

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292321** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2022.10.14

(22) Дата подачи заявки
2021.02.15

(51) Int. Cl. *A61K 31/351* (2006.01)
A61K 31/7034 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)

(54) **ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ SGLT-2 ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И/ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ
СЕРДЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У КОШАЧЬИХ**

(31) **20157761.6**

(32) **2020.02.17**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2021/053585**

(87) **WO 2021/165177 2021.08.26**

(71) Заявитель:
**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ВЕТМЕДИКА ГМБХ (DE)**

(72) Изобретатель:

**Кро Карла, Ланг Инго Ульрих, Розе
Хорст, Рёсснер Франциска, Клай
Заския (DE)**

(74) Представитель:

**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) Изобретение относится к применению одного или большего количества ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемых форм для профилактики и/или лечения одного или нескольких сердечных заболеваний у кошачьих животных.

A1

202292321

202292321

A1

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ SGLT-2 ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И/ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У КОШАЧЬИХ

5

Область, к которой относится изобретение

Изобретение относится к области медицины, в частности к области ветеринарии. Изобретение относится к применению ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемой формы для профилактики и/или лечения
10 сердечных заболеваний у кошек.

Общая информация

Сердечно-сосудистые заболевания являются одним из наиболее распространенных заболеваний домашних кошек, которым страдают 10 - 15% всех кошек. (Freeman и соавт., *Cardiol Res.* 2017, 8(4): 139-142; Payne JR и соавт.,
15 *J Vet Cardiol.* 2015, 17 (Suppl1): S244-S257).

Пороки сердца у кошек подразделяют на врожденные и приобретенные. Большинство сердечных заболеваний являются хроническими, неизлечимыми и прогрессируют с течением времени. После субклинической стадии могут возникнуть клинические признаки сердечной недостаточности и, в конечном
20 итоге, сердечная смерть. Типичными симптомами болезни сердца являются: плохое общее состояние, слабость, вялость, депрессия, анорексия, тахикардия, тахипноэ, одышка, гиперемия, отеки, низкое периферическое кровяное давление и острый задний парез или паралич. Кардиомиопатии являются наиболее распространенными заболеваниями сердца у кошек. Их подразделяют на
25 первичные кардиомиопатии (гипертрофическая кардиомиопатия (ГК/ГКМП/ГОКМП), рестриктивная кардиомиопатия (РКМП), неклассифицированная кардиомиопатия (НКМП), аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка (АКПЖ) и дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), которая очень редко у кошек) и на вторичные кардиомиопатии вследствие нарушений
30 питания (дефицит таурина), нарушений обмена веществ (гипертиреоз, акромегалия), инфильтративных процессов (неоплазия, амилоидоз) и воспалительных процессов (токсины, иммунные реакции, инфекционные агенты). Классификация кардиомиопатии основана на эхокардиографических измерениях. Кошки чаще всего страдают от гипертрофической кардиомиопатии

(ГКМП) с распространенностью 10 - 15% в общей популяции домашних кошек. Однако из-за наследственной формы такие породы, как кошка мейн-кун, персидская кошка, рэгдолл и сфинкс, подвержены более высокому риску.

5 Хотя болезни сердца распространены у кошек, атеросклероз, который является основным фактором риска развития сердечной недостаточности у людей, в частности отсутствует у кошек. Это связано, по меньшей мере частично, с тем фактом, что эти виды имеют высокие концентрации липопротеинов высокой плотности (Freeman и соавт., *Cardiol Res.* 2017, 8(4): 139-142). В отличие от людей, у кошек кардиомиопатии считаются основной 10 причиной кошачьей сердечной недостаточности, хотя мало что известно об этиологии различных форм заболевания.

Клинические исследования показали, что медиана времени выживания у кошек с ГКМП составляет от 92 до 2153 дней, в зависимости от преобладающих 15 клинических признаков у исследуемой популяции (т. е. бессимптомная или застойная сердечная недостаточность (ЗСН) или артериальная тромбоэмболия (АТЭ) (Atkins CE и соавт., *J Am Vet Med Assoc.* 1992, 201(4): 613-618; Rush JE и соавт., *J Am Vet Med Assoc.* 2002, 220(2): 202-207; Payne JR и соавт., *J Vet Intern Med.* 2013, 27(6): 1427-1436). Сообщаемое среднее время выживания для кошек с 20 ГКМП и сердечной недостаточностью, например, колеблется всего от 92 до 563 дней.

В заявке WO 2011/153953 раскрыты кристаллические формы бензилбензолных ингибиторов SGLT-2 и среди прочего упоминается лечение хронической сердечной недостаточности у людей.

25 Тем не менее, ингибиторы SGLT2 были использованы в клинических испытаниях на различных группах пациентов, страдающих сердечной недостаточностью. Однако такие формы кардиомиопатий у пациентов-людей определяются как критерии исключения для участия в исследовании (McMurray JJV и соавт., *Eur. J. Heart Fail.* 2019; 21: 665–675; см. стр. 667, таблица 1, пункт 9).

30 Дополнительный уровень техники заключается в следующем:

В US 2019/076395 описано применение некоторых ингибиторов SGLT-2, таких как эртуглифлозин или его фармацевтически приемлемая соль или сокристаллическая форма, для лечения, снижения риска и/или предотвращения сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, сердечно-сосудистых

заболеваний или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у животных без сахарного диабета 2 или 1 типа, или у животных с предиабетом, или у животных с сахарным диабетом 2 или 1 типа или предиабетом.

В US 2015/164856 раскрыты один или несколько ингибиторов SGLT2 или их фармацевтически приемлемые формы для применения при лечении и/или профилактике нарушения обмена веществ у кошачьих, предпочтительно, когда нарушение обмена веществ представляет собой одно или несколько нарушений, выбранных из группы, включающей в себя: кетоацидоз, предиабет, сахарный диабет 1 или 2 типа, резистентность к инсулину, ожирение, гипергликемию, нарушение толерантности к глюкозе, гиперинсулинемию, дислипидемию, дизадипокинемию, субклиническое воспаление, системное воспаление, системное воспаление слабой степени, липидоз печени, атеросклероз, воспаление поджелудочной железы, невропатию и/или синдром X (метаболический синдром) и/или потерю функции бета-клеток поджелудочной железы и/или при которых достигается и/или сохраняется ремиссия метаболического расстройства, предпочтительно диабетическая ремиссия.

У Hoenig M и соавт. (J Vet Pharmacol Therapeutics 2018, 41(2): 266-273) раскрыты эффекты ингибитора SGLT-2 велаглифлозина с терапевтическим потенциалом для лечения диабета у кошек.

В US 2016/000816 описаны некоторые ингибиторы SGLT-2 для лечения и/или профилактики окислительного стресса, например, у пациентов с диабетом 1 или 2 типа, а также применение таких ингибиторов SGLT-2 для лечения и/или профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, например больных сахарным диабетом 1 или 2 типа.

В US 2017/266152 описаны способы профилактики или лечения острой или хронической сердечной недостаточности и снижения риска сердечно-сосудистой смерти, госпитализации по поводу сердечной недостаточности и других состояний у пациентов с сохраненной или сниженной фракцией выброса путем введения пациенту эмпаглифлозина.

В US 2011/098240 описана фармацевтическая композиция, содержащая ингибитор SGLT2 в комбинации с ингибитором DPP IV, которая подходит для лечения или профилактики одного или нескольких состояний, выбранных из сахарного диабета 1 типа, сахарного диабета 2 типа, нарушения толерантности к глюкозе и гипергликемии.

У Santos-Gallego CG и соавт. (J American College Cardiol 2019, 73(15): 1931-1944) описано, что эмпаглифлозин улучшает неблагоприятное ремоделирование левого желудочка при недиабетической сердечной недостаточности за счет усиления энергетики миокарда.

5 У Matsumura K и соавт. (Cardiovascular Ultrasound 2019, 17(1): 26) раскрыто влияние ингибиторов SGLT-2 на сердечную функцию и сердечно-сосудистые исходы.

Silva Custodio Jr J и соавт. (Heart Failure Reviews 2018, 23(3): 409-418) раскрывает современные концепции ингибирования SGLT-2 и сердечной
10 недостаточности.

В Little CJL и соавт., (J Small Anim Prac 2008, 49(1): 17-25) описано, что сердечная недостаточность часто встречается у кошек с диабетом: результаты ретроспективного исследования «случай-контроль» в практике первого мнения.

Таким образом, существует медицинская потребность в профилактике
15 и/или лечении сердечных заболеваний у кошек, которая преодолевает проблемы предшествующего уровня техники.

Краткое изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение относится к одному или нескольким ингибиторам SGLT-2 или их фармацевтически приемлемым формам для применения в способе
20 профилактики и/или лечения одного или нескольких сердечных заболеваний у кошачьих.

Соответствующий способ профилактики и/или лечения одного или нескольких сердечных заболеваний у кошачьих, включающий в себя введение одного или нескольких ингибиторов SGLT-2 таким животным из семейства кошачьих, а также соответствующее применение одного или нескольких ингибиторов SGLT-2 для приготовления лекарственного средства для
25 профилактики и/или лечения одного или нескольких сердечных заболеваний у кошачьих также входит в объем настоящего изобретения.

В одном аспекте настоящее изобретение также относится к одному или
30 нескольким ингибиторам SGLT-2 или их фармацевтически приемлемым формам для применения, как раскрыто и/или заявлено в настоящей заявке, где одно или несколько сердечных заболеваний выбраны из группы, включающей в себя: сердечную недостаточность, сердечную недостаточность вследствие одной или нескольких кардиомиопатий, сердечную недостаточность вследствие

гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП), сердечную недостаточность вследствие рестриктивной кардиомиопатии (РКМ), сердечную недостаточность вследствие дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), сердечную недостаточность вследствие неклассифицированной кардиомиопатии (НКМ),
5 сердечную недостаточность вследствие аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка (АКПЖ), гипертрофическую кардиомиопатию (ГКМП), рестриктивную кардиомиопатию (РКМ), дилатационную кардиомиопатию (ДКМП), неклассифицированную кардиомиопатию (НКМП) и/или аритмогенную кардиомиопатию правого желудочка (АКПЖ); предпочтительно выбраны из
10 группы, состоящей из: сердечной недостаточности вследствие одной или нескольких кардиомиопатий, сердечной недостаточности вследствие гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП), гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП).

Соответствующий способ профилактики и/или лечения одного или
15 нескольких сердечных заболеваний у кошачьих, включающий в себя введение одного или большего количества ингибиторов SGLT-2 таким кошачьим, как раскрыто и/или заявлено в настоящей заявке, а также соответствующее применение одного или большего количества ингибиторов SGLT-2 для приготовления лекарственного средства для профилактики и/или лечения одного
20 или нескольких сердечных заболеваний у кошачьих, как раскрыто и/или заявлено в настоящей заявке, также включены в настоящее изобретение.

В одном аспекте настоящее изобретение также относится к одному или нескольким ингибиторам SGLT-2 или их фармацевтически приемлемым формам для применения, как раскрыто и/или заявлено в настоящем документе, где одно
25 или несколько сердечных заболеваний выбраны из группы, включающей в себя: сердечную недостаточность вследствие одной или нескольких кардиомиопатий, сердечную недостаточность вследствие гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП), сердечную недостаточность вследствие рестриктивной кардиомиопатии (РКМ), сердечную недостаточность вследствие дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), сердечную недостаточность вследствие неклассифицированной
30 кардиомиопатии (НКМ), сердечную недостаточность вследствие аритмогенной правожелудочковой кардиомиопатии (АКПЖ), гипертрофическую кардиомиопатию (ГКМП), рестриктивную кардиомиопатию (РКМ), дилатационную кардиомиопатию (ДКМП), неклассифицированную

кардиомиопатию (НКМП) и/или аритмогенную правожелудочковую кардиомиопатию (АКПЖ).

Соответствующий способ профилактики и/или лечения одного или нескольких сердечных заболеваний у кошачьих, включающий введение одного или большего количества ингибиторов SGLT-2 таким кошачьим, как раскрыто и/или заявлено в настоящей заявке, а также соответствующее применение одного или большего количества ингибиторов SGLT-2 для приготовления лекарственного средства для профилактики и/или лечения одного или нескольких сердечных заболеваний у кошачьих, как раскрыто и/или заявлено в настоящей заявке, также включены в настоящее изобретение.

В одном аспекте настоящее изобретение также относится к одному или нескольким ингибиторам SGLT-2 или их фармацевтически приемлемым формам для применения как раскрыто и/или заявлено в настоящей заявке, где одно или несколько сердечных заболеваний выбраны из группы, включающей в себя: сердечную недостаточность вследствие гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП), гипертрофическую кардиомиопатию (ГКМП).

Соответствующий способ профилактики и/или лечения одного или нескольких сердечных заболеваний у кошачьих, включающий в себя введение одного или большего количества ингибиторов SGLT-2 таким кошачьим, как раскрыто и/или заявлено в настоящей заявке, а также соответствующее применение одного или большего количества ингибиторов SGLT-2 для приготовления лекарственного средства для профилактики и/или лечения одного или нескольких сердечных заболеваний у кошачьих, как раскрыто и/или заявлено в настоящей заявке, также включены в настоящее изобретение.

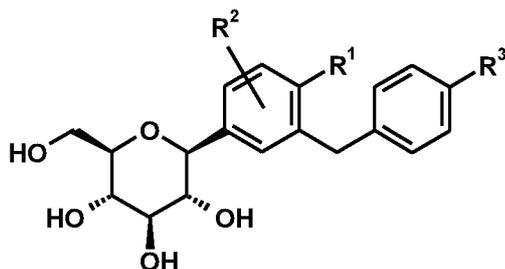
В другом аспекте настоящее изобретение также относится к одному или нескольким ингибиторам SGLT-2 или их фармацевтически приемлемым формам для применения, как раскрыто и/или заявлено в настоящей заявке, где один или несколько ингибиторов SGLT-2 представляют собой глюкопиранозилзамещенные производные бензола.

Соответствующий способ профилактики и/или лечения одного или нескольких сердечных заболеваний у кошачьих, включающий в себя введение одного или большего количества ингибиторов SGLT-2 таким кошачьим, как раскрыто и/или заявлено в настоящей заявке, а также соответствующее применение одного или большего количества ингибиторов SGLT-2

для приготовления лекарственного средства для профилактики и/или лечения одного или нескольких сердечных заболеваний у кошачьих, как раскрыто и/или заявлено в настоящей заявке, также включены в настоящее изобретение.

В еще одном аспекте настоящее изобретение также относится к одному или нескольким ингибиторам SGLT-2 или их фармацевтически приемлемым формам для применения, как раскрыто и/или заявлено в настоящей заявке, где один или несколько ингибиторов SGLT-2 выбраны из группы, включающей в себя:

(1) глюкопиранозилзамещенное производное бензола формулы (1)



в которой R¹ обозначает циано, Cl или метил (наиболее предпочтительно циано);

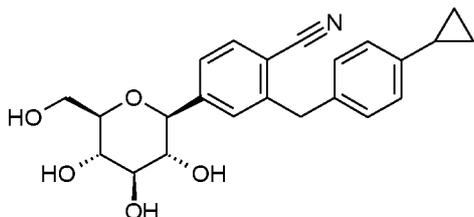
R² обозначает H, метил, метокси или гидроксигруппы (наиболее предпочтительно H) и

R³ обозначает циклопропил, водород, фтор, хлор, бром, йод, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, *втор*-бутил, *изо*-бутил, *трет*-бутил, 3-метил-бут-1-ил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, 1-гидрокси-циклопропил, 1-гидрокси-циклобутил, 1-гидрокси-циклопентил, 1-гидрокси-циклогексил, этинил, этокси, дифторметил, трифторметил, пentaфторэтил, 2-гидрокси-этил, гидроксиметил, 3-гидрокси-пропил, 2-гидрокси-2-метил-проп-1-ил, 3-гидрокси-3-метил-бут-1-ил, 1-гидрокси-1-метил-этил, 2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-метил-этил, 2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-трифторметил-этил, 2-метокси-этил, 2-этокси-этил, гидроксигруппы, дифторметилокси, трифторметилокси, 2-метилокси-этилокси, метилсульфанил, метилсульфинил, метилсульфонил, этилсульфинил, этилсульфонил, триметилсилил, (*R*)-тетрагидрофуран-3-илокси или (*S*)-тетрагидрофуран-3-илокси или циано;

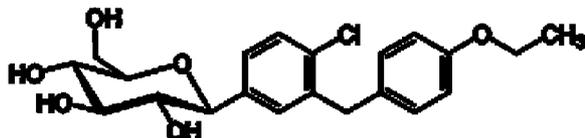
в которой R³ предпочтительно выбран из циклопропила, этила, этинила, этокси, (*R*)-тетрагидрофуран-3-илокси или (*S*)-

тетрагидрофуран-3-илокси; и наиболее предпочтительно R³ представляет собой циклопропил, или его производное, в котором одну или несколько гидроксильных групп β-D-глюкопиранозильной группы ацилируют группами, выбранными из (C₁₋₁₈-алкил)карбонила, (C₁₋₁₈-алкил)оксикарбонила, фенилкарбонила и фенил-(C₁₋₃-алкил)-карбонила;

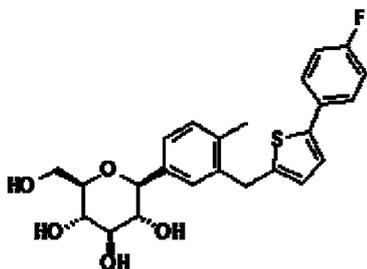
(2) Велаглифлозин, представленный формулой (2):



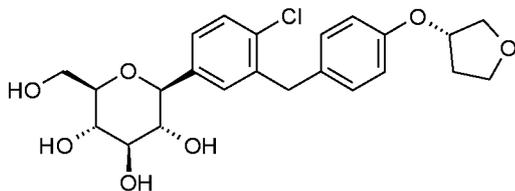
(3) Дапаглифлозин, представленный формулой (3):



(4) Канаглифлозин, представленный формулой (4):



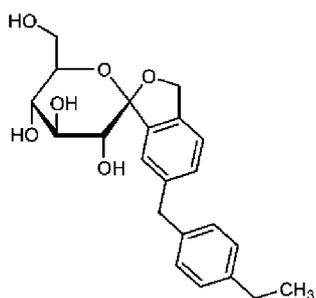
(5) Эмпаглифлозин, представленный формулой (5):



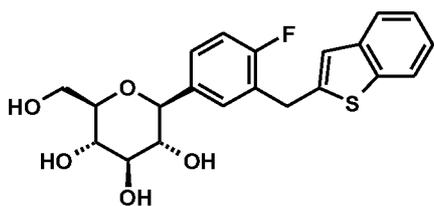
(6) Лузеоглифлозин, представленный формулой (6):



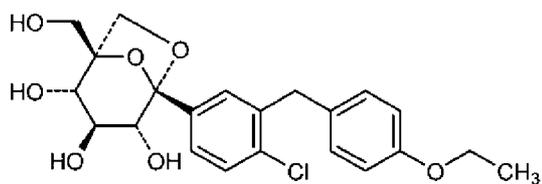
(7) Тофоглифлозин, представленный формулой (7):



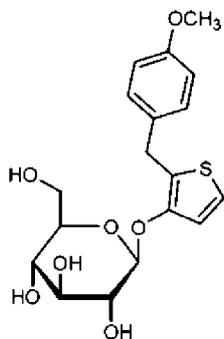
(8) Ипраглифлозин, представленный формулой (8):



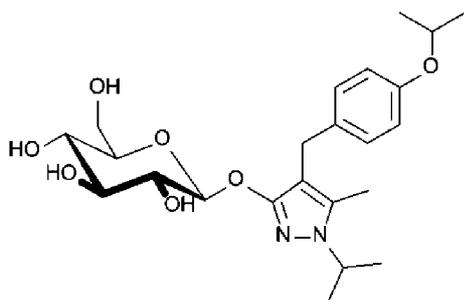
(9) Эртуглифлозин, представленный формулой (9):



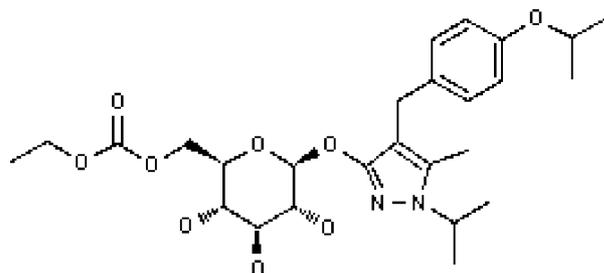
(10) Атиглифлозин, представленный формулой (10):



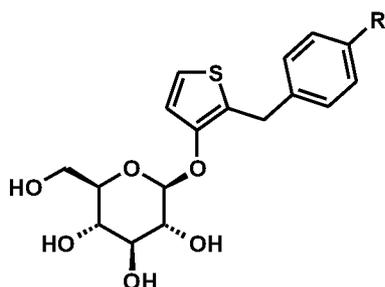
(11) Ремоглифлозин, представленный формулой (11):



(11A) Ремоглифлозина этанонат, представленный формулой (11A):

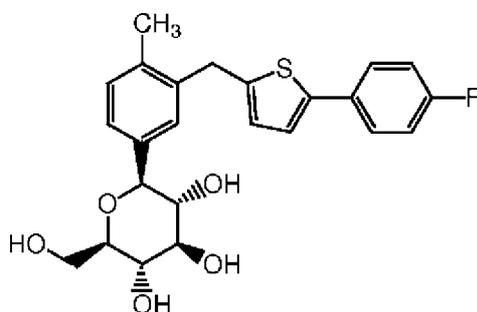


(12) производное тиофена формулы (12)

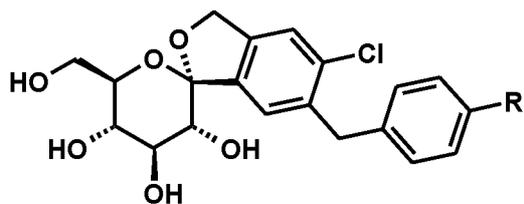


в которой R обозначает метокси или трифторметокси;

(13) 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфенил)-2-тиенилметил]бензол, представленный формулой (13);

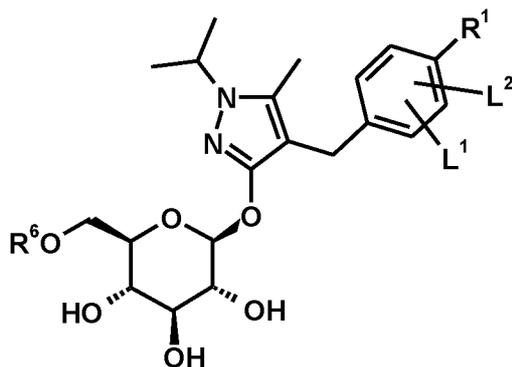


(14) спирокетальное производное формулы (14):



в которой R обозначает метокси, трифторметокси, этокси, этил, изопропил или *трет.* бутил;

(15) производное пиразол-О-гликозида формулы (15)



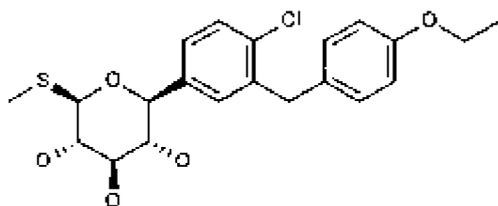
в которой

R¹ обозначает C₁₋₃-алкокси,

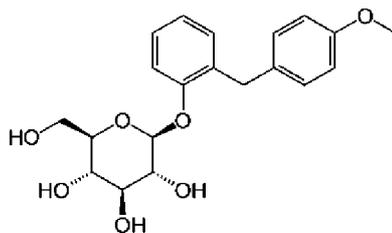
L¹, L² независимо друг от друга обозначают H или F,

R⁶ обозначает H, (C₁₋₃-алкил)карбонил, (C₁₋₆-алкил)оксикарбонил, фенилоксикарбонил, бензилоксикарбонил или бензилкарбонил;

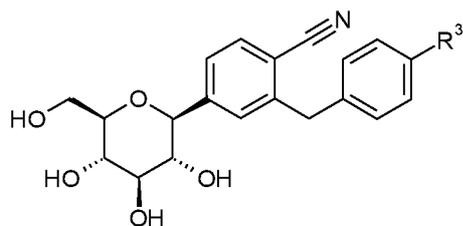
(16) Сотаглифлозин, представленный формулой (16):



(17) Серглифлозин, представленный формулой (17):



(18) соединение, представленное формулой (18):

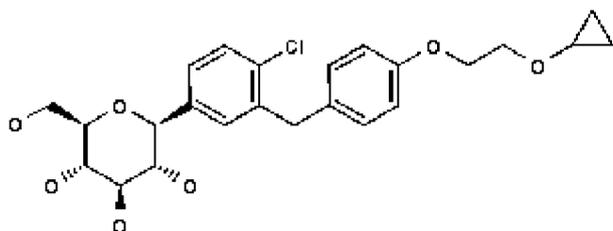


в которой

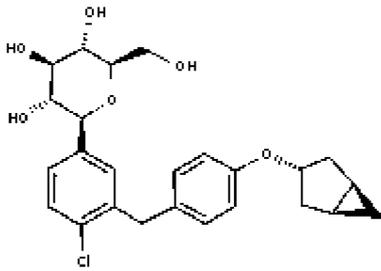
R^3 обозначает циклопропил, водород, фтор, хлор, бром, йод, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, *втор*-бутил, *изо*-бутил, *трет*-бутил, 3-метил-бут-1-ил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, 1-гидрокси-циклопропил, 1-гидрокси-циклобутил, 1-гидрокси-циклопентил, 1-гидрокси-циклогексил, этинил, этокси, дифторметил, трифторметил, пentaфторэтил, 2-гидроксил-этил, гидроксиметил, 3-гидрокси-пропил, 2-гидрокси-2-метил-проп-1-ил, 3-гидрокси-3-метил-бут-1-ил, 1-гидрокси-1-метил-этил, 2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-метил-этил, 2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-трифторметил-этил, 2-метокси-этил, 2-этокси-этил, гидроксил, дифторметилокси, трифторметилокси, 2-метилокси-этилокси, метилсульфанил, метилсульфинил, метилсульфонил, этилсульфинил, этилсульфонил, триметилсилил, (*R*)-тетрагидрофуран-3-илокси или (*S*)-тетрагидрофуран-3-илокси или циано, и в которой R^3 предпочтительно выбран из циклопропила, этила, этинила, этокси, (*R*)-тетрагидрофуран-3-илокси или (*S*)-тетрагидрофуран-3-илокси; и R^3 наиболее предпочтительно представляет собой циклопропил,

или его производное, в котором одну или несколько гидроксильных групп β -D-глюкопиранозильной группы ацилируют группами, выбранными из (C_{1-18} -алкил)карбонила, (C_{1-18} -алкил)оксикарбонила, фенилкарбонила и фенил-(C_{1-3} -алкил)-карбонила;

(19) Бексаглифлозин, представленный формулой (19):



(20) Джанаглифлозин, представленный формулой (20):



(21) Ронглифлозин,

(22) Ванпаглифлозин.

5

Соответствующий способ профилактики и/или лечения одного или нескольких сердечных заболеваний у кошачьих, включающий в себя введение одного или большего количества ингибиторов SGLT-2 таким кошачьим, как раскрыто и/или заявлено в настоящей заявке, а также соответствующее применение одного или большего количества ингибиторов SGLT-2 для приготовления лекарственного средства для профилактики и/или лечения одного или нескольких сердечных заболеваний у кошачьих, как раскрыто и/или заявлено в настоящей заявке, также включены в настоящее изобретение.

15 Еще в одном аспекте настоящее изобретение также относится к одному или большему количеству ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемых форм для применения, как раскрыто и/или заявлено в настоящей заявке, при этом его фармацевтически приемлемая форма представляет собой кристаллический комплекс между одним или несколькими ингибиторами SGLT2 и одной или несколькими аминокислотами, предпочтительно пролином, более предпочтительно L-пролином; и наиболее предпочтительно представляет собой сокристаллы одного или нескольких ингибиторов SGLT2, L-пролина и кристаллической воды.

25 Соответствующий способ профилактики и/или лечения одного или нескольких сердечных заболеваний у кошачьих, включающий в себя введение одного или большего количества ингибиторов SGLT-2 таким кошачьим, как раскрыто и/или заявлено в настоящей заявке, а также соответствующее применение одного или большего количества ингибиторов SGLT-2

для приготовления лекарственного средства для профилактики и/или лечения одного или нескольких сердечных заболеваний у кошачьих, как раскрыто и/или заявлено в настоящей заявке, также включены в настоящее изобретение.

5 Еще в одном аспекте, настоящее изобретение также относится к одному или большему количеству ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемых форм для применения, как раскрыто и/или заявлено в настоящей заявке, при этом кошачье животное является кошачьим пациентом, нуждающимся в такой профилактике и/или лечении; и предпочтительно кошка, нуждающаяся в такой профилактике и/или лечении, более предпочтительно
10 кошка, не страдающая диабетом, нуждающаяся в такой профилактике и/или лечении.

Соответствующий способ профилактики и/или лечения одного или нескольких сердечных заболеваний у кошачьих, включающий в себя введение одного или большего количества ингибиторов SGLT-2 таким кошачьим, как
15 раскрыто и/или заявлено в настоящей заявке, а также соответствующее применение одного или большего количества ингибиторов SGLT-2 для приготовления лекарственного средства для профилактики и/или лечения одного или нескольких сердечных заболеваний у кошачьих, как раскрыто и/или заявлено в настоящей заявке, также включены в настоящее изобретение.

20 Еще в одном аспекте, настоящее изобретение также относится к одному или большему количеству ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемых форм для применения, как раскрыто и/или заявлено в настоящей заявке, в которой один или большее количество ингибиторов SGLT-2 вводят перорально, парентерально, внутривенно, подкожно или внутримышечно,
25 предпочтительно перорально.

Соответствующий способ профилактики и/или лечения одного или нескольких сердечных заболеваний у кошачьих, включающий в себя введение одного или большего количества ингибиторов SGLT-2 таким кошачьим, как раскрыто и/или заявлено в настоящей заявке, а также соответствующее
30 применение одного или большего количества ингибиторов SGLT-2 для приготовления лекарственного средства для профилактики и/или лечения одного или нескольких сердечных заболеваний у кошачьих, как раскрыто и/или заявлено в настоящей заявке, также включены в настоящее изобретение.

Еще в одном аспекте, настоящее изобретение также относится к одному или
большому количеству ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически
приемлемых форм для применения, как раскрыто и/или заявлено в настоящей
заявке, в которой один или большее количество ингибиторов SGLT-2 следует
5 вводить в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 10 мг/кг массы тела, предпочтительно
в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 5 мг/кг массы тела, более предпочтительно в
дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 4 мг/кг массы тела, еще более предпочтительно
в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 3 мг/кг массы тела, еще более
предпочтительно в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 2 мг/кг массы тела, еще
10 более предпочтительно в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 1 мг/кг массы тела,
еще более предпочтительно в дозе от 0,1 мг/кг массы тела до 1 мг/кг массы тела,
наиболее предпочтительно в дозе от 0,5 мг/кг массы тела до 1 мг/кг массы тела.

Соответствующий способ профилактики и/или лечения одного или
нескольких сердечных заболеваний у кошачьих, включающий в себя введение
15 одного или большего количества ингибиторов SGLT-2 таким кошачьим, как
раскрыто и/или заявлено в настоящей заявке, а также соответствующее
применение одного или большего количества ингибиторов SGLT-2
для приготовления лекарственного средства для профилактики и/или лечения
одного или нескольких сердечных заболеваний у кошачьих, как раскрыто и/или
20 заявлено в настоящей заявке, также включены в настоящее изобретение.

Еще в одном аспекте, настоящее изобретение также относится к одному или
большому количеству ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически
приемлемых форм для применения, как раскрыто и/или заявлено в настоящей
заявке, при этом такой один или большее количество ингибиторов SGLT2 или их
25 фармацевтически приемлемых форм следует вводить только один или два раза в
сутки.

Соответствующий способ профилактики и/или лечения одного или
нескольких сердечных заболеваний у кошачьих, включающий в себя введение
одного или большего количества ингибиторов SGLT-2 таким кошачьим, как
30 раскрыто и/или заявлено в настоящей заявке, а также соответствующее
применение одного или большего количества ингибиторов SGLT-2
для приготовления лекарственного средства для профилактики и/или лечения
одного или нескольких сердечных заболеваний у кошачьих, как раскрыто и/или
заявлено в настоящей заявке, также включены в настоящее изобретение.

Еще в одном аспекте, настоящее изобретение также относится к одному или большему количеству ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемых форм для применения, как раскрыто и/или заявлено в настоящей заявке, при этом один или большее количество ингибиторов SGLT-2
5 представляет собой велаглифлозин и велаглифлозин следует вводить как единственный ингибитор SGLT-2, предпочтительно перорально, более предпочтительно один или два раза в сутки в дозе от 0,1 мг/кг массы тела до 1 мг/кг массы тела, еще более предпочтительно в дозе от 0,5 мг/кг массы тела до 1 мг/кг массы тела.

10 Соответствующий способ профилактики и/или лечения одного или нескольких сердечных заболеваний у кошачьих, включающий в себя введение одного или большего количества ингибиторов SGLT-2 таким кошачьим, как раскрыто и/или заявлено в настоящей заявке, а также соответствующее применение одного или большего количества ингибиторов SGLT-2
15 для приготовления лекарственного средства для профилактики и/или лечения одного или нескольких сердечных заболеваний у кошачьих, как раскрыто и/или заявлено в настоящей заявке, также включены в настоящее изобретение.

Еще в одном аспекте, настоящее изобретение также относится к одному или большему количеству ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически
20 приемлемых форм для применения, как раскрыто и/или заявлено в настоящей заявке, в которой один или большее количество ингибиторов SGLT-2 следует вводить до, после или одновременно с приемом одного или нескольких других активных фармацевтических ингредиентов, предпочтительно диуретиков, таких как фуросемид, торасемид или спиронолактон; бета-блокаторов, таких как
25 атенолол или пропранолол; блокаторов кальциевых каналов, таких как дилтиазем; ингибиторов АПФ, таких как беназеприл, рамиприл или эналаприл; блокаторов рецепторов ангиотензина, таких как телмисартан; антиаритмических средств, таких как флекаинид; ингибиторов агглютинации тромбоцитов, таких как клопидогрель; нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП),
30 таких как аспирин; антикоагулянтов, таких как кумарины (антагонисты витамина К), (низкомолекулярный) гепарин, синтетических пентасахаридных ингибиторов фактора Ха, а также прямых ингибиторов фактора Ха и/или прямых ингибиторов тромбина; и/или сенсibilизаторов кальциевых каналов и/или положительных инотропов, таких как пимобендан и/или алкалоиды наперстянки.

Соответствующий способ профилактики и/или лечения одного или нескольких сердечных заболеваний у кошачьих, включающий в себя введение одного или большего количества ингибиторов SGLT-2 таким кошачьим, как раскрыто и/или заявлено в настоящей заявке, а также соответствующее применение одного или большего количества ингибиторов SGLT-2 для приготовления лекарственного средства для профилактики и/или лечения одного или нескольких сердечных заболеваний у кошачьих, как раскрыто и/или заявлено в настоящей заявке, также включены в настоящее изобретение.

Еще в одном аспекте, настоящее изобретение также относится к одному или большему количеству ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемых форм для применения, как раскрыто и/или заявлено в настоящей заявке, в которой профилактический и/или лечебный эффект характеризуется одним или несколькими из следующих клинических и/или биохимических показателей:

- улучшенная кардиометаболическая эффективность, характеризующаяся повышенным соотношением [сердечный выброс/потребляемый метаболический субстрат] и/или характеризующаяся повышенным соотношением [сердечный выброс/потребляемый кислород];
- увеличение образования кетоновых тел в печени, характеризующееся повышенным уровнем 3-гидроксимасляной кислоты и/или соответствующих ацилкарнитинов в плазме, т.е. гидроксибутирилкарнитина, и повышенным уровнем в плазме одной или нескольких аминокислот с разветвленной цепью (валин, лейцин и изолейцин);
- улучшение сердечной функции за счет снижения пред- и/или постнагрузки, улучшение структурной функции артериальной стенки;
- улучшенные эхокардиографические параметры, такие как уменьшение LA (размер левого предсердия измеряется как правая парастернальная короткая ось), LA/Ao (отношение левого предсердия к аорте; Ao = диаметр корня аорты), IVSd (конечный диастолический размер межжелудочковой перегородки, т. е. толщина межжелудочковой перегородки) и/или LAD (левое предсердие, измеряемое как правое парастернальное по длинной оси), и улучшенные сердечные биомаркеры, такие как снижение NT-проBNP (N-концевой прогормон мозгового натрийуретического пептида) и/или снижение сTnI (сердечный тропонин I), а также улучшение сердечного шума;

- отсроченное начало различных фенотипов кардиомиопатий, наблюдаемое не менее чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более месяцев, или даже остановленное прогрессирование различных фенотипов кардиомиопатий;

5 - более длительное время выживания, предпочтительно по меньшей мере на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более месяцев, и/или отсрочка следующего эпизода сердечной недостаточности, предпочтительно по меньшей мере на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более месяцев, и/или более низкий уровень сердечной смертности и/или заболеваемости;

10 - более высокое качество жизни.

Соответствующий способ профилактики и/или лечения одного или нескольких сердечных заболеваний у кошачьих, включающий в себя введение одного или большего количества ингибиторов SGLT-2 таким кошачьим, как раскрыто и/или заявлено в настоящей заявке, а также соответствующее
15 применение одного или большего количества ингибиторов SGLT-2 для приготовления лекарственного средства для профилактики и/или лечения одного или нескольких сердечных заболеваний у кошачьих, как раскрыто и/или заявлено в настоящей заявке, также включены в настоящее изобретение.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей один или несколько ингибиторов SGLT2 или их фармацевтически приемлемые формы как раскрыто и/или заявлено в настоящей заявке для
20 применения, как раскрыто и/или заявлено в настоящей заявке.

Соответствующий способ профилактики и/или лечения одного или нескольких сердечных заболеваний у кошачьих, включающий в себя введение
25 одного или большего количества ингибиторов SGLT-2 таким животным из семейства кошачьих, а также соответствующее применение одного или большего количества ингибиторов SGLT-2 для приготовления лекарственного средства для профилактики и/или лечения одного или нескольких сердечных заболеваний у кошачьих также включены в настоящее изобретение.

30 Преимущества согласно настоящему изобретению заключаются в одном или нескольких из следующих:

- Улучшение кардиометаболической эффективности посредством ингибирования SGLT-2 у кошек с сердечными заболеваниями, вызванное неожиданным увеличением продукции кетоновых тел в печени кошек (которые

могут использоваться клетками сердца в качестве источника энергии), которое не происходит с таким же самым соединением у других видов, таких как лошади, и которое помогает кошачьему сердцу справляться с нарушением сердечной функции независимо от причины кошачьей сердечной

5 недостаточности и фенотипа кардиомиопатии.

- Улучшение функции сердца у кошек с сердечными заболеваниями за счет снижения пред- и/или постнагрузки, улучшения функции структуры артериальной стенки, тем самым задерживая или даже останавливая прогрессирующее различие фенотипов кардиомиопатий, которые в конечном итоге приводят к сердечной недостаточности и сердечной смерти.

10 - Улучшенные эхокардиографические параметры, такие как уменьшение LA (размер левого предсердия измеряется как правая парастернальная короткая ось), LA/Ao (отношение левого предсердия к аорте; Ao = диаметр корня аорты), IVSd (конечный диастолический размер межжелудочковой перегородки, т. е. толщина межжелудочковой перегородки) и/или LAD (левое предсердие, измеряемое как правое парастернальное по длинной оси), и улучшенные сердечные биомаркеры, такие как снижение NT-proBNP (N-концевой прогормон мозгового натрийуретического пептида) и/или снижение cTnI (сердечный тропонин I), а также улучшение сердечного шума;

20 - Более длительное время выживания кошек с сердечными заболеваниями с меньшими или даже отсутствующими клиническими признаками сердечных заболеваний, предпочтительно по меньшей мере на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более месяцев, и/или отсрочка следующего эпизода сердечной недостаточности, предпочтительно по меньшей мере на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более месяцев, и/или более низкий уровень сердечной смертности и/или заболеваемости

30 - Задержка появления клинических симптомов у кошек с сердечными заболеваниями, предпочтительно по меньшей мере на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более месяцев, и/или отсроченное начало различных фенотипов кардиомиопатий, наблюдаемое не менее чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более месяцев, или даже остановленное прогрессирующее различие фенотипов кардиомиопатий

- Более высокое качество жизни кошек с сердечными заболеваниями.

Подробное описание изобретения

Перед более подробным описанием вариантов осуществления настоящего изобретения следует отметить, что используемые в настоящем описании и в прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают
5 ссылку на множественное число, если контекст явно не указывает иное.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, имеют те же значения, которые обычно понимает специалист в области, к которой относится данное изобретение. Все
10 приведенные диапазоны и значения могут варьироваться от 1 до 5 %, если не указано иное или известно иное специалисту в данной области техники, поэтому термин «приблизительно» обычно был опущен в описании и формуле изобретения. Хотя любые способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в настоящей заявке, могут быть использованы на практике или при тестировании данного изобретения, теперь описаны предпочтительные способы,
15 устройства и материалы. Все публикации, упомянутые в настоящей заявке, включены в нее в качестве ссылки с целью описания и раскрытия веществ, наполнителей, носителей и методологий, как сообщается в публикациях, которые могут быть использованы в связи с изобретением. Ничто в настоящей заявке не должно быть истолковано как признание того, что изобретение не
20 может предшествовать такому раскрытию в силу предшествующего изобретения.

У кошек наиболее частым признаком сердечной недостаточности является развитие затрудненного дыхания (одышка) и/или учащение дыхания (тахипноэ). Обычно это вызвано либо скоплением жидкости в грудной полости вокруг легких (так называемый плевральный выпот), либо скоплением жидкости в
25 самих легких (так называемый отек легких). Наряду с затрудненным дыханием у кошек могут быть холодные конечности (например, уши и лапы) и бледность слизистых оболочек (десны и глаза), что свидетельствует о плохом кровообращении. Иногда слизистые оболочки рта и глаз и даже кожа могут иметь признаки цианоза (синюшный цвет). Все эти клинические признаки
30 сердечной недостаточности улучшаются у кошек после лечения ингибиторами SGLT2 или имеют клинически значимое отсроченное возникновение по сравнению с нелеченым течением развития заболевания. Другим признаком, который может наблюдаться у кошек с такими заболеваниями сердца, как кардиомиопатия, и иногда может быть первым признаком основного

заболевания сердца, является развитие так называемой «кошачьей тромбоемболии аорты» (FATE). Тромб (сгусток крови) может образоваться в одной из камер сердца (обычно в левом предсердии) у кошки с кардиомиопатией. Это происходит главным образом потому, что кровь не течет нормально через сердце. Тромб, или сгусток, изначально прикрепляется к стенке сердца, но может сместиться и попасть в кровь, выходящую из сердца. Тромб, попадающий в кровоток, называется эмболом, отсюда и термин «тромбоемболия». Попадая в кровоток, эти эмболы могут застревать в мелких артериях и препятствовать притоку крови к частям тела. Хотя это может происходить в разных местах, чаще всего это происходит ближе к концу крупной артерии, отходящей от сердца (аорты), когда она делится, чтобы снабжать кровью задние лапы. Это осложнение чаще всего наблюдается при ГКМП и вызывает внезапный паралич одной или обеих задних конечностей с сильной болью и значительным дистрессом. Также этот клинический признак сердечной недостаточности улучшается у кошек после лечения ингибиторами SGLT2 или клинически значительно задерживается в развитии по сравнению с нелеченным течением заболевания, предпочтительно по меньшей мере на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более месяцев. В целом, время выживания кошек после лечения ингибиторами SGLT2 клинически значительно увеличивалось по меньшей мере на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более месяцев, предпочтительно по меньшей мере на 6 месяцев, по сравнению с нелечеными кошками с кардиомиопатией.

В рамках настоящего изобретения термин «кошачье животное» или «кошачий» относится к любому члену семейства Felidae (т.е. к кошачьим). Таким образом, он может принадлежать либо к подсемейству кошачьих, либо к подсемейству больших кошек. Понятие «кошачье животное» включает в себя термин кошка, например, домашняя кошка. Термин «домашняя кошка» включает в себя термины *Felis catus* и *Felis silvestris catus*. Наиболее предпочтительно животное из семейства кошачьих или кошка представляет собой кошку, в частности, домашнюю кошку.

В рамках настоящего изобретения термин «заболевание сердца» является синонимом «сердечного заболевания» и относится к любому расстройству и деформации самого сердца, которые влияют на структуру и функцию сердца. Существует много типов заболеваний сердца, которые поражают различные

части органа и проявляются по-разному, включая врожденные пороки сердца (например, дефекты перегородки, дефекты обструкции), аритмии (например, тахикардия, брадикардия и фибрилляция) и кардиомиопатии.

В контексте настоящего изобретения термин «сердечная недостаточность», также известный как застойная сердечная недостаточность и застойная сердечная недостаточность, относится к патофизиологическому процессу, при котором сердце не может перекачивать кровь в объеме, достаточном для поддержания кровотока в организме для удовлетворения метаболических потребностей (кислород и субстраты) периферических тканей и органов. Его также можно определить как сложный клинический синдром, основанный на аномальной структуре или функции сердца и характеризующийся такими симптомами, как непереносимость физической нагрузки, одышка, утомляемость, задержка жидкости и сокращение продолжительности жизни. Его можно разделить на систолическую недостаточность, когда нарушается выброс крови из сердца в систолу, и диастолическую недостаточность, когда сердце не может получать достаточное количество крови в полости желудочков при низком давлении во время диастолы. Чаще всего это хроническое заболевание вследствие хронической рабочей перегрузки сердца или развившееся после острого гемодинамического стресса вследствие перегрузки жидкостью, клапанной дисфункции или инфаркта миокарда.

В контексте настоящего изобретения термин «кардиомиопатия» относится к группе заболеваний, которые поражают сердечную мышцу, являясь наиболее распространенной формой болезни сердца, наблюдаемой у кошек, и наиболее частой причиной сердечной недостаточности. Кардиомиопатии описаны в соответствии с влиянием, которое они оказывают на структуру и функцию сердечной мышцы. Типы кардиомиопатии включают в себя: гипертрофическую кардиомиопатию (ГКМП), рестриктивную кардиомиопатию (РКМ), неклассифицированную кардиомиопатию (НКМП), аритмогенную кардиомиопатию правого желудочка (АКПЖ) и дилатационную кардиомиопатию (ДКМП). Классификация основана на эхокардиографических измерениях.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является наиболее распространенным заболеванием сердца у кошек. Заболевание чаще всего поражает кошек среднего возраста (в среднем 6,5 лет), но также поражает животных всех возрастов. Имеется мужская предрасположенность (> 75%). У

человека в 55% случаев имеется важная наследственная предрасположенность к ГКМП. У людей это расстройство может быть врожденным или приобретенным и, вероятно, представляет собой группу заболеваний. Хотя этиология ГКМП кошек неизвестна, персидские и мейн-кун в некоторых сериях случаев оказались предрасположенными, что предполагает генетическое влияние. Как и в случае с системной гипертензией, гипертиреозом и аортальным стенозом, ГКМП связана с выраженной гипертрофией левого желудочка, но в этом случае основную причину выявить невозможно. Поражения сердца характеризуются выраженной концентрической гипертрофией левого желудочка и вторичной дилатацией левого предсердия. Асимметричная гипертрофия перегородки (ASH), присутствующая у большинства собак и людей с ГКМП, присутствует только у 30% кошек с ГКМП. Гистологическое расстройство сердечных миофибрилл наблюдается у 27% пораженных кошек и только у кошек с асимметричной гипертрофией перегородки. Другие гистологические признаки ГКМП кошек включают миокардиальный и эндокардиальный фиброз и сужение коронарных артерий. Динамическая обструкция оттока аорты, вторичная митральная недостаточность, ишемия миокарда и системная артериальная эмболия (САЭ) могут осложнять этот синдром. Преимущественно поражается левое сердце, и клинические признаки проявляются в виде внезапной смерти или, чаще, острой левожелудочковой недостаточности из-за диастолической дисфункции. Плевральный выпот иногда связан с ГКМП. Систолическая функция обычно адекватна или усилена. Стрессовые ситуации, такие как поездка в автомобиле, ограничение движения во время ЭКГ, столкновение с собакой или эмболия, могут привести к развитию левожелудочковой сердечной недостаточности и отеку легких.

Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМ) характеризуется гипертрофией левого желудочка в сочетании с обструкцией оттока левого желудочка в аорту. Степень обструкции и клиническая картина зависят от степени гипертрофии. Чаще всего поражается межжелудочковая перегородка, хотя может быть поражена любая часть левого желудочка.

Рестриктивная кардиомиопатия (РКМ) возникает, когда диастолическая податливость желудочков нарушается (т.е. увеличивается жесткость) из-за инфильтрации эндокарда, субэндокарда или миокарда фиброзной тканью или другим компонентом. В отличие от медицины человека, где специфические

причины, такие как амилоидоз и эозинофильная инфильтрация, являются причинами РКМ, специфические причины РКМ у кошек четко не определены. Без использования инвазивных диагностических процедур для прямого измерения диастолической функции левого желудочка, ДТГ, других косвенных измерений диастолической функции или вскрытия часто невозможно отличить это заболевание от формы или форм неклассифицированной кардиомиопатии, которые являются идиопатическими. Точная этиология ПКМ кошек неизвестна. Однако есть некоторые свидетельства того, что он может иметь воспалительную природу.

10 Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) характеризуется расширением или увеличением полостей сердца и снижением сократительной способности. До 1987 года ДКМП было одним из самых распространенных заболеваний сердца у кошек. Предполагается, что это связано с диетическим дефицитом аминокислоты таурина. Сегодня ДКМП у кошек встречается относительно
15 редко, так как большинство производителей кормов для кошек начали добавлять добавки таурина в свои корма, что еще раз подтверждает связь. Некоторые породы, такие как бирманская, абиссинская и сиамская, чаще поражаются ДКМП, но основная причина в большинстве случаев остается неизвестной. Болезнь обычно поражает кошек в возрасте от 2 до 20 лет, но средний возраст начала заболевания составляет десять лет.
20

Неклассифицированная кардиомиопатия (НКМП): в последние годы было выявлено все большее количество кошек, которые не вписываются ни в одну из признанных классификаций заболеваний с использованием эхокардиографических и патологических критериев. Как правило, эти кошки
25 имеют выраженное биатриальное расширение, нормальные левые желудочки или умеренную гипертрофию и нормальную или слегка сниженную систолическую функцию, но у них нет типичных посмертных признаков фиброза, наблюдаемых при рестриктивной кардиомиопатии. У многих кошек наблюдается увеличение правого желудочка. Неизвестно, представляют ли эти кошки прогрессирующую или регрессивную форму других известных кардиомиопатических состояний.
30

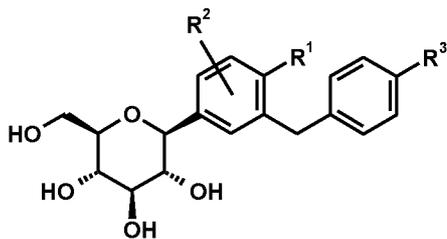
Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка (АКМПЖ): эта форма кардиомиопатии недавно была описана у кошек. Этиология неизвестна, однако сообщалось о семейной форме у людей. Она характеризуется выраженным увеличением правого предсердия и желудочка и выраженной трикуспидальной

регургитацией из-за искривления трехстворчатого клапана; часто встречаются аритмии. Возможно, случаи АКМПЖ ранее ошибочно диагностировали как дисплазию трикуспидального клапана.

Ингибиторы SGLT-2 для применения в соответствии с изобретением включают в себя, но не ограничиваются ими, глюкопиранозилзамещенные производные бензола, например, как описано в WO 01/27128, WO 03/099836, WO 2005/092877, WO 2006/034489, WO 2006/064033, WO 2006/117359, WO 2006/117360, WO 2007/025943, WO 2007/028814, WO 2007/031548, WO 2007/093610, WO 2007/128749, WO 2008/049923, WO 2008/055870, WO 2008/055940, WO 2009/022020 или WO 2009/022008.

Помимо этого, один или большее количество ингибиторов SGLT-2 для применения в соответствии с изобретением могут быть выбраны из группы, включающей в себя следующие соединения или их фармацевтически приемлемые формы:

(1) глюкопиранозилзамещенное производное бензола формулы (1)



в которой R¹ обозначает циано, Cl или метил (наиболее предпочтительно циано);

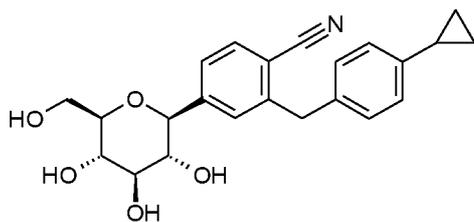
R² обозначает H, метил, метокси или гидроксигруппы (наиболее предпочтительно H) и

R³ обозначает циклопропил, водород, фтор, хлор, бром, йод, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, *втор*-бутил, *изо*-бутил, *трет*-бутил, 3-метил-бут-1-ил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, 1-гидрокси-циклопропил, 1-гидрокси-циклобутил, 1-гидрокси-циклопентил, 1-гидрокси-циклогексил, этинил, этокси, дифторметил, трифторметил, пентафторэтил, 2-гидроксил-этил, гидроксиметил, 3-гидрокси-пропил, 2-гидрокси-2-метил-проп-1-ил, 3-гидрокси-3-метил-бут-1-ил, 1-гидрокси-1-метил-этил, 2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-метил-этил, 2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-

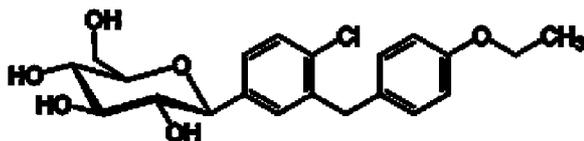
трифторметил-этил, 2-метокси-этил, 2-этокси-этил, гидрокси, дифторметилокси, трифторметилокси, 2-метилокси-этилокси, метилсульфанил, метилсульфинил, метилсульфонил, этилсульфинил, этилсульфонил, триметилсилил, (*R*)-тетрагидрофуран-3-илокси или (*S*)-тетрагидрофуран-3-илокси или циано;

в которой R³ предпочтительно выбран из циклопропила, этила, этинила, этокси, (*R*)-тетрагидрофуран-3-илокси или (*S*)-тетрагидрофуран-3-илокси; и наиболее предпочтительно R³ представляет собой циклопропил, или его производное, в котором одну или несколько гидроксильных групп β-D-глюкопиранозильной группы ацилируют группами, выбранными из (C₁₋₁₈-алкил)карбонил, (C₁₋₁₈-алкил)оксикарбонил, фенилкарбонил и фенил-(C₁₋₃-алкил)-карбонил;

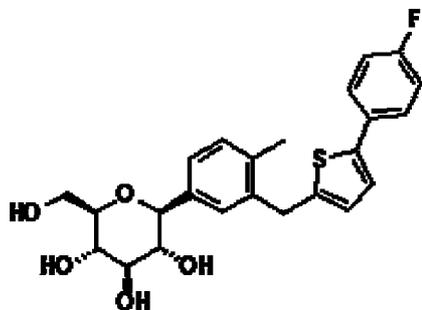
- (2) Велаглифлозин, представленный формулой (2):



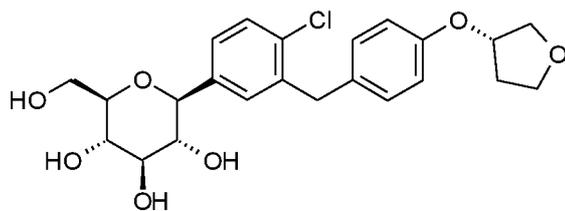
- (3) Дапаглифлозин, представленный формулой (3):



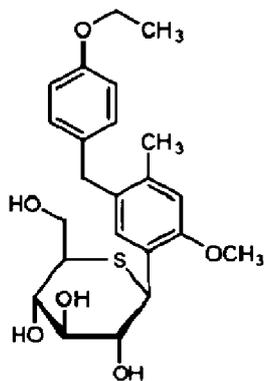
- (4) Канаглифлозин, представленный формулой (4):



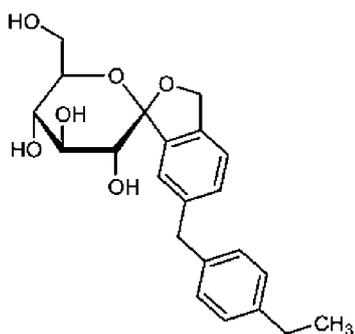
- (5) Эмпаглифлозин, представленный формулой (5):



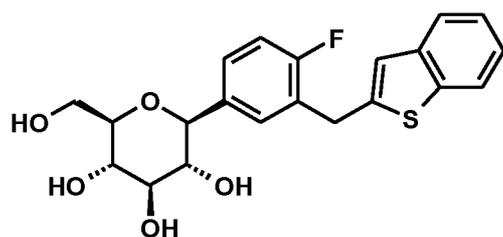
(6) Лузеоглифлозин, представленный формулой (6):



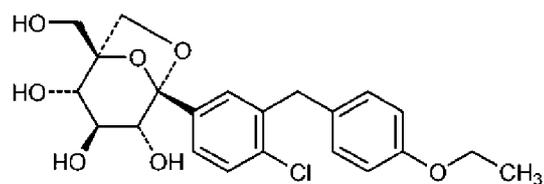
(7) Тофоглифлозин, представленный формулой (7):



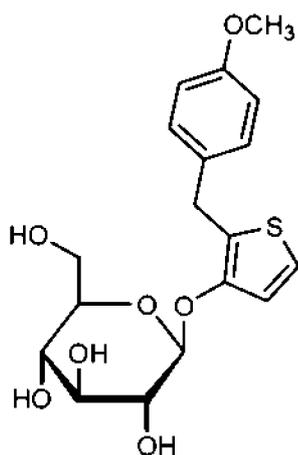
(8) Ипраглифлозин, представленный формулой (8):



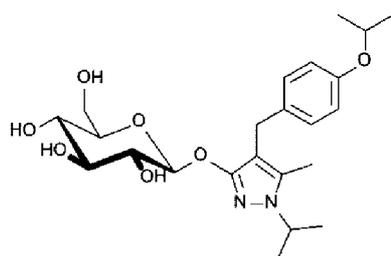
(9) Эртуглифлозин, представленный формулой (9):



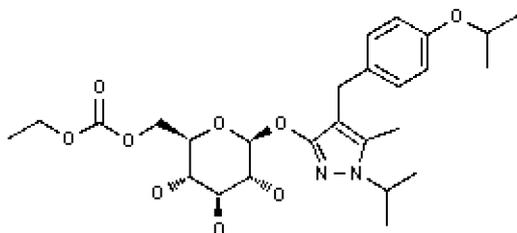
(10) Атиглифлозин, представленный формулой (10):



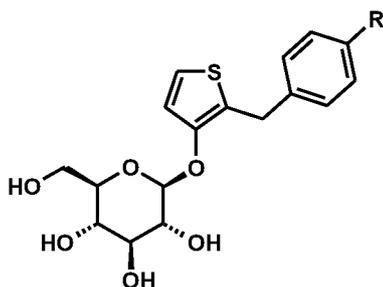
(11) Ремоглифлозин, представленный формулой (11):



(11A) Ремоглифлозина этабонат, представленный формулой (11A):

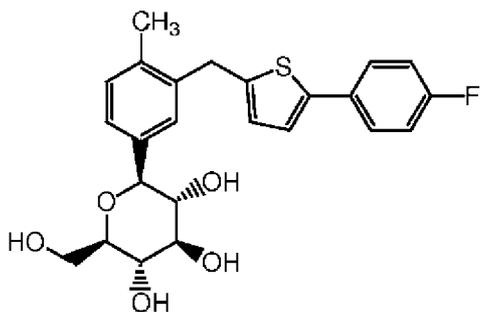


(12) производное тиофена формулы (12)

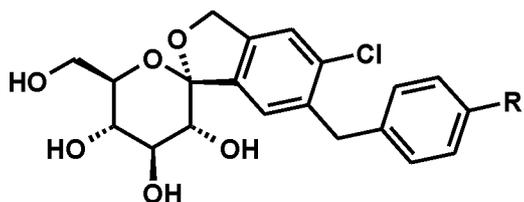


в которой R обозначает метокси или трифторметокси;

(13) 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфенил)-2-тиенилметил]бензол, представленный формулой (13);

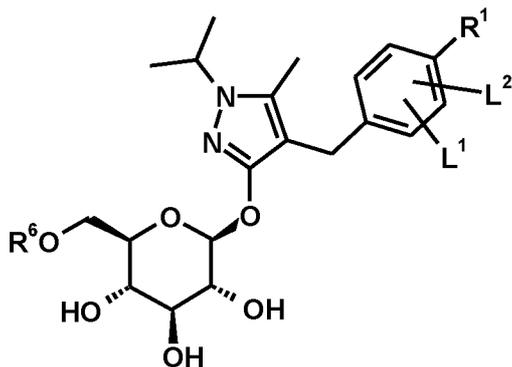


(14) спирокетальное производное формулы (14):



в которой R обозначает метокси, трифторметокси, этокси, этил, изопропил или *трет.* бутил;

(15) производное пиразол-О-гликозида формулы (15)



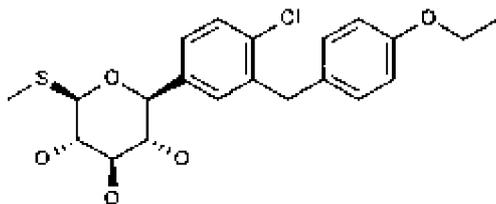
в которой

R¹ обозначает C₁₋₃-алкокси,

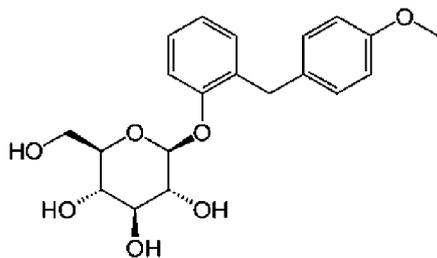
L¹, L² независимо друг от друга обозначают H или F,

R⁶ обозначает H, (C₁₋₃-алкил)карбонил, (C₁₋₆-алкил)оксикарбонил, фенилоксикарбонил, бензилоксикарбонил или бензилкарбонил;

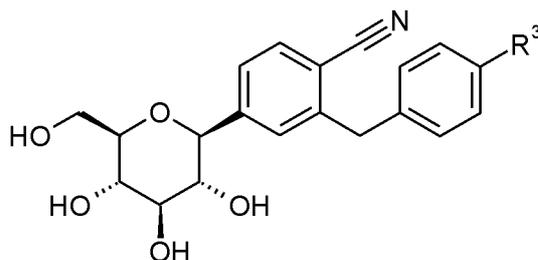
(16) Сотаглифлозин, представленный формулой (16):



(17) Серглифлозин, представленный формулой (17):



(18) соединение, представленное формулой (18):



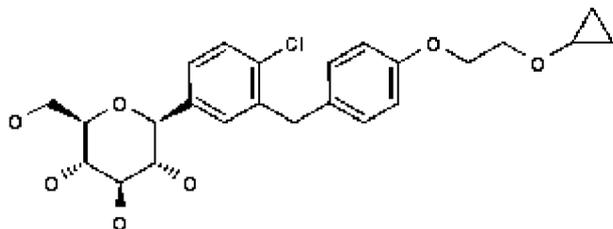
в которой

R^3 обозначает циклопропил, водород, фтор, хлор, бром, йод, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, *втор*-бутил, *изо*-бутил, *трет*-бутил, 3-метил-бут-1-ил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, 1-гидрокси-циклопропил, 1-гидрокси-циклобутил, 1-гидрокси-циклопентил, 1-гидрокси-циклогексил, этинил, этокси, дифторметил, трифторметил, пентафторэтил, 2-гидроксил-этил, гидроксиметил, 3-гидрокси-пропил, 2-гидрокси-2-метил-проп-1-ил, 3-гидрокси-3-метил-бут-1-ил, 1-гидрокси-1-метил-этил, 2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-метил-этил, 2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-трифторметил-этил, 2-метокси-этил, 2-этокси-этил, гидрокси, дифторметилокси, трифторметилокси, 2-метилокси-этилокси, метилсульфанил, метилсульфинил, метилсульфонил, этилсульфинил, этилсульфонил, триметилсилил, (*R*)-тетрагидрофуран-3-илокси или (*S*)-тетрагидрофуран-3-илокси или циано; and в которой R^3 предпочтительно выбран из циклопропила, этила, этинила, этокси, (*R*)-тетрагидрофуран-3-илокси или (*S*)-тетрагидрофуран-3-илокси; и R^3 наиболее предпочтительно представляет собой циклопропил,

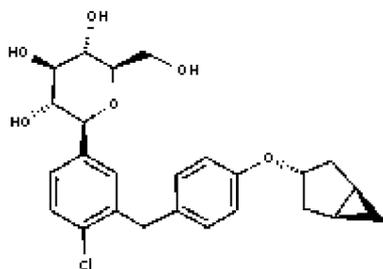
или его производное, в котором одну или несколько гидроксильных групп β -D-глюкопиранозильной группы ацилируют группами,

выбранными из (C₁₋₁₈-алкил)карбонил, (C₁₋₁₈-алкил)оксикарбонил, фенилкарбонил и фенил-(C₁₋₃-алкил)-карбонил;

(19) Бексаглифлозин, представленный формулой (19):



5 (20) Джанаглифлозин, представленный формулой (20):



(21) Ронглифлозин,

(22) Ванпаглифлозин.

10

Используемый в настоящей заявке термин «велаглифлозин» относится к велаглифлозину вышеуказанной структуры, а также к его фармацевтически приемлемым формам, включая его гидраты и сольваты, и его кристаллические формы. Соединение, способы его синтеза и его сокристаллы описаны, например, в WO 2007/128749, WO 2014/016381 и WO 2019/121509.

15

Используемый в настоящей заявке термин «дапаглифлозин» относится к дапаглифлозину вышеуказанной структуры, а также к его фармацевтически приемлемым формам, включая его гидраты и сольваты и его кристаллические формы. Соединение и способы его синтеза описаны, например, в WO 03/099836.

20

Предпочтительные гидраты, сольваты и кристаллические формы описаны, например, в патентных заявках WO 2008/116179 и WO 2008/002824.

Используемый в настоящей заявке термин «канаглифлозин» относится к канаглифлозину вышеуказанной структуры, а также к его фармацевтически приемлемым формам, включая его гидраты и сольваты и его кристаллические формы. Соединение и способы его синтеза описаны, например, в
5 WO 2005/012326 и WO 2009/035969. Предпочтительные гидраты, сольваты и кристаллические формы описаны, например, в патентной заявке WO 2008/069327.

Используемый в настоящей заявке термин «эмпаглифлозин» относится к эмпаглифлозину вышеуказанной структуры, а также к его фармацевтически приемлемым формам, включая его гидраты и сольваты и его кристаллические
10 формы. Соединение и способы его синтеза описаны, например, в WO 2005/092877, WO 2006/120208 и WO 2011/039108. Предпочтительная кристаллическая форма описана, например, в патентных заявках WO 2006/117359 и WO 2011/039107.

Используемый в настоящей заявке термин «атиглифлозин» относится к атиглифлозину вышеуказанной структуры, а также к его фармацевтически приемлемым формам, включая его гидраты и сольваты, и его кристаллические
15 формы. Соединение и способы его синтеза описаны, например, в WO 2004/007517.

Используемый в настоящей заявке термин «ипраглифлозин» относится к ипраглифлозину вышеуказанной структуры, а также к его фармацевтически приемлемым формам, включая его гидраты и сольваты, и его кристаллические
20 формы. Соединение и способы его синтеза описаны, например, в WO 2004/080990, WO 2005/012326 и WO 2007/114475.

Используемый в настоящей заявке термин «тофоглифлозин» относится к тофоглифлозину вышеуказанной структуры, а также к его фармацевтически приемлемым формам, включая его гидраты и сольваты, и его кристаллические
25 формы. Соединение и способы его синтеза описаны, например, в WO 2007/140191 и WO 2008/013280.

Используемый в настоящей заявке термин «лузеоглифлозин» относится к лузеоглифлозину вышеуказанной структуры, а также к его фармацевтически приемлемым формам, включая его гидраты и сольваты, и его кристаллические
30 формы.

Используемый в настоящей заявке термин «эртуглифлозин» относится к эртуглифлозину вышеуказанной структуры, а также к его фармацевтически приемлемым формам, включая его гидраты и сольваты, и его кристаллические формы. Соединение описано, например, в WO 2010/023594.

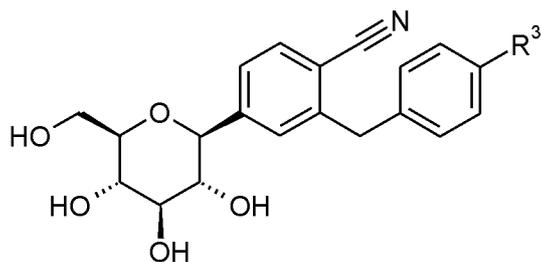
5 Используемый в настоящей заявке термин «ремоглифлозин» относится к ремоглифлозину вышеуказанной структуры, а также к его фармацевтически приемлемым формам, включая пролекарства ремоглифлозина, в частности, ремоглифлозина этабонат, включая его гидраты и сольваты, и его кристаллические формы. Способы его синтеза описаны, например, в патентных
10 заявках EP 1 213 296 и EP 1 354 888.

Используемый в настоящей заявке термин «серглифлозин» относится к серглифлозину вышеуказанной структуры, а также к его фармацевтически приемлемым формам, включая пролекарства серглифлозина, в частности, серглифлозина этабонат, включая его гидраты и сольваты, и его
15 кристаллические формы. Способы его синтеза описаны, например, в патентных заявках EP 1 344 780 и EP 1 489 089.

Соединение приведенной выше формулы (16), т. е. сотаглифлозин, и его изготовление описаны, например, в WO 2008/042688 или WO 2009/014970.

Предпочтительными ингибиторами SGLT-2 являются глюкопиранозил-
20 замещенные производные бензола. Необязательно, одна или несколько гидроксильных групп глюкопиранозильной группы в таком одном или нескольких ингибиторах SGLT-2 могут быть ацилированы группами, выбранными из (C₁₋₁₈-алкил)карбонила, (C₁₋₁₈-алкил)оксикарбонила, фенилкарбонила и фенил-(C₁₋₃-алкил)-карбонила.

25 Более предпочтительными являются глюкопиранозил-замещенные производные бензонитрила формулы (1), как описано в настоящей заявке выше. Еще более предпочтительными являются глюкопиранозил-замещенные производные бензонитрила формулы (18):



в которой

R^3 обозначает циклопропил, водород, фтор, хлор, бром, йод, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, *втор*-бутил, *изо*-бутил, *трет*-бутил, 3-метил-бут-1-ил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, 1-гидрокси-циклопропил, 1-гидрокси-циклобутил, 1-гидрокси-циклопентил, 1-гидрокси-циклогексил, этинил, этокси, дифторметил, трифторметил, пентафторэтил, 2-гидроксил-этил, гидроксиметил, 3-гидрокси-пропил, 2-гидрокси-2-метил-проп-1-ил, 3-гидрокси-3-метил-бут-1-ил, 1-гидрокси-1-метил-этил, 2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-метил-этил, 2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-трифторметил-этил, 2-метокси-этил, 2-этокси-этил, гидрокси, дифторметилокси, трифторметилокси, 2-метилокси-этилокси, метилсульфанил, метилсульфинил, метилсульфонил, этилсульфинил, этилсульфонил, триметилсилил, (*R*)-тетрагидрофуран-3-илокси или (*S*)-тетрагидрофуран-3-илокси или циано; и в которой R^3 предпочтительно выбран из циклопропила, этила, этинила, этокси, (*R*)-тетрагидрофуран-3-илокси или (*S*)-тетрагидрофуран-3-илокси; и R^3 наиболее предпочтительно представляет собой циклопропил,

или его производное, в котором одну или несколько гидроксильных групп β -D-глюкопиранозильной группы ацилируют группами, выбранными из (C_{1-18} -алкил)карбонила, (C_{1-18} -алкил)оксикарбонила, фенилкарбонила и фенил-(C_{1-3} -алкил)-карбонила.

Предпочтительно такой ингибитор SGLT-2 представляет собой велаглифлозин, как представлено в формуле (2). Необязательно одна или несколько гидроксильных групп β -D-глюкопиранозильной группы велаглифлозина могут быть ацилированы группами, выбранными из (C_{1-18} -алкил)карбонила, (C_{1-18} -алкил)оксикарбонила, фенилкарбонила и фенил-(C_{1-3} -алкил)-карбонила.

Таким образом, в предпочтительном варианте осуществления по меньшей мере один ингибитор SGLT-2 в соответствии с настоящим изобретением представляет собой глюкопиранозил-замещенное производное бензола ингибитор SGLT-2, предпочтительно ингибитор SGLT-2 формулы (1), более предпочтительно формулы (18), или еще более предпочтительно формулы (2), т.е. велаглифлозин, в каждом случае, как определено в настоящей заявке выше.

В данном контексте ссылки на ингибиторы SGLT-2 и/или их применение в соответствии с изобретением охватывают фармацевтически приемлемые формы ингибиторов SGLT-2, если не указано иное.

В соответствии с изобретением может быть использована любая фармацевтически приемлемая форма ингибитора SGLT-2, например, формулы (1), предпочтительно формулы (18), более предпочтительно формулы (2). Например, может быть использована кристаллическая форма. В настоящее изобретение также включены формы пролекарств.

Формы пролекарств могут включать в себя, например, сложные эфиры и/или гидраты. Термин «пролекарство» также включает в себя любой ковалентно связанный носитель, который высвобождает активное соединение в соответствии с изобретением *in vivo*, когда пролекарство вводят субъекту-млекопитающему. Пролекарства предлагаемого в изобретении соединения могут быть получены путем модификации функциональных групп, присутствующих в соединении в соответствии с изобретением, таким образом, что модификации расщепляются либо при обычных манипуляциях, либо *in vivo* до исходного соединения в соответствии с изобретением.

Кристаллические формы для применения в соответствии с изобретением включают в себя комплекс ингибитора SGLT-2 с одной или несколькими аминокислотами (см., например, WO 2014/016381) - так называемые сокристаллы. Аминокислота для такого применения может быть природной аминокислотой. Аминокислота может быть протеогенной аминокислотой (включая L-гидроксипролин) или непротеогенной аминокислотой. Аминокислота может быть D- или L-аминокислотой. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления аминокислота представляет собой пролин (L-пролин и/или D-пролин, предпочтительно L-пролин). Например, предпочтительным является кристаллический комплекс/сокристалл велаглифлозина с пролином (например L-пролином) и кристаллической водой.

Таким образом, в настоящей заявке раскрыт кристаллический комплекс/сокристалл между одной или несколькими природными аминокислотами и ингибитором SGLT-2, например, кристаллический комплекс/сокристалл между одной или несколькими природными аминокислотами и глюкопиранозил-замещенным производным бензола, ингибитором SGLT-2, предпочтительно ингибитором SGLT-2 формулы (1),

более предпочтительно формулы (18) или еще более предпочтительно формулы (2) (велаглифлозин).

5 Определенная фармацевтическая активность является основной предпосылкой, которой должен соответствовать фармацевтически активный агент, прежде чем он будет одобрен в качестве лекарственного средства на рынке. Однако существует множество дополнительных требований, которым должны соответствовать фармацевтически активные агенты. Эти требования основаны на различных параметрах, которые связаны с природой самого активного вещества. Без ограничений, примерами этих параметров являются стабильность активного агента в различных условиях окружающей среды, его стабильность во время производства фармацевтического состава и стабильность активного агента в готовых лекарственных композициях. Фармацевтически активное вещество, используемое для приготовления фармацевтических композиций, должно быть максимально чистым, а его стабильность при 10 длительном хранении должна быть гарантирована в различных условиях окружающей среды. Это необходимо для предотвращения использования фармацевтических композиций, содержащих помимо самого активного вещества, например, продукты его распада. В таких случаях содержание активного вещества в лекарственном средстве может быть меньше указанного.

20 Равномерное распределение лекарственного средства в составе является критическим фактором, особенно когда лекарственное средство необходимо вводить в малых дозах. Для обеспечения равномерного распределения размер частиц активного вещества может быть уменьшен до подходящего уровня, например, путем измельчения. Поскольку распада фармацевтически активного вещества как побочного эффекта измельчения (или микронизации) необходимо 25 избегать, насколько это возможно, несмотря на жесткие условия, требуемые во время процесса, важно, чтобы активное вещество было высоко стабильным на протяжении всего процесса измельчения. Только в том случае, если активное вещество достаточно стабильно в процессе измельчения, можно получить 30 однородный фармацевтический состав, который всегда содержит заданное количество активного вещества воспроизводимым образом.

Другая проблема, которая может возникнуть в процессе измельчения для получения желаемого фармацевтического состава, заключается в затратах энергии, вызванных этим процессом, и в напряжении на поверхности

кристаллов. При определенных обстоятельствах это может привести к полиморфным изменениям, к аморфизации или к изменению кристаллической решетки. Поскольку фармацевтическое качество фармацевтического состава требует, чтобы активное вещество всегда имело одинаковую кристаллическую морфологию, с этой точки зрения также предъявляются строгие требования к стабильности и свойствам кристаллического активного вещества.

Стабильность фармацевтически активного вещества также важна в фармацевтических композициях для определения срока годности конкретного лекарственного средства; срок годности представляет собой период времени, в течение которого лекарственное средство можно вводить без какого-либо риска. Таким образом, высокая стабильность лекарственного средства в составе вышеуказанных фармацевтических композиций при различных условиях хранения является дополнительным преимуществом как для пациента, так и для производителя.

Поглощение влаги снижает содержание фармацевтически активного вещества из-за увеличения массы, вызванной поглощением воды. Фармацевтические композиции, склонные к абсорбции влаги, должны быть защищены от влаги во время хранения, например, путем добавления подходящих осушающих агентов или хранением препарата в среде, защищенной от влаги. Поэтому предпочтительно, чтобы фармацевтически активное вещество было в лучшем случае слегка гигроскопичным.

Кроме того, наличие четко определенной кристаллической формы позволяет очищать лекарственное вещество путем перекристаллизации.

Помимо указанных выше требований, в целом следует иметь в виду, что любое изменение твердого состояния фармацевтической композиции, способное улучшить ее физическую и химическую стабильность, дает значительное преимущество перед менее стабильными формами того же лекарственного средства.

Кристаллический комплекс/сокристалл между природной аминокислотой и ингибитором SGLT-2 (например, а производным глюкопиранозилзамещенного бензола или ингибитором SGLT-2 формулы (1), или формулы (18) или, в частности, формулы (2), т.е. велагилфозина) соответствует главным требованиям, упомянутым выше.

Ингибиторы SGLT-2 для применения в соответствии с изобретением могут быть приготовлены в виде фармацевтических композиций. Они могут быть приготовлены в виде твердых или жидких составов. В любом случае их предпочтительно готовят для перорального введения, предпочтительно в жидкой форме для перорального введения (см., например, WO 2017/032799). Однако ингибиторы SGLT-2 также могут быть приготовлены, например, для парентерального введения. Твердые составы включают в себя таблетки, гранулированные формы и другие твердые формы, такие как суппозитории. Среди твердых составов предпочтительны таблетки и гранулированные формы.

Фармацевтические композиции в контексте настоящего изобретения могут содержать ингибитор SGLT-2 в соответствии с настоящим изобретением и одно или несколько вспомогательных веществ. Можно использовать любое вспомогательное вещество, которое способствует или поддерживает предполагаемый медицинский эффект. Такие вспомогательные вещества доступны специалисту в данной области техники. Пригодными вспомогательными веществами являются, например, антиадгезивы (используемые для уменьшения адгезии между порошком ((гранулами) и поверхностями пуансонов и, таким образом, предотвращения прилипания к пуансонам таблеток), связующие вещества (связующие вещества для растворов или сухие связующие вещества, удерживающие ингредиенты вместе), покрытия (для защиты ингредиентов таблеток от порчи из-за влаги в воздухе и облегчения проглатывания больших или неприятных на вкус таблеток), разрыхлители (для того, чтобы таблетка ломалась при разделении), наполнители, разбавители, ароматизаторы, красители, глиданты (регуляторы текучести - для улучшения сыпучести порошка за счет уменьшения трения и сцепления между частицами), смазывающие вещества (для предотвращения слипания ингредиентов и их прилипания к прессу для таблеток или машине для наполнения капсул), консерванты, сорбенты, подсластители и т.д.

Составы в соответствии с изобретением, например, твердые составы могут содержать носители и/или разрыхлители, выбранные из группы сахаров и сахарных спиртов, например, маннит, лактозу, крахмал, целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу и производные целлюлозы, например метилцеллюлозу и т.п.

Процедуры изготовления составов, подходящих для кошек, известны специалистам в данной области, а для твердых составов включают, например, прямое прессование, сухую грануляцию и влажную грануляцию. В процессе прямого прессования активное вещество и все другие вспомогательные вещества помещают вместе в пресс-аппарат, который непосредственно применяется для 5 прессования таблеток из этого материала. Полученные таблетки могут быть дополнительно покрыты оболочкой, чтобы защитить их физически и/или химически, т.е. материалом, известным из уровня техники.

Единица для введения, например, разовая жидкая доза или единица 10 твердого состава, например, таблетка может содержать от 0,1 мг до 10 мг, или например, от 0,3 мг до 1 мг, от 1 мг до 3 мг, от 3 мг до 10 мг; или от 5 до 2500 мг, или например, от 5 до 2000 мг, от 5 мг до 1500 мг, от 10 мг до 1500 мг, от 10 мг до 1000 мг или от 10 до 500 мг ингибитора SGLT-2 для применения в соответствии с изобретением. Как должно быть понятно специалисту в данной 15 области, содержание ингибитора SGLT-2 в твердой композиции или любой композиции, описанной в настоящем документе, для введения кошачьему животному может быть увеличено или уменьшено соответствующим образом пропорционально массе тела кошачьего животного, которое подлежит лечению.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция для 20 применения в соответствии с изобретением предназначена для перорального или парентерального введения, предпочтительно для перорального введения. В частности, пероральное введение улучшается за счет вспомогательных веществ, которые изменяют запах и/или тактильные свойства фармацевтической композиции для предполагаемого пациента, например, как описано.

25 Когда ингибитор SGLT-2 для применения в соответствии с изобретением готовят для перорального введения, предпочтительно, чтобы вспомогательные вещества придавали свойства, например, вкусовую привлекательность и/или способность разжевывать, которые делают состав пригодным для введения кошачьим животным.

30 Также предпочтительными являются жидкие составы. Жидкие составы могут быть, например, растворами, сиропами или суспензиями. Их можно вводить кошачьим непосредственно или же можно смешивать с кормом и/или питьем (например, питьевой водой и т.п.) кошачьего животного. Одним из преимуществ жидкого состава (подобного составу в гранулированной форме)

является то, что такая лекарственная форма позволяет точно отмерять дозу. Например, дозу ингибитора SGLT-2 можно вводить точно пропорционально массе тела кошачьего животного. Типичные составы жидких составов известны специалистам в данной области.

5 Специалист в данной области может определить подходящие дозы для применения в соответствии с изобретением. Предпочтительные единицы дозирования включают в себя мг/кг массы тела, т.е. мг ингибитора SGLT-2 на массу тела кошачьего животного. Ингибитор SGLT-2 в соответствии с изобретением можно, например, вводить в дозах 0,01 - 10 мг/кг массы тела в 10 сутки, например 0,01 - 5 мг/кг массы тела в сутки, например 0,01 - 4 мг/кг массы тела в сутки, например 0,01 - 3 мг/кг массы тела в сутки, например 0,01 - 2 мг/кг массы тела в сутки, например 0,01 - 1,5 мг/кг массы тела в сутки, например, 0,01 - 1 мг/кг массы тела в сутки, например 0,01 - 0,75 мг/кг массы тела в сутки, например, 0,01 - 0,5 мг/кг массы тела в сутки, например 0,01 - 0,4 мг/кг массы 15 тела в сутки; или 0,1 до 3,0 мг/кг массы тела в сутки, предпочтительно от 0,2 до 2,0 мг/кг массы тела в сутки, более предпочтительно от 0,1 до 1 мг/кг массы тела в сутки или от 0,5 до 1 мг/кг массы тела в сутки. В другом предпочтительном варианте осуществления доза составляет 0,01 - 0,5 мг/кг массы тела в сутки, более предпочтительно 0,02 - 0,4 мг/кг массы тела в сутки, например, 0,03 - 0,3 20 мг/кг массы тела в сутки.

Практикующий специалист в данной области может приготовить ингибитор SGLT-2 в соответствии с изобретением для введения в соответствии с желаемой дозой.

Краткое описание фигур

25 **Фигура 1:** На фигуре 1 показаны неэтерифицированные жирные кислоты (NEFA), холестерин и бета-гидроксibuтират (ВНВ) в плазме - индивидуальные данные у кошек до начала лечения (до) велаглифлозином или контролем и в конце четырехнедельного периода лечения (после). Отмечается значительный лечебный эффект, увеличение содержания липидов в крови (NEFA, холестерин) 30 и концентрации ВНВ в плазме крови.

ПРИМЕРЫ

Нижеследующие примеры служат для дополнительной иллюстрации настоящего изобретения; но это не должно толковаться как ограничение объема раскрытого в настоящей заявке изобретения.

Пример 1 Клиническое полевое исследование

Клиентских пациентов-кошек (старше 1 года) со всеми возможными фенотипами кардиомиопатии (ГКМП, РКМП, МКМП, ДКМП и АКПЖ) с клиническими симптомами или без них (например, застойная сердечная недостаточность) лечат перорально и один раз в сутки дозой велаглифлозина 1 мг/кг массы тела.

В течение периода исследования масса тела, оценка состояния тела, артериальное давление и сердечно-сосудистая система (включая частоту сердечных сокращений, ритм, наличие звука галопа или шума и интенсивность) исследуют на регулярной основе во время визитов исследователя на объект. Кроме того, выполняют рентгенограммы грудной клетки (в правой боковой и дорсо-вентральной проекциях), эхокардиографию (включая толщину перегородки и свободной стенки ЛЖ, LVIDD, LVIDS (FS%), LA/Ao, LAD, фракцию выброса) и электрокардиографию. Чтобы получить как можно более полное представление, регулярные анализы крови включают полный гематологический анализ (белые клетки крови (БКК), дифференциал БКК, эритроциты, гемоглобин, гематокрит, тельца Хайнца, число тромбоцитов), а биохимический анализ (общий белок, альбумин, глобулин, щелочная фосфатаза (ЩФ), аланинтрансаминаза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСт), общий билирубин, креатинин, азот мочевины крови или мочевины (АМК), кальций, натрий, калий, хлорид, фосфор, глюкоза, холестерин, триглицериды, фруктозамин), измерение общего Т4, кетоновых тел и сердечных биомаркеров (плазма NT-про BNP, сердечный тропонин I, ST2).

Представляющими интерес переменными являются количество событий, определяемых как сердечная смерть, эвтаназия, связанная с сердечными заболеваниями, и (повторное) появление застойной сердечной недостаточности, а также время до события (время выживания пациентов-кошек).

Результаты клинических полевых испытаний показывают значительное и клинически значимое увеличение времени выживания и времени до наступления события (событие определялось как сердечная смерть/эвтаназия и (повторное) возникновение застойной сердечной недостаточности) по сравнению с плацебо в дополнение к стандарту лечения (SoC). Кроме того, клинические параметры (например, аппетит, уровень активности и дыхание) значительно улучшаются по сравнению с плацебо в дополнение к SoC.

Пример 2 Поисковое клиническое полевое исследование

Введение, материалы и методы:

В поисковом клиническом полевом исследовании (проспективном, исходно контролируемом, открытом и многоцентровом) в реальных условиях четыре
5 кошки были проверены на соответствие требованиям для применения
велаглифлозина из соображений сострадания для лечения кардиомиопатий и
сердечной недостаточности у кошек. Было обнаружено, что две кошки с
гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) и недавней сердечной
недостаточностью соответствовали критериям включения и получали
10 пероральное лечение ингибитором SGLT-2 велаглифлозин в дозе 1 мг/кг массы
тела один раз в сутки. Из-за несоблюдения режима лечения одним владельцем
животного в исследовании оставался только одна кошка на протяжении всего
запланированного периода времени в 90 дней. Клинические симптомы
(оценивают при медицинском осмотре в соответствии с Надлежащей
15 ветеринарной практикой), эхокардиографические параметры (всегда выполняют
одним и тем же лицом при каждом посещении и в соответствии с руководящими
принципами консенсуса ACVIM по классификации, диагностике и лечению
кардиомиопатий у кошек), параметры крови (оценка в IDEXX Bioresearch
Laboratories, Германия), количество событий (повторное возникновение
20 сердечной недостаточности, смерть, связанная с сердечным заболеванием или
эвтаназия) и время до события в днях были задокументированы при каждом
посещении в соответствующей форме истории болезни.

Результаты:

Случай 101: 10-летняя стерилизованная кошка породы мейн-кун с
25 диагнозом гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) и застойная сердечная
недостаточность в анамнезе. В день 0 (начало исследования) кошка была
клинически стабильной, находилась под присмотром владельца и не получала
никаких дополнительных лекарственных средств. В течение периода лечения (с
1-го по 90-й день) у кошки не наблюдалось неблагоприятных явлений, и не
30 возникало повторных случаев сердечной недостаточности или отека легких.
Кошка завершила исследование в хорошем общем состоянии.

Таблица 1: Клинические симптомы во время скринингового визита на 7-й день и следующих двух визитов в рамках исследования на 45-й и 90-й день.

Кардиологическое обследование	Скрининговый визит (D-7)	Визит 2 (D45)	Визит 3 (D90)
ВРМ (мм рт.ст.)	128	136	124
Частота дыхания в покое	28	34	34
Частота сердцебиения	140	180	176
Наличие звука галопа	нет	нет	нет
Наличие аритмии	нет	нет	нет
Наличие шума	да	да	да
Время шума	систолический	систолический	систолический
Уровень шума	4	3	2
Точка максимальной интенсивности	левый апикальный	левый апикальный	левый апикальный

Таблица 2: Эхокардиографические параметры во время скринингового визита на 7-й день и следующих двух визитов для исследования на 45-й и 90-й день

Эхокардиографические параметры	Скрининговый визит (D-7)	Визит 2 (D45)	Визит 3 (D90)
LA (мм)	1,55	1,44	1,19
LA/Ao	1,63	1,36	1,07
IVSd (мм)	0,76	0,5	0,43
LAD макс (мм)	16,3	13,8	12,6

LA (Размер левого предсердия измеряется как правая парастернальная короткая ось); Ao (Диаметр корня аорты); LA/Ao, отношение левого предсердия к аорте; IVSd (конечно-диастолический размер межжелудочковой перегородки, т.е. толщина межжелудочковой перегородки); LAD (Левое предсердие измеряется как правая парастернальная длинная ось)

Таблица 3: Кардиальный биомаркер при скрининговом визите на 7-й день и следующих двух визитах для исследования на 45-й и 90-й день

Кардиальный биомаркер	Скрининговый визит (D-7)	Визит 2 (D45)	Визит 3 (D90)
NT-проBNP (пмоль/л)	177	104	39

NT-проBNP (N-концевой прогормон натрийуретического пептида головного мозга)

5

Заключение:

При скрининговом визите (до лечения) патофизиологические характеристики кошки 101 показали гипертрофическую кардиомиопатию (ГКМП). Фенотип ГКМП характеризуется увеличенной толщиной стенки левого желудочка (LVWT) при отсутствии аномальных условий нагрузки, способных вызвать аналогичную степень утолщения желудочка, а также утолщение межжелудочковой перегородки (IVSd). Еще одной характеристикой заболевания является увеличенное левое предсердие (ЛП), что также было показано у кошки 101 при скрининге.

15 Кардиальный биомаркер N-концевой прогормон натрийуретического пептида головного мозга (NT-про BNP) при скрининге показал стрессовый миокард.

Все эхокардиографические параметры в таблице 2 и кардиальный биомаркер, представленный в таблице 3, а также аномальный сердечный шум постоянно улучшались в течение периода лечения и, таким образом, ясно демонстрируют, что лечение велаглифлозином оказывает благотворное терапевтическое воздействие на сердечную недостаточность, вызванную гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП), и/или гипертрофическую кардиомиопатию (ГКМП) у кошек.

25

Ссылки:

- (1) Atkins CE и соавт., J Am Vet Med Assoc. 1992, 201(4): 613-618
- (2) Freeman LM и соавт., Cardiol Res. 2017, 8(4): 139-142
- (3) Hoenig M и соавт., J Vet Pharmacol Therapeutics 2018, 41(2): 266-273

- (4) Little CJL и соавт., J Small Anim Prac 2008, 49(1): 17-25
- (5) Matsumura K и соавт., Cardiovascular Ultrasound 2019, 17(1): 26
- (6) McMurray JJV и соавт., Eur. J. Heart Fail. 2019; 21: 665–675
- (7) Payne JR и соавт., J Vet Intern Med. 2013, 27(6): 1427-1436
- 5 (8) Payne JR и соавт., J Vet Cardiol. 2015, 17(Suppl1): S244-S257
- (9) Rush JE и соавт., J Am Vet Med Assoc. 2002, 220(2): 202-207
- (10) Santos-Gallego CG и соавт., J American College Cardiol 2019, 73(15):
1931-1944
- (11) Silva Custodio Jr J и соавт., Heart Failure Reviews 2018, 23(3): 409-418
- 10 (12) US 2011/098240
- (13) US 2015/164856
- (14) US 2016/000816
- (15) US 2017/266152
- (16) US 2019/076395
- 15 (17) WO 2011/153953

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Один или большее количество ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемые формы для применения в способе профилактики и/или лечения одного или нескольких сердечных заболеваний у кошачьих животных.
2. Один или большее количество ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемые формы для применения по п. 1, где одно или несколько сердечных заболеваний выбраны из группы, включающей в себя: сердечную недостаточность, сердечную недостаточность вследствие одной или нескольких кардиомиопатий, сердечную недостаточность вследствие гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП), сердечную недостаточность вследствие рестриктивной кардиомиопатии (РКМ), сердечную недостаточность вследствие дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), сердечную недостаточность вследствие неклассифицированной кардиомиопатии (НКМ), сердечную недостаточность вследствие аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка (АКПЖ), гипертрофическую кардиомиопатию (ГКМП), рестриктивную кардиомиопатию (РКМ), дилатационную кардиомиопатию (ДКМП), неклассифицированную кардиомиопатию (НКМП), и/или аритмогенную кардиомиопатию правого желудочка (АКПЖ); предпочтительно выбраны из группы, состоящей из: сердечной недостаточности вследствие одной или нескольких кардиомиопатий, сердечной недостаточности вследствие гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП), гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП).
3. Один или большее количество ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемые формы для применения по п. 2, где одно или несколько сердечных заболеваний выбраны из группы, включающей в себя: сердечную недостаточность вследствие одной или нескольких кардиомиопатий, сердечную недостаточность вследствие гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП), сердечную недостаточность вследствие рестриктивной кардиомиопатии (РКМ), сердечную недостаточность вследствие дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), сердечную недостаточность вследствие неклассифицированной

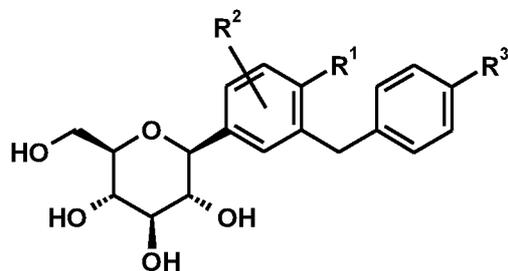
кардиомиопатии (НКМ), сердечную недостаточность вследствие аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка (АКПЖ), гипертрофическую кардиомиопатию (ГКМП), рестриктивную кардиомиопатию (РКМ), дилатационную кардиомиопатию (ДКМП), неклассифицированную кардиомиопатию (НКМП) и/или аритмогенную кардиомиопатию правого желудочка (АКПЖ).

4. Один или большее количество ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемые формы для применения по п. 3, где одно или несколько сердечных заболеваний выбраны из группы, включающей в себя: сердечную недостаточность вследствие гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП), гипертрофическую кардиомиопатию (ГКМП).

5. Один или большее количество ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемые формы для применения по одному из пп. 1 - 4, в которой один или большее количество ингибиторов SGLT-2 представляют собой производные глюкопиранозил-замещенного бензола.

6. Один или большее количество ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемые формы для применения для применения по одному из пп. 1 - 5, при этом один или большее количество ингибиторов SGLT-2 выбраны из группы, включающей в себя:

(1) глюкопиранозилзамещенное производное бензола формулы (1)



в которой R¹ обозначает циано, Cl или метил (наиболее предпочтительно циано);

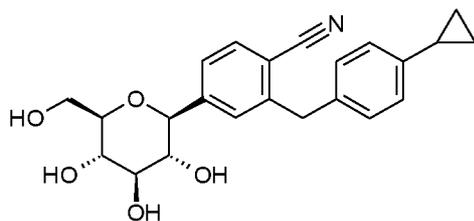
R² обозначает H, метил, метокси или гидроксигруппы (наиболее предпочтительно H) и

R^3 обозначает циклопропил, водород, фтор, хлор, бром, йод, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, *втор*-бутил, *изо*-бутил, *трет*-бутил, 3-метил-бут-1-ил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, 1-гидрокси-циклопропил, 1-гидрокси-циклобутил, 1-гидрокси-циклопентил, 1-гидрокси-циклогексил, этинил, этокси, дифторметил, трифторметил, пентафторэтил, 2-гидроксил-этил, гидроксиметил, 3-гидрокси-пропил, 2-гидрокси-2-метил-проп-1-ил, 3-гидрокси-3-метил-бут-1-ил, 1-гидрокси-1-метил-этил, 2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-метил-этил, 2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-трифторметил-этил, 2-метокси-этил, 2-этокси-этил, гидроксил, дифторметилокси, трифторметилокси, 2-метилокси-этилокси, метилсульфанил, метилсульфинил, метилсульфонил, этилсульфинил, этилсульфонил, триметилсилил, (*R*)-тетрагидрофуран-3-илокси или (*S*)-тетрагидрофуран-3-илокси или циано;

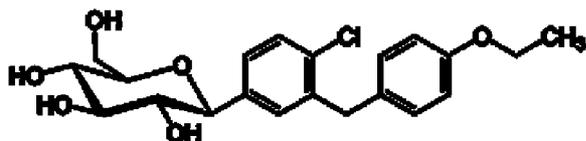
в которой R^3 предпочтительно выбран из циклопропила, этила, этинила, этокси, (*R*)-тетрагидрофуран-3-илокси или (*S*)-тетрагидрофуран-3-илокси; и наиболее предпочтительно R^3 представляет собой циклопропил,

или его производное, в котором одну или несколько гидроксильных групп β -D-глюкопиранозильной группы ацилируют группами, выбранными из (C_{1-18} -алкил)карбонил, (C_{1-18} -алкил)оксикарбонил, фенилкарбонил и фенил-(C_{1-3} -алкил)-карбонил;

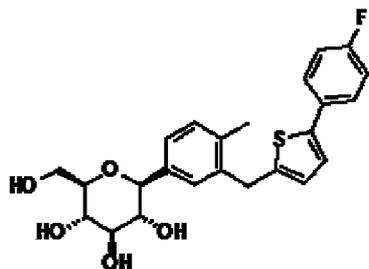
(2) Велаглифлозин, представленный формулой (2):



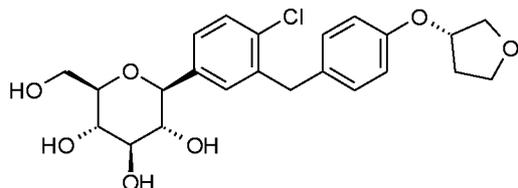
(3) Дапаглифлозин, представленный формулой (3):



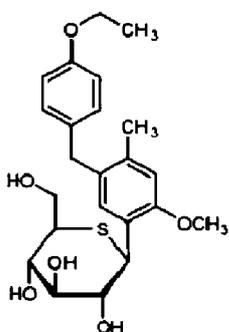
(4) Канаглифлозин, представленный формулой (4):



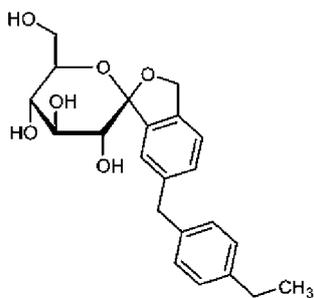
(5) Эмпаглифлозин, представленный формулой (5):



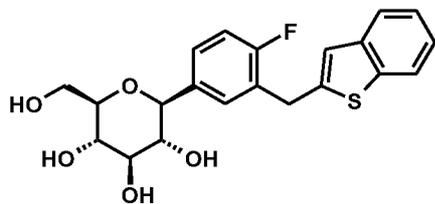
(6) Лузеоглифлозин, представленный формулой (6):



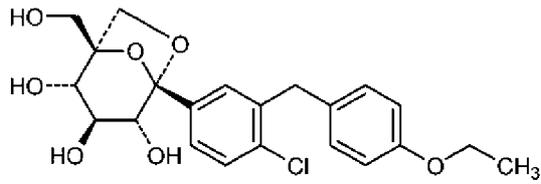
(7) Тофоглифлозин, представленный формулой (7):



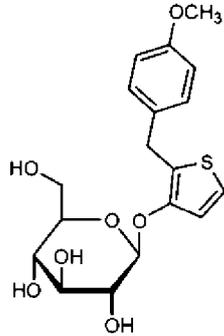
(8) Ипраглифлозин, представленный формулой (8):



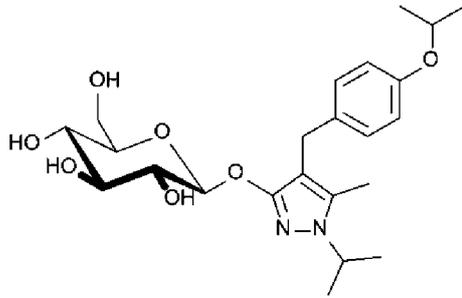
(9) Эртуглифлозин, представленный формулой (9):



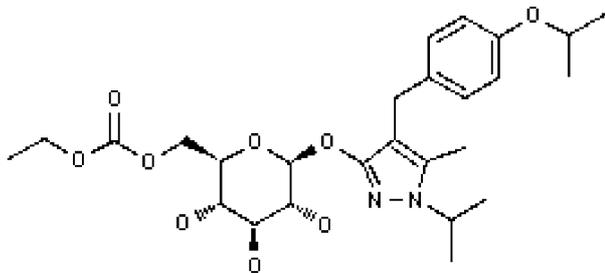
(10) Атиглифлозин, представленный формулой (10):



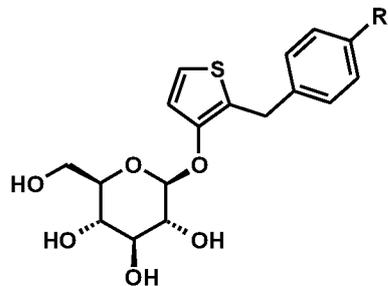
(11) Ремоглифлозин, представленный формулой (11):



(11A) Ремоглифлозин этабонат, представленный формулой (11A):



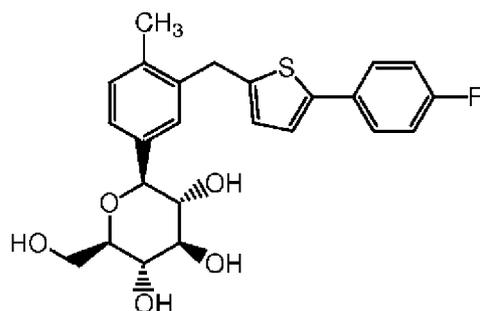
(12) производное тиофена формулы (12)



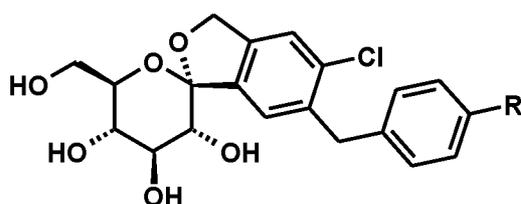
в которой R обозначает метокси или трифторметокси;

(13) 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфенил)-2-

тиенилметил]бензол, представленный формулой (13);

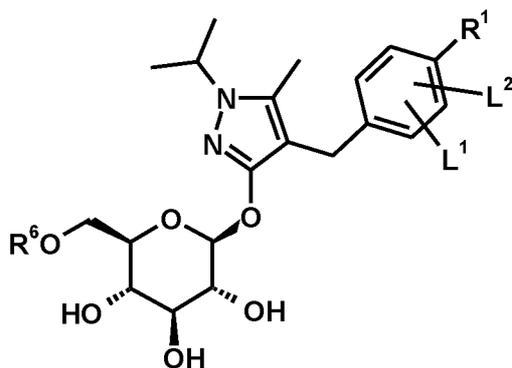


(14) спирокетальное производное формулы (14):



в которой R обозначает метокси, трифторметокси, этокси, этил, изопропил или *трет.* бутил;

(15) производное пиразол-О-гликозида формулы (15)



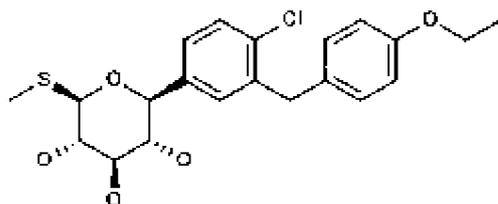
в которой

R¹ обозначает C₁₋₃-алкокси,

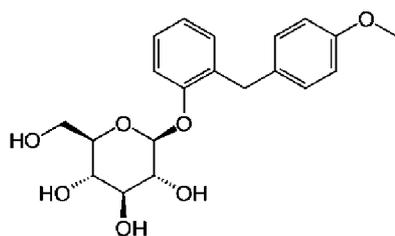
L¹, L² независимо друг от друга обозначают H или F,

R⁶ обозначает H, (C₁₋₃-алкил)карбонил, (C₁₋₆-алкил)оксикарбонил, фенилоксикарбонил, бензилоксикарбонил или бензилкарбонил;

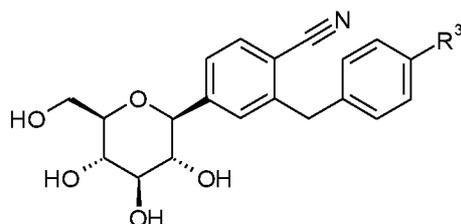
(16) Сотаглифлозин, представленный формулой (16):



(17) Серглифлозин, представленный формулой (17):



(18) соединение, представленное формулой (18):

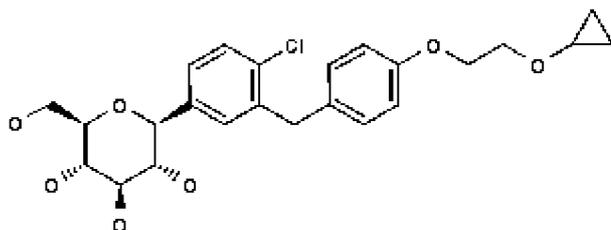


в которой

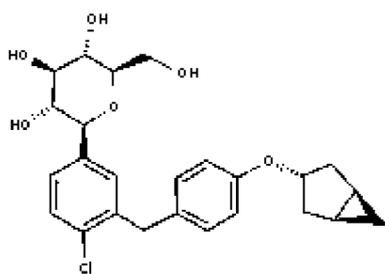
R^3 обозначает циклопропил, водород, фтор, хлор, бром, йод, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, *втор*-бутил, *изо*-бутил, *трет*-бутил, 3-метил-бут-1-ил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, 1-гидрокси-циклопропил, 1-гидрокси-циклобутил, 1-гидрокси-циклопентил, 1-гидрокси-циклогексил, этинил, этокси, дифторметил, трифторметил, пентафторэтил, 2-гидроксил-этил, гидроксиметил, 3-гидрокси-пропил, 2-гидрокси-2-метил-проп-1-ил, 3-гидрокси-3-метил-бут-1-ил, 1-гидрокси-1-метил-этил, 2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-метил-этил, 2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-трифторметил-этил, 2-метокси-этил, 2-этокси-этил, гидрокси, дифторметилокси, трифторметилокси, 2-метилокси-этилокси, метилсульфанил, метилсульфинил, метилсульфонил, этилсульфинил, этилсульфонил, триметилсилил, (*R*)-тетрагидрофуран-3-илокси или (*S*)-тетрагидрофуран-3-илокси или циано, и в которой R^3 предпочтительно выбран из циклопропила, этила, этинила, этокси, (*R*)-тетрагидрофуран-3-илокси или (*S*)-тетрагидрофуран-3-илокси; и R^3 наиболее предпочтительно представляет собой циклопропил,

или его производное, в котором одну или несколько гидроксильных групп β -D-глюкопиранозильной группы ацилируют группами, выбранными из (C_{1-18} -алкил)карбонил, (C_{1-18} -алкил)оксикарбонил, фенолкарбонил и фенол-(C_{1-3} -алкил)-карбонил;

(19) Бексаглифлозин, представленный формулой (19):



(20) Джанаглифлозин, представленный формулой (20):



(21) Ронглифлозин,

5

(22) Ванпаглифлозин.

7. Один или большее количество ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемые формы для применения по одному из пп. 1 - 6, в которой его фармацевтически приемлемая форма представляет собой кристаллический комплекс между одним или несколькими ингибиторами SGLT2 и одной или несколькими аминокислотами, предпочтительно пролином, более предпочтительно L-пролином; и наиболее предпочтительно представляет собой сокристаллы одного или нескольких ингибиторов SGLT2, L-пролина и кристаллической воды.

8. Один или большее количество ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемые формы для применения по одному из пп. 1 - 7, в которой кошачье животное является кошачьим пациентом, нуждающимся в такой профилактике и/или лечении; и предпочтительно кошка, нуждающаяся в такой профилактике и/или лечении, более предпочтительно кошка, не страдающая диабетом, нуждающаяся в такой профилактике и/или лечении.

20

9. Один или большее количество ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемые формы для применения по одному из пп. 1 - 8, при этом один или большее количество ингибиторов SGLT-2 вводят перорально, парентерально, внутривенно, подкожно или внутримышечно, предпочтительно перорально.

10. Один или большее количество ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемые формы для применения по одному из пп. 1 - 9, в которой один или большее количество ингибиторов SGLT-2 следует вводить в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 10 мг/кг массы тела, предпочтительно в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 5 мг/кг массы тела, более предпочтительно в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 4 мг/кг массы тела, еще более предпочтительно в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 3 мг/кг массы тела, еще более предпочтительно в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 2 мг/кг массы тела, еще более предпочтительно в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 1 мг/кг массы тела, еще более предпочтительно в дозе от 0,1 мг/кг массы тела до 1 мг/кг массы тела, наиболее предпочтительно в дозе от 0,5 мг/кг массы тела до 1 мг/кг массы тела.

11. Один или большее количество ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемые формы для применения по одному из пп. 1 до 10, при этом такой большее количество ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемые формы следует вводить только один раз в сутки или два раза в сутки.

12. Один или большее количество ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемые формы для применения по одному из пп. 1 до 11, при этом один или большее количество ингибиторов SGLT-2 представляет собой велаглифлозин и велаглифлозин следует вводить как единственный ингибитор SGLT-2, предпочтительно перорально, более предпочтительно один или два раза в сутки в дозе от 0,1 мг/кг массы тела до 1 мг/кг массы тела, еще более предпочтительно в дозе от 0,5 мг/кг массы тела до 1 мг/кг массы тела.

13. Один или большее количество ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемые формы для применения по одному из пп. 1 до 12,

в которой один или большее количество ингибиторов SGLT-2 следует вводить до, после или одновременно с приемом одного или нескольких других активных фармацевтических ингредиентов, предпочтительно диуретиков, таких как фуросемид, торасемид или спиронолактон; бета-блокаторов, таких как атенолол или пропранолол; блокаторов кальциевых каналов, таких как дилтиазем; ингибиторов АПФ, таких как беназеприл, рамиприл или эналаприл; блокаторов рецепторов ангиотензина, таких как телмисартан; антиаритмических средств, таких как флекаинид; ингибиторов агглютинации тромбоцитов, таких как клопидогрель; нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), таких как аспирин; антикоагулянтов, таких как кумарины (антагонисты витамина К), (низкомолекулярный) гепарин, синтетических пентасахаридных ингибиторов фактора Ха, а также прямых ингибиторов фактора Ха и/или прямых ингибиторов тромбина; и/или сенсibilизаторов кальциевых каналов и/или положительных инотропов, таких как пимобендан и/или алкалоиды наперстянки.

14. Один или большее количество ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемые формы для применения по одному из пп. 1 до 13, в которой профилактический и/или лечебный эффект характеризуется одним или несколькими из следующих клинических и/или биохимических показателей:

- улучшенная кардиометаболическая эффективность, характеризующаяся повышенным соотношением сердечный выброс/потребляемый метаболический субстрат и/или характеризующаяся повышенным соотношением сердечный выброс/потребляемый кислород;
- увеличение образования кетоновых тел в печени, характеризующееся повышенным уровнем 3-гидроксимасляной кислоты и/или соответствующих ацилкарнитинов в плазме, т.е. гидроксibuтирилкарнитина, и повышенным уровнем в плазме одной или нескольких аминокислот с разветвленной цепью (валин, лейцин и изолейцин);
- улучшение сердечной функции за счет снижения пред- и/или постнагрузки, улучшение структурной функции артериальной стенки;
- улучшенные эхокардиографические параметры, такие как уменьшение LA (размер левого предсердия измеряется как правая парастернальная короткая ось), LA/Ao (отношение левого предсердия к аорте; Ao = диаметр корня аорты), IVSd (конечный диастолический размер межжелудочковой перегородки, т. е.

толщина межжелудочковой перегородки) и/или LAD (левое предсердие, измеряемое как правое парастернальное по длинной оси), и улучшенные сердечные биомаркеры, такие как снижение NT-proBNP (N-концевой прогормон мозгового натрийуретического пептида) и/или снижение сTnI (сердечный тропонин I), а также улучшение сердечного шума;

5 - отсроченное начало различных фенотипов кардиомиопатий, наблюдаемое не менее чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более месяцев, или даже остановленное прогрессирование различных фенотипов кардиомиопатий;

10 - более длительное время выживания, предпочтительно по меньшей мере на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более месяцев, и/или отсрочка следующего эпизода сердечной недостаточности, предпочтительно по меньшей мере на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более месяцев, и/или более низкий уровень сердечной смертности и/или заболеваемости;

15 - более высокое качество жизни.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая дин или большее количество ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемые формы по одному из пп. 1 - 14 для применения по одному из пп. 1 - 14.

Фигура 1

