

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202393533** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2024.03.28**

(22) Дата подачи заявки  
**2022.07.26**

(51) Int. Cl. *A61K 31/351* (2006.01)  
*A61K 31/382* (2006.01)  
*A61K 31/7004* (2006.01)  
*A61K 31/7042* (2006.01)  
*A61K 31/7056* (2006.01)  
*A61P 9/04* (2006.01)

---

(54) **ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ SGLT-2 ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И/ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЦА У МЛЕКОПИТАЮЩИХ, ОТЛИЧНЫХ ОТ ЧЕЛОВЕКА, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ КОШАЧЬИХ, В ОСОБЕННОСТИ СОБАЧЬИХ**

---

(31) **21188311.1**

(32) **2021.07.28**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2022/070898**

(87) **WO 2023/006718 2023.02.02**

(71) Заявитель:

**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ  
ВЕТМЕДИКА ГМБХ (DE)**

(72) Изобретатель:

**Кро Карла, Ланг Инго Ульрих,  
Матальо Хосе (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) Настоящее изобретение относится к применению одного или нескольких ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемых форм для профилактики и/или лечения одного или нескольких заболеваний сердца у млекопитающего, отличного от человека/пациента-млекопитающего, отличного от человека, за исключением животного из семейства кошачьих, в особенности животного из семейства собачьих/пациента-животного из семейства собачьих.

**A1**

**202393533**

**202393533**

**A1**

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ SGLT-2 ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И/ИЛИ  
ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЦА У МЛЕКОПИТАЮЩИХ, ОТЛИЧНЫХ ОТ  
5 ЧЕЛОВЕКА, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ КОШАЧЬИХ, В ОСОБЕННОСТИ  
СОБАЧЬИХ

**ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Настоящее изобретение относится к области медицины, в частности к  
10 области ветеринарной медицины. Изобретение относится к применению  
ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемой формы для  
профилактики и/или лечения заболеваний сердца у млекопитающего, отличного  
от человека, за исключением животного из семейства кошачьих, в частности  
животного из семейства собачьих.

15 **ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

(Миксоматозное) заболевание митрального клапана [(М)ЗМК] и  
дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) у животных из семейства собачьих  
являются наиболее распространенными сердечно-сосудистыми заболеваниями у  
собак и наиболее частой причиной сердечной недостаточности у животных из  
20 семейства собачьих. Кроме того, аортальный стеноз, обычно вызываемый  
гребнем или кольцом фиброзной ткани в субаортальной области (субаортальный  
стеноз), является распространенным врожденным дефектом у собак крупных  
пород. Эти состояния имеют специфическую патофизиологию, но  
характеризуются снижением мощности накачивания, увеличением мышечных  
25 усилий и энергетическим дисбалансом, что в конечном итоге приводит к  
сердечной недостаточности. У людей наблюдалось благоприятное воздействие  
на сердечно-сосудистую систему при использовании ингибиторов SGLT2.  
Однако прямое влияние на сердце остается неизвестным. Также патология  
заболеваний сердца у человека (ишемическая болезнь сердца, инсульт, инфаркт)  
30 существенно отличается от патологий, наблюдаемых у собак [(М)ЗМК, ДКМП].  
Консенсусное заявление Американского колледжа ветеринарной внутренней  
медицины (ACVIM) содержит конкретные рекомендации по классификации и  
лечению (М)ЗМК. Хотя нормативные показатели (М)ЗМК в классификации  
обычно используются и для других заболеваний сердца, например, ДКМП. В

справочнике определены различные стадии сердечно-сосудистых заболеваний у животных из семейства собачьих, как показано ниже:

5 - Стадия А: у собак риск развития сердечной недостаточности выше среднего, но на момент обследования у них нет каких-либо видимых структурных отклонений (т. е. отсутствуют слышимые шумы в сердце).

- Стадия В: собаки в Стадии В имеют структурные отклонения (например, наличие (М)ЗМК), но никогда не имели клинических признаков сердечной недостаточности, связанных с их заболеванием. Стадия В делится на:

10 Стадия В1: описывает бессимптомных собак, у которых нет рентгенографических или эхокардиографических доказательств ремоделирования миокарда сердца в ответ на их (М)ЗМК, а также собак, у которых присутствуют ремоделирующие изменения, но недостаточно серьезные, чтобы соответствовать текущим критериям клинических исследований, которые использовались для определения того, что начало лечения оправдано.

15 Стадия В2: относится к бессимптомным собакам с более выраженной регургитацией митрального клапана, которая является гемодинамически тяжелой и достаточно длительной, чтобы вызвать рентгенографические и эхокардиографические данные об увеличении левого предсердия и желудочка, которые соответствуют критериям клинических исследований, используемых  
20 для выявления собак, которым явно следует начать фармакологическое лечение, чтобы отсрочить появление сердечной недостаточности.

- Стадия С: у собак (М)ЗМК достаточно серьезен, чтобы вызвать текущие или прошлые клинические признаки сердечной недостаточности. Стадия С включает всех собак с (М)ЗМК, у которых возник эпизод клинической сердечной  
25 недостаточности и которые не рефрактерны к стандартному лечению сердечной недостаточности. Этим пациентов продолжают относить к Стадии С даже после улучшения или полного исчезновения клинических признаков при стандартном лечении. В исключительных случаях, когда операция по восстановлению митрального клапана прошла успешно, реклассификация в Стадию В оправдана.

30 - Стадия D: относится к собакам с конечной стадией (М)ЗМК, у которых клинические признаки сердечной недостаточности не поддаются стандартному лечению (определенному ниже в этом консенсусном заявлении). Таким пациентам требуются продвинутые или специализированные стратегии лечения, чтобы оставаться клинически комфортными при своем заболевании, и в какой-то

момент усилия по лечению становятся бесполезными без хирургического восстановления клапана. Как и в случае со Стадией С, группа пациентов разделяется на собак в Стадии D, которым требуется неотложное стационарное лечение, и собак, которых можно лечить амбулаторно.

5           Стандартное лечение обычно рекомендуется на стадии В1, чтобы замедлить прогрессирующее заболевание, а на стадии В2 явно необходимо клиническое лечение. Лечение сердечной недостаточности носит паллиативный характер и направлено на контроль клинических признаков, связанных с наличием отеков и полостного выпота. Это достигается за счет снижения преднагрузки и/или  
10           постнагрузки с помощью диуретиков и вазодилататоров, улучшения сердечной деятельности (положительные инотропы, положительные лозитропы, антиаритмические средства) и использования нейрогормональных модуляторов (ингибиторы АПФ и, возможно,  $\beta$ -блокаторы, антагонисты альдостерона и блокаторы рецепторов ангиотензина II).

15           Было показано, что ингибиторы SGLT2 снижают риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности и риск возникновения новых случаев сердечной недостаточности у пациентов с диабетом II типа. Недавно была начата программа под названием EMPEROR с целью выяснить, оказывает ли  
20           эмпаглифлозин благоприятный эффект на пациентов-людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями, не связанными с диабетом. Недавно было объявлено, что EMPEROR-сокращенное исследование Фазы III в рамках программы EMPEROR показало, что эмпаглифлозин снижает риск  
25           комбинированной конечной точки сердечно-сосудистой смерти или госпитализации из-за сердечной недостаточности у взрослых с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса, с диабетом и без него. Однако патология сердечно-сосудистых заболеваний у собак существенно  
30           отличается от патологии, наблюдаемой у людей, где, например, серьезную озабоченность вызывает атеросклероз, о котором не сообщалось у собак.

          Процедуры данного уровня техники основаны на специфическом  
30           воздействии на уникальные пути симптоматического лечения вторичных состояний, вызванных заболеваниями сердца, таких как положительные инотропы (улучшение сокращений), ингибиторы АПФ (снижение высокого кровяного давления) и диуретики (повышение экскреции жидкости).

Lin Y и соавт. (J Am Heart Assoc 2021, 10:e019274) показали, что дапаглифлозин улучшает сердечную гемодинамику и смягчает аритмогенез при дисфункции миокарда, вызванной митральной регургитацией.

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

Nishinarity R и соавт. (J Am Heart Assoc 2021, 10:e017483) показали, что канаглифлозин подавляет ремоделирование предсердий на модели фибрилляции предсердий у животного из семейства собачьих.

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

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

В патенте США 2011/098240 описана фармацевтическая композиция, содержащая ингибитор SGLT2 в комбинации с ингибитором DPP IV, которая подходит для лечения или профилактики одного или нескольких состояний, 20 выбранных из сахарного диабета 1 типа, сахарного диабета 2 типа, нарушения толерантности к глюкозе и гипергликемии.

В патенте США 2015/164856 раскрыт один или несколько ингибиторов SGLT2 или их фармацевтически приемлемые формы для применения в лечении и/или профилактике метаболического расстройства у животного из семейства 25 кошачьих, предпочтительно, где метаболическое расстройство представляет собой одно или несколько расстройств, выбранных из группы, состоящей из таких как: кетоацидоз, преддиабет, сахарный диабет 1 типа или 2 типа, резистентность к инсулину, ожирение, гипергликемия, нарушение толерантности к глюкозе, гиперинсулинемия, дислипидемия, дизадипокинемия, субклиническое 30 воспаление, системное воспаление, системное воспаление низкой степени тяжести, печеночный липидоз, атеросклероз, воспаление поджелудочной железы, нейропатия и/или Синдром X (метаболический синдром) и/или потеря функции бета-клеток поджелудочной железы, и/или при этом достигается и/или

поддерживается ремиссия метаболического расстройства, предпочтительно диабетическая ремиссия.

В патенте США 2016/000816 описаны некоторые ингибиторы SGLT-2 для лечения и/или предотвращения окислительного стресса, например, у пациентов-людей с диабетом 1 или 2 типа, а также применение таких ингибиторов SGLT-2 при лечении и/или профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов-людей, например, пациентов с диабетом 1-го или 2-го типа.

В патенте США 2017/266152 раскрыты способы профилактики или лечения острой или хронической сердечной недостаточности, а также снижения риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, госпитализации по поводу сердечной недостаточности и других состояний у пациентов-людей с сохраненной или сниженной фракцией выброса путем введения пациенту эмпаглифлозина.

В патенте США 2019/076395 описано применение некоторых ингибиторов SGLT-2, таких как эртуглифлозин или его фармацевтически приемлемая соль или сокристалл, 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 преддиабетом, или у животных с сахарным диабетом 2 или 1 типа или преддиабетом.

В патенте США 10537570 описано применение пимобендана в способе уменьшения размеров сердца и/или задержки появления клинических симптомов у пациента, страдающего бессимптомной (скрытой, доклинической) сердечной недостаточностью, вызванной заболеванием митрального клапана.

В WO 2021/092341 описаны ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров для лечения хронического заболевания почек, гипертонии и сердечной недостаточности у домашних животных.

Несмотря на раскрытие вышеупомянутых документов, существует медицинская потребность в профилактике и/или лечении сердечных заболеваний у млекопитающего (пациента), отличного от человека, за исключением животного из семейства кошачьих, в частности животного (пациента) из семейства собачьих.

## КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к одному или нескольким ингибиторам SGLT-2 или их фармацевтически приемлемым формам для применения в способе профилактики и/или лечения одного или нескольких сердечных заболеваний у млекопитающего, отличного от человека, / пациента-млекопитающего, отличного от человека, за исключением животного из семейства кошачьих, в частности животного из семейства собачьих / пациента-животного из семейства собачьих.

В настоящее изобретение также включен соответствующий способ профилактики и/или лечения одного или более сердечных заболеваний у млекопитающего, отличного от человека, / пациента-млекопитающего, отличного от человека, за исключением животного из семейства кошачьих, в частности животного из семейства собачьих / пациента-животного из семейства собачьих, включающий введение одного или более ингибиторов SGLT-2 такому млекопитающему, отличному от человека / пациенту-млекопитающему, отличному от человека, за исключением животного из семейства кошачьих, в частности животному из семейства собачьих / пациенту-животному из семейства собачьих, а также соответствующее применение одного или более ингибиторов SGLT-2 для приготовления лекарственного средства для профилактики и/или лечения одного или более сердечных заболеваний у млекопитающего, отличного от человека, / пациента-млекопитающего, отличного от человека, за исключением животного из семейства кошачьих, в частности животного из семейства собачьих / пациента-животного из семейства собачьих.

В одном аспекте настоящее изобретение также касается одного или нескольких ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемых форм для применений, раскрытых и/или заявленных в данном описании, где одно или несколько заболеваний сердца выбирают из группы, состоящей из таких как: сердечная недостаточность; застойная сердечная недостаточность; бессимптомная/доклиническая/скрытая сердечная недостаточность; сердечная недостаточность вследствие (миксоматозного) заболевания митрального клапана [(М)ЗМК]; застойная сердечная недостаточность вследствие (миксоматозного) заболевания митрального клапана [(М)ЗМК]; бессимптомная/доклиническая/скрытая сердечная недостаточность вследствие (миксоматозного) заболевания митрального клапана [(М)ЗМК]; (миксоматозное)

заболевание митрального клапана [(М)ЗМК]; клинически выраженное (миксоматозное) заболевание митрального клапана [(М)ЗМК]; бессимптомное/доклиническое/скрытое (миксоматозное) заболевание митрального клапана [(М)ЗМК]; сердечная недостаточность вследствие дилатационной кардиомиопатии (ДКМП); застойная сердечная недостаточность вследствие дилатационной кардиомиопатии (ДКМП); бессимптомная/доклиническая/скрытая сердечная недостаточность вследствие дилатационной кардиомиопатии (ДКМП); дилатационная кардиомиопатия (ДКМП); клинически выраженная дилатационная кардиомиопатия (ДКМП); бессимптомная/доклиническая/скрытая дилатационная кардиомиопатия (ДКМП); аортальный стеноз (клапанный, надклапанный и/или подклапанный).

Также предполагается, что в настоящее изобретение включен соответствующий способ профилактики и/или лечения одного или более сердечных заболеваний у млекопитающего, отличного от человека,/ пациента-млекопитающего, отличного от человека, за исключением животного из семейства кошачьих, в частности животного из семейства собачьих/ пациента-животного из семейства собачьих, включающий введение одного или более ингибиторов SGLT-2 такому млекопитающему, отличному от человека/ пациенту-млекопитающему, отличному от человека, за исключением животного из семейства кошачьих, в частности животному из семейства собачьих/ пациенту-животному из семейства собачьих, как раскрыто и/или заявлено в настоящем документе, а также соответствующее применение одного или более ингибиторов SGLT-2 для получения лекарственного средства для профилактики и/или лечения одного или более сердечных заболеваний у млекопитающего, отличного от человека/ пациента-млекопитающего, отличного от человека, за исключением животного из семейства кошачьих, в частности животного из семейства собачьих/ пациента-животного из семейства собачьих, как раскрыто и/или заявлено в настоящем документе.

В одном аспекте настоящее изобретение также касается одного или нескольких ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемых форм для применений, раскрытых и/или заявленных в данном документе, где одно или несколько заболеваний сердца выбирают из группы, состоящей из таких как: (миксоматозное) заболевание митрального клапана [(М)ЗМК], клинически выраженное (миксоматозное) заболевание митрального клапана [(М)ЗМК],

бессимптомное/доклиническое/скрытое (миксоматозное) заболевание митрального клапана [(М)ЗМК], дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), клинически выраженная дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), бессимптомная/доклиническая/скрытая дилатационная кардиомиопатия (ДКМП).

5 Также предполагается, что в настоящее изобретение включен соответствующий способ профилактики и/или лечения одного или более сердечных заболеваний у млекопитающего, отличного от человека,/ пациента-млекопитающего, отличного от человека, за исключением животного из семейства кошачьих, в частности животного из семейства собачьих/ пациента-животного из семейства собачьих, включающий введение одного или более ингибиторов SGLT-2 такому млекопитающему, отличному от человека/  
10 пациенту-млекопитающему, отличному от человека, за исключением животного из семейства кошачьих, в частности животному из семейства собачьих/ пациенту-животному из семейства собачьих, как раскрыто и/или заявлено в  
15 настоящем документе, а также соответствующее применение одного или более ингибиторов SGLT-2 для получения лекарственного средства для профилактики и/или лечения одного или более сердечных заболеваний у млекопитающего, отличного от человека / пациента-млекопитающего, отличного от человека, за исключением животного из семейства кошачьих, в частности животного из  
20 семейства собачьих/ пациента-животного из семейства собачьих, как раскрыто и/или заявлено в настоящем документе.

В одном аспекте настоящее изобретение также касается одного или нескольких ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемых форм для применений, раскрытых и/или заявленных в данном документе, где одно или  
25 несколько заболеваний сердца выбирают из группы, состоящей из таких как: (миксоматозное) заболевание митрального клапана [(М)ЗМК], клинически выраженное (миксоматозное) заболевание митрального клапана [(М)ЗМК], бессимптомное/доклиническое/скрытое (миксоматозное) заболевание митрального клапана [(М)ЗМК].

30 Также предполагается, что в настоящее изобретение включен соответствующий способ профилактики и/или лечения одного или более сердечных заболеваний у млекопитающего, отличного от человека,/ пациента-млекопитающего, отличного от человека, за исключением животного из семейства кошачьих, в частности животного из семейства собачьих/ пациента-

животного из семейства собачьих, включающий введение одного или более ингибиторов SGLT-2 такому млекопитающему, отличному от человека/ пациенту-млекопитающему, отличному от человека, за исключением животного из семейства кошачьих, в частности животному из семейства собачьих/ пациенту-животному из семейства собачьих, как раскрыто и/или заявлено в настоящем документе, а также соответствующее применение одного или более ингибиторов SGLT-2 для получения лекарственного средства для профилактики и/или лечения одного или более сердечных заболеваний у млекопитающего, отличного от человека / пациента-млекопитающего, отличного от человека, за исключением животного из семейства кошачьих, в частности животного из семейства собачьих/ пациента-животного из семейства собачьих, как раскрыто и/или заявлено в настоящем документе.

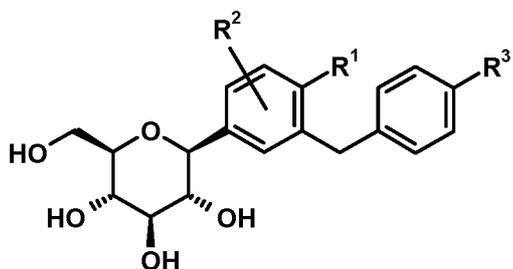
В другом аспекте настоящее изобретение также касается одного или нескольких ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемых форм для применений, раскрытых и/или заявленных в данном документе, в которых один или несколько ингибиторов SGLT-2 представляют собой глюкопиранозил-замещенные производные бензола.

Также предполагается, что в настоящее изобретение включен соответствующий способ профилактики и/или лечения одного или более сердечных заболеваний у млекопитающего, отличного от человека,/пациента-млекопитающего, отличного от человека, за исключением животного из семейства кошачьих, в частности животного из семейства собачьих/ пациента-животного из семейства собачьих, включающий введение одного или более ингибиторов SGLT-2 такому млекопитающему, отличному от человека/ пациенту-млекопитающему, отличному от человека, за исключением животного из семейства кошачьих, в частности животному из семейства собачьих/ пациенту-животному из семейства собачьих, как раскрыто и/или заявлено в настоящем документе, а также соответствующее применение одного или более ингибиторов SGLT-2 для получения лекарственного средства для профилактики и/или лечения одного или более сердечных заболеваний у млекопитающего, отличного от человека/ пациента-млекопитающего, отличного от человека, за исключением животного из семейства кошачьих, в частности животного из семейства собачьих/ пациента-животного из семейства собачьих, как раскрыто и/или заявлено в настоящем документе.

В еще одном аспекте настоящее изобретение также касается одного или нескольких ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемых форм для применений, раскрытых и/или заявленных в данном документе, в которых один или несколько ингибиторов SGLT-2 выбирают из группы, состоящей из таких

5

как:  
(1) глюкопиранозил-замещенное производное бензола формулы (1)



в которой  $R^1$  обозначает циано, Cl или метил (наиболее предпочтительно циано);

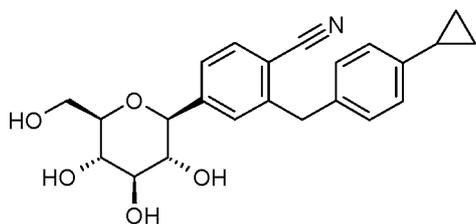
$R^2$  обозначает H, метил, метокси или гидроксигруппы (наиболее предпочтительно H) и

$R^3$  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, гидроксигруппы, дифторметилокси, трифторметилокси, 2-метилокси-этилокси, метилсульфанил, метилсульфинил, метилсульфонил, этилсульфинил, этилсульфонил, триметилсилил, (*R*)-тетрагидрофуран-3-илокси или (*S*)-тетрагидрофуран-3-илокси или циано;

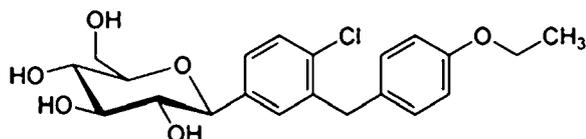
где  $R^3$  предпочтительно выбирают из таких как: циклопропил, этил, этинил, этокси, (*R*)-тетрагидрофуран-3-илокси или (*S*)-тетрагидрофуран-3-илокси; и наиболее предпочтительно  $R^3$  представляет собой циклопропил, или его производное, в котором одна или несколько гидроксильных групп  $\beta$ -D-глюкопиранозильной группы ацилированы группами,

выбранными из (C<sub>1-18</sub>-алкил)карбонила, (C<sub>1-18</sub>-алкил)оксикарбонила, фенилкарбонила и фенил-(C<sub>1-3</sub>-алкил)-карбонила;

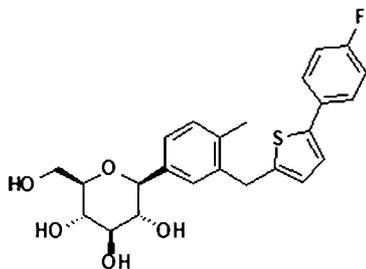
(2) Велаглифлозин, представленный формулой (2):



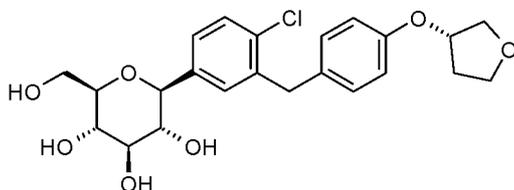
(3) Дапаглифлозин, представленный формулой (3):



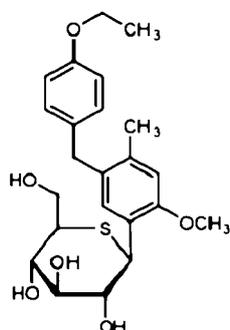
(4) Канаглифлозин, представленный формулой (4):



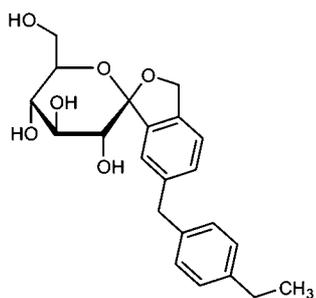
(5) Эмпаглифлозин, представленный формулой (5):



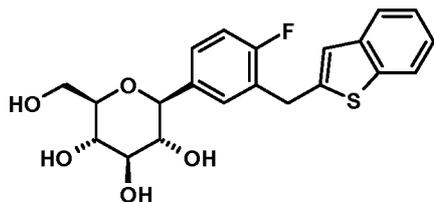
(6) Лузеоглифлозин, представленный формулой (6):



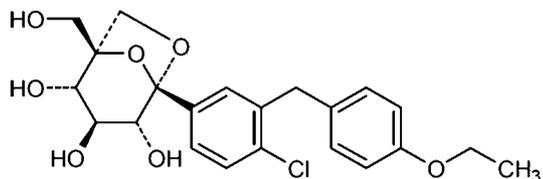
(7) Тофоглифлозин, представленный формулой (7):



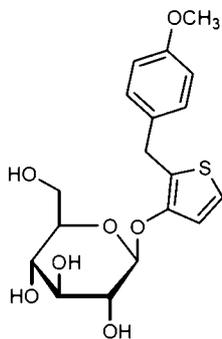
(8) Ипраглифлозин, представленный формулой (8):



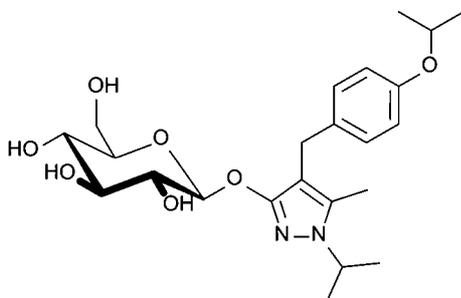
(9) Эртуглифлозин, представленный формулой (9):



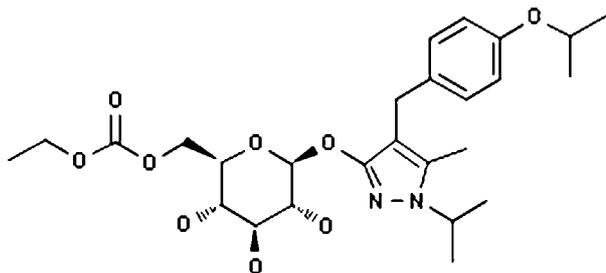
(10) Атиглифлозин, представленный формулой (10):



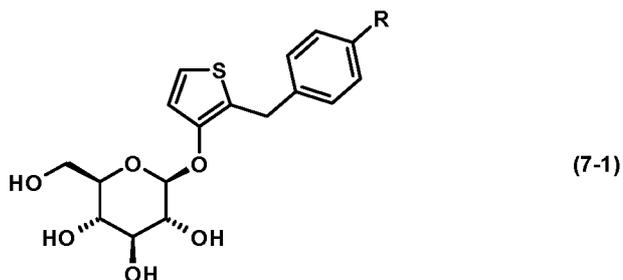
(11) Ремоглифлозин, представленный формулой (11):



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

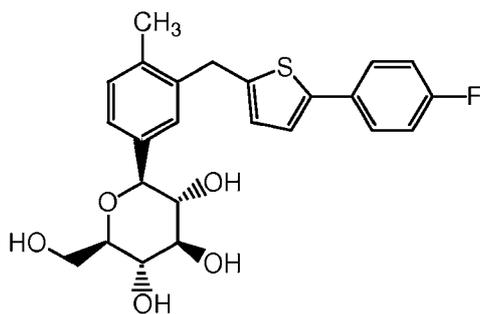


(12) производное тиофена формулы (12)

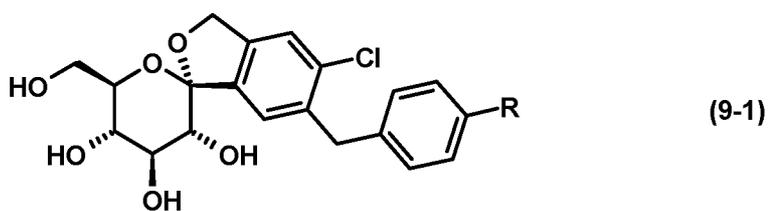


в которой R обозначает метокси или трифторметокси;

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

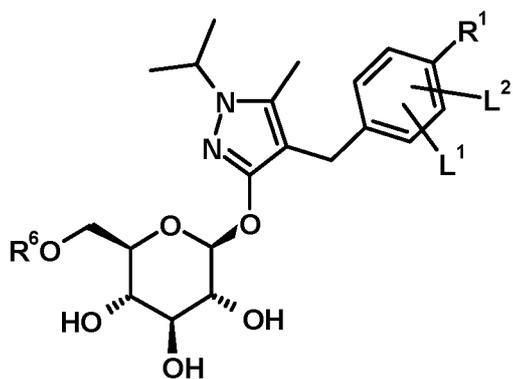


(14) спирокетальное производное формулы (14):



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

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



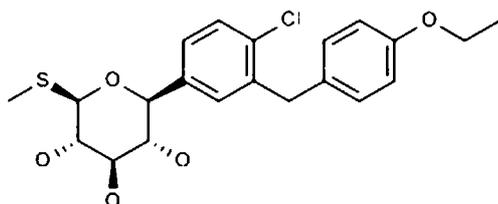
в которой

R<sup>1</sup> обозначает C<sub>1-3</sub>-алкокси,

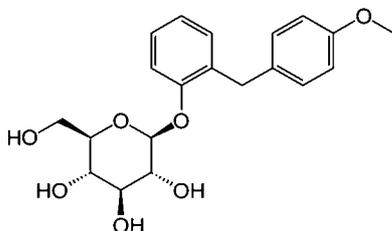
L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup> независимо один от другого обозначают H или F,

R<sup>6</sup> обозначает H, (C<sub>1-3</sub>-алкил)карбонил, (C<sub>1-6</sub>-алкил)оксикарбонил, фенилоксикарбонил, бензилоксикарбонил или бензилкарбонил;

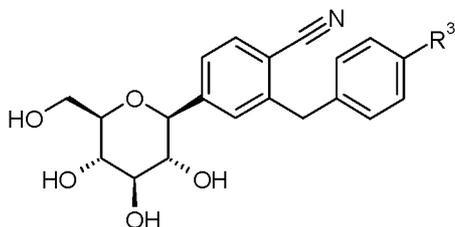
(16) Сотаглифлозин, представленный формулой (16):



(17) Серглифлозин, представленный формулой (17):



(18) соединение, представленное формулой (18):



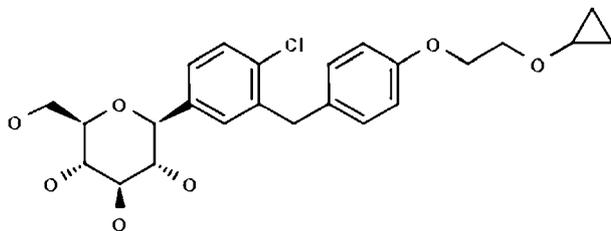
в которой

R<sup>3</sup> 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-

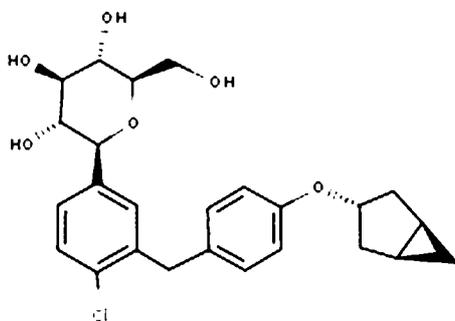
циклопропил, 1-гидрокси-циклобутил, 1-гидрокси-циклопентил, 1-гидрокси-циклогексил, этинил, этокси, дифторметил, трифторметил, пентафторэтил, 2-гидроксил-этил, гидроксиметил, 3-гидрокси-пропил, 2-гидрокси-2-метил-проп-1-ил, 3-гидрокси-3-метил-бут-1-ил, 1-гидрокси-1-метил-этил, 2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-метил-этил, 2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-трифторметил-этил, 2-метокси-этил, 2-этокси-этил, гидроксидифторметилокси, 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<sup>3</sup> предпочтительно выбирают из таких как: циклопропил, этил, этинил, этокси, (*R*)-тетрагидрофуран-3-илокси или (*S*)-тетрагидрофуран-3-илокси; и R<sup>3</sup> наиболее предпочтительно представляет собой циклопропил,

или его производное, в котором одна или несколько гидроксильных групп β-D-глюкопиранозильной группы ацилированы группами, выбранными из (C<sub>1-18</sub>-алкил)карбонила, (C<sub>1-18</sub>-алкил)оксикарбонила, фенолкарбонила и фенол-(C<sub>1-3</sub>-алкил)-карбонила;

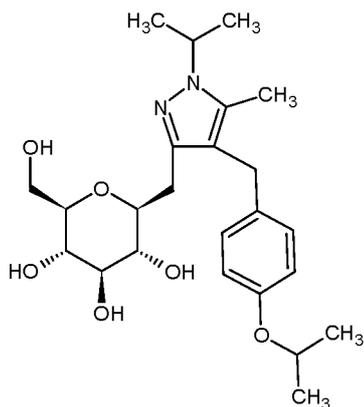
(19) Бексаглифлозин, представленный формулой (19):



(20) Янаглифлозин, представленный формулой (20):



(21) Ронглифлозин, представленный формулой (21):



(22) Ванпаглифлозин.

Также предполагается, что в настоящее изобретение включен соответствующий способ профилактики и/или лечения одного или более сердечных заболеваний у млекопитающего, отличного от человека, / пациента-млекопитающего, отличного от человека, за исключением животного из семейства кошачьих, в частности животного из семейства собачьих/ пациента-животного из семейства собачьих, включающий введение одного или более ингибиторов SGLT-2 такому млекопитающему, отличному от человека/ пациенту-млекопитающему, отличному от человека, за исключением животного из семейства кошачьих, в частности животному из семейства собачьих/ пациенту-животному из семейства собачьих, как раскрыто и/или заявлено в настоящем документе, а также соответствующее применение одного или более ингибиторов SGLT-2 для получения лекарственного средства для профилактики и/или лечения одного или более сердечных заболеваний у млекопитающего, отличного от человека / пациента-млекопитающего, отличного от человека, за исключением животного из семейства кошачьих, в частности животного из семейства собачьих/ пациента-животного из семейства собачьих, как раскрыто и/или заявлено в настоящем документе.

В еще одном аспекте настоящее изобретение также касается одного или нескольких ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемых форм для применений, раскрытых и/или заявленных в данном документе, где их 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

сокристалл одного или нескольких ингибиторов SGLT2, L-пролина и кристаллизационной воды.

Также предполагается, что в настоящее изобретение включен соответствующий способ профилактики и/или лечения одного или более  
5 сердечных заболеваний у млекопитающего, отличного от человека, /пациента-млекопитающего, отличного от человека, за исключением животного из семейства кошачьих, в частности животного из семейства собачьих/ пациента-животного из семейства собачьих, включающий введение одного или более ингибиторов SGLT-2 такому млекопитающему, отличному от человека/  
10 пациенту-млекопитающему, отличному от человека, за исключением животного из семейства кошачьих, в частности животному из семейства собачьих/ пациенту-животному из семейства собачьих, как раскрыто и/или заявлено в настоящем документе, а также соответствующее применение одного или более ингибиторов SGLT-2 для получения лекарственного средства для профилактики  
15 и/или лечения одного или более сердечных заболеваний у млекопитающего, отличного от человека / пациента-млекопитающего, отличного от человека, за исключением животного из семейства кошачьих, в частности животного из семейства собачьих/ пациента-животного из семейства собачьих, как раскрыто и/или заявлено в настоящем документе.

20 В еще одном аспекте настоящее изобретение также касается одного или нескольких ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемых форм для применений, раскрытых и/или заявленных в данном документе, где млекопитающее, отличное от человека / пациент-млекопитающее, отличное от человека, за исключением животного из семейства кошачьих, в частности  
25 животное из семейства собачьих/ пациент-животное из семейства собачьих, представляет собой пациента, нуждающегося в такой профилактике и/или лечении; и предпочтительно представляет собой собаку, нуждающуюся в такой профилактике и/или лечении, более предпочтительно собаку, не страдающую диабетом, нуждающуюся в такой профилактике и/или лечении.

30 Также предполагается, что в настоящее изобретение включен соответствующий способ профилактики и/или лечения одного или более сердечных заболеваний у млекопитающего, отличного от человека, /пациента-млекопитающего, отличного от человека, за исключением животного из семейства кошачьих, в частности животного из семейства собачьих/ пациента-

животного из семейства собачьих, включающий введение одного или более ингибиторов SGLT-2 такому млекопитающему, отличному от человека/ пациенту-млекопитающему, отличному от человека, за исключением животного из семейства кошачьих, в частности животному из семейства собачьих/  
5 пациенту-животному из семейства собачьих, как раскрыто и/или заявлено в настоящем документе, а также соответствующее применение одного или более ингибиторов SGLT-2 для получения лекарственного средства для профилактики и/или лечения одного или более сердечных заболеваний у млекопитающего, отличного от человека / пациента-млекопитающего, отличного от человека, за  
10 исключением животного из семейства кошачьих, в частности животного из семейства собачьих/ пациента-животного из семейства собачьих, как раскрыто и/или заявлено в настоящем документе.

В еще одном аспекте настоящее изобретение также касается одного или нескольких ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемых форм для  
15 применений, раскрытых и/или заявленных в данном документе, где один или несколько ингибиторов SGLT-2 вводят перорально, парентерально, внутривенно, подкожно или внутримышечно, предпочтительно перорально.

Также предполагается, что в настоящее изобретение включен соответствующий способ профилактики и/или лечения одного или более  
20 сердечных заболеваний у млекопитающего, отличного от человека, /пациента-млекопитающего, отличного от человека, за исключением животного из семейства кошачьих, в частности животного из семейства собачьих/ пациента-животного из семейства собачьих, включающий введение одного или более ингибиторов SGLT-2 такому млекопитающему, отличному от человека/  
25 пациенту-млекопитающему, отличному от человека, за исключением животного из семейства кошачьих, в частности животному из семейства собачьих/  
пациенту-животному из семейства собачьих, как раскрыто и/или заявлено в настоящем документе, а также соответствующее применение одного или более ингибиторов SGLT-2 для получения лекарственного средства для профилактики  
30 и/или лечения одного или более сердечных заболеваний у млекопитающего, отличного от человека / пациента-млекопитающего, отличного от человека, за исключением животного из семейства кошачьих, в частности животного из семейства собачьих/ пациента-животного из семейства собачьих, как раскрыто и/или заявлено в настоящем документе.

В еще одном аспекте настоящее изобретение также касается одного или нескольких ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемых форм для применений, раскрытых и/или заявленных в данном документе, где один или несколько ингибиторов SGLT-2 следует вводить в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 10 мг/кг массы тела в день, предпочтительно в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 5 мг/кг массы тела в день, более предпочтительно в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 4 мг/кг массы тела в день, даже более предпочтительно в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 3 мг/кг массы тела в день, даже более предпочтительно в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 2 мг/кг массы тела в день, даже более предпочтительно в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 1 мг/кг массы тела в день, даже более предпочтительно в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 0,5 мг/кг массы тела в день, наиболее предпочтительно в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 0,3 мг/кг массы тела в день.

Также предполагается, что в настоящее изобретение включен соответствующий способ профилактики и/или лечения одного или более сердечных заболеваний у млекопитающего, отличного от человека, /пациента-млекопитающего, отличного от человека, за исключением животного из семейства кошачьих, в частности животного из семейства собачьих/ пациента-животного из семейства собачьих, включающий введение одного или более ингибиторов SGLT-2 такому млекопитающему, отличному от человека/ пациенту-млекопитающему, отличному от человека, за исключением животного из семейства кошачьих, в частности животному из семейства собачьих/ пациенту-животному из семейства собачьих, как раскрыто и/или заявлено в настоящем документе, а также соответствующее применение одного или более ингибиторов SGLT-2 для получения лекарственного средства для профилактики и/или лечения одного или более сердечных заболеваний у млекопитающего, отличного от человека / пациента-млекопитающего, отличного от человека, за исключением животного из семейства кошачьих, в частности животного из семейства собачьих/ пациента-животного из семейства собачьих, как раскрыто и/или заявлено в настоящем документе.

В еще одном аспекте настоящее изобретение также касается одного или нескольких ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемых форм для применений, раскрытых и/или заявленных в настоящем документе, где такой

один или несколько ингибиторов SGLT2 или их фармацевтически приемлемые формы предназначены для введения один или два раза в день.

Также предполагается, что в настоящее изобретение включен соответствующий способ профилактики и/или лечения одного или более  
5 сердечных заболеваний у млекопитающего, отличного от человека, /пациента-млекопитающего, отличного от человека, за исключением животного из семейства кошачьих, в частности животного из семейства собачьих/ пациента-животного из семейства собачьих, включающий введение одного или более ингибиторов SGLT-2 такому млекопитающему, отличному от человека/  
10 пациенту-млекопитающему, отличному от человека, за исключением животного из семейства кошачьих, в частности животному из семейства собачьих/ пациенту-животному из семейства собачьих, как раскрыто и/или заявлено в настоящем документе, а также соответствующее применение одного или более ингибиторов SGLT-2 для получения лекарственного средства для профилактики  
15 и/или лечения одного или более сердечных заболеваний у млекопитающего, отличного от человека / пациента-млекопитающего, отличного от человека, за исключением животного из семейства кошачьих, в частности животного из семейства собачьих/ пациента-животного из семейства собачьих, как раскрыто и/или заявлено в настоящем документе.

В еще одном аспекте настоящее изобретение также касается одного или  
20 нескольких ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемых форм для применений, раскрытых и/или заявленных в данном документе, где один или несколько ингибиторов SGLT-2 представляют собой Велаглифлозин, который следует вводить в виде единственного ингибитора SGLT-2, предпочтительно  
25 перорально, более предпочтительно один или два раза в день в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 1 мг/кг массы тела, даже более предпочтительно в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 0,5 мг/кг массы тела, даже более предпочтительно в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 0,3 мг/кг массы тела, наиболее предпочтительно один раз в день в дозе 0,05 мг/кг массы тела.

Также предполагается, что в настоящее изобретение включен  
30 соответствующий способ профилактики и/или лечения одного или более сердечных заболеваний у млекопитающего, отличного от человека, /пациента-млекопитающего, отличного от человека, за исключением животного из семейства кошачьих, в частности животного из семейства собачьих/ пациента-

животного из семейства собачьих, включающий введение одного или более ингибиторов SGLT-2 такому млекопитающему, отличному от человека/ пациенту-млекопитающему, отличному от человека, за исключением животного из семейства кошачьих, в частности животному из семейства собачьих/ пациенту-животному из семейства собачьих, как раскрыто и/или заявлено в настоящем документе, а также соответствующее применение одного или более ингибиторов SGLT-2 для получения лекарственного средства для профилактики и/или лечения одного или более сердечных заболеваний у млекопитающего, отличного от человека / пациента-млекопитающего, отличного от человека, за исключением животного из семейства кошачьих, в частности животного из семейства собачьих/ пациента-животного из семейства собачьих, как раскрыто и/или заявлено в настоящем документе.

В еще одном аспекте настоящее изобретение также касается одного или нескольких ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемых форм для применений, раскрытых и/или заявленных в настоящем документе, где Велаглифлозин в качестве единственного ингибитора SGLT-2 следует вводить перорально один раз в день в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 0,3 мг/кг массы тела, предпочтительно один раз в день в дозе 0,05 мг/кг массы тела.

Также предполагается, что в настоящее изобретение включен соответствующий способ профилактики и/или лечения одного или более сердечных заболеваний у млекопитающего, отличного от человека, /пациента-млекопитающего, отличного от человека, за исключением животного из семейства кошачьих, в частности животного из семейства собачьих/ пациента-животного из семейства собачьих, включающий введение одного или более ингибиторов SGLT-2 такому млекопитающему, отличному от человека/ пациенту-млекопитающему, отличному от человека, за исключением животного из семейства кошачьих, в частности животному из семейства собачьих/ пациенту-животному из семейства собачьих, как раскрыто и/или заявлено в настоящем документе, а также соответствующее применение одного или более ингибиторов SGLT-2 для получения лекарственного средства для профилактики и/или лечения одного или более сердечных заболеваний у млекопитающего, отличного от человека / пациента-млекопитающего, отличного от человека, за исключением животного из семейства кошачьих, в частности животного из

семейства собачьих/ пациента-животного из семейства собачьих, как раскрыто и/или заявлено в настоящем документе.

В еще одном аспекте настоящее изобретение также касается одного или нескольких ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемых форм для применений, раскрытых и/или заявленных в данном документе, где один или несколько ингибиторов SGLT-2 следует вводить до, после или одновременно с введением одного или нескольких других активных фармацевтических ингредиентов, предпочтительно выбранных из группы, состоящей из таких как: другой ингибитор SGLT-2 или его фармацевтически приемлемая форма, один или несколько диуретиков, таких как фуросемид, торасемид или спиронолактон; один или несколько бета-блокаторов, таких как атенолол или пропранолол; один или несколько блокаторов кальциевых каналов, таких как амлодипин и дилтиазем; один или несколько ингибиторов АПФ, таких как беназеприл, рамиприл или эналаприл; один или несколько блокаторов рецепторов ангиотензина, таких как телмисартан; один или несколько антиаритмических агентов, таких как флекаинид; один или несколько ингибиторов агрегации тромбоцитов, таких как клопидогрель; один или несколько нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), таких как аспирин; один или несколько антикоагулянтов, таких как кумарины (антагонисты витамина К), (низкомолекулярный) гепарин, синтетические пентасахаридные ингибиторы фактора Ха, а также прямые ингибиторы фактора Ха и/или прямые ингибиторы тромбина; и/или один или несколько сенсibilизаторов кальциевых каналов и/или положительные инотропы, такие как пимобendan и/или алкалоиды наперстянки.

Также предполагается, что в настоящее изобретение включен соответствующий способ профилактики и/или лечения одного или более сердечных заболеваний у млекопитающего, отличного от человека, /пациента-млекопитающего, отличного от человека, за исключением животного из семейства кошачьих, в частности животного из семейства собачьих/ пациента-животного из семейства собачьих, включающий введение одного или более ингибиторов SGLT-2 такому млекопитающему, отличному от человека/ пациенту-млекопитающему, отличному от человека, за исключением животного из семейства кошачьих, в частности животному из семейства собачьих/ пациенту-животному из семейства собачьих, как раскрыто и/или заявлено в

настоящем документе, а также соответствующее применение одного или более ингибиторов SGLT-2 для получения лекарственного средства для профилактики и/или лечения одного или более сердечных заболеваний у млекопитающего, отличного от человека / пациента-млекопитающего, отличного от человека, за исключением животного из семейства кошачьих, в частности животного из семейства собачьих/ пациента-животного из семейства собачьих, как раскрыто и/или заявлено в настоящем документе.

В еще одном аспекте настоящее изобретение также касается одного или нескольких ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемых форм для применений, раскрытых и/или заявленных в настоящем документе, где профилактический и/или терапевтический эффект характеризуется одним или более из следующих клинических и/или биохимических параметров:

- улучшенная кардиометаболическая эффективность, характеризующаяся увеличением соотношения [сердечный выброс/ потребленный метаболический субстрат] и/или характеризующаяся увеличением соотношения [сердечный выброс/ потребленный кислород];

- увеличение продуцирования кетоновых тел в печени, характеризующееся повышением уровней в плазме 3-гидроксимасляной кислоты и/или соответствующих ацилкарнитинов, т.е. гидроксибутирилкарнитина, а также повышением уровня в плазме одной или нескольких аминокислот с разветвленной цепью (валина, лейцина и изолейцина);

- улучшение функции сердца за счет снижения пред- и/или постнагрузки, улучшения функции структуры артериальной стенки;

- улучшенные эхокардиографические параметры, такие как уменьшение LA (размер левого предсердия, измеренный как правая парастернальная короткая ось), LA/Ao (соотношение левого предсердия к аорте; Ao = диаметр корня аорты), IVSd (конечный диастолический размер межжелудочковой перегородки, т.е. толщина межжелудочковой перегородки) и/или LAD (левое предсердие измеряется как правая парастернальная длинная ось), а также улучшенные сердечные биомаркеры, такие как снижение NT-proBNP (N-концевой прогормон мозгового натрийуретического пептида) и/или снижение cTnI (сердечный тропонин I) и/или повышение концентрации эритропоэтина, а также улучшенный шум в сердце;

- отсроченное начало различных фенотипов заболеваний сердца, таких как (М)ЗМК и/или ДКМП, предпочтительно не менее чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 и более месяцев, или даже прекращение прогрессирования различных фенотипов заболеваний сердца, таких как (М)ЗМК и/или ДКМП;

- более длительное время выживания, предпочтительно по крайней 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 крайней 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 заболеваемости и/или смертности из-за заболеваний сердца;

- улучшение клинических признаков, таких как снижение проявлений, например, одышки или диспноэ, кашля, депрессии, непереносимости физических нагрузок, отсутствия аппетита, обмороков, вздутия живота и/или полидипсии;

- удлинение времени до события (например, сердечной недостаточности, смерти из-за заболеваний сердца, появления клинических признаков, необходимости дополнительного сопутствующего лечения, увеличения дозы сопутствующей терапии - диуретиков);

- более высокое качество жизни.

Также предполагается, что в настоящее изобретение включен соответствующий способ профилактики и/или лечения одного или более сердечных заболеваний у млекопитающего, отличного от человека, /пациента-млекопитающего, отличного от человека, за исключением животного из семейства кошачьих, в частности животного из семейства собачьих/ пациента-животного из семейства собачьих, включающий введение одного или более ингибиторов SGLT-2 такому млекопитающему, отличному от человека/ пациенту-млекопитающему, отличному от человека, за исключением животного из семейства кошачьих, в частности животному из семейства собачьих/ пациенту-животному из семейства собачьих, как раскрыто и/или заявлено в настоящем документе, а также соответствующее применение одного или более ингибиторов SGLT-2 для получения лекарственного средства для профилактики и/или лечения одного или более сердечных заболеваний у млекопитающего, отличного от человека / пациента-млекопитающего, отличного от человека, за исключением животного из семейства кошачьих, в частности животного из

семейства собачьих/ пациента-животного из семейства собачьих, как раскрыто и/или заявлено в настоящем документе.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей один или несколько ингибиторов SGLT2 или их фармацевтически приемлемые формы, как раскрыто и/или заявлено в настоящем документе, для применений/способов, раскрытых и/или заявленных в настоящем документе.

Преимуществами настоящего изобретения являются одно или несколько из следующих:

- улучшенная кардиометаболическая эффективность, характеризующаяся увеличением соотношения [сердечный выброс/ потребленный метаболический субстрат] и/или характеризующаяся увеличением соотношения [сердечный выброс/ потребленный кислород];
- увеличение продуцирования кетоновых тел в печени, характеризующееся повышением уровней в плазме 3-гидроксимасляной кислоты и/или соответствующих ацилкарнитинов, т.е. гидроксибутирилкарнитина, а также повышением уровня в плазме одной или нескольких аминокислот с разветвленной цепью (валина, лейцина и изолейцина);
- улучшение функции сердца за счет снижения пред- и/или постнагрузки, улучшения функции структуры артериальной стенки;
- улучшенные эхокардиографические параметры, такие как уменьшение LA (размер левого предсердия, измеренный как правая парастернальная короткая ось), LA/Ao (соотношение левого предсердия к аорте; Ao = диаметр корня аорты), IVSd (конечный диастолический размер межжелудочковой перегородки, т.е. толщина межжелудочковой перегородки) и/или LAD (левое предсердие измеряется как правая парастернальная длинная ось), а также улучшенные сердечные биомаркеры, такие как снижение NT-proBNP (N-концевой прогормон мозгового натрийуретического пептида) и/или снижение cTnI (сердечный тропонин I) и/или повышение концентрации эритропоэтина, а также улучшенный шум в сердце;
- отсроченное начало различных фенотипов заболеваний сердца, таких как (M)ЗМК и/или ДКМП, предпочтительно не менее чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 и более месяцев, или даже прекращение прогрессирования различных фенотипов заболеваний сердца, таких как (M)ЗМК и/или ДКМП;

- более длительное время выживания, предпочтительно по крайней 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 крайней 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 заболеваемости и/или смертности из-за заболеваний сердца;

- улучшение клинических признаков, таких как снижение проявлений, например, одышки или диспноэ, кашля, депрессии, непереносимости физических нагрузок, отсутствия аппетита, обмороков, вздутия живота и/или полидипсии;

- удлинение времени до события (например, сердечной недостаточности, смерти из-за заболеваний сердца, появления клинических признаков, необходимости дополнительного сопутствующего лечения, увеличения дозы сопутствующей терапии - диуретиков);

- более высокое качество жизни собак с заболеваниями сердца, такими как (М)ЗМК и/или ДКМП.

### **ДЕТАЛЬНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Прежде чем варианты осуществления настоящего изобретения будут описаны более подробно, следует отметить, что, как они используются в данном описании и в прилагаемой Формуле изобретения, формы единственного числа включают ссылку на множественное число, если контекст явно не диктует иное.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном описании, имеют те же значения, которые обычно понимаются специалистом в области техники, к которой принадлежит это изобретение. Все приведенные диапазоны и значения могут варьироваться от 1 до 5%, если не указано иное или не известно специалисту в данной области техники, поэтому термин «примерно» обычно опускается из описания и Формулы изобретения. Хотя любые способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в данном документе, могут быть использованы на практике или в тестировании настоящего изобретения, далее описаны предпочтительные способы, устройства и материалы. Все публикации, упомянутые в данном документе, включены в него посредством ссылки с целью описания и раскрытия веществ, наполнителей, носителей и методологий, как сообщается в публикациях, которые могут быть использованы в связи с данным изобретением. Ничто в данном документе не

должно быть истолковано как признание того, что изобретение не имеет права предшествовать такому раскрытию в силу предшествующего изобретения.

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 множество типов заболеваний сердца, которые поражают разные части органа и протекают по-разному, включая врожденные пороки сердца (например, дефекты перегородки, дефекты обструкции), аритмии (например, тахикардия, брадикардия и фибрилляция) и кардиомиопатии.

В рамках настоящего изобретения термин «сердечная недостаточность», также известный как застойная недостаточность сердца и застойная сердечная недостаточность, относится к патофизиологическому процессу, при котором сердце не может перекачивать кровь в достаточной степени, чтобы поддерживать кровоток через тело 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 снижение продолжительности жизни. Ее можно разделить на систолическую недостаточность, при которой нарушается выброс крови из сердца в систолу, и диастолическую недостаточность, при которой сердце не может получать достаточное количество крови в полости желудочков при низком давлении во время диастолы. Чаще всего это хроническое заболевание, возникающее вследствие хронической рабочей перегрузки сердца или развившееся после острого гемодинамического стресса вследствие перегрузки жидкостью, дисфункции клапанов или инфаркта миокарда.

В рамках настоящего изобретения термин «(миксоматозное) заболевание митрального клапана» [(М)ЗМК] относится к наиболее распространенному сердечно-сосудистому заболеванию у собак и наиболее частой причине (застойной) сердечной недостаточности, поражающей преимущественно небольшие породы собак старше 5 лет. Патофизиология (миксоматозного) заболевания митрального клапана характеризуется прогрессирующей дилатацией левого желудочка и левого предсердия в результате дегенеративных изменений и недостаточности митрального клапана. Дефект клапана приводит к

обратному току крови и уменьшению фракции выброса и представляет собой дополнительную нагрузку на сердце, вызывающую увеличение левого желудочка, который при отсутствии лечения ослабевает, что приводит к застойной сердечной недостаточности (ЗСН).

5 В рамках настоящего изобретения термин «дилатационная кардиомиопатия» (ДКМП) относится ко второму наиболее распространенному сердечно-сосудистому заболеванию у собак, поражающему преимущественно крупных собак всех возрастов с общей заболеваемостью 8%. ДКМП —  
10 заболевание кардиомиоцитов, проявляющееся увеличением левого желудочка и левого предсердия или увеличением всех камер сердца, причем часто мышечные стенки сердца значительно тоньше нормальных. В результате насосная способность желудочка снижается, а кровоток ухудшается, что приводит к застою кровотока. По мере прогрессирования заболевания возникает застойная сердечная недостаточность (ЗСН).

15 В рамках настоящего изобретения термин «бессимптомное (скрытое, доклиническое) (миксоматозное) заболевание митрального клапана [(М)ЗМК]» относится к любому сократительному нарушению или заболеванию сердца, которое обусловлено/вторично по отношению к (М)ЗМК – однако пока без  
20 каких-либо клинических симптомов (застойной) сердечной недостаточности. В частности, это относится к сердечной недостаточности, обусловленной (М)ЗМК ISACHC класса I (класс IA и/или класс IB), NYHA класса I и стадии B2 ACVIM.

В контексте настоящего изобретения термин «бессимптомная (скрытая, доклиническая) (миксоматозная) дилатационная кардиомиопатия (ДКМП)»  
25 относится к любому сократительному нарушению или заболеванию сердца, которое обусловлено/вторично по отношению к ДКМП – однако без каких-либо клинических симптомов (застойной) сердечной недостаточности. В частности, это касается сердечной недостаточности вследствие ДКМП ISACHC класса I.

В рамках настоящего изобретения термин «животное из семейства собачьих» или «собачье» относится к любому члену семейства псовых (т.е.  
30 псовому). Таким образом, оно может принадлежать либо к подсемейству *Canidae*, либо к подсемейству *Caninae*. Термин «животное из семейства собачьих» включает термин «собака», например, домашняя собака. Термин «домашняя собака» включает в себя термины *Canis familiaris* или *Canis lupus*

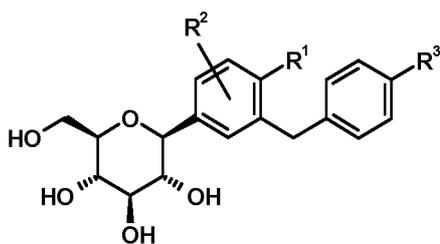
*familiaris*. Наиболее предпочтительно, что животным из семейства собачьих или собачьим является собака, в частности домашняя собака.

В предпочтительном варианте «млекопитающее, отличное от человека», выбирают из группы, состоящей из: крупного рогатого скота, собачьих, козых, лошадиных, зайцеобразных, овечьих, свинообразных, грызунов; более  
5 предпочтительно выбирают из группы, состоящей из: крупного рогатого скота, коровы, собаки, козы, лошади, пони, осла, овцы, свиньи, кролика, крысы, мыши; еще более предпочтительно выбирают из группы, состоящей из: собачьих; наиболее предпочтительно выбирают из группы, состоящей из: собаки.

10 Ингибиторы SGLT-2 для применения согласно изобретению включают, помимо прочего, глюкопиранозил-замещенные 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,  
15 WO 2008/049923, WO 2008/055870, WO 2008/055940, WO 2009/022020 или WO 2009/022008.

Более того, один или несколько ингибиторов SGLT-2 для применения согласно изобретению могут быть выбраны из группы, состоящей из следующих соединений или их фармацевтически приемлемых форм:

(1) глюкопиранозил-замещенное производное бензола формулы (1)



в которой R<sup>1</sup> обозначает циано, Cl или метил (наиболее предпочтительно циано);

R<sup>2</sup> обозначает H, метил, метокси или гидроксигруппы (наиболее предпочтительно H) и

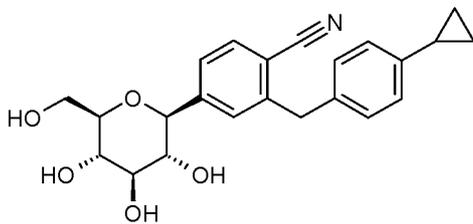
R<sup>3</sup> обозначает циклопропил, водород, фтор, хлор, бром, йод, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор-бутил, изо-бутил, трет-бутил, 3-метил-бут-1-ил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, 1-гидрокси-циклопропил, 1-гидрокси-циклобутил, 1-гидрокси-циклопентил, 1-

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

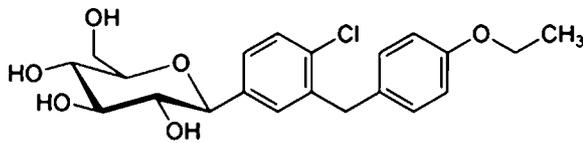
в которой  $R^3$  предпочтительно выбирают из таких как: циклопропил, этил, этинил, этокси, (*R*)-тетрагидрофуран-3-илокси или (*S*)-тетрагидрофуран-3-илокси; и наиболее предпочтительно  $R^3$  представляет собой циклопропил,

или его производное, в котором одна или несколько гидроксильных групп  $\beta$ -D-глюкопиранозильной группы ацилированы группами, выбранными из ( $C_{1-18}$ -алкил)карбонила, ( $C_{1-18}$ -алкил)оксикарбонила, фенилкарбонила и фенил-( $C_{1-3}$ -алкил)-карбонила;

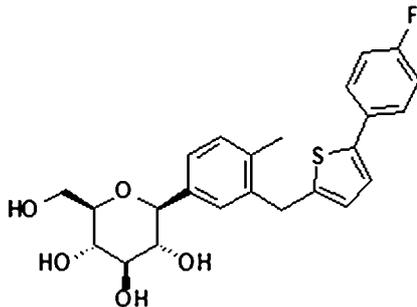
(2) Велаглифлозин, представленный формулой (2):



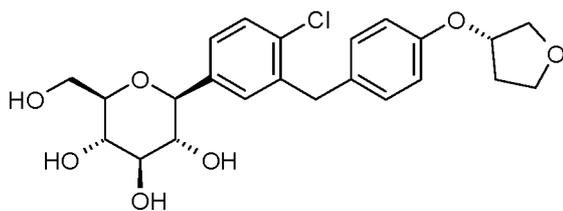
(3) Дапаглифлозин, представленный формулой (3):



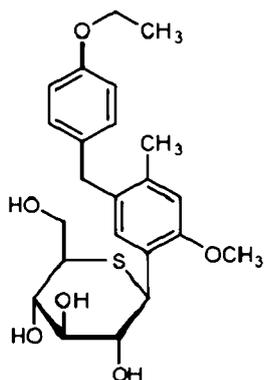
(4) Канаглифлозин, представленный формулой (4):



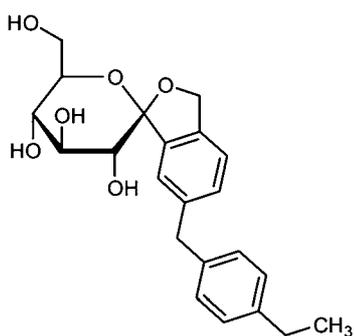
(5) Эмпаглифлозин, представленный формулой (5):



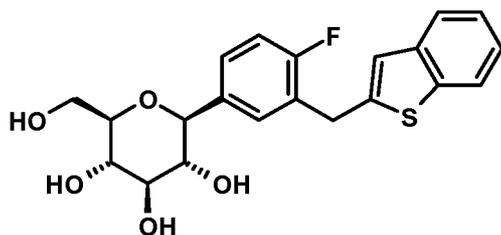
(6) Лузеоглифлозин, представленный формулой (6):



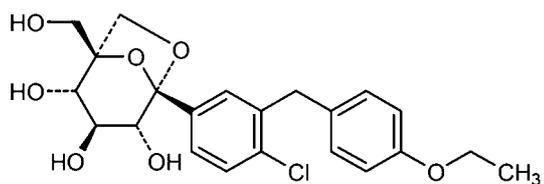
(7) Тофоглифлозин, представленный формулой (7):



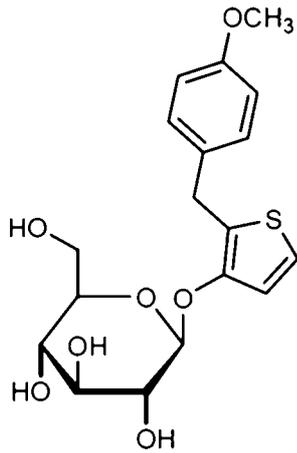
(8) Ипраглифлозин, представленный формулой (8):



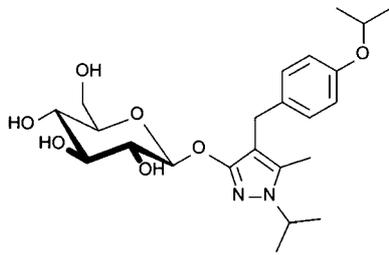
(9) Эртуглифлозин, представленный формулой (9):



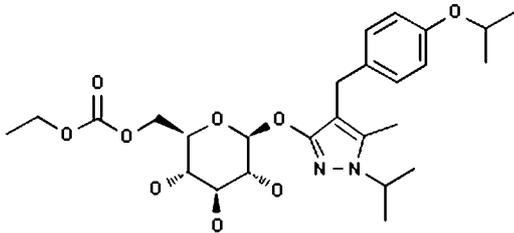
(10) Атиглифлозин, представленный формулой (10):



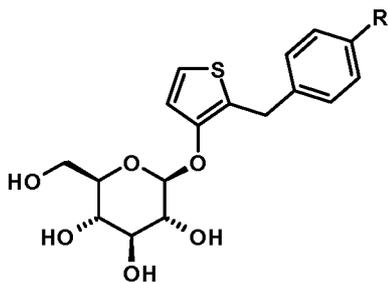
(11) Ремоглифлозин, представленный формулой (11):



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



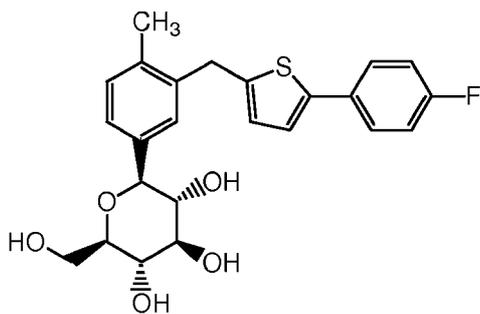
(12) производное тиофена формулы (12)



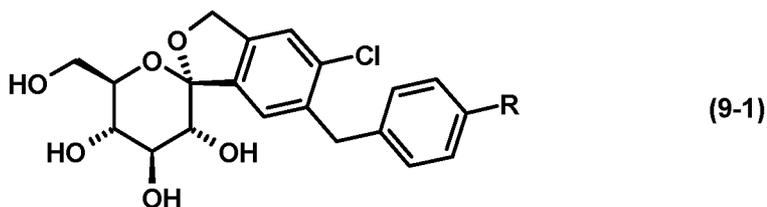
(7-1)

в которой R обозначает метокси или трифторметокси;

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

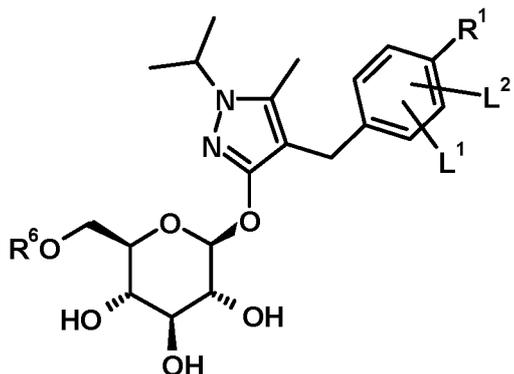


(14) спирокетальное производное формулы (14):



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

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



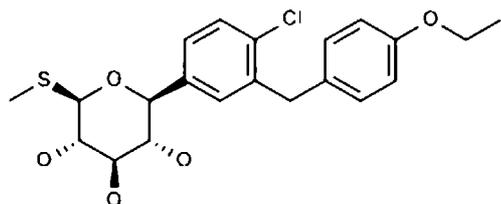
в которой

$R^1$  обозначает  $C_{1-3}$ -алкокси,

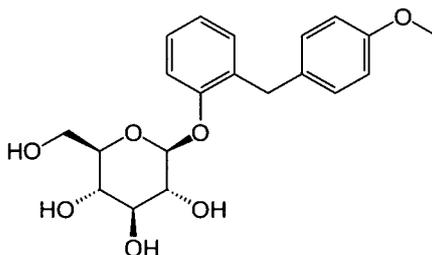
$L^1$ ,  $L^2$  независимо один от другого обозначают H или F,

$R^6$  обозначает H, ( $C_{1-3}$ -алкил)карбонил, ( $C_{1-6}$ -алкил)оксикарбонил, фенилоксикарбонил, бензилоксикарбонил или бензилкарбонил;

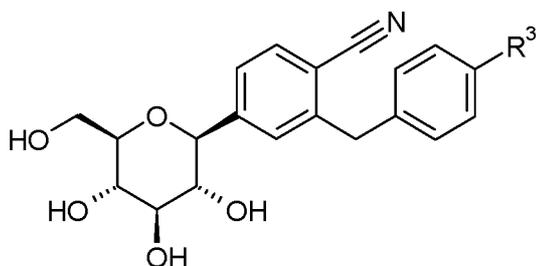
(16) Сотаглифлозин, представленный формулой (16):



(17) Серглифлозин, представленный формулой (17):



(18) соединение, представленное формулой (18):

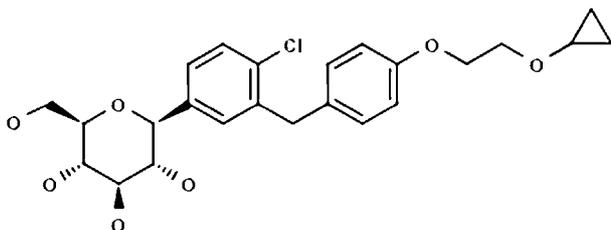


в которой

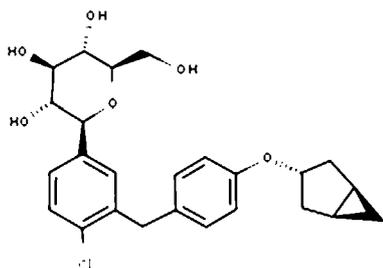
$R^3$  обозначает циклопропил, водород, фтор, хлор, бром, йод, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор-бутил, изо-бутил, трет-бутил, 3-метил-бут-1-ил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, 1-гидрокси-циклопропил, 1-гидрокси-циклобутил, 1-гидрокси-циклопентил, 1-гидрокси-циклогексил, этинил, этокси, 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, гидроксидифторметилокси, 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 выбирают из таких как: циклопропил, этил, этинил, этокси, (*R*)-тетрагидрофуран-3-илокси или (*S*)-тетрагидрофуран-3-илокси; и  $R^3$  наиболее предпочтительно представляет собой циклопропил,

или его производное, в котором одна или несколько гидроксильных групп  $\beta$ -D-глюкопиранозильной группы ацилированы группами, выбранными из (C<sub>1-18</sub>-алкил)карбонила, (C<sub>1-18</sub>-алкил)оксикарбонила, фенолкарбонила и фенол-(C<sub>1-3</sub>-алкил)-карбонила;

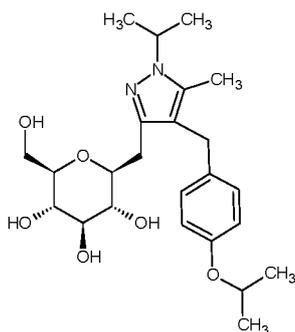
(19) Бексаглифлозин, представленный формулой (19):



(20) Янаглифлозин, представленный формулой (20):



(21) Ронглифлозин, представленный формулой (21):



(22) Ванпаглифлозин.

Термин «Велаглифлозин», используемый в данном описании, относится к Велаглифлозину вышеуказанной структуры, а также к его фармацевтически приемлемым формам, включая его гидраты и сольваты, а также его кристаллические формы. Соединение, способы его синтеза и его сокристаллы описаны, например, в WO 2007/128749, WO 2014/016381 и WO 2019/121509.

Термин "дапаглифлозин", используемый в данном описании, относится к дапаглифлозину вышеуказанной структуры, а также к его фармацевтически приемлемым формам, включая его гидраты и сольваты, а также его кристаллические формы. Соединение и способы его синтеза описаны, например, в WO 03/099836. Предпочтительные гидраты, сольваты и кристаллические

формы описаны, например, в патентных заявках WO 2008/116179 и WO 2008/002824.

5 Термин "канаглифлозин", используемый в данном описании, относится к канаглифлозину вышеуказанной структуры, а также к его фармацевтически приемлемым формам, включая его гидраты и сольваты, а также его кристаллические формы. Соединение и способы его синтеза описаны, например, в WO 2005/012326 и WO 2009/035969. Предпочтительные гидраты, сольваты и кристаллические формы описаны, например, в патентной заявке WO 2008/069327.

10 Термин "эмпаглифлозин", используемый в данном описании, относится к эмпаглифлозину вышеуказанной структуры, а также к его фармацевтически приемлемым формам, включая его гидраты и сольваты, а также его кристаллические 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  
15 WO 2006/117359 и WO 2011/039107.

Термин "атиглифлозин", используемый в данном описании, относится к атиглифлозину вышеуказанной структуры, а также к его фармацевтически приемлемым формам, включая его гидраты и сольваты, а также его  
20 кристаллические формы. Соединение и способы его синтеза описаны, например, в WO 2004/007517.

Термин "ипраглифлозин", используемый в данном описании, относится к ипраглифлозину вышеуказанной структуры, а также к его фармацевтически приемлемым формам, включая его гидраты и сольваты, а также его  
25 кристаллические формы. Соединение и способы его синтеза описаны, например, в WO 2004/080990, WO 2005/012326 и WO 2007/114475.

Термин "тофоглифлозин", используемый в данном описании, относится к тофоглифлозину вышеуказанной структуры, а также к его фармацевтически приемлемым формам, включая его гидраты и сольваты, а также его  
30 кристаллические формы. Соединение и способы его синтеза описаны, например, в WO 2007/140191 и WO 2008/013280.

Термин "лузеоглифлозин", используемый в данном описании, относится к лузеоглифлозину вышеуказанной структуры, а также к его фармацевтически

приемлемым формам, включая его гидраты и сольваты, а также его кристаллические формы.

Термин "эртуглифлозин", используемый в данном описании, относится к эртуглифлозину вышеуказанной структуры, а также к его фармацевтически приемлемым формам, включая его гидраты и сольваты, а также его кристаллические формы. Это соединение описано, например, в WO 2010/023594.

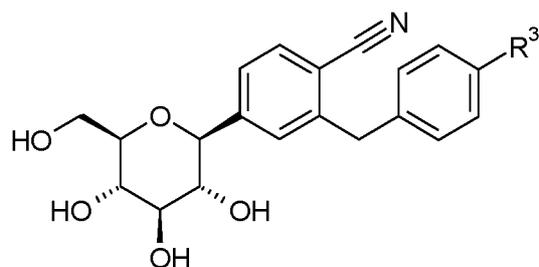
Термин "ремоглифлозин", используемый в данном описании, относится к ремоглифлозину вышеуказанной структуры, а также к его фармацевтически приемлемым формам, включая пролекарства ремоглифлозина, в частности ремоглифлозина этабонат, включая его гидраты и сольваты, а также его кристаллические формы. Способы его синтеза описаны, например, в патентных заявках EP 1 213 296 и EP 1 354 888.

Термин "серглифлозин", используемый в данном описании, относится к серглифлозину вышеуказанной структуры, а также к его фармацевтически приемлемым формам, включая пролекарства серглифлозина, в частности серглифлозина этабонат, включая его гидраты и сольваты, а также его кристаллические формы. Способы его производства описаны, например, в патентных заявках EP 1 344 780 и EP 1 489 089.

Соединение формулы (16), представленное выше, то есть сотаглифлозин, и способы его производства описаны, например, в WO 2008/042688 или WO 2009/014970.

Предпочтительными ингибиторами SGLT-2 являются глюкопиранозил-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 (C<sub>1-18</sub>-алкил)карбонила, (C<sub>1-18</sub>-алкил)оксикарбонила, фенилкарбонила и фенил-(C<sub>1-3</sub>-алкил)-карбонила.

Более предпочтительными являются глюкопиранозил-замещенные производные бензонитрила формулы (1), как описано в настоящем документе выше. Еще более предпочтительными являются глюкопиранозил-замещенные бензонитрильные производные 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, 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 выбирают из таких как: циклопропил, этил, этинил, этокси, (*R*)-тетрагидрофуран-3-илокси или (*S*)-тетрагидрофуран-3-илокси; и  $R^3$  наиболее предпочтительно представляет собой циклопропил,

или его производное, в котором одна или несколько гидроксильных групп  $\beta$ -D-глюкопиранозильной группы ацилированы группами, выбранными из ( $C_{1-18}$ -алкил)карбонила, ( $C_{1-18}$ -алкил)оксикарбонила, фенолкарбонила и фенол-( $C_{1-3}$ -алкил)-карбонила.

Предпочтительно такой ингибитор SGLT-2 представляет собой велаглифозин, как показано в формуле (2). Необязательно, одна или несколько гидроксильных групп  $\beta$ -D-глюкопиранозильной группы Велаглифлозина могут быть ацилированы группами, выбранными из ( $C_{1-18}$ -алкил)карбонила, ( $C_{1-18}$ -алкил)оксикарбонила, фенолкарбонила и фенол-( $C_{1-3}$ -алкил)-карбонила.

Таким образом, в предпочтительном варианте осуществления по меньшей мере один ингибитор SGLT-2 согласно настоящему изобретению 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 данном описании выше.

Здесь ссылки на ингибиторы SGLT-2 и/или их применение согласно изобретению охватывают фармацевтически приемлемые формы ингибиторов SGLT-2, если не указано иное.

Согласно изобретению может использоваться любая фармацевтически приемлемая форма ингибитора SGLT-2, например, формулы (1), предпочтительно формулы (18), более предпочтительно формулы (2). Например, может быть использована кристаллическая форма. Формы пролекарств также охватываются настоящим изобретением.

Формы пролекарств могут включать, например, сложные эфиры и/или гидраты. Термин «пролекарство» также включает любой ковалентно связанный носитель, который высвобождает активное соединение согласно изобретению *in vivo*, когда пролекарство вводят млекопитающему. Пролекарства соединения согласно изобретению можно получить путем модификации функциональных групп, присутствующих в соединении согласно изобретению, таким образом, что модификации расщепляются либо при обычных манипуляциях, либо *in vivo* до исходного соединения согласно изобретению.

Кристаллические формы для применения согласно изобретению включают комплекс ингибитора SGLT-2 с одной или несколькими аминокислотами (см., например, WO 2014/016381) – так называемые сокристаллы. Аминокислота для такого применения может представлять собой природную аминокислоту. Аминокислота может представлять собой протеогенную аминокислоту (включая L-гидроксипролин) или непротеогенную аминокислоту. Аминокислота может представлять собой D- или L-аминокислоту. 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 кристаллизационной водой.

Таким образом, в настоящем документе 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, предпочтительно ингибитором SGLT-2 формулы (1), более предпочтительно формулы (18) или еще более предпочтительно формулы (2) (Велаглифлозин).

5           Определенная фармацевтическая активность является основной предпосылкой, которую должен выполнять фармацевтически активный агент, прежде чем он будет одобрен в качестве лекарственного средства на рынке. Однако существует ряд дополнительных требований, которым должен соответствовать фармацевтически активный агент. Эти требования основаны на  
10 различных параметрах, связанных 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 конечных лекарственных композициях. Фармацевтически активное вещество,  
15 используемое для приготовления фармацевтических композиций, должно быть максимально чистым и гарантировать его стабильность при длительном хранении в различных условиях окружающей среды. Это важно для предотвращения использования фармацевтических композиций, которые содержат, помимо самого активного вещества, например, продукты его распада.  
20 В таких случаях содержание активного вещества в лекарственном средстве может быть меньше указанного.

          Равномерное распределение лекарственного средства в составе является решающим фактором, особенно когда лекарственное средство необходимо вводить в низких дозах. Для обеспечения равномерного распределения размер  
25 частиц активного вещества можно уменьшить до подходящего уровня, например, путем измельчения. Поскольку следует, насколько это возможно, избегать разрушения фармацевтически активного вещества как побочного эффекта измельчения (или микронизации), несмотря на жесткие условия, необходимые во время процесса, важно, чтобы активное вещество было очень  
30 стабильным на протяжении всего процесса измельчения. Только если активное вещество достаточно стабильно в процессе измельчения, можно получить гомогенный фармацевтический состав, который всегда воспроизводимо содержит заданное количество активного вещества.

Другая проблема, которая может возникнуть в процессе измельчения для получения желаемого фармацевтического состава, заключается в затрате энергии, вызванной этим процессом, и напряжении на поверхности кристаллов. В определенных обстоятельствах это может привести к полиморфным

5 изменениям, аморфизации или изменению кристаллической решетки. Поскольку фармацевтическое качество фармацевтического состава требует, чтобы активное вещество всегда имело одинаковую кристаллическую морфологию, с этой точки зрения стабильность и свойства кристаллического активного вещества также подвергаются строгим требованиям.

10 Стабильность фармацевтически активного вещества также важна в фармацевтических композициях для определения срока годности конкретного лекарственного средства; срок годности представляет собой промежуток времени, в течение которого лекарственное средство можно применять без какого-либо риска. Поэтому высокая стабильность лекарственного средства в

15 вышеупомянутых фармацевтических композициях при различных условиях хранения является дополнительным преимуществом как для пациента, так и для производителя.

Поглощение влаги снижает содержание фармацевтически активного вещества из-за увеличения веса, вызванного поглощением воды.

20 Фармацевтические композиции, склонные к впитыванию влаги, во время хранения должны быть защищены от влаги, например, путем добавления подходящих осушающих агентов или путем хранения лекарственного средства в среде, защищенной от влаги. Поэтому предпочтительно, чтобы фармацевтически активное вещество было в лучшем случае слегка гигроскопичным.

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

Помимо указанных выше требований, следует, как правило, иметь в виду, что любое изменение твердого состояния фармацевтической композиции, способное улучшить ее физическую и химическую стабильность, дает

30 значительное преимущество перед менее стабильными формами того же лекарственного средства.

Кристаллический комплекс/сокристалл между природной аминокислотой и ингибитором SGLT-2 (например, глюкопиранозил-замещенным производным бензола или ингибитором SGLT-2 формулы (1) или формулы (18), или, в

частности, формулы (2), то есть Велаглифлозином) отвечает важным требованиям, упомянутым выше.

Ингибиторы SGLT-2 для применения согласно изобретению могут быть приготовлены в виде фармацевтических композиций. Их можно приготовить 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 можно приготовить, например, для парентерального введения. Твердые составы включают таблетки, гранулированные формы и другие твердые формы, такие как суппозитории. Среди твердых составов предпочтительны таблетки и гранулированные формы.

Фармацевтические композиции в значении, предусмотренном настоящим изобретением, могут содержать ингибитор SGLT-2 по настоящему изобретению и один или несколько наполнителей. Можно использовать любой наполнитель, который обеспечивает или поддерживает желаемый медицинский эффект. Такие наполнители доступны специалисту в данной области. Полезными наполнителями являются, например, антиадгезивы (используются для уменьшения адгезии между порошком (гранулами) и поверхностями пуансонов и, таким образом, предотвращения прилипания к пуансонам таблеток), связующие (растворы связующих или сухие связующие, которые удерживают ингредиенты вместе), покрытия (для защиты ингредиентов таблеток от порчи из-за влаги в воздухе и облегчения проглатывания больших таблеток или таблеток с неприятным вкусом), дезинтеграторы (чтобы таблетка распадалась при разбавлении), наполнители, разбавители, ароматизаторы, красители, глиданты (регуляторы текучести - для облегчения текучести порошка за счет уменьшения трения и сцепления между частицами), смазочные материалы (для предотвращения слипания ингредиентов и прилипания к пуансону для таблеток или машине для наполнения капсул), консерванты, сорбенты, подсластители и т.д.

Составы согласно изобретению, например, твердые составы могут содержать носители и/или разрыхлители, выбранные из группы сахаров и сахарных спиртов, например, маннит, лактоза, крахмал, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза и производные целлюлозы, например метилцеллюлоза и т.п.

Процедуры производства составов, подходящих для животных из семейства собачьих, известны специалистам в данной области, а для твердых составов включают, например, прямое прессование, сухую грануляцию и влажную грануляцию. В процессе прямого прессования активный ингредиент и все другие наполнители помещаются вместе в аппарат для прессования, который непосредственно применяется для прессования таблеток из этого материала. Полученные таблетки могут быть впоследствии дополнительно покрыты оболочкой для их физической и/или химической защиты, например, с помощью материала, известного из уровня техники.

Единица для введения, например, разовая жидкая доза или единица твердого состава, например, таблетка может содержать от 0,1 мг до 10 мг или, например, от 0,3 до 1 мг, от 1 до 3 мг, от 3 до 10 мг; или от 5 до 2500 мг, или, например, от 5 до 2000 мг, от 5 до 1500 мг, от 10 до 1500 мг, от 10 до 1000 мг или от 10 до 500 мг ингибитора SGLT-2 для применения согласно изобретению. Как понятно специалисту, содержание ингибитора SGLT-2 в твердом составе или любом описанном в данном документе составе для введения животному из семейства собачьих может быть увеличено или уменьшено, в зависимости от обстоятельств, пропорционально массе тела животного из семейства собачьих, которого необходимо лечить.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция для применения согласно изобретению предназначена для перорального или парентерального введения, предпочтительно для перорального введения. Особенно пероральное введение улучшается вспомогательными веществами, которые изменяют запах и/или тактильные свойства фармацевтической композиции для предполагаемого пациента, например, как описано.

Когда ингибитор SGLT-2 для применения согласно изобретению составлен для перорального введения, предпочтительно, чтобы наполнители придавали свойства, например: вкусовые качества и/или разжевываемость, которые делают состав пригодным для введения животному из семейства собачьих.

Также предпочтительными являются жидкие составы. Жидкие составы могут представлять собой, например, растворы, сиропы или суспензии. Их можно вводить непосредственно животному из семейства собачьих или можно смешивать с пищей и/или питьем (например, питьевой водой и т.п.) животного из семейства собачьих. Одним из преимуществ жидкого состава (аналогичного

составу в гранулированной форме) является то, что такая лекарственная форма обеспечивает точное дозирование. Например, ингибитор SGLT-2 можно дозировать точно пропорционально массе тела животного из семейства собачьих. Типичные композиции жидких составов известны специалисту в  
5 данной области.

Практикующий специалист в данной области может определить подходящие дозы для применений настоящего изобретения. Предпочтительные единицы дозировки включают мг/кг массы тела, т.е. мг ингибитора SGLT-2 на массу тела млекопитающего, отличного от человека, за исключением кошачьих,  
10 в частности животных из семейства собачьих. Ингибитор SGLT-2 по настоящему изобретению можно, например, вводить в дозах 0,01-10 мг/кг массы тела в день, например, 0,01-5 мг/кг массы тела в день, например, 0,01-4 мг/кг массы тела в день, например, 0,01-3 мг/кг массы тела в день, например, 0,01-2 мг/кг массы  
15 тела в день, например, 0,01-1,5 мг/кг массы тела в день, например, 0,01-1 мг/кг массы тела в день, например, 0,01-0,75 мг/кг массы тела в день, например, 0,01-0,5 мг/кг массы тела в день, например, 0,01-0,4 мг/кг массы тела в день; или от 0,1 до 3,0 мг/кг массы тела в день, предпочтительно от 0,2 до 2,0 мг/кг массы  
20 тела в день, более предпочтительно от 0,1 до 1 мг/кг массы тела в день или от 0,5 до 1 мг/кг массы тела в день. В другом предпочтительном варианте осуществления доза составляет 0,01-1 мг/кг массы тела в день, предпочтительно 0,01-0,5 мг/кг массы тела в день, более предпочтительно 0,02-0,4 мг/кг массы  
25 тела в день, например, 0,03-0,3 мг/кг массы тела в день.

Специалист в данной области техники может приготовить ингибитор SGLT-2 по настоящему изобретению для введения в желаемой дозе.

### **ПРИМЕРЫ**

Следующие примеры служат для дополнительной иллюстрации настоящего изобретения; но их не следует рассматривать как ограничение объема изобретения, раскрытого в данном документе.

#### **ПРИМЕР 1      Поискное клиническое полевое исследование «ДКМП» –**

##### **План**

Принадлежащих клиенту собак (старше 1 года), у которых диагностирован ДКМП с помощью физикального исследования и эхокардиографии (модифицированный NYHA класса 2 и 3), лечат перорально один раз в день дозой Велаглифлозина 0,3 мг/кг массы тела. В течение периода исследования

масса тела, оценка состояния тела, артериальное давление и состояние сердечно-сосудистой системы регулярно проверяются во время визитов исследователя в исследовательский центр. Дополнительно выполняются рентгенограммы грудной клетки (в правой боковой и дорсо-вентральной проекциях),  
5 эхокардиография (IVSd, диаметр LA, диаметр Ao, LVIDd, LVWd, LVWs, IVSd, LVPWd, EDV, ESV, EF, %FS, наличие выпота) и электрокардиография. Чтобы получить максимально полную картину, регулярные анализы крови включают полный гематологический анализ (лейкоциты (WBC), дифференциал лейкоцитов, эритроциты, гемоглобин, гематокрит, тельца Гейнца, количество  
10 тромбоцитов), биохимический анализ (общий белок, альбумин, глобулин, щелочная фосфатаза (ALP), аланиновая трансаминаза (ALT), аспартаттрансаминаза (AST), общий билирубин, креатинин, содержание азота мочевины или мочевины в крови (BUN), кальций, натрий, калий, хлорид, фосфор, глюкоза, холестерин, триглицериды, фруктозамин), измерение общего  
15 T4, кетоновых тел и сердечных биомаркеров (мозговой натрийуретический гормон в плазме NT-pro-BNP, сердечный тропонин I).

Переменными, представляющими интерес, являются количество событий, определяемых как смерть из-за заболеваний сердца, эвтаназия, связанная с сердцем, и прогрессирование стадии сердечного заболевания, а также время до  
20 события (время выживания пациентов-собак). Результаты поискового клинического полевого исследования показывают клинически значимое увеличение времени выживания и времени до события (событие определялось как общая смерть, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализация по поводу сердечной недостаточности). Кроме того, значительно  
25 улучшаются клинические параметры (например, аппетит, уровень активности и дыхание).

#### **ПРИМЕР 2 Поисковое лабораторное испытание «ЗМК» – План**

Лабораторным животным (старше 1 года), у которых диагностировано заболевание митрального клапана с помощью физикального исследования и  
30 эхокардиографии (в соответствии с рекомендациями ACVIM - стадии B2 и C), назначают перорально один раз в день дозу велаглифлозина 0,3 мг/кг массы тела. В течение периода исследования масса тела, оценка состояния тела, артериальное давление и состояние сердечно-сосудистой системы регулярно проверяются во время визитов исследователя в исследовательский центр.

Дополнительно выполняются рентгенограммы грудной клетки (в правой боковой и дорсо-вентральной проекциях), эхокардиография (IVSd, диаметр LA, диаметр Ao, LVIDd, LVWd, LVWs, IVSd, LVPWd, EDV, ESV, EF, %FS, наличие выпота) и электрокардиография. Чтобы получить максимально полную картину, регулярные анализы крови включают полный гематологический анализ (лейкоциты (WBC), дифференциал лейкоцитов, эритроциты, гемоглобин, гематокрит, тельца Гейнца, количество тромбоцитов), биохимический анализ (общий белок, альбумин, глобулин, щелочная фосфатаза (ALP), аланиновая трансаминаза (ALT), аспартаттрансаминаза (AST), общий билирубин, креатинин, содержание азота мочевины или мочевины в крови (BUN), кальций, натрий, калий, хлорид, фосфор, глюкоза, холестерин, триглицериды, фруктозамин), измерение общего Т4, кетоновых тел и сердечных биомаркеров (мозговой натрийуретический гормон в плазме NT-pro-BNP, сердечный тропонин I).

Переменными, представляющими интерес, являются количество событий, определяемых как смерть из-за заболеваний сердца, эвтаназия, связанная с сердцем, и прогрессирование стадии сердечного заболевания, а также время до события (время выживания пациентов-собак). Результаты поискового клинического лабораторного исследования показывают клинически значимое увеличение времени выживания и времени до события (событие определялось как смерть или госпитализация по поводу сердечной недостаточности, отека легких). Кроме того, значительно улучшаются клинические параметры (например, аппетит, уровень активности и дыхание).

### **ПРИМЕР 3 Поисковое клиническое полевое исследование на собаках с доклинической (скрытой) или клинической (выраженной) дилатационной кардиомиопатией (ДКМП)**

Клиническое исследование проводилось в двух небольших ветеринарных клиниках. В целом, девять собак были проверены на соответствие требованиям и включены в программу. Скрининговое кардиологическое обследование проводил врач-кардиолог соответствующего центра исследования. Болезнь сердца классифицировали как доклиническую (скрытую) или клиническую (выраженную) дилатационную кардиомиопатию (ДКМП) в соответствии с опубликованными рекомендациями John D. Bonagura и соавт. (JVC 2022). Диагноз и стадию ДКМП подтверждал независимый кардиолог. Две собаки были классифицированы как имеющие скрытую ДКМП (клинический случай 100-001

и клинический случай 100-004; NYHA класса 2/B2; Gerhard Wess JVC 2022) и две собаки как имеющие выраженную ДКМП (клинический случай 100-006 и клинический случай 100-007; NYHA класса 3/ стадия С; Gerhard Wess JVC 2022).  
Остальные пять собак страдали от различных других заболеваний сердца и поэтому были исключены из исследования.

Типичные эхокардиографические данные у собак с ДКМП включают увеличение систолического и конечно-диастолического размеров левого желудочка, уменьшение фракционного укорочения и увеличение разделения перегородки точки E. Диастолическое наполнение левого желудочка можно оценить неинвазивно с помощью импульсной доплеровской эхокардиографии. Паттерн трансмитрального потока (ТМФ) классифицируется как рестриктивный или нерестриктивный (нормальный ТМФ, нарушение релаксации и псевдонормальный паттерн). У людей и собак рестриктивный паттерн ТМФ хорошо коррелирует с высоким давлением наполнения левого желудочка и плохим прогнозом (Michele Borgarelli и соавт.; JVIM 2006). Borgarelli и соавт. сообщили о медиане времени выживаемости у собак с выраженной ДКМП (NYHA 3/стадия С) и рестриктивным профилем ТМФ 80 дней (95% ДИ 42-193 дня) при оптимальном лечении ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ-I), фуросемидом и дигоксинном. Кроме того, для скрининга ДКМП можно использовать сердечные биомаркеры, такие как N-концевой натрийуретический пептид про-B-типа (NT-proBNP) и сердечный тропонин I (сTnI) (John D. Bonagura и соавт.; JVC 2022; Gerhard Wess JVC 2022).

Двух собак, отнесенных к скрытому ДКМП (клинический случай 100-001 и клинический случай 100-004), лечили Велаглифлозином (пероральная доза 0,05 мг/кг массы тела/день) только до 180-го дня (D180), и эхокардиографические показатели не изменились. Кроме того, у обеих собак не возникло нежелательных явлений в течение 180-дневного периода исследования, а показатели крови (гематологические и биохимические) оставались в пределах нормы. В соответствии с ранее опубликованными данными (Michele Borgarelli и соавт.; JVIM 2006) обе собаки были еще живы в конце исследования.

Клинический случай 100-006 - 10-летний интактный кобель, масса тела 25,8 кг, собака смешанной породы, с диагнозом выраженная ДКМП и начало застойной сердечной недостаточности. По словам владельца, общее состояние и переносимость физических нагрузок были плохими. На момент обследования

собака не получала никаких лекарств. Клинический случай 100-006 лечили до 45-го дня (D45) только велаглифлозином (пероральная доза 0,05 мг/кг массы тела/день). В связи с естественным прогрессированием сердечного заболевания торасемид (диуретик) был добавлен на 45-й день (D45) в очень низкой дозировке (доза 0,08 мг/кг/сутки – минимальная доза, рекомендованная производителем: 0,13 мг/кг массы тела/сутки). Заболевание сердца прогрессировало, и у собаки вдобавок развилась фибрилляция предсердий. После периода лечения в течение 68 дней произошло нежелательное событие (сильная слабость, учащенное дыхание, снижение перфузии, развитие фибрилляции предсердий и вздутие живота из-за асцита), и собака прекратила исследование из-за прогрессирования заболевания сердца. Собака была подвергнута эвтаназии на 69-й день.

Клинические признаки, сердечные биомаркеры (сTnI и NT-proBNP), а также эхокардиографические измерения (выраженное увеличение левого предсердия и левого желудочка, умеренное снижение сократимости и рестриктивный характер TМF) указывали на позднюю стадию заболевания на момент включения.

Пациент достиг конца исследования через 69 дней, что согласуется с сообщенными показателями выживаемости собак ДКМП, получавших стандартное лечение. И это несмотря на тот факт, что пациент клинического случая 100-006 не получал никакого кардиозащитного лечения (например, ингибиторами АПФ) или положительной инотропной поддержки (например, дигоксина или пимобендана), а только очень низкую дозу диуретика. Уровень глюкозы и электролитов (Na и K) в крови оставался в пределах нормы на протяжении всего периода исследования. Креатинин показал небольшое увеличение, а мочевины - умеренное. Эти изменения могут быть обусловлены незначительным диуретическим действием Велаглифлозина, снижением сердечного выброса вследствие ДКМП или сочетанием этих двух факторов. NT-proBNP нормализовался в течение первых 45 дней исследования, что указывает на снижение давления наполнения левого желудочка. Этот вывод подтверждается уменьшением нормализованного внутреннего диастолического диаметра левого желудочка (LVIDDN). Сердечный TnI увеличился в течение периода исследования в результате продолжающегося прогрессирования заболевания. Масса тела существенных изменений не претерпела.

Таблица 1. Сердечные биомаркеры во время исследовательских визитов

Сердечные биомаркеры	Скрининговый визит (от D-7 до -1)	Визит 2 (D45)	Конец исследования (D69)
NT-proBNP (пмоль/л) (n<500 пмоль/л)	708,00	197,50	Не измеряли
cTnI (нг/мл) (n<0,08 нг/мл)	0,11	0,54	Не измеряли

N-концевой натрийуретический пептид про-B-типа (NT-proBNP) и сердечный тропонин I (сTnI)

5

Таблица 2. Эхокардиографические параметры во время исследовательских визитов

Эхокардиографические параметры	Скрининговый визит (от D-7 до -1)	Визит 2 (D45)
LA/Ao (n< 1,5)	3,08	2,69
MV E/A (рестриктивный > 2,0)	2,84	2,58
Эхокардиографические значения нормализованные		
LVIDDN (n< 1,65)	2,62	2,37
EDVI (мл/м <sup>2</sup> ) (n< 100 мл/м <sup>2</sup> )	280,19	225,31
ESVI (мл/м <sup>2</sup> ) (n< 50 мл/м <sup>2</sup> )	147,93	135,74
EPSS мм (n< 7 мм)	13,1	19,9
FS % (n> 20%)	24,36	20,25

10 LA (размер левого предсердия измеряется по правой парастернальной короткой оси); Ao (диаметр корня аорты); LA/Ao - соотношение левого предсердия и аорты; LVIDD (внутренний диаметр левого желудочка в конце диастолы); N нормализованные значения в соответствии с поверхностью тела и массой тела; EDVI Конечный диастолический объем левого желудочка (LV), индексированный к площади поверхности тела; ESVI Конечный систолический  
15 объем левого желудочка (LV), индексированный к площади поверхности тела; EPSS (расстояние от точки E передней створки митрального клапана до межжелудочковой перегородки); FS (фракция сокращения)

20 Клинический случай 100-007 - 7-летний интактный кобель, 26 кг, собака смешанной породы, с диагнозом клинически выраженная ДКМП и начало застойной сердечной недостаточности. По словам владельца, общее состояние и переносимость физических нагрузок были плохими. На момент обследования собака не получала никаких лекарств.

Клинический случай 100-007 лечился до D45 (43 дня) только велаглифлозином (пероральная доза 0,05 мг/кг массы тела/день). В связи с естественным прогрессированием сердечного заболевания на 45-й день был добавлен торасемид (диуретик) (доза: 0,48 мг/кг массы тела/день). Клинические признаки, сердечный биомаркер (сTnI), а также эхокардиографические измерения (выраженное увеличение левого предсердия и левого желудочка, снижение сократимости и рестриктивный характер ТМФ) указывали на позднюю стадию заболевания. Пациент дошел до регулярного визита на 90-ый день (D90) без развития нежелательных явлений. И это несмотря на то, что пациент клинического случая 100-007 не получал никакого кардиозащитного лечения (например, ингибиторов АПФ) или положительной инотропной поддержки (например, дигоксина или пимобендана). На 101 день (D101) владелец сообщил об ухудшении состояния собаки. При внеплановом визите выявлено прогрессирование ДКМП с развитием асцита. Впоследствии к текущему лечению был добавлен спиронолактон для усиления диуреза. Спиринолактон был классифицирован как запрещенный препарат в протоколе исследования. Таким образом, клинический случай 100-007 действительно достиг окончания исследования на 101 день (D101). Уровень глюкозы в крови нормализовался после начала приема исследуемого препарата. Электролиты (Na и K) и NT-ргоBNP оставались в пределах нормы до визита на 90-й день (D90) включительно. В конце исследования на 101 день (D101) выявили небольшое увеличение креатинина и мочевины. Эти изменения могут быть обусловлены незначительным диуретическим эффектом Велаглифлозина, снижением сердечного выброса вследствие ДКМП, добавлением лечения диуретиками (торасемидом) или сочетанием этих трех факторов. Сердечный TnI значительно снизился на 45-й день (D45), что указывает на уменьшение потери кардиомиоцитов. После этого сTnI умеренно увеличивался на 90-й день (D90) в результате продолжающегося прогрессирования заболевания. В конце исследования уровень NT-ргоBNP был повышен из-за прогрессирования заболевания. Размер левого предсердия, а также диастолический и систолический размеры левого желудочка прогрессивно уменьшались в течение первых 90 дней исследования. Характер ТМФ преобразовался в течение первых 42 дней исследования из рестриктивного в нерестриктивный, что указывает на снижение диастолического давления наполнения левого желудочка. Из-за

слияния раннего и позднего диастолического трансмитрального потока на 90-й день (D90) визита характер TMF определить не удалось. Гипокинез левого желудочка, определяемый по FS%, EPSS и ESVI, ухудшился в течение первых 90 дней исследования вследствие прогрессирования ДКМП и отсутствия фармакологической положительной инотропной поддержки. Масса тела существенных изменений не претерпела.

Таблица 3. Сердечные биомаркеры во время исследовательских визитов

Сердечные биомаркеры	Скрининговый визит (от D-7 до -1)	Визит 2 (D45)	Визит 3 (D90)	Конец исследования (D101)
NT-proBNP (пмоль/л) (n < 500 пмоль/л)	13,2	103,25	424,8	735,26
cTnI (нг/мл) (n < 0,08 нг/мл)	0,27	0,09	0,17	Не измеряли

N-концевой натрийуретический пептид про-B-типа (NT-proBNP) и сердечный тропонин I (сTnI)

Таблица 4. Эхокардиографические параметры во время исследовательских визитов

Эхокардиографические параметры	Скрининговый визит (от D-7 до -1)	Визит 2 (D45)	Визит 3 (D90)
LA/Ao (n < 1,5)	2,71	2,6	2,44
MV E/A (рестриктивный > 2.0)	2,78	1,87	nd (E/A инфузия)
Эхокардиографические значения нормализованные			
LVIDDN (n < 1,65)	2,6	2,57	2,51
EDVI (мл/м <sup>2</sup> ) (n < 100 мл/м <sup>2</sup> )	273,4	264,71	251,37
ESVI (мл/м <sup>2</sup> ) (n < 50 мл/м <sup>2</sup> )	167,59	180,79	157,26
EPSS мм (n < 7 мм)	13,7	15,9	18,9
FS % (n > 20%)	19,3	15,4	18,45

LA (размер левого предсердия измеряется по правой парастернальной короткой оси); Ao (диаметр корня аорты); LA/Ao - соотношение левого предсердия и аорты; LVIDD (внутренний диаметр левого желудочка в конце диастолы); N нормализованные значения в соответствии с поверхностью тела и массой тела; EDVI Конечный диастолический объем левого желудочка (LV), индексированный к площади поверхности тела; ESVI Конечный систолический объем левого желудочка (LV), индексированный к площади поверхности тела;

EPSS (расстояние от точки E передней створки митрального клапана до межжелудочковой перегородки); FS (фракция сокращения)

Краткое описание:

5 Двух собак, отнесенных к доклинической (скрытой) ДКМП, лечили Велаглифлозином только до 180-го дня (D180), и эхокардиографические показатели не изменились. Кроме того, у обеих собак не возникло нежелательных явлений в течение 180-дневного периода исследования, и показатели их крови оставались в пределах нормы.

10 Двух собак с клинически выраженной ДКМП лечили до 45-го дня (D45) только велаглифлозином. На 45-й день (D45) у обеих собак было выявлено улучшение размера левого предсердия и левого желудочка, а также одного из сердечных биомаркеров. Эти результаты являются неожиданными из-за отказа от любого кардиопротекторного или положительного инотропного лечения. Клинический случай 100-007 дополнительно продемонстрировал улучшение  
15 профиля ТМФ с рестриктивного на нерестриктивный (соотношение MV E/A), демонстрируя снижение давления наполнения левого желудочка (повышенное давление наполнения левого желудочка является важным отрицательным прогностическим показателем у людей и собак). Сократительная способность левого желудочка оставалась плохой, поскольку собаки не получали  
20 положительного инотропного препарата. У обеих собак наблюдалось умеренное, однако клинически не значимое повышение уровня креатинина и мочевины. В клиническом случае 100-007 это увеличение было временным. Увеличение показателей почек могло быть связано с незначительным диуретическим действием исследуемого препарата, снижением сердечного выброса за счет  
25 ДКМП или сочетанием этих двух факторов. Кроме того, у обеих собак могут быть возрастные изменения почек, усугубляющие повышение уровня мочевины и креатинина. Несмотря на позднюю стадию сердечного заболевания и прием только велаглифлозина, а затем и торасемида, у обеих собак с клинически выраженной ДКМП наблюдалось регулярное течение заболевания, что указывает  
30 на высокую эффективность велаглифлозина в отношении времени выживания. И это несмотря на то, что пациент клинического случая 100-006 получал только очень низкую дозу торасемида.

Заключение:

У двух собак, отнесенных к доклинической (скрытой) ДКМП и получавших Велаглифлозин, прогрессирования заболевания не наблюдалось. Несмотря на то, что они не получали стандартного лечения, обе собаки, классифицированные с клинически выраженной ДКМП и получавшие Велаглифлозин, показали время выживаемости, сравнимое с собаками, получавшими стандартное лечение. Это также сопровождалось улучшением размеров сердца (соотношение LA/AO, LVIDDN и LVEDI) и сердечных биомаркеров. Эти результаты ясно демонстрируют высокую эффективность Велаглифлозина в отношении результатов лечения и продолжительности выживания.

#### **ПРИМЕР 4    Поисковое лабораторное исследование на собаках с бессимптомным/доклиническим миксоматозным заболеванием митрального клапана (МЗМК)**

Миксоматозная болезнь митрального клапана (МЗМК) является наиболее распространенным приобретенным заболеванием сердца у собак, на него приходится примерно 75% случаев заболеваний сердца у собак (Buchanan J. W., *Adv Vet Sci Comp Med.* 1977; 21: 75-106). Для классификации МЗМК обычно используются рекомендации Американского колледжа ветеринарной внутренней медицины (ACVIM) (Keene B. W. и соавт., *J Vet Intern Med.* 2019; 33: 1127-1140). Собаки с увеличением сердца, у которых еще не появились признаки застойной сердечной недостаточности, как считают, имеют бессимптомную/доклиническую стадию B2 ACVIM. Эхокардиографические данные у собак со стадией МЗМК B2 включают дегенеративные изменения клапанов, увеличение размеров левого предсердия (соотношение LA/AO  $\geq$  1,6) и увеличение конечно-диастолических размеров левого желудочка, нормализованных к массе тела (LVIDDN  $\geq$  1,7) (Keene и соавт., 2019). Для оценки времени выживания была инициирована оценка тяжести (оценка MINE) на основе приведенных выше эхокардиографических переменных, сердечной сократимости (фракционное укорочение, FS%) и пиковой скорости трансмитральной волны E (Vezzosi T и соавт., *J Vet Intern Med* 2021, 35(3): 1238-1244). Оценка MINE связана со временем выживания и, следовательно, предоставляет прогностическую информацию.

Собаки на стадии B2 представляют особый интерес, поскольку лечение, скорее всего, принесет им существенную пользу. На данный момент только

пимобендан продемонстрировал удлинение доклинического периода (Boswood A и соавт., *J Vet Intern Med.* 2016; 30: 1765-1779).

Целью данного исследования была оценка Велаглифлозина, ингибитора натрий-глюкозного котранспортера-2, для лечения собак с  
5 бессимптомной/доклинической стадией В2 МЗМК АСВИМ. В исследование были включены три собаки породы бигль, которым ранее ветеринарный кардиолог поставил диагноз этого заболевания.

Исходные оценки включали измерение массы тела, ветеринарные осмотры, эхокардиографию, анализ мочи, сбор крови для гематологии, биохимии, ВНВ, NT-проBNP, сTnI и анализа эритропоэтина, а также рентгенограммы для оценки  
10 размера сердца, отека легких и застоя. В день исследования 0 начинали пероральное введение велаглифлозина один раз в день (0,05 мг/кг массы тела). Ветеринарное обследование, анализы мочи и забор крови для анализа вышеперечисленных показателей повторяли на 32, 59 и 91 день.  
15 Эхокардиографию повторяли на 23, 58 и 93 день. Наблюдение за общим состоянием здоровья проводили два раза в день, измерение массы тела проводили примерно каждые 3 недели.

Данные эхокардиографии:

В течение 94 дней лечения Велаглифлозином наблюдалось улучшение (т.е.  
20 снижение) двух эхокардиографических параметров, которые обычно используются для оценки тяжести и прогрессирования МЗМК: соотношение левого предсердия к аорте (LA/Ao) и внутренний диаметр левого желудочка в диастоле, нормализованный к массе тела (LVIDDN).

У первой собаки (Azul) на 58-й день наблюдалось снижение соотношения  
25 LA/Ao на 17,3% по сравнению с исходным уровнем. Хотя на 93-й день наблюдалось увеличение, его значение оставалось на 1,08% ниже исходного уровня. У второго субъекта (Birdie) на 93-й день наблюдалось снижение на 12,73% от исходного уровня. У третьего субъекта (Shelby) не наблюдалось снижения соотношения LA/Ao по сравнению с исходным уровнем.

30 На 58-й день у Azul LVIDDN снизился на 3,56%; однако к 93-му дню вернулся к уровням чуть выше исходного уровня (+0,81%). И Birdie и Shelby показали значения LVIDDN, которые были снижены по сравнению с исходным уровнем на 23, 58 и 93-й день, при этом значения на 93-й день снизились на 5,25% и 3,54% соответственно. Следует отметить, что изменение массы тела

влияет на LVIDDN. Поскольку до эхо-измерения на 23-й день у всех субъектов наблюдалось снижение массы тела, значения, полученные в этот момент времени, следует интерпретировать с осторожностью.

Дополнительно проводили оценку «Эхокардиографическая оценка митральной недостаточности» — классификацию тяжести миксоматозного заболевания митрального клапана (МЗМК) у собак (оценка MINE) (Vezzosi и соавт., 2021). Этот показатель представляет собой простую в использовании эхокардиографическую классификацию тяжести МЗМК, основанную на рутинно получаемых эхокардиографических показателях. Гипотеза заключалась в том, что оценка MINE является клинически эффективной, поскольку она связана со средним временем выживания животных (см. таблицы 5 и 6 ниже).

Таблица 5. Классификация тяжести на основе общего балла, полученного путем суммирования отдельных баллов

<b>Классификация тяжести</b>	<b>Общий балл</b>
легкая	4-5
умеренная	6-7
тяжелая	8-12
поздняя стадия	13-14

Таблица 6. Общий балл оценки MINE для трех исследуемых собак

<b>Животное</b>	<b>День исследования</b>	<b>Общий балл оценки MINE</b>
Azul	Исходный уровень	7 (умеренная тяжесть)
	День 93	8 (Увеличение за счет увеличения ФС%, также выявило увеличение частоты сердечных сокращений и цистита; такое повышение может быть связано с циститом)
Birdie	Исходный уровень	5 (легкая форма)
	День 93	5 (легкая форма)
Shelby	Исходный уровень	7 (умеренная тяжесть)
	День 93	6 (умеренная тяжесть) (уменьшение за счет улучшения диаметра левого желудочка)

Анализ крови: гематология, биохимия, ВНВ, NT-proBNP, сTnI и EPO:

Клинически значимых изменений гематологических, биохимических показателей или показателей эритропоэтина до сих пор не отмечено. Изменения сTnI также, по-видимому, не демонстрируют клинически значимой тенденции, что согласуется с предыдущими исследованиями, которые показали, что сTnI имеет более низкую способность различать стадии МЗМК и более низкую прогностическую ценность для определения риска застойной сердечной недостаточности.

Начиная с исходного уровня, уровень NT-proBNP был заметно повышен выше референтного диапазона у одного пациента (Shelby). На этапе лечения значения NT-proBNP собаки Shelby последовательно снижались в каждый момент времени измерения. Несмотря на то, что ее значение все еще превышает референтный диапазон, к 91 дню ее значение снизилось на 45,6% от исходного уровня. Значения NT-proBNP собаки Azul остались в пределах референсного диапазона значений, но также продемонстрировали тенденцию к снижению от исходного уровня к 59-му дню (снижение на 76,3%) с небольшим увеличением на 91-й день (снижение на 45,8% от исходного уровня).

ВНВ снизился в 10 раз у 2 субъектов (Azul и Birdie) на 59-й день; однако на 91-й день вернулся к исходному уровню.

Нежелательные явления:

После начала лечения наиболее частым аномальным явлением была рвота, обнаруженная в загоне. Поскольку животные содержатся в группах, частоту встречаемости для отдельных субъектов определить невозможно. Связь рвоты с тестируемым продуктом неизвестна; однако на исходном уровне был также отмечен один случай рвоты в загоне для содержания. Никакого параллельного лечения для лечения рвоты не требовалось.

После приема препарата наблюдались причмокивание/облизывание губ, тряска головой, гримасы и слюнотечение. Такие наблюдения можно объяснить пероральным введением жидкого продукта, не содержащегося в капсуле и не мешающего сохранению предполагаемых объемов дозы.

У одного животного во время лечения (Azul) развился цистит. Животное лечили по усмотрению местного ветеринара и оно выздоровело без каких-либо дальнейших проблем. Сообщалось, что цистит является частым нежелательным явлением при лечении SGLT2 у людей. Кроме того, Azul продемонстрировал увеличение сократимости FS% на 93-й день (D93) и повышенную частоту сердечных сокращений. И то, и другое можно объяснить дискомфортом/болью в животе, вызванной циститом.

Важно отметить, что в ходе этого исследования не были затронуты показатели уровня глюкозы в крови и почек, а также относительная плотность мочи, что демонстрирует профиль безопасности исследуемого препарата Велаглифлозин.

Краткое описание:

Всех трех собак с бессимптомной/доклинической МЗМК стадии В2 ACVIM лечили перорально до промежуточного анализа на 94-й день (D94) с 0,05 мг/кг массы тела велаглифлозина только один раз в день. Ни у одной из исследуемых собак не развилась застойная сердечная недостаточность (ЗСН) до 94-го дня (D94). Помимо легких желудочно-кишечных симптомов (рвота, слюнотечение, чмокание и т. д.), у одного животного развился бактериальный цистит из-за глюкозурии (Azul). Глюкозурия была отмечена у всех трех собак, продемонстрировавших фармакодинамическую эффективность исследуемого препарата Велаглифлозин. Однако ни у одного животного не было отмечено никаких изменений уровня глюкозы в крови, функции почек или электролитов сыворотки.

На данный момент у всех трех собак наблюдалось регулярное течение заболевания, и на момент промежуточного анализа они были еще живы.

Что касается размера левого предсердия, Azul не выявил изменений в соотношении LA/AO, Birdie выявил нормализацию размера левого предсердия, а Shelby продемонстрировал небольшое увеличение (ухудшение) соотношения LA/AO. Сообщенная Visser и соавт. (*J Vet Intern Med.* 2019; 33: 1909-1920) повторяемость результатов одного наблюдателя для соотношения LA/AO выявила внутрисубъектный коэффициент вариации 11,0% и 95% коэффициент повторяемости 0,44. Таким образом, изменения у Azul и Shelby были вызваны текущими изменениями. Изменение размера левого предсердия у Birdie показало улучшение, выходящее за рамки этой вариабельности, что указывает на клинически значимое улучшение.

Что касается нормализованного внутреннего диаметра левого желудочка (LVIDDN), Azul не показал изменений в LVIDDN, тогда как Birdie и Shelby продемонстрировали небольшое уменьшение (улучшение). Сообщенная Visser и соавт. (*J Vet Intern Med.* 2019; 33: 1909-1920) повторяемость результатов одного наблюдателя для LVIDDN выявила внутрисубъектный коэффициент вариации 5,9% и 95% коэффициент повторяемости 0,23. Таким образом, изменения у всех трех собак были обусловлены текущими изменениями.

Как отражено в шкале MINE, у Birdie была легкая стадия заболевания на исходном уровне и на 93-й день (D93), у Shelby - умеренная стадия на исходном уровне и на 93-й день (D93), а у Azul - умеренная стадия на исходном уровне и

тяжелая стадия на 93-й день (D93). Ухудшение показателя MINE у собаки Azul произошло за счет увеличения фракционного сокращения FS%. Согласно закону Фрэнка Старлинга, на FS% может влиять преднагрузка (конечно-диастолическое давление) или изменение симпатического тонуса. Преднагрузку можно оценить по размеру левого предсердия. Из-за неизменного соотношения LA/АО можно исключить изменение преднагрузки как причину увеличения FS. Тогда у собаки Azul выявили бактериальный цистит. Цистит в целом обычно сопровождается дискомфортом и болью в животе и, следовательно, повышенным симпатическим тонусом. На 93-й день Azul выявил несколько более высокую частоту сердечных сокращений, чем на исходном уровне, что подтверждает наличие повышенного симпатического тонуса как возможную причину ухудшения оценки MINE.

#### Заключение:

Во время перорального лечения всех трех собак с бессимптомной/доклинической МЗМК стадии B2 ACVIM с 0,05 мг/кг массы тела Велаглифлозина один раз в день только до промежуточного анализа на 94-й день (D94) ни у одной из исследуемых собак не развилась застойная сердечная недостаточность (ЗСН). В целом, измеренные данные демонстрируют стабильное состояние заболевания с признаками улучшения некоторых ключевых диагностических параметров, используемых для оценки МЗМК.

#### Ссылки

- (1) Bonagura JD и соавт., J Vet Cardiol 2022, 40: 15-50
- (2) Borgarelli M et al; J Vet Intern Med 2006, 20(1): 104-110
- (3) Boswood A и соавт., J Vet Intern Med. 2016; 30: 1765-1779
- (4) Buchanan JW, Adv Vet Sci Comp Med. 1977; 21: 75-106
- (5) Keene BW и соавт., J Vet Intern Med. 2019; 33: 1127- 1140
- (6) Lin Y и соавт., J Am Heart Assoc 2021, 10: e019274
- (7) Matsumura K и соавт., Cardiovascular Ultrasound 2019, 17(1): 26
- (8) Nishinarity R и соавт., J Am Heart Assoc 2021, 10:e017483
- (9) Santos-Gallego CG и соавт., J American College Cardiol 2019, 73(15): 1931-1944
- (10) Silva Custodio Jr J и соавт., Heart Failure Reviews 2018, 23(3): 409-418
- (11) US 2011/098240
- (12) US 2015/164856

- (13) US 2016/000816
- (14) US 2017/266152
- (15) US 2019/076395
- (16) US 10,537,570
- 5 (17) Vezzosi T и соавт., J Vet Intern Med. 2021, 35(3): 1238-1244
- (18) Visser и соавт., J Vet Intern Med. 2019; 33: 1909- 1920
- (19) Wess G, J Vet Cardiol 2022, 40: 51-68
- (20) WO 2021/092341

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Один или несколько ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемые формы для применения в способе профилактики и/или лечения  
5 одного или нескольких сердечных заболеваний у млекопитающего, отличного от человека, / пациента-млекопитающего, отличного от человека, за исключением животного из семейства кошачьих, в частности животного из семейства собачьих/ пациента-животного из семейства собачьих.

10 2. Один или несколько ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемые формы для применения по п. 1, где одно или несколько заболеваний сердца выбирают из группы, состоящей из таких как: сердечная недостаточность; застойная сердечная недостаточность; бессимптомная/доклиническая/скрытая сердечная недостаточность; сердечная  
15 недостаточность вследствие (миксоматозного) заболевания митрального клапана [(М)ЗМК]; застойная сердечная недостаточность вследствие (миксоматозного) заболевания митрального клапана [(М)ЗМК]; бессимптомная/доклиническая/скрытая сердечная недостаточность вследствие (миксоматозного) заболевания митрального клапана [(М)ЗМК]; (миксоматозное)  
20 заболевание митрального клапана [(М)ЗМК]; клинически выраженное (миксоматозное) заболевание митрального клапана [(М)ЗМК]; бессимптомное/доклиническое/скрытое (миксоматозное) заболевание митрального клапана [(М)ЗМК]; сердечная недостаточность вследствие дилатационной кардиомиопатии (ДКМП); застойная сердечная недостаточность  
25 вследствие дилатационной кардиомиопатии (ДКМП); бессимптомная/доклиническая/скрытая сердечная недостаточность вследствие дилатационной кардиомиопатии (ДКМП); дилатационная кардиомиопатия (ДКМП); клинически выраженная дилатационная кардиомиопатия (ДКМП); бессимптомная/доклиническая/скрытая дилатационная кардиомиопатия (ДКМП);  
30 аортальный стеноз (клапанный, надклапанный и/или подклапанный).

3. Один или несколько ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемые формы для применения по п. 2, где одно или несколько заболеваний сердца выбирают из группы, состоящей из таких как: (миксоматозное)

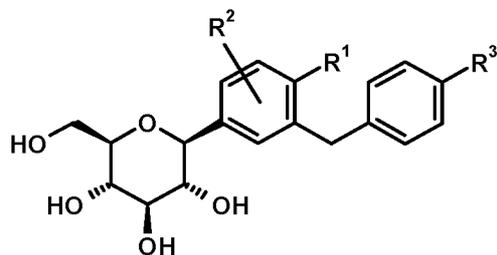
заболевание митрального клапана [(М)ЗМК], клинически выраженное (миксоматозное) заболевание митрального клапана [(М)ЗМК], бессимптомное/доклиническое/скрытое (миксоматозное) заболевание митрального клапана [(М)ЗМК], дилатационная кардиомиопатия (ДКМП),  
5 клинически выраженная дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), бессимптомная/доклиническая/скрытая дилатационная кардиомиопатия (ДКМП).

4. Один или несколько ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемые формы для применения по п. 2, где одно или несколько заболеваний  
10 сердца выбирают из группы, состоящей из таких как: (миксоматозное) заболевание митрального клапана [(М)ЗМК]; клинически выраженное (миксоматозное) заболевание митрального клапана [(М)ЗМК]; бессимптомное/доклиническое/скрытое (миксоматозное) заболевание митрального клапана [(М)ЗМК].

5. Один или несколько ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемые формы для применения по любому из п.п. 1 - 4, где один или несколько ингибиторов SGLT-2 представляют собой глюкопиранозил-замещенные производные бензола.  
15

6. Один или несколько ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемые формы для применения по любому из п.п. 1 - 5, где один или несколько ингибиторов SGLT-2 выбирают из группы, состоящей из таких как:

(1) глюкопиранозил-замещенное производное бензола формулы (1)



в которой R<sup>1</sup> обозначает циано, Cl или метил (наиболее предпочтительно циано);

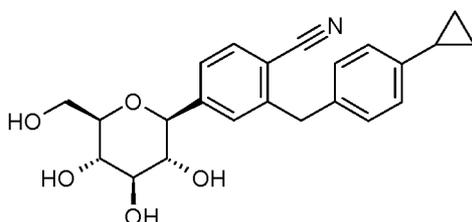
R<sup>2</sup> обозначает H, метил, метокси или гидроксигруппы (наиболее предпочтительно H) и

$R^3$  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;

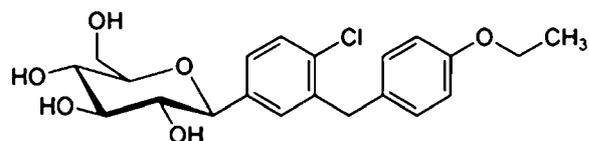
в которой  $R^3$  предпочтительно выбирают из таких как: циклопропил, этил, этинил, этокси, (*R*)-тетрагидрофуран-3-илокси или (*S*)-тетрагидрофуран-3-илокси; и наиболее предпочтительно  $R^3$  представляет собой циклопропил,

или его производное, в котором одна или несколько гидроксильных групп  $\beta$ -D-глюкопиранозильной группы ацилированы группами, выбранными из (C<sub>1-18</sub>-алкил)карбонила, (C<sub>1-18</sub>-алкил)оксикарбонила, фенилкарбонила и фенил-(C<sub>1-3</sub>-алкил)-карбонила;

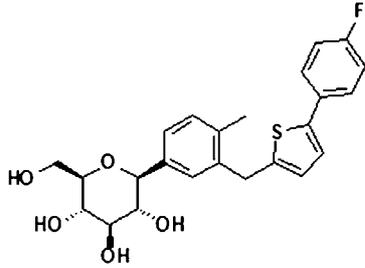
- (2) Велаглифлозин, представленный формулой (2):



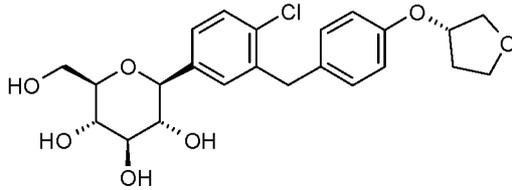
- (3) Дапаглифлозин, представленный формулой (3):



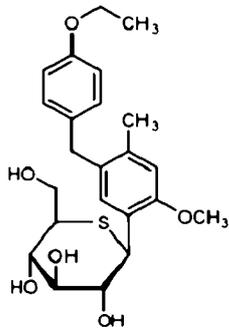
- (4) Канаглифлозин, представленный формулой (4):



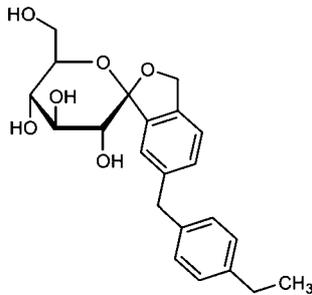
(5) Эмпаглифлозин, представленный формулой (5):



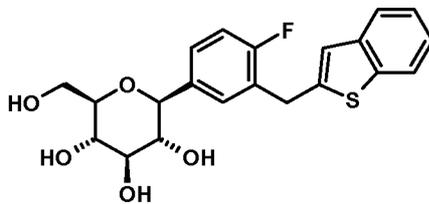
(6) Лузеоглифлозин, представленный формулой (6):



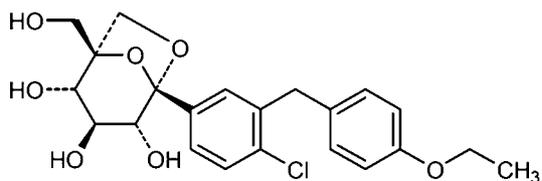
(7) Тофоглифлозин, представленный формулой (7):



(8) Ипраглифлозин, представленный формулой (8):



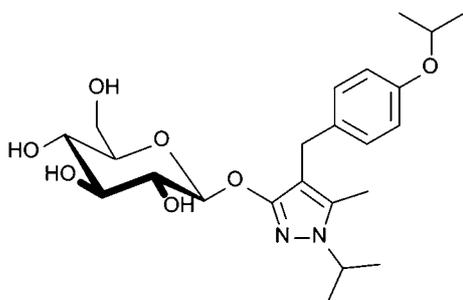
(9) Эртуглифлозин, представленный формулой (9):



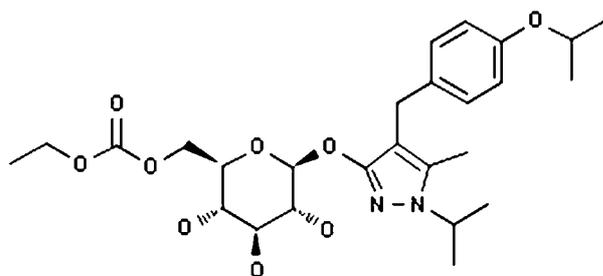
(10) Атиглифлозин, представленный формулой (10):



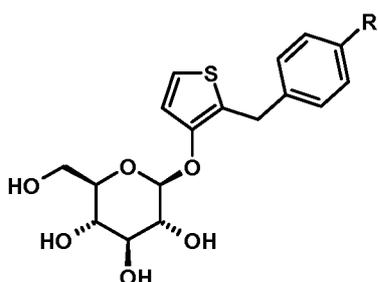
(11) Ремоглифлозин, представленный формулой (11):



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



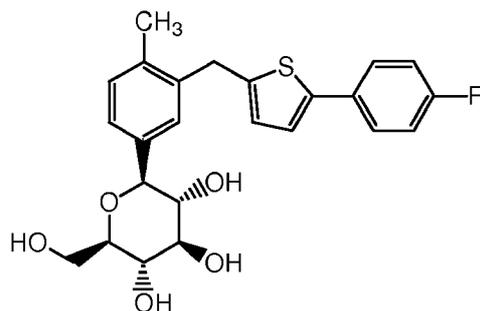
(12) производное тиофена формулы (12)



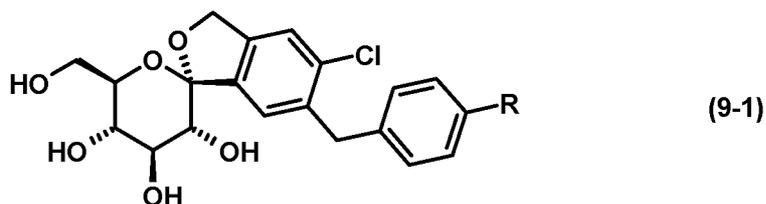
(7-1)

в которой R обозначает метокси или трифторметокси;

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

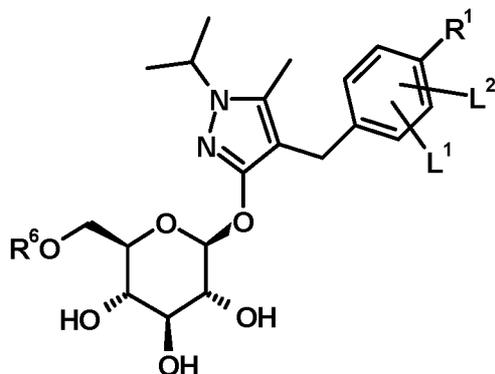


- (14) спирокетальное производное формулы (14):



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

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



в которой

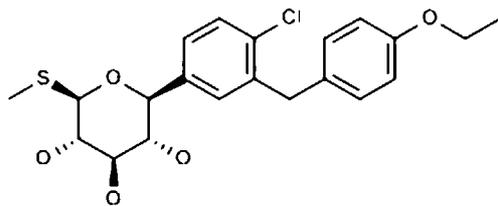
R<sup>1</sup> обозначает C<sub>1-3</sub>-алкокси,

L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup> независимо один от другого обозначают H или F,

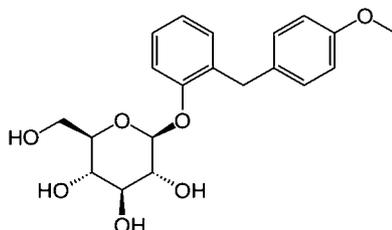
R<sup>6</sup> обозначает H, (C<sub>1-3</sub>-алкил)карбонил, (C<sub>1-6</sub>-

алкил)оксикарбонил, фенилоксикарбонил, бензилоксикарбонил или бензилкарбонил;

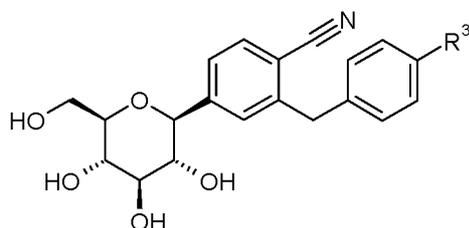
- (16) Сотаглифлозин, представленный формулой (16):



(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, 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 выбирают из таких как: циклопропил, этил, этинил, этокси, (*R*)-тетрагидрофуран-3-илокси или (*S*)-тетрагидрофуран-3-илокси; и  $R^3$  наиболее предпочтительно представляет собой



комплекс между одним или несколькими ингибиторами SGLT2 и одной или несколькими аминокислотами, предпочтительно пролином, более предпочтительно L-пролином; и наиболее предпочтительно представляет собой сокристалл одного или нескольких ингибиторов SGLT2, L-пролина и кристаллизационной воды.

8. Один или несколько ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемые формы для применения по любому из п.п. 1 - 7, где млекопитающее, отличное от человека, за исключением животного из семейства кошачьих, в частности животное из семейства собачьих, представляет собой пациента-млекопитающее, отличное от человека, за исключением животного из семейства кошачьих, в частности животное из семейства собачьих, нуждающееся в такой профилактике и/или лечении; и предпочтительно представляет собой собаку, нуждающуюся в такой профилактике и/или лечении, более предпочтительно собаку, не страдающую диабетом, нуждающуюся в такой профилактике и/или лечении.

9. Один или несколько ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемые формы для применения по любому из п.п. 1 - 8, где один или несколько ингибиторов SGLT-2 вводят перорально, парентерально, внутривенно, подкожно или внутримышечно, предпочтительно перорально.

10. Один или несколько ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемые формы для применения по любому из п.п. 1 - 9, где один или несколько ингибиторов SGLT-2 следует вводить в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 10 мг/кг массы тела в день, предпочтительно в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 5 мг/кг массы тела в день, более предпочтительно в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 4 мг/кг массы тела в день, даже более предпочтительно в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 3 мг/кг массы тела в день, даже более предпочтительно в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 2 мг/кг массы тела в день, даже более предпочтительно в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 1 мг/кг массы тела в день, даже более предпочтительно в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 0,5 мг/кг массы тела в день, наиболее предпочтительно в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 0,3 мг/кг массы тела в день.

11. Один или несколько ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемые формы для применения по любому из п.п. 1 - 10, где такой один или несколько ингибиторов SGLT2 или их фармацевтически приемлемых форм  
5 следует вводить один раз в день или два раза в день.

12. Один или несколько ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемые формы для применения по любому из п.п. 1 - 11, где один или несколько ингибиторов SGLT2 представляют собой велаглифлозин, который  
10 следует вводить в виде единственного ингибитора SGLT-2, предпочтительно перорально, более предпочтительно один или два раза в день в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 1 мг/кг массы тела, даже более предпочтительно в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 0,5 мг/кг массы тела, даже более предпочтительно в дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 0,3 мг/кг массы тела, наиболее предпочтительно один  
15 раз в день в дозе 0,05 мг/кг массы тела.

13. Один или несколько ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемые формы для применения по п. 12, где велаглифлозин как единственный ингибитор SGLT-2 следует вводить перорально один раз в день в  
20 дозе от 0,01 мг/кг массы тела до 0,3 мг/кг массы тела, предпочтительно в дозе 0,05 мг/кг массы тела.

14. Один или несколько ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемые формы для применения по любому из п.п. 1 - 13, где один или  
25 несколько ингибиторов SGLT-2 следует вводить до, после или одновременно с введением одного или нескольких других активных фармацевтических ингредиентов, предпочтительно выбранных из группы, состоящей из таких как: другой ингибитор SGLT-2 или его фармацевтически приемлемая форма, один или несколько диуретиков, таких как фуросемид, торасемид или спиронолактон;  
30 один или несколько бета-блокаторов, таких как атенолол или пропранолол; один или несколько блокаторов кальциевых каналов, таких как амлодипин и дилтиазем; один или несколько ингибиторов АПФ, таких как беназеприл, рамиприл или эналаприл; один или несколько блокаторов рецепторов ангиотензина, таких как телмисартан; один или несколько антиаритмических

агентов, таких как флекаинид; один или несколько ингибиторов агглютинации тромбоцитов, таких как клопидогрель; один или несколько нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), таких как аспирин; один или несколько антикоагулянтов, таких как кумарины (антагонисты витамина К), (низкомолекулярный) гепарин, синтетические пентасахаридные ингибиторы фактора Ха, а также прямые ингибиторы фактора Ха и/или прямые ингибиторы тромбина; и/или один или несколько сенсibilизаторов кальциевых каналов и/или положительные инотропы, такие как пимобендан и/или алкалоиды наперстянки.

10

15. Один или несколько ингибиторов SGLT-2 или их фармацевтически приемлемые формы для применения по любому из п.п. 1 - 14, где профилактический и/или терапевтический эффект характеризуется одним или более из следующих клинических и/или биохимических параметров:

15

- улучшенная кардиометаболическая эффективность, характеризующаяся увеличением соотношения [сердечный выброс/потребленный метаболический субстрат] и/или характеризующаяся увеличением соотношения [сердечный выброс/ потребленный кислород];

20

- увеличение продуцирования кетоновых тел в печени, характеризующееся повышением уровней в плазме 3-гидроксимасляной кислоты и/или соответствующих ацилкарнитинов, т.е. гидроксибутирилкарнитина, а также повышением уровня в плазме одной или нескольких аминокислот с разветвленной цепью (валина, лейцина и изолейцина);

25

- улучшение функции сердца за счет снижения пред- и/или постнагрузки, улучшения функции структуры артериальной стенки;

30

- улучшенные эхокардиографические параметры, такие как уменьшение LA (размер левого предсердия, измеренный как правая парастернальная короткая ось), LA/Ao (соотношение левого предсердия к аорте; Ao = диаметр корня аорты), IVSd (конечный диастолический размер межжелудочковой перегородки, т.е. толщина межжелудочковой перегородки) и/или LAD (левое предсердие измеряется как правая парастернальная длинная ось), а также улучшенные сердечные биомаркеры, такие как снижение NT-проBNP (N-концевой прогормон мозгового натрийуретического пептида) и/или снижение

сTnI (сердечный тропонин I) и/или повышение концентрации эритропоэтина, а также улучшенный шум в сердце;

5 - отсроченное начало различных фенотипов заболеваний сердца, таких как (М)ЗМК и/или ДКМП, предпочтительно не менее чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 и более месяцев, или даже прекращение прогрессирования различных фенотипов заболеваний сердца, таких как (М)ЗМК и/или ДКМП;

10 - более длительное время выживания, предпочтительно по крайней 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 крайней 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 заболеваемости и/или смертности из-за заболеваний сердца;

15 - улучшение клинических признаков, таких как снижение проявлений, например, одышки или диспноэ, кашля, депрессии, непереносимости физических нагрузок, отсутствия аппетита, обмороков, вздутия живота и/или полидипсии;

20 - удлинение времени до события (например, сердечной недостаточности, смерти из-за заболеваний сердца, появления клинических признаков, необходимости дополнительного сопутствующего лечения, увеличения дозы сопутствующей терапии - диуретиков);

- более высокое качество жизни.

25 16. Фармацевтическая композиция, содержащая один или несколько ингибиторов SGLT2 или их фармацевтически приемлемые формы по любому из п.п. 1 - 15 для применения по любому из пп. 1-15.