



(51) МПК  
*C07F 19/00* (2006.01)  
*A61K 31/555* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

**(12) ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21)(22) Заявка: 2014132184, 04.12.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 04.12.2012

Дата регистрации:  
 19.06.2017

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
 05.01.2012 US 61/583,377;  
 06.06.2012 US 61/656,178;  
 06.07.2012 US 61/668,679;  
 02.11.2012 US 61/721,575

(43) Дата публикации заявки: 27.02.2016 Бюл. № 6

(45) Опубликовано: 19.06.2017 Бюл. № 17

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
 национальной фазе: 05.08.2014

(86) Заявка РСТ:  
 IV 2012/056959 (04.12.2012)

(87) Публикация заявки РСТ:  
 WO 2013/102806 (11.07.2013)

Адрес для переписки:  
 129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,  
 ООО "Юридическая фирма Городисский и  
 Партнеры"

(72) Автор(ы):

КАРЛССОН Ян Олоф (NO),  
 РЕИНЕКЕ Карл (US),  
 КУРЦ Тино (SE),  
 АНДЕРССОН Рольф (SE),  
 ХОЛЛ Майкл (US),  
 МАКЛАФЛИН Кристина (US),  
 ЯКОБССОН Свен (SE),  
 НЕССТРЕМ Жак (SE)

(73) Патентообладатель(и):  
 ПЛЕДФАРМА АБ (SE)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
 о поиске: EP 290047 A2, 09.11.1988.  
 ROCKLAGE S.M. et al, Manganese(II)  
 N,N'-Dipyridoxylethelenediamine-N,N'-diacetate  
 5,5'-Bis(phoshate). Synthesis and  
 Characterization of a Paramagnetic Chelate  
 for Magnetic Resonance Imaging  
 Enhancement, Inorg. Chem., 1989, v. 28, p.  
 477-485. US 20090155184 A1, 18.06.2009. RU  
 2157213 C2, 10.10.2000.

**(54) КАЛМАНГАФОДИПИР, НОВОЕ ХИМИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ И ДРУГИЕ СМЕШАННЫЕ КОМПЛЕКСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ С МЕТАЛЛАМИ, СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ, КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ**

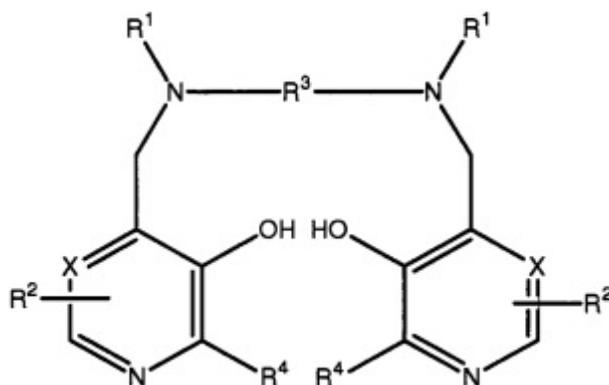
(57) Формула изобретения

1. Смешанное комплексное соединение с металлами, содержащее кальций и марганец в виде комплекса с соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью:

RU 2 622 646 C 2

RU 2 622 646 C 2

Формула I



где

X представляет собой CH,

каждый R<sup>1</sup> независимо представляет собой -CH<sub>2</sub>COR<sup>5</sup>,

R<sup>5</sup> представляет собой гидроксигруппу,

каждый R<sup>2</sup> независимо представляет собой ZYR<sup>6</sup>, где Z представляет собой C<sub>1-3</sub>-алкиленовую группу,

Y представляет собой связь,

R<sup>6</sup> представляет собой OR<sup>8</sup> или OP(O)(OR<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>,

R<sup>7</sup> представляет собой гидроксигруппу или незамещенную C<sub>1-6</sub>-алкильную или аминоалкильную группу,

R<sup>8</sup> представляет собой атом водорода или C<sub>1-6</sub>-алкильную группу;

R<sup>3</sup> представляет собой этиленовую группу, и

каждый R<sup>4</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-3</sub>-алкил.

2. Смешанное комплексное соединение с металлами по п.1, где R<sup>6</sup> представляет собой OP(O)(OR<sup>8</sup>)R<sup>7</sup> и R<sup>7</sup> представляет собой гидроксигруппу или незамещенную C<sub>1-6</sub>-алкильную группу.

3. Смешанное комплексное соединение с металлом по п.1, где каждый R<sup>4</sup> независимо представляет собой метил.

4. Смешанное комплексное соединение с металлами по п.1, где соединение формулы I представляет собой N,N'-бис(пиридоксаль-5-фосфат)-этилендиамин-N,N'-диуксусную кислоту (DPDP), или N,N'-дипиридоксилэтилендиамин-N,N'-диуксусную кислоту (PLED), или их фармацевтически приемлемую соль.

5. Смешанное комплексное соединение с металлами по п.1, где кальций и марганец находятся в молярном отношении приблизительно 1-10.

6. Смешанное комплексное соединение с металлами по п.1, где кальций и марганец находятся в молярном отношении приблизительно 4.

7. Смешанное комплексное соединение с металлами по п.1, где комплексное соединение подвергают лиофилизации.

8. Фармацевтическая композиция для лечения патологического состояния у пациента, обусловленного наличием образующихся из кислорода свободных радикалов, образованная суспендированием или растворением смешанного комплексного соединения с металлами по любому из пп.1-6 в жидкой среде, необязательно с одним

или более физиологически приемлемым эксципиентом.

9. Способ получения смешанного комплексного соединения с металлами по любому из пп.1-6, включающий одностадийную кристаллизацию из раствора марганца, кальция и соединения формулы I или его соли.

10. Способ лечения патологического состояния у пациента, обусловленного наличием образующих из кислорода свободных радикалов, включающий введение пациенту смешанного комплексного соединения с металлами по любому из пп.1-6 необязательно совместно с одним или более физиологически приемлемых носителей и/или эксципиентов.

11. Способ по п.10, где образующие из кислорода свободные радикалы содержат супероксид и приводят к последовательному перекисному окислению липидов и/или нитрованию белка.

12. Способ по п.10, где патологическое состояние представляет собой повреждение, вызываемое цитотоксическим или цитостатическим лекарственным средством.

13. Способ по п.12, где цитотоксическое или цитостатическое лекарственное средство представляет собой терапевтическое средство против злокачественных опухолей.

14. Способ по п.12, где цитотоксическое или цитостатическое лекарственное средство включает по меньшей мере один из доксорубицина, эпирубицина, оксалиплатина, карбоплатина, цисплатина, 5-фторурацила, доцетаксела или паклитаксела.

15. Способ по п.10, где патологическое состояние представляет собой миелосупрессию, или нейротоксичность, или и то и другое.

16. Способ по п.10, где патологическое состояние представляет собой вызываемое ишемией-реперфузией повреждение.

17. Способ по п.10, где патологическое состояние ассоциировано с атеросклерозом и/или диабетом.

18. Способ по п.10, где патологическое состояние ассоциировано с лечением тромболитиками, экстракорпоральным кровообращением или чрескожной транслюминальной ангиопластики или является результатом операции на сердце, или трансплантации органа, или инсульта.

19. Способ по п.10, где патологическое состояние представляет собой индуцированную ацетаминофеном острую печеночную недостаточность.

20. Способ по п.10, где патологическое состояние представляет собой патологическое состояние, связанное с присутствием железа или меди.

21. Способ по п.10, где патологическое состояние представляет собой талассемию, серповидно-клеточную анемию, трансфузионный гемосидероз или болезнь Вильсона.

22. Способ по п.10, где патологическое состояние представляет собой индуцированный гепатитом цирроз печени, неалкогольный стеатогепатит (NASH) или индуцированный вирусом хронический гепатит.

23. Способ по п.10, где патологическое состояние представляет собой индуцированное облучением повреждение.

24. Способ по п.10, где патологическое состояние представляет собой низкую активность марганцевой супероксиддисмутазы (MnSOD).

25. Способ по п.10, где патологическое состояние представляет собой немелкоклеточный рак легких, колоректальный рак, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак поджелудочной железы или злокачественную меланому.

26. Способ по п.10, включающий введение приблизительно от 0,01 до 50 мкмоль/кг массы тела смешанного комплексного соединения с металлами.