



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

## (12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2010109449/15, 15.08.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

16.08.2007 ЕР 07114458.8

(43) Дата публикации заявки: 20.10.2011 Бюл. № 29

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 16.03.2010(86) Заявка РСТ:  
ЕР 2008/060744 (15.08.2008)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2009/022010 (19.02.2009)Адрес для переписки:  
101000, Москва, М. Златоустинский пер., 10,  
кв. 15, "ЕВРОМАРКПАТ"

(71) Заявитель(и):

БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ  
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)

(72) Автор(ы):

ДУГИ Клаус (DE),  
МАРК Михаэль (DE),  
ХИММЕЛЬСБАХ Франк (DE)

RU 20109449 A

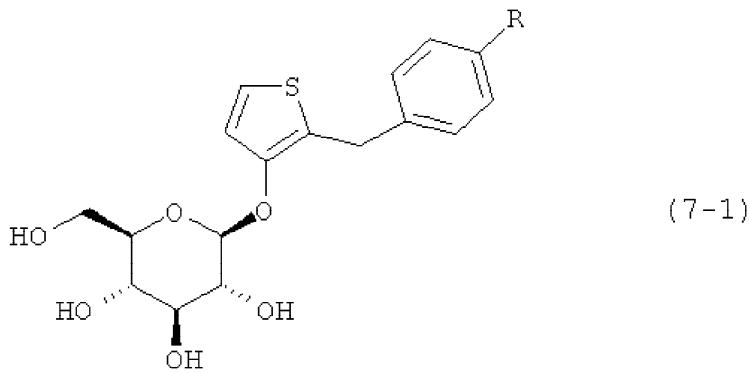
(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, ВКЛЮЧАЮЩАЯ ИНГИБИТОР SGLT2 В  
КОМБИНАЦИИ С ИНГИБИТОРОМ ДПП-IV

## (57) Формула изобретения

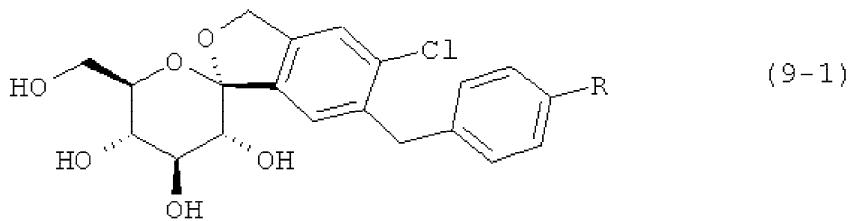
1. Фармацевтическая композиция, содержащая ингибитор SGLT2, выбранный из группы, включающей

- (1) дапаглифлозин,
- (2) ремоглифлозин или этабонат ремоглифлозина,
- (3) серглифлозин или этабонат серглифлозина,
- (4) 1-хлор-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-2-(4-этилбензил)бензол,
- (5) (1S)-1,5-ангидро-1-[5-(азулен-2-илметил)-2-гидроксифенил]-D-сорбит,
- (6) (1S)-1,5-ангидро-1-[3-(1-бензотиен-2-илметил)-4-фторфенил]-D-сорбит,
- (7) производное тиофена формулы (7-1)

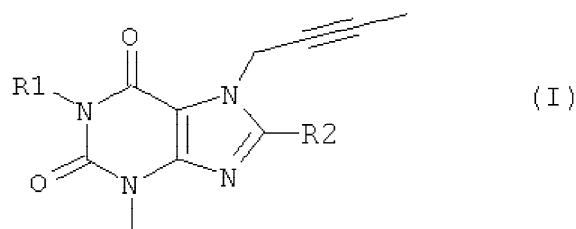
RU 20109449 A



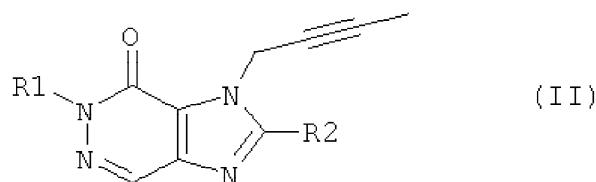
где R обозначает метоксигруппу или трифторметоксигруппу,  
 (8) 1-( $\beta$ -D-глюкопиранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфенил)-2-тиенилметил]бензол,  
 (9) производное спирокетала формулы (9-1)



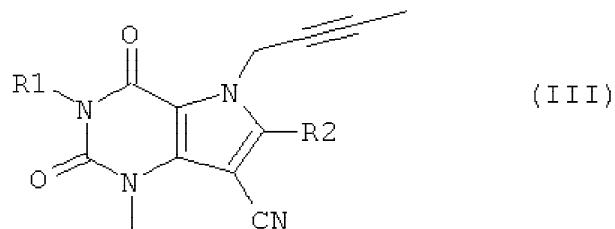
где R обозначает метоксигруппу, трифторметоксигруппу, этоксигруппу, этил, изопропил или трет-бутил,  
 или их фармацевтически приемлемые соль, гидрат или сольват,  
 в комбинации с ингибитором ДПП-IV формулы (I)



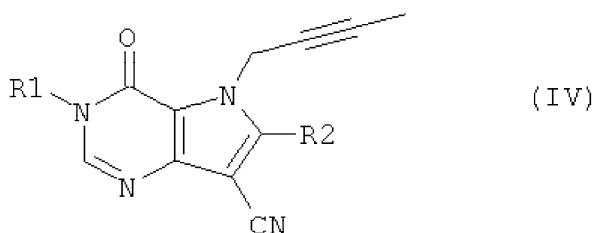
или формулы (II)



или формулы (III)



или формулы (IV)



где R1 обозначает ([1,5]нафтиридин-2-ил)метил, (хиназолин-2-ил)метил, (хиноксалин-6-ил)метил, (4-метилхинализон-2-ил)метил, 2-цианобензил, (3-цианохинолин-2-ил)метил, (3-цианопиридин-2-ил)метил, (4-метилпиримидин-2-ил)метил или (4,6-диметилпиримидин-2-ил)метил, а R2 обозначает 3-(R)-аминопиперидин-1-ил, (2-амино-2-метилпропил)метиламино или (2-(S)-аминопропил)метиламиногруппу или их фармацевтически приемлемую соль.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, где ингибитор ДПП-IV выбран из группы, включающей

1-[(4-метилхинализон-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантин,

1-[(1,5)нафтиридин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин,

1-[(хиназолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин,

2-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)-3-(бут-2-инил)-5(4-метилхинализон-2-лиметил)-3,5-дигидроимидаzo[4,5-d]пиридазин-4-он,

1-[(4-метилхинализон-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-[(2-амино-2-метилпропил)метиламино]ксантин,

1-[(3-цианохинолин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин,

1-(2-цианобензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин,

1-[(4-метилхинализон-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-[(S)-(2-аминопропил)метиламино]ксантин,

1-[(3-цианопиридин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин,

1-[(4-метилпиримидин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин,

1-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин,

1-[(хиноксалин-6-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-((R)-3-аминопиперидин-1-ил)ксантин

или их фармацевтически приемлемые соли.

3. Фармацевтическая композиция по п.1 или 2, отличающаяся тем, что ингибитор ДПП-IV представляет собой 1-[(4-метилхинализон-2-ил)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-ил)-8-(3-(R)-аминопиперидин-1-ил)ксантин или его фармацевтически приемлемую соль.

4. Фармацевтическая композиция по п.1 или 2, отличающаяся тем, что ингибитор SGLT2 представляет собой дапаглифлозин или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват.

5. Фармацевтическая композиция по п.1 или 2, отличающаяся тем, что ингибитор SGLT2 представляет собой 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфенил)-2-тиенилметил]бензол или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват.

6. Фармацевтическая композиция по п.1 или 2, отличающаяся тем, что композиция

является подходящей для совместного или одновременного, или последовательного использования ингибитора SGLT2 и ингибитора ДПП-IV.

7. Фармацевтическая композиция по п.1 или 2, отличающаяся тем, что ингибитор SGLT2 и ингибитор ДПП-IV содержатся в одной лекарственной форме.

8. Фармацевтическая композиция по п.1 или 2, отличающаяся тем, что ингибитор SGLT2 и ингибитор ДПП-IV каждый содержатся в отдельной лекарственной форме.

9. Способ профилактики, замедления прогрессирования, приостановки или лечения метаболического нарушения, выбранного из группы, включающей сахарный диабет типа 1, сахарный диабет типа 2, нарушенную толерантность к глюкозе, нарушенный уровень глюкозы в крови натощак, гипергликемию, гипергликемию после приема пищи, избыточную массу тела, ожирение и метаболический синдром у нуждающегося в таком лечении пациента, заключающийся в том, что ингибитор SGLT2 по пп.1, 4 или 5 вводят в комбинации или поочередно с ингибитором ДПП-IV по пп.1, 2 или 3.

10. Способ по п.9, где у пациента установлен диагноз одного или более состояний, выбранных из группы, включающей избыточную массу тела, ожирение, висцеральное ожирение и центральное ожирение.

11. Способ по п.9, где у пациента наблюдается одно, два или более следующих состояний:

- (а) концентрация глюкозы в крови или глюкозы в плазме натощак более 110 мг/дл, прежде всего более 125 мг/дл,
- (б) уровень глюкозы в плазме после приема пищи равен 140 мг/дл или более,
- (в) уровень HbA1c равен 6,5% или более, прежде равен 8,0% или более.

12. Способ по п.9, где у пациента наблюдается одно, два или более следующих состояний:

- (а) ожирение, висцеральное ожирение и/или центральное ожирение,
- (б) уровень триглицеридов в крови  $\geq 150$  мг/дл,
- (в) уровень холестерина-ЛПВП в крови  $<40$  мг/дл у женщин и  $<50$  мг/дл у мужчин,
- (г) систолическое кровяное давление  $\geq 130$  мм рт.ст. и диастолическое кровяное давление  $\geq 85$  мм рт.ст.,
- (д) уровень глюкозы в крови натощак  $\geq 110$  мг/дл.

13. Способ по п.9, где пациенту противопоказано лечение в режиме монотерапии метформином и/или у него наблюдается непереносимость метформина в терапевтических дозах.

14. Способ по п.9, где у пациента наблюдается недостаточное гликемическое регулирование, несмотря на лечение в режиме монотерапии ингибитором SGLT2, таким как ингибитор SGLT2 по пп.1, 4 или 5.

15. Способ по п.9, где у пациента наблюдается недостаточное гликемическое регулирование, несмотря на лечение в режиме монотерапии ингибитором ДПП-IV, таким как ингибитор ДПП-IV по пп.1, 2 или 3.