-10-carboxamide (SB 207266) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

70. The use, an antagonist or a method as claimed in claim 69, wherein the medicament, method, or antagonist is for or employs administration of a daily oral or parenteral dosage regimen as defined in any of claims 37 to 59.

71. The use, a method, or an antagonist as claimed in any one of claims 65 to 70, 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.

72. The use, a method, or an antagonist as claimed in any one of claims 65 to 70, 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.

73. The use, a method, or an antagonist as claimed in claim 71 or 72, wherein the electrical (electrophysiological) atrial remodelling in the mammal includes shortening of the atrial effective refractory period (AERP).

74. The use, a method, or an antagonist as claimed in any one of claims 65 to 73, wherein the mammal is a sufferer of or susceptible to persistent atrial fibrillation.

75. The use, a method, or an antagonist as claimed in any one of claims 65 to 73, wherein the mammal is a sufferer of or susceptible to paroxysmal atrial fibrillation.

28
31

76. The use, a method, or an antagonist as claimed in any one of claims 65 to 75, 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
5 or persistent atrial fibrillation.

77. The use, a method, or an antagonist as claimed in any one of claims 65 to 76, wherein the mammal is a human or a pig.

10 78. The use, a method, or an antagonist as claimed in any one of claims 65 to 76, wherein the mammal is a human.

79. The use of a 5-HT₄ receptor antagonist as defined in any of claims 65 to 69 in the manufacture of a medicament for the prophylaxis or treatment of a disease or condition
15 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.

80. The use of a 5-HT₄ receptor antagonist as defined in any of claims 65 to 69 in the manufacture of a medicament for increasing the atrial effective refractory period (AERP)
20 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.

29
32

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
15 tachycardia (flutter), interacting with a "substrate" such as abnormal atrial tissue for example having a spatial heterogeneity of refractoriness or anatomical sites of conduction block. The fibrillation consists of a wavefront of excitation travelling in a continuous circular path around the atrium. Once excited, the atrial tissue takes some time to recover to a state where it can be excited again, this time being called
20 the "refractory period" (AERP = atrial effective refractory period). Thus if the refractory period is greater than the time for the excitation wavefront to circle through 360°, then the wavefront hits non-excitabile "refractory" material and the fibrillation can stop, the heart returning to sinus rhythm. Otherwise, the AF wavelets undergo "re-entry" and the atrial fibrillation continues, sometimes almost
25 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

33 30

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

34³¹

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

- 5 The atrial effective refractory period (AERP), and/or a decrease or increase in AERP, can be determined by conventional techniques well known to the skilled person. For example, the AERP can be determined using the conventional single extrastimulus technique, e.g. as described in A. Bril, B. Gout et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, 276, 637-646. According to this publication (and also Example 2 of the present patent application, hereinafter), a 8-stimulus train at a basic cycle length 20% shorter than the sinus rhythm is followed by a single premature extrastimulus (4 ms, 1.5 times threshold current) introduced at progressively shorter coupling intervals from the atrial pacing until no atrial response is obtained. The AERP represents the longest coupling interval which fails to induce a propagated response in the tissue.
- 15 For similar or alternative AERP measurement methods, see the references (e.g. references 14, 16, 17, 63, 64 and 66) cited in the review paper Tse HF and Lau CP, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, May 1998, 25(5), 293-302, see especially p. 299. For example, reference 66 of the Tse 1998 review (H. 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 25 63 of the Tse 1998 review (the well-cited 1995 paper of M.C.B.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.B.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.
- 40 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;

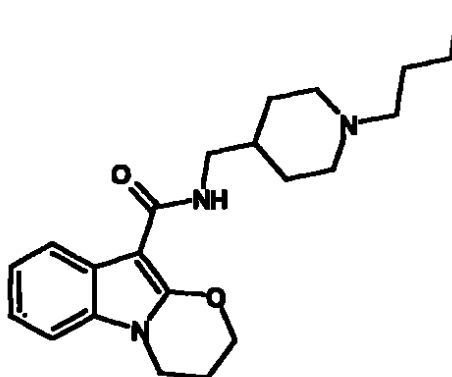
32
35

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-^{tert}-butyl-4-piperidinyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indole-10-carboxamide (SB 207266) and its preferred hydrochloride salt (SB 207266-A). These compounds are disclosed for use in the treatment or prophylaxis of gastrointestinal, cardiovascular and CNS disorders, in particular irritable bowel syndrome. WO 93/18036 also states in the general description on pp.6-7 in general 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:



SB 207266

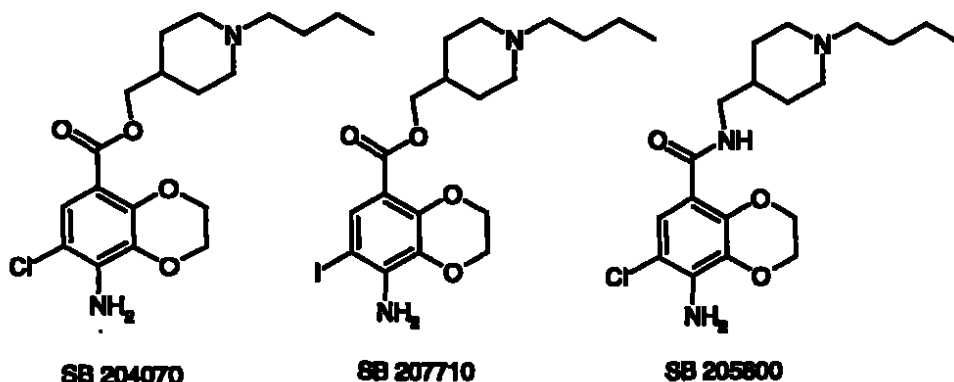
Other 5HT₄ antagonists are disclosed in WO 94/27965 (Syntex) and one of these compounds RS 100302 (Roche), whose name is N-(2-(4-(3-(8-amino-7-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-3-oxopropyl)piperidin-1-yl)ethyl)-methanesulfonamide, has been suggested to be effective in treating pig models of atrial 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

37³⁴

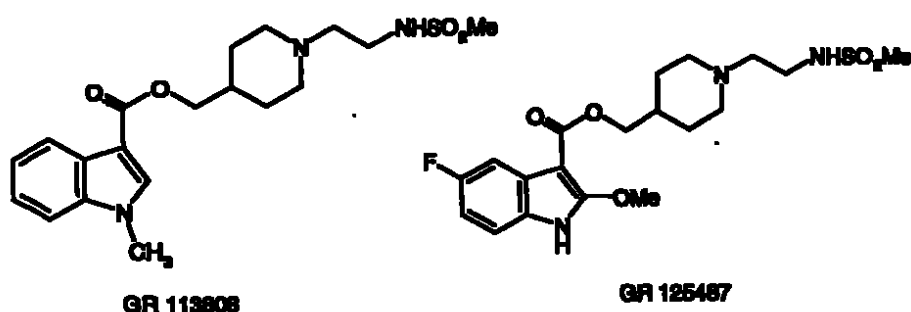
SB 205800 [N-(1-butyl-4-piperidyl)methyl-8-amino-7-chloro-1,4-benzodioxan-5-carboxamide] as shown in Example 14. The structures of SB 204070, SB 207710, and SB 205800 are as follows:



5

Other SmithKline Beecham publications disclosing 5HT₄ antagonists include WO 93/16072; WO 94/10174; WO 94/27987; WO 95/04737.

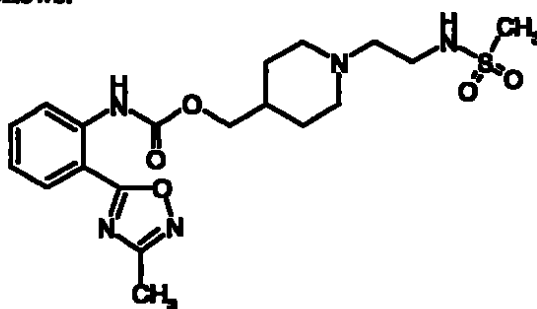
- GR 113808 – whose name is 1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid (1-(2-
 10 ((methylsulfonyl)amino)ethyl)-4-piperidiny]methyl ester, or alternatively [1-[2-
 [(Methylsulphonyl)amino]ethyl]-4-piperidiny]methyl 1-methyl-1H-indole-3-
 carboxylate – is another potent and selective 5HT₄ antagonist from Glaxo
 Wellcome. GR 125487 – whose name is [1-[2-[(Methylsulphonyl)amino]ethyl]-4-
 piperidiny]methyl 5-fluoro-2-methoxy-1H-indole-3-carboxylate – is another potent
 15 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 Grosman 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
 20 chemical structures of GR 113808 and GR 125487 are as follows:



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

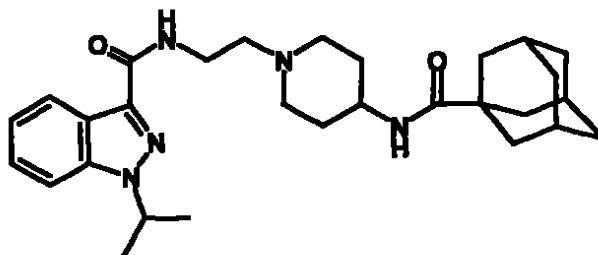
38

- 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 for the (Z)-2-butenedioate and methanesulfonate salts. The chemical structure of GR 138897 is as follows:



GR 138897

- LY-353433, whose name is:
- 10 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-piperidinyl)ethyl)-1H-indazole-3-carboxamide, or
- 15 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, 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:



LY 353433

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

30 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

37
40

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.

20 "Paroxysmal AF" includes or means episode(s) of AF with a mean duration of individual 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 stop and usually needs electrical or pharmacological cardioversion to return to NSR.
30 Atrial electrical remodelling often appears, left atrial enlargement can occur, as well as left ventricular dysfunction.

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

40

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 pharmaceutically acceptable salts will be apparent to those skilled in the art and include for example acid addition salts formed with inorganic acids eg. hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, nitric or phosphoric acid; and organic acids eg. succinic, maleic, acetic, fumaric, citric, tartaric, benzoic, p-toluenesulfonic, methanesulfonic or naphthalenesulfonic acid.

25

30

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 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.

35

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

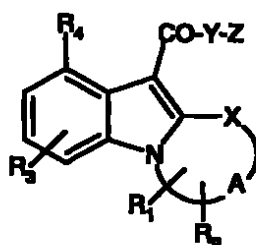
39
42

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 5HT_{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 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

40
43

(I)

wherein

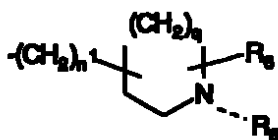
X is O, S, SO, SO₂, CH₂, CH or NR wherein R is hydrogen or C₁₋₆ alkyl;

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

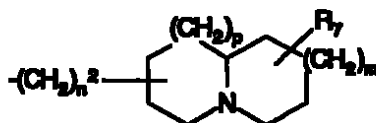
R₁ and R₂ are hydrogen or C₁₋₆ alkyl;R₃ is hydrogen, halo, C₁₋₆ alkyl, amino, nitro or C₁₋₆ alkoxy;R₄ is hydrogen, halo, C₁₋₆ alkyl or C₁₋₆ alkoxy;

Y is O or NH;

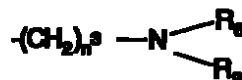
10 Z is of sub-formula (a), (b) or (c):



(a)



(b)



(c)

20 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 andR₁₀ is selected from cyano, hydroxyl, C₁₋₆ alkoxy, phenoxy,25 C(O)C₁₋₆ alkyl, COC₆H₅, -CONR₁₁R₁₂, NR₁₁COR₁₂, SO₂NR₁₁R₁₂ orNR₁₁SO₂R₁₂ wherein R₁₁ and R₁₂ are hydrogen or C₁₋₆ alkyl; andR₆, R₇ and R₈ are independently hydrogen or C₁₋₆ alkyl; andR₉ is hydrogen or C₁₋₁₀ alkyl;

44 41

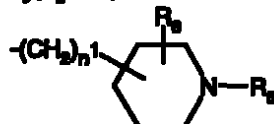
or a compound of formula (I) wherein the CO-Y linkage is replaced by a heterocyclic bioisostere.

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.

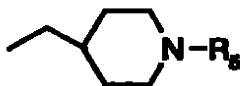
Preferably, X is O. Preferably, A is $-(CH_2)_3-$. Preferably, R_1 and R_2 are independently hydrogen or methyl. It is preferred that R_3 is hydrogen and R_4 is hydrogen or halo. (Compare: claims 2-5 of WO 93/18036).

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).

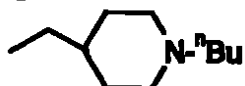
Preferably, Z is of sub-formula (a). In sub-formula (a), $(CH_2)_n$ is attached at a carbon atom of the azacycle. Preferably n is 1. Preferably, $q = 3$, so that sub-



formula (a) comprises a six-membered azacycle, i.e. Z is 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. (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,

45⁴²

- (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.

15 In the present invention, it is particularly preferred that the 5-HT₄ receptor antagonist comprises:

- (i) N-[(1-butyl-4-piperidinyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indole-10-carboxamide (SB 207266);
(ii) N-(2-(4-(3-(8-Amino-7-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-3-oxopropyl)piperidin-1-yl)ethyl)-methanesulfonamide (RS 100302);
20 (iii) 1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid 1-(2-((methylsulfonyl) amino)ethyl)-4-piperidinyl)methyl ester (GR 113808); or
(iv) 1-(1-methylethyl)-N-(2-(4-((tricyclo[3.3.1.1^{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,
(vii) N-(1-butyl-4-piperidyl)methyl-8-amino-7-chloro-1,4-benzodioxan-5-
40 carboxamide (SB 205800) or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

- (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-n-butyl-4-piperidinyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indole-10-carboxamide (SB 207266) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in 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
- 25 period (AERP) and/or an undesirable modification of atrial refractoriness.
- 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
- 30 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.
- 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
- 35 effective refractory period (AERP) and/or an undesirable modification of atrial refractoriness.
- 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)
- 40 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.

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.

35 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
40 procedures may involve mixing, granulating and compressing or dissolving the ingredients as appropriate to the desired preparation. It will be appreciated that the

48 45

5 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.

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

15 stearate or glyceryl distearate alone or with a wax.

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

20 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 glycollate	12.5 mg
		Dicalcium phosphate	167.5 mg
		Mg stearate	2.5 mg
Tablet weight	150 mg		250 mg

35 HPMC = hydroxypropylmethylcellulose

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

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

49⁴⁶**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.

15 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.

20 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.

25 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 30 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.

35 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 40 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

3042

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-ⁿbutyl-4-piperidiny)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-ⁿbutyl-4-piperidiny)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-ⁿbutyl-4-piperidiny)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).

48
ST

- 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-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 (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

49
52

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

80
53

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

- 5 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)
- 10 to normal sinus rhythm following an episode of AF are more likely to have recurrences of AF soon after cardioversion. It is believed that the extent of accumulation following once daily oral dosing is approximately 1.5-fold. Therefore, the administration of approximately 1.5 times the daily dose (a "loading dose") on Day 1 of administration of SB 207266 should result in attainment of pseudo steady-state plasma concentrations sooner. For example (without being bound by theory) 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
- 15 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
- 25 (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
- 30 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
- 35 times (preferably about 1.25 to about 1.75 times, e.g. about 1.5 times) the daily maintenance dose and then is administered at the maintenance daily dose on subsequent days.

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

51
SA

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

10 Additionally, according to a seventh aspect of the invention there is provided the use of N-[(1-ⁿbutyl-4-piperidiny)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 maintenance dose, followed by administration of the SB 207266 or salt at the daily maintenance dose on subsequent days.

20 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-ⁿbutyl-4-piperidiny)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indole-10-carboxamide (SB 207266) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, 25 the method comprising administering the SB 207266 or salt thereof on the first day at a loading dose of about 1.2 to about 2.0 times the daily maintenance dose, and on subsequent days administering the SB 207266 or salt at the daily maintenance dose.

30 The seventh aspect of the invention also provides N-[(1-ⁿbutyl-4-piperidiny)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 maintenance dose, followed by administration of the SB 207266 or salt at the daily maintenance dose on subsequent days.

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

52
SS

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.

5 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
10 can be used.

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

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

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

35 *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-[(1-¹¹B)butyl-4-piperidinyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indole-10-carboxamide (SB 207266) or a pharmaceutically
40 acceptable salt thereof at a dosage or dosage regimen according to the fifth and/or sixth

56

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.

57 S4

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 HRP and incidence of atrial fibrillation induced/caused by rapid atrial pacing and 5-HT, in a vehicle-treated group of 7 minipigs;

585

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;

5

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

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

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

EXAMPLES

20

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

25

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

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

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

59⁵⁶

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 absence of drug to 46 ± 11 and $30 \pm 9\%$, respectively at 0.3 and 1.0 mg/kg ($p < 0.01$).

10

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

15

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

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.

20

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.
- 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.
- Chart paper recorder: TA-5000 polyrecorder, Gould Electronics.
- Digital tape recorder: DTR 1800 Biologic, Claix, France.

30

35

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

40

60⁵⁷

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
5 anesthesia was maintained with an i.v. infusion of sodium pentobarbital (12 mg/kg/h). A mechanical ventilator (Harvard pump 613) was used to provide artificial respiration during the left thoracotomy in order to keep arterial blood gases and pH within the normal limits (ABL 500 analyzer). Fluid filled catheters were placed in the femoral artery and vein to measure the arterial pressure (P23 ID
10 transducer) and for drug administrations, respectively. Leads II, III and a precordial lead of electrocardiogram were placed for monitoring of standard ECG parameters. Two pairs of electrodes were hooked to the left atrial wall for subsequent stimulation (S8800 stimulator and SIU-5 unit) and for measurement of an atrial
15 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
20 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
25 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)
30 introduced at progressively shorter coupling intervals from the atrial pacing until no atrial response was obtained. The AERP represents the longest coupling interval which failed to induce a propagated response in the tissue.

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

61 88

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.
- 20

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 QT was determined according to the Bazett's formula ($QTc = QT (ms) / RR (sec)^{1/2}$). 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.
- 30
- 35 *Statistical Analysis.* Values are expressed as mean $\pm$ SEM. Comparisons were performed using analysis of variance (ANOVA) followed by a Newman-Keuls test for multiple pairwise comparisons. The drug effects were measured using ANOVA for repeated measures. The inducibility of AF in response to burst stimulation was analysed using a Kruskal-Wallis rank sum test. All statistics were performed using
- 40 the Statistica 5.1 release Package (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, USA).

Example 2 - Results

5-HT-Induced Atrial Fibrillation in Minipig. In this model, application of rapid atrial pacing during 3 hours prior to topical application of 5-HT was necessary to generate enough electrical remodelling in the atrial tissue to favour the occurrence of AF in response to burst stimulation. For this purpose, the effects of various interventions, including rapid atrial pacing alone, 5-HT alone and the combination of both pacing and 5-HT were studied on the changes in AERP. After 3 hours of rapid atrial pacing (200 ms basic cycle length) the AERP was significantly decreased from 110.7 ± 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 ($n = 5$).

63⁶⁰

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.R.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 electrophysiological mechanisms leading to AF but might rather play a facilitating role in AF.

15

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 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.

20

61
H**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.

62

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

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

35

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

66⁶³

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

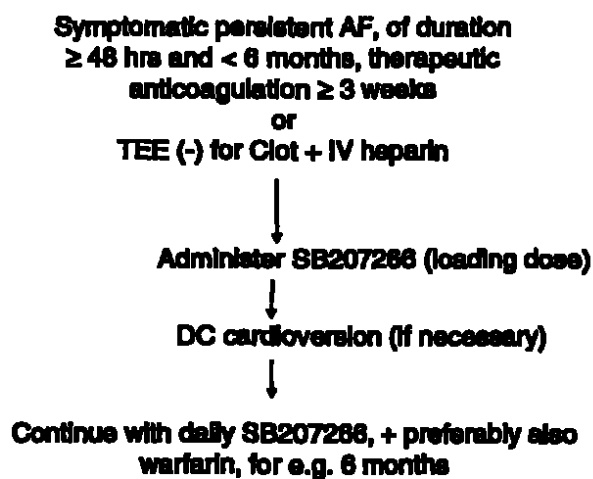
10

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.

67 64

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.

30 **Example 6**

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

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

68⁶⁵

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

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

5 ** Removed during processing

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

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

69 66

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 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

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 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.
 - 1.1 Blend the SB-207266, microcrystalline cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose and dibasic calcium phosphate dihydrate in a suitable high shear mixer-granulator.
 - 1.2 Add the purified water to effect the the granulation.
 - 1.3 Dry the granules in a fluid bed drier.
 - 1.4 Pass the dried granules through a stainless steel screen using a suitable mill.
 - 1.5 Determine the yield of the granules.
- 2.0 Manufacture of Compression Mix.
 - 2.1 Blend the required quantites 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.
 - 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 appropriately labelled.
- 5.0 Bottle filling

67
70

- 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.

71 68

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 (Naumyn-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.* Naumyn-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

72⁶⁹

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

73 20

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",

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

Dogs with previously prepared Heidenhain gastric pouches are fasted overnight. For each dog, dose-ranging studies with 5-HT are also performed previously to ascertain the minimal intravenous (iv) dose which evokes a reproducible, cholinergically-mediated increase in tonic and phasic gastric contractility, usually 5 or 10 $\mu\text{g.kg}^{-1}$. 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) $\mu\text{g.kg}^{-1}$ iv, 9.6 (CL 0.7-128) $\mu\text{g.kg}^{-1}$ 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 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ the effects were variable and apparently reversible, whilst at 10 and 100 $\mu\text{g.kg}^{-1}$, 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 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ 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-

7/7 71

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.

20 Significantly increased total interaction scores were observed 1h after administration of SB-207266-A, (the HCl salt of SB 207266) ($0.01, 1, 10 \text{ mg kg}^{-1}$). 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

30 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:

35 (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
40 of atrial remodelling (or AF) should occur via antagonism of 5-HT₄ receptors.

72
75

- 5 (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 successfully 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.

76²³Claims:

1. The use of a 5-HT₄ receptor antagonist in the manufacture of a medicament for
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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
30 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
35 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.
- 40 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:

7d
77

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

12. 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
- 35 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

25
78

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-piperidiny)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-piperidiny)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).

79⁷⁶

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-piperidiny)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-piperidiny)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-piperidiny)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.

77
80

26. 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 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-[(1-¹⁴C)-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, 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-[(1-¹⁴C)-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 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.

81 78

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-ⁿbutyl-4-piperidiny)methyl]-3,4-dihydro-2H-
15 [1,3]oxazino[3,2-a]indole-10-carboxamide (SB 207266) or a pharmaceutically acceptable salt thereof at a dosage or dosage regimen according to any one of claims 12 to 24 and/or at a loading dose as defined in any one of claims 25 to 33,
(b) waiting for a period sufficient for the dose, dosage or dosage regimen in step (a) to take effect at least partially,
20 (c) optionally measuring whether the mammal has reverted to normal sinus rhythm,
(d) cardioverting the mammal back to normal sinus rhythm in the event that the mammal is not in normal sinus rhythm after the period in step (b), and then
(e) optionally administering as necessary a further dose of the SB 207266 or salt thereof.
25
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
35 as defined in any one of claims 25 to 33, and
step (e) comprises optionally administering as necessary the SB 207266 or salt thereof at the daily maintenance dose on subsequent days as defined in any one of claims 25 to 33.

82⁷⁹

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.

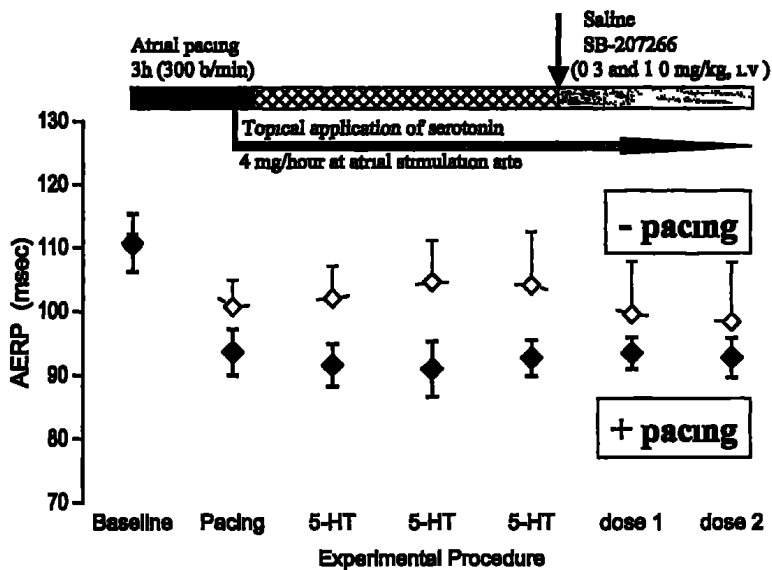
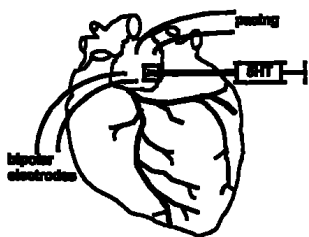
Figure 1 5-HT4 antagonists in atrial fibrillation / atrial remodelling / atrial pacing

• Protocol

- anesthetized minipig with atrial stimulation electrodes

WO 02/11766

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)



1 / 6

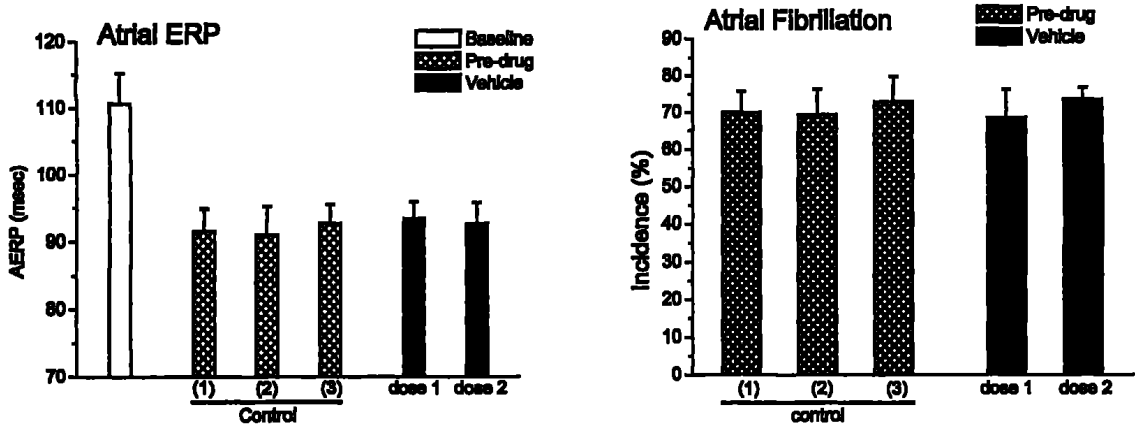
PCT/GB01/03344

80

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

- Vehicle-treated group (n=7)

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)



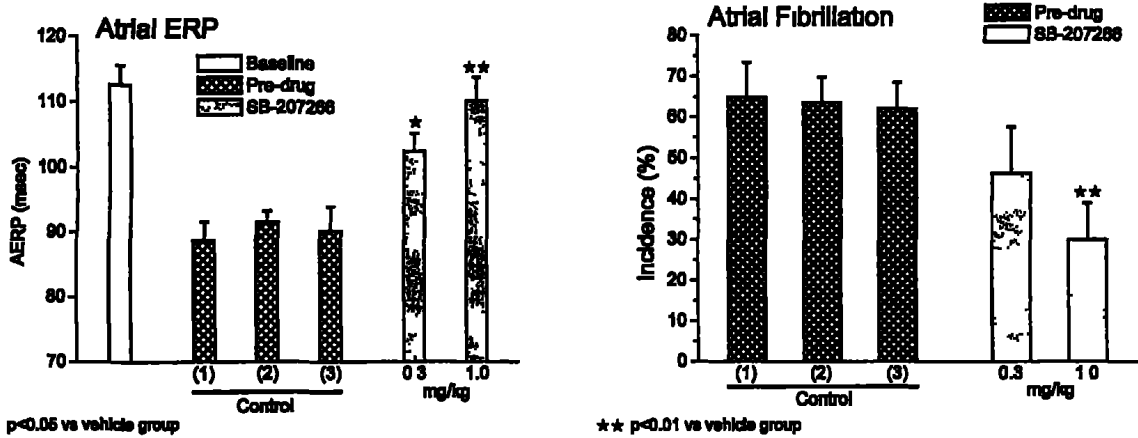
2/6

87

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

- SB-207266 treated group (n=7)

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)



3/6

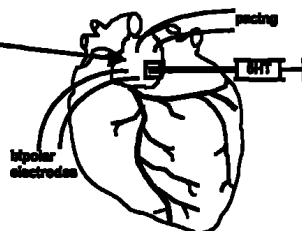
85

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

• **Protocol**

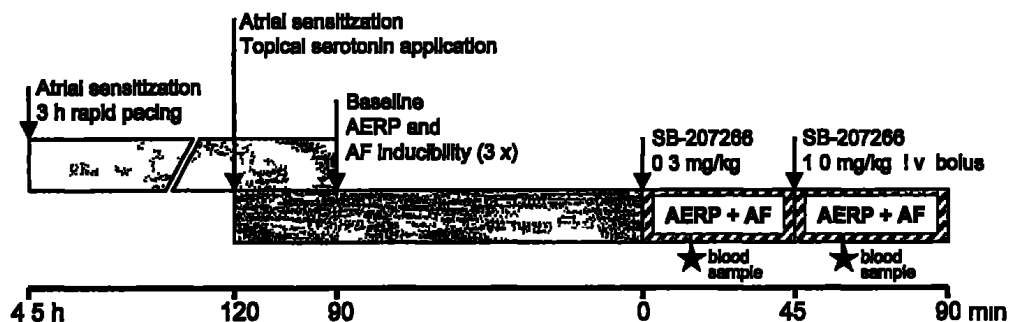
- Anesthetized minipig with atrial stimulation electrodes

Cellulose patch used for topical application of serotonin at the site of burst stimulation



4 / 6

Schematic outline indicating the main time points of the protocol



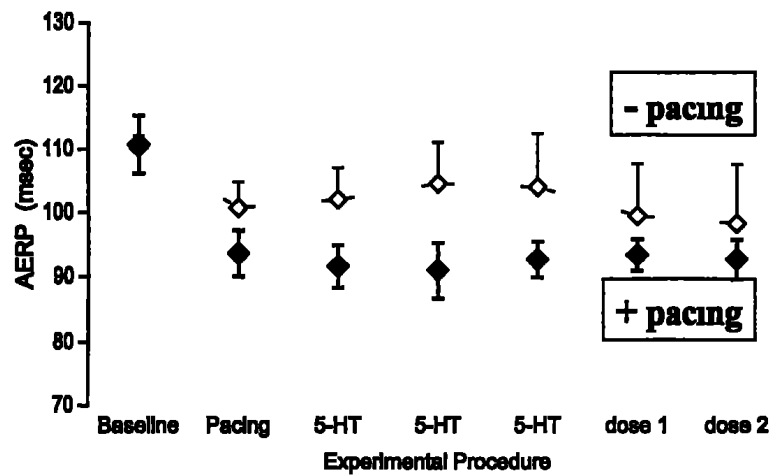
PCT/G301/03544

86

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

W0 0211766

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



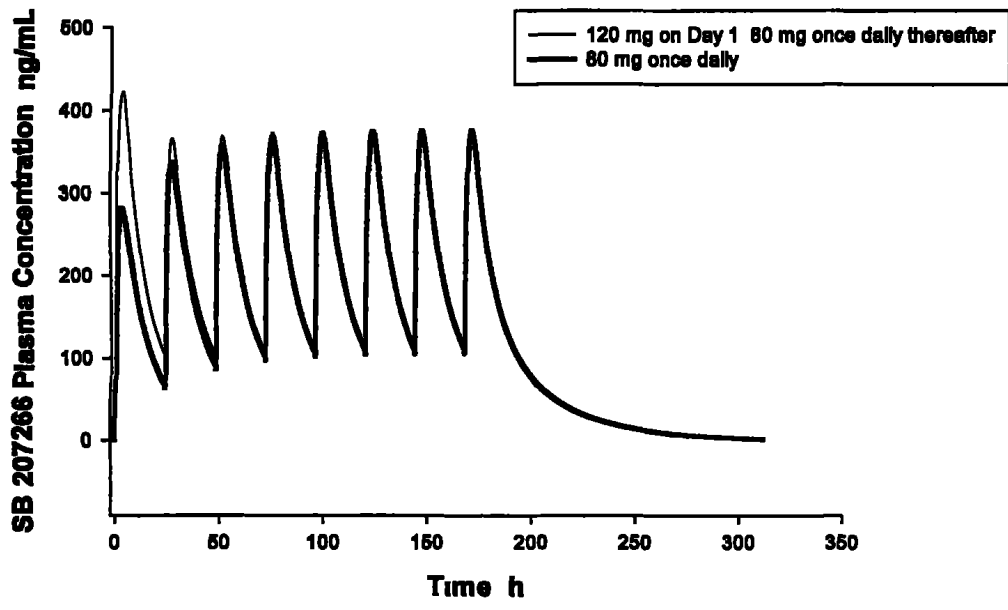
5/6

PCT/GB01/05544

87

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

Figure 5



**El uso de antagonistas de receptores de la 5HT4 en la
profilaxis o tratamiento de ciertas condiciones
cardiovasculares**

90

5 Este invento se relaciona con el uso de ciertos
compuestos en el tratamiento o profilaxis de ciertas
condiciones cardiovasculares tales como remodelación
auricular, y con el uso de los compuestos en el tratamiento o
profilaxis de fibrilación auricular utilizando dosificaciones
10 y/o regímenes de dosificación específicos.

Introducción

La fibrilación auricular (AF) es la arritmia más frecuente en
15 el ambiente clínico. Esta es un riesgo principal para
apoplejía embólica y está asociada con un aumento en riesgo
de mortalidad. La AF (cuyos síntomas pueden incluir
palpitaciones del auriculo, etc.) es una condición iniciada
por un "gatillo", tal como un latido ectópico auricular
20 (latido cardíaco irregular) o taquicardia auricular
(trepidación), interactuando con un "substrato" tal como
tejido auricular anormal por ejemplo teniendo una
heterogeneidad espacial de resistencia al tratamiento o
sitios anatómicos de bloqueo de conducción. La fibrilación

consta de un frente de onda de excitación que viaja en una trayectoria circular continua alrededor del auriculo. Una vez excitado, el tejido auricular toma un tiempo para retornar a un estado donde puede ser excitado nuevamente, este tiempo se

5 denomina el "periodo refractario" (AERP = periodo refractario efectivo auricular). Así si el periodo refractario es mayor que el tiempo para que el frente de onda de excitación recorra el círculo de 360 grados, entonces el frente de onda golpea el material "refractario" no excitable y la

10 fibrilación puede parar, el corazón retorna al ritmo del seno. De lo contrario, las pequeñas ondas soportan "reingreso" y la fibrilación auricular continúa, algunas veces casi indefinidamente. Los pacientes con AF paroxístico a menudo progresan a AF crónica (persistente o permanente).

15 En realidad, interdependiente del gatillo y substrato antes mencionados, un factor facilitador contribuye a la progresión y perpetuación de la enfermedad. El facilitador llamado remodelación auricular es producido por una variedad de cambios estructurales, celulares, electrofisiológicos, y

20 neurohormonales (ej., activación de sistemas simpáticos y/o de renina-angiotensina) algunas veces producidos por la recurrencia de los episodios de AF. Algunos fármacos antiarrítmicos funcionan en parte aumentando el periodo refractario auricular y/o aumentando o disminuyendo la

"velocidad de conducción" auricular. Aumentar el periodo refractario auricular aumenta la longitud de onda auricular y por lo tanto disminuye el número de ondas pequeñas de reingreso y mitiga/reduce AF. La longitud de onda para reingreso de movimiento circulatorio = velocidad de conducción x periodo refractario. Ver Tse HF y Lau CP, Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., May 1998, 25(5), 293-302; Lau CP y Tse HF, Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., Dec 1997, 24(12). 982-3; y Janse MJ, Eur. Heart. J., May 1997, 18 (Suppl.C), C12-C18 para reseñas.

Los estudios en pacientes con AF han mostrado que pueden ocurrir cambios estructurales/anatómicos en los aurículos los cuales pueden tender a sostener AF, pero la relación entre la remodelación estructural y la cronicidad de la arritmia no está bien entendida. Los cambios principalmente afectan características de adaptación (desdiferenciación de cardiomiocitos) y mala adaptación (degeneración de células con fibrosis de reemplazo). (Por fibrosis se entiende ej. un aumento en tejido conectivo). También puede ocurrir dilatación y/o agrandamiento auricular. Estos cambios estructurales generalmente aunque no siempre, son observados durante AF sostenida prolongada. (ver Thijssen VL et al.,

B

Cardiovasc Pathol 2000 Jan-Feb; 9(1): 17-28; y Janse MJ, Eur Heart J 1997 May; 18 Suppl C:C12-8

para reseñas). Por otra parte, en el ámbito de fibrilación auricular sostenida, se ha visto que no ocurre remodelación funcional y anatómica de aurículo izquierdo y apéndice auricular izquierdo (aumento de tamaño) como un resultado de uno a dos meses de fibrilación auricular sostenida, una duración similar a aquella experimentada por pacientes que padecen anticoagulación de warfarina antes de cardioversión electiva, en un estudio Weigner MJ et al., Heart 1999 Nov; 82(5): 555-8).

La "remodelación auricular" es el proceso en el cual se generan cambios mecánicos y celulares en los aurículos (cambios estructurales/anatómicos) y/o cambios electrofisiológicos (eléctricos) en los aurículos, a menudo como resultado del desarrollo de fibrosis auricular, aunque la remodelación auricular no siempre es el resultado, es decir no es el resultado inevitable, de fibrilación auricular, especialmente en pacientes con fibrilación auricular paroxístico. (ver Thijssen VL et al., Cardiovasc. Pathol., Jan-Feb 2000, 9(1), 17-28; Tse HF y Lau CP, Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., May 1998, 25(5), 293-302 (see especially pp. 293-295 y 299-300); Lau CP y Tse HF, Clin Exp.

24⁹⁰

Pharmacol, Physiol., Dec 1997, 24(12), 982-3; y Janse MJ, Eur. Heart. J., May 1997, 18 (Suppl. C), C12-C18, para reseñas de fibrilación auricular y remodelación auricular). Estos cambios de remodelación a menudo tienden a sostener AF.

5 Los cambios estructurales/anatómicos han sido descritos anteriormente.

La "remodelación auricular electrofisiológica (eléctrica)" como se denomina en la presente incluye o significa a)

10 modificación (especialmente reducción) del periodo refractario efectivo auricular (AERP) o resistencia al tratamiento auricular, b) modificación de la adaptación de frecuencia del periodo refractario (ej. desaparición de la adaptación de frecuencia normal, de manera que, después del
15 retraso de la frecuencia cardiaca, el periodo refractario no se prolonga como se esperaba), y/o c) modificación de potenciales de acción (ej. reducción de duración, cambio en configuración etc.). Preferiblemente, remodelación auricular electrofisiológica (eléctrica) significa modificación
20 (especialmente reducción) del periodo refractario efectivo auricular o resistencia al tratamiento auricular.

Opcionalmente, remodelación auricular eléctrica también puede incluir modificación (especialmente retardo) de la velocidad de conducción auricular y/o modificación (especialmente un

95⁹¹
aumento) en dispersión, ej. en dispersión de resistencia al
tratamiento. Por "dispersión" se entiende la diferencia en la
magnitud de uno o más fenómenos eléctricos tal como el
periodo refractario (ej., AERP) entre áreas espacialmente
5 cerradas del tejido.

El periodo refractario auricular efectivo (AERP), y/o una
disminución o aumento en AERP, puede ser determinado mediante
técnicas convencionales bien conocidas por alguien con
10 habilidad. Por ejemplo, el AERP puede ser determinado
utilizando la técnica de extraestímulo único convencional,
ej., como se describió en A. Brill, B. Gout, *J. Pharmacol,*
Exp. ther. 1996, 276, 637-646. Según esta publicación (y
también el ejemplo 2 de la presente solicitud patente, un
15 tren de ocho estímulos en la longitud de ciclo básico 20% más
corto que el ritmo del seno es seguido por un extraestímulo
prematureo único (4 ms, 1.5 veces la corriente de umbral)
introducido a intervalos de acoplamiento progresivamente más
cortos desde la estimulación ("pacing") auricular hasta que
20 una respuesta auricular no es obtenida. El AERP representa el
intervalo de acoplamiento más largo el cual falla para
inducir una respuesta propagada en el tejido.

96⁹²

Para métodos de medición de AERP similares o alternativos, ver las referencias (ej. referencias 14, 16, 17, 63, 64 y 66) citadas en el documento de reseña de Tse HF y Lau CP, Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., May 1998. 25(5), 293-302, ver especialmente p. 299. Por ejemplo, la referencias 66 de la reseña de 1998 de Tse Circulation., 1996, 94, 1600-1606), divulga que el ERP auricular puede ser medido mediante una técnica incremental en pasos de 5 ms en longitudes de ciclo de impulso básico de 350 y 500 ms para ocho latidos con una pausa de 1 segundo entre trenes de estimulación; el AERP es definido como el intervalo de acoplamiento S1-S2 más largo que falla para producir captura auricular; el ERP auricular pre-AF puede opcionalmente ser medido tres veces y promediado. Alternativamente, la referencias 63 de la reseña de 1998 de Tse (el documento de 1995 bien citado de M.C.E.F. Wijffels, fibrilación auricular produce fibrilación auricular: Un estudio en cabras despiertas crónicamente instrumentadas, Circulation 1995, 92(7), 1954-68) y el documento posterior de M.C.E.F. Wijffels, Circulation, 1997, 96 3710-3720 divulgan en sus secciones de Métodos un método de medición de AERP (ej., en apendice auricular izquierdo o derecho) durante un amplio rango de frecuencias de estimulación auricular (intervalo de estimulación S1S1, 120 a 600 ms). En este método de Wiffels, el estímulo prematuro

97⁹³

simple (S2) de cuatro veces el umbral (diastolico) es interpolado después de cada quinto intervalo básico (S1S2). Comenzando desde bien adentro del periodo refractario (más corto que el AERP), el intervalo de acoplamiento S1S2 es

5 incrementado en pasos de 1 ms. El intervalo S1S2 más corto que resulta en una respuesta auricular propagada (prematura) es tomado como el AERP. Este método Wijffels de medición del periodo refractario es rápido (usualmente < 30 segundos) y reproducible/confiable puesto que el intervalo de

10 acoplamiento del estímulo de prueba puede ser incrementado rápidamente sin alterar el estado estable del frecuencia cardiaca regulada.

En humanos y cerdos, los receptores de la 5HT4 están

15 presentes en el auriculo (ver e.g. A.J Kauman, Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol (1990), 342: 619-622; A.J. Kaumann, Br K Pharmacol (1990) 100: 879-885). Un subtipo del receptor de la 5HT4 (5-HT4A) recientemente ha sido

caracterizado específicamente en el auriculo humano (O. Blondel, FEBS Letters, 412, 1997, pp. 465-474) así como

20 también en el auriculo del cerdo. Este auriculo de la 5-HT4A no está presente en el ventrículo. Para la nomenclatura del receptor de la 5HT4 en general, ver D Hoyer, Neuropharmacology, 1997, 36(4/5), 419.

98 94

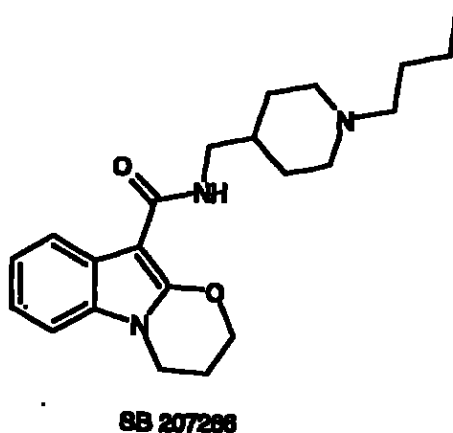
En WO 91/16045 y EP 0 526 540 B1 (SmithKline Beecham) se divulga que los antagonistas del receptor de la 5HT₄ pueden ser utilizados en el tratamiento de arritmias auriculares tales como fibrilación auricular, y en la reducción de la ocurrencia de apoplejía. Ver también A.J. Kaumann, Trends Pharmacol. Sci., 1994, 15(12), 451-455; A.J. Kaumann, Br. J. Pharmacol., 1994, 111 (Proc. Suppl. Jan), p.26P; S.S. Hegde, FASEB J., 1996, 10(12) 1398-1407; R. Pino, Cardiovascular Research (Netherlands), Dec 1998, 40(3), 516-522; A.J. Kaumann, Naunyn-Schmiedeberg's Archives Pharmacol, 1994, 349(4), 331-337; y comparar con el documento más reciente de J.B. Crammer Basic Res. Cardiol. (Germany), 2001, 96(1), 82-90, publicado después de la fecha de prioridad de la presente solicitud.

WO 93/18036 (SmithKline Beecham) divulga un número grande de compuestos de indol condensado como antagonistas de la 5HT₄ incluyendo, como ejemplo 3 en las paginas 17-18, N-[1-ⁿbutil-4-piperidinil) metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamida (SB 207266) y su sal hidróclórica preferida (SB 207266-A). Estos compuestos son divulgados para utilizar en el tratamiento o profilaxis de trastornos gastrointestinales, cardiovasculares y del sistema nervioso

central, en particular síndrome de intestino irritable. WO
93/18036 también declara en la descripción general en la
pagina 6-7 en términos generales que: "los antagonistas del
receptor de la 5HT₄ cardiacos específicos los cuales evitan
5 la fibrilación auricular y otras arritmias auriculares
asociadas con la 5HT también se espera reduzcan la ocurrencia
de apoplejía" ver también US 5,852,014, EP O 884 319 A2,
L.M. Gaster, J. Med. Chem., 1995, 38, 4760-4763 y *Drugs of
the Future*, 1997, 22(12), 1325-1332 para el compuesto SB
10 207266, el cual es altamente selectivo para el receptor de la
5HT₄ sobre otros receptores de la 5HT. (La potencia y
selectividad de SB207266 también es mostrada mediante el
antagonista del receptor de la 5HT₄ y los resultados de la
prueba de selectividad presentados más adelante en la esta
15 solicitud de patente). Para síntesis mejorada de SB 207266,
ver WO 98/07728, WO 98/11067; WO 00/03983; y WO 00/03984.

La estructura de SB 207266 es como sigue:

20



96
100

Otros antagonistas de la 5HT4 son divulgados en Wo 94/27965 (Syntex) y uno de estos compuestos RS 100302 (Roche, cuyo nombre es N-(2-(4-(3-(8-amino-7- cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-3-oxopropil)piperidin-1-il)etil)-

5 metanosulfonamida, ha sido indicado como efectivo en el tratamiento de modelos porcinos de liberación auricular y fibrilación auricular M.M.Rahme, Circulation, 1999, vol. 100(19), pp. 2010-2017). En el documento de Rahme, se observa que en el protocolo en la página 2011, AF o AFL fue disparada

10 en cerdos mediante una impulso corto de estimulación auricular rápida sin ninguna otra preparación; cuando AF no fue inducida se produjo una lesión de aplastamiento a la pared libre auricular derecha. Además se observó que el protocolo de estimulación de 60 seg en Rahme no habría sido

15 suficiente para inducir remodelación auricular, la cual necesita de varias horas o días para ocurrir dependiendo de la especie de mamífero. La estimulación auricular rápida, para la sensibilización inicial, necesita ser realizada durante aproximadamente 3 a 4 horas para generar remodelación

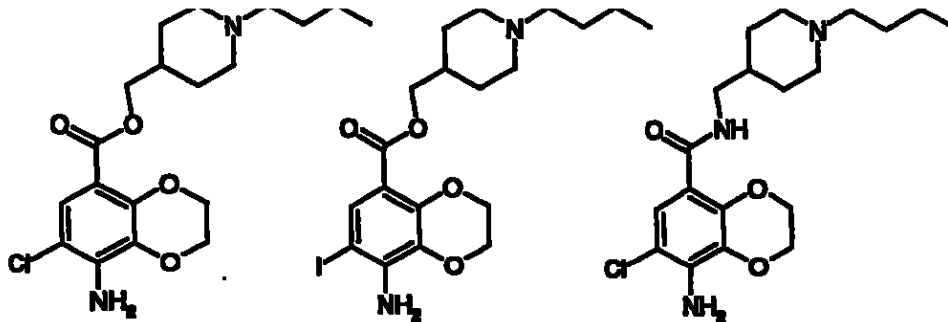
20 del tejido, como se describió por A. Goette, 1996, Circulation, 94, 2968-2974, y/o como se muestra en los experimentos mostrados en los ejemplos 1 y 2. De manera similar, la lesión por opresión auricular divulgada en Rahme puede generar circuitos físicamente reentrantes pero no

10/92

generará remodelación. Rahme por lo tanto no divulga el uso de un antagonista de la 5HT4 para el tratamiento de remodelación auricular.

5 Otros antagonistas de la 5HT4 son divulgados en: RD Clark, Bioorg Med Chem Lett 1994, 4(20), 2481-4; Clark, ibid, 1995, 5(18), 2119-2122 (e.g. RS100235).

WO 93/05038 (SmithKline Beecham) divulga una serie de
10 antagonistas de la 5HT4, incluyendo en el ejemplo 1 el antagonista de la 5HT4 altamente activo y selectivo SB 204070 el cual es (1-butil-4-piperidil)metil 8-amino-7-cloro-1,4-benzodioxan-5-carboxilato. Para la sal de hidrocloreuro de este compuesto (SB 204070-A) ver L.M. Gaster *J. Med. Chem*,
15 1993, 36, 4121-4123. Otros antagonistas de la 5HT4 divulgados en WO 93/05038 incluyen: SB 207710 [(1-butil-4-piperidil)metil 8-amino-7-yodo-1,4-benzodioxan-5-carboxilato] y su hidrocloreuro como se muestra el ejemplo 52; y SB 205800 [N-(1-butil-4-piperidil)metil-8-amino-7-cloro-1,4-benzodioxan-5-carboxamida] como se muestra en el ejemplo 14.
20 Las estructuras de SB 204070, SB 207710, y SB 205800 son como sigue:



SB 204070

SB 207710

SB 205800

Otras publicaciones de SmithKline Beecham que divulgan

102⁹⁸

5 antagonistas de la 5HT4 incluyen WO 93/16072; WO 94/10174; WO 94/27987; WO 95/04737.

GR 113808 - cuyo nombre es Ester de 1-(2-

((metilsulfonil)amino)etil)-4-piperidinil)metilo del ácido 1-

10 metil-1H-indol-3-carboxílico, o alternativamente [1-[2-

[metilsulfonil)amino]etil]-4-piperidinil]metil-1-metil-1H-

indol-3-carboxilato - es otro antagonista de la 5HT4 potente

y selectivo de Glaxo Wellcome. GR 125487 - cuyo nombre es [1-

[2-[(metilsulfonil)amino]etil]-4-piperidinil]metil 5-fluoro-

15 2-metoxi-1H-indol-3-carboxilato - es otro antagonista de la

5HT4 potente y selectivo: su pKi en receptores de la 5HT4A y

5-HT3A = 10.0 y <6.5 respectivamente. Para GR 113808 y GR

125487, ver Grossman et al, Br. J. Pharmacol., 1994, 111,

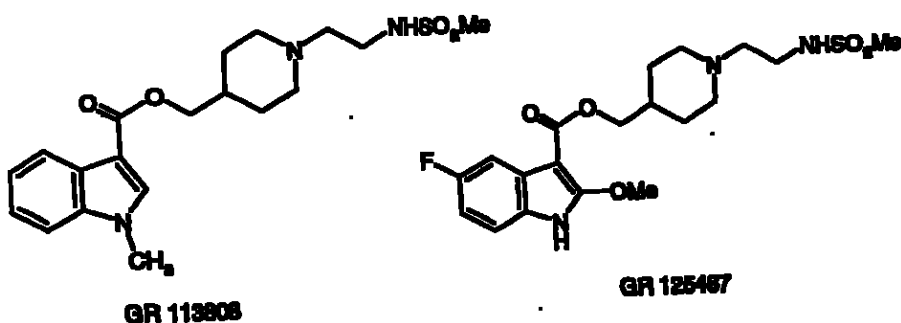
332; EP 501322 A 1 y EP 501322 B 1. Ver Ejemplo 1 de EP

20 501322 B1 para GR 113808 y Ejemplos 12, 21 y 22 de EP 501322

B1 para GR 125487 y las sales de hidrocloruro,

metanosulfonato y maleato de los mismos. Las estructuras

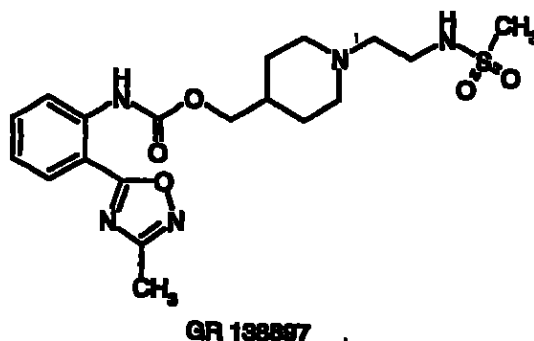
químicas de GR 113808 y GR 125487 son como sigue:



~~103~~ 99

5

GR 138897 - cuyo nombre es [1-[2-(metilsulfonil)amino]etil]-
4-piperidinil]metil[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-
il)fenil]carbamato - es otro antagonista de la 5HT4 potente y
selectivo de Glaxo Wellcome: su pKi en receptores de la 5-
10 HT4A y 5-HT3A = 10.3 y <5.0 respectivamente. Para la síntesis
de GR 138897, ver Ejemplos 1 y 3 y reivindicaciones 8-10 de
WO 93/20071, así como también US 5.618.827 y EP 0 640 081 B1,
y ver Ejemplos 2 y 4 y reivindicaciones 9-10 de WO 93/20071
para las sales de (Z)-2-butenodioato y metanosufonato. La
15 estructura química de GR 138897 es como sigue:



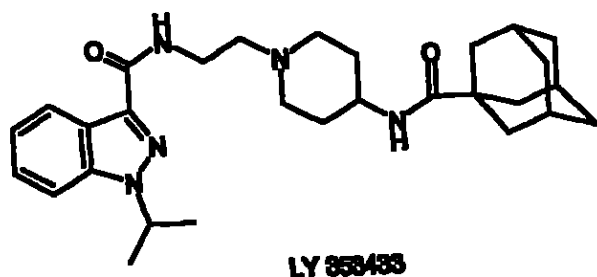
20

LY-353433, cuyo nombre es: 1-(1-metiletil)-N-(2-(4-
((tríciclo[3.3.1.^{1,3,7}]dec-1-ilcarbonil)amino)-1-

104

piperidinil)etil)-1H-indazol-3-carboxamida, es decir 1-(1-metiletil)-N-(2-(4-((tricyclo[3.3.1.1 sup(3,7)]dec-1-ilcarbonil)amino)-1-piperidinil)etil)-1H-indazol-3-carboxamida, o 1-(1-metiletil)-N-(2-(4-

- 5 ((tricyclo[3.3.1.1]dec-1-ilcarbonil)amino)-1-piperidinil)etil)-1H-indazol-3-carboxamida, o N-[2-(4-(1-adamantilcarbonilamino)-1-piperidinil)etil]-1-(2-propil)-1H-indazol-3-carboxamida, es un antagonista de la 5HT₄ potente selectivo desarrollado por Eli Lilly, Ver Cohen ML et al.,
- 10 Drug Development Research, 43: 193-199, Apr 1998 (incluyendo divulgación de metabolitos hidroxilados activos de LY 353433, LY 343031 y LY-343032); Cohen ML, et al. J. Pharmacology y Experimental Therapeutics, 277: 97-104, Apr 1996, y ver
- 15 reinvindicación 5 de EP 732333 A1). La estructura de LY-353433 es como sigue:



El Invento

HOS

Es deseable descubrir los compuestos o clases de compuestos, los cuales pueden ser utilizados en la terapia (ej. tratamiento profilaxis) de remodelación auricular.

- 5 Las frecuencias auriculares rápidas y/o estimulación auricular, especialmente frecuencias auriculares rápidas crónicas o estimulación auricular crónica (ej., estimulación auricular en ambiente experimental animal), es una situación en la que la remodelación auricular (especialmente
- 10 remodelación eléctrica) ocurre en la cual el periodo refractario efectivo auricular es reducido.
- Experimentalmente, al remodelación eléctrica es mostrada por jugar un papel significativo en facilitación de la ocurrencia de AF. Hemos descubierto que los antagonistas del receptor de
- 15 la 5HT4 (inhibidores), especialmente SB 207266, son capaces de invertir al menos parcialmente ésta reducción en el periodo refractario efectivo auricular (AERP), es decir, son capaces de aumentar el AERP. Por lo tanto, se espera que los antagonistas del receptor de la 5HT4 como SB 207266 mitigarán
- 20 la remodelación auricular y/o protegerán los aurículos de remodelación, en particular remodelación eléctrica.

Así, según un primer aspecto del invento, se suministró el uso de un antagonista del receptor de la 5HT4 en la

102
106
fabricación de un medicamento para la profilaxis o
tratamiento de remodelación auricular, por ejemplo en un
mamífero tal como un humano.

5 El invento también suministra un método de tratamiento o
profilaxis de remodelación auricular, en un mamífero (ej.
humano) en necesidad del mismo, el cual comprende la
administración ha dicho mamífero de una cantidad efectiva de
un antagonista del receptor de la 5HT4.

10

El invento también suministra un antagonista del receptor de
la 5HT4 para utilizar en la profilaxis o tratamiento de
remodelación auricular, por ejemplo en un mamífero tal como
un humano.

15

Preferiblemente, el invento involucra la profilaxis o
tratamiento de remodelación auricular electrofisiológica
(eléctrica), como se definió anteriormente. Más
preferiblemente, el invento involucra la profilaxis o

20 tratamiento de remodelación auricular (electrofisiológica),
ej. en el mamífero, mediante el aumento del periodo
refractario efectivo auricular (AERP) y/o mediante protección
al menos parcial o inversión de una reducción en el AERP.

107
103

El invento, en todos sus aspectos, puede involucrar profilaxis o tratamiento de remodelación auricular potenciada mediante fibrilación auricular, por ejemplo remodelación auricular potenciada mediante fibrilación auricular

- 5 recurrente. En todos los aspectos del invento, el mamífero (ej. humano) tratado puede sufrir de fibrilación auricular o ser susceptible a la misma, especialmente sufrir [sufrir a largo plazo (ej., >1 año o >5 años o >=48 horas y <= 1 año, o >= 48 horas y < 6 meses)] de fibrilación auricular
- 10 persistente o permanente. Las personas que sufren a largo plazo (ej., >1 año o > 5años) de fibrilación auricular persistente o permanente tienen más probabilidad de tener problemas de remodelación auricular, como se discutió anteriormente. Alternativamente, el mamífero (ej. humano)
- 15 puede sufrir de fibrilación auricular paroxístico o ser susceptible a la misma.

Preferiblemente o alternativamente, en todos los aspectos del invento, el medicamento/método de tratamiento

- 20 profilaxis/antagonista del receptor de la 5HT₄ (ej. SB 207266 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) es para utilizar en la inhibición (ej. prevención) de recurrencias sintomáticas de fibrilación auricular en un mamífero (ej. en un humano/en pacientes) con fibrosis auricular paroxístico o

104
+102

persistente (preferiblemente AF persistente). [Por lo tanto
el invento también suministra el uso de un antagonista del
receptor de la 5HT4 en la fabricación de un medicamento para
la inhibición de recurrencias sintomáticas de fibrilación
5 auricular en un mamífero con fibrilación auricular
paroxístico o persistente; y/o un método de inhibición de
recurrencias sintomáticas de fibrilación auricular en un
mamífero con fibrilación auricular paroxístico o persistente,
el cual comprende la administración ha dicho mamífero de una
10 cantidad efectiva de un antagonista del receptor de la 5HT4.]

AF paroxístico, persistente y permanente son términos que
definen la severidad de la AF y son entendidos por una
persona capacitada

15

"AF paroxístico" incluye o significa episodios de AF con una
duración media de episodios individuales de <48 horas. Los
episodios de AF paroxístico pueden parar espontáneamente o
pueden ser convertidos en ritmo del seno normal (NSR)

20

mediante antagonistas de la 5HT4 y/o otros fármacos
antiarrítmicos. La parte principal de AF paroxístico es la AF
sola donde no hay enfermedad cardiovascular subyacente ni
remodelación auricular. La AF paroxístico puede volverse AF
persistente si no se termina rápidamente.

La "AF persistente" ejemplo AF persistente sintomática, usualmente es de mayor duración que la AF paroxístico, e incluye o significa episodios, ej., episodios sintomáticos, de AF con una duración media de episodios individuales de ≥ 48 horas y ≤ 1 año, o más preferiblemente de duración media ≥ 48 horas y < 6 meses. La AF persistente usualmente no se detiene espontáneamente y necesita usualmente cardioversión farmacológica o eléctrica para retornar a NSR.

10 A menudo cuando aparece remodelación eléctrica auricular, puede ocurrir aumento de tamaño del aurículo izquierdo, así como también disfunción ventricular izquierda.

La "AF permanente" incluye o significa episodios de AF con una duración promedio de episodios individuales mayor que la duración de AF persistente, ej. >1 -año o >5 años de duración, o de relación permanente. Esta usualmente no responde a cardioversión eléctrica y está asociada con una remodelación eléctrica profunda y usualmente está acompañada con

20 enfermedad cardiovascular subyacente (enfermedad cardíaca isquémica, cardiomiopatía, y/o hipertensión, etc).

Opcionalmente, en algunos aspectos del invento, el invento puede involucrar la profilaxis o tratamiento de remodelación

11/0/06

auricular potenciada por una frecuencia auricular rápida
(estimulación auricular) (ej., estimulación auricular crónica
experimental). El mamífero (ej., humano) tratado puede sufrir
de frecuencia auricular rápida (estimulación auricular) o ser
5 susceptible a la misma, ej. una frecuencia auricular
anormalmente rápida.

Los antagonistas del receptor de la 5HT4 utilizados en
cualquiera los aspectos del invento pueden incluir cualquiera
10 de aquellos citados en la introducción. Así, por ejemplo, los
antagonistas del receptor de la 5HT4 utilizados en el invento
pueden incluir cualquier compuesto cubierto por cualquiera de
las reivindicaciones (ej. reivindicación 1) de cualquiera de
las publicaciones de patentes citadas en la introducción las
15 cuales divulgan los antagonistas del receptor de la 5HT4 part
30, y/o por ejemplo puede incluir cualquier antagonista del
receptor de la 5HT4 específicamente ejemplificado en
cualquier publicación (ej. publicación de patente o journal)
citada en la introducción como divulgando antagonistas del
20 receptor de la 5HT4. Como se menciona a continuación, todas
las publicaciones citadas en esta especificación, incluyendo
pero sin limitar estas publicaciones de antagonistas de
receptores de la 5HT4, son incorporados en la presente como
referencia como si cada publicación individual fuera

11/107

específica e individualmente indicada como incorporada como referencia en la presente en su totalidad.

Otros antagonistas del receptor de la 5HT4 no mencionados en la presente pueden ser encontrados utilizando las pruebas de antagonistas de la 5HT4 detalladas más adelante.

Las sales (ej. sales de HCl), solvatos, hidratos, complejos y/o profármacos farmacéuticamente aceptables de los antagonistas del receptor de la 5HT4 y derivados similares son incluidos dentro del alcance de la definición de "antagonistas del receptor de la 5HT4". Sales farmacéuticamente aceptables apropiadas serán manifiestas para aquellos con habilidad en el estado de la técnica e incluyen por ejemplo sales de adición ácida formadas con ácidos inorgánicos ej. ácido hidróclórico, hidrobromico, sulfúrico, nítrico o fosfórico; y ácidos orgánicos ej. ácido succínico, maléico, acético, fumárico, cítrico, tartárico, benzoico, toluenosulfónico, metanosulfónico o naftalenosulfónico.

El antagonista del los receptores de la 5HT4 preferiblemente es un antagonista del receptor de la 5-HT4A y/o 5HT4B. El receptor de la 5HT4A puede ser como se caracterizó en O.

108
H2

Blondel, *FEBS Letters*, 412, 1997, pp 465-474. El receptor de la 5HT4B puede ser como se caracterizó en O. Blondel J.

Neurochem. 1998, 70(6), pp. 2253-2261 y/o en WO 99/28456

(INSERM). Otras variantes de empalme del receptor de la 5HT4

5 incluyen 5-HT4C y 5-HT4D, como se divulgó por ejemplo en WO 99/28456.

Preferiblemente, el antagonista del receptor de la 5HT4 es un antagonista cardiaco del receptor de la 5HT4, significando un

10 antagonista de aquellos receptores de la 5-HT4 presentes en el auriculo humano, preferiblemente significando un

antagonista de aquellos receptores de la 5-HT4 los cuales en el corazón humano están sustancialmente sólo presentes en el auriculo humano. (ver, (e.g. WO 93/18036, WO 93/05038, WO

15 93/16072; WO 94/10174; WO 94/27987; WO 95/04737; WO 93/20071, EP 501322 B1, WO 94/27965, y/o EP 732333 A1), los receptores de la 5HT4A y 5HT4B son tales receptores.

En realidad, los inventores ahora se ha encontrado que el

20 receptor de la 5HT4B es la isoforma principal del receptor de la 5HT4 expresado en los auriculos humanos. Cantidades más pequeñas de las isoformas del receptor de la 5-HT4A y 5HT4C son encontradas en los auriculos humanos pero la 5-HT4D no es detectable. También, los datos preliminares indican que hay

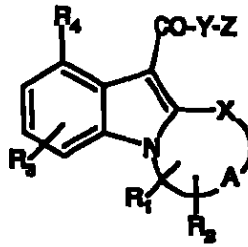
HB 109

en aumento sustancial en la expresión de receptores de la 5HT4B en los aurículos de pacientes humanos con AF crónica (persistente) en comparación con los aurículos de pacientes humanos con AF aguda (paroxístico). También, SB 207266 ha sido encontrada como un antagonista de la 5HT4. Por lo tanto, el invento también proporciona (A) el uso de un antagonista del receptor de la HT4B en la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de remodelación auricular y/o arritmia auricular (ej., fibrilación auricular) en un humano que sufre de fibrilación auricular persistente o susceptible a la misma; (B) un método de tratamiento o profilaxis de remodelación auricular y/o arritmia auricular (ej. fibrilación auricular), en un humano en necesidad del mismo quien sufre de fibrilación auricular persistente o es susceptible a la misma, tal método comprende la administración a dicho humano de una cantidad efectiva de un antagonista del receptor de la 5-HT4B; y/o (C) un antagonista del receptor de la 5HT4B para utilizar en la profilaxis o tratamiento de remodelación auricular y/o arritmia auricular (ej., fibrilación auricular) en un humano que sufre de fibrilación auricular persistente o susceptible a la misma. Preferiblemente, el antagonista es un antagonista del receptor humano de la 5HT4B (ej., auricular).]

Preferiblemente, en cualquiera de los aspectos del invento, el antagonista del receptor de la 5HT4 (ej. 5HT4A y/o 5HT4B) es un antagonista selectivos del receptor de la 5HT4 (ej. 5HT4A y/o 5HT4B). Tal antagonista puede por ejemplo unirse a y/o inhibir el receptor de la 5HT4 (ej. 5HT4A y/o 5HT4B) al menos diez veces, preferiblemente al menos 25 veces, más preferiblemente al menos 100 veces, más fuertemente que cualquier otro receptor de la 5HT. La selectividad puede ser medida mediante pruebas conocidas. Ver 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 J, Neurochem., 1998, 70(6), pp. 2253-2261; y WO 99/28456).y referencias citadas en la misma para nomemclatura de receptores de la 5-HT.

Preferiblemente, el antagonista del receptor de la 5HT4 (ej. 5HT4A y/o 5HT4B) comprende un compuesto divulgado en la descripción (incluyendo los ejemplos) y/o las reivindicaciones de WO 93/18036. Por ejemplo, según la reivindicación 1 de WO 93/18036, el antagonista del receptor de la 5HT4 puede comprender un compuesto la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

HS III



(I)

en donde

X es O, S, SO, SO₂, CH₂, CH o NR en donde R es hidrogeno o

10 C1-6-alquilo;

A es una cadena de polietileno saturada o no saturada de 2-4 átomos de carbono;

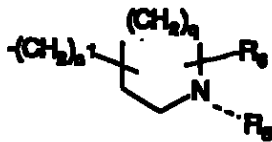
R1 y R2 son hidrógeno o C1-6-aquilo;

R3 es hidrógeno, halo, C1-6-alquilo o C1-6-alcoxilo;

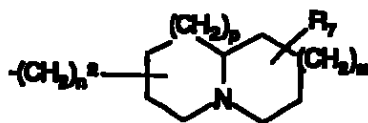
15 R4 es hidrógeno, halo, C1-6 alquilo o C1-6-alcoxilo;

Y es O o NH;

Z es de la sub-formula (a), (b) o (c);

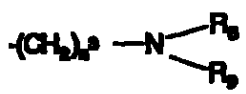


(a)



(b)

416 112



(c)

en donde

5 n^1 es 1, 2, 3, o 4; n^2 es 0, 1, 2, 3 o 4; n^3 es 2, 3, 4, o 5;
 q es 0, 1, 2 o 3; p es 0, 1 o 2; m es 0, 1 o 2;

R_5 es hidrógeno, C1-12-alquilo, aralquilo o R_5 es
 $(CH_2)_z-R_{10}$ en donde z es 2 o 3 y R_{10} es seleccionado de
 ciano, hidroxilo, C1-6-alcoxilo, fenoxilo, $C(O)C1-6$ -alquilo,
 10 COC_6H_5 , $-CONR_{11}R_{12}$, $NR_{11}COR_{12}$, $SO_2NR_{11}R_{12}$ o R_6 , R_7 y R_8 son
 independientemente hidrogeno o C1-6-alquilo; y R_9 es
 hidrogeno o C1-10-alquilo; o un compuesto de la fórmula (I)
 en donde el enlace CO-Y es reemplazado por un bioisostero
 heterocíclico.

15

Donde el enlace CO-Y es reemplazado por un bioisostero
 heterocíclico, el bioisostero puede ser como se divulgó en la
 página 3 líneas 11-25 de WO 93/18036. Sin embargo,
 preferiblemente este bioisostero no está presente; es decir

20

preferiblemente Y es O o NH.

Preferiblemente, X es O. preferiblemente, A es $-(CH_2)_3-$.
 Preferiblemente, R_1 y R_2 son independientemente hidrogeno o
 metilo. Se prefiere que R_3 sea hidrógeno y R_4 será hidrógeno

o halo. (Comparar: reivindicaciones 2-5 de WO 93/18036).

117 113

Arilo (por ejemplo cuando R5 es aralquilo) incluye fenilo y de naftilo opcionalmente sustituido por uno o más

- 5 sustituyentes seleccionados de halo, C1-6-alquilo y C1-6-alcoxilo. Cuando R5 es aralquilo, éste puede incluir bencilo opcionalmente sustituido, ej., bencilo en el cual el anillo de fenilo es sustituido por uno o más sustituyentes seleccionado de halo, C1-6-alquilo y C1-6-alcoxilo.
- 10 (Comparar: reivindicaciones de página 3 líneas 6-7 de WO 93/18036).

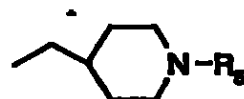
Preferiblemente, Z es de la sub-formula (a). En la sub-formula (a), $(CH_2)_{n^1}$ está unido en un átomo de carbono del azaciclo. Preferiblemente n^1 es 1. Preferiblemente, $q = 3$, de

15 manera que la sub-fórmula (a) comprende un azaciclo de seis miembros, es decir Z es



, en cuyo caso preferiblemente $(CH_2)_{n^1}$ está unido en la

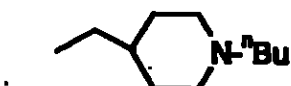
20 posición 4 del azaciclo. Aún más preferiblemente, Z es 4-piperidilmetil N-sustituido por R_5 (es decir Z es



). Donde Z es 4-piperidilmetil N-sustituido por R_5 , se

178114

prefiere que el N-substituyente R5 sea C2 o C3 o alquilo mayor (es decir C2-12-alquilo o C2-12-alquilo), o bencilo opcionalmente sustituido; o el N-substituyente R5 es reemplazado con (CH₂)_nR₄ como se definió en la formula (I) de EP-A-501322 y en relación con los ejemplos específicos de EP-A-501322. Más preferiblemente, Z es (1-(n-butil)-4-piperidil)metil, es decir



10 (Comparar: reivindicaciones 1 y 7-9 y pagina 4 líneas 6 a pagina 5 linea 10 de WO 93/18036).

Preferiblemente, en el presente invento, el antagonista del receptor de la 5-HT₄ comprende un compuesto seleccionado de:

- 15 (a) uno de los Ejemplos 1 a 46 como se describió en WO 93/18036,
- (b) uno de los ejemplos 1 a 54 como se describió en WO 93/05038,
- (c) uno de los compuestos descritos en la reivindicación 6 o 20 ejemplos 1 a 38 de WO 93/20071, o
- (d) uno de los compuestos descritos en la reivindicación 9 o ejemplos 1 a 23 de EP 501322 B1, en forma de base libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

149 115

Alternativamente, en el presente invento, el antagonista del receptor de la 5HT₄ puede comprender un compuesto seleccionado de:

- 5 (a) uno de los compuestos de los ejemplos 1 a 15 como se describió en WO 94/27965 o RS100235 o RS100302, o
- (b) uno de los ejemplos 1 a 38 como se describió en EP 732333
- A1, forma de base libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

- 10 En el presente invento, particularmente se prefiere que el antagonista del receptor de la 5HT₄ comprenda:
- e.g. See D Hoyer, Neuropharmacology, 1997, 36(4/5), 419;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 15 Alternativamente, se prefiere que el antagonista del receptor de la 5HT₄ comprenda:

- (i) N-[(1-ⁿbutil-4-piperidinil)metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamida (SB 207266);
- (ii) N-(2-(4-(3-(8-amino-7-cloro-2-3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-3-oxoproponil)piperidin-1-il)etil)-metanosulfonamida (RS 100302);
- 20 (iii) Ester de (1-(2-((metilsulfonil)amino)etil)-4-piperidinil) metilo del ácido 1-metil-1H-indol-3-carboxílico (GR 113808); o

120
116

- (iv) 1-(1-metiletil)-N-(2-(4-((triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilcarbonil)amino)-1-piperidinil)etil)-1H-indazol-3-carboxamida, es decir
- 1-(1-metiletil)-N-(2-(4-((triciclo[3.3.1.1 sup (3,7)]dec-1-ilcarbonil-amino)-1-piperidinil)etil)-1H-indazol-3-carboxamida, o
- 5 1-(1-metiletil)-N-(2-(4-((triciclo[3.3.1.1]dec-1-ilcarbonil-amino)-1-piperidinil)etil)-1H-indazol-3-carboxamida, o
- N-[2-(4-(1-adamantilcarbonilamino)-1-piperidinil)etil]-1-(2-
- 10 propil)-1H-indazol-3-carboxamida (LY-353433); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo la sal de hidrocloreuro del mismo,
- (v) (1-butil-4-piperidil)metil 8-amino-7-cloro-1,4-benzodioxan-5-carboxilato (SB 204070) o una sal
- 15 farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo la sal de hidrocloreuro del mismo,
- (vi) (1-butil-4-piperidil)metil 8-amino-7-yodo-1,4-benzodioxan-5-carboxilato (SB 207710) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- 20 (vii) N-(1-butil-4-piperidil)metil-8-amino-7-cloro-1,4-benzodioxan-5-carboxamida (SB 205800) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo la sal de (Z)-2-butenodioato o metanosulfonato del mismo; o

21/17

(viii) [1-[2-[(metilsulfonil)amino]etil]-4-piperidinil]metil[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]carbamato (GR 138897) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo el hidrocloruro, sal de
5 metanosulfonato o maleato del mismo.

Además se prefiere que el antagonista del receptor de la 5HT₄ comprenda: (ix) [1-[2-[(metilsulfonil)amino]etil]-4-piperidinil]metil 5-fluoro-2-metoxi-1H-indol-3-carboxilato
10 (GR 125487) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Aún además se prefiere un antagonista que comprenda: (i), (v), (vi) i (viii) como se definió anteriormente; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 El antagonista del receptor de la 5HT₄ más preferido es (i) SB 207266, (v) SB 204070, (vi) SB207710, (vii) SB 205800, (viii) GR 138897 o (iv) LY-353433; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en particular la sal de hidrocloruro del mismo (SB 207266-A). Se ha encontrado que
20 SB 207266 antagoniza los receptores de la 5HT_{4B}.

Un segundo aspecto del invento proporciona el uso de un antagonista del receptor de la 5HT₄ en la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de una

enfermedad o condición, diferente a la fibrilación auricular, asociada con una reducción en el periodo refractario efectivo auricular (AERP) y/o una modificación indeseable de la resistencia al tratamiento auricular.

5

El segundo aspecto del invento proporciona un método de tratamiento o profilaxis de una enfermedad o condición, diferente a la fibrilación auricular, asociada con una reducción en el periodo refractario efectivo auricular (AERP)

10 y/o una modificación indeseable de la resistencia al tratamiento auricular, en un mamífero (ejemplo humano) en necesidad del mismo, el cual comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad efectiva de un antagonista del receptor de la 5HT4.

15

El segundo aspecto del invento también proporciona un antagonista del receptor de la 5HT4 para utilizar en enfermedad o condición, diferente de la fibrilación auricular, asociada con una reducción en el periodo

20 refractario efectivo auricular (AERP) y/o una modificación indeseable de la resistencia al tratamiento auricular.

Un tercer aspecto del invento proporciona el uso de un antagonista del receptor de la 5HT4 en la fabricación de un

123
119

medicamento para aumentar el periodo refractario efectivo auricular (AERP) y/o modificar benéficamente la resistencia al tratamiento auricular en un mamífero (ej., humano) que padece o es susceptible a una enfermedad o condición,
5 diferente a la fibrilación auricular, en la cual tal aumento o modificación es deseable.

El tercer aspecto del invento también proporciona un método para aumentar el periodo refractario efectivo auricular
10 (AERP) y/o modificar benéficamente la resistencia al tratamiento auricular en un mamífero que padece o es susceptible a una enfermedad o condición, diferente a la fibrilación auricular, en la cual tal aumento o modificación es deseable, en un mamífero (ejemplo humano) en necesidad del
15 mismo, el cual comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad efectiva de un antagonista del receptor de la 5HT4.

El tercer aspecto del invento también proporciona un
20 antagonista del receptor de la 5HT4 para aumentar el periodo refractario efectivo auricular (AERP) y/o modificar benéficamente la resistencia al tratamiento auricular en un mamífero que padece o es susceptible a una enfermedad o condición, diferente a la fibrilación auricular, en la cual

24
120

tal aumento o modificación es deseable.

Un cuarto aspecto proporciona el uso de un antagonista del receptor de la 5HT4 en la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de estimulación auricular (ejemplo de estimulación auricular crónica) o una enfermedad o condición, diferente a la fibrilación auricular, asociada con episodios de estimulación auricular (ejemplo estimulación auricular crónica).

10

En una realización, en el segundo, tercer y cuarto aspectos del invento, la enfermedad o condición es otra diferente a una arritmia auricular. Preferiblemente, en el segundo y tercer aspectos, la enfermedad o condición es una enfermedad o condición cardíaca (ej. auricular), y/o la enfermedad o condición se presenta en un mamífero tal como un humano.

15

Composiciones farmacéuticas (formulaciones)

20

Con el objeto de utilizar los antagonistas del receptor de la 5HT4, normalmente estos serán formulados en la composición farmacéutica según la práctica farmacéutica estándar.

Los antagonistas del receptor de la 5HT4 (o

125
121

"inhibidores") pueden convenientemente ser administrados mediante cualquiera de las rutas convencionalmente utilizadas para administración de fármacos por ejemplo, parenteralmente, oralmente, tópicamente o por inhalación. Los antagonistas del receptor de la 5HT4 pueden ser administrados en formas de dosificación convencionales preparadas al combinarlos con vehículos farmacéuticamente aceptables estándares según procedimientos convencionales. Los antagonistas del receptor de la 5HT4 también pueden ser administrados en dosificaciones convencionales en combinación con un segundo compuesto terapéuticamente conocido. Estos procedimientos pueden involucrar mezclado, granulación y compresión o disolución de ingredientes según sea apropiado para la preparación deseada. Se apreciará que la forma y carácter del vehículo farmacéuticamente aceptable es dictada por la cantidad de ingrediente activo con la cual va a ser combinado, la ruta de administración y otras variables bien conocidas. Los vehículos deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor del mismo.

El invento por lo tanto también suministra una composición farmacéutica, por ejemplo para utilizar en cualquiera de los métodos/usos del invento, comprendiendo un antagonista del receptor de la 5HT4 (ej., comprendiendo o

siendo SB 207266 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

122
126

El vehículo farmacéuticamente aceptable empleado puede ser, por ejemplo, sólido o líquido. Ejemplos de vehículos sólidos son lactosa, yeso, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio, azido estearico y similares. Ejemplos de vehículos líquidos son jarabe, aceite de maní, aceite de oliva, agua y similares. De manera similar, el vehículo o diluyente puede incluir un material retardante bien conocido en el estado de la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

Una amplia variedad de formas farmacéuticas pueden ser empleadas. Así, si se utiliza un vehículo sólido, la preparación puede ser en tabletas, colocada en una cápsula de gelatina dura, en polvo o en forma de pellet o en forma de una gragea o pastilla. La cantidad de vehículo sólido variará ampliamente pero preferiblemente estará entre 25 mg y 1 g aproximadamente. Cuando se utiliza un vehículo líquido, la preparación estará en la forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina suave, líquido inyectable estéril tal como una ampolla o suspensión líquida no acuosa.

127/23

Dos composiciones orales particularmente preferidas para
SB 207266, para administración oral humana, son como sigue:

SB-207266	5.0 mg	SB-207266	5.0 mg
celulosa	30.0 mg	celulosa	50.0 mg
microcristalina		microcristalina	
Manitol	112.0 mg	HPMC	12.5 mg
Estearato de	3.0 mg	Glicolato de almidón	12.5 mg
Magnesio		de sodio	
		Fosfato de dicalcio	167.5 mg
		Estearato de magnesio	2.5 mg
Peso de la Tableta	150 mg		250 mg

5

HPMC = hidroxipropilmetilcelulosa

La dosis en la segunda composición (lado derecho) pueden ser
fácilmente aumentada a 20 mg. la segunda composición es el
10 resultado de un proceso de granulación.

Estas y otras composiciones orales apropiadas para SB 207266
son descritas en los ejemplos 4, 5, 6, 7 y 8 más adelante.

15 Regímenes de dosificación y rutas y métodos de administración

los antagonistas del receptor de la 5HT₄ ("inhibidores") preferiblemente son administrados parenteralmente, es decir mediante administración intravenosa, intramuscular, subcutanea, intranasal, intrarectal, intravaginal o

5 intraperitoneal. La forma intravenosa de administración parenteral es generalmente preferida. Formas apropiadas de dosificación para tal administración pueden ser preparadas mediante técnicas convencionales.

Los antagonistas del receptor de la 5HT₄ ("inhibidores")
10 también pueden ser administrados oralmente. Formas apropiadas de dosificación para tal administración pueden ser preparadas mediante técnicas convencionales.

Los antagonistas del receptor de la 5HT₄ también pueden ser administrados mediante inhalación, es decir mediante
15 administración por inhalación intranasal y oral. Formas apropiadas de dosificación para tal administración, tales como formulaciones de aerosol, pueden ser preparadas mediante técnicas convencionales.

Los antagonistas del receptor de la 5HT₄ en un pueden
20 ser administrados tópicamente, es decir mediante administración no sistémica. Esto incluye la aplicación del antagonista del receptor de la 5HT₄ externamente a la epidermis o a la cavidad bucal y la instilación de tal compuesto en oídos, ojos y nariz, de manera que el compuesto

29/10

no entre significativamente en el torrente sanguíneo.

Para todos métodos de uso divulgados en la presente para antagonistas del receptor de la 5HT₄ ("inhibidores") tales como SB 297266 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el régimen de dosificación oral diario preferiblemente estará entre 0.1 y 80 mg/kg aproximadamente de peso total corporal, preferiblemente entre 0.2 y 30 mg/kg aproximadamente, más preferiblemente entre 0.5 y 15 mg/kg aproximadamente. El régimen de dosificación parenteral diario (ej. intravenosa) preferiblemente estará entre 0.1 y 80 mg/kg aproximadamente de peso corporal total, preferiblemente entre 0.2 y 30 mg/kg, y más preferiblemente entre 0.5 y 15 mg/kg. El régimen de dosificación tópica diaria preferiblemente estará entre 0.1 y 150 mg, administrado de una a cuatro, preferiblemente de dos a tres veces al día. El régimen de dosificación por inhalación diario preferiblemente estará entre 0.01 y 1 mg/kg aproximadamente por día.

Con base en los anteriores rangos de dosificación preferidos y con base en los resultados en vivo de experimentos en cerdos pequeños mostrados en los ejemplos 1 y 2 más adelante, donde las dosis de 0.3 y 1.0 mg/kg de SB-207266 administradas de forma intravenosa fueron efectivas para tratar fibrilación auricular y remodelación auricular, los siguientes rangos de dosificación son preferidos para

profilaxis o tratamiento de arritmia auricular (ej., fibrilación auricular y/o remodelación auricular) que comprende administración de SB 207266 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El régimen de

5 dosificación oral o parenteral diaria (ej. intravenosa) preferiblemente estará entre 0.1 y 1.0 mg/kg de peso total corporal (ej., 0.1 a 1.0 mg/kg), más preferiblemente entre 0.2 y 1.0 mg/kg (ej. 0.2 a 1.0 mg/kg), aún más preferiblemente entre 0.3 y 1.0 mg/kg, y lo más

10 preferiblemente entre 0.5 y 1.0 mg/kg aproximadamente (ej. 0.5 a 1.0 mg/kg), especialmente en un mamífero tal como un humano. Alternativamente, el régimen de dosificación oral o parenteral diario puede estar entre 0.2 y 0.5 mg/kg aproximadamente de peso total corporal, por ejemplo entre 0.2

15 y 0.3 mg/kg aproximadamente de peso total corporal. Para un humano, con un peso aproximado de 70-75 kg, el régimen de dosificación oral o parenteral diario (ej., intravenosa) de 0.3 a 1.0 mg/kg corresponde a entre (21-22.5) a (70-75) mg diarios aproximadamente; entre 0.2 y

20 1.0 mg/kg aproximadamente corresponde a entre (14-15) y (70-75) mg diarios aproximadamente; entre 0.5 y 1.0 mg/kg aproximadamente corresponde a entre (35-37.5) y 70-75) mg diarios aproximadamente; entre 0.2 mg/kg y 0.5 mg/kg aproximadamente corresponde a entre (14-15) y (35-37.5) mg

diarios aproximadamente; entre 0.2 y 0.3 mg/kg
aproximadamente corresponde a entre (14-15) y (21-22.5) mg
diarios aproximadamente.

Las dosis diarias preferidas para administración oral o
5 parenteral (ej. intravenosa) son:

a) 5-20 mg (ej., como en la segunda composición oral
específica de SB 207266 administrada anteriormente) y en
particular 20 mg.

b) 50 mg

10 c) 80 mg.

Las dosis son medidas como el peso de la base libre de
SB 207266, de manera que para las sales de SB 207266 el peso
de cualquier ácido agregado a la base libre para formar la
sal es excluido.

15

Por lo tanto, un quinto aspecto del invento proporciona el
uso de N-[(1-ⁿbutil-4-piperidinil)metil]-3,4-dihidro-2H-
[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamida (SB 207266) o una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un
20 medicamento para el tratamiento o profilaxis de fibrilación
auricular en un mamífero (ej. humano) administrando al
mamífero un régimen de dosificación oral o parenteral diario
de 0.1 a 1.0 mg aproximadamente del SB 207266 o sal del mismo
por kg de peso corporal total (medido como la base libre).

Este quinto aspecto del invento también proporciona un método de tratamiento o profilaxis de fibrilación auricular en un mamífero en necesidad del mismo, el cual comprende la
 5 administración a dicho mamífero de un régimen de dosificación oral o parenteral diario de 0.1 a 1.0 mg aproximadamente de N-[(1-ⁿbutil-4-piperidinil)metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamida (SB 207266) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por kg de peso corporal
 10 total (medido como la base libre).

También se proporciona N-[(1-ⁿbutil-4-piperidinil)metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamida (SB 207266) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para
 15 utilizar en el tratamiento o profilaxis de fibrilación auricular en un mamífero (ej. humano) mediante administración al mamífero de un régimen de dosificación oral o parenteral diario de 0.1 a 1.0 mg aproximadamente del SB 207266 o sal del mismo por kg de peso corporal total (medido como la base
 20 libre).

En todos los aspectos (por ejemplo sin limitación del primero a quinto aspectos) del invento, el régimen de dosificación oral o parenteral diario preferiblemente estará entre 0.1 mg

133
129

y 1.0 mg de SB 207266 o sal por kg de peso corporal total, más preferiblemente entre 0.2 y 1.0 mg/kg aproximadamente, aún más preferiblemente entre 0.3 y 1.0 mg/kg, por ejemplo entre 0.5 y 1.0 mg/kg, todas medidas como la base libre.

5 Alternativa o adicionalmente, el régimen de dosificación oral o parenteral diario puede estar entre 0.2 mg y 0.5 mg aproximadamente, por ejemplo, entre 0.2 y 0.3 mg, del SB 207266 o sal del mismo por kg de peso corporal total (medido como la base libre).

10

Más preferiblemente, en todos los aspectos del invento, el régimen de dosificación diario comprende administración oral o parenteral (preferiblemente oral) a un humano de 20 mg, 50 mg o 80 mg del SB 207266 o sal del mismo (medido como la base
15 libre). Estas dosis diarias pueden ser administradas como una dosis simple una vez al día, o pueden ser administradas como dos o más dosis más pequeñas al mismo tiempo o en diferentes momentos del día, las cuales en total administran la dosis diaria especificada.

20

Un sexto aspecto del invento por lo tanto proporciona el uso de N-[(1-ⁿbutil-4-piperidinil)metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamida (SB 207266) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un

B24
130

medicamento para el tratamiento o profilaxis de fibrilación auricular en un humano administrando al humano una dosis oral o parenteral diaria de 20 mg, 50 mg, o 80 mg del SB 207266 o sal del mismo (medido como la base libre).

5

También se proporciona un método de tratamiento o profilaxis de fibrilación auricular en un humano en necesidad del mismo, el cual comprende administración a dicho humano de una dosificación oral o parenteral diaria de 20 mg, 50 mg, o 80

10 mg del SB 207266 o sal del mismo (medido como la base libre).

También se proporciona SB 207266 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para utilizar en el tratamiento o profilaxis de fibrilación auricular en un humano mediante la

15 administración al humano de una dosis oral o parenteral diaria de 20 mg, 50 mg, o 80 mg del SB 207266 o sal del mismo (medido como la base libre).

En todos los aspectos del invento, se prefiere que el

20 antagonista los receptores de la 5HT4 (ej., SB 207266 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) sea utilizado /administrado a pacientes con fibrilación auricular sintomática (AF), y/o AF paroxístico o persistente (preferiblemente persistente).

Las dosis orales o parenterales diarias de 20, 50 y/o 80 mg y las dosis entre 0.2 mg/kg y 1.0 mg/kg son diseñadas para minimizar o reducir efectos cardiovasculares y/o otros efectos laterales de administración de SB 207266. Los estudios preliminares indican que las dosis orales diarias humanas de aproximadamente 120 mg o más de SB 207266 (correspondiendo a 1.6 a 1.7 mg/kg/día o más en un mamífero) pueden proporcionar elevación de ciertos efectos laterales, y por lo tanto preferiblemente tales dosis altas de SB 207266 deben ser evitadas.

Por lo tanto, es preferible que el régimen de dosificación oral o parenteral diario sea preferiblemente menor que aproximadamente 1.5 mg de SB 207266 o sal por kg de peso corporal total, más preferiblemente entre 0.2 y 1.5 mg/kg aproximadamente, aún más preferiblemente entre 0.5 y 1.5 mg/kg aproximadamente, por ejemplo entre 1.0 mg/kg y 1.5 mg/kg aproximadamente (ej. 1.0 a 1.5 mg/kg o 1.0 a 1.3 mg/kg), todas medidas como la base libre. Por lo tanto, el invento también proporciona: (A) el uso de SB 207266 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de fibrilación auricular en un mamífero (ej. humano) mediante la

26
132

administración al mamífero de un régimen de dosificación oral
o parenteral diario de entre 1.0 y 1.5 mg (ej., 1.0 a 1.5 mg
o 1.0 a 1.3 mg) del SB 207266 o sal del mismo por kg de peso
corporal total; (B) un método de tratamiento o profilaxis de
5 fibrilación auricular en un mamífero en necesidad del mismo,
el cual comprende administración a dicho mamífero de un
régimen de dosificación oral o parenteral diario de entre 1.0
y 1. 5 mg aproximadamente de SB 207266 o una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo por kg de peso corporal
10 total; y/o (C) SB 207266 o una sal farmacéuticamente
aceptable del mismo para utilizar en el tratamiento o
profilaxis de fibrilación auricular en un mamífero (ej.
humano) mediante administración al mamífero de un régimen de
dosificación oral o parenteral de entre 1.0 y 1. 5 mg
15 aproximadamente de SB 207266 o sal del mismo por kg de peso
corporal total; todos los pesos medidos como la base libre.

Preferiblemente, en todos aspectos del invento, la
medicación/método de tratamiento o profilaxis/antagonista del
20 receptor de la 5HT4 (ej. SB 207266 o una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo) es para utilizar en la
inhibición de recurrencias sintomáticas de fibrilación
auricular en pacientes con AF paroxístico o persistente
(preferiblemente AF persistente).

Un protocolo preferido para la inhibición de recurrencias sintomáticas de fibrilación auricular utilizando SB 207266 en pacientes con AF persistente es descrito en detalle en el

5 Ejemplo 3 más adelante.

Dosis de carga

Con uso/administración de SB 207266, usualmente es deseable
10 lograr la respuesta terapéutica completa más rápidamente. Con el objeto de lograr esto, se cree que una "dosis de carga" inicial mayor (ej. dosis oral) de SB 207266 o una sal del mismo puede ser empleada para alcanzar concentraciones terapéuticas más rápidamente.

15

Se ha encontrado que concentraciones de plasma de estado estable de SB 207266 son alcanzadas sólo después de aproximadamente cuatro a cinco días de dosificación con una administración diaria (la concentración en el día 4 ha sido
20 encontrada como aproximadamente 90% de la concentración de plasma de estado estable). La vida media de eliminación $T_{1/2}$ fue encontrada como aproximadamente 20-24 horas. Se cree que tal duración prolongada para lograr concentraciones de estado estable es indeseable puesto que los pacientes con

fibrilación/remodelación auricular quienes han sido convertidos (cardiovertidos) al ritmo del seno normal después de un episodio de AF tienen más probabilidad de tener recurrencias de AF poco después de la cardioversión. Se cree que la medida de acumulación después de dosificación oral diaria administrada una vez al día es aproximadamente 1.5 veces. Por lo tanto, la administración de aproximadamente 1.5 veces la dosis diaria (una "dosis de carga") en el Día 1 de administración de SB 207266 debe resultar en el logro de concentraciones de plasma de estado estable más pronto. Por ejemplo (sin estar limitado por la teoría) 90% de la concentración de plasma de estado estable es considerada alcanzable después de aproximadamente 24 horas o menos de administración de dosis de carga, con base en parte en la modelación mostrada más adelante. Esto debe tener un beneficio terapéutico para un paciente de AF después de cardioversión, ej., permitiendo cardioversión más pronto después de la primera dosificación y/o disminuyendo los cambios de reversión del paciente de vuelta a la fibrilación poco después de la cardioversión y/o disminuyendo tiempo de hospitalización del paciente.

La modelación farmacocinética de población preliminar ha resultado en la figura 5 la cual muestra concentración de

129/135

plasma de SB 207266 simulada vs perfiles de tiempo para dos regímenes (120 mg el día 1 seguido por 80 mg una vez al día durante 7 días versus 80 mg una vez al día durante 8 días).

Las simulaciones en la figura 5 indican que siguiendo un régimen de carga de 1.5 veces la dosis de mantenimiento, las condiciones de estado estable son logradas más rápidamente en 24 horas reduciendo así el período de monitoreo de telemetría para cada paciente mientras se siguen manteniendo las concentraciones máximas de plasma de SB 207266 dentro de 10% de estado estable objetivo. La reducción potencial del período de monitoreo de telemetría con un régimen de carga permitiría la salida del paciente del hospital de manera pronta, con beneficios asociados en costo médico y conveniencia para paciente.

Por éstas razones, preferiblemente SB 207266 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es administrado el primer día a una dosis de carga entre aproximadamente 1.2 y 2.0 veces (preferiblemente entre 1.25 y 1.75 veces aproximadamente, ej. 1.5 veces aproximadamente) la dosis diaria de mantenimiento y luego es administrado a la dosis diaria de mantenimiento en los días subsecuentes.

Por lo tanto, en todos aspectos del invento, el medicamento,

20
136

método o antagonista es para o emplea administración del SB 207266 o sal del mismo en el primer día a una dosis de carga entre 1.2 y 2.0 veces la dosis diaria de mantenimiento, seguido por administración del SB 207266 o sal a la dosis

5 diaria de mantenimiento en los días subsecuentes.

Preferiblemente, la dosis de carga está entre 1.25 y 1.75 veces la dosis diaria de mantenimiento, más preferiblemente entre 1.5 veces aproximadamente la dosis diaria de mantenimiento. Preferiblemente, la dosis diaria de

10 mantenimiento comprende el régimen de dosificación oral o parenteral diario como se definió en el quinto y/o sexto aspectos del invento.

Adicionalmente, según un séptimo aspecto del invento se

15 proporciona el uso de N-[(1-ⁿbutil-4-piperidinil)metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamida (SB 207266) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para la profilaxis o

tratamiento de arritmia auricular (ej. comprendiendo

20 remodelación auricular y/o fibrilación auricular) en un mamífero (ej. humano) mediante la administración del SB 207266 o sal del mismo en el primer día a una dosis de carga entre 1.2 y 2.0 veces la dosis diaria de mantenimiento,

seguida por administración del SB 207266 o sal a la dosis de
mantenimiento en los días subsecuentes.

24
137

El séptimo aspecto del invento también proporciona un
5 tratamiento o profilaxis de arritmia auricular (ej.
comprendiendo remodelación auricular y/o fibrilación
auricular) en un mamífero (ej. humano) en necesidad del
mismo, el cual comprende la administración a dicho mamífero
de una cantidad efectiva de N-[(1-ⁿbutil-4-
10 piperidinil)metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-
10-carboxamida (SB 207266) o una sal farmacéuticamente
aceptable del mismo,

el método que comprende la administración de SB 207266 o
sal del mismo en el primer día a una dosis entre 1.2 y 2.0
15 veces aproximadamente la dosis diaria de mantenimiento, y en
los días subsecuentes administración de SB 207266 o sal a una
dosis diaria de mantenimiento.

El séptimo aspecto del invento también proporciona N-[(1-
20 ⁿbutil-4-piperidinil)metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-
a]indol-10-carboxamida (SB 207266) o una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo para utilizar en la
profilaxis o tratamiento de arritmia auricular (ej.
comprendiendo remodelación auricular y/o fibrilación

auricular) en un mamífero (ej. humano) mediante
administración de SB 207266 o sal del mismo en el primer día
a una dosis de carga entre 1.2 y 2.0 veces la dosis diaria de
mantenimiento, seguida por administración de SB 207266 o sal
5 a una dosis diaria de mantenimiento en los días subsecuentes.

Preferiblemente, la dosis de carga está entre 1.25 y 1.75
veces aproximadamente la dosis diaria de mantenimiento, más
preferiblemente aproximadamente 1.5 veces (ej. 1.5 veces) la
10 dosis diaria mantenimiento.

Preferiblemente, la dosis diaria de mantenimiento comprende
la dosificación o régimen de dosificación oral o parenteral
diario como se definió en el quinto y/o sexto aspectos del
15 invento.

Donde la dosis de carga es 1.5 veces la dosis diaria de
mantenimiento y donde el mamífero es un humano, la dosis de
carga preferiblemente es 30 mg, 75 mg o 120 mg, y la dosis
20 diaria de mantenimiento es 20mg, 50 mg u 80 mg
respectivamente. Las dosis/dosificaciones de 20 mg, 50 mg o
80 mg pueden ser según el quinto y/o sexto aspectos del
invento, así por ejemplo pueden ser dosis/dosificaciones
orales o parenterales diarias humanas. Ver el protocolo en el

42
139

Ejemplo 3 más adelante para un ejemplo de estas dosis y cómo pueden ser utilizadas.

5 Preferiblemente, la dosis de carga es <1.6 a 1.7 mg/kg en un mamífero (o en un humano es < 120 mg) de SB 207266 o sal del mismo (medido como la base libre), con el objeto de minimizar el riesgo de efectos laterales.

10 En todos los aspectos del invento, la dosis de mantenimiento puede ser administrada durante un periodo clínicamente deseable en el paciente, por ejemplo desde un día hasta varios años (ej., durante toda la vida restante del mamífero); por ejemplo desde aproximadamente (2 o 3 o 5 días, 1 o 2 semanas, o 1 mes) hacia adelante y/o por ejemplo hasta 15 aproximadamente (5 años, 1 año, 6 meses, 1 mes, 1 semana, o 3 o 5 días). La administración de la dosis diaria de mantenimiento durante 3 a 5 días aproximadamente o durante 1 semana a 1 año aproximadamente es típica.

20 Preferiblemente, la dosis de carga es administrada durante un episodio arrítmico (ej. fibrilatorio auricular) en el mamífero, y si el mamífero no está en el ritmo del seno normal después de un periodo suficiente para que la dosis de carga tenga efecto entonces el mamífero es cardiovertido de

144
140

vuelta al ritmo del seno normal antes de la administración de la dosis de mantenimiento. Por lo tanto, preferiblemente, el uso, un método, un compuesto o una antagonista del invento es para o emplea administración de la dosis de carga durante un episodio arrítmico (ej. fibrilatorio auricular) en el mamífero, y el cual es para o emplea administración de la dosis de mantenimiento después de cardioversión del mamífero de vuelta al ritmo del seno normal en el evento que el mamífero no esté en el ritmo del seno normal después de un periodo suficiente para que la dosis de carga tenga efecto. Más detalles a continuación.

Métodos de administración preferidos incluyendo cardioversión opcional

15

Un octavo aspecto del invento proporciona un método para tratar un mamífero el cual experimenta un episodio arrítmico (ej., fibrilatorio auricular), que comprende:

(a) administración de N-[(1-ⁿbutil-4-piperidinil)metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indole-10-carboxamida (SB 207266) o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una dosificación o régimen de dosificación según el quinto y/o sexto aspectos del invento y/o a una dosis de carga como se definió en el séptimo aspecto del invento,

14841

(b) esperar durante un periodo suficiente para que la dosis, dosificación o régimen de dosificación en el paso (a) tenga efecto al menos parcialmente.

(c) opcionalmente medir si el mamífero ha revertido
5 hacia el ritmo del seno normal,

(d) cardiovertir el mamífero de vuelta al ritmo del seno normal en el evento que el mamífero no esté en el ritmo del seno normal después del periodo en el paso (b) y luego

(e) administrar opcionalmente según sea necesario una
10 dosis adicional del SB 207266 o sal del mismo.

Preferiblemente, en los pasos (a) y/o (e), se utiliza la administración oral del SB 207266 o la sal del mismo.

15 Preferiblemente, el periodo en el paso (b) está entre 0.25 y 8 horas aproximadamente, más preferiblemente entre 0.5 y 4 horas aproximadamente, más preferiblemente entre 1 y 4 horas aproximadamente, aún más preferiblemente entre 1 y 3 horas aproximadamente, ej., aproximadamente 2 horas. Esto es
20 particularmente preferido para administración oral en el pasog (a). La concentración máxima de plasma (Cmax) ha sido encontrada como 2 horas aproximadamente después de la administración oral de SB 207266.

142
146

En el paso (d), la cardioversión puede comprender cardioversión farmacológica y/o DC; preferiblemente, en el paso(d) se utiliza la cardioversión DC.

- 5 Preferiblemente, el paso (a) comprende administración de SB 207266 o sal del mismo a una dosis de carga según el séptimo aspecto del invento, y el paso (e) comprende opcionalmente administración según sea necesario de SB 207266 o una sal del mismo a la dosis diaria de mantenimiento en los días
- 10 subsecuentes según el séptimo aspecto del invento.

- Preferiblemente, el paso (e) comprende opcionalmente administración según sea necesario de SB 207266 o sal del mismo a una dosificación o régimen de dosificación según el
- 15 quinto y/o sexto aspectos del invento.

- Una pluralidad dosis de SB 207266 o sal del mismo pueden opcionalmente ser administradas en el paso (e) sobre un
- 20 periodo, según sea necesario.

Preferiblemente, el método según el octavo aspecto del invento comprende la administración de terapia de anticoagulación (ej. comprendiendo administración de

147/43

warfarina) al mamífero antes, durante y/o después del periodo durante el cual el método de tratamiento según el octavo aspecto del invento se lleva a cabo.

- 5 En todos los aspectos del invento, el mamífero preferiblemente debe recibir terapia de anticoagulación (ej. comprendiendo administración de warfarina) durante una parte o todo el periodo durante el cual el antagonista de la 5HT₄ (ej. SB 207266 o sal del mismo) es administrado. Por lo
- 10 tanto, en todos los aspectos del invento, el uso /método/antagonista/compuesto es preferiblemente para co-administración del antagonista y terapia de anticoagulación (ej. comprendiendo administración de warfarina) al mamífero.

- 15 Todas las publicaciones, incluyendo pero sin limitar a patentes y solicitudes de patentes, citadas en esta especificación son incorporadas en la presente como referencia como si cada publicación individual fuera específica e individualmente indicado como incorporada como
- 20 referencia en la presente en su totalidad.

El invento ahora será descrito como referencia los siguientes ejemplos los cuales son meramente ilustrativos y no deben ser interpretados como una limitación del alcance presente invento. Algunos de los ejemplos son ilustrados por

4/28/14

las figuras en las cuales:

La Figura 1, titulada "antagonista de la 5HT4 en fibrilación auricular / remodelación auricular / estimulación auricular;

5 Protocolo - minicerdo anestesiado con electrodos de estimulación auricular", muestra una descripción esquemática del protocolo utilizado en la generación experimental de fibrilación auricular y remodelación auricular inducidas por 5-HT en el minicerdo, y su tratamiento con un antagonista de la 5HT4 (SB 207266), según los ejemplos 1 y 2;

La Figura 2, titulada "antagonistas de la 5HT4 en fibrilación auricular / remodelación auricular / estimulación auricular;

15 Grupo tratado de vehiculo (n=7)", muestra los cambios en ERP auricular y la incidencia de fibrilación auricular inducida/producida mediante estimulación auricular rápida y 5-HT, en un grupo tratado por vehículo de 7 cerdos pequeños;

La figura 3, titulada "antagonistas de la 5HT4 en fibrilación

20 auricular / remodelación auricular / estimulación auricular; grupo tratado con SB 207266 (n=7)", muestra los cambios en ERP auricular e incidencia de fibrilación auricular inducida/producida por estimulación auricular rápida y 5-HT, en un grupo de 7 cerdos pequeños tratados con SB 207266;

La Figura 4A es una versión presentada de manera diferente de la figura 1, y es una descripción esquemática que indica los puntos de tiempos principales del protocolo utilizado en fibrilación auricular y remodelación auricular inducidas por 5HT en el cerdo pequeño, como se describió en el Ejemplo 2;

La Figura 4B es una gráfica que muestra el efecto de la serotonina (5-HT) sobre el AERP, en ausencia o presencia de tres horas de estimulación auricular rápida y en ausencia de SB 207266, cuando se utiliza el protocolo de cerdo pequeño de la figura 4A; y

La Figura 5 muestra concentración de plasma de SB 207266 simulada vs. perfiles de tiempo para dos regímenes (120 mg en el día 1 seguido por 80 mg una vez al día durante siete días vs. 80 mg una vez al día durante ocho días).

Ejemplos

SB- 207266 - N-[(1-ⁿbutil-4-piperidinil)metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamida - es hecha utilizando métodos sintéticos descritos en la introducción, es decir cómo se describió en uno o más de WO 93/1836; WO

146
150

**EJEMPLO 1. Resultados de pruebas experimentales de
fibrilación auricular /remodelación auricular con SB-207266**

5

La eficacia antiarritmica de SB 207266 (0.3 y 1.0 mg/kg,
intravenoso) fue evaluada sobre la inducibilidad de AF en un
modelo de arritmia auricular inducida por 5HT en cerdos
pequeños de Yucatán anestesiados. Como se muestra la figura
10 1, antes de la inducción de AF, los animales fueron
sensibilizados mediante tres horas de estimulación auricular
rápida (longitud de ciclo de 200 msec) y aplicación tópica
concomitante de 5HT (4 mg/h) en el sitio de estimulación
auricular. El periodo refractario efectivo auricular (AERP) y
15 la inducibilidad de AF fueron determinados utilizando
estimulación programada y estimulación eléctrica de
explosión.

En ambos grupos tratados por vehículos y fármacos, la
20 estimulación auricular rápida y la aplicación de 5-HT
produjeron una reducción de AERP desde 111.6 ± 2.6 a $90.9 \pm$
 2.1 msec, antes de la aplicación del vehículo o fármaco - ver
diamantes negros (♦) en la Figura 1 y la grafica de barras en
la Figura 2. Una reducción más pequeña de AERP fue vista

147
+51

cuando se agregó 5-HT sin estimulación auricular - ver
diamantes blancos (V) en la Figura 1. Como se muestra en las
gráficas de barras de lado derecho en las Figuras 2 y 3, la
inducibilidad AF de pre-fármaco (% de incidencia de AF)

5 producida por 10 explosiones sucesivas de estimulación
(explosión de 2-seg a longitud de ciclo de 20 msec) fue
estable y reproducible (78 ± 8 , 69 ± 7 , $73 \pm 4\%$, $n = 7$ en el
grupo de vehiculo, Figura 2).

10 Como se muestra en la figura tres, la aplicación de SB 207266
después de estimulación auricular y la aplicación de 5HT
produjeron un aumento dependiente de dosis en AERP de $90.0 \pm$
 2.7 a 102.3 ± 2.7 y 110.0 ± 3.6 msec, respectivamente a 0.3 y
1.0 mg/kg ($p < 0.01$ vs. vehiculo). Al mismo tiempo, la
15 inducibilidad AF fue reducida desde $64 \pm 6\%$ en ausencia de
fármaco hasta 46 ± 11 y $30 \pm 9\%$, respectivamente a 0.3 y 1.0
mg/kg ($p < 0.01$).

Estos resultados indican que SB 207266 tiene propiedades
20 efectivas en la profilaxis o tratamiento de remodelación
auricular (o AF) producida por estimulación auricular rápida,
asociada con prolongación selectiva de resistencia al
tratamiento auricular (alargamiento del AERP).

EJEMPLO 2 - Resultados de pruebas experimentales más
detalladas de fibrilación auricular / remodelación auricular
con SB 207266

5

La siguiente es una descripción más detallada de los
procedimientos experimentales, resultados, discusión y
conclusiones dadas en el ejemplo 1 anterior. Se hace
referencia nuevamente las figuras 1-3, y las figuras

10 adicionales 4A y 4B.

Ejemplo 2 - materiales y sistemas de prueba

Materiales. El siguiente equipo técnico fue utilizado para
15 llevar a cabo este estudio:

* vaporizador de anestesia: Boyle International 2,
Medishield, Harlow, England.

* bomba de respiración artificial: Modelo 613, Hardware,
20 South Natick, MA, USA.

* bomba para almohadilla caliente: Modelo TP-420, Gaymar
Industries, NY, USA.

* analizador de gases sanguíneos: ABL, 500, Radiometro,
Copenhagen NV, Denmark

149
153

* transductor de presión: Modelo P23 ID, Gould Electronics, Cleveland, OH, USA.

* Infusión de Farmacos: B Braun Melsungen AG, Alemania

5 * Estimulación electrofisiológica: estimulador S8800 y unidad de aislamiento de estimulación SIU-5, Grass Instrument Co., Quincy, MA, USA.

* registrador de graficos: poliregistrador TA-5000, Gould Electronics.

* registrador digital: DTR 1800 Biologic, Claix, Francia.

10

Animales. Cerdos pequeños de Yucatán machos (12-17 kg de peso) obtenidos en Charles river (Saint-Aubin les Elboeuf, Francia) y fueron mantenidos en reposo sobre un periodo de aclimatación de dos semanas antes de los experimentos.

15

Preparación quirúrgica de los animales. Los cerdos pequeños (Charles River, France) fueron mantenidos en ayuno y premedicados (2 mg/kg diazepam + 15 mg/kg ktamina, i.m.) antes de inducción de anestesia mediante inhalación de

20 isoflurano (5% por inducción seguido por 0.5 a 1.5% para preparación técnica) en una mezcla de 25% de O₂ y 75% de N₂O.

la anestesia a largo plazo fue mantenida con infusión intravenosa de pentobarbital de sodio (12 mg/kg/h). Un ventilador mecánico (bomba Harvard 613) fue utilizado para

150/
+54

proporcionar la respiración artificial durante la toracotomía izquierda con el objeto de mantener los gases sanguíneos arteriales y el pH dentro de los límites normales (analizador ABL 500). Se colocaron catéteres llenos de fluido en la

5 arteria femoral y vena para medir la presión arterial (transductor P23 ID) y para administración de fármaco, respectivamente. Canales II, III y un canal precordial de electrocardiograma fueron colocados para monitorear los parámetros estándares de ECG. Dos pares de electrodos fueron

10 colocados a la pared auricular izquierda para subsecuente estimulación (estimulador S8800 y unidad SIU-5) y para medición de un electrograma auricular.

Ejemplo 2- Procedimientos experimentales

15

Sensibilización del Tejido Auricular. El apéndice auricular izquierdo fue sensibilizado mediante estimulación auricular rápida (longitud de ciclo de 200 ms durante 3 horas) para generar una remodelación eléctrica inicial del tejido [A.

20 Goette, 1996, *Circulación*, 94, 2968-2974]. Luego, una solución de 5-HT (serotonina) (4 mg/h, comenzando 30 minutos antes de la terminación de estimulación auricular) fue aplicada localmente utilizando un parche de celulosa colocado cerca de los electrodos de estimulación, y esta aplicación de

151
KS

5-HT fue mantenida hasta el final del experimento. El parche de celulosa retiene el 5-HT en contacto con el tejido.

Después de este periodo de sensibilización y bajo aplicación tópica constante de 5-HT, la resistencia al tratamiento

5 auricular inicial e inducibilidad de AF fueron determinadas (ver área cruzada en la figura 1, graficas de barras cruzadas de "pro-farmaco" en las Figuras 2 y 3, y cuadro sombreado desde -90 mins hasta 0 mins en la Figura 4A).

10 *Estudio Electrofisiológico.* El periodo refractario efectivo auricular (AERP) fue determinado utilizando una técnica de extraestímulo único convencional como se describió previamente [A. Bril, B. Gout, *J. Pharmacol. Exp Ther.*, 1996, 276, 637-646.]. Brevemente un tren de 8 estímulos a una
15 longitud de ciclo básica 20% más corta que el ritmo del seno fue seguido por un extraestímulo prematuro único (4 ms, 1.5 veces la corriente de umbral) introducido a intervalos de acoplamiento progresivamente más cortos desde la estimulación auricular hasta que no se obtuvo respuesta auricular. El AERP
20 representa el intervalo acoplamiento más largo el cual falló para inducir una respuesta propagada en el tejido.

Después de determinación de AERP, el reto de fibrilación auricular (AF) comenzó. AF fue inducida después de estimulación auricular mediante un explosión de 2 seg de

152
56
estimulación (longitud de ciclode 20 ms, duración de 2 ms,
dos veces el umbral diastólico) introducido dentro de la
ventana vulnerable (AERP + 10 ms). AF fue definida como al
menos 1 seg de actividad eléctrica irregular medida sobre el
5 electrograma auricular.

Diseño de estudio y dosificación. Después de evaluación de
respuestas iniciales reproducibles de animales (3 retos AF
sucesivos), los cerdos pequeños fueron aleatoriamente
10 asignados para recibir agua destilada estéril (grupo de
vehículo, n=7), o dosis crecientes de SB 207266 (0.3 y 1.0
mg/kg, n=7) administradas intravenosamente durante un periodo
de diez minutos, 15 minutos antes de la determinación de AERP
y reto AF subsecuente. SB-207266 fue disuelto en agua
15 destilada estéril y se prepararon soluciones de fármaco
adecuadas de todos los días. El tratamiento con vehículo
representó un volumen de agua destilada similar a aquel
utilizado para solución de fármaco (10 ml). Cada dosis de SB
207266 fue administrada a intervalos de 45 minutos para
20 permitir recuperación de animales del reto de estimulación de
explosión previo. Esquemas breves que indican los puntos de
tiempo principales del protocolo son presentados en las
figuras 1 y 4A.

153
157

Evaluación de Concentración de Plasma de SB 207266. Para cada reto AF, se recolectaron muestras de sangre sobre EDTA (6%) cinco minutos después del final de la administración del bolo de fármaco (punto de tiempo 15 minutos, ver asteriscos en la Figura 4A) y se centrifugaron (1500 x g, 10 min a 4°C). Las muestras de plasma fueron almacenadas a -80°C para análisis subsecuente. Las muestras de plasma no fueron recolectadas en el grupo de vehículo. La determinación de la concentración de plasma de SB 207266 fue realizada mediante LC/MS/MS con un LLQ para este ensayo de 5 ng/ml en el cerdo.

Ejemplo 2 - Manejo de Datos y Análisis

Mediciones y Cálculos. Todos los parámetros fueron monitoreados sobre una poliregistrador de graficos (TA-5000) y el registro digital fue realizado durante todo el protocolo (DTR 1800). Cuando se midió, la frecuencia cardiaca fue calculada a partir de ECG y la tensión arterial media fue calculada a partir de la presión de pulso. Un QT corregido fue determinado según la fórmula de Bazett ($QTc = QT \text{ (ms)} / RR \text{ (sec)}^{1/2}$). La inducibilidad AF fue expresada como un porcentaje de respuestas obtenidas a partir de diez explosiones sucesivas y la duración media de episodios AF registrada durante la secuencia de diez estimulaciones de

explosión fue expresada en segundos.

Análisis Estadístico. Los valores son expresados como media $\pm$ SEM. Las comparaciones fueron realizadas utilizando análisis de varianza (ANOVA) seguidas por una prueba Newman-Keuls para múltiples comparaciones por pares. Los efectos del fármaco fueron medidos utilizando ANOVA para mediciones repetidas. La inducibilidad de AF en respuesta a la estimulación de explosión fue analizada utilizando la prueba de sumatoria de rangos de Kruskal-Wallis. Toda la estadística fue realizada utilizando el software *Statistica* versión 5.1 (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, USA).

Ejemplo 2 - Resultados

Fibrilación auricular inducida por 5-HT en Cerdo pequeño. En este modelo, la aplicación de estimulación auricular rápida durante tres horas antes de la aplicación tópica de 5-HT fue necesaria para generar suficiente remodelación eléctrica en el tejido auricular para favorecer la ocurrencia de AF en respuesta a estimulación de explosión. Para este propósito, los efectos de varias intervenciones, incluyendo estimulación auricular rápida solo, 5-HT solo y la combinación tanto de estimulación como de 5-HT fueron estudiados sobre los cambios

en AERP. Después de 3 horas de estimulación auricular rapido (longitud de ciclo básico de 200 ms) el AERP fue significativamente reducido desde 110.7 ± 4.6 ms hasta 93.6 ± 3.6 ms ($n = 7$; $p < 0.01$). El 5-HT administrado solo como una
5 aplicación tópica durante tres horas no cambio significativamente el AERP (104.0 ± 6.5 ms versus 110.2 ± 1.9 ms en control, $n=6$). La aplicación de 5-HT después de estimulación auricular rápida no produjo una reducción adicional significativa en AERP la cual fue 91.8 ± 3.3 ms (en
10 comparación con 93.6 ± 3.6 ms con sólo estimulación). Ver las graficas en las Figuras 1 y 4B, y la gráfica de barras de lado izquierdo en la figura 2.

Como se muestra en la gráfica de barras de lado derecho en la figura 2, en cerdos sometidos a estimulación auricular
15 derecha rápida y aplicación simultánea de 5-HT, los retos AF sucesivos realizados en el grupo tratado con vehiculos exhibieron una inducibilidad estable y reproducible de AF ($71 \pm 5\%$ de respuesta positiva a partir de diez explosiones de estimulación, con un rango de 69 a 74% sobre cinco retos). La
20 duración promedio de episodios AF medida en respuesta a estimulación de explosión fue 2.5 ± 0.5 sec (rango 1.2 a 6.7 sec) y fue estable durante los retos AF sucesivos, como se muestra en la tabla 1 más adelante.

156
160

Efecto de SB-207266 sobre AF inducida por 5-HT. La administración intravenosa de dosis crecientes de SB 207266 (0.3 y 1.0 mg/kg) en cerdos sensibilizados indujo un aumento dependiente de dosis en AERP a partir de un valor de prefarmaco de 90 ± 3 ms a 102 ± 3 y 110 ± 4 ms a 0.3 y 1.0 mg/kg, respectivamente ($p < 0.01$ vs. vehiculo). La disminución en AERP producida por estimulación auricular rápida más aplicación de 5-HT fue completamente restaurada después de administración de 1.0 mg/kg de SB-207266 (ver Figura 3, gráfica de barras de lado izquierdo). Al mismo tiempo, se observó una reducción relacionada con dosis de inducibilidad AF, desde $64 \pm 6\%$ antes del tratamiento hasta $46 \pm 11\%$ en 0.3 mg/kg ($p = 0.139$ vs vehiculo) y $30 \pm 9\%$ a 1.0 mg/kg ($p < 0.01$) (ver Figura 3, gráfica de barras de lado derecho). La duración media de episodios AF fue levemente pero significativamente reducida desde 1.9 ± 0.4 antes del tratamiento del farmaco hasta 1.1 ± 0.4 seg después de la administración de 0.3 mg/kg de SB 207266 ($p < 0.05$ vs vehiculo). No se observó reducción adicional de la duración media de AF a dosis más elevada, como se muestra en la Tabla 1 más adelante.

16/152

Concentraciones de plasma de SB 207266. La concentración
circulante de SB 207266 fue medida en muestras de plasma
recolectadas cinco minutos después del final de cada dosis de
bolo de SB 207266. El nivel de plasma de SB 207266 observado
5 con 0.3 mg/kg de SB-207366 fue 137.7 ± 15.2 ng/ml (n=6) y
alcalzó 562.3 ± 40.1 ng/ml a 1.0 mg/kg (n=5).

tabla 1. Duración media de episodios AF causados por
estimulación auricular rápida y 5-HT en Cerdo pequeño

10

Comparación entre animales tratados con vehículo y tratados
con SB 207266

	Vehículo (bolo de 10 ml)			SB-207266 (MG/KG, IV.)		
	Control	Vehiculo	Vehiculo	Pre- farmaco	0.3	1.0
Duración de AF (seg)	2.5 ± 0.5	$2.9 \pm$ 0.8	$2.1 \pm$ 0.3	$1.9 \pm$ 0.4	$1.1 \pm$ 0.2	$1.1 \pm$ 0.4
Valor P vs.vehículo pro-farmaco		NS	NS	NS	P<0.05 P<0.05	P<0.05 P<0.05

NS: no significativo

X67
S8

Ejemplo 2 Discusión

Los resultados del presente estudio muestran que 5-HT exhibe un efecto mínimo sobre AERP en comparación con estimulación auricular rápida. En la cabra se ha mostrado que en el momento de iniciación de estimulación auricular rápida, el AERP disminuyó después de seis horas (adaptación de frecuencia fisiológica) y que esta reducción fue además observada con el tiempo [M.C.E.F. Wijffels., *circulación*, 1997, 96, 3710-3720]. Nuestros resultados muestran que tres horas de estimulación auricular rápida en cerdos pequeños es suficiente para obtener una reducción estable de AERP la cual caracteriza la remodelación eléctrica. Además nuestros resultados muestran que la aplicación de 5-HT solo o en presencia de estimulación auricular rápida marginalmente cambió el AERP. Esto indica que 5-HT puede no estar directamente involucrado en los mecanismos electrofisiológicos que llevan a AF pero puede jugar un papel de facilitación en AF.

20

Aunque 5-HT indujo un efecto mínimo sobre AERP e incidencia de AF, la administración intravenosa del antagonista del receptor de la 5HT4, SB 207266, evita/inhíbe (o invierte) la reducción de AERP y protege de inducibilidad de AF en una

forma dependiente de dosis. Se ha mostrado que estos resultados están relacionados con la concentración de plasma del fármaco. Estos resultados indican que la inhibición (antagonismo) del receptor de la 5HT₄, por ejemplo mediante 5 administración de SB 207266, parece llevar a efectos antifibrilatorios auriculares.

Ejemplo 2 - conclusiones

10 Se mostró que SB 207266 invierte significativamente la reducción de AERP producida por combinación de estimulación auricular rápida y aplicación tópica de 5-HT y reduce significativamente la incidencia de episodios de AF. Estos resultados indican que SB 207266 y los antagonistas de los 15 receptores de 5HT₄ en general pueden ser efectivos para reducir/tratar fibrilación auricular, asociada con una restauración (aumento) de ERP auricular caracterizando una inversión de la remodelación eléctrica auricular observada en presencia de 5-HT y estimulación auricular.

20

Los resultados con SB 207266 descritos en el ejemplo 2 (y también en el Ejemplo 1), parecen ilustrar una aproximación novedosa para el tratamiento o profilaxis de remodelación auricular y/o arritmias auriculares tales como fibrilación

160
✓

auricular, mediante administración/uso de un antagonista del receptor de la 5HT₄ tal como cualquiera de los compuestos descritos en la presente.

5 EJEMPLO 3 - protocolo para el tratamiento o profilaxis de fibrilación auricular y/o remodelación auricular en humanos utilizando SB 207266 administrado oralmente

Un protocolo actualmente preferido para el tratamiento o
10 profilaxis de remodelación auricular y/o fibrilación auricular utilizando SB 207266 o una sal del mismo es ahora descrito en detalle.

Este protocolo describe la administración de SB 207266 o una
15 sal (de aquí en adelante "SB 207266") a pacientes con fibrilación auricular persistente sintomática (AF). El objetivo es la inhibición de recurrencias sintomáticas de fibrilación auricular en estos pacientes con AF persistente. Los pacientes con AF persistente sintomática, de duración >=
20 48 horas y < 6 meses, quienes requieren cardioversión (ej., cardioversión DC) son apropiados. Los síntomas de AF persistente pueden por ejemplo incluir palpitaciones, etc. los pacientes preferiblemente tienen una u otra:

1615
X

* anticoagulación terapéutica (ej. warfarina) durante ≥ 3 semanas antes de comenzar el tratamiento, o

5 * en ausencia de anticoagulación terapéutica durante ≥ 3 semanas, tienen una ecocardiografía transesofágica (TEE), la cual es negativa para coágulo y han recibido heparina intravenosa hasta que aPTT es estable y está en el rango terapéutico.

10 Los pacientes reciben SB 207266 preferiblemente después de tal anticoagulación terapéutica, o después de TEE además de heparina intravenosa.

SB 207266 (ej. como base libre, pero más preferiblemente como
15 la sal de hidrocloruro de SB 207266-A) generalmente es administrada en dosis orales diarias de 20 mg, 50 mg o 80 mg (medidas como la base libre). Generalmente, el primer día de administración de SB 207266, generalmente es administrado a una dosis de carga oral simple de 1.5 veces (1.5x) la dosis
20 asignada para la terapia de mantenimiento diario. Por lo tanto, preferiblemente una dosis de carga oral simple de 30 mg, 75 mg o 120 mg es administrada en el día 1, seguida por una dosis diaria de 20 mg, 50 mg o 80 mg respectivamente en los días subsecuentes.

162
160

Aproximadamente dos horas después de la administración de la dosis de carga oral de 1.5x del día 1 de SB 207266, los pacientes que permanecen en fibrilación auricular (y/o no son farmacológicamente cardiovertidos) preferiblemente luego son sometidos a cardioversión por corriente directa (DC). Cualquiera de los siguientes algoritmos de cardioversión mono o bi- fásica puede ser seguido.

Secuencia de Choque	Mono-fasica	Bi-Fásica
Primer Choque	200 julios	170 julios
Segundo Choque	250 julios	200 julios
Tercer Choque	300 julios	230 julios

10

Si el paciente no es revertido al ritmo de seno normal (NSR) después del tercer choque utilizando una de las anteriores secuencias, el médico puede a su juicio proceder con intentos adicionales a diferentes energías. La cardioversión exitosa es definida como el mantenimiento de NSR durante ≥ 1 hora.

15

Después de una cardioversión DC exitosa a NSR, la administración de SB 207266 al paciente puede ser continuada una vez al día durante seis meses (por ejemplo), o durante

20

periodos más cortos o más largos. Aquellos pacientes que espontáneamente reversion al ritmo del seno normal (NSR) también pueden recibir SB 207266 una vez al día durante por ejemplo seis meses. Los pacientes que experimenten una

5 recurrencia de AF durante este tratamiento diario pueden ser cardiovertidos por DC de vuelta al ritmo del seno y pueden continuar recibiendo SB 207266.

Los pacientes preferiblemente deben continuar en terapia de

10 anticoagulación (ej. warfarina) durante todo el período en el cual se está administrando SB 207266.

El protocolo más preferido por lo tanto es dado a continuación:

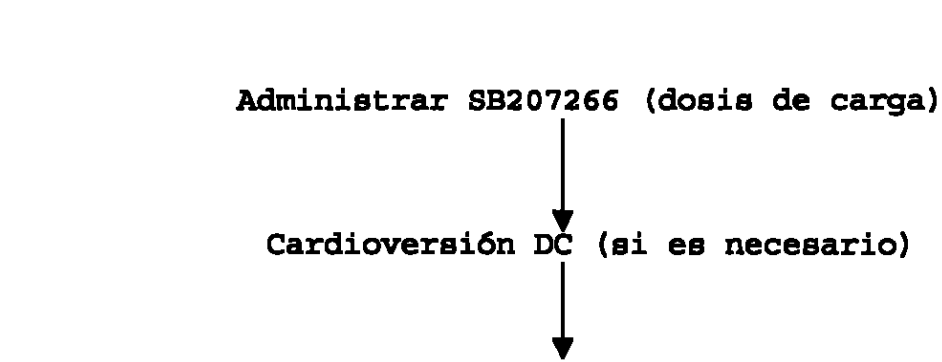
15 AF persistente sintomática, de

Duración $\geq$ 48 horas y $<$ 6 meses,

Anticoagulación terapeutica $\geq$ 3 semanas

O

Tee (-) para Coagulo+ heparina IV



168164

Continuar con SB207266 diario + preferiblemente también
Warfarina, para ej., 6 meses

Una "recurrencia sintomática" de AF incluye o significa un
5 episodio de palpitaciones u otros síntomas típicos para el
paciente. Además esto puede ser establecido por un registro
ECG (ej., ECG de 12 canales) que muestra evidencia de
fibrilación auricular o una tira del ritmo registrada sobre
un dispositivo de eventos y opcionalmente revisada por el
10 médico.

EJEMPLOS 4, 5, 6, 7 Y 8 - composiciones farmacéuticas de SB
207266

15 Ejemplo 4
una composición oral preferida para SB 207266, para
administración oral humana, es como sigue:

SB 207266	5.0 mg
20 celulosa microcristalina	30.0 mg
manitol	112.0 mg
estearato de magnesio	3.0 mg
Peso de Tableta	150 mg

169 165

Ejemplo 5

Una composición oral más preferida para SB 207266, para
5 administración oral humana, es como sigue:

SB 207266	5.0 mg
celulosa microcristalina	50.0 mg
HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa)	12.5 mg
10 glicolato de almidón de sodio	12.5 mg
fosfato de dicalcio	167.5 mg
estearato de magnesio	2.5 mg

Peso de tableta 250 mg

15

La dosis en esta composición puede fácilmente ser aumentada a
20 mg. Esta composición es el resultado de un proceso de
granulación.

20 Ejemplo 6

La tableta del ejemplo 5 puede ser variada aumentando la
dosis de SB 207266 de 5 mg hasta 20, 60, o 80 mg (medida como
la base libre), y disminuyendo la cantidad de fosfato de

dicalcio en conformidad mientras se mantiene el peso de la tableta de 250 constante.

Ejemplo 7- Tabletado de SB 207266-A con resistencia de 10, 25, y 40 mg (medida como base libre pura)

Las tabletas conteniendo la sal de hidrocloreuro de SB 207266 (SB 207266-A) en cantidades de 10, 25 o 40 mg (medidas como la base libre) fueron elaboradas según la composición en la tabla a continuación. Estas tabletas fueron diseñadas para ser utilizadas en el protocolo de tratamiento descrito en el Ejemplo 3, utilizando dos de las tabletas al día para una dosis total diaria de 20, 50 y 80 mg respectivamente como se estableció en el Protocolo.

Ejemplo 7 composición

Ingrediente	Función	Cantidad (mg/tableta)		
		Resistencia de Tableta de 10 mg	Resistencia de Tableta de 25 mg	Resistencia de Tableta de 40 mg
Ingrediente Activo SB-207266-A	API	11.0*	27.5*	44.0*
Otros Ingredientes				
Celulosa microcristalina (ej. Ph. Eur. O NF)	Ayuda de compresión &			

167
~~167~~

Las tabletas de SB 207266 del ejemplo 7 son empacadas en recipientes de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapas plásticas con sello por inducción con restricción pediátrica.

5

La formulación utilizó un proceso de granulación en humedo utilizando un excipiente principal insoluble, dihidrato de fosfato de calcio dibásico (o fosfato de dicalcio). El dihidrato de fosfato de calcio dibásico es el principal

10 diluyente junto con celulosa microcristalina la cual es agregada para dispersar el solvente de granulación y para ayudar en la compresibilidad total. El agente aglomerante arreglado es celulosa de hidroxipropilmetilo y la granulación es llevada a cabo en un granulador mezclador convencional. La
15 mezcla de granulos es secada, tamizada y mezclada con glicolato de almidón de sodio como un desintegrante y estearato de magnesio como un lubricante para formar la mezcla de compresión. Las tabletas son producidas sobre una prensa de tabletas giratoria apropiada, y pueden ser de forma
20 redonda u ovalada.

Ejemplo 7 - proceso de fabricación detallado, controles en proceso, y proceso de ensamble

168
+72

SB-207266-A, celulosa microcristalina, dihidrato de fosfato de calcio dibásico, y es celulosa de hidroxipropilmetilo son mezcladas juntas. Se agrega agua pura a los polvos mezclados mientras se realiza la mezcla en un mezclador-granulador de corte alto. Los granulos son secados en un secador de lecho fluidizado y luego son transferidos a un mezclador, donde son mezclados con glicolato de almidón de sodio y estearato de magnesio. La mezcla lubricada es comprimida en núcleos de tableta utilizando una prensa de tabletas giratoria. Los núcleos de tabletas son recubiertos con una película utilizando una dispersión acuosa de Opadry White YS 1-7003.

Procedimiento:

15 1.0 Granulación

1.1 Mezclar SB 207266, celulosa microcristalina, celulosa de hidroxipropilmetilo y dihidrato de fosfato de calcio dibásico en un mezclador-granulador de corte alto apropiado.

20 1.2 Agregar agua pura para realizar la granulación.

1.3 Secar los granulos en un secador de lecho fluidizado

1.4 Pasar los granulos secos a través de una criba de acero inoxidable utilizando un molino apropiado.

1.5 Determinar el rendimiento de los granulos.

169
173

2.0 Fabricación de mezcla de compresión

2.1 Mezclar las cantidades requeridas de glicolato de almidón de sodio y estearato de magnesio con los granulos secos

2.2 Determinar el rendimiento de la mezcla de compresión.

5 3.0 compresión de tabletas

3.1 transferir la mezcla de compresión hacia una máquina de tabletas apropiada

3.2 comprimir las tabletas

3.3 determinar el rendimiento de las tabletas comprimidas

10 4.0 recubrimiento de película

4.1 transferir los núcleos de tabletas hacia una máquina de recubrimiento apropiada.

4.2 girar los núcleos y atomizar sobre dispersión acuosa de Opadry.

15 4.3 las muestras de prueba de liberación son tomadas aleatoriamente del lote y apropiadamente rotuladas.

5.0 llenado de recipientes

5.1 los recipientes HDPE son llenados con el total apropiado, selladas por inducción y ajustadas con una tapa con

20 restricción pediátrica utilizando equipo automático apropiado.

Ejemplo 8

170
+77X

En una modificación del ejemplo 7, las formulaciones
conteniendo 20mg, 50mg y 80mg de SB 207266 (como la sal de
hidrocloruro, pero la dosis administrada medida como la base
libre) pueden ser utilizadas para fabricar tabletas,

5 manteniendo el peso total de tableta de 256.25 mg y las otras
cantidades de excipientes en las composiciones del ejemplo 7,
pero ajustando la cantidad de dihidrato de fosfato de calcio
dibásico utilizado a medida que la cantidad de SB 207266
varía. Estas tabletas pueden ser redondas u ovaladas.

10

PRUEBAS PARA LA ACTIVIDAD DE ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE 5HT₄ Y ACTIVIDAD DE SB 207266

1) Colon de cerdo de guinea

15 Este modelo animal es descrito por Wardle KA y Sanger GJ
(1993), Br J Pharmacol; 110 1593-1599.

Se utilizaron cerdos de guinea machos, con pesos de 250-
400g. Se obtuvieron preparaciones longitudinales de plexo
mientérico, aproximadamente de 3 cm de longitud, de la región
20 del colon distal. Estas son suspendidas bajo una carga de
0.5g en baños de tejido aislado conteniendo solución Krebs
burbujeada con CO₂ al 5% y mantenida a 37°C. En todos los
experimentos, la solución Krebs también contiene metiotepina
10⁻⁷ y granisetron 10⁻⁶M para bloquear los efectos en

Al
75

receptores de la 5-HT₁, 5-HT₂ y 5-HT₃.

Después de la construcción de una curva simple concentración-respuesta con 5-HT, utilizando tiempos de contacto de 30s y un ciclo de dosificación de 15m, una
5 concentración de 5-HT es seleccionada para obtener una contracción del músculo aproximadamente máximo de 40-70% (10-9M aprox). El tejido luego es dosificado cada 15 minutos con esta concentración de 5-HT. En algunos experimentos, este tejido fue dosificado alternativamente con una concentración
10 aproximadamente equi-efectiva del estimulante receptor nicotínicos, dimetilfenilpiperazinio (DMPP). Después de obtener respuestas consistentes para 5-HT₄ (y cuando es apropiado, DMPP), concentraciones crecientes de un antagonista putativo de los receptores de 5HT₄ son luego
15 agregadas a la solución de baño. Los efectos de este compuesto son luego determinados como un porcentaje de reducción de las contracciones producidas por 5-HT o por DMPP. A partir de estos datos, los valores de pIC₅₀ son determinados, siendo definida con la concentración
20 logaritmica de antagonista que reduce la contracción en 50%.
Un compuesto que reduce la respuesta a 5-HT pero no a DMPP se cree actúa como un antagonista del receptor de la 5HT₄.

SB 207266 tuvo una actividad particularmente buena.

En presencia de antagonistas de los receptores de 5-HT₁,

76
172

5-HT₂ y 5HT₃, 5-HT produce una contracción monofásica colinérgicamente mediada, caracterizada por un pEC₅₀ de 9.2 ± 0.06 (n= 14). Concentraciones crecientes de SB 207266-A, (la sal de HCl de SB 207266) (10^{-10} - 10^{-8} M, n=6) produjeron un desplazamiento paralelo hacia la derecha de la curva de 5-HT sin efecto sobre la respuesta máxima. El pA₂ aparente fue 10.4 ± 0.1 , con una pendiente significativamente no diferente de la unidad. A concentraciones mayores (3×10^{-8} M y superiores), la respuesta máxima a 5-HT fue reducida en una forma dependiente de la concentración. El efecto de SB 207266 no se debió a una acción anestésica local o a un antagonismo directo en receptores colinérgicos, puesto que las contracciones producidas por DMPP (un antagonista receptor nicotínico el cual produce liberación de acetilcolina y por lo tanto una contracción mediada por el receptor muscarínico) no fueron afectadas aún por una alta concentración (10^{-5} M) del compuesto.

SB 207266 también fue probado contra la contracción producida por el agonista parcial del receptor de la 5HT₄, BIMU 1. En estos experimentos, SB 207266 redujo la respuesta máxima a BIMU 1, sin producir un cambio previo hacia la derecha en la curva concentración-respuesta.

La actividad no superable aparente observada con SB 207266-A no se debió al bloqueo irreversible del receptor de

~~122~~
123

la 5-HT₄, puesto que los efectos antagonísticos de SB 207266-A podrían ser revertidos ante evacuación. Con las concentraciones más altas (las cuales reducen al máximo las contracciones producidas por 5-HT), las respuestas a 5-HT se
5 recobraron dentro de los 90 minutos. Tal perfil es consistente con aquel de un antagonista reversible.

2) Aurículos de cerdos pequeños

Los compuestos son probados en el tamiz de latidos
10 espontáneos de aurículos de cerdos pequeños (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol 342, 612-622).

SB-207266-A (10⁻⁷M) cambió la curva hacia la derecha con una reducción aparente en la respuesta máxima cuando se comparó con curvas de control con 5-HT solo. El pK_b estimado
15 (-log₁₀ K_b) de SB 207266-A (SB 207266 como sal de HCl) fue 10.1 (n=2).

3) Esófago de Ratas

La túnica muscular mucosa de ratas es expuesta según
20 Baxter Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 343, 439-446 (1991). El tubo de músculo liso interior de la mucosa muscular es aislado y montado para registrar tensión isométrica en solución Tyrodes oxigenada (95% de O₂/5% de CO₂) a 37°C. Todos los experimentos son realizados en

178
174

preparaciones pre-tratadas de pargilina (100 μ M durante 15 minutos seguido por evacuación) y en presencia de cocaína (30 μ M). Las respuestas relajantes a 5-HT son obtenidas después de pre-contracción del tejido esofágico con carbacol (3 μ M).

En la preparación de contracción por carbacol, 5-HT produce relajaciones dependientes de concentración, con un pEC_{50} de 8.1 ± 0.03 (n=18). En contraste con el modelo de colon de cerdo de guinea, donde el receptor de la 5HT₄ está neuronalmente localizado, el receptor aquí está localizado sobre el músculo liso. En preparación de esófago rata, la concentración de SB 207266-A - dependientemente actuó como un antagonista no superable y redujo la respuesta máxima producida por 5-HT. Puesto que SB 207266-A deprimió la respuesta máxima no fue posible determinar un estimado de pA_2 confiable. Sin embargo, los datos obtenidos con la concentración más baja efectiva de SB 207266-A son consistentes con un pA_2 de ≥ 10.0 . En vista de la alta selectividad de SB-207266-A como un antagonista de los receptores de 5HT₄ (ver datos previos de colon aislado de cerdo de guinea y subsecuente análisis de selectividad de unión de radio ligandos), es probable que el antagonismo no superable aparente se deba a una disociación lenta del compuesto desde el receptor. Esto ocurre debido a la baja

129
175

reserva de receptores de la 5HT4 en esófago de ratas y a la alta afinidad de SB 207266-A en el receptor de la 5-HT4, relativas al mismo 5-HT.

5 4) Unión con receptores de la 5HT4 de hipocampo de cerdos pequeños

La afinidad de SB 207266-A para receptores de la 5HT4 hipocampales de cerdos pequeños fue determinada a partir de inhibición de unión del antagonista de la 5HT4 rotulado 125I, SB 207266 [Brown Am, Young TJ, Patch TL, Cheung CW, Kauman Aj, Gaster LM y King FD (1993), Br J Pharmacol; 110, 10P]. Este radioligando tiene una alta afinidad para membranas hipocampales de cerdos pequeños ($K_d = 86 \pm 11$ pM, $B_{max} = 16 \pm 3$ fmol/mg proteína (n=4) mientras los pKi's para SB 207266 son 6 o menos en receptores de 5-HT1A, 5-HT1C y 5-HT2. Además, el ligando selectivo de 5-HT3 granisetron inhibe la unión de [125I]-SB-207710 en el hipocampo con un pKi de menos de 5, indicando unión insignificante del radioligando a los receptores de la 5-HT3 en esta preparación. En éste sistema, 5-HT se une al receptor de 5-HT4 con una afinidad moderada (pKi 6.6 ± 0.1 (n=9)). SB-207266-A inhibió la unión de SB 207266 -125I-rotulado con un valor pKi de 9.48 ± 0.06 (n=3), un valor levemente menor que los estimados de pA2/pKb determinados a partir de antagonismo de respuestas

A6
180

funcionales en otros tejidos.

5) Selectividad de SB 207266-A (SB 207266 como sal de HCl) *in vitro*

5 SB 207266-A ha sido evaluado sobre una variedad de ensayos de unión de serotonina de receptores diferentes a 5HT4. Los resultados son mostrados en la tabla a continuación. Los estudios funcionales sobre el fondo del estómago de ratas revelan una afinidad para el receptor de la 10 5-HT2B de 7.47. Claramente existen varios órdenes de magnitud de selectividad para el receptor de la 5-HT4 sobre otros receptores probados

Estudios de unión de receptores pKd

15	5-HT1A	<5.00
	5-HT1D	<5.00
	5-HT1E	<5.00
	5-HT2A	<5.00

20 4) motilidad inducida por 5HT4 en la bolsa gástrica del perro

Los compuestos son probados para inhibición en el método *in vivo* descrito en "estimulación de motilidad canina por BRL 24924, un nuevo agente procinético gástrico" Bermudez, J. Gastrointestinal Motility, 1990, 2(4), 281-286.

177

Perros con bolsas gástricas de Heidenhain previamente preparados son sometidos a ayuno durante la noche. Para cada perro, estudios de rango de dosis con 5-HT también son realizados previamente para indagar sobre la dosis

- 5 intravenosa mínima que produce un aumento colinérgicamente mediado, reproducible en contractilidad gástrica tónica y fásica, usualmente 5 o 10 $\mu\text{g.kg}^{-1}$. Para cada experimento, se administró de manera intravenosa 5-HT a intervalos de 30 minutos. Después de dos respuestas consistentes, los
- 10 antagonistas son inyectados de manera intravenosa o por dosis en una cápsula de gelatina 15 minutos antes de la tercera inyección de 5-HT.

- SB-207266-A tanto iv como po, dependiente de dosis antagonizó la respuesta contractil a 5-HT [ID₅₀ 1.3 (límites de confianza 0.1-14.0) $\mu\text{g.kg}^{-1}$ iv, 9.6 (CL 0.7-128) $\mu\text{g.kg}^{-1}$ po]. Además no hay efecto de SB 207266-A en cualquier dosis sobre motilidad basal. No hubo efecto consistente o significativo con antagonistas de los receptores de 5-HT₁, 5-HT₂ y 5-HT₃.

- 20 La duración de la acción de SB 207266-A fue determinada después de dosificación intravenosa. Con las dosis más bajas de 1 y 3 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ los efectos fueron variables y aparentemente reversibles, mientras que a 10 y 100 $\mu\text{g.kg}^{-1}$, el antagonismo duró más que la duración del experimento (285 minutos).

182
178

5) Antagonismo en cerdos pequeños Anestesiados

En estos experimentos, el antagonismo es evaluado contra la taquicardia producida por 5-HT, una respuesta que es mediada por los receptores de la 5HT4. Todos los experimentos fueron en cerdos pequeños con 2-5 días de edad en los cuales se cortaron los nervios neumogástricos. SB 207266-A (SB 207266 como sal de HCl) en dosis de 0.1, 0.3 o 1.0 ug.kg-1 administradas intravenosamente antagonizaron la taquicardia producida por 5-HT en una forma dependiente de las dosis (n=2 cada una). En dosis las cuales antagonizaron sustancialmente este efecto mediado por el receptor de la 5HT4 de 5-HT (0.3, 1.0 ugkg-1 iv.), la recuperación del antagonismo fue incompleta, durante la duración del experimento.

15

PRUEBA IN VIVO PARA ACTIVIDAD ANXIOLÍTICA

Prueba de Interacción Social en Ratas

Ratas (macho, Sprague Dawleys, Charles River, 250-300g) son albergadas en grupos de 8 en un cuarto de espera durante 5 días. Luego son albergadas individualmente en un cuarto adyacente al cuarto experimental durante cuatro días antes del día del experimento. El día del experimento se administra a las ratas vehículo, compuesto de prueba o un anxiolítico de benzodiazepina, clordiazepoxida, p.p. en pares (n=8-16), en

20

18/179

intervalos de 15 minutos comenzando a las 10:00 a.m. 30 minutos después son colocadas con un compañero de peso equivalente (se encuentran por primera vez) en una caja de interacción social en un cuarto separado. La caja es hecha
5 con perspex blanco 54 cm x 26 cm con un lado frontal de perspex transparente y sin tapa. El piso fue dividido en 24 cuadrados y la caja fue iluminada. Las conductas interactivas sociales activas (acicalamiento, olfateo, trepar, persecución, mordedura, montar y pelea) son evaluadas durante
10 los siguientes 15 minutos mediante monitoreo por video remoto para obtener puntajes totales de interacción. El número de cuadros cruzados por la rata también es evaluado y sumado. Después de terminar cada prueba la caja es cuidadosamente limpiada.

15 Se observaron puntajes de interacción total significativamente aumentados una hora después de la administración de SB 207266-A (la sal de HCl de SB 207266) 0.01, 1, 10 mg.kg-1). La magnitud de este efecto fue algo menor que aquella del clordiazepoxida de control positivo
20 (CDP; 5 mg.kg-1 po) pero no tanto. El efecto de SB 207266-A no estuvo acompañado por ninguna alteración en lo conoció durante la prueba y por lo tanto es consistente con ansiolisis.

18A
180

Pruebas que demuestran que la profilaxis/tratamiento de remodelación auricular/fibrilación auricular ocurre a través del antagonismo del receptor de la 5HT4

5 Si alguien con habilidad desea demostrar que las profilaxis o tratamientos proporcionados por algunos o todos los aspectos del invento ocurren a través del antagonismo del receptor de la 5HT4, una o ambas de las siguientes pruebas pueden opcionalmente ser realizadas (las son convencionales y bien conocidas por alguien con habilidad):

(1) administrar el antagonista de la 5HT4 a un mamífero (ej. perro) el cual no tiene natural o artificialmente ningún receptor de la 5HT4 expresado en su auriculo). Si la remodelación auricular inducida en el animal de prueba no es al menos parcialmente revertida (y/o la incidencia AF no es reducida o inhibida) mediante administración del antagonista de la 5HT4, entonces la profilaxis o tratamiento de remodelación auricular (o AF) debe ocurrir a través del antagonismo en los receptores de la 5HT4.

(2) administrar el antagonista de la 5HT4 utilizando el modelo porcino mostrado en los ejemplos 1 y/o 2, pero en presencia de una cantidad suficiente de un antagonista del

181
185

receptor de la 5HT4 tal como cisaprida. Si el antagonista de la 5HT4 administrado no revierte exitosamente la remodelación auricular al menos parcialmente, ej., aumentando AERP (y/o no reduce la incidencia de AF) entonces la profilaxis o

5 tratamiento de remodelación auricular o AF debe ocurrir a través del antagonismo de los receptores de 5HT4.

REIVINDICACIONES:

1. El uso de un antagonista del receptor de la 5-HT₄ en la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de remodelación auricular en un mamífero.
2. Un método de tratamiento o profilaxis de remodelación auricular, en un mamífero necesitando dicho tratamiento, el cual comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un antagonista del receptor de la 5-HT₄.
3. Un antagonista del receptor de la 5-HT₄ para uso en la profilaxis o tratamiento de remodelación auricular en un mamífero.
4. El uso, un método, o un antagonista tal como se reivindicó en las reivindicaciones 1, 2 ó 3 en donde el medicamento, método, o antagonista es para, de, o para usar en la profilaxis o tratamiento de remodelación auricular eléctrica (electrofisiológica) en un mamífero.
5. El uso, un método, o un antagonista tal como se reivindicó en las reivindicaciones 1, 2 ó 3 en donde el medicamento, método, o antagonista es para, de, o para usar en la profilaxis o tratamiento de remodelación auricular eléctrica (electrofisiológica) en el mamífero, al aumentar el periodo refractario efectivo auricular (AERP) y/o al menos parcialmente proteger o revertir una reducción del AERP.
6. El uso de un antagonista del receptor de la 5-HT₄ en la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad o condición en un mamífero, adicional a la fibrilación auricular, asociada con una

reducción del periodo refractario efectivo auricular (AERP) y/o una modificación no deseada de la resistencia al tratamiento auricular.

787 183

7. El uso de un antagonista del receptor de la 5-HT₄ en la fabricación de un medicamento para aumentar el periodo refractario efectivo auricular (AERP) y/o benéficamente modificar la resistencia al tratamiento auricular en un mamífero que sufre o es susceptible de una enfermedad o condición, adicional a la fibrilación auricular, en donde tal aumento o modificación es deseable.

8. El uso, un antagonista o un método tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en donde el antagonista del receptor de la 5-HT₄ es un antagonista del receptor de la 5-HT₄ cardiaco.

9. El uso, un antagonista o un método tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en donde el antagonista del receptor de la 5-HT₄ es un antagonista del receptor de la 5-HT_{4A}.

10. El uso, un antagonista o un método tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el antagonista del receptor de la 5-HT₄ comprende:

(i) N-[(1-ⁿbutil-4-piperidinil)metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10 carboxamida (SB 207266);

(ii) N-(2-(4-(3-(8-amino-7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-3-oxopropionil)piperidin-1-il)etil)-metanosulfonamida (RS 100302);

(iii) Ester de (1-(2-((metilsulfonil)amino)etil)-4-piperidinil) metilo del ácido 1-metil-1H-indol-3-carboxilico (GR 113808); o

- (iv) 1-(1-metiletil)-N-(2-(4-((triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilcarbonil)amino)-1-piperidinil)etil)-1H-indazol-3-carboxamida, es decir
1-(1-metiletil)-N-(2-(4-((triciclo[3.3.1.1 sup (3,7)]dec-1-ilcarbonil-amino)-1-piperidinil)etil)-1H-indazol-3-carboxamida, o
1-(1-metiletil)-N-(2-(4-((triciclo[3.3.1.1]dec-1-ilcarbonil-amino)-1-piperidinil)etil)-1H-indazol-3-carboxamida, o
N-[2-(4-(1-adamantilcarbonilamino)-1-piperidinil)etil]-1-(2-propil)-1H-indazol-3-carboxamida (LY-353433);
(v) (1-butil-4-piperidil)metil 8-amino-7-cloro-1,4-benzodioxan-5-carboxilato (SB 204070);
(vi) (1-butil-4-piperidil)metil 8-amino-7-yodo-1,4-benzodioxan-5-carboxilato (SB 207710);
(vii) N-(1-butil-4-piperidil)metil-8-amino-7-cloro-1,4-benzodioxan-5-carboxamida (SB 205800);
(viii) [1-[2-[(metilsulfonil)amino]etil]-4-piperidinil]metil[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]carbamato (GR 138897); o
(ix) [1-[2-[(metilsulfonil)amino]etil]-4-piperidinil]metil 5-fluoro-2-metoxi-1H-indol-3-carboxilato (GR 125487);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El uso, un antagonista o un método tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el antagonista del receptor de la 5-HT₄ es N-[(1-"butil-4-piperidinil)metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamida (SB 207266) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El uso de N-[(1-"butil-4-piperidinil)metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamida (SB

29
183

207266) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de la fibrilación auricular en un mamífero, al administrarle al mamífero un régimen diario de dosis oral o parenteral de 0.2 mg a 1.0 mg aproximadamente de SB 207266 o una sal del mismo por kilogramo de peso corporal total (medido como la base libre).

13. Un método de tratamiento o profilaxis para la fibrilación auricular en un mamífero en necesidad del mismo, el cual comprende administrar a dicho mamífero un régimen diario de dosis oral o parenteral de 0.2 mg a 1.0 mg aproximadamente de N-[(1-"butil-4-piperidinil)metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-caroxamida (SB 207266) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por kilogramo de peso corporal total (medido como la base libre).

14. N-[(1-"butil-4-piperidinil)metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-caroxamida (SB 207266) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento o profilaxis de la fibrilación auricular en un mamífero, al administrarle al mamífero un régimen diario de dosis oral o parenteral de 0.2 mg a 1.0 mg aproximadamente de SB 207266 o una sal del mismo por kilogramo de peso corporal total (medido como la base libre).

15. El uso, un método o un compuesto tal como se reivindica en las reivindicaciones 12, 13 ó 14 en donde el régimen diario de dosis oral o parenteral oscila entre 0.2 mg y 0.5 mg de SB 207266 o una sal del mismo por kilogramo de peso corporal total (medida como la base libre).

97186

16. El uso, un método o un compuesto tal como se reivindica en las reivindicaciones 12, 13 ó 14 en donde el régimen diario de dosis oral o parenteral oscila entre 0.2 mg y 0.3 mg de SB 207266 o una sal del mismo por kilogramo de peso corporal total (medida como la base libre).

17. El uso, un método o un compuesto tal como se reivindica en las reivindicaciones 12, 13 ó 14 en donde el régimen diario de dosis oral o parenteral oscila entre 0.2 mg y 1.0 mg de SB 207266 o una sal del mismo por kilogramo de peso corporal total (medida como la base libre).

18. El uso, un método o un compuesto tal como se reivindica en las reivindicaciones 12, 13 ó 14 en donde el régimen diario de dosis comprende una administración por vía oral a un humano de 20 mg de SB 207266 o una sal del mismo (medido como base libre).

19. El uso, un método o un compuesto tal como se reivindica en las reivindicaciones 12, 13 ó 14 en donde el régimen diario de dosis comprende una administración por vía oral a un humano de 50 mg de SB 207266 o una sal del mismo (medido como base libre).

20. El uso de SB 207266 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de la fibrilación auricular en un mamífero, al administrarle al mamífero un régimen diario de dosis oral o parenteral entre 1.0 mg y 1.5 mg aproximadamente de SB 207266 o una sal del mismo por kilogramo de peso corporal total (medido como la base libre).

19/187

21. Un método de tratamiento o profilaxis de la fibrilación auricular en un mamífero en necesidad del mismo, el cual comprende administrar a dicho mamífero un régimen diario de dosis oral o parenteral entre 1.0 mg y 1.5 mg aproximadamente de SB 207266 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por kilogramo de peso corporal total (medido como la base libre).

22. El uso de N-[(1-ⁿbutil-4-piperidinil)metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-caroxamida (SB 207266) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de la fibrilación auricular en un humano, al administrarle al humano un régimen diario de dosis oral o parenteral de 80 mg de SB 207266 o una sal del mismo (medido como la base libre).

23. Un método de tratamiento o profilaxis para la fibrilación auricular en un humano en necesidad del mismo, el cual comprende administrar a dicho humano un régimen diario de dosis oral o parenteral de 80 mg de N-[(1-ⁿbutil-4-piperidinil)metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-caroxamida (SB 207266) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (medido como la base libre).

24. N-[(1-ⁿbutil-4-piperidinil)metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-caroxamida (SB 207266) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento o profilaxis de la fibrilación auricular en un humano, al administrarle al humano un régimen diario de dosis oral o parenteral de 80 mg de SB 207266 o una sal del mismo (medido como la base libre).

92
188

25. El uso, un método o un compuesto tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 11-24 en donde el medicamento, método o antagonista es para, o emplea la administración de SB 207266 o una sal del mismo, el primer día a una dosis de carga de 1.2 a 2.0 veces aproximadamente la dosis diaria de mantenimiento, seguido por la administración de SB 207266 o una sal a una dosis diaria de mantenimiento los días subsecuentes.

26. El uso de N-[(1-"butil-4-piperidinil)metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-caroxamida (SB 207266) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de la arritmia auricular en un mamífero mediante la administración de SB 207266 o una sal del mismo, el primer día a una dosis de carga de 1.2 a 2.0 veces aproximadamente la dosis diaria de mantenimiento, seguido por la administración de SB 207266 o una sal a una dosis diaria de mantenimiento los días subsecuentes.

27. Un método de tratamiento o profilaxis de la arritmia auricular en un mamífero en necesidad del mismo, el cual comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de N-[(1-"butil-4-piperidinil)metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-caroxamida (SB 207266) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el método comprende administrar SB 207266 o una sal del mismo el primer día a una dosis de carga de 1.2 a 2.0 veces aproximadamente la dosis diaria de mantenimiento, seguido por la administración de SB 207266 o una sal a una dosis diaria de mantenimiento los días subsecuentes.

28. N-[(1-"butil-4-piperidinil)metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-caroxamida (SB 207266) o una

189

sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en la profilaxis o tratamiento de la arritmia auricular en un mamífero, mediante la administración de SB 207266 o una sal del mismo el primer día a una dosis de carga de 1.2 a 2.0 veces aproximadamente la dosis diaria de mantenimiento, seguido por la administración de SB 207266 o una sal a una dosis diaria de mantenimiento los días subsecuentes.

29. El uso, un método, un compuesto o un antagonista tal como se reivindica en las reivindicaciones 25, 26, 27, ó 28, en donde la dosis de carga oscila entre 1.25 y 1.75 veces aproximadamente la dosis de mantenimiento.

30. El uso, un método, un compuesto o un antagonista tal como se reivindica en las reivindicaciones 25, 26, 27, ó 28, en donde la dosis de carga es aproximadamente 1.5 veces la dosis de mantenimiento diaria.

31. El uso, un método, un compuesto o un antagonista tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 25-30, en donde la dosis de mantenimiento diaria comprende el régimen de dosis, o dosis oral o parenteral diaria tal como se define en una o más de las reivindicaciones 12-24.

32. El uso, un método, un compuesto o un antagonista tal como se reivindica en la reivindicación 30 o reivindicación 31 dependiente de la 30, en donde: el mamífero es un humano; la dosis de carga es 30 mg, 75 mg, ó 120 mg; y la dosis de mantenimiento diaria es de 20 mg, 50 mg, ó 80 mg respectivamente.

33. El uso, un método, o un compuesto tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 26-32, en

190
191

donde la arritmia auricular comprende remodelación auricular y/o fibrilación auricular.

34. El uso, un método, un compuesto o un antagonista tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 25-33, lo cual es para, o emplea la administración de la dosis de carga durante un episodio arrítmico (por ejemplo, fibrilación auricular) en un mamífero, y lo cual es para o emplea la administración de la dosis de mantenimiento luego de una cardioversión del mamífero de vuelta a un ritmo de seno normal en el evento que el mamífero no esté con un ritmo de seno normal luego de un periodo suficiente para que la dosis de carga tome efecto.

35. Un método para tratar un mamífero el cual está sufriendo un episodio arrítmico (por ejemplo, fibrilación auricular), el cual comprende:

(a) administrar N-[(1-"butil-4-piperidinil)metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamida (SB 207266) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a una dosis según cualquiera de las reivindicaciones 12-24 y/o a una dosis de carga tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 25-33,

(b) esperar por un periodo suficiente para que la dosis o régimen de dosis en el paso (a) tome efecto por lo menos parcialmente,

(c) opcionalmente medir si el mamífero ha regresado a un ritmo seno normal,

(d) cardiovertir el mamífero devuelta a un ritmo seno normal en el evento que el mamífero no esté en un ritmo normal luego del paso (b), y luego

(e) opcionalmente administrar como sea necesario una dosis adicional de SB 207266 o una sal del mismo.

95
191

36. Un método tal como se reivindica en la reivindicación 35 en donde el periodo en el paso (b) oscila entre 1 y 4 horas.

37. Un método tal como se reivindica en la reivindicación 35 o 36, en donde el paso (d) utiliza cardioversión DC.

38. Un método tal como se reivindica en la reivindicación 35, 36 ó 37 en donde,

el paso (a) comprende administrar el SB 207266 o una sal del mismo a una dosis de carga tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 25-33, y

el paso (e) comprende opcionalmente administrar según lo necesario el SB 207266 o una sal del mismo a la dosis de mantenimiento diaria los días subsecuentes tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 25-33.

39. Un método según las reivindicaciones 35, 36, 37 ó 38 en donde el paso (e) comprende opcionalmente administrar según lo necesario el SB 207266 o una sal del mismo a una dosis según cualquiera de las reivindicaciones 12-24.

40. El uso, un método, un compuesto o un antagonista según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el mamífero sufre o es susceptible de fibrilación auricular persistente o permanente.

41. El uso, un método, un compuesto o un antagonista según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el medicamento, método, compuesto o antagonista es para, de, o para usar en la inhibición de recurrencias sintomáticas de fibrilación auricular en un mamífero con fibrilación auricular paroxístico o persistente.

42. El uso, un método, un compuesto o un antagonista según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el mamífero es un humano.

43. El uso, un método, o un antagonista según las reivindicaciones 4 ó 5, o cualquiera de las reivindicaciones 8-11 dependientes de las reivindicaciones 4 ó 5, en donde la remodelación auricular eléctrica (electrofisiológica) en el mamífero incluye la disminución del periodo refractario efectivo auricular (AERP).

44. El uso de un antagonista de receptores de la 5-HT_{4B} en la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de remodelación auricular y/o arritmia auricular en un humano que sufra o sea susceptible de una fibrilación auricular persistente.

45. Un método de profilaxis o tratamiento de remodelación auricular y/o arritmia auricular en un humano en necesidad del mismo que sufra o sea susceptible de una fibrilación auricular persistente, el cual comprende administrar a dicho humano una cantidad efectiva de un antagonista de los receptores de la 5-HT_{4B}.

46. Un antagonista de los receptores de la 5-HT_{4B} para uso en la profilaxis o tratamiento de remodelación auricular y/o arritmia auricular en un humano que sufra o sea susceptible de una fibrilación auricular persistente.

47. El uso, un método, o un antagonista según las reivindicaciones 44, 45, ó 46 en donde el antagonista es un del receptor humano de la 5-HT_{4B} (por ejemplo, auricular).

48. El uso, un método, o un antagonista según las reivindicaciones 44, 45, ó 46 en donde la arritmia auricular es, o comprende la fibrilación auricular.

~~192~~
193

PATENT COOPERATION TREATY

179
194

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT (PCT Rule 71.1)

To: Peter John GIDDINGS GlaxoSmithKline Corporate Intellectual Property 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS GRANDE BRETAGNE

Date of mailing <i>(day/month/year)</i>	24.09.2002
--	------------

Applicant's or agent's file reference APB/FL/P32637
--

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No. PCT/GB01/03544	International filing date <i>(day/month/year)</i> 07/08/2001	Priority date <i>(day/month/year)</i> 07/08/2000
---	---	---

Applicant LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE S.A.S. et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the International preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. **REMINDER**

 The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

 Where a translation of the International application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the International preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

 For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

 For the purpose of deciding whether the claimed invention is patentable or not, the elected Offices may apply criteria additional to or different from the criteria on which the International preliminary examination report is based (see Articles 27(5), 33(5)). Additional criteria may include e.g. exemptions from patentability and the requirements of enabling disclosure and of clarity and support of claims.

Name and mailing address of the IPEA/ European Patent Office D-80288 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized officer MORANCHO, N Tel. +49 89 2399-7462
---	---



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

200 195

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference APB/FL/P32637	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/GB01/03544	International filing date (day/month/year) 07/08/2001	Priority date (day/month/year) 07/08/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K45/08		
Applicant LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE S.A.S. et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 21/02/2002	Date of completion of this report 24.08.2002
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80296 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Authorized officer Uiber, P Telephone No. +49 89 2399 8474 

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/GB01/03544

201
196

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, pages:

1-44 as originally filed

Claims, No.:

1-48 as originally filed

Drawings, sheets:

1/8-8/8 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/GB01/03544

20²197

☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 2,4,5-11,13,15-19,21,23,25,27,29-43,45,47,48 (part. or fully).

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 2,4,5-11,13,15-19,21,23,25,27,29-43,45,47,48 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):
see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*Indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos. .

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

203
198

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/GB01/03544

Novelty (N)	Yes:	Claims	1,2,6,7,12,13,20-23,26,27,35-39,44 and 45
	No:	Claims	3-5,8-11,14-19,24,25,28-34,40-43,46-48 (part./totally)
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1,2,6,7,12,13,20-23,26,27,35-39,44 and 45
	No:	Claims	3-5,8-11,14-19,24,25,28-34,40-43,46-48(part./totally)
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-48 (see separate sheet)
	No:	Claims	2,4,5-11,13,15-19,21,23,25,27,29-43,45,47,48 (see separate sheet)

2. Citations and explanations
see separate sheet

9-0-199

SECTION III

- 1). Claims 2,4,5-11,13,15-19,21,23,25,27,29-43,45,47,48 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

SECTION V

- 2). The following documents (D1-D8) are referred to in this report; the numbering results from the order of citations found in the Search Report (SR) and it will be adhered to in the rest of the procedure. The cited passage(s) in the SR for each citation will be considered unless otherwise specified.
- 3). The subject matter of Claims 3-5,8-11,14-19,24,25,28-34,40-43,46-48 lacks novelty over D1-D7 as these documents already reports said 5-HT₄ antagonists. It is reminded that even an novel therapeutic use of a known compounds does not restore its novelty (Art. 33(2) PCT).
A claim shall be limited to only one category and not to several as for example claim 4 (use, method and compound per se).
- 4). The subject matter of Claims 1,2,6,7,12,13,20-23,26,27,35-39,44 and 45 is both novel and inventive over D1-D9. These documents neither report nor suggest the use of said 5-HT₄ antagonists in the manufacture of a medicament for treating or preventing atrial remodelling or atrial effective refractory period (AERP) or undesirable modification of atrial refractoriness or the liked method (Art. 33(2)-(3) PCT).
- 5). For the assessment of the present claims 2,4,5-11,13,15-19,21,23,25,27,29-43,45,47,48 (when the claims are directed to methods) on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.



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

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

(32) 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 Place, P.O. Box 7929, Philadelphia, PA 19103 (US); GLAXO GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Barksley 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, Emilie, Joseph [FR/FR]; Laboratoire GlaxoSmithKline S.A.S., Unité de Recherche, 4, rue du Chesnay-Bourgeois, B.P. 96205, F-35760 Saint-Grégoire (FR); PATEL, Bela, Rajiv [US/US]; GlaxoSmithKline Pharmaceuticals, 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406 (US); SHEPHERD, Gillian, Louise [GB/GB]; Glaxo Wellcome plc, 891-995 Greenford Road, Greenford, Middlesex UB6 0HE (GB).

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

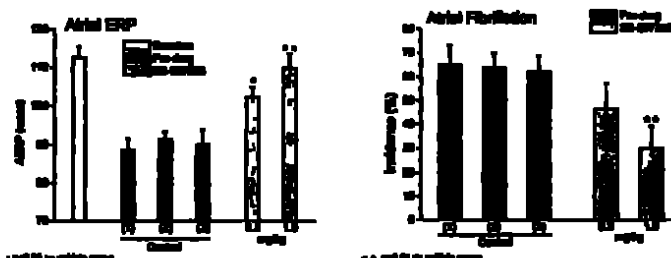
(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GR, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, KG, KP, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,

[Continued on next page]

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

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

• SB-207266 treated group (n=7)



(57) Abstract: The invention relates to the use of a 5-HT₄ receptor antagonist in the manufacture of a medicament for the prophylaxis or treatment of atrial remodeling in a mammal. Preferably, the antagonist is N-[(1-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.

207
201

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 (regions): 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).

(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(ii)) for all designations

208
702

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inventor ... and 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

Mainstream documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than mainstream documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data bases consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PASCAL, WPI Data, BIOSIS, MEDLINE, CHEM ABS Data, SCISEARCH, ENBASE
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

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ 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 raise doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document relating 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 cannot 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.
- *Z* 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.O. Box 6816 Patentamt 2
NL - 2280 HW Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-6040, Tel. 31 851 801 801
Fax (+31-70) 340-3010

Authorized officer

Ulber, P

209/203

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inventor and 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

-/-

2/10
204

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/GB 01/03544

2. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	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	1-48

2H 205

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.
PCT/GB 01/03544

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9807728	A	26-02-1998	AT 197588 T	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 9900616 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/IB/210 (indicate family member) (July 1999)

212
206

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l. Application No.
PCT/GB 01/03544

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0501322 A		AT 142206 T	15-09-1996
		CA 2105179 A1	26-08-1992
		IE 920667 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 940874 A	11-03-1994
		NZ 244282 A	28-08-1995
		PT 100854 A	29-10-1993
		PT 100855 A ,B	30-11-1993
		SE 49153 A1	18-05-1998

25 37

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Patent 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
		AU 3949793 A	15-01-2000
		CA 2133083 A1	08-11-1993
		CN 1081677 A	14-10-1993
		CZ 9402368 A3	09-02-1994
		DE 69327583 D1	13-09-1995
		DE 69327583 T2	17-02-2000
		DK 640081 T3	31-05-2000
		WO 9320071 A1	19-06-2000
		EP 0640081 A1	14-10-1993
		EP 0972773 A1	01-03-1995
		ES 2141763 T3	19-01-2000
		FI 944513 A	01-04-2000
		GR 3032877 T3	29-11-1994
		HU 72321 A2	31-07-2000
		JP 3236298 B2	29-04-1996
		JP 7505868 T	10-12-2001
		MX 9301837 A1	29-06-1995
		NO 943631 A	28-02-1994
		NZ 251687 A	29-11-1994
WO 9116045	A	31-10-1991	PT 640081 T
		SK 116394 A3	31-05-2000
		US 5618827 A	12-04-1995
		ZA 9302306 A	08-04-1997
		AT 181668 T	30-09-1994
		AU 653521 B2	15-07-1999
		AU 7768091 A	06-10-1994
		CA 2081344 A1	11-11-1991
		DE 69131398 D1	27-10-1991
		DE 69131398 T2	05-08-1999
		DK 526540 T3	02-03-2000
		EP 0526540 A1	22-11-1999
		ES 2134774 T3	10-02-1993
		WO 9116045 A2	16-10-1999
		GR 3031042 T3	31-10-1991
		IE 911383 A1	31-12-1999
			06-11-1991

Form PCT/ISPE/91 (patent family version) (July 1998)

214
208

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

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1993)

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	(X)
MODELO DE UTILIDAD	()	(X)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	(X)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	(X)	(X)
- Descripción de la invención.	()	(X)
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	(X)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	(X)
COMPLETA (X)	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Edwar Navarro
07-02-2003
Fecha:



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.,

710
2/8

Doctor:
CARLOS R. OLARTE

Oficio N° 09136

Apoderado
LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE S.A.S.; SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION Y GLAXO GROUP LIMITED

ASUNTO:	Radicación N°	03-09984
	Solicitud internacional	PCT/GB01/03544
	Fecha inicio fase nacional	02/03/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene los dibujos. (Art. 26-d) Decisión 486 y numeral 5.2.5, capítulo quinto del título décimo de la Circular Única de la SIC).
- La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 28-k) Decisión 486).
- La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado por la sociedad Laboratoire GlaxoSmithkline S.A.S., con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,

24 OCT. 2020 Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10

Commutador: 382 0840

Fax: 382 2695

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia