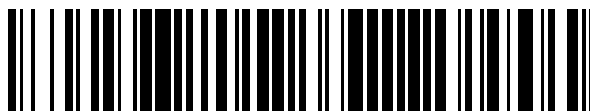


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 407**

51 Int. Cl.:

A61K 31/295 (2006.01)

A61K 31/4453 (2006.01)

A61K 31/5375 (2006.01)

A61P 7/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.05.2012 E 12729036 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2015 EP 2714030**

54 Título: **Compuestos de complejos de 2,4-dioxo-1-carbonilo de Fe(III) para su uso en el tratamiento y la profilaxis de estados de deficiencia de hierro y anemias por deficiencia de hierro**

30 Prioridad:

31.05.2011 EP 11168180

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

16.10.2015

73 Titular/es:

**VIFOR (INTERNATIONAL) AG (100.0%)
Rechenstrasse 37
9001 St. Gallen, CH**

72 Inventor/es:

**BARK, THOMAS;
BUHR, WILM;
BURCKHARDT, SUSANNA;
BURGERT, MICHAEL;
CANCLINI, CAMILLO;
DÜRRENERBERGER, FRANZ;
FUNK, FELIX;
GEISSER, PETER;
KALOGERAKIS, ARIS;
MAYER, SIMONA;
PHILIPP, ERIK;
REIM, STEFAN;
SIEBER, DIANA;
SCHMITT, JÖRG;
SCHWARZ, KATRIN y
KLOTZ, JÜRGEN**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 548 407 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos de complejos de 2,4-dioxo-1-carbonilo de Fe(III) para su uso en el tratamiento y la profilaxis de estados de deficiencia de hierro y anemias por deficiencia de hierro

5

Introducción:

La invención se refiere a compuestos de complejos de 2,4-dioxo-1-carbonilo de hierro(III) con un ligando de fórmula (I) y a sus composiciones farmacéuticas que comprenden a los mismos para su uso o aplicación como fármaco para el tratamiento y/o para la profilaxis de estados de deficiencia de hierro y anemias por deficiencia de hierro.

10

Antecedentes:

El hierro es un oligoelemento esencial para casi todos los seres vivos y es relevante a este respecto en particular para el crecimiento y la formación de sangre. El equilibrio de la reserva de hierro se regula a este respecto en primer lugar al nivel de la recuperación de hierro de hemoglobina de eritrocitos envejecidos y de la absorción duodenal de hierro unido a alimentos. El hierro liberado se absorbe a través del intestino en particular mediante sistemas de transporte específicos (DMT-1, ferroportina, transferrina, receptores de transferrina), se transporta en la circulación sanguínea y a través de esto se transfiere a los tejidos y órganos correspondientes.

15

20

El elemento hierro es de gran importancia en el organismo humano entre otras cosas para el transporte de oxígeno, la absorción de oxígeno, funciones celulares, tales como el transporte de electrones mitocondrial y por último para todo el metabolismo energético.

25

El organismo de un ser humano contiene en promedio de 4 a 5 g de hierro, encontrándose éste en enzimas, en hemoglobina y mioglobina, así como hierro de liberación lenta o de reserva en forma de ferritina y hemosiderina.

Aproximadamente la mitad de este hierro, aproximadamente 2 g, se encuentra como hierro hemo unido en la hemoglobina de los glóbulos rojos. Dado que los eritrocitos presentan sólo un tiempo de vida limitado (75-150 días), deben formarse nuevos constantemente y deben eliminarse los antiguos (sobre 2 millones de eritrocitos se forman de nuevo por segundo). Esta alta capacidad de nueva formación se consigue mediante macrófagos, pudiendo absorber éstos fagocíticamente los eritrocitos envejecidos, pudiendo lisarlos y pudiendo reciclar así el hierro contenido para la reserva de hierro. Por consiguiente se proporciona en su mayor parte la cantidad de hierro necesaria diariamente para la eritropoyesis de aproximadamente 25 mg.

35

La demanda de hierro diaria de un ser humano adulto asciende a entre 0,5 y 1,5 mg por día, en niños pequeños así como en mujeres en el embarazo se encuentra la demanda de hierro en de 2 a 5 mg por día. Las pérdidas de hierro diarias, por ejemplo mediante exfoliación de células de la piel y células epiteliales son bajas, las pérdidas de hierro elevadas se producen por ejemplo durante el sangrado de la menstruación en mujeres. Generalmente, las pérdidas de sangre pueden reducir considerablemente la reserva de hierro, dado que por 2 ml de sangre se pierde aproximadamente 1 mg de hierro. La pérdida de hierro diaria normal de aproximadamente 1 mg se sustituye de nuevo habitualmente en un ser humano adulto, sano a través de la ingesta de alimentos diaria. La reserva de hierro se regula a través de la reabsorción, ascendiendo la cuota de reabsorción del hierro existente en la alimentación a entre el 6 % y el 12 %, en caso de deficiencia de hierro asciende la cuota de reabsorción a hasta el 25 %. La cuota de reabsorción se regula por el organismo dependiendo de la demanda de hierro y del volumen de almacenamiento de hierro. A este respecto, el organismo humano usa tanto iones hierro divalentes como trivalentes. Habitualmente se disuelven compuestos de hierro(III) con valor de pH suficientemente ácido en el estómago y con ello se vuelve disponible para la reabsorción. La reabsorción del hierro tiene lugar en el intestino delgado superior mediante las células de la mucosa. A este respecto, el hierro no hemo trivalente se reduce para la reabsorción por ejemplo mediante ferrireductasa (citocromo b duodenal unido a la membrana) en la membrana celular del intestino en primer lugar para dar Fe(II), para poder transportarlo entonces mediante la proteína transportadora DMT1 (*divalent metal transporter 1*) a las células intestinales. Por el contrario, el hierro hemo accede de manera inalterada a través de la membrana celular a los enterocitos. En los enterocitos se almacena el hierro o bien como hierro de liberación lenta en ferritina o se emite a la sangre mediante la proteína transportadora ferroportina. En este proceso, la hepcidina desempeña un papel central, dado que representa el factor de regulación esencial de la absorción de hierro. El hierro divalente transportado mediante la ferroportina en la sangre se transforma mediante oxidasas (ceruloplasmina, hephaestina) en hierro trivalente, que se transporta entonces por medio de la transferrina a los sitios relevantes en el organismo (véase por ejemplo: "Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism". M.W. Hentze, Cell 117,2004, 285-297.).

40

45

50

55

60

El organismo de mamíferos no puede excretar de manera activa el hierro. El metabolismo del hierro se controla esencialmente a través de la liberación celular de hierro de macrófagos, hepatocitos y enterocitos mediante la hepcidina.

65

Un nivel en hierro sérico reducido conduce en casos patológicos a un contenido reducido en hemoglobina, producción reducida de eritrocitos y con ello a una anemia.

Los síntomas externos de anemias incluyen cansancio, palidez así como capacidades de atención reducidas. Los síntomas clínicos de una anemia incluyen bajo contenido de hierro sérico (hipoferremia), bajos contenidos en hemoglobina, bajo nivel de hematocritos así como un número reducido de glóbulos rojos, reticulocitos reducidos y valores altos de receptores de transferrina disueltos.

Los estados de deficiencia de hierro o anemias por deficiencia de hierro se tratan mediante alimentación de hierro. A este respecto se realiza la sustitución con hierro o bien por vía oral o mediante administración de hierro intravenosa. Además, para la recuperación de la formación de glóbulos rojos pueden usarse también eritropoyetina y otras sustancias que estimulan la eritropoyesis en el tratamiento de anemias.

La anemia puede atribuirse con frecuencia a la malnutrición o dietas pobres en hierro o hábitos de alimentación desequilibrada, pobre en hierro. Además se producen anemias mediante absorción de hierro reducida o mala por ejemplo debido a gastrectomías o a enfermedades tales como la enfermedad de Crohn. También puede producirse una deficiencia de hierro como consecuencia de una pérdida de sangre elevada, por ejemplo mediante una herida, fuerte sangrado de la menstruación o donación de sangre. También se conoce una elevada demanda de hierro en la fase de crecimiento de adolescentes y niños así como de embarazadas. Dado que una deficiencia de hierro conduce no sólo a una formación reducida de glóbulos rojos, sino con ello también a un mal abastecimiento del organismo de oxígeno, lo que puede conducir a los síntomas mencionados anteriormente tales como cansancio, palidez y dificultades de concentración, también precisamente en adolescentes a consecuencias negativas a largo plazo sobre el desarrollo cognitivo, es especialmente interesante una terapia muy eficaz y muy compatible.

Mediante la utilización de los compuestos de complejos de Fe(III) de acuerdo con la invención existe la posibilidad de tratar de manera eficaz estados de deficiencia de hierro y anemias por deficiencia de hierro mediante administración oral, sin aceptar el gran potencial de efectos secundarios de los preparados clásicos, de las sales de hierro Fe(II), tal como FeSO_4 , provocados por estrés oxidativo. Por consiguiente se evita una mala adaptabilidad, que representa con frecuencia el fundamento de la falta de eliminación del estado de deficiencia de hierro.

Estado de la técnica:

Por el estado de la técnica se conocen compuestos de complejo de hierro para el tratamiento de estados de deficiencia de hierro.

Una proporción muy grande de estos compuestos de complejos está constituida por estructuras poliméricas. Según esto, en el caso de la mayoría de los compuestos de complejos se trata de compuestos de complejos de polisacáridos de hierro (documentos WO20081455586, WO2007062546, WO20040437865, US2003236224, EP150085). Precisamente de este sector están disponibles ya medicamentos en el mercado (tales como Maltofer, Venofer, Ferinject, Dexferrum, Ferumoxylol).

Otra parte constituyente grande del grupo de los compuestos de complejos poliméricos son los compuestos de complejos de péptidos de hierro (documento CN101481404, EP939083, JP02083400).

En la bibliografía se han descrito también compuestos de complejos de Fe que se derivan estructuralmente de macromoléculas, tales como hemoglobina, clorofila, curcumina y heparina (documentos US474670, CN1687089, Biometals, 2009,22, 701-710).

Además se han descrito en la bibliografía también compuestos de complejos de Fe de bajo peso molecular. Una pluralidad de estos compuestos de complejos de Fe comprende ácidos carboxílicos y aminoácidos como ligandos. En este caso tienen prioridad especialmente aspartato (documento US2009035385) y citrato (documento EP308362) como ligandos. En este contexto se describen también compuestos de complejos de Fe que incluyen restos de fenilalanina derivatizados (documento ES2044777).

En la bibliografía de patentes se han descrito también compuestos de complejos de Fe de hidroxipirona e hidroxipiridona (documentos EP159194, EP138420, EP107458). De manera análoga a esto se han descrito también los correspondientes sistemas de anillo de 5 miembros, los compuestos de complejos de Fe de hidroxifuranona (documento WO2006037449).

En la bibliografía de patentes se han descrito también compuestos de complejos de 2,4-dioxo-1-carbonilo de hierro(III) (documentos JP-A-05271157 (JP199270884), JP-A-04221391 (JP199186727)). En estas patentes se describe la síntesis de varios complejos de Fe, estando dirigido su uso exclusivamente a planteamientos sintéticos. A este respecto no se proporcionan indicaciones con respecto a posibles usos medicinales.

El documento US-A-20060134227 da a conocer una composición de suplemento dietético que contiene hierro. Como compuesto de hierro menciona este documento entre numerosos compuestos una "sal de complejo de hierro de acetilacetona" no especificada en más detalle (reivindicación 13). De qué compuesto se trata a este respecto precisamente, sigue siendo poco claro. Se conocen distintos compuestos de (acetilacetionato) de hierro. Además del (acetilacetionato)₂ de hierro(II) (n.º CAS 14024-17-0) se conoce el (acetilacetionato)₃ de hierro(III), cuya síntesis se

describió por ejemplo en CHAUDHURI MIHIR K *ET AL*: "Novel synthesis of Tris(acetylacetonato)iron (III)", JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY. DALTON TRANSACTIONS, ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY, 1 de enero de 1983 (01-01-1983), páginas 839-840, XP009150815, ISSN: 0300-9246. Este compuesto resulta en el ensayo animal sin embargo muy tóxico (London, J. E.; Smith, D. M. Preliminary toxicological study of ferric acetylacetonate. Report (1983), (LA-9627-MS; n.º de orden DE83007117), 7 pp. CAN 99:48652 AN1983:448652 CAPLUS)), por lo que hasta ahora no se ha usado evidentemente para el tratamiento de anemias por deficiencia de hierro en seres humanos. En el caso de los compuestos de (acetilacetonato) de hierro se trata de compuestos de β -dicetona, que sin embargo no presenta otro grupo carbonilo en posición adyacente con respecto a la estructura de β -dicetona. Por tanto no se trata de compuestos de complejos de 2,4-dioxo-1-carbonilo de hierro(III) con un ligando de fórmula (I), tal como se proporcionan mediante la presente invención.

En el documento WO 2005/074899 A2 se dan a conocer distintas sales de compuestos de quinolina, entre éstas también sales de hierro. Una estructura de las sales no se muestra. La formación de sal sirve para la estabilización a largo plazo de los compuestos de quinolina en cuestión, que representan la parte constituyente farmacológicamente eficaz. Los compuestos de quinolina sirven para el tratamiento de enfermedades autoinmunes (documento US 6121287). Tampoco en el caso de compuestos de quinolina se trata de compuestos de 2,4-dioxo-1-carbonilo de fórmula (I); tal como se usan de acuerdo con la invención como ligandos de complejo. Tampoco M FIALLO: "Metal anthracycline complexes as a new class of anthracycline derivatives", (INORGANICA CHIMICA ACTA, volumen 137, n.º 1-2, 1 de julio de 1987 (01-07-1987), páginas 119-121, XP55003467, ISSN: 0020-1693, DOI:10.1016/S0020-1693(00)87129-7) da a conocer ni compuestos de complejos de 2,4-dioxo-1-carbonilo de hierro(III) ni su uso para el tratamiento de estados de deficiencia de hierro.

Además se han descrito en la bibliografía compuestos de complejos de ciclopentadienilo de hierro (documento GB842637).

Además se han descrito en la bibliografía también 1-hidroxi-4,6-dimetil-2(1 H)-pirimidinonas como ligandos de Fe(III) (Bull. Chem. Soc. Jpn., 66, 841-841(1993)). Según esto se propone usar estos compuestos como agentes de enmascaramiento de hierro para el tratamiento de estados de sobrecarga de hierro.

Otra parte constituyente importante para el tratamiento de estados de deficiencia de hierro y anemias por deficiencia de hierro lo representan las sales de hierro (por ejemplo sulfato de hierro(II), fumarato de hierro(II), cloruro de hierro(III), aspartato de hierro(II), succinato de hierro(II)).

Un gran problema de estas sales de hierro lo representa su incompatibilidad parcialmente alta (hasta en un 50 %) en forma de náuseas, vómitos, diarrea sin embargo también estreñimiento y espasmos. Además con la utilización de estas sales de hierro(II) se producen iones Fe(II) libres que catalizan la formación (entre otras la reacción de Fenton) de especies de oxígeno reactivo (ROS). Mediante estas ROS se produce el daño de ADN, lípidos, proteínas y hidratos de carbono, lo que tiene amplias consecuencias sobre células, tejidos y órganos. Este problema se conoce y se considera en la bibliografía en gran parte como el origen de la alta incompatibilidad y se designa como estrés oxidativo.

Los compuestos de complejos de 2,4-dioxo-1-carbonilo de hierro(III) de la presente invención no se han descrito en el estado de la técnica, por consiguiente, hasta ahora como fármaco para su uso en el tratamiento y/o para la profilaxis de estados de deficiencia de hierro y anemias por deficiencia de hierro.

Objetivo:

El objetivo de la presente invención consistía en desarrollar nuevos compuestos terapéuticamente eficaces que pudieran usarse para una terapia eficaz para el tratamiento preferentemente oral de estados de deficiencia de hierro y anemias por deficiencia de hierro. A este respecto, estos complejos de hierro debían mostrar al mismo tiempo claramente menos efectos secundarios que las sales de Fe(II) usadas de manera clásica. Además, estos complejos de hierro a diferencia de los compuestos de complejos de hierro poliméricos conocidos debían presentar a ser posible una estructura definida (estequiometría) y debían poder prepararse mediante vías de síntesis sencillas. Además, los compuestos debían conducir en la administración oral a una alta velocidad de utilización del hierro, lo que se favorece mediante una buena solubilidad en agua. Además, los compuestos de hierro debían disponer de una toxicidad a ser posible baja y por consiguiente debían poder administrarse en dosificaciones a ser posible altas. Este objetivo se consiguió mediante el desarrollo de nuevos compuestos de complejos de Fe(III).

Además, los nuevos complejos de hierro debían proporcionarse de modo que éstos se absorbieran directamente a través de la membrana en las células intestinales para ceder por consiguiente su hierro unido al complejo directamente a la ferritina o a la transferrina o para acceder directamente como complejo intacto en el torrente sanguíneo. Los nuevos compuestos, debido a sus propiedades, no debían conducir prácticamente a la producción de altas concentraciones de iones de hierro libres, ya que precisamente mediante iones de hierro libre se producen ROS que por último son responsables de los efectos secundarios producidos.

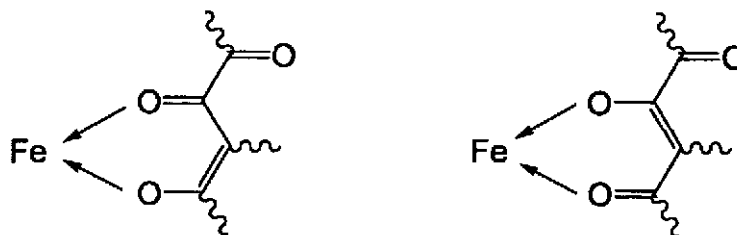
Para conseguir estos requerimientos, los inventores desarrollaron nuevos compuestos de complejos de Fe(III) con peso molecular no demasiado grande, lipofilia media y estabilidad de complejo óptima.

Descripción de la invención:

Los inventores encontraron sorprendentemente que compuestos de complejos de Fe(III) con ligandos 2,4-dioxo-1-carbonilo de fórmula (I) son especialmente adecuados para los requerimientos descritos anteriormente. Pudo mostrarse que estos compuestos de complejos de Fe muestran una alta absorción de hierro, de manera que pueda conseguirse un resultado de terapia rápido en el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro. Precisamente en comparación con sales de hierro muestran los compuestos de complejos de acuerdo con la invención un utilización más rápido y más alto. Además, estos nuevos sistemas muestran claramente menos efectos secundarios que las sales de hierro usadas de manera clásica, dado que en este caso no se producen en magnitud notable iones de hierro libre. Los compuestos de complejos de acuerdo con la invención casi no muestran estrés oxidativo, dado que no se produce la formación de radicales libres. Por consiguiente, con estos compuestos de complejos se producen claramente menos efectos secundarios que con las sales de Fe conocidas por el estado de la técnica. Los compuestos de complejos muestran en distintos intervalos de valor de pH buenas estabilidades y comparativamente buenas solubilidades. Además, los compuestos de complejos de hierro de acuerdo con la invención disponen de una toxicidad muy baja y pueden administrarse por consiguiente en altas dosificaciones sin efectos secundarios. Los compuestos de complejos pueden prepararse bien y son adecuados de manera óptima para la formulación de fármacos, en particular para la administración oral.

Por consiguiente son objeto de la invención compuestos de complejos de 2,4-dioxo-1-carbonilo de hierro(III) con un ligando de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente compatibles para su uso o aplicación como fármaco o de manera equivalente para su uso en un procedimiento para el tratamiento terapéutico del cuerpo humano en el tratamiento y la profilaxis de estados de deficiencia de hierro y anemias por deficiencia de hierro.

Los compuestos de complejos de 2,4-dioxo-1-carbonilo de hierro(III) incluyen en particular aquellos compuestos que presentan el siguiente elemento estructural:

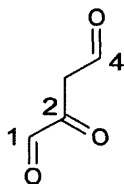


o de la fórmula límite mesomérica

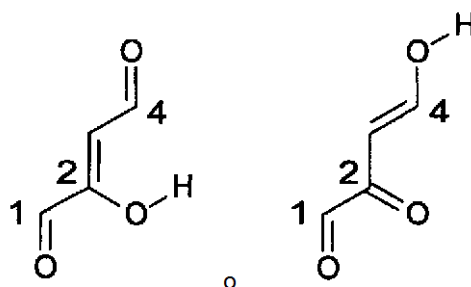
en la que



es respectivamente un sustituyente del ligando que satura la valencia libre y las flechas representan respectivamente enlaces de coordinación al átomo de hierro. Los átomos de oxígeno (o los átomos de carbono a los que están unidos) se encuentran por tanto uno con respecto a otro en posición 1, 2 y 4, uniéndose los átomos de oxígeno en la posición 2 y 4 con respecto al grupo 1-carbonilo a un átomo de hierro:



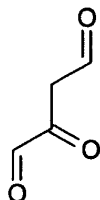
resultando el verdadero ligando del correspondiente enol:



(la forma enol puede encontrarse debido al doble enlace C=C en forma de isómeros de configuración (cis/trans o E/Z)). De la correspondiente tautomería se ocupa a continuación aún detalladamente.

El ligando 2,4-dioxo-1-carbonilo se designa a continuación también como ligando 2,4-dioxocarbonilo, ya que al grupo carbonilo en el cuerpo base del ligando se le asigna habitualmente de manera automática la posición 1. En el contexto de la presente invención se usan por tanto de manera equivalente o sinónima los términos "ligando 2,4-dioxo-1-carbonilo" y "ligando 2,4-dioxocarbonilo".

El cuerpo base en el que se basa el ligando 2,4-dioxo-1-carbonilo o ligando 2,4-dioxocarbonilo:

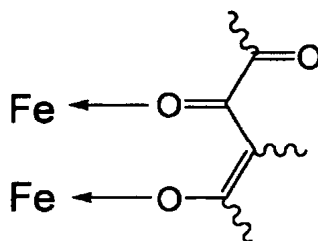


se designa según la IUPAC como 2-oxobutanodial (las formas enólicas mostradas anteriormente serían según esto un 2-hidroxibut-2-enodial o un 4-hidroxi-2-oxo-but-3-enal). En este sentido, por tanto, en el caso de los ligandos 2,4-dioxocarbonilo o 2,4-dioxo-1-carbonilo usados de acuerdo con la invención se trata de ligandos 2-oxobutanodial (forma cetónica) (dado el caso sustituidos) o ligandos 2-hidroxibut-2-enodial (dado el caso sustituidos) o ligandos 4-hidroxi-2-oxo-but-3-enal (formas enólicas) (dado el caso sustituidos) (que se encuentran en el complejo naturalmente en forma desprotonada (véanse las explicaciones posteriores)).

De manera aclaratoria se indica que la numeración seleccionada en este caso para los ligandos 2,4-dioxo-1-carbonilo o 2,4-dioxocarbonilo de las posiciones de carbono de los grupos carbonilo en la estructura de butano como "1, 2, 4" se basa en la del cuerpo base. Dependiendo de los sustituyentes R_1 , R_2 , R_3 es posible que la nomenclatura IUPAC asigne a estas posiciones otra numeración. No obstante se trata entonces al igual que antes de ligandos 2,4-dioxo-1-carbonilo o ligandos 2,4-dioxocarbonilo en el sentido de la invención. Es decir el ligando se caracteriza indudablemente por el correspondiente cuerpo base de butano, en el que dos grupos oxo están en átomos de carbono adyacentes y un grupo oxo se encuentra en posición β con respecto a éstos.

Un ligando 2,4-dioxocarbonilo o ligando 2,4-dioxo-1-carbonilo lleva por consiguiente tras la separación de un protón en el complejo formalmente una carga negativa y el hierro de manera correspondiente una carga positiva por ligando (es decir en caso de tres ligandos 2,4-dioxocarbonilo, el hierro tiene formalmente el estado de oxidación +3 o (III)). Está claro para el experto además que en el ligando 2,4-dioxocarbonilo se produce una deslocalización de los electrones.

Además están comprendidos también compuestos de complejos de 2,4-dioxocarbonilo de hierro (III), en los que el ligando 2,4-dioxocarbonilo forma un puente entre distintos átomos de hierro:



Para esto se prefieren en particular ligandos 2,4-dioxocarbonilo bidentados, en los que la unión al átomo de hierro se realiza a través de los dos átomos de oxígeno de la unidad estructural de 2,4-dioxocarbonilo. Si bien los ligandos 2,4-dioxocarbonilo polidentados, tales como ligandos 2,4-dioxocarbonilo tridentados, tetradentados, pentadentados o incluso sextadentados están comprendidos de acuerdo con la invención, sin embargo se prefieren menos debido a su alta estabilidad de complejo (efecto quelato), dado que el hierro en el organismo debido a las estabilidades de complejo demasiado altas probablemente no se libera suficientemente. Los ligandos 2,4-dioxocarbonilo polidentados son en particular aquellos que además de los dos átomos de oxígeno de la estructura de 2,4-dioxocarbonilo presentan otros grupos funcionales de coordinación, tal como por ejemplo otro grupo carbonilo, de manera análoga a la fórmula general (I), o que se encuentran por ejemplo en los grupos sustituyentes R₁ bis R₃ explicados aún a continuación. A este respecto puede tratarse por ejemplo de grupos funcionales que contienen oxígeno o nitrógeno, tales como hidroxilo, amino o similares.

Los compuestos de complejos de 2,4-dioxocarbonilo de hierro(III) incluyen en particular aquellos compuestos de complejos que presentan al menos un ligando 2,4-dioxocarbonilo preferentemente bidentado, que está unido tal como se ha mostrado anteriormente a uno o dos átomos de hierro distintos.

Se prefieren compuestos de complejos de 2,4-dioxocarbonilo de hierro(III) que presenten exclusivamente los ligandos 2,4-dioxocarbonilo preferentemente bidentados, que pueden ser iguales o distintos.

Se prefieren especialmente además compuestos de complejos de 2,4-dioxocarbonilo de hierro(III) que presenten exclusivamente los ligandos 2,4-dioxocarbonilo iguales, preferentemente bidentados.

Además están comprendidos sin embargo también aquellos compuestos de complejos que además del ligando 2,4-dioxocarbonilo presenten preferentemente uno o varios (tal como dos o tres) otros ligandos iguales o distintos monodentados o polidentados, tales como por ejemplo ligandos de ácido carboxílico o carboxilato (R-COOH o RCOO-), ligandos de alcohol (R-OH), tales como ligandos de hidrato de carbono, ligandos de amino primario o secundario (R-NH₂, R-NHR), ligandos de imino (R=NH), ligandos de oximo (R=N-OH), ligandos de hidroxilo (OH o H₂O), ligandos de éter o ligandos de halógeno. Tales compuestos de complejos pueden producirse también de manera intermediaria durante la descomposición en el organismo, o sea en particular en solución acuosa y pueden encontrarse de manera insaturada por coordinación dado el caso entonces también de manera intermediaria.

En los compuestos de complejos de 2,4-dioxocarbonilo de hierro(III), el número de coordinación de los átomos de hierro asciende en general a seis (6), encontrándose en general una disposición octaédrica de los átomos de coordinación.

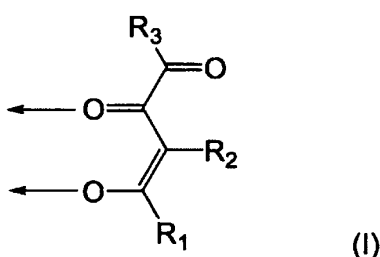
Además están comprendidos adicionalmente compuestos de complejos de 2,4-dioxocarbonilo de hierro (III) mononucleares o polinucleares, en los que están presentes uno o varios (tales como 2, 3 o 4) átomos de hierro. Se prefieren sin embargo los compuestos de complejos de 2,4-dioxocarbonilo de hierro(III) mononucleares, en los que esta presente un átomo de hierro central.

En general pueden estar presentes 1-4 átomos de hierro y 2-10 ligandos en los compuestos de complejos de 2,4-dioxocarbonilo de hierro(III). Se prefieren compuestos de complejos de 2,4-dioxocarbonilo de hierro(III) mononucleares con al menos un ligando 2,4-dioxocarbonilo, preferentemente 3, preferentemente bidentado.

Los compuestos de complejos de 2,4-dioxocarbonilo de hierro(III) se encuentran en general en forma neutra. Sin embargo están incluidos también los compuestos de complejos de 2,4-dioxocarbonilo de hierro(III) a modo de sal, en los que el complejo presenta una carga positiva o negativa que se compensa en particular mediante aniones (tales como en particular haluros, tales como cloruro) o cationes (tales como en particular iones de metal alcalino o alcalinotérreo) esencialmente de no coordinación, farmacológicamente compatibles.

Preferentemente, el peso molecular de los compuestos de complejos de 2,4-dioxocarbonilo de hierro(III) de acuerdo con la invención se encuentra en menos de 1000 g/mol, aún más preferentemente en menos de 800 g/mol (respectivamente determinado a partir de la fórmula estructural).

Los compuestos de complejos de hierro(III) usados de acuerdo con la invención que contienen al menos un ligando de fórmula (I):



en la que

las flechas representan respectivamente un enlace de coordinación a uno o distintos átomos de hierro,

R₁ se selecciona del grupo que está constituido por alquilo dado el caso sustituido, alcoxilo dado el caso sustituido y alcóxycarbonilo dado el caso sustituido,

R₂ se selecciona del grupo que está constituido por hidrógeno, alquilo dado el caso sustituido y halógeno,

o

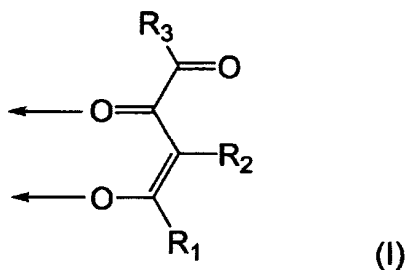
R₁ y R₂ junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de 5 o 6 miembros dado el caso sustituido, que puede presentar dado el caso uno o varios heteroátomos,

R₃ se selecciona del grupo que está constituido por alquilo dado el caso sustituido, alcoxilo dado el caso sustituido, amino dado el caso sustituido e hidroxilo

o sales farmacéuticamente compatibles de los mismos.

Se prefieren especialmente de acuerdo con la invención en particular compuestos de complejos de hierro(III) que contienen al menos un ligando de fórmula (I), en la que R₃ se selecciona de amino dado el caso sustituido.

Se prefieren especialmente de acuerdo con la invención además compuestos de complejos de hierro(III) que contienen al menos un ligando de fórmula (I):



en la que

las flechas representan respectivamente un enlace de coordinación a uno o distintos átomos de hierro,

R₁ se selecciona del grupo que está constituido por alquilo dado el caso sustituido, alcoxilo dado el caso sustituido o alcóxycarbonilo dado el caso sustituido,

R₂ se selecciona del grupo que está constituido por hidrógeno o alquilo dado el caso sustituido, o

R₁ y R₂ junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de 5 o 6 miembros dado el caso sustituido, que puede presentar dado el caso uno o varios heteroátomos,

R₃ se selecciona del grupo que está constituido por alcoxilo dado el caso sustituido, amino dado el caso sustituido e hidroxilo,

o sales farmacéuticamente compatibles de los mismos.

A este respecto incluye alquilo dado el caso sustituido en el contexto de toda la invención en particular para los sustituyentes R₁ a R₃ preferentemente: alquilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 8, preferentemente de 1 a 6, átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 8, preferentemente 5 o 6 átomos de carbono, o alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, que está sustituido con cicloalquilo, pudiendo estar dado el caso sustituidos estos grupos alquilo.

Los grupos alquilo mencionados pueden llevar dado el caso en cada caso preferentemente de 1 a 3 sustituyentes.

Estos sustituyentes se seleccionan preferentemente del grupo que está constituido por: hidroxilo, arilo dado el caso sustituido, en particular tal como se define a continuación, heteroarilo dado el caso sustituido, en particular tal como se define a continuación, alcoxilo dado el caso sustituido en particular tal como se define a continuación, alcóxycarbonilo dado el caso sustituido, en particular tal como se define a continuación, acilo dado el caso sustituido, en particular tal como se define a continuación, halógeno, en particular tal como se define a continuación, amino dado el caso sustituido, en particular tal como se define a continuación, aminocarbonilo dado el caso sustituido, en particular tal como se define a continuación. Los sustituyentes especialmente preferentes de alquilo son hidroxilo, halógeno, alcoxilo, alcóxycarbonilo y aminocarbonilo.

Halógeno incluye en el presente documento y en el contexto de la presente invención flúor, cloro, bromo y yodo, prefiriéndose flúor.

En los grupos alquilo definidos anteriormente pueden estar sustituidos además dado el caso uno o varios, más preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono por grupos heteroanálogos que contienen nitrógeno, oxígeno o azufre. Esto significa en particular que por ejemplo uno o varios, preferentemente de 1 a 3, aún más preferentemente un (1) grupo metileno (-CH₂-) en los restos alquilo pueden estar sustituidos por -NH-, -NR₄-, -O- o -S-, siendo R₄ alquilo dado el caso sustituido, tal como se ha definido anteriormente, de manera preferente dado el caso con 1 a 3

sustituyentes, tales como flúor, cloro, hidroxilo, alcoxilo, alquilo, tal como metilo, etilo o i-propilo.

Los ejemplos de restos alquilo con 1 a 8 átomos de carbono incluyen: un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo i-propilo, un grupo n-butilo, un grupo i-butilo, un grupo sec-butilo, un grupo t-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo i-pentilo, un grupo sec-pentilo, un grupo t-pentilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo n-hexilo, un grupo 1-metilpentilo, un grupo 2-metilpentilo, un grupo 3-metilpentilo, un grupo 4-metilpentilo, un grupo 1-etilbutilo, un grupo 2-etilbutilo, un grupo 3-etilbutilo, un grupo 1,1-dimetilbutilo, un grupo 2,2-dimetilbutilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo 1-etil-1-metilpropilo, un grupo n-heptilo, un grupo 1-metilhexilo, un grupo 2-metilhexilo, un grupo 3-metilhexilo, un grupo 4-metilhexilo, un grupo 5-metilhexilo, un grupo 1-etilpentilo, un grupo 2-etilpentilo, un grupo 3-etilpentilo, un grupo 4-etilpentilo, un grupo 1,1-dimetilpentilo, un grupo 2,2-dimetilpentilo, un grupo 3,3-dimetilpentilo, un grupo 4,4-dimetilpentilo, un grupo 1-propilbutilo, un grupo n-octilo, un grupo 1-metilheptilo, un grupo 2-metilheptilo, un grupo 3-metilheptilo, un grupo 4-metilheptilo, un grupo 5-metilheptilo, un grupo 6-metilheptilo, un grupo 1-etilhexilo, un grupo 2-etilhexilo, un grupo 3-etilhexilo, un grupo 4-etilhexilo, un grupo 5-etilhexilo, un grupo 1,1-dimetilhexilo, un grupo 2,2-dimetilhexilo, un grupo 3,3-dimetilhexilo, un grupo 4,4-dimetilhexilo, un grupo 5,5-dimetilhexilo, un grupo 1-propilpentilo, un grupo 2-propilpentilo, etc. Se prefieren aquéllos con 1 a 6 átomos de carbono. Lo más preferentemente son metilo, etilo, n-propilo e i-propilo.

Los ejemplos de grupos alquilo que resultan mediante intercambio con uno o varios grupos heteroanálogos, tales como -O-, -S-, -NH- o -N(R₄)-, se prefieren aquéllos en los que uno o varios grupos metileno (-CH₂-) están sustituidos por -O- con formación de un grupo éter, tal como metoximetilo, etoximetilo, 2-metoxietilo etc. Por tanto, la definición de alquilo incluye también por ejemplo grupos alcoxilalquilo, tal como se define a continuación, que resulta mediante intercambio de un grupo metileno por -O- de los grupos alquilo mencionados. Si de acuerdo con la invención están aprobados además grupos alcoxilo como sustituyentes de alquilo, pueden formarse también de esta manera varios grupos éter (tal como por ejemplo un grupo -CH₂-O-CH₂-OCH₃). Por consiguiente, de acuerdo con la invención están comprendidos también grupos poliéter por la definición de alquilo. Preferentemente, en el caso de los grupos alquilo no se trata de acuerdo con la invención de aquéllos que resultan del intercambio de un grupo -CH₂- con uno o varios grupos heteroanálogos, tales como -O-, -S-, -NH- o -N(R₄)-.

Los restos cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono incluyen preferentemente: un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo ciclooctilo etc. Se prefieren un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo y un grupo ciclohexilo. Los restos cicloalquilo pueden estar dado el caso sustituidos, preferentemente con 1 a 2 sustituyentes.

La definición de los grupos alquilo dado el caso sustituidos incluye también grupos alquilo que están sustituidos por grupos cicloalquilo anteriormente definidos, tales como por ejemplo ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo o ciclohexilmetilo.

Los restos alquilo heterocíclicos son de acuerdo con la invención en particular aquéllos que se forman mediante intercambio de metileno por grupos heteroanálogos de cicloalquilo, son por ejemplo restos heterocíclicos saturados de 5 o 6 miembros, que pueden estar unidos a través de un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno y que pueden presentar preferentemente de 1 a 3, preferentemente 2 heteroátomos, tales como en particular O, N, tal como pirrolidin-1-ilo, pirrolidinilo sustituido, tal como 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, 2-hidroxipirrolidin-1-ilo, 2-metoxycarbonilpirrolidin-1-ilo, 2-etoxycarbonilpirrolidin-1-ilo, 2-metoxipirrolidin-1-ilo, 2-etoxipirrolidin-1-ilo, 3-metoxycarbonilpirrolidin-1-ilo, 3-etoxycarbonilpirrolidin-1-ilo, 3-metoxipirrolidin-1-ilo, 3-etoxipirrolidin-1-ilo, piperidinilo, tal como piperidin-1-ilo, piperidin-4-ilo, piperidinilo sustituido, tal como 4-metil-1-piperidilo, 4-hidroxi-1-piperidilo, 4-metoxi-1-piperidilo, 4-etoxi-1-piperidilo, 4-metoxycarbonil-1-piperidilo, 4-etoxycarbonil-1-piperidilo, 4-carboxi-1-piperidilo, 4-acetil-1-piperidilo, 4-formil-1-piperidilo, 1-metil-4-piperidilo, 4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametil-1-piperidilo, 4-(dimetilamino)-1-piperidilo, 4-(dietilamino)-1-piperidilo, 4-amino-1-piperidilo, 2-(hidroximetil)-1-piperidilo, 3-(hidroximetil)-1-piperidilo, 4-(hidroximetil)-1-piperidilo, 2-hidroxi-1-piperidilo, 3-hidroxi-1-piperidilo, 4-hidroxi-1-piperidilo, morfolin-4-ilo, morfolinilo sustituido, tal como 2,6-dimetilmorfolin-4-ilo, piperazinilo, tal como piperazin-1-ilo, piperazinilo sustituido, tal como 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-etilpiperazin-1-ilo, 4-etoxycarbonilpiperazin-1-ilo, 4-metoxycarbonilpiperazin-1-ilo, o tetrahidropiranilo, tal como tetrahidropiran-4-ilo, y que pueden estar condensados dado el caso con anillos aromáticos, y que pueden estar dado el caso sustituidos, tal como con 1 a 2 sustituyentes, tales como hidroxilo, halógeno, alquilo C1-C6 etc. La definición de los grupos alquilo dado el caso sustituidos incluye, por consiguiente, también grupos alquilo que están sustituidos con grupos heterocíclicos definidos anteriormente, tales como por ejemplo 3-(1-piperidil)propilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, 3-morfolinopropilo, 2-morfolinoetilo, 2-tetrahidropiran-4-iletilo, 3-tetrahidropiran-4-ilpropilo, 3-(azetidin-1-il)propilo etc.

Los ejemplos de un resto alquilo lineal o ramificado sustituido con halógeno, con 1 a 8 átomos de carbono incluyen en particular:

un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo clorometilo, un grupo diclorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo bromometilo, un grupo dibromometilo, un grupo tribromometilo, un grupo 1-fluoroetilo, un grupo 1-cloroetilo, un grupo 1-bromoetilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2-cloroetilo, un grupo 2-bromoetilo, un grupo 1,2-difluoroetilo, un grupo 1,2-dicloroetilo, un grupo 1,2-dibromoetilo, un grupo

2,2,2-trifluoroetilo, un grupo heptafluoroetilo, un grupo 1-fluoropropilo, un grupo 1-cloropropilo, un grupo 1-bromopropilo, un grupo 2-fluoropropilo, un grupo 2-cloropropilo, un grupo 2-bromopropilo, un grupo 3-fluoropropilo, un grupo 3-cloropropilo, un grupo 3-bromopropilo, un grupo 1,2-difluoropropilo, un grupo 1,2-dicloropropilo, un grupo 1,2-dibromopropilo, un grupo 2,3-difluoropropilo, un grupo 2,3-dicloropropilo, un grupo 2,3-dibromopropilo, un grupo 3,3,3-trifluoropropilo, un grupo 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, un grupo 2-fluorobutilo, un grupo 2-clorobutilo, un grupo 2-bromobutilo, un grupo 4-fluorobutilo, un grupo 4-clorobutilo, un grupo 4-bromobutilo, un grupo 4,4,4-trifluorobutilo, un grupo 2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutilo, un grupo perfluorobutilo, un grupo 2-fluoropentilo, un grupo 2-cloropentilo, un grupo 2-bromopentilo, un grupo 5-fluoropentilo, un grupo 5-cloropentilo, un grupo 5-bromopentilo, un grupo perfluoropentilo, un grupo 2-fluorohexilo, un grupo 2-clorohexilo, un grupo 2-bromohexilo, un grupo 6-fluorohexilo, un grupo 6-clorohexilo, un grupo 6-bromohexilo, un grupo perfluorohexilo, un grupo 2-fluoroheptilo, un grupo 2-cloroheptilo, un grupo 2-bromoheptilo, un grupo 7-fluoroheptilo, un grupo 7-cloroheptilo, un grupo 7-bromoheptilo, un grupo perfluoroheptilo, etc.

Los ejemplos de un resto alquilo sustituido con hidroxilo incluyen los restos alquilo mencionados anteriormente, que presentan de 1 a 3 restos hidroxilo, tales como por ejemplo hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, etc.

Arilo dado el caso sustituido incluye de acuerdo con la invención preferentemente restos de hidrocarburo aromáticos con 6 a 14 átomos de carbono (sin heteroátomos en el sistema de anillo), tales como por ejemplo: fenilo, naftilo, fenantrenilo y antraceno. Los restos aromáticos mencionados pueden presentar dado el caso de manera preferente uno o varios, preferentemente un sustituyente, en particular halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxilo, respectivamente tal como se ha explicado anteriormente o tal como se explica a continuación.

Arilo dado el caso sustituido incluye de acuerdo con la invención además heteroarilo dado el caso sustituido, o sea restos heteroaromáticos tales como por ejemplo: piridilo, N-óxido de piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, tienilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo o isoxazolilo, indolizínilo, indolilo, benzo[b]tienilo, benzo[b]furilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, naftiridinilo, quinazolinilo. Se prefieren heterociclos aromáticos de 5 o 6 miembros tales como por ejemplo piridilo, N-óxido de piridilo, pirimidilo, piridazinilo, furilo y tienilo. Los restos heteroaromáticos mencionados pueden presentar preferentemente uno o varios, preferentemente un sustituyente, en particular halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxilo, respectivamente tal como se ha explicado anteriormente o tal como se explica a continuación. Los ejemplos preferentes de un alquilo sustituido con un grupo heteroaromático (heterilalquilo) son metilo, etilo o propilo respectivamente sustituido con un grupo heteroaromático, tal como tienilmetilo, piridilmetilo etc.

Alcoxilo dado el caso sustituido (RO-) incluye de acuerdo con la invención por ejemplo restos alcoxilo lineales o ramificados preferentemente con hasta 6 átomos de carbono, tales como un grupo metoxilo, un grupo etoxilo, un grupo n-propiloxilo, un grupo i-propiloxilo, un grupo n-butiloxilo, un grupo i-butiloxilo, un grupo sec-butiloxilo, un grupo t-butiloxilo, un grupo n-pentiloxilo, un grupo i-pentiloxilo, un grupo sec-pentiloxilo, un grupo t-pentiloxilo, un grupo 2-metilbutiloxilo, un grupo n-hexiloxilo, un grupo i-hexiloxilo, un grupo t-hexiloxilo, un grupo sec-hexiloxilo, un grupo 2-metilpentiloxilo, un grupo 3-metilpentiloxilo, un grupo 1-etilbutiloxilo, un grupo 2-etilbutiloxilo, un grupo 1,1-dimetilbutiloxilo, un grupo 2,2-dimetilbutiloxilo, un grupo 3,3-dimetilbutiloxilo, un grupo 1-etil-1-metilpropiloxilo, etc. Se prefieren un grupo metoxilo, un grupo etoxilo, un grupo n-propiloxilo, un grupo i-propiloxilo, un grupo n-butiloxilo, un grupo i-butiloxilo, un grupo sec-butiloxilo, un grupo t-butiloxilo, etc. Los grupos alcoxilo puede estar dado el caso sustituidos, tal como por ejemplo con los posibles sustituyentes mencionados para alquilo.

Alcoxilo preferente es metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, i-propoxilo etc.

Los grupos alcoxycarbonilo dado el caso sustituidos (RO-CO-) se derivan de los grupos alquilo definidos anteriormente formalmente mediante adición de un resto -O-C(O)-, con formación de un resto alquiloalcoxycarbonilo dado el caso sustituidos. Siempre que pueda remitirse a la definición de los grupos alquilo descritos anteriormente. Como alternativa se derivan los grupos alcoxycarbonilo dado el caso sustituidos (RO-CO-) de los grupos alcoxilo mencionados anteriormente de manera correspondiente formalmente mediante adición de un carbonilo. Los grupos alcoxycarbonilo preferentes son metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, n-butoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo etc., que pueden estar sustituidos en total con grupos alquilo definidos anteriormente.

Amino dado el caso sustituido incluye de acuerdo con la invención preferentemente: amino (-NH₂), monoalquilamino o dialquilamino dado el caso sustituido (RHN-, (R)₂N-), pudiéndose remitir con respecto a la definición de alquilo dado el caso sustituido a la definición mencionada anteriormente. Además están incluidos restos monoarilamino o diarilamino dado el caso sustituidos o restos alquilarilamino mixtos dado el caso sustituidos, pudiéndose remitir con respecto a la definición de alquilo o arilo dado el caso sustituido a la definición mencionada anteriormente.

Preferentemente está sustituido al menos un átomo de hidrógeno, preferentemente los dos átomos de hidrógeno en amino (-NH₂) en particular en la definición de R₃. De manera especialmente preferente, amino dado el caso sustituido es en la definición de R₃ monoalquilamino o dialquilamino dado el caso sustituido (RHN-, (R)₂N-) en particular con hasta 12 átomos de carbono, tal como se ha mencionado anteriormente, o se trata de amino cíclico, en el que el átomo de nitrógeno es un átomo de anillo de una amina cíclica con preferentemente hasta 6 átomos de

carbono de anillo, tal como se ha explicado anteriormente.

Los restos alquilo o arilo mencionados anteriormente en amino dado el caso sustituido pueden llevar por ejemplo de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan por ejemplo del grupo de los posibles sustituyentes mencionados anteriormente para alquilo, tales como hidroxilo, arilo dado el caso sustituido, en particular tal como se ha definido anteriormente, heteroarilo dado el caso sustituido, en particular tal como se ha definido anteriormente, alcoxilo dado el caso sustituido, en particular tal como se ha definido anteriormente, alcocarbonilo dado el caso sustituido, en particular tal como se ha definido anteriormente, acilo dado el caso sustituido, en particular tal como se define a continuación, halógeno, en particular tal como se ha definido anteriormente, amino dado el caso sustituido, en particular tal como se define a continuación, aminocarbonilo dado el caso sustituido, en particular tal como se define a continuación. Los sustituyentes especialmente preferentes de alquilo son hidroxilo, halógeno, alcoxilo, alcocarbonilo y aminocarbonilo, respectivamente tal como se ha explicado anteriormente.

También amino cíclico puede estar sustituido, tal como se ha mencionado anteriormente, con por ejemplo de 1 a 3 sustituyentes, pudiéndose remitir con respecto a los sustituyentes en cuestión a los mencionados anteriormente para alquilo en el grupo amino.

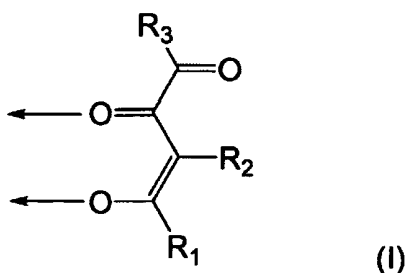
Los grupos amino de este tipo incluyen por ejemplo amino no sustituido (-NH₂), metilamino, dimetilamino, etilamino, hidroxietilamino, tal como 2-hidroxietilamino, N-(hidroxietil)-N-metil-amino, dietilamino, fenilamino, metilfenilamino etc. Amino dado el caso sustituido incluye además amino cíclico dado el caso sustituido, tal como amino cíclico de 5 o 6 miembros dado el caso sustituido, que puede contener dado el caso otros heteroátomos tales como por ejemplo N, O, S, preferentemente O. Los ejemplos de tales grupos amino cíclicos incluyen los grupos heterocíclicos que contienen nitrógeno mencionados anteriormente, que están unidos a través del nitrógeno, tales como piperidin-1-ilo, 4-hidroxi-piperidin-1-ilo, 4-alcopiperidin-1-ilo, tal como 4-metoxipiperidin-1-ilo, piperazinilo, 4-metil-piperazinilo, 2-(metoxycarbonil)pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, etc.

Preferentemente, amino dado el caso sustituido es en particular en la definición de R₃: amino (-NH₂), monoalquilamina o dialquilamino, en el que alquilo puede estar sustituido, tal como con hidroxilo, tal como en particular dimetilamino, N-(hidroxietil)-N-metil-amino, así como amino cíclico, preferentemente amino cíclico de 5 o 6 miembros, aún más preferentemente amino cíclico de 6 miembros, tal como piperidino, pirrolidino y morfolino, que respectivamente pueden estar sustituidos tal como por ejemplo con alcoxilo, tal como 4-metoxipiperidin-1-ilo.

Acilo dado el caso sustituido incluye en el contexto de la invención acilo alifático y aromático, siendo acilo alifático en particular formilo así como alquilcarbonilo dado el caso sustituido, pudiéndose remitir con respecto a la definición del alquilo dado el caso sustituido a las explicaciones mencionadas anteriormente. Acilo aromático incluye por consiguiente arilcarbonilo dado el caso sustituido, pudiéndose remitir con respecto a la definición del arilo dado el caso sustituido a las explicaciones mencionadas anteriormente. Los grupos acilo preferentes lo representan de acuerdo con la invención por ejemplo: formilo (-C(=O)H), acetilo, propionilo, butanoílo, pentanoílo, hexanoílo y respectivamente los isómeros de los mismos, benzoílo. Los sustituyentes de acilo incluyen los sustituyentes mencionados anteriormente para alquilo y arilo, de modo que puede remitirse en este sentido a los sustituyentes correspondientes.

Aminocarbonilo dado el caso sustituido se deriva en el contexto de la invención formalmente de amino dado el caso sustituido definido anteriormente mediante adición de un resto carbonilo ((R)₂N-C(=O)-), de modo que puede remitirse en este sentido a la definición mencionada anteriormente de amino dado el caso sustituido. Según esto los ejemplos incluyen un carbamoílo (H₂NCO-), monoalquilaminocarbonilo o dialquilaminocarbonilo dado el caso sustituido (RH₂NCO-, (R)₂NCO-), pudiéndose remitir con respecto a la definición de alquilo dado el caso sustituido a la definición mencionada anteriormente. Además están incluidos restos monoarilaminocarbonilo o diarilaminocarbonilo dado el caso sustituidos o restos mixtos alquilarilaminocarbonilo dado el caso sustituidos, pudiéndose remitir con respecto a la definición de alquilo o arilo dado el caso sustituido a la definición mencionada anteriormente. Los grupos de este tipo incluyen por ejemplo metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, fenilaminocarbonilo, metilfenilaminocarbonilo etc.

De acuerdo con la invención se prefieren compuestos de complejos de hierro(III) que contienen al menos un ligando de fórmula (I):



en la que

las flechas representan respectivamente un enlace de coordinación a uno o distintos átomos de hierro,

5 R₁ es alquilo, que puede estar sustituido dado el caso con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan del grupo que está constituido por hidroxilo, alcoxilo, tal como se ha definido anteriormente, tal como en particular metoxilo, etoxilo, alcóxicarbonilo, tal como se ha definido anteriormente, tal como en particular metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, y aminocarbonilo, tal como se ha definido anteriormente, o

10 R₁ es alcóxicarbonilo, que puede estar sustituido dado el caso con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan del grupo que está constituido por hidroxilo y alcoxilo C1-C6, tal como en particular metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, propóxicarbonilo etc. o

R₁ es alcoxilo, que puede estar sustituido dado el caso con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan del grupo que está constituido por hidroxilo, alcoxilo y halógeno, respectivamente tal como se ha definido anteriormente,

15 R₂ se selecciona del grupo que está constituido por

- hidrógeno,
- alquilo, que puede estar sustituido dado el caso con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan del grupo que está constituido por hidroxilo, alcoxilo, halógeno y alcóxicarbonilo, respectivamente tal como se ha definido anteriormente,
- 20 - halógeno, tal como cloro, flúor, de manera especialmente preferente flúor,

o

25 R₁ y R₂ junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de 5 o 6 miembros dado el caso sustituido, tal como un anillo de ciclopentano o un anillo de ciclohexano, que puede presentar dado el caso también uno o varios, preferentemente uno o dos heteroátomos, y puede llevar otros, preferentemente de uno a tres sustituyentes adicionales, tales como los mencionados para alquilo, y

R₃ es hidroxilo, o

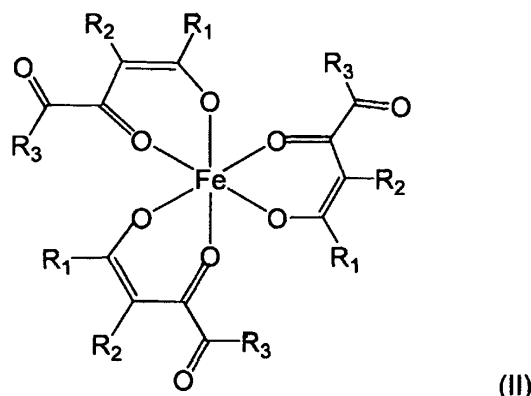
30 R₃ es alquilo, que puede estar sustituido dado el caso con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan del grupo que está constituido por hidroxilo, alcoxilo, alcóxicarbonilo, respectivamente tal como se ha definido anteriormente, o

R₃ es alcoxilo, que puede estar sustituido dado el caso con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan del grupo que está constituido por hidroxilo, alcoxilo, alcóxicarbonilo, respectivamente tal como se ha definido anteriormente, o

35 R₃ es amino (-NH₂), que puede estar sustituido dado el caso con preferentemente de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan del grupo que está constituido por alquilo, hidroxialquilo, alcoxilo, alcóxicarbonilo, respectivamente tal como se ha definido anteriormente, o que juntos forman un anillo de 5 o 6 miembros dado el caso sustituido (es decir en este caso es R₃ un resto amino cíclico, tal como se ha explicado anteriormente), tal como un anillo de ciclopentano o un anillo de ciclohexano, que puede presentar dado el caso también uno o varios, preferentemente uno o dos heteroátomos, y puede llevar otros, preferentemente de 1 a tres sustituyentes adicionales, tal como los mencionados para alquilo,

40 o sales farmacéuticamente compatibles de los mismos.

Se prefieren especialmente en particular los compuestos de complejos de hierro(III) de fórmula general (II):



- 5 en la que R_1 , R_2 , y R_3 respectivamente son tal como se ha definido anteriormente o preferentemente tal como se define a continuación.

En una forma de realización preferente de la invención, R_1 se selecciona del grupo que está constituido por:

- 10 - alquilo C_{1-6} , preferentemente tal como se ha explicado anteriormente, dado el caso sustituido con alcoxilo C_{1-4} , tal como se ha explicado anteriormente, o dado el caso sustituido con alcóxicarbonilo, tal como se ha explicado anteriormente,
- 15 - cicloalquilo C_{3-6} , preferentemente tal como se ha explicado anteriormente,
- cicloalquil(C_{3-6})-alquilo C_{1-4} , preferentemente tal como se ha explicado anteriormente,
- alcoxilo C_{1-4} , preferentemente tal como se ha explicado anteriormente,
- hidroxialquilo C_{1-4} , preferentemente tal como se ha explicado anteriormente y
- haloalquilo C_{1-4} , preferentemente tal como se ha explicado anteriormente o
- alcóxi(C_{1-4})-carbonilo, preferentemente tal como se ha explicado anteriormente.

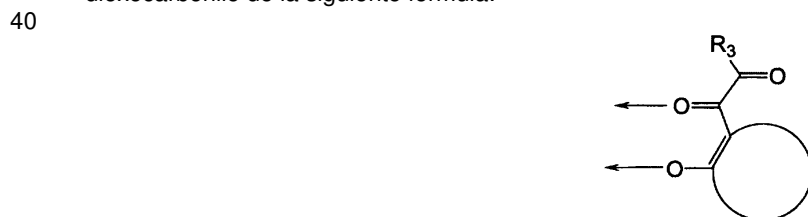
- 20 De manera especialmente preferente, R_1 es alquilo C_{1-6} , preferentemente tal como se ha explicado anteriormente, en particular metilo, etilo, propilo, en particular n-propilo y i-propilo, butilo, tal como en particular terc-butilo. De la manera más preferente, R_1 es metilo, etilo, i-propilo (isopropilo) y terc-butilo, que puede estar sustituido dado el caso con alcoxilo C_{1-6} , tal como metoxilo, o

- 25 R_1 es alcóxi(C_{1-4})-carbonilo, tal como en particular etóxicarbonilo o metóxicarbonilo, o R_1 es alcoxilo C_{1-4} , preferentemente tal como se ha explicado anteriormente, en particular metoxilo y etoxilo.
- En una forma de realización preferente de la invención, R_2 se selecciona del grupo que está constituido por:

- 30 - hidrógeno,
- halógeno, preferentemente tal como se ha explicado anteriormente,
- alquilo C_{1-6} , preferentemente tal como se ha explicado anteriormente.

De manera especialmente preferente, R_2 es hidrógeno y halógeno respectivamente de manera preferente tal como se ha explicado anteriormente, más preferentemente R_2 es hidrógeno o flúor, de la manera más preferente hidrógeno, o R_2 forma con R_1 una estructura en forma de anillo tal como se describe a continuación.

- 35 En una forma de realización preferente de la invención, R_1 y R_2 junto con los átomos de carbono a los que están unidos pueden formar un anillo de 5 o 6 miembros dado el caso sustituido, que puede presentar dado el caso uno o varios (tal como en particular 2) heteroátomos. Entonces están presentes esquemáticamente los ligandos 2,4-dioxocarbonilo de la siguiente fórmula:

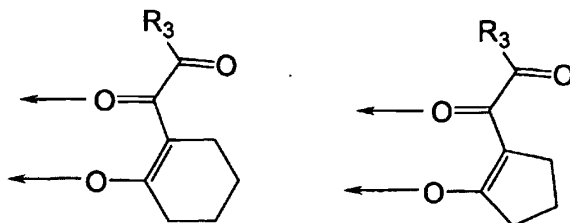


en la que R_3 es tal como se ha descrito anteriormente o tal como se describe a continuación. Esta forma de realización es sin embargo menos preferente.

- 45 En esta forma de realización, R_1 y R_2 preferentemente juntos representan un grupo propileno ($-CH_2-CH_2-CH_2-$) o un grupo butileno ($-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$), en los que respectivamente un grupo metileno ($-CH_2-$) puede estar sustituido

por -O-, -NH-, o -NR₄-, en el que R₄ es alquilo dado el caso sustituido, y en el que los grupos formados por R₁ y R₂ pueden estar sustituidos además respectivamente con uno a tres sustituyentes, seleccionados del grupo que está constituido por hidroxilo, alcoxilo C₁₋₄, amino y mono-(alquil C₁₋₄)amino o di-(alquil C₁₋₄)amino. Los ligandos de este tipo preferentes a modo de ejemplo son los siguientes:

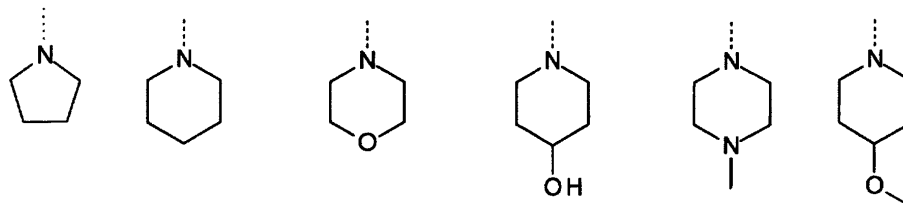
5



en los que R₃ es respectivamente tal como se ha definido anteriormente.

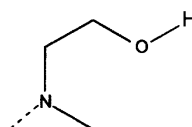
10 En una forma de realización preferente de la invención, R₃ se selecciona del grupo que está constituido por:

- alquilo C₁₋₆, preferentemente tal como se ha explicado anteriormente, dado el caso sustituido con alcoxilo C₁₋₄, tal como se ha explicado anteriormente, o
- hidroxilo, o
- 15 - alcoxilo C₁₋₄, preferentemente tal como se ha explicado anteriormente, o
- amino (NH₂), tal como se ha explicado anteriormente, dado el caso sustituido con alquilo C₁₋₆, preferentemente tal como se ha explicado anteriormente, o amino cíclico, preferentemente 5 o 6 miembros, dado el caso sustituido, que puede presentar dado el caso otros heteroátomos, tal como uno o dos heteroátomos, preferentemente N u O, además del átomo de nitrógeno a través del cual está unido R₃, y puede estar sustituido
- 20 en el anillo, tal como con hidroxilo o alcoxilo. Los restos a modo de ejemplo de restos amino cíclico R₃ son los siguientes:



25 En este caso es --- el sitio de unión, a través del cual está unido el resto R₃.

De manera especialmente preferente, R₃ es hidroxilo, alcoxilo y amino dado el caso sustituido, de la manera más preferente hidroxilo, metoxilo, etoxilo, amino (-NH₂), dimetilamino, N-(hidroxietil)-N-metil-amino:

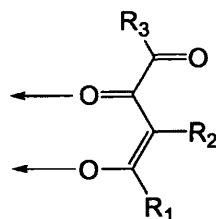


30

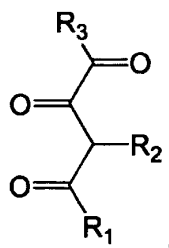
piperidin-1-ilo, 4-metoxipiperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo y morfolin-4-ilo.

35

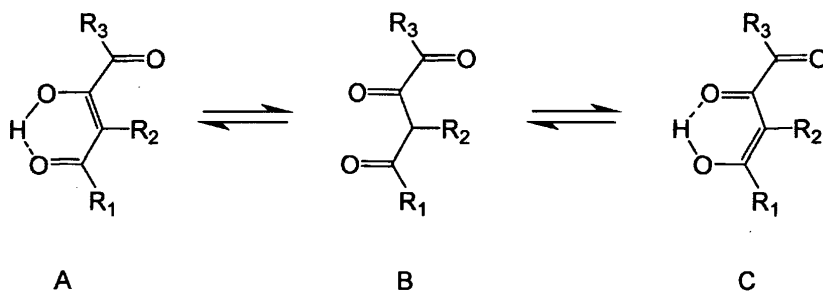
Está claro para el experto que los ligandos de acuerdo con la invención



resultan de los correspondientes compuestos de 2,4-dioxo-1-carbonilo:



en los que como es sabido se encuentra una tautomería ceto-enólica:

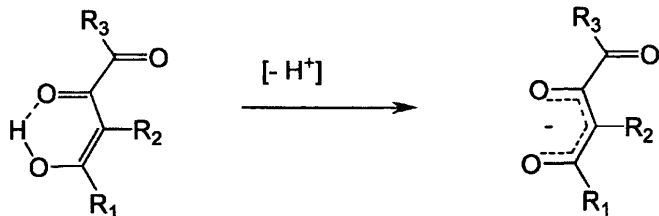


5

Las formas límite mesoméricas A y C prácticamente no pueden diferenciarse analíticamente. Las excepciones según esto son únicamente en el caso cuando R₁ y R₃ son muy diferente. En el contexto de la presente invención están incluidas en cualquier caso todas las formas, estando dibujada sin embargo en el contexto de la presente invención en los ligandos generalmente sólo la forma cetónica.

10

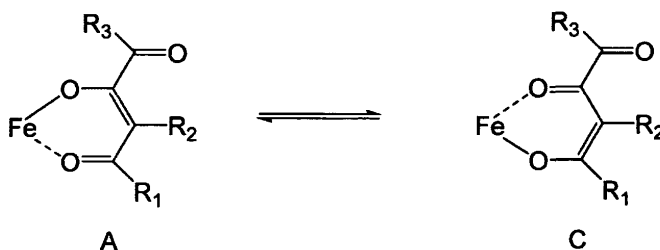
El ligando resulta formalmente mediante separación de un protón de los correspondientes compuestos de 2,4-dioxocarbonylo:



15

por tanto lleva formalmente una carga negativa sencilla. También en el caso de los compuestos de complejos de hierro está mostrada en el contexto de la presente invención siempre únicamente una de las dos fórmulas límite localizadas:

20



Otras formas de realización preferentes de la invención incluyen:

25

R₁ se selecciona del grupo que está constituido por:

- metilo
- i-propilo (isopropilo)
- t-butilo (terc-butilo)
- metoxilo
- etoxilo
- metoxicarbonilo y
- etoxicarbonilo, y

30

R₂ se selecciona del grupo que está constituido por:

- 5
- hidrógeno
 - metilo y
 - flúor o

R₁ y R₂ forman juntos un grupo propileno (-CH₂-CH₂-CH₂-) o butileno (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-) y R₃ se selecciona del grupo que está constituido por:

- 10
- hidroxilo,
 - metoxilo
 - etoxilo
 - amino
 - dimetilamino
- 15
- N-(hidroxietil)-N-metil-amino
 - 3-propilamino (n-propilamino)
 - 2-etilamino (etilamino)
 - morfolino (morfolin-4-ilo)
 - piperidino (piperidin-1-ilo)
- 20
- pirrolidino (pirrolidin-1-ilo)
 - 4-hidroxipiperidino (4-hidroxipiperidin-1-ilo)
 - 4-metoxipiperidino (4-metoxipiperidin-1-ilo).

25 (en la presente invención significan las cifras 1-6 en "1-6C" o "C1-6", o "1-4" en "1-4C" o "C1-4" etc. respectivamente el número de átomos de carbono de las designaciones de restos de hidrocarburo que siguen a esto).

De manera especialmente preferente se definen los grupos sustituyentes mencionados anteriormente tal como sigue:

30 **Alquilo 1-6C** incluye preferentemente grupos alquilo de cadena lineal o ramificados con 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de esto pueden ser metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo, n-hexilo, iso-hexilo y neo-hexilo.

35 **Cicloalquilo 3-6C** incluye preferentemente cicloalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo.

40 **Cicloalquil(3-6C)-alquilo 1-4C** incluye preferentemente un grupo alquilo 1-6C descrito anteriormente, sustituido con un grupo cicloalquilo 3-6C descrito anteriormente. Los ejemplos de esto pueden ser un grupo ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo.

45 **Alcoxi(1-3C)-carbonil-alquilo 1-6C**, incluye preferentemente un grupo alquilo 1-6C descrito anteriormente que está enlazado con un carbonilo que se encuentra con un grupo alcoxilo 1-3C como éster de ácido carboxílico. Los ejemplos de esto pueden ser un metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, metoxicarboniletilo, etoxicarboniletilo e isopropoxicarbonilmetilo.

50 **Alcoxilo 1-4C** incluye preferentemente un grupo alcoxilo 1-4C, en el que un átomo de oxígeno está unido con una cadena alquílica lineal o ramificada con 1-4 átomos de carbono. Los ejemplos de este grupo pueden ser metoxilo, etoxilo, propoxilo e isobutoxilo.

55 **Alcoxi(1-4C)-alquilo 1-4C** incluye preferentemente un grupo alcoxilo 1-4C descrito anteriormente que está enlazado con un grupo alquilo 1-4C descrito anteriormente. Los ejemplos de este grupo pueden ser metoxietilo, etoxipropilo, metoxipropilo, isobutoximetilo.

60 **Hidroxi-alquilo 1-4C** incluye un grupo alquilo 1-4C descrito anteriormente que está sustituido con un grupo hidroxilo. Los ejemplos en este caso pueden ser hidroxietilo, hidroxibutilo e hidroxisopropilo.

Fluoro-alquilo 1-4C incluye un grupo alquilo 1-4C descrito anteriormente que está sustituido con uno a tres átomos de flúor. Los ejemplos en este caso pueden ser trifluorometilo y trifluoroetilo.

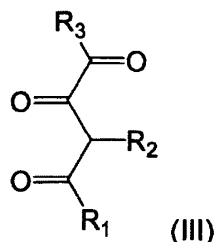
60 **Halógeno** significa F, Cl, Br, I.

Los compuestos de complejos de hierro (III) especialmente preferentes de fórmula general (II) se describen en los ejemplos.

65 La descripción se refiere además a un procedimiento para la preparación de los compuestos de complejos de hierro(II) de acuerdo con la invención, que comprende la reacción de un compuesto de 2,4-dioxocarbonilo con una

sal de hierro(III).

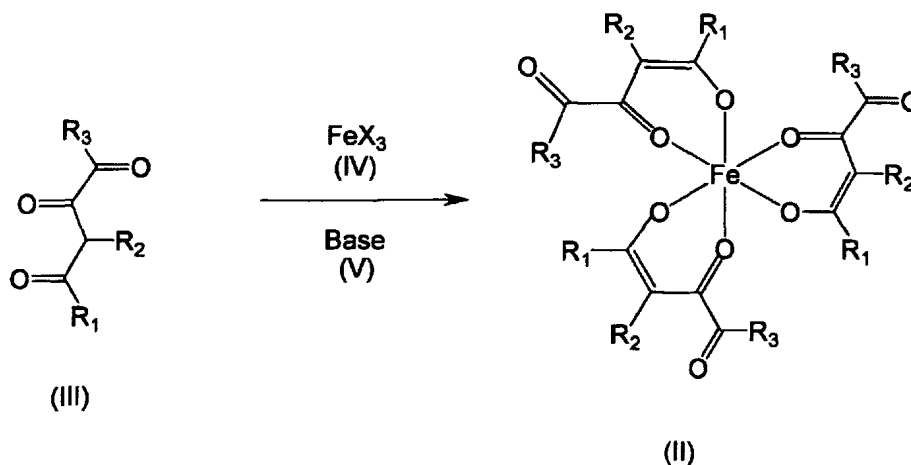
Los compuestos de 2,4-dioxo-1-carbonilo incluyen en particular aquéllos de fórmula (III):



5 en la que R₁ a R₃ son respectivamente tal como se ha definido anteriormente, indicándose las estructuras límite tautoméricas.

10 Los ejemplos de sales de hierro(III) adecuadas incluyen: cloruro de hierro(III), acetato de hierro(III), sulfato de hierro(III), nitrato de hierro(III), etóxido de hierro(III) y acetilacetonato de hierro(III), entre los que se prefiere cloruro de hierro(III).

15 Un procedimiento preferente se muestra en el siguiente esquema:

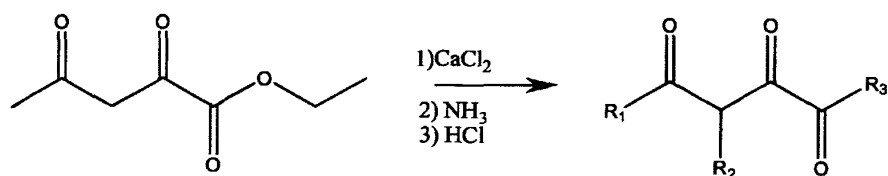


20 en el que R₁ a R₃ son respectivamente tal como se ha definido anteriormente, X es un anión tal como haluro, tal como cloruro, un carboxilato, tal como acetato, sulfato, alcoxilo, tal como etoxilo, nitrato y acetilacetonato y la base (V) usada opcionalmente es una base orgánica o inorgánica habitual.

25 En el procedimiento de acuerdo con la invención se hacen reaccionar preferentemente 3-5 eq de ligando (III) usando sales de hierro(III) (IV) adecuadas (especialmente son adecuadas en este caso cloruro de Fe(III), acetato de Fe(III), etóxido de Fe(III), sulfato de Fe(III) y acetilacetonato de Fe(III)) para dar los correspondientes complejos de fórmula general (II) en condiciones convencionales. A este respecto se realiza la síntesis en las condiciones de pH óptimas para la formación de complejos. El valor de pH óptimo se ajusta dado el caso mediante adición de base (V), siendo especialmente adecuado en este caso la utilización de trietilamina, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, metanolato de sodio, etanolato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio o metanolato de potasio.

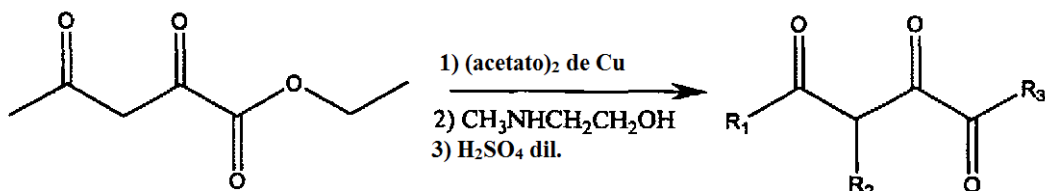
30 Los ligandos (III) necesarios para la preparación de los complejos o bien pueden obtenerse comercialmente o se prepararon según los siguientes procedimientos de síntesis.

35 Para ello se describieron diferentes vías de síntesis. Para los ligandos de fórmula general R₁ = metilo, R₂ = H, R₃ = NH₂ u OH se hizo reaccionar el éster comercial 2,4-dioxopentanoato de etilo en el caso de R₁ = metilo, R₂ = H, R₃ = NH₂ en forma de su sal de calcio con amoníaco para dar el ligando de fórmula general (III) (A. Ichiba *et al*, Journal of the Scientific Research Institute, Tokyo, **1948**, 23, 23-29).



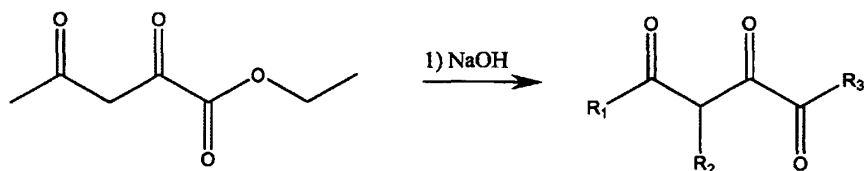
En el caso de $R_1 = \text{metilo}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ se hizo reaccionar 2,4-dioxopentanoato de etilo en forma de su complejo de cobre con 2-metilaminoetanol para dar el ligando de fórmula general (III).

5



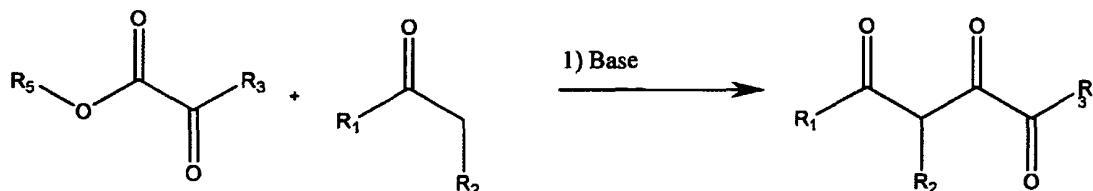
En el caso de $R_1 = \text{metilo}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{OH}$ se hizo reaccionar 2,4-dioxopentanoato de etilo mediante hidrólisis básica para dar el ligando de fórmula general (III).

10



Para los otros ligandos de fórmula general (III) se usaron reacciones de condensación básicas (J. Wang *et al*, Can. J. Chem., 2009, 87, 328-334),

15

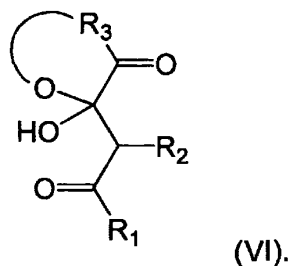


en las que R_1 a R_3 son respectivamente tal como se ha definido anteriormente y R_5 representa un resto alquilo dado el caso sustituido, preferentemente sin embargo un resto metilo o etilo. Como bases se tienen en cuenta distintas bases de condensación, tales como etilato de sodio, terc-butilato de potasio, sodio, hidruro de sodio o butil-litio, prefiriéndose terc-butilato de potasio.

20

Los ligandos que contienen en R_3 un grupo hidroxilo libre -OH, pueden formar hemiacetales en la reacción con los grupos carbonilo de la estructura base. En estos casos se modifica la fórmula general (III) del ligando no unido a hierro para dar la fórmula general (VI):

25



Está claro para el experto que los hemiacetales de fórmula (VI) se encuentran en disolución en equilibrio con la forma de cadena abierta de fórmula general (III) y en caso de coordinación con hierro se encuentran siempre como ligandos de fórmula general (I).

30

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención, en los que el complejo de hierro(III) lleva formalmente una carga positiva, incluyen por ejemplo sales con aniones adecuados, tales como

carboxilatos, sulfonatos, sulfatos, cloruros, bromuros, yoduros, fosfatos, tartratos, metanosulfonatos, hidroxietanosulfonatos, glicinatos, maleatos, propionatos, fumaratos, toluenosulfonatos, bencenosulfonatos, trifluoroacetatos, naftalenodisulfonatos-1,5, salicilatos, benzoatos, lactatos, sales del ácido málico, sales del ácido 3-hidroxi-2-naftoico-2, citratos y acetatos.

5 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención, en los que el complejo de hierro(III) lleva formalmente una carga negativa, incluyen por ejemplo sales con bases adecuadas farmacéuticamente aceptables, tales como por ejemplo sales con hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos, tales como NaOH, KOH, Ca(OH)₂, Mg(OH)₂ etc., compuestos de amina, tal como etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, metilglucamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina, N-metilpiperidina, 2-amino-2-metil-propanol-(1), 2-amino-2-metil-propanodiol-(1,3), 2-amino-2-hidroxilmetil-propanodiol-(1,3) (TRIS) etc.

15 La solubilidad en agua o la solubilidad en solución fisiológica de cloruro de sodio y con ello dado el caso también la actividad de los compuestos de acuerdo con la invención puede verse influida significativamente mediante formación de sal generalmente, de manera especial también mediante la elección del contraion.

Preferentemente, los compuestos de acuerdo con la invención representan compuestos de complejos neutros.

20 **Efectos farmacológicos ventajosos:**

Los inventores han encontrado sorprendentemente que los compuestos de complejos de 2,4-dioxocarbonilo de hierro(III), que son objeto de la presente invención y que se representan mediante la fórmula estructural general (II), son complejos de hierro estables biodegradables y son adecuados para su uso como fármaco para el tratamiento y la profilaxis de estados de deficiencia de hierro y anemias por deficiencia de hierro así como de los síntomas que van acompañados de esto.

Los fármacos que contienen compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para su uso en la medicina humana y la medicina veterinaria.

30 Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados por consiguiente también para la preparación de un medicamento para el tratamiento de pacientes que padecen síntomas de una anemia por deficiencia de hierro tales como por ejemplo: fatiga, falta de energía, dificultades de concentración, eficiencia cognitiva baja, dificultades para encontrar las palabras correctas, falta de memoria, palidez poco natural, irritabilidad, aceleración de la frecuencia cardíaca (taquicardia), lengua escocida o hinchada, bazo agrandado, antojos de embarazada (pica), dolores de cabeza, pérdida del apetito, elevada propensión a infecciones o estados de ánimo depresivos.

Los compuestos de complejos de hierro(III) de acuerdo con la invención son adecuados además para el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en embarazadas, de la anemia por deficiencia de hierro latente en niños y adolescentes, de la anemia por deficiencia de hierro como consecuencia de anomalías gastrointestinales, de la anemia por deficiencia de hierro como consecuencia de pérdidas de sangre, tal como mediante hemorragias gastrointestinales (por ejemplo como consecuencia de úlceras, carcinomas, hemorroides, trastornos inflamatorios, toma de ácido acetilsalicílico), de la anemia por deficiencia de hierro como consecuencia de menstruación, de la anemia por deficiencia de hierro como consecuencia de heridas, de la anemia por deficiencia de hierro como consecuencia de psilosis (síndrome de mala absorción), de la anemia por deficiencia de hierro como consecuencia de la absorción de hierro reducida en la alimentación, en particular en niños y adolescentes que comen de manera selectiva, de la inmunodeficiencias provocadas por anemias por deficiencia de hierro, de la alteración de la capacidad cognitiva provocada por anemias por deficiencia de hierro, del síndrome de las piernas inquietas provocado por anemias por deficiencia de hierro, anemias por deficiencia de hierro en caso de cáncer, anemias por deficiencia de hierro desencadenadas por quimioterapia, anemias por deficiencia de hierro desencadenadas por inflamación (AI), anemias por deficiencia de hierro en caso de insuficiencia cardíaca congestiva (CHF; *congestive heart failure*), anemias por deficiencia de hierro en caso de insuficiencia renal crónica en estadio 3-5 (CDK 3-5; *chronic kidney diseases stage 3-5*), anemias por deficiencia de hierro desencadenadas por inflamación crónica (ACD), anemias por deficiencia de hierro en caso de artritis reumática (RA; *rheumatoid arthritis*), anemias por deficiencia de hierro en caso de lupus sistémico eritematoso (SLE; *systemic lupus erythematosus*) y anemias por deficiencia de hierro en caso de enfermedades inflamatorias intestinales (IBD; *inflammatory bowel diseases*) así como anemias por deficiencia de hierro en caso de malaria.

La administración puede realizarse durante un espacio de tiempo de varios meses hasta la mejora del nivel de hierro, reflejado por ejemplo mediante el valor de hemoglobina, la saturación de transferrina y el valor de ferritina sérica de los pacientes, o hasta la mejora deseada de una alteración del estado de salud desencadenada por anemia por deficiencia de hierro.

El preparado de acuerdo con la invención puede administrarse a niños, adolescentes y adultos.

65

Los compuestos usados de acuerdo con la invención pueden administrarse a este respecto tanto por vía oral como por vía parenteral. Se prefiere la administración oral.

5 Los compuestos de acuerdo con la invención así como las combinaciones mencionadas anteriormente de los compuestos de acuerdo con la invención con otros principios activos o fármacos pueden usarse por consiguiente en particular para la preparación de medicamentos para el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro, tal como anemias por deficiencia de hierro en embarazadas, de la anemia por deficiencia de hierro latente en niños y adolescentes, de la anemia por deficiencia de hierro como consecuencia de anomalías gastrointestinales, de la anemia por deficiencia de hierro como consecuencia de pérdidas de sangre, tal como mediante hemorragias gastrointestinales (por ejemplo como consecuencia de úlceras, carcinomas, hemorroides, trastornos inflamatorios, toma de ácido acetilsalicílico), menstruación, heridas, anemia por deficiencia de hierro como consecuencia de psilosis (síndrome de mala absorción), anemia por deficiencia de hierro como consecuencia de la absorción de hierro reducida en la alimentación, en particular en niños y adolescentes que comen de manera selectiva, inmunodeficiencia provocada por anemia por deficiencia de hierro, alteración de la capacidad cognitiva provocada por anemia por deficiencia de hierro, síndrome de piernas inquietas.

20 El uso de acuerdo con la invención conduce a una mejora de los valores de hierro, hemoglobina, ferritina y transferrina, que en particular en adolescentes y niños sin embargo también en adultos va acompañada de una mejora en la prueba de memoria a corto plazo (STM), en la prueba de memoria a largo plazo (LTM), en la prueba de las matrices progresivas según Raven, en la escala de inteligencia para adultos de Welscher (WAIS) y/o en el coeficiente emocional (Baron EQ-i, prueba YV; versión juvenil), o a una mejora del nivel de neutrófilos, del nivel de anticuerpos y/o de la función de linfocitos.

25 La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen uno o varios de los compuestos de acuerdo con la invención, en particular según la fórmula (II), así como dado el caso uno o varios compuestos adicionales farmacéuticamente eficaces así como dado el caso uno o varios vehículos y/o coadyuvantes y/o disolventes farmacológicamente compatibles. Las composiciones farmacéuticas mencionadas contienen por ejemplo hasta el 99 % en peso o hasta el 90 % en peso o hasta el 80 % en peso o hasta el 70 % en peso de los compuestos de acuerdo con la invención, formándose el resto respectivamente por vehículos y/o coadyuvantes y/o disolventes farmacológicamente compatibles.

35 A este respecto se trata de vehículos, coadyuvantes o disolventes farmacéuticos habituales. Las composiciones farmacéuticas mencionadas son adecuadas por ejemplo para la administración intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intravaginal, intrabuccal, percutánea, subcutánea, mucocutánea, oral, rectal, transdérmica, tópica, intradérmica, intragástrica o intracutánea y se encuentran por ejemplo en forma de pastillas, comprimidos, comprimidos resistentes a los jugos gástricos, comprimidos de película, comprimidos de capas, formulaciones de liberación retardada para la administración oral, subcutánea o cutánea (en particular como parches), formulación de liberación lenta, grageas, supositorios, geles, pomadas, jarabe, granulados, supositorios, emulsiones, dispersiones, microcápsulas, microformulaciones, nanoformulaciones, formulaciones liposómicas, cápsulas, cápsulas resistentes a los jugos gástricos, polvos, polvos para inhalación, formulaciones microcristalinas, pulverizaciones para inhalación, polvos, gotas, gotas óticas, pulverizaciones óticas, aerosoles, ampollas, soluciones, zumos, suspensiones, soluciones para infusión o soluciones para inyección etc.

45 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de complejos de hierro en forma de un comprimido o una cápsula. Éstos pueden encontrarse por ejemplo como formas resistentes a ácidos o con revestimientos dependientes del pH.

50 Preferentemente, los compuestos de acuerdo con la invención así como composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos pueden administrarse por vía oral, aunque también son posibles otras formas tales como por vía parenteral, en particular por vía intravenosa.

55 Para esto, los compuestos de acuerdo con la invención se encuentran preferentemente en composiciones farmacéuticas en forma de pastillas, comprimidos, comprimidos resistentes a los jugos gástricos, comprimidos de película, comprimidos de capas, formulaciones de liberación retardada para la administración oral, formulaciones de liberación lenta, grageas, granulados, emulsiones, dispersiones, microcápsulas, microformulaciones, nanoformulaciones, formulaciones liposómicas, cápsulas, cápsulas resistentes a los jugos gástricos, polvos, formulaciones microcristalinas, polvos, gotas, ampollas, soluciones, suspensiones, soluciones para infusión o soluciones para inyección.

60 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden administrarse en composiciones farmacéuticas que pueden contener distintos vehículos y/o coadyuvantes orgánicos o inorgánicos, tal como se usan habitualmente para fines farmacéuticos en particular para formulaciones de fármacos sólidas, tales como por ejemplo excipientes (tales como sacarosa, almidón, manitol, sorbitol, lactosa, glucosa, celulosa, talco, fosfato de calcio, carbonato de calcio), aglutinantes (tales como celulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polipropilpirrolidona, gelatina, goma arábica, polietilenglicol, sacarosa, almidón), disgregantes (tales como almidón, almidón hidrolizado, carboximetilcelulosa, sal de calcio de carboximetilcelulosa, hidroxipropilalmidón, glicolalmidón sódico, bicarbonato de sodio, fosfato de calcio,

5 citrato de calcio), agentes de deslizamiento o lubricantes (tales como estearato de magnesio, talco, laurilsulfato de sodio), un agente formador de sabor (tal como ácido cítrico, mentol, glicina, polvo de naranja), conservantes (tal como benzoato de sodio, bisulfito de sodio, metilparabeno, propilparabeno), estabilizadores (tales como ácido cítrico, citrato de sodio, ácido acético y ácidos policarboxílicos de la serie Titriplex, tales como por ejemplo ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA), agentes de suspensión (tales como metilcelulosa, polivinilpirrolidona, estearato de aluminio), agentes dispersantes, diluyentes (tales como agua, disolventes orgánicos), cera de abejas, manteca de cacao, polietilenglicol, petrolato blanco etc.

10 Las formulaciones de fármacos líquidas, tales como soluciones, suspensiones y geles contienen habitualmente un vehículo líquido, tal como agua y/o disolventes orgánicos farmacéuticamente compatibles. Además, las formulaciones líquidas de este tipo pueden contener también agentes de ajuste de pH, emulsionantes o agentes dispersantes, agentes de tamponamiento, conservantes, humectantes, agentes gelificantes (por ejemplo metilcelulosa), colorantes y/o aromas. Las composiciones pueden ser isotónicas, es decir éstas pueden tener la misma presión osmótica que la sangre. La isotonía de la composición puede ajustarse mediante el uso de cloruro de sodio u otros agentes farmacéuticamente aceptables tales como por ejemplo dextrosa, maltosa, ácido bórico, tartrato de sodio, propilenglicol u otras sustancias solubles inorgánicas u orgánicas. La viscosidad de las composiciones líquidas puede ajustarse usando un agente espesante farmacéuticamente aceptable, tal como metilcelulosa. Otros agentes espesantes adecuados comprenden por ejemplo goma xantana, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carbómero y similares. La concentración preferente del agente espesante dependerá del agente seleccionado. Los conservantes farmacéuticamente aceptables pueden usarse para elevar la durabilidad de la composición líquida. El alcohol bencílico puede ser adecuado, aunque pueden usarse igualmente una pluralidad de conservantes incluyendo por ejemplo parabeno, timerosal, clorobutanol o cloruro de benzalconio.

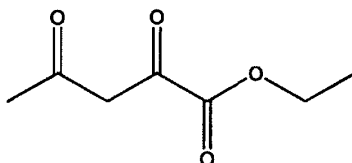
25 El principio activo puede administrarse por ejemplo con una dosis unitaria de 0,001 mg/kg a 500 mg/kg de peso corporal por ejemplo hasta de 1 a 4 veces al día. Sin embargo, la dosificación puede elevarse o reducirse dependiendo de la edad, el peso, estado del paciente, gravedad de la enfermedad o tipo de administración.

PARTE EXPERIMENTAL

30 Las denominaciones de ligando se elaboraron según la nomenclatura de la IUPAC con el programa ACD/Name, Version 12.01 de Advanced Chemistry Development Inc.

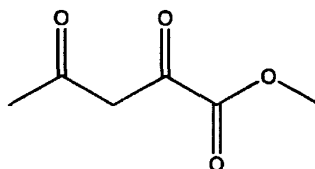
Compuestos de partida:

35 A. 2,4-Dioxopentanoato de etilo



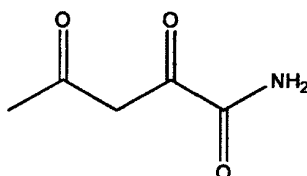
40 Puede obtenerse comercialmente: Sigma-Aldrich 232564

B. 2,4-Dioxopentanoato de metilo



45 Puede obtenerse comercialmente: Sigma-Aldrich 699675

C. 2,4-Dioxopentanamida



50

Se disolvieron 100 g de acetato de calcio monohidratado en 250 ml de agua y se enfriaron bien en un baño de hielo. Se añadieron 185 g de 2,4-dioxovalerato de etilo con un embudo de adición en el intervalo de 30 min. Se agita con enfriamiento del baño de hielo con agitador mecánico durante 2 h. El precipitado producido se separó por filtración y para la separación del ácido acético se lavó posteriormente bien con 100 ml de agua helada. El precipitado se secó en el armario de secado a 25 °C hasta obtener un peso constante, cuidadosamente se pulverizó en el mortero y se secó posteriormente otra vez durante la noche a 25 °C en el armario de secado. rendimiento: 178 g de la sal de calcio de 2,4-dioxovalerato de etilo en forma de un polvo blanco.

Se mezclaron 25 g de la sal de calcio de 2,4-dioxovalerato de etilo a temperatura ambiente con exclusión de humedad con 50 ml de metanol amoniacal (7 N) y se agitaron durante 1 h. A continuación se dejó reposar sin agitar durante 24 horas. El contenido del matraz se solidificó completamente en este tiempo. Se suspendió para el procesamiento con 100 ml de metanol y se separó por filtración el sólido blanco. Se secó durante 3 h a 40 °C a vacío fino. Como rendimiento se obtuvieron 15 g de la sal de calcio de 2,4-dioxopentanamida como sólido blanco.

Para la liberación de 2,4-dioxopentanamida se pulverizaron en mortero 20 g del complejo de calcio secado para obtener un polvo fino, se dispusieron en un matraz y se enfriaron en una mezcla fría. Con agitación se añadieron gota a gota rápidamente entonces 40 g de ácido clorhídrico al 20 % enfriado previamente. Se agitó durante 30 min a -10 °C de temperatura interna hasta el valor de pH de la suspensión era constante. La suspensión helada se filtró rápidamente, se lavó con poca agua helada y se secó a vacío fino a temperatura ambiente. El producto bruto se recristalizó en etanol. El rendimiento de 2,4-dioxopentanamida ascendía a 7 g en forma de un polvo beige con punto de fusión a 130 °C - 132 °C.

IR (en sustancia, cm^{-1}): 3417, 3290, 3195, 3119, 2773, 1677, 1579, 1378, 1220, 1108, 1022, 991, 933, 836, 798, 673.

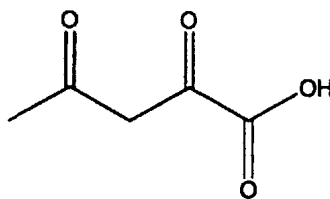
Forma enólica

RMN- ^1H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] = 8,05 (1 H), 7,86 (1H), 6,32 (1 H), 2,19 (3H).

Forma cetónica

RMN- ^1H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] = 7,97 (1H), 7,71 (1H), 3,91 (2H), 2,19 (3H).

D. Ácido 2,4-dioxopentanoico



Se mezclaron 50,00 g (316 mmol) de 2,4-dioxopentanoato de metilo con 25 ml de acetona y se enfrió hasta 0 °C. A continuación se añadieron a de -3 °C a +5 °C 126,5 ml de solución de hidróxido de sodio 5 M y se agitaron posteriormente durante 4 h a 0 °C. A la solución se añadieron gota a gota 106,0 ml de ácido sulfúrico 3 M de modo que la temperatura se mantuvo en el intervalo de 0 °C a 5 °C. La mezcla se filtró y el filtrado se añadió a un extractor Kutscher-Steudel y se extrajo durante 6 ½ h con dietiléter. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad. El residuo se recristalizó en 15 ml de n-hexano / acetato de etilo (1:1) y tras guardar durante 16 horas a 4 °C se separó por filtración el ácido. El producto bruto obtenido se añadió a un aparato de sublimación y se sublimó durante 10 ½ h a de 50 °C a 60 °C y de 6 a 10 mbar. Según esto se obtuvieron 7,88 g de ácido 2,4-dioxopentanoico en forma de un polvo blanco.

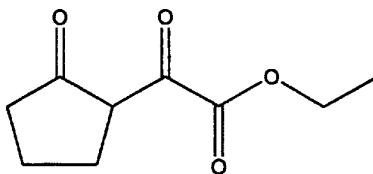
IR (en sustancia, cm^{-1}): 3186, 3114, 3033, 2935, 2577, 1756, 1736, 1586, 1380, 1296, 1237, 1194, 1129, 997, 901, 832,792, 713, 561.

Forma enólica

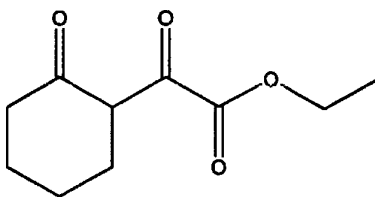
RMN- ^1H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] = 13,3 (1 H), 6,27 (2 H), 2,24 (3H). Forma cetónica

RMN- ^1H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] = 13,6 (1 H), 3,96 (2 H), 2,18 (3 H).

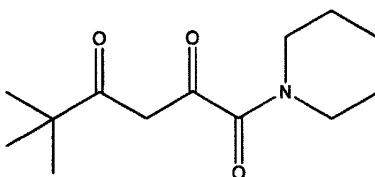
E. Oxo(2-oxociclopentil)acetato de etilo



Puede obtenerse comercialmente: Akos GmbH MSC-0387

F. Oxo(2-oxociclohexil)acetato de etilo

5 Puede obtenerse comercialmente: Akos GmbH MSC-0385

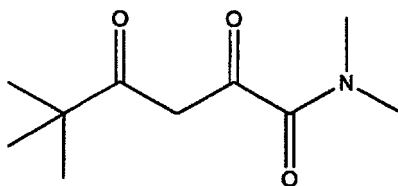
G. 5,5-Dimetil-1-(piperidin-1-il)hexano-1,2,4-triona

10 Se enfriaron 14,0 g (164 mmol) de piperidina y 16,6 g (164 mmol) de trietilamina en 30 ml de diclorometano hasta 0 °C. Se añadieron gota a gota 20,1 g (164 mmol) de cloro-oxoacetato de metilo. A continuación se dejó agitar durante 16 horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se lavó en primer lugar con ácido clorhídrico 1 N y después con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en un rotavapor hasta sequedad. Del aceite que queda se dispusieron 5 g junto con 2,93 g (29,3 mmol) de 3,3-dimetil-2-butanona en 5 ml de THF seco y se añadieron con enfriamiento 6,89 g (61,4 mmol) de terc-butanolato de potasio en porciones en 40 minutos. El color de la mezcla de reacción cambió de amarillo oscuro a amarillo verdoso. A continuación se agitó aún durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadieron 6,32 g (105 mmol) de ácido acético glacial y se filtró la suspensión. El filtrado se lavó con solución saturada de NaCl y solución al 5 % de hidrogenocarbonato de sodio. Las dos soluciones de lavado se extrajeron finalmente con diclorometano y se combinaron éstas con el filtrado. Se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en un rotavapor hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/etanol = 13/1), el rendimiento ascendía a 2,6 g en forma de un aceite amarillo.

15 un rotavapor hasta sequedad. Del aceite que queda se dispusieron 5 g junto con 2,93 g (29,3 mmol) de 3,3-dimetil-2-butanona en 5 ml de THF seco y se añadieron con enfriamiento 6,89 g (61,4 mmol) de terc-butanolato de potasio en porciones en 40 minutos. El color de la mezcla de reacción cambió de amarillo oscuro a amarillo verdoso. A continuación se agitó aún durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadieron 6,32 g (105 mmol) de ácido acético glacial y se filtró la suspensión. El filtrado se lavó con solución saturada de NaCl y solución al 5 % de hidrogenocarbonato de sodio. Las dos soluciones de lavado se extrajeron finalmente con diclorometano y se combinaron éstas con el filtrado. Se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en un rotavapor hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/etanol = 13/1), el rendimiento ascendía a 2,6 g en forma de un aceite amarillo.

20 CL/EM: m/z [Da] = 240,5 [M+H]⁺, 262,3 [M+Na]⁺.
 RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 5,88 (1H), 3,6-3,4 (4H), 1,7-1,5 (6H), 1,17 (9H).

25

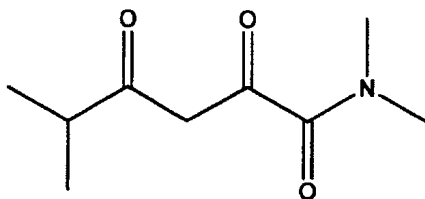
H. N,N,5,5-Tetrametil-2,4-dioxohexanamida

30 Se dispusieron 15 g (103 mmol) de N,N-dimetiloxamato de etilo junto con 10,4 g (103 mmol) de 3,3-dimetil-2-butanona en 40 ml de THF seco. Se suspendieron 24,6 g (217 mmol) de terc-butanolato de potasio en 200 ml de THF seco y se añadieron gota a gota en 40 minutos a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se coloreó a este respecto de naranja. A continuación se agitó aún durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadieron 22,3 g (371 mmol) de ácido acético glacial y se filtró la suspensión. El sólido separado por filtración se lavó posteriormente aún con 300 ml de diclorometano y se combinó con el filtrado. La fase orgánica se lavó con 100 ml de solución al 5 % de hidrogenocarbonato de sodio y 100 ml de solución saturada de NaCl, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en un rotavapor hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/heptano = 1/1), el rendimiento ascendía a 10,2 g en forma de un aceite amarillo.

35 (371 mmol) de ácido acético glacial y se filtró la suspensión. El sólido separado por filtración se lavó posteriormente aún con 300 ml de diclorometano y se combinó con el filtrado. La fase orgánica se lavó con 100 ml de solución al 5 % de hidrogenocarbonato de sodio y 100 ml de solución saturada de NaCl, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en un rotavapor hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/heptano = 1/1), el rendimiento ascendía a 10,2 g en forma de un aceite amarillo.

40 CL/EM: m/z [Da] = 200,3 [M+H]⁺, 222,3 [M+Na]⁺.
 Forma enólica
 RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] = 5,92 (1 H), 3,03 (3H), 2,94 (3H), 1,13 (9H).
 Forma cetónica
 RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 3,97 (2H), 3,06 (3H), 2,92 (3H), 1,11 (9H).

45

I. N,N,5-Trimetil-2,4-dioxohexanamida

5 Se dispusieron 19,6 g (135 mmol) de N,N-dimetiloxamato de etilo junto con 11,6 g (135 mmol) de 3-metil-2-butanona en 50 ml de THF seco. Se suspendieron 31,8 g (284 mmol) de terc-butanolato de potasio en 200 ml de THF seco y se añadieron gota a gota en 40 minutos a la mezcla de reacción. A continuación se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron 29,2 g (486 mmol) de ácido acético glacial y se filtró la suspensión. El sólido separado por filtración se lavó posteriormente aún con 300 ml de diclorometano y se combinó con el filtrado. La fase orgánica se concentró en un rotavapor hasta sequedad. El aceite violeta que queda se suspendió en 67 ml de solución de NaOH 3 M, el valor de pH se encontraba a 12. Se extrajo la fase acuosa básica cuatro veces con en cada caso 100 ml de dietiléter. Después se ajustó el valor de pH de la fase acuosa con ácido clorhídrico concentrado hasta 1-2. Se extrajo la fase acuosa cuatro veces con una mezcla de éter/acetato de etilo (100 ml/200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en un rotavapor hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/éter de petróleo = 1/1), el rendimiento ascendía a 9,7 g en forma de un aceite amarillo.

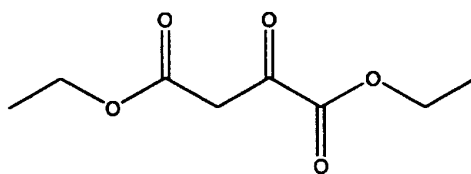
CL/EM : m/z [Da] = 186,7 [M+H]⁺, 208,7 [M+Na]⁺.

Forma enólica

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 5,87 (1H), 3,07 (3H), 2,98 (3H), 2,52 (1 H), 1,16 (3H), 1,14 (3H).

20 Forma cetónica

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 3,96 (2H), 3,09 (3H), 2,96 (3H), 2,65 (1H), 1,12 (3H), 1,10 (3H).

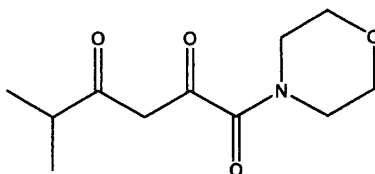
J. 2-Oxobutanodioato de dietilo

25

Puede obtenerse comercialmente: TCI Europe 00073

K. 5-Metil-1-(morfolin-4-il)hexano-1,2,4-triona

30



35

40

Se disolvieron 12,7 g (146 mmol) de morfolina y 14,8 g (146 mmol) de trietilamina en 200 ml de dietiléter seco y se enfriaron en un baño de hielo. Se añadieron gota a gota 20 g (146 mmol) de cloro-oxoacetato de etilo y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se separó por filtración el clorhidrato de trietilamina precipitado y el filtrado se concentró en un rotavapor hasta sequedad. Del aceite amarillo que queda se dispusieron 21,9 g junto con 10,1 g (117 mmol) de 3-metil-2-butanona en 40 ml de THF seco. Se suspendieron 27,6 g (245 mmol) de terc-butanolato de potasio en 200 ml de THF seco y se añadieron gota a gota en 40 minutos a la mezcla de reacción. A continuación se agitó aún durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadieron 25,3 g (421 mmol) de ácido acético glacial y se filtró la suspensión. El sólido separado por filtración se lavó posteriormente aún con 300 ml de diclorometano y se combinó con el filtrado. La fase orgánica se lavó con 250 ml de solución al 5 % de hidrogenocarbonato de sodio y 100 ml de solución saturada de NaCl. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró en un rotavapor hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/éter de petróleo = 1/3), el rendimiento ascendía a 7,1 g en forma de un aceite transparente.

45

IR (en sustancia, cm⁻¹): 2971, 2929, 2859, 1702, 1641, 1601, 1461, 1439, 1386, 1364, 1328, 1274, 1256, 1204, 1156, 1112, 1070, 1026, 951, 915, 873, 842, 821, 780, 748, 655.

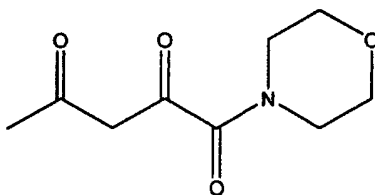
Forma enólica

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 5,88 (1H), 3,7-3,5 (8H), 2,50 (1H), 1,14 (3H), 1,12 (3H).

Forma cetónica

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 3,94 (2H), 3,7-3,5 (8H), 2,61 (1 H), 1,09 (3H), 1,08 (3H).

L. 1-(Morfolin-4-il)pentano-1,2,4-triona



5

Se disolvieron 26,1 g (300 mmol) de morfolina y 30,4 g (300 mmol) de trietilamina en 300 ml de dietiléter seco y se enfriaron en un baño de hielo. Se añadieron gota a gota 41,0 g (300 mmol) de cloroacetato de etilo y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. El clorhidrato de trietilamina precipitado se separó por filtración y se concentró el filtrado en un rotavapor hasta sequedad.

10

Del aceite amarillo que queda se dispusieron 40,1 g junto con 12,4 g (214 mmol) de acetona en 80 ml de THF seco. Se suspendieron 50,4 g (449 mmol) de terc-butanolato de potasio en 200 ml de THF seco y se añadieron gota a gota en 40 minutos a la mezcla de reacción. A continuación se agitó aún durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadieron 46,3 g (770 mmol) de ácido acético glacial y se filtró la suspensión. El sólido separado por filtración se lavó posteriormente aún con 300 ml de diclorometano y se combinó con el filtrado. La fase orgánica se lavó con 250 ml de solución al 5 % de hidrogenocarbonato de sodio y 100 ml de solución saturada de NaCl. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró en un rotavapor hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo) y a continuación se cristalizó en dietiléter. El rendimiento ascendía a 28,9 g en forma de cristales marrón claro.

15

20

IR (en sustancia, cm⁻¹): 3092, 3001, 2969, 2921, 2901, 2858, 2774, 2720, 1615, 1485, 1426, 1371, 1304, 1269, 1214, 1151, 1107, 1067, 1031, 1004, 950, 939, 914, 847, 824, 800, 742, 660.

Forma enólica:

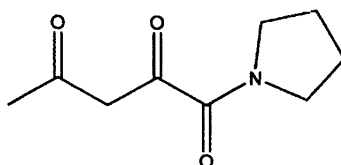
25 RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 5,93 (1H), 3,8-3,6 (8H), 2,15 (3H).

Forma cetónica

30 RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 3,98 (2H), 3,8-3,6 (8H), 2,28 (3H).

30

M. 1-(Pirrolidin-1-il)pentano-1,2,4-triona



35 Se disolvieron 10,4 g (146 mmol) de pirrolidina y 14,8 g (146 mmol) de trietilamina en 200 ml de dietiléter seco y se enfriaron en un baño de hielo. Se añadieron gota a gota 20 g (146 mmol) de cloroacetato de etilo y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. El clorhidrato de trietilamina precipitado se separó por filtración y se concentró el filtrado en un rotavapor hasta sequedad.

40

Del aceite amarillo que queda se dispusieron 15,1 g junto con 5,1 g (88 mmol) de acetona en 40 ml de THF seco. Se suspendieron 20,8 g (185 mmol) de terc-butanolato de potasio en 200 ml de THF seco y se añadieron gota a gota en 40 minutos a la mezcla de reacción. A continuación se agitó aún durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadieron 19,0 g (317 mmol) de ácido acético glacial y se filtró la suspensión. El sólido separado por filtración se lavó posteriormente aún con 300 ml de diclorometano y se combinó con el filtrado. La fase orgánica se lavó con 250 ml de solución al 5 % de hidrogenocarbonato de sodio y 100 ml de solución saturada de NaCl. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró en un rotavapor hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo), el rendimiento ascendía a 8,14 g en forma de un sólido.

45

IR (en sustancia, cm⁻¹): 3107, 2981, 2956, 2924, 2873, 1594, 1469, 1405, 1336, 1294, 1232, 1184, 1156, 1133, 1111, 1031, 1004, 982, 967, 917, 870, 844, 874, 710.

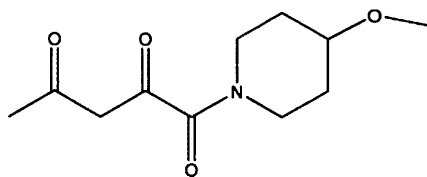
50 Forma enólica

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 6,18 (1H), 3,74 (2H), 3,56 (2H), 2,17 (3H), 2,0-1,85 (4H).

Forma cetónica

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 3,95 (2H), 3,70 (2H), 3,50 (2H), 2,29 (3H), 2,0-1,85 (4H).

55

N. 1-(4-Metoxipiperidin-1-il)pentano-1,2,4-triona

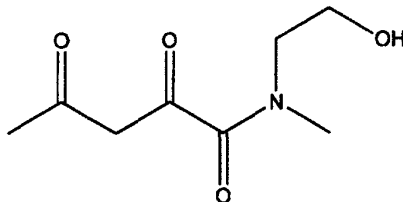
5 Se disolvieron 9,79 g (85,0 mmol) de 4-metoxipiperidina y 8,60 g (85,0 mmol) de trietilamina en 50 ml de dietiléter seco y se enfriaron en un baño de hielo. A la solución enfriada se añadieron gota a gota 11,6 g (85,0 mmol) de cloroacetato de etilo. Se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se filtró el clorhidrato de trietilamina precipitado. El filtrado se concentró en un rotavapor hasta sequedad. Se obtuvieron 10,8 g de producto bruto en forma de un aceite oscuro.

10 Éste se dispuso sin purificar junto con 2,90 g (50,0 mmol) de acetona en 80 ml de THF seco. Se suspendieron 11,8 g (105 mmol) de terc-butóxido de potasio en 200 ml de THF seco y se añadieron gota a gota a la mezcla de reacción. Se dejó agitar durante 3 horas a temperatura ambiente. Después se añadieron en el intervalo de 5 minutos 10,8 g (180 mmol) de ácido acético glacial y se filtró la suspensión producida. La torta del filtro se lavó posteriormente con 200 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 250 ml de solución al 5 % de hidrogenocarbonato de sodio y 100 ml de solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en un rotavapor hasta sequedad.

20 El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/éter de petróleo = 3/1), el rendimiento ascendía a 3,8 g en forma de un aceite amarillo.

IR (en sustancia, cm^{-1}): 2931, 2826, 1708, 1637, 1442, 1362, 1309, 1273, 1245, 1205, 1140, 1094, 1076, 1022, 938, 889, 821, 785, 666.

RMN- ^1H (DMSO, 400 MHz): δ [ppm] = 5,7 (1H), 3,7 (1H), 3,5 (2H), 3,3 (3H), 3,2 (2H), 2,1 (3H), 1,7 (2H), 1,4 (2H).

O. N-(2-Hidroxietil)-N-metil-2,4-dioxopentanamida

30 Se suspendieron 9,98 g (50,0 mmol) de acetato de cobre monohidratado en 80 ml de etanol y se calentaron hasta 50 °C. Se añadieron 15,8 g (100 mmol) de 2,4-dioxoalato de etilo y se calentó hasta 60 °C. A continuación se añadieron 520 ml de etanol y se agitó durante 2 horas a 60 °C. A continuación se separó por filtración el complejo de cobre producido. Tras secar se obtuvieron 17,8 g del complejo de cobre en forma de un sólido fino, fibroso.

35 Se disolvieron 17,8 g (47,0 mmol) de este complejo de cobre y 21,2 g (283 mmol) de 2-metilaminoetanol en 300 ml de acetonitrilo. Para la separación del etanol producido se concentró lentamente la solución de reacción durante 4 horas a 50 °C y 30 mbar. Tras 4 horas se concentró la solución de reacción completamente hasta sequedad, se obtuvo el producto bruto en forma de un aceite verde oscuro. Para el procesamiento se suspendió el producto bruto en 200 ml de cloroformo y se añadieron 125 ml de ácido sulfúrico al 30 % para la degradación del complejo de cobre. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo aún dos veces con 200 ml de cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad. Se obtuvo el producto en forma de un aceite amarillo, que cristalizó de manera espontánea en la forma hemiacetal.

Forma hemiacetal:

45 IR (en sustancia, cm^{-1}): 3225, 3012, 2978, 2961, 2921, 1718, 1640, 1514, 1449, 1424, 1401, 1361, 1343, 1264, 1217, 1149, 1166, 1129, 1104, 1067, 1058, 957, 923, 902, 858, 800, 767, 702, 662.

Forma hemiacetal:

50 RMN- ^1H (DMSO, 400 MHz): δ [ppm] = 6,78 (1 H), 4,10 (1H), 3,65 (1H), 3,50 (1H), 3,15 (1 H), 3,08 (1 H), 2,82 (3H), 2,76 (1 H), 2,03 (3H).

DATOS FARMACOLÓGICOS DE LOS COMPUESTOS DE COMPLEJOS DE HIERRO:

Uso de hierro

5 **Procedimiento de ensayo:**

La utilización de Fe excelentes que pueden conseguirse mediante los complejos de Fe de acuerdo con la invención se midieron mediante el siguiente modelo de ratón.

10 Se alimentaron ratones NMRI (SPF) machos (de aproximadamente 3 semanas de edad) durante aproximadamente 3 semanas con dieta pobre en hierro (aproximadamente 5 ppm de hierro). Entonces se les administró 2 veces al día durante 5 días con una interrupción de 2 días (día 1 - 5 y 8 - 12) los complejos de hierro por medio de alimentación forzada (2 mg de hierro/kg de peso corporal/día). La utilización en el día 15 se calculó a partir del aumento de hemoglobina y del aumento del peso corporal según la fórmula

15

$$\text{Uso (\%)} = \frac{\Delta \text{ uso de hierro} * 100}{\text{Fe Dos.}} = \frac{(\text{Fe us} - \text{Fe us. Control}) * 100}{\text{Fe Dos.}}$$

$$= \frac{[(\text{Hb}_{2(3)} * \text{BW}_{9(14)} - \text{Hb}_1 * \text{BW}_4) * 0,07 * 0,0034 - (\text{Hb}_{2(3) \text{ Control}} * \text{BW}_{9(14) \text{ Control}} - \text{Hb}_{1 \text{ Control}} * \text{BW}_{4 \text{ Control}}) * 0,07 * 0,0034]}{\text{Fe Dos.}} * 100$$

20

$$= \frac{[(\text{Hb}_{2(3)} * \text{BW}_{9(14)} - \text{Hb}_1 * \text{BW}_4) * 0,000238 - (\text{Hb}_{2(3) \text{ Control}} * \text{BW}_{9(14) \text{ Control}} - \text{Hb}_{1 \text{ Control}} * \text{BW}_{4 \text{ Control}}) * 0,000238]}{\text{Fe Dos.}}$$

$$= \frac{(\text{Hb}_{2(3)} * \text{BW}_{9(14)} - \text{Hb}_1 * \text{BW}_4 - \text{Hb}_{2(3) \text{ Control}} * \text{BW}_{9(14) \text{ Control}} + \text{Hb}_{1 \text{ Control}} * \text{BW}_{4 \text{ Control}}) * 0,0238}{\text{Fe Dos.}}$$

25

0,07 = factor para 70 ml de sangre por kg de peso corporal (BW)

0,0034 = factor para 0,0034 g de Fe/g de Hb

Hb₁ = valor de hemoglobina (g/l) en el día 1

Hb₂₍₃₎ = valor de hemoglobina (g/l) en el día 8 (o 15)

BW₄ = peso corporal (g) en el día 1

BW₉₍₁₄₎ = peso corporal (g) en el día 8 (o 15)

30

Hb_{1 control} = valor de hemoglobina promedio (g/l) en el día 1 en el grupo control,

Hb_{2(3) control} = valor de hemoglobina promedio (g/l) en el día 8 (o 15) en el grupo control,

BW_{4 Control} = peso corporal promedio (g) en el día 1 en el grupo control,

BW_{9(14) control} = peso corporal promedio (g) en el día 8 (o 15) en el grupo control,

Fe Dos. = hierro administrado total (mg de Fe) durante 5 o 10 días,

35

Fe us. = (Hb₂₍₃₎ * BW₉₍₁₄₎ - Hb₁ * BW₄) * 0,07 * 0,0034 (mg de Fe)

Δ utilización = Fe tot. usado (grupo sometido a estudio) - Fe usado de grupo control, usado de la alimentación, (mg de Fe)

Tabla:

N.º de ejemplo	Uso tras 15 d (% abs.)
1	106
2	94
3	82
4	No determinado
5	59
6	65
7	No determinado
8	72
9	89
10	No determinado
11	51
12	75

40

Los valores de utilización de hierro medidos representan un parámetro importante en cuanto a la indicación del tratamiento de estados de deficiencia de hierro y anemias por deficiencia de hierro, ya que este parámetro refleja no sólo la absorción de hierro, sino también la relación entre el peso corporal y la absorción de hierro, lo que es importante en el uso de animales adolescentes en el modelo animal. Si se consideraran sólo los valores de

hemoglobina que representan una medida del hierro absorbido y usado realmente, se dejaría sin considerar la proporción que se basa en el crecimiento de los animales. Por consiguiente, la utilización de hierro representa una magnitud medida más precisa, aunque la utilización de hierro y los valores de hemoglobina están correlacionados entre sí en la mayoría de los casos. Una consideración del nivel sérico de hierro puro, que sería medible igualmente, se tiene menos en consideración, dado que si bien se da una afirmación sobre la cantidad de hierro que accede al organismo, sin embargo no sobre cuánto puede el organismo aprovechar también del mismo.

Los resultados del ensayo muestran que los compuestos de complejos de hierro de acuerdo con la invención disponen de una utilización de Fe excelente, de modo que éstos son adecuados como agente para el tratamiento de anemias por deficiencia de hierro y de los síntomas asociados a ello.

Toxicidad

Comparación de toxicidad con Fe(Acac)₃

La toxicidad del compuesto de complejo de hierro de acuerdo con la invención se comparó con la de tris(acetilacetato) de hierro. A este respecto se administró a 6 ratas Sprague-Dawley una vez una dosis oral del compuesto de complejo de hierro del ejemplo 3 (1400 mg/kg) y del ejemplo 1 (1600 mg/kg), que corresponde respectivamente a aproximadamente 170 mg de hierro. Tras 24 horas estaban vivos aún los 6 animales de experimentación y no mostraron resultados toxicológicos de ningún tipo. En cambio, con la administración de tris(acetilacetato) de hierro en el intervalo de 24 horas fallecieron 6 de los 10 animales de experimentación (bibliografía 1, véase tabla I). La siguiente tabla resume los resultados:

Ensayo: administración oral en ratas Sprague-Dawley / una sola administración / observación hasta 24 h tras la administración

	Fe(Acac) ₃ (bibl.1)	Ejemplo 3	Ejemplo 1
Cantidad administrada de complejo de hierro / [mg/kg]	1000	1400	1600
Cantidad administrada de hierro / [mg/kg]	160	170	170
Número de animales	10	6	6
Número de animales muertos tras 24 h	6	0	0

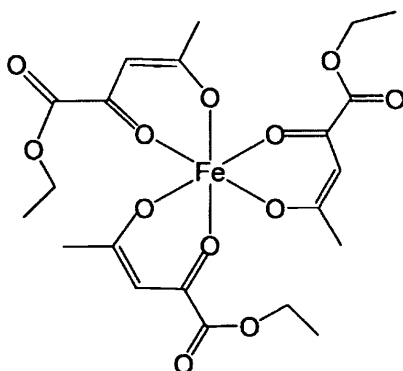
Los resultados muestran que los compuestos de complejos de hierro de acuerdo con la invención a diferencia del tris(acetilacetato) de hierro muy tóxico no muestran prácticamente ningún resultado toxicológico.

(bibliografía 1: London, J. E.; Smith, D. M. Preliminary toxicological study of ferric acetylacetonate. Report (1983), (LA-9627-MS; n.º de orden DE83007117), 7 pp. CAN 99:48652 AN 1983:448652 CAPLUS)

Ejemplos de preparación:

Ejemplo 1

Complejo de tris-(2,4-dioxopentanoato de etilo) de hierro(III)



Se dispusieron 25,0 g (158 mmol) de 2,4-dioxopentanoato de etilo en 50 ml de EtOH al 92 % y se añadieron 24,5 g de solución acuosa de cloruro de hierro(III) (12 % m/m de Fe, 53 mmol) en el intervalo de aproximadamente 4 min a 25 ± 5 °C (débilmente exotérmica, enfriamiento con baño de hielo). A continuación se añadieron con agitación 21,8 g de NaOH (30 % m/m, 164 mmol) en el intervalo de aproximadamente 15 min a 25 ± 5 °C (enfriamiento con baño de hielo). Tras un tiempo de reacción de 2 h a 25 ± 5 °C se añadieron con agitación 240 ml de agua. La suspensión se agitó durante 2 h a 0 - 5 °C, se filtró y la torta del filtro se lavó con 2 x 20 ml de agua. El producto se seca durante 48 h a 50 °C a vacío fino. Rendimiento: 23,0 g de sólido rojo.

IR (en sustancia, cm^{-1}): 3129, 2986, 1733, 1587, 1509, 1415, 1360, 1251, 1215, 1174, 1141, 1096, 1005, 948, 911, 863, 828, 793, 760, 634.

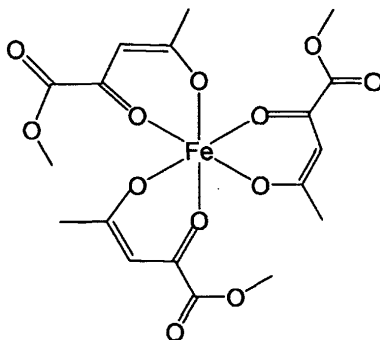
Análisis elemental: C 48,2 %, H 5,0 %.

Contenido de Fe: 10,4 % [m/m].

5

Ejemplo 2

Complejo de tris-(2,4-dioxopentanoato de metilo) de hierro(III)



10

Se disolvieron 6,49 g (40 mmol) de cloruro de hierro(III) en 100 ml de etanol y se añadieron gota a gota a una solución de 17,30 g (120 mmol) de 2,4-dioxopentanoato de metilo en 100 ml de etanol. Durante la adición cambió de color la solución de amarillo a violeta. La solución se agitó durante 30 min a TA y a continuación se añadieron 16,80 g (200 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio. La mezcla se agitó aún durante 1 h a TA y entonces se concentró hasta sequedad. El residuo se suspendió en 100 ml de agua (pH 6,5) y el valor de pH se ajustó hasta 7,6 con hidrogenocarbonato de sodio (aproximadamente 3,36 g, 40 mmol). La mezcla se agitó posteriormente aún durante 2 h a TA, el precipitado se separó por filtración y se secó a 45 °C en el armario de secado a vacío. A continuación se obtuvieron 17,06 g de un polvo rojo oscuro.

15

IR (en sustancia, cm^{-1}): 3461, 3129, 2954, 2924, 2844, 2458, 2384, 2289, 2171, 2107, 1988, 1908, 1738, 1586, 1509, 1407, 1364, 1259, 1222, 1144, 1021, 968, 950, 876, 830, 794, 778, 634.

20

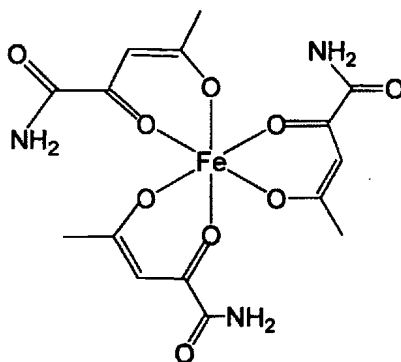
Análisis elemental: C 44,3 %, H 4,3 %.

Contenido de Fe: 11,12 % [m/m].

25

Ejemplo 3

Complejo de tris-(2,4-dioxopentanamida) de hierro(III)



30

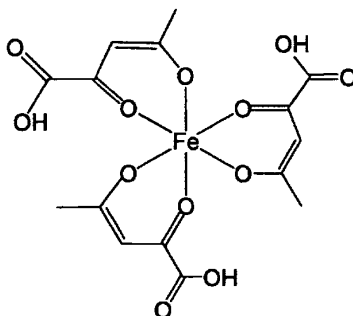
Se disolvieron 11,0 g (85,0 mmol) de 2,4-dioxopentanamida en 730 ml de etanol y se calentaron hasta 40 °C. Se disolvieron 4,60 g (28,3 mmol) de cloruro de hierro(III) en 46 ml de etanol y se añadieron gota a gota a la solución de 2,4-dioxopentanamida. Después se añadieron 11,8 ml (85,0 mmol) de trietilamina. La solución de reacción se concentró hasta sequedad, se suspendió en 2,3 l de diclorometano y se filtró. El sólido rojo claro se secó durante la noche a 50 °C a vacío fino. Se obtuvieron 6,2 g del producto.

35

IR (en sustancia, cm^{-1}): 3430, 3293, 3161, 2969, 2927, 2884, 1682, 1587, 1512, 1427, 1356, 1231, 1145, 1091, 1035, 947, 885, 794, 690.

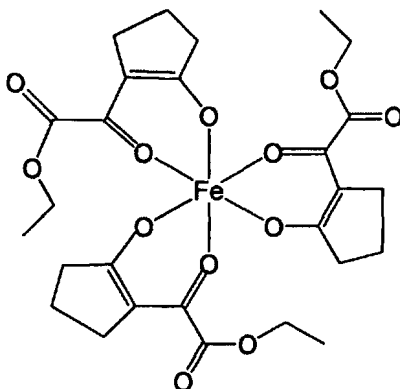
Contenido de Fe: 12,54 % [m/m].

40

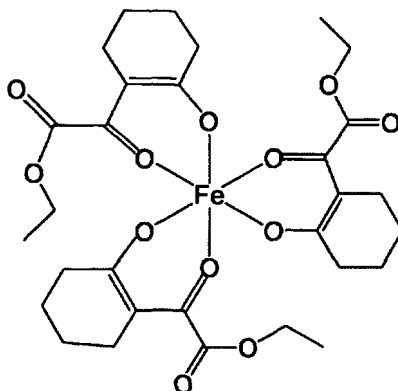
Ejemplo 4**Complejo de tris-(ácido 2,4-dioxopentanoico) de hierro(III)**

5

Se disolvieron 0,83 g (5,1 mmol) de cloruro de hierro(III) en 50 ml de etanol y se añadieron gota a gota a una solución de 2,00 g (15,4 mmol) de ácido 2,4-dioxopentanoico en 50 ml de etanol. La solución se agitó durante 30 min a TA y a continuación se añadieron 3,32 g (15,4 mmol) de solución al 25 % de metilato de sodio. La mezcla se agitó aún durante 2 h a TA y entonces se concentró hasta sequedad. El residuo se secó a 50 °C en el armario de secado a vacío. Se obtuvieron 10,07 g de producto en forma de un polvo marrón oscuro.
 IR (en sustancia, cm^{-1}): 2920, 1713, 1586, 1517, 1358, 1234, 1157, 1010, 947, 909, 788, 725, 626, 589, 537, 495.
 Contenido de Fe: 9,02 % [m/m].

15 **Ejemplo 5****Complejo de tris-(oxo(2-oxociclopentil)acetato de etilo) de hierro(III)**

20 Se disolvieron 0,81 g (4,99 mmol) de cloruro de hierro(III) en 20 ml de etanol. Se disolvieron 2,68 g (14,5 mmol) de oxo(2-oxociclopentil)acetato de etilo en 20 ml de etanol y se añadieron a la solución de cloruro de hierro(III). Durante la adición cambió de color la solución de amarillo a rojo oscuro. La solución se agitó durante 5 min a temperatura ambiente y a continuación se añadieron 1,26 g (15,0 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio. La mezcla se agitó aún durante 1 h a TA y entonces se concentró hasta sequedad. El residuo se suspendió en 100 ml de agua, se agitó posteriormente durante dos horas a TA (pH a 8,0) y se extrajo con acetato de etilo. El acetato de etilo se separó completamente en un rotavapor. El residuo se extrajo tres veces con 100 ml de n-hexano y las fracciones de n-hexano combinadas se concentraron hasta sequedad. Se obtuvieron 2,6 g de un sólido rojo oscuro.
 25 IR (en sustancia, cm^{-1}): 2964, 1725, 1672, 1597, 1551, 1488, 1390, 1365, 1212, 1118, 1015, 917, 861, 839, 803, 771, 705, 634.
 30 Contenido de Fe: 9,25 % [m/m].

Ejemplo 6**Complejo de tris-(oxo(2-oxociclohexil)acetato de etilo) de hierro(III)**

5

Se disolvieron 0,81 g (4,99 mmol) de cloruro de hierro(III) en 20 ml de etanol, se añadieron 2,88 g (14,5 mmol) de oxo(2-oxociclohexil)acetato de etilo y se diluyó la mezcla de reacción con otros 20 ml de etanol. Durante la adición cambió de color la solución de naranja a rojo oscuro. La solución se agitó durante 10 min a temperatura ambiente y a continuación se añadieron 3,23 g (15,0 mmol) de solución de metanolato de sodio (25 %). La mezcla se agitó aún durante 1 h a TA y se concentró hasta sequedad. El residuo se mezcló con 90 ml de terc-butilmetiléter y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se separó por filtración el sólido y se secó éste a vacío fino. Se obtuvieron 2,8 g de un sólido rojo oscuro.

10

IR (en sustancia, cm^{-1}): 2976, 2932, 2860, 1736, 1654, 1581, 1482, 1447, 1413, 1379, 1363, 1312, 1297, 1242, 1210, 1164, 1080, 1061, 1017, 972, 919, 827, 771, 726, 669.

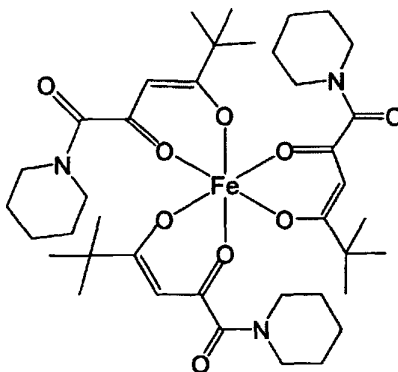
15

Análisis elemental: C 54,7 %, H 6,9 %.

Contenido de Fe: 8,27 % [m/m].

Ejemplo 7

20

Complejo de tris-(5,5-dimetil-1-(piperidin-1-il)hexano-1,2,4-triona) de hierro(III)

25

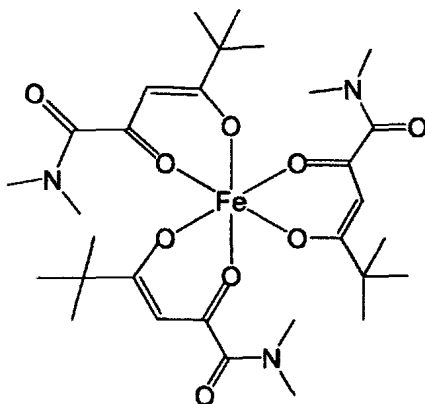
Se suspendieron 3,50 g (1,39 mmol) de solución de etóxido de hierro(III) (etanol, 2,22 %) en 8 ml de etanol seco. Se añadió 1,00 g (4,18 mmol) de 5,5-dimetil-1-(piperidin-1-il)hexano-1,2,4-triona y se agitó la solución de reacción durante la noche. Durante la adición cambió de color la solución de rojo claro a rojo vino. El disolvente se separó completamente en un rotavapor. El residuo se disolvió en acetato de etilo completamente y se concentró otra vez hasta sequedad. El residuo se secó durante la noche a 50 °C a vacío fino. Se obtuvieron 1,21 g de un sólido rojo oscuro.

30

IR (en sustancia, cm^{-1}): 3450, 2936, 2861, 1637, 1550, 1443, 1399, 1387, 1359, 1293, 1254, 1235, 1179, 1154, 1131, 1049, 1025, 1010, 964, 928, 895, 843, 824, 810, 780, 706, 644.

Contenido de Fe: 7,5 % [m/m].

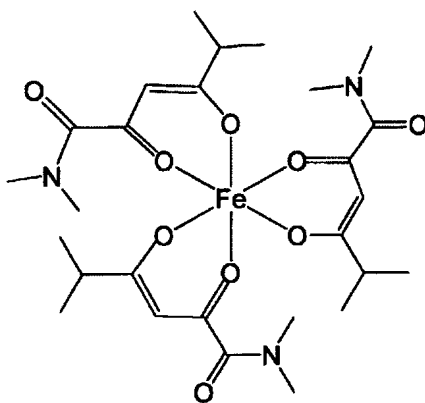
35

Ejemplo 8**Complejo de tris-(N,N,5,5-tetrametil-2,4-dioxohexanamida) de hierro(III)**

5

Se suspendieron 3,88 g (1,54 mmol) de solución de etóxido de hierro(III) (etanol, 2,22 %) en 8 ml de etanol seco. Se añadieron 0,92 g (4,62 mmol) de N,N,5,5-tetrametil-2,4-dioxohexanamida y se agitó la solución de reacción durante la noche. El disolvente se separó completamente en un rotavapor. El residuo se secó durante la noche a 50 °C a vacío fino. Se obtuvieron 1,1 g de un aceite rojo oscuro.

10 IR (en sustancia, cm^{-1}): 2965, 2869, 1644, 1551, 1489, 1382, 1355, 1287, 1257, 1228, 1202, 1153, 1108, 1062, 1022, 969, 934, 840, 809, 780, 734, 706, 644.
Contenido de Fe: 8,7 % [m/m].

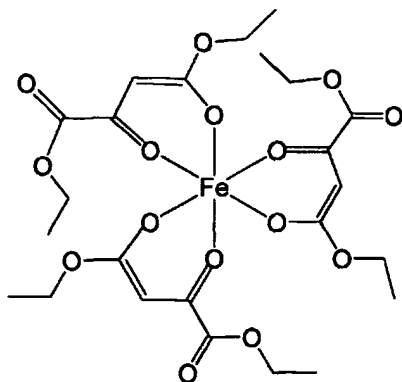
15 **Ejemplo 9****Complejos de tris-(N,N,5-trimetil-2,4-dioxohexanamida) de hierro(III)**

20

Se disolvieron 0,29 g (1,80 mmol) de cloruro de hierro(III) en 10 ml de THF seco. Se disolvió 1,00 g (5,40 mmol) de N,N,5-trimetil-2,4-dioxohexanamida en 1 ml de THF seco y se añadió a la solución de cloruro de hierro(III). Se suspendieron 0,56 g (5,58 mmol) de trietilamina en 2 ml de THF seco y se añadieron gota a gota a la mezcla de reacción. Se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron 100 ml de dietiléter y se separó por filtración la suspensión producida. El filtrado se concentró en un rotavapor hasta sequedad, se suspendió en 100 ml de dietiléter y se filtró otra vez. El filtrado se concentró en un rotavapor hasta sequedad y se secó el residuo durante la noche a 50 °C a vacío fino. Se obtuvieron 0,84 g de un sólido rojo, vidrioso.

25 IR (en sustancia, cm^{-1}): 2968, 2932, 2873, 1649, 1555, 1491, 1389, 1338, 1261, 1224, 1149, 1112, 1094, 1060, 966, 944, 883, 814, 796, 784, 752, 719, 677, 654.

30 Contenido de Fe: 7,48 % [m/m].

Ejemplo 10**Complejo de tris-(2-oxobutanodioato de dietilo) de hierro(III)**

5

Se disolvieron 0,65 g (4,00 mmol) de cloruro de hierro(III) en 25 ml de THF seco y se añadieron 2,26 g (12,0 mmol) de 2-oxobutanodioato de dietilo. Tras un tiempo de agitación de 30 min se añadieron gota a gota 1,21 g (12,0 mmol) de trietilamina disuelta en 12,5 ml de THF seco a la solución de reacción azul y se dejó agitar durante otros 30 min a temperatura ambiente. Se diluyó la solución de reacción ahora roja con 30 ml de THF seco. Se añadieron gota a gota a continuación 12,5 g de solución al 6,4 % de metanolato de sodio (11,8 mmol) diluidos en 12,5 ml de THF seco. La sal precipitada se separó por filtración y el filtrado se concentró en un rotavapor hasta sequedad. El residuo se secó a 50 °C a vacío fino. El producto bruto se suspendió entonces en 200 ml de dietiléter, se filtró y el filtrado se concentró en un rotavapor hasta sequedad. Se obtuvieron 2,3 g de una resina roja intensa.

IR (en sustancia, cm^{-1}): 2983, 2938, 1790, 1726, 1597, 1537, 1476, 1446, 1389, 1367, 1260, 1229, 1131, 1094, 1032, 989, 946, 859, 822, 785, 685.

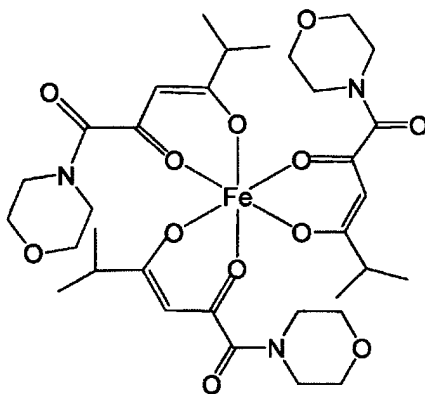
Contenido de Fe: 8,93 % [m/m].

10

15

Ejemplo 11

20

Complejo de tris-(5-metil-1-(morfolin-4-il)hexano-1,2,4-triona) de hierro(III)

Se disolvieron 0,24 g (1,48 mmol) de cloruro de hierro(III) con 0,60 g (4,40 mmol) de acetato de sodio en 10 ml de agua. Se añadió 1,00 g (4,40 mmol) de 5-metil-1-(morfolin-4-il)hexano-1,2,4-triona y se agitó la solución durante 5 minutos. Se disolvieron 0,37 g (4,49 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio en una cantidad mínima de agua y se añadieron gota a gota a la mezcla de reacción. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en un rotavapor hasta sequedad. El residuo se secó durante la noche a 50 °C a vacío fino. Se obtuvieron 0,8 g de un sólido rojo, vidrioso.

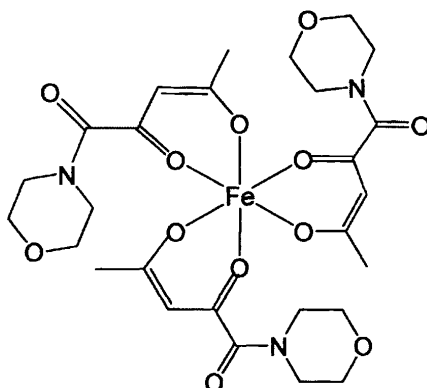
IR (en sustancia, cm^{-1}): 2968, 2927, 2858, 1643, 1556, 1520, 1434, 1406, 1359, 1298, 1274, 1252, 1202, 1165, 1150, 1111, 1065, 1028, 965, 944, 916, 878, 842, 815, 783, 748.

Contenido de Fe: 7,48 % [m/m].

25

30

35

Ejemplo 12**Complejo de tris-(1-(morfolin-4-il)pentano-1,2,4-triona) de hierro(III)**

5

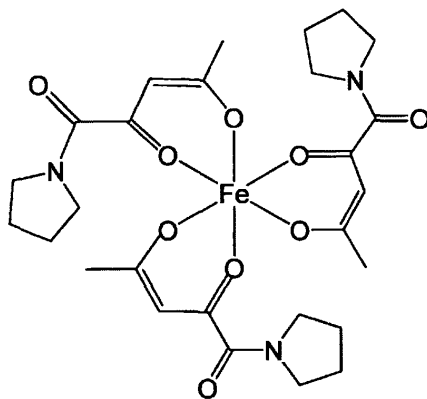
Se suspendieron 4,12 g (21,3 mmol) de acetato de hierro(III) con 13,1 g (66,0 mmol) de 1-(morfolin-4-il)pentano-1,2,4-triona en 190 ml de acetato de etilo y se agitaron durante 60 minutos a 60 °C. Se separaron por filtración a continuación las partes constituyentes insolubles y se recristalizó el producto de la mezcla de reacción a 4 °C. el precipitado recristalizado se separó por filtración, se disolvió en acetona y se concentró en un rotavapor de nuevo hasta sequedad. El residuo se secó durante la noche a 50 °C a vacío fino. Se obtuvieron 11,0 g de un sólido rojo.

10

IR (en sustancia, cm^{-1}): 2979, 2918, 2855, 1644, 1559, 1523, 1437, 1390, 1357, 1300, 1283, 1269, 1248, 1224, 1169, 1111, 1067, 1036, 953, 919, 852, 823, 807, 790, 760, 669.

Contenido de Fe: 8,05 % [m/m].

15

Ejemplo 13**Complejo de tris-(1-(pirrolidin-1-il)pentano-1,2,4-triona) de hierro(III)**

20

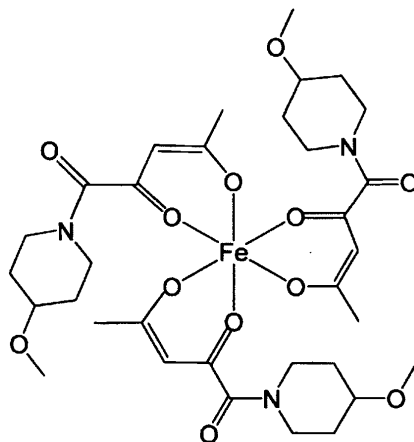
Se disolvieron 0,54 g (3,30 mmol) de cloruro de hierro(III) con 1,36 g (10,0 mmol) de acetato de sodio en 20 ml de agua. Se disolvieron 1,83 g (10,0 mmol) de 1-(pirrolidin-1-il)pentano-1,2,4-triona en 40 ml de acetato de etilo y se añadieron a la mezcla de reacción. Con agitación se ajustó el valor de pH de la fase acuosa con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio hasta 6,5. Tras separar el acetato de etilo se extrajo la fase acuosa tres veces con 200 ml de acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en un rotavapor hasta sequedad. Se obtuvieron 1,5 g de un sólido rojo.

25

IR (en sustancia, cm^{-1}): 2969, 2877, 1701, 1633, 1562, 1520, 1427, 1361, 1250, 1225, 1187, 1159, 1113, 1014, 980, 951, 917, 870, 824, 783, 718.

30

Contenido de Fe: 8,19 % [m/m].

Ejemplo 14**Complejo de tris-(1-(4-metoxipiperidin-1-il)pentano-1,2,4-triona) de hierro(III)**

5

Se suspendieron 0,56 g (2,90 mmol) de acetato de hierro(III) con 2,04 g (9,00 mmol) de 1-(4-metoxipiperidin-1-il)pentano-1,2,4-triona en 30 ml de acetato de etilo y se agitaron durante 60 minutos a 60 °C. Se separaron por filtración a continuación las partes constituyentes insolubles y se concentró el filtrado en un rotavapor hasta sequedad. Se añadieron 80 ml de tolueno y se concentró de nuevo en un rotavapor hasta sequedad. Este procedimiento se repitió tres veces. El residuo se secó durante la noche a 50 °C a vacío fino. Se obtuvieron 1,9 g de un sólido rojo, amorfo.

10

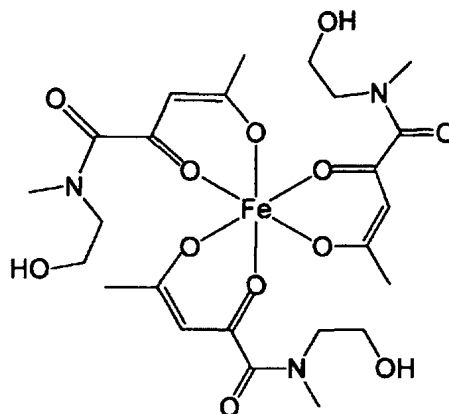
IR (en sustancia, cm^{-1}): 2930, 2825, 1637, 1561, 1527, 1445, 1393, 1358, 1318, 1282, 1260, 1221, 1185, 1162, 1094, 1075, 1020, 955, 939, 889, 834, 820, 782, 735, 698, 671.

15

Contenido de Fe: 7,06 % [m/m].

Ejemplo 15**Complejo de tris-(N-(2-hidroxiethyl)-N-metil-2,4-dioxopentanamida) de hierro(III)**

20



Se disolvieron 0,26 g (1,62 mmol) de acetato de hierro(III) y 1,00 g (5,61 mmol) de N-(2-hidroxiethyl)-N-metil-2,4-dioxopentanamida en 10 ml de agua y se agitaron durante una hora a temperatura ambiente. Se añadieron 0,59 g (4,35 mmol) de acetato de sodio trihidratado y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después se añadieron 0,21 g (2,52 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio y se liofilizó la mezcla de reacción inmediatamente después. El residuo se suspendió en 50 ml de etanol y se separaron por filtración las sales insolubles. Se concentró el filtrado hasta sequedad y se suspendió el residuo en 50 ml de acetato de etilo. Se separaron por filtración otras sales insolubles y se concentró el filtrado de nuevo hasta sequedad. El ligando en exceso se separó mediante ebullición con 50 ml de dietiléter y el complejo que queda se secó a vacío. Se obtuvieron 0,8 g de complejo en forma de un sólido rojo.

25

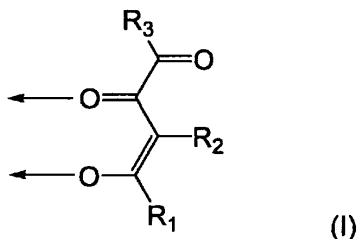
30

IR (en sustancia, cm^{-1}): 3388, 2931, 1626, 1593, 1484, 1389, 1290, 1113, 1048, 1018, 956, 923, 864, 835, 771.
Contenido de Fe: 7,7 % [m/m].

35

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de complejos de 2,4-dioxo-1-carbonilo de hierro(III), que contienen al menos un ligando de fórmula (I):



en la que las flechas representan respectivamente un enlace de coordinación a uno o varios átomos de hierro y R_1 se selecciona del grupo que está constituido por

- alquilo dado el caso sustituido,
- alcoxilo dado el caso sustituido y
- alcoxycarbonilo dado el caso sustituido,

R_2 se selecciona del grupo que está constituido por

- hidrógeno,
- alquilo dado el caso sustituido y
- halógeno, o

R_1 y R_2 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros dado el caso sustituido, que puede presentar dado el caso uno o varios heteroátomos, R_3 se selecciona del grupo que está constituido por

- alquilo dado el caso sustituido,
- alcoxilo dado el caso sustituido,
- amino dado el caso sustituido e
- hidroxilo,

o sales farmacéuticamente compatibles de los mismos, para su uso en el tratamiento y la profilaxis de estados de deficiencia de hierro y anemias por deficiencia de hierro.

2. Compuestos de complejos de hierro(III) para su uso según la reivindicación 1, en los que R_3 es amino dado el caso sustituido.

3. Compuestos de complejos de hierro(III) para su uso según las reivindicaciones 1 o 2, en los que

R_1 se selecciona del grupo que está constituido por:

- alquilo, que puede estar sustituido dado el caso con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan del grupo que está constituido por: hidroxilo, alcoxilo, alcoxycarbonilo y aminocarbonilo,
- alcoxycarbonilo, que puede estar sustituido dado el caso con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan del grupo que está constituido por: hidroxilo y alcoxilo y
- alcoxilo, que puede estar sustituido dado el caso con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan del grupo que está constituido por: hidroxilo, alcoxilo y halógeno,

R_2 se selecciona del grupo que está constituido por:

- hidrógeno,
- alquilo, que puede estar sustituido dado el caso con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan del grupo que está constituido por: hidroxilo, alcoxilo, halógeno y alcoxycarbonilo,
- halógeno, seleccionado de cloro y flúor,

o R_1 y R_2 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros, que puede presentar dado el caso uno o dos heteroátomos y puede llevar de uno a tres sustituyentes adicionales que se seleccionan del grupo que está constituido por: hidroxilo, alcoxilo, alcoxycarbonilo y aminocarbonilo y

R₃ se selecciona del grupo que está constituido por:

- hidroxilo,
- alquilo, que puede estar sustituido dado el caso con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan del grupo que está constituido por: hidroxilo, alcoxilo y alcocarbonilo,
- alcoxilo, que puede estar sustituido dado el caso con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan del grupo que está constituido por: hidroxilo, alcoxilo y alcocarbonilo y
- amino, que puede estar sustituido dado el caso con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan del grupo que está constituido por: alquilo, hidroxialquilo, alcoxilo y alcocarbonilo

o sales farmacéuticamente compatibles de los mismos.

4. Compuestos de complejos de hierro(III) para su uso según las reivindicaciones 1, 2 o 3, en los que R₁ se selecciona del grupo que está constituido por:

- metilo
- iso-propilo
- terc-butilo
- metoxilo
- etoxilo
- metoxicarbonilo y
- etoxicarbonilo,

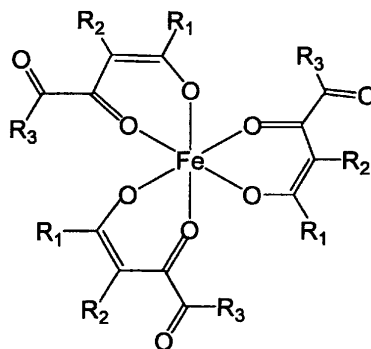
R₂ se selecciona del grupo que está constituido por:

- hidrógeno
- metilo y
- flúor o

R₁ y R₂ forman juntos un grupo propileno (-CH₂-CH₂-CH₂-) o butileno (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-) y R₃ se selecciona del grupo que está constituido por:

- hidroxilo
- metoxilo
- etoxilo
- amino
- dimetilamino
- 3-propilamino
- 2-etilamino
- morfolino
- piperidino y
- 4-hidroxipiperidino o sales farmacéuticamente compatibles de los mismos.

5. Compuestos de complejos de hierro(III) para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 4, que presentan la siguiente fórmula:



en la que R₁, R₂, R₃ respectivamente pueden ser iguales o distintos y son tal como se ha definido anteriormente, y sales farmacéuticamente compatibles de los mismos.

6. Compuestos de complejos de hierro(III) para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 5, en los que los síntomas que van acompañados de los estados de deficiencia de hierro y anemias por deficiencia de hierro incluyen: fatiga, falta de energía, dificultades de concentración, eficiencia cognitiva baja, dificultades para encontrar las

palabras correctas, falta de memoria, palidez poco natural, irritabilidad, aceleración de la frecuencia cardíaca (taquicardia), lengua escocida o hinchada, bazo agrandado, antojos de embarazada (pica), dolores de cabeza, pérdida del apetito, elevada propensión a infecciones, estados de ánimo depresivos.

- 5 7. Compuestos de complejos de hierro(III) para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 6 para el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en embarazadas, de la anemia por deficiencia de hierro latente en niños y adolescentes, de la anemia por deficiencia de hierro como consecuencia de anomalías gastrointestinales, de la anemia por deficiencia de hierro como consecuencia de pérdidas de sangre, tal como mediante hemorragias gastrointestinales (por ejemplo como consecuencia de úlceras, carcinomas, hemorroides, trastornos inflamatorios, toma de ácido acetilsalicílico), de la anemia por deficiencia de hierro como consecuencia de la menstruación, de la anemia por deficiencia de hierro como consecuencia de heridas, de la anemia por deficiencia de hierro como consecuencia de psilosis (síndrome de mala absorción), de la anemia por deficiencia de hierro como consecuencia de la absorción de hierro reducida en la alimentación, en particular en niños y adolescentes que comen de manera selectiva, de la inmunodeficiencia provocada por anemia por deficiencia de hierro, de la alteración de la capacidad cerebral provocada por anemias por deficiencia de hierro, del síndrome de las piernas inquietas provocado por anemias por deficiencia de hierro, anemias por deficiencia de hierro en cáncer, anemias por deficiencia de hierro desencadenadas por quimioterapia, anemias por deficiencia de hierro desencadenadas por inflamación (AI), anemias por deficiencia de hierro en caso de insuficiencia cardíaca congestiva (CHF; *congestive heart failure*), anemias por deficiencia de hierro en caso de insuficiencia renal crónica en estadio 3-5 (CKD 3-5; *chronic kidney diseases stage 3-5*), anemias por deficiencia de hierro desencadenadas por inflamación crónica (ACD), anemias por deficiencia de hierro en caso de artritis reumática (RA; *rheumatoid arthritis*), anemias por deficiencia de hierro en caso de lupus eritematoso sistémico (SLE; *systemic lupus erythematosus*) y anemias por deficiencia de hierro en caso de enfermedades intestinales inflamatorias (IBD; *inflammatory bowel diseases*).
- 10
- 15
- 20
- 25 8. Compuestos de complejos de hierro(III) para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 7 para la administración oral.
9. Compuestos de complejos de hierro(III) para su uso según la reivindicación 8, en los que se administra una formulación sólida, tal como pastillas, comprimidos, comprimidos resistentes a jugos gástricos, comprimidos de película, comprimidos de capas, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación lenta, grageas, supositorios, granulado, microcápsulas, microformulaciones, nano-formulaciones, cápsulas, cápsulas resistentes a jugos gástricos y polvo, o una formulación líquida, incluyendo una formulación bebible, tal como jarabe, elixir, solución, suspensión, zumo.
- 30
- 35 10. Fármaco, que contiene compuestos de complejos de hierro(III), tal como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 5 así como al menos un vehículo o excipientes fisiológicamente compatibles.
11. Composición que contiene compuestos de complejos de hierro(III), tal como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 5, en combinación con al menos otro fármaco que actúa sobre el metabolismo del hierro.