РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 619 939**(13) **C2**

(51) МПК
C07D 273/08 (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01)
A61K 31/32 (2006.01)
A61P 39/04 (2006.01)

(12) ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21)(22) Заявка: **2014130182, 28.12.2012**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
28.12.2012

Дата регистрации:
22.05.2017

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
30.12.2011 HU P1100731

(43) Дата публикации заявки: **20.02.2016** Бюл. № **5**

(45) Опубликовано: **22.05.2017** Бюл. № **15**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **30.07.2014**

(86) Заявка PCT:
HU 2012/000145 (28.12.2012)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2013/098572 (04.07.2013)

Адрес для переписки:
191002, Санкт-Петербург, а/я 5, ООО "Ляпунов и партнеры"

(72) Автор(ы):
ЧИЗМАДИА Г. Имре (HU),
МУЧИ Зольтан (HU),
КОЦКАШ Андреа Нарцис (HU)

(73) Патентообладатель(и):
СТРАТОКСЕР(С) КФТ. (HU)

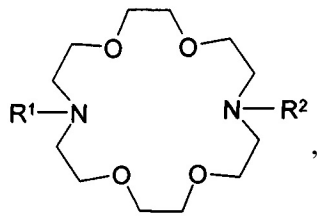
(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **RU 2060256 C1, 20.05.1996. Terry L Yost; Bryan C Fagan; Leonardo R Allain; Craig E Barnes; Sheng Dai; Michael J Sepaniak; and Ziling Xue. Crown ether-doped sol-gel materials for strontium(II) separation, Analytical Chemistry, 72, Nr:21, стр.5516-5519, 2000. Brücher E; Györi B; Emri J; Solymosi P; Sztanyik L B; Varga L. JOURNAL OF THE** (см. прод.)

RU 2619939 C2

(54) СОЕДИНЕНИЯ, ОБРАЗУЮЩИЕ КОМПЛЕКСЫ

(57) Формула изобретения

1. Соединения общей формулы

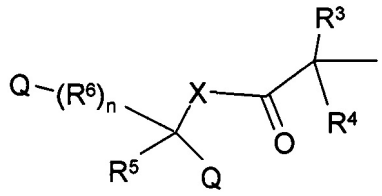


,

(I)

где R^1 и R^2 являются одинаковыми или различными группами общей формулы

RU 2619939 C2


(II)

и их соли и/или комплексы,

где

n представляет собой 0, 1 или 2,

Q представляет собой карбоксильную группу,

X представляет собой атом азота, при этом заместитель азота представляет собой атом водорода;

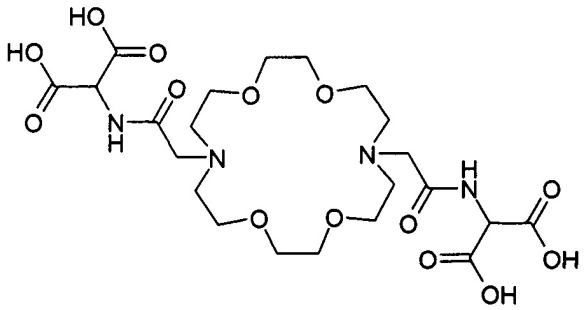
R^3, R^4 и R^5 являются одинаковыми и представляют собой атом водорода,

R^6 представляет собой насыщенную или ненасыщенную C_1-C_2-алкильную группу.

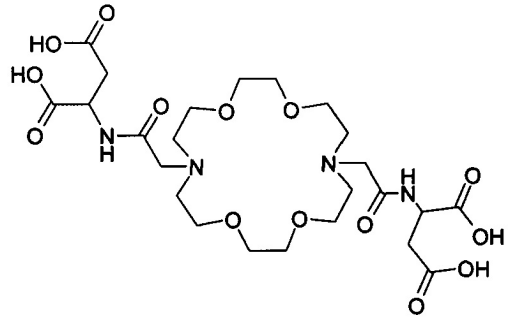
2. Соединение общей формулы (I) по п. 1 или его соли и/или комплексы, где R^1 и R^2 являются одинаковыми и значения n, Q, X, R^3, R^4, R^5 и R^6 в общей формуле (II) являются такими, как указано в п. 1.

3. Соединения общей формулы (I) по п. 1, выбранные из

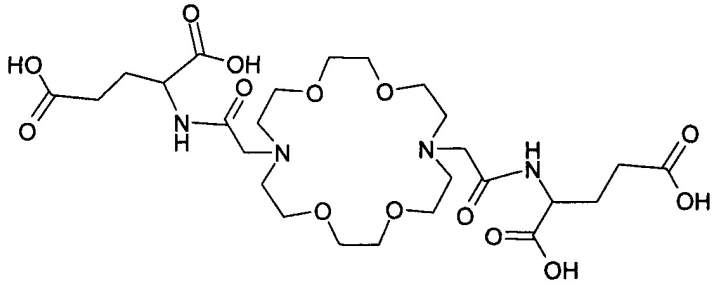
2-(2-{16-[(дикарбоксиметил-карбамоил)-метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диаза-циклооктадец-7-ил}-ацетиламино)-малоновая кислота формулы:


(P-1),

2-(2-{16-[(1,2-дикарбокси-этилкарбамоил)-метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диаза-циклооктадец-7-ил}-ацетиламино)-янтарная кислота формулы:


(P-2),

2-(2-{16-[(1,3-дикарбокси-пропилкарбамоил)-метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диаза-циклооктадец-7-ил}-ацетиламино)-глутаровая кислота формулы:


(P-3)

или их соли и комплексы.

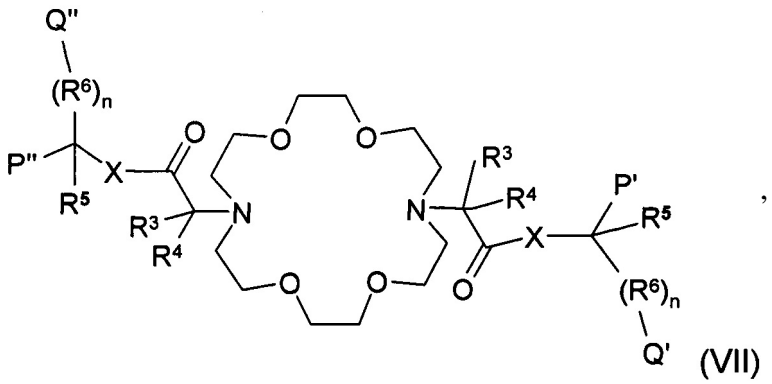
RU 2619939 C2

RU 2619939 C2

4. Комплексы соединений по любому из пп. 1-3 с магнием, кальцием, стронцием, оловом или свинцом и их соли с щелочным или щелочноземельным металлом.

5. Кислотно-аддитивные соли соединений по любому из пп. 1-4, содержащие в качестве образующих их соединений органические кислоты, предпочтительно насыщенные или ненасыщенные, замещенные или незамещенные алифатические карбоновые кислоты, например муравьиную кислоту, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, масляную кислоту, изомасляную кислоту, стеариновую кислоту, декановую кислоту, себациновую кислоту, оротовую кислоту, пальмитиновую кислоту, памовую кислоту, замещенные карбоновые кислоты, например карбоновые кислоты, замещенные атомами галогена, хлоруксусную кислоту, дихлоруксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, или оксокислоты, такие как 2-оксо-глутаровая кислота, пировиноградная кислота, алифатические ди- и поликарбоновые кислоты, такие как щавелевая кислота, адипиновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, ароматические карбоновые кислоты, такие как бензойная кислота, салициловая кислота, ацетилсалициловая кислота, 4-аминосалициловая кислота, алифатические или ароматические сульфокислоты, такие как метан-, этансульфоновая кислота, гидроксиэтансульфоновая кислота, циклогексилсульфоновая кислота (цикламовая кислота), додецилсульфоновая кислота, этан-1,2-дисульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, нафталинсульфоновая кислота, нафталин-2-сульфоновая кислота, нафталин-1,5-дисульфоновая кислота, углеводы с карбоксильной функциональностью, такие как глюкогептоноевая кислота, D-глюконовая кислота, D-глюкуроновая кислота, гидроксикислоты, такие как аскорбиновая кислота, (+)-L-молочная кислота, (±)-DL-молочная кислота, яблочная кислота, аминокислоты, такие как L-аспарагиновая кислота, предпочтительно незамещенная C_1-C_4-карбоновая кислота или C_1-C_4-карбоновая кислота, замещенная одним или несколькими атомами галогена, такие как уксусная кислота, дихлоруксусная кислота, дифторуксусная кислота, наиболее предпочтительно трифторуксусная кислота, соединения, образующие неорганические соли, которыми являются, например, азотная кислота, серная кислота, бромистый водород, фосфорная кислота, в форме соли или кислой соли.

6. Соединение общей формулы



(VII)

где

n, X, R^3, R^4, R^5 и R^6 являются такими, как определено в п. 1, Q', Q□, P' и P□ являются одинаковыми или различными защищенными карбоксильными группами, предпочтительно группами сложного эфира, и его комплексы.

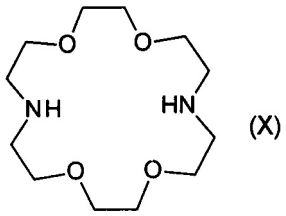
7. Фармацевтическая композиция, отличающаяся тем, что композиция предназначена для удаления токсичных металлов из тела пациента, выбранных из стронция, олова или свинца, и содержит соединение общей формулы (I) или его соль и/или комплекс, где R^1, R^2 являются такими, как определено в п. 1, предпочтительно композиция содержит 2-(2-{16-[(дикарбоксиметил-карбамоил)-метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диаза-

RU 2619939 C2
RU 2619939 C2

циклооктадец-7-ил}-ацетиламино)-малоновую кислоту, 2-(2-{16-[(1,2-дикарбокси-этилкарбамоил)-метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диаза-циклооктадец-7-ил}-ацетиламино)-янтарную кислоту, 2-(2-{16-[(1,3-дикарбокси-пропилкарбамоил)-метил]-1,4,10,13-тетраокса-7,16-диаза-циклооктадец-7-ил}-ацетиламино)-глутаровую кислоту или фармацевтически приемлемые соли и/или комплексы в качестве активного ингредиента в терапевтически эффективной дозе, помимо обычных носителей.

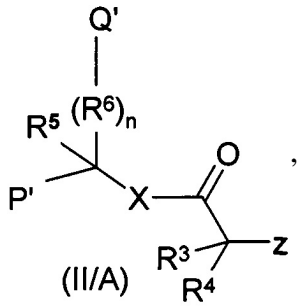
8. Фармацевтическая композиция по п. 7, отличающаяся тем, что композиция содержит 0,1-95 масс. %, предпочтительно 1-50 масс. %, практически 5-30 масс. % активного ингредиента.

9. Способ получения соединений общей формулы (I), где значение R^1 и R^2 является таким, как определено в п. 1, отличающийся тем, что соединение формулы (X)



(X)

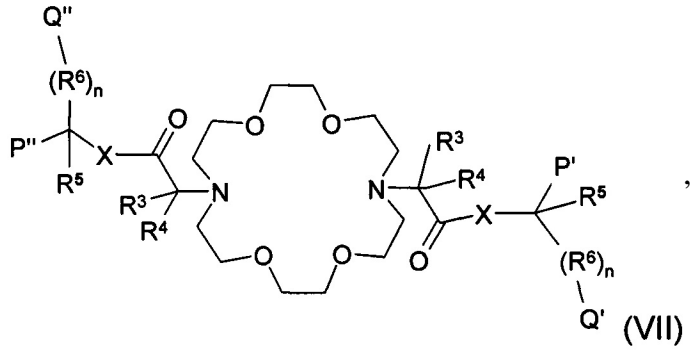
подвергают взаимодействию с соединением общей формулы (II/A)



(II/A)

где значение R^3, R^4, R^6, n и X соответствует заместителям формулы (II) в п. 1, Q' и P' представляют собой карбоксильную группу, Z представляет собой замещаемую группу, предпочтительно атом галогена, например атом брома, йода, хлора, ароматическую или алифатическую сульфонилокси группу, например тозилокси, бензолсульфонилокси или мезилокси группу, возможно в присутствии органического или неорганического основания, предпочтительно карбоната калия или триэтиламина, или

группы P'/P□, Q' и Q□ общей формулы

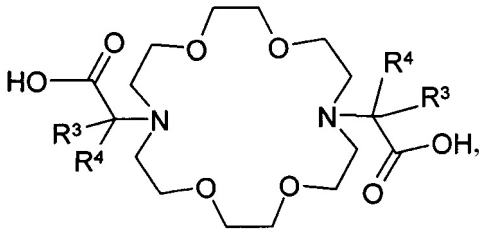


(VII)

формируют в виде свободных карбоксильных групп, при этом в общей формуле (VII) значение R^3, R^4, R^6, n и X соответствует заместителям формулы (II) в п. 1, P', P□, Q' и Q□ представляют собой одинаковые или различные защищенные карбоксильные группы, например группу сложного эфира, или

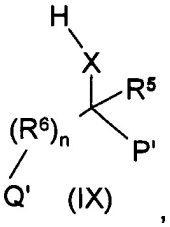
соединение общей формулы

RU 2619939 C2
RU 2619939 C2



(VI)

где значение R^3 и R^4 соответствует заместителям формулы (II) в п. 1, подвергают взаимодействию с соединением формулы



(IX),

где Q' и P' представляют собой карбоксильную группу или соединение общей формулы (VI), где значение R^3 и R^4 соответствует заместителям формулы (II) в п. 1, подвергают взаимодействию с соединением формулы (IX), где P' и Q' представляют собой одинаковые или различные защищенные карбоксильные группы, например группу сложного эфира, затем, если это необходимо, защитные группы удаляют и полученные таким образом соединения общей формулы (I), при необходимости, преобразуют в соль и/или комплекс.

10. Способ по п. 9, отличающийся тем, что

a) соединение формулы (I), где R^1 и R^2 представляют собой атомы водорода, подвергают взаимодействию с 1,5-2,5 моль эквивалента соединения общей формулы (II/A), где R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, n, Q и X являются такими, как определено в п. 1, Z представляет собой замещаемую группу, предпочтительно атом хлора, брома или йода, или активную сложноэфирную группу, такую как сульфонилокси группу, предпочтительно мезилокси, тозилокси или бензолсульфонилокси группу, возможно в присутствии органического или неорганического основания, предпочтительно карбоната калия или триэтиламина, или

b) соединение формулы (I), где R^1 и R^2 представляют собой атомы водорода, подвергают взаимодействию с 0,5-1,5 моль эквивалента соединения общей формулы (II/A), где R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, n, Q и X являются такими, как определено в п. 1, Z представляет собой замещаемую группу, предпочтительно атом хлора, брома или йода, или активную сложноэфирную группу, такую как сульфонилоксигруппу, предпочтительно мезил-, тозил- или бензолсульфонилокси группу, затем полученный продукт подвергают взаимодействию с соединением общей формулы (II/A), отличающимся от соединения общей формулы (II/A), добавленного ранее, и соединение формулы (I) отделяют от реакционной смеси и, при необходимости, преобразуют в соль и/или комплекс.

11. Способ получения фармацевтической композиции, отличающийся тем, что соединение общей формулы (I), где значения R^1, R^2 являются такими, как определено в п. 1, или фармацевтически приемлемые соли и/или комплексы, предпочтительно соединение формулы (P-1), (P-2) или (P-3) или его фармацевтически приемлемые соли и/или комплексы, смешивают с носителями или соединениями, обычно применяемыми в фармацевтической промышленности, и смесь затем формируют в виде фармацевтической композиции.

RU 2619939 C2

RU 2619939 C2

12. Применение соединения общей формулы (I), где значение R^1 и R^2 является таким, как определено в п. 1, или его фармацевтически приемлемой соли и/или комплекса, предпочтительно соединения формулы (P-1), (P-2) или (P-3) или его фармацевтически приемлемых солей и/или комплексов, для получения фармацевтической композиции для профилактики или лечения отравления стронцием, оловом или свинцом, предпочтительно стронцием или свинцом.

13. Применение соединения общей формулы (I), где значение R^1 и R^2 является таким, как определено в п. 1, или его фармацевтически приемлемой соли и/или комплекса, предпочтительно соединения формулы (P-1), (P-2) или (P-3) или его фармацевтически приемлемых солей и/или комплексов, для профилактики или лечения отравления стронцием, оловом или свинцом, предпочтительно стронцием или свинцом.

(56) (продолжение):
CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL COMMUNICATIONS, Nr:6, стр.574-575, 1993. RU 2072993 C1, 10.02.1997.

RU 2619939 C2

RU 2619939 C2