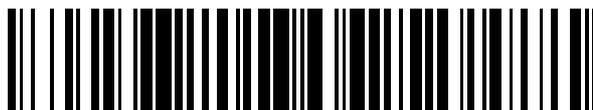


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 560 964**

51 Int. Cl.:

C07D 239/34 (2006.01)

C07D 239/80 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

A61K 31/26 (2006.01)

A61K 33/26 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2012** **E 12711629 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.12.2015** **EP 2691376**

54 Título: **Compuestos de complejo de Fe (III) para el tratamiento y la profilaxis de síntomas de déficit de hierro y anemias por déficit de hierro**

30 Prioridad:

29.03.2011 EP 11160151

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

23.02.2016

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;
DÜRRENBARGER, FRANZ;
FUNK, FELIX;
GEISSER, PETER OTTO;
KALOGERAKIS, ARIS;
MAYER, SIMONA;
PHILIPP, ERIK;
REIM, STEFAN;
SIEBER, DIANA;
SCHMITT, JÖRG y
SCHWARZ, KATRIN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 560 964 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 complejo de Fe (III) para el tratamiento y la profilaxis de síntomas de déficit de hierro y anemias por déficit de hierro

5

Introducción:

La invención se refiere a compuestos de complejo de hierro (III)-1-óxido de pirimidin-2-ol y a composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos para el uso como fármaco, en particular para el tratamiento y/o para la profilaxis de manifestaciones por déficit de hierro y anemias por déficit de hierro.

10

Antecedentes:

El hierro es un oligoelemento esencial para casi todos los seres vivos y, en este sentido, es particularmente relevante para el crecimiento y la hematopoyesis. A este respecto, el equilibrio del metabolismo del hierro se regula fundamentalmente a nivel de la recuperación del hierro de hemoglobina de eritrocitos que envejecen y la absorción duodenal de hierro asociado a los alimentos. El hierro liberado se absorbe a través del intestino en particular a través de sistemas específicos de transporte (DMT-1, ferroportina, transferrina, receptores de transferrina), se transporta al torrente sanguíneo y se conduce a los correspondientes tejidos y órganos a través del mismo.

15

20

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

25

Como promedio, el cuerpo de un ser humano contiene de 4 a 5 g de hierro, estando presente el mismo en enzimas, en hemoglobina y mioglobina así como hierro de depósito o reserva en forma de ferritina y hemosiderina.

Más o menos la mitad de este hierro, aproximadamente 2 g, está presente como hierro hemo unido en la hemoglobina de los glóbulos rojos. Ya que los eritrocitos solo presentan una vida limitada (75-150 días), constantemente tienen que formarse nuevos y eliminarse los viejos (por segundo se forman de nuevo más de 2 millones de eritrocitos). Esta elevada capacidad de neogénesis se consigue mediante macrófagos al absorber los mismos por fagocitosis los eritrocitos que envejecen, lisando los mismos y pudiendo hacer recircular así el hierro contenido para el metabolismo del hierro. De este modo se facilita en su mayor parte la cantidad de hierro necesaria diariamente para la eritropoyesis de aproximadamente 25 mg.

30

35

La necesidad diaria de hierro de un ser humano adulto se encuentra entre 0,5 y 1,5 mg por día, en niños pequeños al igual que en mujeres en el embarazo, la necesidad de hierro se encuentra en 2 a 5 mg por día. Las pérdidas diarias de hierro, por ejemplo, por descamación de células cutáneas y epiteliales, son comparativamente reducidas, aparecen mayores pérdidas de hierro, por ejemplo, en el sangrado menstrual en mujeres. En general, las pérdidas de sangre pueden reducir considerablemente el metabolismo del hierro, ya que por 2 ml de sangre se pierde aproximadamente 1 mg de hierro. La pérdida diaria normal de hierro de aproximadamente 1 mg se reemplaza habitualmente en un ser humano sano adulto a través de la ingestión diaria de alimentos. El metabolismo del hierro se regula mediante reabsorción, ascendiendo la cuota de reabsorción del hierro existente en el alimento a entre el 6 y el 12 %, en el caso de déficit de hierro, la cuota de reabsorción asciende hasta el 25 %. La cuota de reabsorción se regula por el organismo dependiendo de la necesidad de hierro y del tamaño de las reservas de hierro. A este respecto, el organismo humano utiliza iones de hierro tanto bivalentes como trivalentes. Habitualmente, los compuestos de hierro (III) se disuelven en el estómago con un valor de pH suficientemente ácido y con ello queda disponible para la reabsorción. La reabsorción del hierro tiene lugar en el intestino delgado superior a través de células de la mucosa. A este respecto, el hierro no hemo trivalente para la reabsorción, por ejemplo, mediante ferrirreductasa (citocromo b duodenal de membrana) en la membrana de la célula intestinal en primer lugar se reduce hasta dar Fe (II) para poderse transportar después a través de la proteína transportadora DMT1 (*divalent metal transporter 1*) a las células del intestino. Por el contrario, el hierro hemo llega sin modificar a través de la membrana celular a los enterocitos. En los enterocitos, el hierro se almacena como hierro de depósito en ferritina o se cede a la sangre a través de la proteína transportadora ferroportina. En este proceso, la hepcidina desempeña un papel clave, ya que representa el factor de regulación esencial de la absorción del hierro. El hierro bivalente transportado a través de la ferroportina a la sangre se convierte mediante oxidasas (ceruloplasmina, hefaestina) en hierro trivalente que, entonces, se transporta mediante transferrina a los lugares pertinentes 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 los mamíferos no puede excretar de forma activa hierro. El metabolismo del hierro se controla en esencia a través de la liberación celular de hierro de macrófagos, hepatocitos y enterocitos mediante la hepcidina.

65

Un nivel reducido de hierro en suero conduce en casos de enfermedad a un contenido reducido de hemoglobina, una producción reducida de eritrocitos y, por tanto, a una anemia.

Los síntomas externos de anemia incluyen fatiga, palidez así como capacidades reducidas de atención. Los síntomas clínicos de una anemia incluyen contenidos reducidos de hierro en suero (hipoferremia), contenidos reducidos de hemoglobina, niveles reducidos de hematocrito así como una cantidad reducida de glóbulos rojos, reticulocitos reducidos y valores aumentados de receptores de transferrina solubles.

Las manifestaciones por déficit de hierro o anemias ferropénicas se tratan mediante aporte de hierro. A este respecto se realiza la sustitución con hierro por vía oral o mediante administración intravenosa de hierro. Además, para fomentar la formación de glóbulos rojos se pueden emplear también eritropoyetina y otras sustancias estimuladoras de la eritropoyesis durante el tratamiento de anemias.

La anemia se puede deber a menudo a déficit alimentario o dietas pobres en hierro o hábitos alimentarios desequilibrados pobres en hierro. Además aparecen anemias por una reducida o mala absorción de hierro, por ejemplo, a causa de gastrectomías o enfermedades, tales como la enfermedad de Crohn. También puede aparecer un déficit de hierro como consecuencia de una mayor pérdida de sangre, por ejemplo, por una lesión, un intenso sangrado menstrual o donación de sangre. También es conocida una mayor necesidad de hierro en la fase de crecimiento de adolescentes y niños así como en embarazadas. Ya que un déficit de hierro conduce no solo a una formación reducida de glóbulos rojos, sino por tanto también a un peor abastecimiento del organismo con oxígeno, lo que puede conducir a los síntomas que se han mencionado anteriormente, tales como fatiga, palidez y falta de concentración también precisamente en caso de adolescentes a efectos negativos a largo plazo en el desarrollo cognitivo, es de particular interés una terapia de buena eficacia y que se pueda tolerar bien.

Gracias al uso de los compuestos de complejo de Fe (III) de acuerdo con la invención existe la posibilidad de tratar manifestaciones por déficit de hierro y anemias por déficit de hierro mediante administración oral de forma eficaz sin tener que asumir el gran potencial de efectos secundarios de las preparaciones clásicas, las sales de hierro de Fe (II), tales como FeSO_4 , causados por estrés oxidativo. De este modo se evita un mal cumplimiento que con frecuencia representa el motivo de la mala resolución del estado de déficit de hierro.

Estado de la técnica:

Por el estado de la técnica son conocidos compuestos de complejo de hierro para el tratamiento de estados de déficit de hierro.

Una parte muy grande de estos compuestos de complejo consiste en estructuras poliméricas. En este caso se trata, en el caso de la mayoría de los compuestos de complejo, de compuestos de complejo de hierro-polisacárido (documentos WO20081455586, WO2007062546, WO20040437865, US2003236224, EP150085). Precisamente en este campo están disponibles en el mercado ya medicamentos (tales como Maltófer, Venofer, Ferinject, Dextrum, Ferumoxylol).

Otra parte grande del grupo de los compuestos de complejo poliméricos son los compuestos de complejo de hierro-peptido (documentos CN101481404, EP939083, JP02083400).

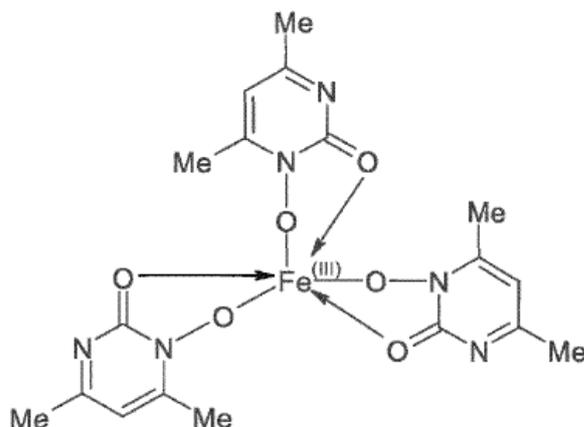
En la bibliografía están descritos también compuestos de complejo de Fe que se derivan estructuralmente de macromoléculas tales como hemoglobina, clorofila, curcumina y heparina (documentos US474670, CN1687089, Biometals, 2009, 22, 701-710).

Además, en la bibliografía están descritos también compuestos de complejo de Fe de bajo peso molecular. Una pluralidad de estos compuestos de complejo de Fe comprende ácidos carboxílicos y aminoácidos como ligandos. En particular, aquí el aspartato (documento US2009035385) y citrato (documento EP308362) se encuentran en primer plano como ligandos. En este contexto se describen también compuestos de complejo de Fe que incluyen restos fenilalanina derivatizados como ligandos (documento ES2044777).

En la bibliografía de patentes están descritos también compuestos de complejo de hidroxipirona- e hidroxipiridona-Fe (documentos EP159194, EP138420, EP107458). De forma análoga a esto están descritos también los correspondientes sistemas de 5 anillos, los compuestos de complejo de hidroxifuranona-Fe (documento WO2006037449). En particular, sin embargo, los compuestos de complejo de hidroxipiridona-Fe presentan una solubilidad en agua comparativamente baja, por lo que son menos adecuados en particular para la administración oral. Además, los compuestos de complejo de hidroxipiridona-Fe presentan una utilización de hierro comparativamente baja.

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

Además, en la bibliografía se han descrito también 1-hidroxi-4,6-dimetil-2(1 *H*)-pirimidinonas como ligandos de Fe (III) (Bull. Chem. Soc. Jpn., 66, 841-841 (1993)) y como posible estructura de un correspondiente complejo de hierro (III) se indica la siguiente estructura:



(véase también "Reviews On Heteroatom Chemistry", Vol. 18, 1998, página 87 a 118 de los mismos autores). No obstante, una caracterización de este complejo se produjo solo en solución. No se desvela una forma sólida de este complejo. Además, los compuestos de complejo de hierro no se proponen ni usan como fármaco, en particular para el tratamiento de estados de déficit de hierro. Los mismos autores proponen únicamente el uso de compuestos de 1-hidroxi-1H-pirimidin-2-ona hexadentados como agentes de enmascaramiento de hierro para el tratamiento de estados de sobrecarga de hierro, tales como talasemia (J. Org. Chem. 1997, 62, 3618-3624). A este respecto, gracias a la administración de los compuestos de hidroxi-pirimidinona se podría retirar hierro del cuerpo para el tratamiento de la talasemia, es decir, no suministrarse hierro, tal como en el tratamiento llevado a cabo de acuerdo con la invención de la anemia por déficit de hierro mediante administración de compuestos de complejo de hierro.

J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 6540-6546 describe compuestos de 1-hidroxi-1H-piridin-2-ona tetradentados como ligandos y un compuesto de complejo de hierro de dos núcleos. Asimismo se menciona la posibilidad de usar el ligando para el enmascaramiento de hierro. De forma similar, Inorganica Chimica Acta, 135 (1987) 145-150 desvela el uso de 1-hidroxi-1H-piridin-2-onas como agentes para el enmascaramiento de hierro.

Otro constituyente importante para el tratamiento de manifestaciones por déficit de hierro y anemias por déficit 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 en parte alta (de hasta el 50 %) en forma de náuseas, vómitos, diarrea, pero también estreñimiento y calambres. Además, en el caso del uso de estas sales de hierro (II) se produce la aparición de iones de Fe (II) libres, que catalizan la formación (entre otras, reacción de Fenton) de especies de oxígeno reactivas (ROS). Debido a estas ROS se produce el daño de ADN, lípidos, proteínas e hidratos de carbono, lo que tiene efectos de gran alcance sobre células, tejidos y órganos. Esta problemática es conocida y se considera en la bibliografía en esencia la causa de la gran incompatibilidad y se denomina estrés oxidativo.

En el estado de la técnica, por tanto, los compuestos de complejo de hierro (III)-1-hidroxi-1H-pirimidin-2-ona o -1-óxido de 2 pirimidin-2-ol no se han descrito ni como fármaco ni en particular para el uso en el tratamiento y/o para la profilaxis de manifestaciones por déficit de hierro y anemias por déficit de hierro.

Planteamiento de objetivos:

El objetivo de la presente invención consistía en desarrollar nuevos compuestos terapéuticamente eficaces que se pudiesen emplear para una terapia eficaz para el tratamiento preferentemente oral de manifestaciones por déficit de hierro y anemias por déficit de hierro. A este respecto, estos complejos de hierro al mismo tiempo debían mostrar claramente menos efectos secundarios que las sales de Fe (II) usadas clásicamente. Además, estos complejos de hierro, a diferencia de los compuestos de complejo de hierro poliméricos conocidos, debían presentar una estructura (estequiometría) lo más definida posible y poderse preparar mediante vías de síntesis sencillas. Además, los compuestos con la administración oral debían conducir a un índice de utilización alto del hierro, lo que se ve respaldado por una buena solubilidad en agua. Finalmente, los compuestos de complejo de hierro debían disponer de una toxicidad lo más reducida posible y, por tanto, poderse administrar con dosificaciones lo más altas posibles. Este objetivo se consiguió mediante el desarrollo de compuestos de complejo de Fe (III) novedosos.

Además, los nuevos complejos de hierro debían tener tal naturaleza que se absorbiesen directamente a través de la membrana en las células intestinales para ceder así su hierro unido a complejo directamente a la ferritina o a la transferrina o llegar directamente como complejo intacto al torrente sanguíneo. Los nuevos compuestos, a causa de sus propiedades, prácticamente no debían conducir a la aparición de altas concentraciones de iones de hierro libres.

De hecho, precisamente debido a iones de hierro libres se produce la aparición de ROS que, finalmente, son responsables de los efectos secundarios que aparecen.

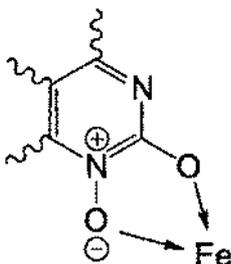
5 Para poder conseguir estos requisitos, los inventores desarrollaron nuevos compuestos de complejo de Fe (III) con un peso molecular no demasiado elevado, lipofilia media y estabilidad de complejo óptima.

Descripción de la invención:

10 Los inventores hallaron sorprendentemente que los compuestos de complejo de Fe (III) con ligandos de 1-óxido de pirimidin-2-ol son particularmente adecuados para los requisitos que se han descrito anteriormente. Se ha podido demostrar que estos compuestos de complejo de Fe muestran una elevada absorción de hierro, por lo que se puede conseguir un rápido éxito terapéutico en el tratamiento de anemia por déficit de hierro. Precisamente en la comparación con sales de hierro, los compuestos de complejo de acuerdo con la invención muestran una utilización más rápida y mayor. Además, estos nuevos sistemas presentan efectos secundarios claramente menores que las sales de hierro usadas clásicamente, ya que en este caso no se produce en un grado significativo la aparición de iones de hierro libres. Los compuestos de complejo de acuerdo con la invención prácticamente no muestran ningún estrés oxidativo, ya que no se produce la formación de radicales libres. Por tanto, en el caso de estos compuestos de complejo aparecen claramente menos efectos secundarios que en el caso de las sales de Fe conocidas por el estado de la técnica. Los compuestos de complejo muestran en diferentes intervalos de valores de pH buenas estabildades y solubilidades comparativamente buenas. Además, los compuestos de complejo de hierro disponen de una toxicidad muy reducida y, por tanto, se pueden administrar sin efectos secundarios con altas dosificaciones. Finalmente, los compuestos de complejo se pueden preparar fácilmente y son adecuados de forma óptima para la formulación de fármacos, en particular para la administración oral.

25 Por tanto, el objeto de la invención son compuestos de complejo de hierro (III)-1-óxido de pirimidin-2-ol o sus sales farmacéuticamente compatibles para el uso como fármaco o, en el mismo sentido, para la aplicación en un procedimiento para el tratamiento terapéutico del cuerpo humano.

30 Los compuestos de complejo de hierro (III)-1-óxido de pirimidin-2-ol usados de acuerdo con la invención incluyen en particular aquellos compuestos que presentan el siguiente elemento estructural:

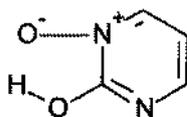


en el que

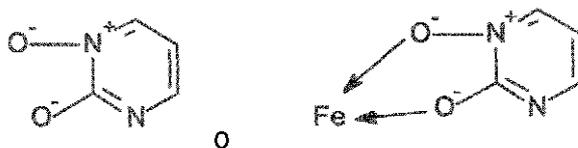
35  respectivamente es un sustituyente que satura la valencia libre del ligando y las flechas representan respectivamente enlaces de coordinación con respecto al átomo de hierro. Las expresiones

- 40 - "1-óxido de pirimidin-2-ol",
 - "compuestos de 1-óxido de pirimidin-2-ol" o
 - ligandos de "1-óxido de pirimidin-2-ol"

45 incluyen, por tanto, de acuerdo con la invención tanto los compuestos de partida hidroxil correspondientes

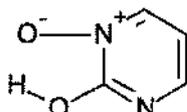


como los correspondientes ligandos desprotonados

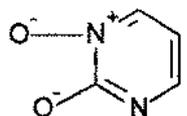


que están presentes en los correspondientes compuestos de complejo de hierro (III).

- 5 Además, las expresiones mencionadas de acuerdo con la invención incluyen no solo el correspondiente cuerpo de base:



- 10 o el compuesto de ligando originado mediante desprotonación del compuesto hidroxilo de base



- 15 sino también sus representantes sustituidos en el anillo pirimidina que resultan de la sustitución de uno o varios átomos de hidrógeno en el anillo pirimidina por otros sustituyentes. Las expresiones mencionadas indican, por tanto, de acuerdo con la invención la totalidad de la clase de los compuestos de "1-óxido de pirimidin-2-ol" o de los ligandos desprotonados, incluyendo los representantes sustituidos en el anillo pirimidina.

- 20 Un ligando de 1-óxido de pirimidin-2-ol (desprotonado) tal como se usa de acuerdo con la invención, por tanto, lleva formalmente una carga negativa. Esto significa que en tres ligandos por átomo de hierro el átomo de hierro posee formalmente el nivel de oxidación +3. Para el experto es evidente que las fórmulas mostradas representan solo una posible fórmula límite mesomérica y que existen varias fórmulas límite mesoméricas o hay una deslocalización de los electrones en el ligando o el compuesto de complejo de hierro tal como se muestra todavía esquemáticamente a continuación.

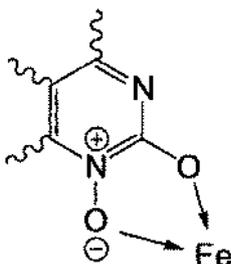
- 25 En los compuestos de complejo de hierro (III)-1-óxido de pirimidin-2-ol de acuerdo con la invención, el número de coordinación de los átomos de hierro en general asciende a seis (6), estando presente en general una disposición octaédrica de los átomos de coordinación.

- 30 De acuerdo con la invención están comprendidos además compuestos de complejo de hierro (III)-1-óxido de pirimidin-2-ol de uno o varios núcleos en los que están presentes uno o varios (tales como 2, 3 o 4) átomos de hierro.

- 35 En general pueden estar presentes 1-4 átomos de hierro y 2-10 ligandos en los compuestos de complejo de hierro (III)-1-óxido de pirimidin-2-ol. Sin embargo, se prefieren compuestos de complejo de hierro (III)-1-óxido de pirimidin-2-ol de un núcleo con al menos uno, preferentemente 3, ligandos de 1-óxido de pirimidin-2-ol preferentemente bidentados. Sin embargo, se prefieren compuestos de complejo de hierro (III)-1-óxido de pirimidin-2-ol de un núcleo en los que está presente un (1) átomo de hierro central y tres (3) ligandos de 1-óxido de primidin-2-ol.

- 40 En general, los compuestos de complejo de hierro (III)-1-óxido de pirimidin-2-ol de acuerdo con la invención están presentes en forma neutra. Sin embargo, están incluidos también compuestos de complejo de hierro (III)-1-óxido de pirimidin-2-ol de tipo sal, en los que el complejo presenta una carga positiva o negativa que se compensa en particular mediante aniones farmacológicamente compatibles, esencialmente no coordinantes (tales como en particular halogenuros, tales como cloruro) o cationes (tales como en particular iones de metal alcalino o alcalinotérreo).

- 45 Los compuestos de complejo de hierro (III)-1-óxido de pirimidin-2-ol de acuerdo con la invención incluyen en particular aquellos compuestos de complejo que presentan al menos un ligando de 1-óxido de pirimidin-2-ol preferentemente bidentado de fórmula



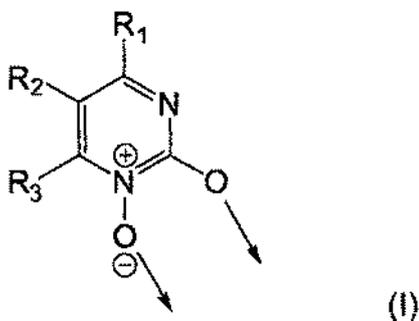
en la que

5  es respectivamente un sustituyente que satura la valencia libre del ligando que, tal como se ha mostrado anteriormente, puede estar unido a uno o incluso a dos átomos de hierro distintos en el sentido de un enlace.

10 Se prefieren compuestos de complejo de hierro (III)-1-óxido de pirimidin-2-ol que presentan exclusivamente ligandos de 1-óxido de pirimidin-2-ol preferentemente bidentados que pueden ser iguales o distintos. Además se prefieren en particular compuestos de complejo de hierro (III)-1-óxido de pirimidin-2-ol que presentan exclusivamente ligandos de 1-óxido de pirimidin-2-ol iguales y se prefieren muy en particular compuestos de tris(1-óxido de pirimidin-2-ol)-hierro (III).

15 Preferentemente, el peso molecular de los compuestos de complejo de hierro (III)-1-óxido de pirimidin-2-ol de acuerdo con la invención se encuentra en menos de 1000 g/mol, más preferentemente en menos de 850 g/mol, más preferentemente en menos de 700 g/mol (respectivamente determinado a partir de la fórmula estructural).

20 Los compuestos de complejo de hierro (III) de acuerdo con la invención contienen al menos un, preferentemente tres ligandos iguales o distintos, preferentemente iguales, de fórmula (I):

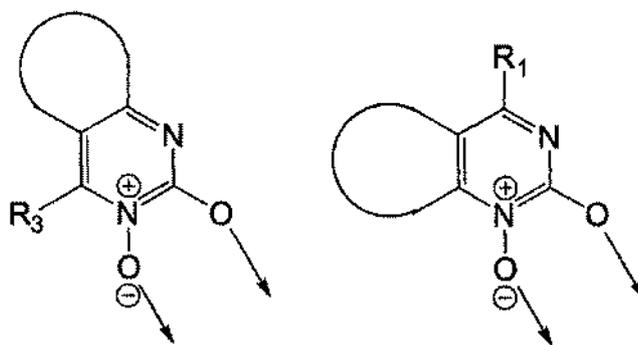


25 en la que las flechas representan, respectivamente, un enlace de coordinación con respecto a uno o distintos átomos de hierro y R_1 , R_2 , R_3 pueden ser iguales o distintos y se seleccionan del grupo que está compuesto por:

- 30
- hidrógeno,
 - alquilo dado el caso sustituido,
 - halógeno,
 - alcoxi dado el caso sustituido,
 - 35 - arilo dado el caso sustituido,
 - alcóxicarbonilo dado el caso sustituido,
 - amino dado el caso sustituido y
 - aminocarbonilo dado el caso sustituido o

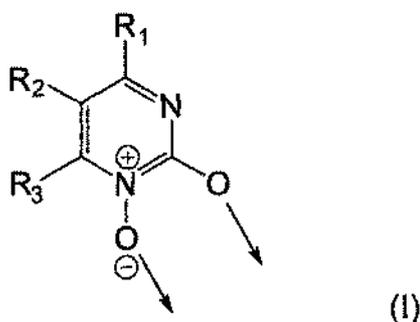
40 R_1 y R_2 o R_2 y R_3 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo saturado o insaturado de 5 o 6 miembros dado el caso sustituido que puede presentar, dado el caso, uno o varios heteroátomos, o sales farmacéuticamente compatibles de los mismos.

45 La formación de anillo que se ha mencionado anteriormente de los sustituyentes R_1 y R_2 o R_2 y R_3 está mostrada esquemáticamente en las siguientes fórmulas:



En una forma de realización preferente de la invención, la misma se refiere a compuestos de complejo de hierro (III) que contienen al menos un ligando de fórmula (I)

5



en la que las flechas representan, respectivamente, un enlace de coordinación con respecto a uno o distintos átomos de hierro y

10

R₁, R₂, R₃ pueden ser iguales o distintos y se seleccionan del grupo que está compuesto por:

- hidrógeno,
- alquilo dado el caso sustituido,
- halógeno,
- alcoxi dado el caso sustituido,
- arilo dado el caso sustituido,
- alcoxycarbonilo dado el caso sustituido y
- aminocarbonilo dado el caso sustituido o

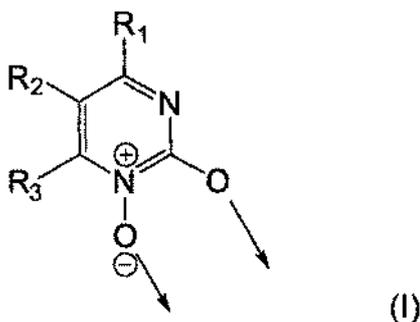
15

20

R₁ y R₂ o R₂ y R₃ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo saturado o insaturado de 5 o 6 miembros dado el caso sustituido que puede presentar, dado el caso, uno o varios heteroátomos, o sales farmacéuticamente compatibles de los mismos.

25

En una forma de realización preferente de la invención, la misma se refiere a compuestos de complejo de hierro (III) que contienen al menos un ligando de fórmula (I)



30

en la que las flechas representan, respectivamente, un enlace de coordinación con respecto a uno o distintos átomos de hierro y

R₁, R₂, R₃ pueden ser iguales o distintos y se seleccionan del grupo que está compuesto por:

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

5 Alquilo dado el caso sustituido incluye en el marco de toda la invención en particular para los sustituyentes R₁ a R₃ preferentemente:

10 Alquilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 8, preferentemente 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.

15 Los grupos alquilo mencionados pueden estar no sustituidos o sustituidos, preferentemente con 1 a 3 sustituyentes. Estos sustituyentes en los grupos alquilo se seleccionan preferentemente del grupo que está compuesto por: hidroxilo, arilo dado el caso sustituido, en particular como se define a continuación, heteroarilo dado el caso sustituido, en particular como se define a continuación, alcoxi dado el caso sustituido en particular como se define a continuación, alcocarbonilo dado el caso sustituido, en particular como se define a continuación, acilo dado el caso sustituido, en particular como se define a continuación, halógeno, en particular como se define a continuación, amino dado el caso sustituido, en particular como se define a continuación, aminocarbonilo dado el caso sustituido, en particular como se define a continuación y ciano.

20 Halógeno, aquí y en el marco de la presente invención, incluye flúor, cloro, bromo y yodo, preferentemente flúor o cloro.

25 En los grupos alquilo que se han definido anteriormente además dado el caso uno o varios, preferentemente 1 o 3 átomos de carbono pueden estar sustituidos por grupos heteroanálogos que contienen nitrógeno, oxígeno o azufre. Esto significa en particular que, por ejemplo, uno o varios, preferentemente 1 a 3, más preferentemente un (1) grupo metileno (-CH₂-) en los restos alquilo pueden estar sustituidos por -NH-, -NR₄-, -O- o -S-, en la que R₄ es alquilo dado el caso sustituido, tal como se ha definido anteriormente, preferentemente alquilo C1-C6 sustituido dado el caso con 1 a 3 sustituyentes, tales como flúor, cloro, hidroxilo o alcoxi, tal como metilo o etilo.

30 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 aquellos con 1 a 6 átomos de carbono. Los más preferentes son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, sec-butilo y n-butilo.

45 Son ejemplos de grupos alquilo que se producen por sustitución con uno o varios grupos heteroanálogos, tales como -O-, -S-, -NH- o -N(R₄)- preferentemente aquellos 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 lo tanto, la definición de alquilo incluye también, por ejemplo, grupos alcóxialquilo, tal como se definen a continuación, que se originan de la sustitución de un grupo metileno por -O- de los grupos alquilo mencionados. Si de acuerdo con la invención además están admitidos grupos alcoxi como sustituyentes de alquilo, también de este modo se pueden formar varios grupos éter (tales como, por ejemplo, un grupo -CH₂-O-CH₂-OCH₃-). Por tanto, de acuerdo con la invención la definición de alquilo comprende también grupos políeter.

55 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 prefiere 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, tales como hidroxilo o alcoxi-C1-C6-carbonilo.

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

65 Son restos alquilo heterocíclicos de acuerdo con la invención en particular que aquellos que se forman mediante reemplazo de metileno por grupos heteroanálogos de cicloalquilo e incluyen, por ejemplo, restos heterocíclicos de 5 o 6 miembros saturados 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, tales como tetrahidrofurilo, azetidino-1-ilo, azetidino sustituido, tal como 3-hidroxiacetidino-1-ilo, pirrolidino, tal como pirrolidino-1-ilo, pirrolidino sustituido, tal como 3-hidroxi-1-pirrolidino-1-ilo, 2-hidroxi-1-pirrolidino-1-ilo, 2-metoxycarbonilpirrolidino-1-ilo, 2-etoxycarbonilpirrolidino-1-ilo, 2-metoxipirrolidino-1-ilo, 2-etoxipirrolidino-1-ilo, 3-metoxycarbonilpirrolidino-1-ilo, 3-etoxycarbonilpirrolidino-1-ilo, 3-metoxipirrolidino-1-ilo, 3-etoxipirrolidino-1-ilo, piperidino, tal como piperidino-1-ilo, piperidino-4-ilo, piperidino 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, morfolino-4-ilo, morfolino sustituido, tal como 2,6-dimetilmorfolino-4-ilo, piperazino, tal como piperazino-1-ilo, piperazino sustituido, tal como 4-metilpiperazino-1-ilo, 4-etilpiperazino-1-ilo, 4-etoxycarbonilpiperazino-1-ilo, 4-metoxycarbonilpiperazino-1-ilo o tetrahidropirano, tal como tetrahidropirano-4-ilo, y que pueden estar condensados dado el caso con anillos aromáticos y que dado el caso pueden estar sustituidos, tal como con 1 a 2 sustituyentes, tales como hidroxilo, halógeno, alquilo C1-C6, etc. Por tanto, la definición de los grupos alquilo dado el caso sustituidos incluye también grupos alquilo que están sustituidos por grupos heterocíclicos que se han definido anteriormente tales como, por ejemplo, 3-(1-piperidil)propilo, 3-pirrolidino-1-ilpropilo, 3-morfolino-propilo, 2-morfolino-etilo, 2-tetrahidropirano-4-iletilo, 3-tetrahidropirano-4-ilpropilo, 3-(azetidino-1-il)propilo etc.

Ejemplos de un resto alquilo lineal o ramificado sustituido con halógeno con 1 a 8, preferentemente 1 a 6 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 que se han mencionado anteriormente que presentan de 1 a 3 restos hidroxilo tales como, por ejemplo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 5-hidroxipentilo, 6-hidroxihexilo.

Arilo dado el caso sustituido incluye, de acuerdo con la invención, preferentemente restos hidrocarburo aromáticos con 6 a 14 átomos de carbono (sin heteroátomos en el sistema de anillo aromático) tales como, por ejemplo: fenilo, naftilo, fenantreno y antraceno. Los restos aromáticos mencionados pueden estar no sustituidos o sustituidos. En el caso de la sustitución presentan, preferentemente, uno o varios, preferentemente uno (1) o dos (2) sustituyentes, tales como en particular halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, respectivamente tal como se ha explicado anteriormente o se explica a continuación. Un resto aromático preferente es fenilo. Un alquilo (arilalquilo) sustituido con un grupo aromático preferente es bencilo.

Arilo dado el caso sustituido incluye de acuerdo con la invención además heteroarilo dado el caso sustituido como restos heteroaromáticos tales como, por ejemplo: piridilo, N-óxido de piridilo, pirimidilo, piridazino, pirazino, tienilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo o isoxazolilo, indolizino, indolilo, benzo[b]tienilo, benzo[b]furilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, naftiridino, quinazolino. Se prefieren heterociclos aromáticos de 5 o 6 miembros tales como, por ejemplo, piridilo, N-óxido de piridilo, pirimidilo, piridazino, furilo y tienilo. Los restos heteroaromáticos mencionados pueden estar no sustituidos o sustituidos. En el caso de la sustitución presentan preferentemente uno o varios, preferentemente uno (1) o (2) sustituyentes, en particular halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, respectivamente como se ha explicado anteriormente o se explica a continuación. Son ejemplos preferentes de un alquilo (heterilalquilo) sustituido con un grupo heteroaromático metilo, etilo o propilo respectivamente sustituido con un grupo heteroaromático, tal como tienilmetilo, piridilmetilo, etc.

Alcoxi dado el caso sustituido (RO-) se deriva formalmente mediante adición de un átomo de oxígeno a uno de los restos alquilo dado el caso sustituidos que se han mencionado anteriormente e incluye de acuerdo con la invención, por ejemplo, restos alcoxi lineales o ramificados preferentemente con hasta 6 átomos de carbono, tales como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo *n*-propiloxi, un grupo *i*-propiloxi, un grupo *n*-butiloxi, un grupo *i*-butiloxi, un grupo *sec*-butiloxi, un grupo *t*-butiloxi, un grupo *n*-pentiloxi, un grupo *i*-pentiloxi, un grupo *sec*-pentiloxi, un grupo *t*-pentiloxi, un grupo 2-metilbutoxi, un grupo *n*-hexiloxi, un grupo *i*-hexiloxi, un grupo *t*-hexiloxi, un grupo *sec*-hexiloxi,

un grupo 2-metilpentiloxi, un grupo 3-metilpentiloxi, un grupo 1-etilbutiloxi, un grupo 2-etilbutiloxi, un grupo 1,1-dimetilbutiloxi, un grupo 2,2-dimetilbutiloxi, un grupo 3,3-di-metilbutiloxi, un grupo 1-etil-1-metilpropiloxi, etc. Se prefiere un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo *n*-propiloxi, un grupo *i*-propiloxi, un grupo *n*-butiloxi, un grupo *i*-butiloxi, un grupo *sec*-butiloxi, un grupo *t*-butiloxi, etc. Los grupos alcoxi pueden estar dado el caso sustituidos, tal como por ejemplo con el posible sustituyente mencionado para alquilo.

Es un alcoxi preferente metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *n*-butoxi, etc.

Los grupos alcocarbonilo dado el caso sustituidos (RO-CO-) se derivan de los grupos alquilo que se han definido anteriormente de manera formal mediante adición de un resto -O-C(O)- mediante formación de un resto alquiloxicarbonilo dado el caso sustituido. En este sentido se puede hacer referencia a la definición de los grupos alquilo que se han descrito anteriormente. Como alternativa, los grupos alcocarbonilo dado el caso sustituidos (RO-CO-) se derivan correspondientemente de los grupos alcoxi que se han mencionado anteriormente de forma formal mediante adición de un grupo carbonilo. Los grupos alcocarbonilo preferentes presentan hasta 6 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo: metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-propoxicarbonilo, *n*-butoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, etc., que pueden estar en su totalidad sustituidos con grupos alquilo tal como se ha definido anteriormente.

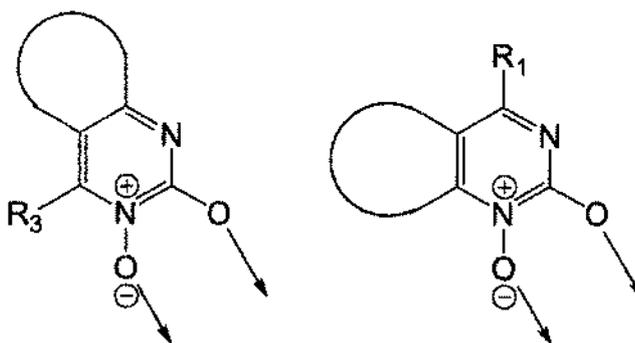
Amino dado el caso sustituido incluye de acuerdo con la invención preferentemente: amino (-NH₂), mono- o dialquilamino dado el caso sustituido (RHN-, (R)₂N-) pudiéndose hacer referencia en relación con la definición de alquilo dado el caso sustituido a la anterior definición. Además están incluidos restos mono- o diarilamino dado el caso sustituidos o restos alquilarilamino dado el caso sustituidos mixtos, pudiéndose hacer referencia en relación con la definición de alquilo o arilo dado el caso sustituido a la anterior definición. Tales grupos incluyen, por ejemplo, metilamino, dimetilamino, etilamino, hidroxietilamino, tal como 2-hidroxietilamino, dietilamino, fenilamino, metilfenilamino, etc. Se prefiere en particular etilamino. 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 que se han mencionado anteriormente que están unidos a través de un átomo de nitrógeno, tales como piperidin-1-ilo, 4-hidroxi-piperidin-1-ilo, 2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, etc.

Aminocarbonilo dado el caso sustituido se deriva en el marco de la invención formalmente de amino dado el caso sustituido, tal como se ha explicado anteriormente, mediante adición de un resto carbonilo ((R)₂N-C(=O)-). A este respecto, amino dado el caso sustituido de acuerdo con la invención incluye preferentemente: amino (-NH₂), mono- o dialquilamino dado el caso sustituido (RHN-, (R)₂N-) pudiéndose hacer referencia en relación con la definición de alquilo dado el caso sustituido a la anterior definición. Además están incluidos restos mono- o diarilamino dado el caso sustituidos o restos alquilarilamino dado el caso sustituidos mixtos, pudiéndose hacer referencia en relación con la definición de alquilo o arilo dado el caso sustituido a la anterior definición. Tales grupos incluyen, por ejemplo, metilamino, dimetilamino, etilamino, hidroxietilamino, tal como 2-hidroxietilamino, 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 que se han mencionado anteriormente que están unidos a través de un átomo de nitrógeno, tales como piperidin-1-ilo, 4-hidroxi-piperidin-1-ilo, 2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, etc.

Por consiguiente, los ejemplos de aminocarbonilo dado el caso sustituido incluyen: carbamoilo (H₂NC(=O)-), mono- o dialquilaminocarbonilo dado el caso sustituido (RHNC(=O)-, (R)₂NC(=O)-) pudiéndose hacer referencia en relación con la definición de alquilo dado el caso sustituido a la anterior definición. Además están incluidos restos mono- o diarilaminocarbonilo dado el caso sustituidos o restos alquilarilaminocarbonilo dado el caso sustituidos mixtos, pudiéndose hacer referencia en relación con la definición de alquilo o arilo dado el caso sustituido a la anterior definición. Los grupos aminocarbonilo sustituidos preferentes presentan hasta 14 átomos de carbono. Tales grupos incluyen, por ejemplo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, fenilaminocarbonilo, difenilaminocarbonilo, metilfenilaminocarbonilo, etc.

En una forma de realización preferente, R₁ y R₂ o R₂ y R₃ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros.

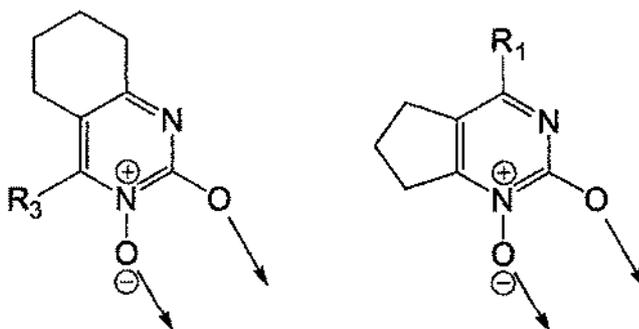
Los ejemplos de la formación de anillo que se han mencionado anteriormente de los sustituyentes R₁ y R₂ o R₂ y R₃ tal como se muestra esquemáticamente en las siguientes fórmulas:



incluyen en particular:

- 5 compuestos en los que R_1 y R_2 o R_2 y R_3 preferentemente representan conjuntamente un grupo propileno ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) o butileno ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), en los que dado el caso respectivamente un grupo metileno ($-\text{CH}_2-$) puede estar sustituido por $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ o $-\text{NR}_4-$, en la que R_4 es como se ha mencionado anteriormente y en la que los grupos formados por R_1 y R_2 o R_2 y R_3 además pueden estar sustituidos dado el caso respectivamente por uno a tres sustituyentes, seleccionados del grupo que está compuesto por hidroxilo, oxo, alcoxi C_{1-4} , amino y
- 10 mono- o di-(alquil- C_{1-4})amino.

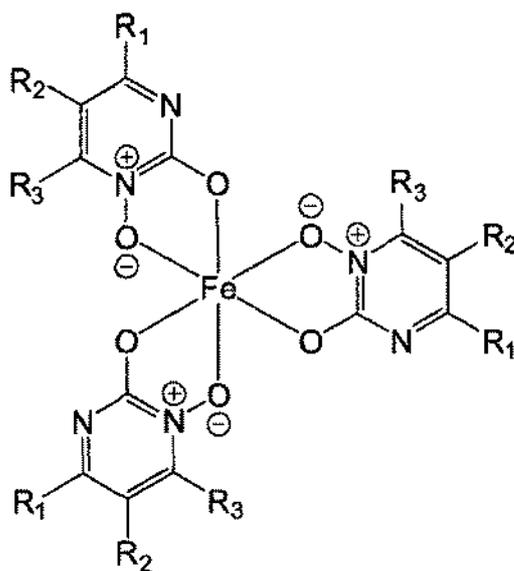
Son ligandos ilustrativos los siguientes:



- 15 en los que R_1 y R_3 son respectivamente como se ha definido anteriormente.

En otra forma de realización particularmente preferente de los compuestos de complejo de hierro (III) de acuerdo con la invención, R_1 , R_2 , R_3 son iguales o distintos y se seleccionan del grupo que está compuesto por hidrógeno y alquilo a condición de que al menos uno, preferentemente dos de los sustituyentes R_1 , R_2 y R_3 sea alquilo. A este respecto, alquilo preferentemente es como se ha mencionado anteriormente, en particular alquilo de cadena lineal o ramificado, preferentemente no sustituido, con hasta 6, preferentemente con hasta 4 átomos de carbono. Aún más preferentes son compuestos de complejo de hierro (III) en los que R_2 es hidrógeno y R_1 y R_3 respectivamente son iguales o distintos y están seleccionados de alquilo tal como se ha mencionado anteriormente.

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



(II)

en la que R₁, R₂ y R₃ son respectivamente como se ha definido anteriormente o preferentemente como se define a continuación.

5

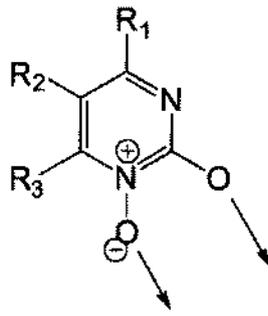
Además preferentemente R₁, R₂ y R₃ son iguales o distintos y se seleccionan de:

- hidrógeno,
- alquilo C₁₋₆, preferentemente como se ha explicado anteriormente,
- 10 - halógeno, preferentemente como se ha explicado anteriormente,
- cicloalquilo C₃₋₆, preferentemente como se ha explicado anteriormente,
- cicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, preferentemente como se ha explicado anteriormente,
- alcoxi-C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, preferentemente como se ha explicado anteriormente,
- alcoxi-C₁₋₄-carbonilo, preferentemente como se ha explicado anteriormente,
- 15 - mono- o dialquilaminocarbonilo C₁₋₄, preferentemente como se ha explicado anteriormente,
- amino-carbonilo o carbamoilo (H₂NCO-),
- hidroxil- alquilo C₁₋₄, preferentemente como se ha explicado anteriormente y
- halógeno-alquilo C₁₋₄, preferentemente como se ha explicado anteriormente.

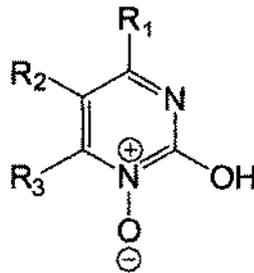
20 De forma particularmente preferente, R₁, R₂ y R₃ son iguales o distintos y se seleccionan de: hidrógeno, halógeno y alquilo C₁₋₆, preferentemente como se ha explicado anteriormente, en particular hidrógeno, cloro, metilo, etilo y propilo, en particular *i*-propilo, butilo, en particular *sec*-butilo. Con la mayor preferencia, R₁, R₂ y R₃ se seleccionan de: hidrógeno, metilo y etilo. De acuerdo con la invención están comprendidos también compuestos de complejo de hierro (III)-1-óxido de pirimidin-2-ol en forma sólida. En el presente documento, la expresión "forma sólida" quiere decir, en particular a diferencia de la forma disuelta, donde los compuestos de complejo de hierro (III)-1-óxido de pirimidin-2-ol están presentes disueltos en un disolvente tal como, por ejemplo, agua. Además, la expresión "en forma sólida" significa que los compuestos de complejo de hierro (III)-1-óxido de pirimidin-2-ol están presentes en forma sólida a temperatura ambiente (23 °C). A este respecto, los compuestos de complejo de hierro (III)-1-óxido de pirimidin-2-ol pueden estar presentes en forma amorfa, cristalina o parcialmente cristalina. También pueden estar presentes los compuestos de complejo de hierro (III)-1-óxido de pirimidin-2-ol de la invención como hidratos, en particular como hidratos cristalinos tales como, por ejemplo, como monohidrato, en particular como monohidrato cristalino.

35 Para el experto es evidente que los ligandos de acuerdo con la invención

35

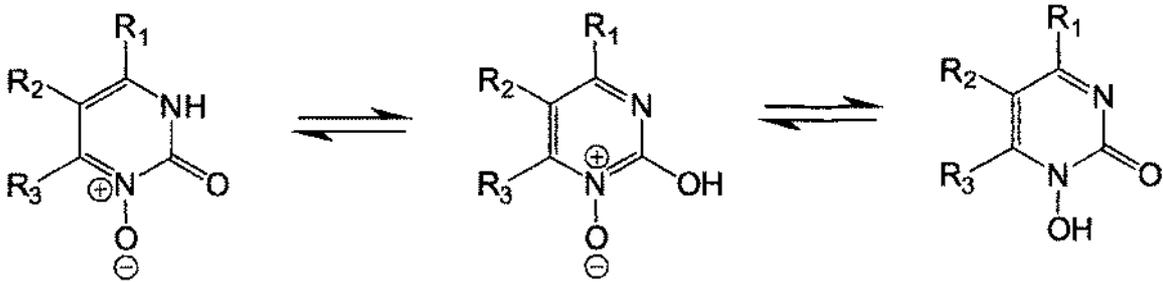


surgen de los correspondientes compuestos de 1-óxido de pirimidin-2-ol:



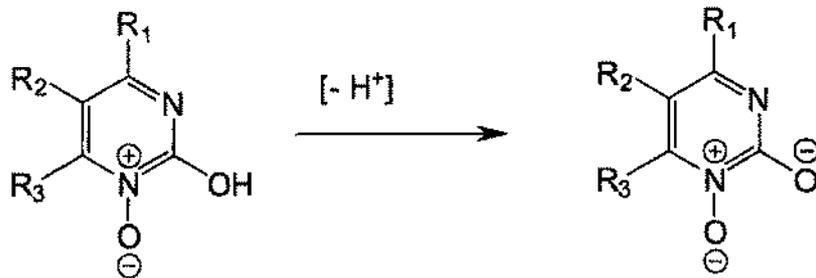
5

En los compuestos de 1-óxido de pirimidin-2-ol existe una tautomería ceto-enol en la que la situación de equilibrio se determina por distintos factores.



10

El ligando se origina formalmente mediante escisión de un protón de los correspondientes compuestos de 1-óxido de pirimidina:

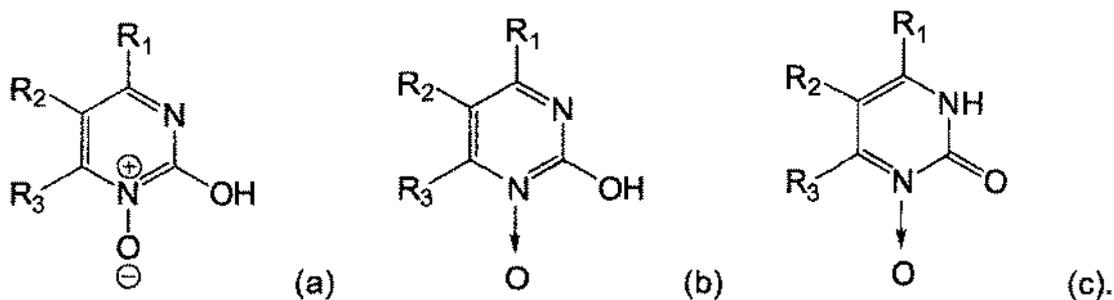


15

es decir, formalmente lleva una carga negativa sencilla.

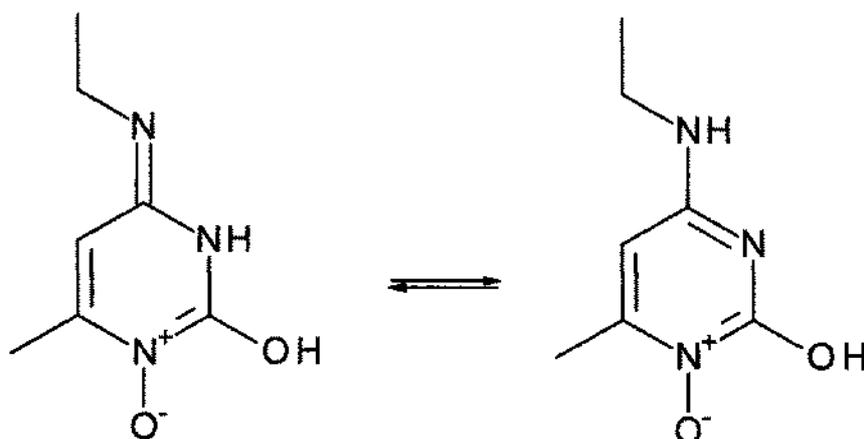
Además, para el experto es evidente que los compuestos de 1-óxido de pirimidin-2-ol usados de acuerdo con la invención se pueden dibujar con diferentes notaciones (a, b y c), pero que incluyen todos el mismo estado de cosas del *N*-óxido.

20



Lo mismo se aplica correspondientemente también a la forma desprotonada de los compuestos de ligando de 1-
 óxido de pirimidin-2-ol. En el marco de la invención están contenidas todas las formas tautoméricas, aunque está
 5 dibujada únicamente una de las fórmulas límite mesoméricas.

En función del sustituyente R_1 , R_2 y R_3 , los mismos pueden participar también en las estructuras límite tautoméricas
 en el ligando de 1-óxido de pirimidin-2-ol. En el presente documento se pueden mencionar a modo de ejemplo los
 10 compuestos de 4-amino. Por ejemplo:



Todos los tautómeros de este tipo están incluidos en el alcance de la invención.

15 Amino dado el caso sustituido se encuentra preferentemente en la posición de R_1 , es decir, en la posición 4 de los
 ligandos de pirimidina.

Los compuestos de complejo de hierro (III)-1-óxido de pirimidin-2-ol de acuerdo con la invención, en particular los de
 la fórmula general (II) o los correspondientes ligandos de 1-óxido de pirimidin-2-ol pueden estar presentes en forma
 20 de distintos isómeros o tautómeros. Las formas isoméricas incluyen, por ejemplo, regioisómeros que se diferencian
 unos de otros por la ubicación de los ligandos, incluyendo los denominados isómeros ópticos que se comportan
 unos con respecto a otros como imagen e imagen especular. Además, los ligandos en caso de presencia de átomos
 de carbono asimétricos pueden estar presentes en forma de isómeros ópticos que se comportan unos con respecto
 25 a otros como imagen e imagen especular y comprenden enantiómeros puros, mezclas de enantiómeros, en
 particular racematos. Se pueden obtener ligandos puros en cuanto a enantiómeros tal como es conocido por el
 experto mediante procedimientos de resolución ópticos, tales como reacción con reactivos quirales hasta dar
 diastereómeros, separación de los diastereómeros y liberación de los enantiómeros. Anteriormente se han mostrado
 a modo de ejemplo ejemplos de estructuras límite tautoméricas que están asimismo incluidas de acuerdo con la
 30 invención.

Otras formas de realización preferentes de la invención incluyen:

(En la presente invención, las cifras 1-6 en "1-6C" o "C1-6" o "1-4" en "1-4C" o "C1-4" etc. significan,
 35 respectivamente, la cantidad de los átomos de carbono de las denominaciones posteriores de restos
 hidrocarburo).

R_1 R_2 y R_3 se seleccionan del grupo que está compuesto por:

- hidrógeno,
- halógeno,
- mono- o di(alquil-1-6C)amino,

- 1-6C-alquilo, (es decir, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono),
- cicloalquilo 3-6C,
- cicloalquil-3-6C-alquilo 1-4C,
- alcoxi-1-4C-alquilo 1-4C,
- hidroxialquilo 1-4C,
- fluoroalquilo 1-4C;

o R₁ y R₂ forman juntos un grupo propileno (-CH₂-CH₂-CH₂), butileno (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), azabutileno u oxabutileno;

o R₂ y R₃ forman juntos un grupo propileno (-CH₂-CH₂-CH₂), butileno (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), azabutileno u oxabutileno

o R₁ y R₂ forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo insaturado que puede presentar dado el caso uno o dos heteroátomos adicionales,

o R₂ y R₃ forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo insaturado que puede presentar dado el caso uno o dos heteroátomos adicionales,

o sales farmacéuticamente compatibles de los mismos.

De forma particularmente preferente, los grupos de sustituyentes que se han mencionado anteriormente se definen del siguiente modo:

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

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

Cicloalquil-3-6C-alquilo 1-4C incluye, preferentemente, un grupo alquilo 1-6C que se ha descrito anteriormente, sustituido con un grupo cicloalquilo 3-6C que se ha descrito anteriormente. Pueden ser ejemplos de esto un grupo ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo.

Alcoxi-1-3C-carbonil-alquilo 1-6C incluye preferentemente un grupo alquilo 1-6C que se ha descrito anteriormente que está enlazado con un grupo carbonilo que está presente con un grupo alcoxi 1-3C como éster de ácido carboxílico. Pueden ser ejemplos de esto un metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, metoxicarboniletilo, etoxicarboniletilo e isopropoxicarbonilmetilo.

Alcoxi-1-4C incluye preferentemente un grupo alcoxi 1-4C en el que un átomo de oxígeno está unido con una cadena de alquilo lineal o ramificada con 1-4 átomos de carbono. Pueden ser ejemplos de este grupo metoxi, etoxi, propoxi e isobutoxi.

Alcoxi-1-4C-alquilo 1-4C incluye, preferentemente, un grupo alcoxi 1-4C que se ha descrito anteriormente que está enlazado con un grupo alquilo 1-4C que se ha descrito anteriormente. Pueden ser ejemplos de este grupo metoxietilo, etoxipropilo, metoxipropilo, isobutoximetilo.

Hidroxialquilo 1-4C incluye un grupo alquilo 1-4C que se ha descrito anteriormente que está sustituido con un grupo hidroxilo. Pueden ser ejemplos en este caso hidroxietilo, hidroxibutilo e hidroxisopropilo.

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

Halógeno significa F, Cl, Br, I.

Se prefiere en particular:

R₁ R₂ y R₃ seleccionados del grupo que está compuesto por:

- hidrógeno,
- halógeno,
- alquilo 1-6C,
- alcoxi-1-4C-alquilo 1-4C,
- hidroxialquilo 1-4C;

o R₁ y R₂ forman juntos un grupo propileno (-CH₂-CH₂-CH₂), butileno (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), azabutileno u oxabutileno;

o R₂ y R₃ forman juntos un grupo propileno (-CH₂-CH₂-CH₂), butileno (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), azabutileno u oxabutileno,

o R₁ y R₂ forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo insaturado que puede presentar otro heteroátomo,
 o R₂ y R₃ forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo insaturado que puede presentar otro heteroátomo.

5

Se prefiere muy en particular:

R₁, R₂ y R₃ seleccionados del grupo que está compuesto por:

10

- hidrógeno
- alquilo 1-6C;
- alcoxi-1-4C-alquilo 1-4C

15

o R₁ y R₂ forman juntos un grupo propileno (-CH₂-CH₂-CH₂) o butileno (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-);
 o R₂ y R₃ forman juntos un grupo propileno (-CH₂-CH₂-CH₂) o butileno (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-),
 o R₁ y R₂ forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo insaturado que puede presentar otro átomo de nitrógeno,
 o R₂ y R₃ forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo insaturado que puede presentar otro átomo de nitrógeno.

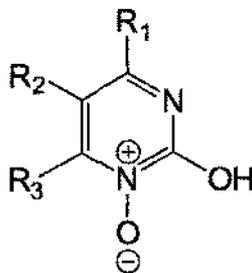
20

En los ejemplos están descritos compuestos de complejo particularmente preferentes de fórmula general (II).

25

La invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de los compuestos de complejo de hierro (III) de acuerdo con la invención que comprende la reacción de un 1-óxido de pirimidin-2-ol de fórmula (III) con una sal de hierro (III).

A este respecto, los 1-óxidos de pirimidin-2-ol como compuestos de partida incluyen en particular aquellos de fórmula (III):



30

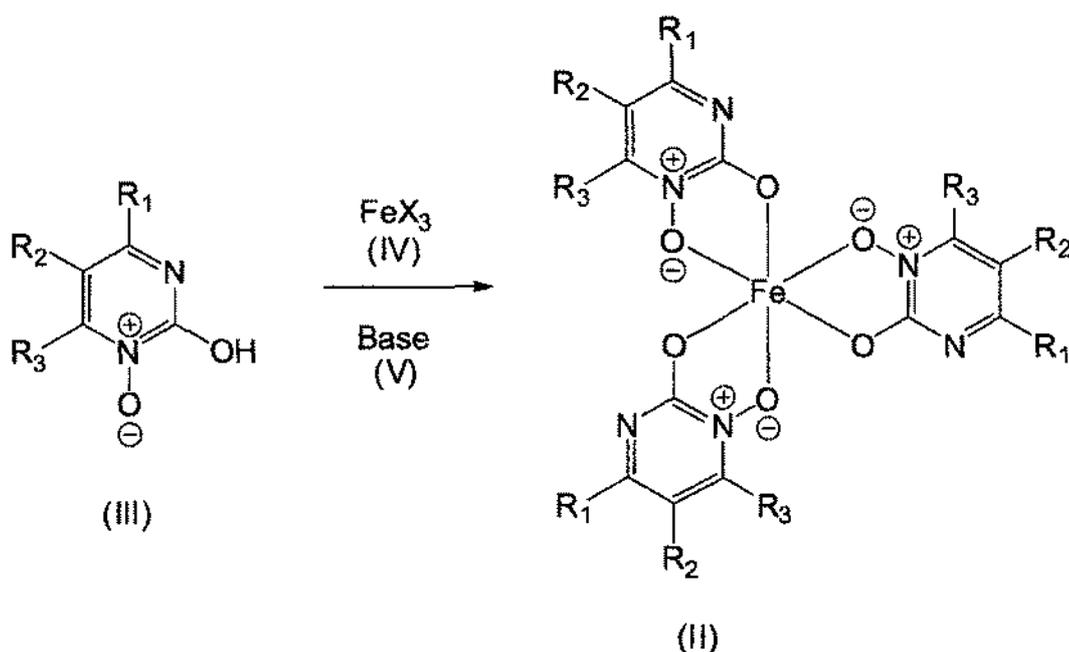
(III)

en la que R₁, R₂ y R₃ son como se ha definido anteriormente, haciéndose referencia a las estructuras límite tautoméricas.

35

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) y acetilacetionato de hierro (III), entre los cuales se prefiere cloruro de hierro (III).

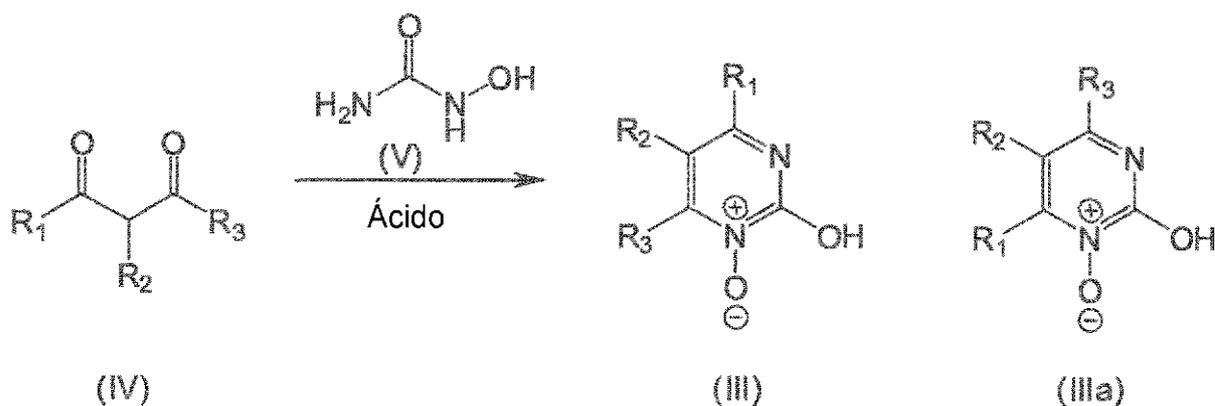
En el siguiente esquema está mostrado un procedimiento preferente:



en el que R₁, R₂ y R₃ son como se ha definido anteriormente, X es un anión tal como halogenuro, tal como cloruro, un carboxilato, tal como acetato, sulfato, nitrato y acetilacetonato y base representa una base orgánica o inorgánica habitual.

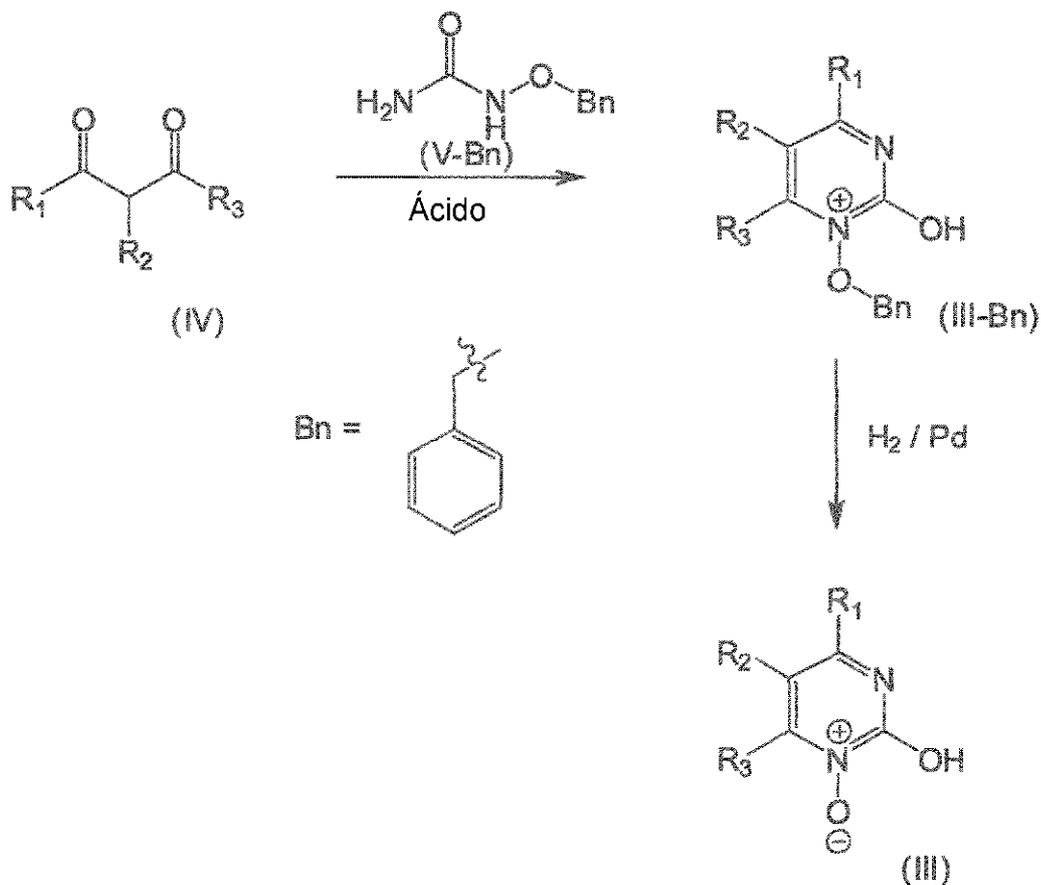
En el procedimiento de acuerdo con la invención se hacen reaccionar preferentemente 3 equivalentes de los 1-óxidos de pirimidin-2-ol (III) mediante el uso de sales de hierro (III) adecuadas (IV) (en este caso son particularmente adecuados cloruro de Fe (III), acetato de Fe (III), sulfato de Fe (III) y acetilacetonato de Fe (III) hasta dar los correspondientes complejos de la fórmula general (II) en condiciones convencionales. En este caso se lleva a cabo la síntesis en las condiciones de pH óptimas para la formación de complejo. El valor de pH óptimo se ajusta mediante adición de base (V), en este caso es particularmente adecuado el uso de hidróxido de sodio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, metanolato de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio o metanolato de potasio.

Los ligandos (III) necesarios para la preparación de los complejos se llevaron a cabo según el siguiente método de síntesis (de forma análoga a Tetrahedron 1967, 23, 353-357). Para esto se hicieron reaccionar los compuestos de 1-3-dicarbonilo disponibles en el mercado o sintetizados de fórmula general (IV) con hidroxihidrazina (V) en condiciones convencionales hasta dar el ligando de fórmula general (III). A este respecto, durante la síntesis con el uso de compuestos de 1-3-dicarbonilo asimétricos se produce casi siempre la aparición del correspondiente regioisómero (IIIa), que se puede separar con métodos convencionales conocidos por el experto. En determinados patrones de sustitución para R₁, R₂ y R₃, (IIIa) puede representar también el producto principal y en estos casos entonces es el acceso de síntesis para estos correspondientes patrones de sustitución.



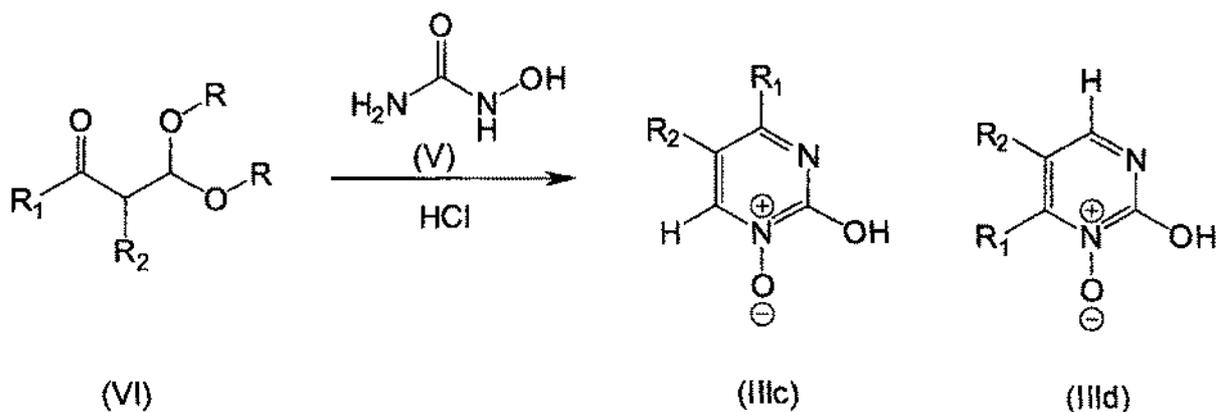
De forma análoga a esto se pueden usar también rutas de síntesis ligeramente modificadas para la preparación de los correspondientes ligandos de fórmula general (III). De este modo, en la síntesis de Ohkanda *et al.* (Bull. Chem. Soc. Jpn. 1993, 66, 841-847), la urea protegida con bencilo de la fórmula general (V-Bn) en condiciones convencionales se cicla con los correspondientes compuestos de 1-3-dicarbonilo (IV) hasta dar el correspondiente

producto protegido con bencilo (III-Bn), conduciendo entonces la posterior escisión al producto deseado (III). También en esta ruta de síntesis alternativa se produce la aparición de (IIIa).



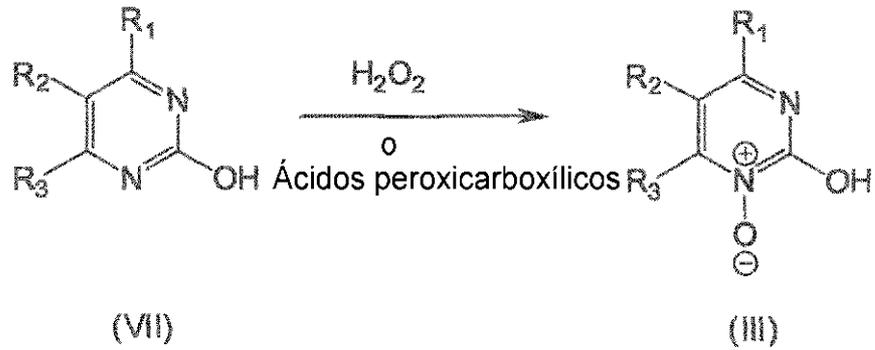
5 Para ligandos en los que uno o los dos restos R₁ y R₃ se corresponde con hidrógeno se llevó a cabo una síntesis ligeramente modificada. En este caso se hicieron reaccionar los correspondientes compuestos de 1,3-dicarbonilo protegidos tales como, por ejemplo, aquellos de fórmula general (VI), de forma análoga con hidroxihidrazina (V) en condiciones convencionales ácidas. En este caso, R preferentemente es metilo o etilo.

10 También en este caso, la relación del producto de los dos 1-óxidos de pirimidin-2-ol (IIIc) y (III d) que se forman se controla por la selección de los restos R₁ y R₂. Entonces, la separación se realiza en las condiciones convencionales conocidas por el experto.



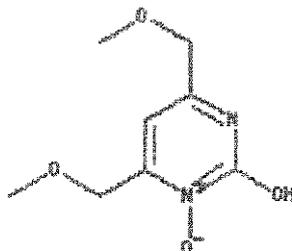
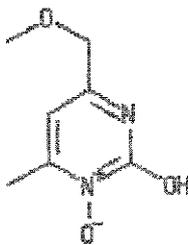
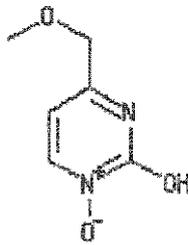
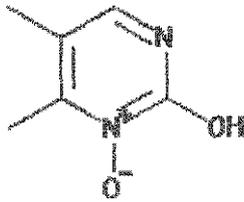
15 En general, la preparación de los 1-óxidos de pirimidin-2-ol (III) se puede llevar a cabo también mediante otras rutas de síntesis conocidas por el experto. De este modo existe, por ejemplo, la posibilidad de preparar las pirimidinas (VII) correspondientemente sustituidas mediante reacción con oxidantes adecuados, tales como peróxido de

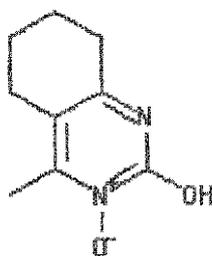
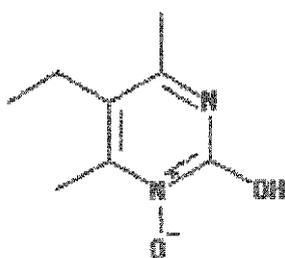
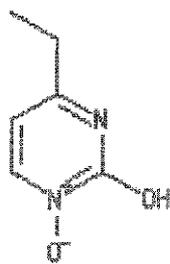
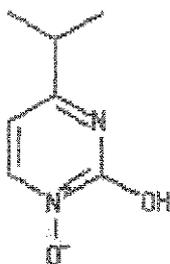
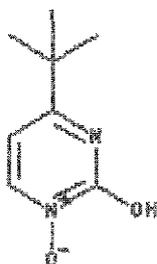
hidrógeno o ácidos peroxicarboxílicos hasta dar los productos deseados de la fórmula general (III) (por ejemplo, de forma análoga a Can. J. Chem. 1984, 62, 1176-1180).

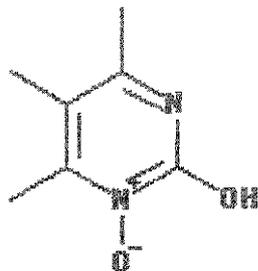
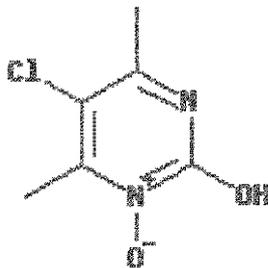
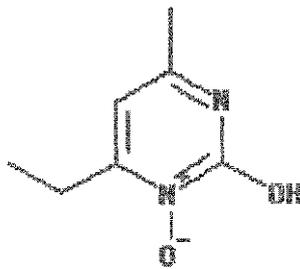
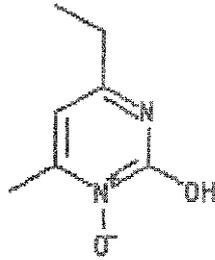
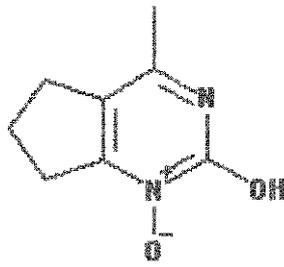


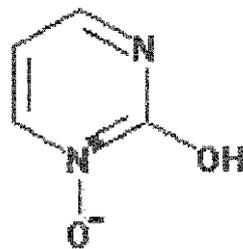
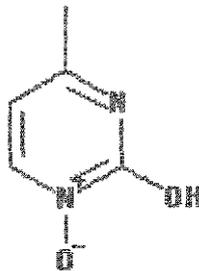
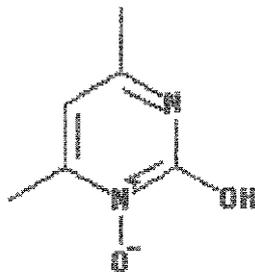
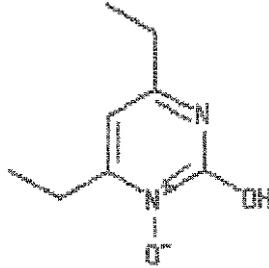
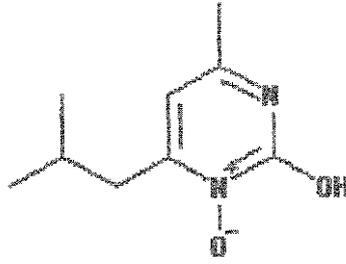
5

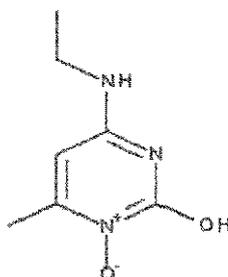
Los ejemplos de los compuestos de partida de 1-óxido de pirimidin-2-ol (III) incluyen, en particular, los siguientes:











A partir de estos compuestos se originan los ligandos de los compuestos de complejo de hierro de acuerdo con la invención mediante simple desprotonación en el grupo hidroxilo.

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 positiva incluyen, por ejemplo, sales con aniones adecuados, tales como carboxilatos, sulfonatos, sulfatos, cloruros, bromuros, yoduros, fosfatos, tartratos, metanosulfonatos, hidroxietanosulfonatos, glicinatos, maleatos, propionato, fumarato, toluenosulfonato, bencenosulfonato, trifluoroacetato, naftalendisulfonato-1,5, salicilato, benzoato, lactato, sales del ácido málico, sales del ácido 3-hidroxil-2-nafténico-2, citratos y acetatos.

15 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 farmacéuticamente aceptables adecuadas tales como, por ejemplo, sales con hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos tales como NaOH, KOH, Ca(OH)₂, Mg(OH)₂ etc., compuestos de amina tales como etilamina, dietilamina, trietilamina, etildisopropilamina, 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-hidroxil-metil-propanodiol-(1,3) (TRIS) etc.

20 La solubilidad en agua o la solubilidad en solución salina fisiológica y, por tanto, dado el caso también la eficacia de los compuestos de acuerdo con la invención se puede ver influida significativamente por la formación de sal en general, en especial también por la selección del contraión.

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

Efectos farmacológicos ventajosos:

30 Los inventores encontraron sorprendentemente que los compuestos de complejo de hierro (III)-1-óxido de pirimidin-2-ol que son objeto de la presente invención y que se representan en particular por la fórmula estructural general (II) son complejos de hierro biodisponibles estables y son adecuados para el uso como fármaco para el tratamiento y la profilaxis de manifestaciones por déficit de hierro y anemias por déficit de hierro así como de los síntomas que esto conlleva.

35 Los fármacos que contienen compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el empleo en medicina humana y veterinaria.

40 Por tanto, los compuestos de acuerdo con la invención también son adecuados para la preparación de un medicamento para el tratamiento de pacientes que padecen síntomas de una anemia por déficit de hierro, tales como, por ejemplo: fatiga, apatía, falta de concentración, escasa eficiencia cognitiva, dificultades para encontrar las palabras correctas, falta de memoria, palidez no natural, irritabilidad, aceleración de la frecuencia cardíaca (taquicardia), lengua herida o inflamada, bazo aumentado, antojos (pica), dolores de cabeza, falta de apetito, mayor tendencia a infección o ánimos depresivos.

45 Los compuestos de complejo de hierro (III) de acuerdo con la invención además son adecuados para el tratamiento de anemia por déficit de hierro en embarazadas, la anemia latente por déficit de hierro en niños y adolescentes, la anemia por déficit de hierro como consecuencia de anomalías gastrointestinales, la anemia por déficit de hierro como consecuencia de pérdidas de sangre, tal como por hemorragias gastrointestinales (por ejemplo, como consecuencia de úlceras, carcinomas, hemorroides, alteraciones inflamatorias, ingestión de ácido acetilsalicílico), la anemia por déficit de hierro como consecuencia de menstruación, la anemia por déficit de hierro como consecuencia de lesiones, la anemia por déficit de hierro como consecuencia de psoriasis (esprue), la anemia por déficit de hierro como consecuencia de ingestión reducida de hierro en la alimentación, en particular en niños y adolescentes que comen de forma selectiva, debilidad inmunitaria causada por anemia por déficit de hierro, alteración de la capacidad cognitiva causada por anemias por déficit de hierro, síndrome de piernas inquietas causado por anemias por déficit de hierro, anemias por déficit de hierro en cáncer, anemias por déficit de hierro desencadenadas por quimioterapias,

5 anemias por déficit de hierro desencadenadas por inflamación (AI), anemias por déficit de hierro en insuficiencia cardiaca congestiva (CHF; congestive heart failure), anemias por déficit de hierro en insuficiencia renal crónica estadio 3-5 (CKD 3-5; chronic kidney diseases stage 3-5), anemias por déficit de hierro desencadenadas por inflamación crónica (ACD), anemias por déficit de hierro en artritis reumatoide (RA; rheumatoid arthritis), anemias por déficit de hierro en lupus eritematoso sistémico (SLE; systemic lupus erythematosus) y anemias por déficit de hierro en enfermedades intestinales inflamatorias (IBD; inflammatory bowel diseases).

10 La administración se puede realizar a lo largo de un periodo de tiempo de varios meses hasta una mejora del estado de hierro, reflejado, por ejemplo, por el valor de hemoglobina, la saturación de transferrina y el valor de ferritina en suero de los pacientes o hasta la mejora deseada de una alteración del estado de salud causada por anemia por déficit de hierro.

La preparación de acuerdo la invención puede ser ingerida por niños, adolescentes y adultos.

15 A este respecto, los compuestos aplicados de acuerdo con la invención se pueden administrar tanto por vía oral como parenteral. Se prefiere la administración oral.

20 Los compuestos de acuerdo con la invención así como las combinaciones que se han mencionado anteriormente de los compuestos de acuerdo con la invención con otros principios activos o fármacos, por lo tanto, se pueden usar en particular para la preparación de medicamentos para el tratamiento de la anemia por déficit de hierro, tal como anemias por déficit de hierro en embarazadas, la anemia latente por déficit de hierro en niños y adolescentes, la anemia por déficit de hierro como consecuencia de anomalías gastrointestinales, la anemia por déficit de hierro como consecuencia de pérdidas de sangre, tal como por hemorragias gastrointestinales (por ejemplo, como consecuencia de úlceras, carcinomas, hemorroides, alteraciones inflamatorias, ingestión de ácido acetilsalicílico), menstruación, lesiones, anemia por déficit de hierro como consecuencia de psilosis (esprue), anemia por déficit de hierro como consecuencia de ingestión reducida de hierro en la alimentación, en particular en niños y adolescentes que comen de forma selectiva, debilidad inmunitaria causada por anemia por déficit de hierro, alteración de las capacidades cognitivas causada por anemia por déficit de hierro, síndrome de piernas inquietas.

30 La aplicación 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, pero también en adultos, va asociada a una mejora en pruebas de memoria a corto plazo (STM), en la prueba de memoria a largo plazo (LTM), en el ensayo de las matrices progresivas según Raven, en la escala de inteligencia de adultos de Welscher (WAIS) y/o en el coeficiente emocional (Baron EQ-i, ensayo YV; versión juvenil), o a una mejora del nivel de neutrófilos, del nivel de anticuerpos y/o de la función de los linfocitos.

35 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 farmacéuticamente eficaces adicionales 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 de los compuestos de acuerdo con la invención, formándose el resto, respectivamente, por vehículos y/o coadyuvantes y/o disolventes farmacológicamente compatibles.

45 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, intrabucal, percutánea, subcutánea, mucocutánea, oral, rectal, transdérmica, tópica, intradérmica, intragástrica o intracutánea y se encuentran, por ejemplo, en forma de píldoras, comprimidos, comprimidos resistentes a jugos gástricos, comprimidos con cubierta pelicular, comprimidos en capas, formulaciones retardadas para la administración oral, subcutánea o cutánea (en particular como parches), formulaciones de liberación prolongada, grajeas, pesarios, geles, pomadas, jarabe, gránulos, supositorios, emulsiones, dispersiones, microcápsulas, microformulaciones, nanoformulaciones, formulaciones liposomales, cápsulas, cápsulas resistentes a jugos gástricos, polvos, polvos para inhalación, formulaciones microcristalinas, pulverizadores para inhalación, polvos finos, gotas, gotas nasales, pulverizadores nasales, aerosoles, ampollas, soluciones, jugos, suspensiones, soluciones para infusión o soluciones para inyección, etc.

50 Preferentemente, los compuestos de acuerdo con la invención así como las composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos se administran por vía oral a pesar de que sean posibles también otras formas, tales como parenteral, en particular intravenosa.

60 Para esto, los compuestos de acuerdo con la invención preferentemente se encuentran en composiciones farmacéuticas en forma de píldoras, comprimidos, comprimidos resistentes a jugos gástricos, comprimidos con cubierta pelicular, comprimidos en capas, formulaciones retardadas para la administración oral, formulaciones de liberación prolongada, grajeas, granulados, emulsiones, dispersiones, microcápsulas, microformulaciones, nanoformulaciones, formulaciones liposomales, cápsulas, cápsulas resistentes a jugos gástricos, polvos, formulaciones microcristalinas, polvos finos, gotas, ampollas, soluciones, suspensiones, soluciones para infusión o

soluciones para inyección.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden administrar en composiciones farmacéuticas que pueden contener distintos materiales de soporte y/o auxiliares orgánicos o inorgánicos, tal como se usan habitualmente para fines farmacéuticos, en particular para formulaciones de fármaco 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, gelatinas, goma arábiga, polietilenglicol, sacarosa, almidón), disgregantes (tales como almidón, almidón hidrolizado, carboximetilcelulosa, sal de calcio de carboximetilcelulosa, hidroxipropilalmidón, glicol almidón de sodio, bicarbonato sódico, fosfato de calcio, citrato de calcio), deslizantes o lubricantes (tales como estearato de magnesio, talco, laurilsulfato sódico), un saporífero (tal como ácido cítrico, mentol, glicina, polvo de naranja), conservantes (tales como benzoato sódico, bisulfito sódico, metilparabeno, propilparabeno), estabilizantes (tales como ácido cítrico, citrato sódico, ácido acético y ácidos multicarboxílicos de la serie Titriplex tales como, por ejemplo, ácido dietilentriaminpentaacético (DTPA), agentes de suspensión (tales como metilcelulosa, pilivinilpirrolidona, estearato de aluminio), dispersantes, diluyentes (tales como agua, disolventes orgánicos), cera de abeja, manteca de cacao, polietilenglicol, vaselina blanca, etc.

Las formulaciones de fármaco líquidas tales como soluciones, suspensiones y geles habitualmente contienen un soporte líquido, tal como agua y/o disolventes orgánicos farmacéuticamente compatibles. Además, tales formulaciones líquidas pueden contener también agentes de ajuste del pH, emulsionantes o agentes de dispersión, agentes tamponadores, conservantes, humectantes, gelificantes (por ejemplo, metilcelulosa), colorantes y/o aromas. Las composiciones pueden ser isotónicas, es decir, pueden tener la misma presión osmótica que la sangre. La isotonía de la composición se puede ajustar mediante el uso de cloruro sódico u otros agentes farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, dextrosa, maltosa, ácido bórico, tartrato sódico, propilenglicol u otras sustancias solubles inorgánicas u orgánicas. La viscosidad de las composiciones líquidas se puede ajustar mediante el uso de un espesante farmacéuticamente aceptable tal como metilcelulosa. Otros espesantes adecuados comprenden, por ejemplo, xantana, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carbómero y similares. La concentración preferente de espesante dependerá del agente seleccionado. Se pueden usar conservantes farmacéuticamente aceptables para aumentar la durabilidad de las composiciones líquidas. Puede ser adecuado alcohol bencílico, a pesar de que se pueden usar del mismo modo una pluralidad de conservantes incluyendo, por ejemplo, parabeno, timerosal, clorobutanol o cloruro de benzalconio.

El principio activo se puede administrar, por ejemplo, con una monodosis de 0,001 mg/kg a 500 mg/kg de peso corporal por ejemplo hasta de 1 a 4 veces por día. Sin embargo, la dosificación se puede aumentar o reducir en función de la edad, el peso, el estado del paciente, la gravedad de la enfermedad o el tipo de la administración.

PARTE EXPERIMENTAL

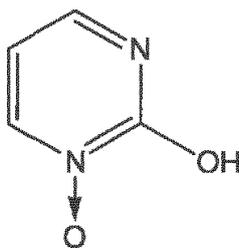
Las denominaciones de ligando se crearon según la nomenclatura de la IUPAC con el programa ACD/Name, versión 12.01 de Advanced Chemistry Development Inc..

Abreviaturas

s	singlete	t	triplete
d	doblete	c	cuarteto
dd	doble doblete	m	multiplete (ancho/superpuesto)
L	ligando		

Compuestos de partida:

A. Clorhidrato de 1-óxido de pirimidin-2-ol



Se disolvieron 0,261 mol (19,85 g) de hidroxiourea en 390 ml de HCl 1 M y con enfriamiento con hielo se añadieron gota a gota 0,235 mol (51,77 g) de 1,1,3,3-tetraetoxipropano, manteniéndose la temperatura interna a 1-2 °C. La solución se descongeló a temperatura ambiente en un baño de hielo y se agitó durante una noche, después se concentró hasta sequedad. El residuo se suspendió con 250 ml de acetona, la mezcla se enfrió en un baño de hielo/etanol, se retiró mediante filtración el sólido y se volvió a lavar con un poco de acetona helada. Después del

secado se obtuvieron 24,5 g de producto en bruto. El producto en bruto se recrystalizó con 460 ml de metanol del calor de ebullición, se enfrió en el baño de hielo/etanol, se retiró por filtración y se secó. La lejía madre se concentró en el rotavapor hasta que comenzó a precipitar de nuevo producto, entonces se cristalizó de forma análoga una segunda fracción. Después del secado se obtuvieron 11,8 g (primera fracción) y 5,9 g (segunda fracción) del compuesto del título.

IR (en sustancia, cm^{-1}): 3114, 3082, 2995, 2935, 2837, 2776, 2718, 2467, 1734, 1575, 1492, 1421, 1363, 1314, 1232, 1176, 1123, 1100, 1073, 911, 861, 773, 733, 689, 574, 521 (segunda fracción).

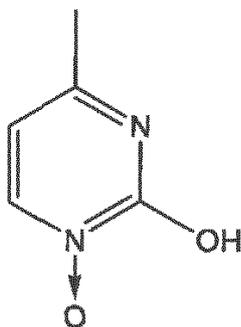
Análisis elemental de CN: C, 32,29; N, 18,98 (primera fracción); C, 32,41; N, 18,98 (segunda fracción).

Contenido de cloruro: 24,6 % (m/m) (primera fracción), 23,6 % (m/m) (segunda fracción)

CL-EM: 113 (M+H).

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 9,05 (dd, 1 H), 8,55 (dd, 1 H), 6,74 (t, 1 H).

B. Clorhidrato de 1-óxido de 4-metilpirimidin-2-ol



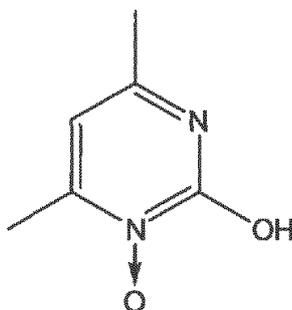
Se disolvieron 0,10 mol (7,61 g) de hidroxiourea en 150 ml de HCl 1 M y con enfriamiento con hielo se añadieron gota a gota 0,11 mol (16,15 g téc. 90 %) de 4,4-dimetoxi-2-butanona; manteniéndose la temperatura interna a 1-3 °C. La solución se descongeló a temperatura ambiente en un baño de hielo y se agitó durante una noche, después se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se suspendió con 100 ml de acetona, la mezcla se enfrió a -18 °C, se retiró mediante filtración el sólido y se volvió a lavar con un poco de acetona helada. Después del secado se obtuvieron 10,7 g de producto en bruto. El producto en bruto se recrystalizó del calor de ebullición con 1750 ml de etanol, se enfrió en el baño de hielo/etanol, se retiró por filtración, se volvió a lavar con un poco de etanol y se secó (fracción 1). La lejía madre se concentró en el rotavapor hasta que comenzó de nuevo a precipitar producto, se puso en frío y se aisló una segunda fracción. Después del secado se obtuvieron 6,15 g (primera fracción) y 1,86 g (segunda fracción) de producto. Ambas fracciones se combinaron y se recrystalizaron con 230 ml de 90 % de etanol (10 % de agua) del calor de ebullición de forma análoga. Después del secado se obtuvieron 3,75 g (tercera fracción) y 2,36 (cuarta fracción) del compuesto del título.

IR (en sustancia, cm^{-1}): 3102, 3034, 2926, 2841, 2730, 2657, 2531, 1741, 1650, 1602, 1581, 1518, 1456, 1374, 1302, 1184, 1131, 1110, 1037, 977, 888, 821, 780, 734, 697, 603 (tercera fracción).

Análisis elemental de CHN: C, 37,48; H, 4,33; N, 17,12 (tercera fracción); C, 37,12; H, 4,30; N, 17,08 (cuarta fracción). CL-EM: 127 (M+H).

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 8,97 (d, 1 H), 6,73 (d, 1 H), 2,49 (s, 3H).

C. Clorhidrato de 1-óxido de 4,6-dimetilpirimidin-2-ol



Se disolvieron 0,40 mol (30,6 g) de hidroxiourea en 600 ml de HCl 1 M y con enfriamiento con hielo se añadieron gota a gota 0,50 mol (50,06 g) de acetilacetona, manteniéndose la temperatura interna a 1-3 °C. La solución se descongeló a temperatura ambiente en el baño de hielo y se agitó durante una noche, después se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se suspendió con 400 ml de acetona, la mezcla se enfrió a -18 °C, se retiró mediante filtración el sólido y se volvió a lavar con un poco de acetona helada. Después del secado se obtuvieron 45,5 g de producto en bruto. El producto en bruto se recrystalizó del calor de ebullición con 4,0 l de etanol, se enfrió a

-18 °C, se retiró mediante filtración, se volvió a lavar con un poco de etanol y se secó (fracción 1). La lejía madre se concentró en el rotavapor hasta que comenzó de nuevo a precipitar producto, se puso en frío y se aisló una segunda fracción. Después del secado se obtuvieron 26,0 g (primera fracción, pureza >98 %) y 11,0 g (segunda fracción, contenía el 32 % de NH₄Cl como producto secundario) del compuesto del título.

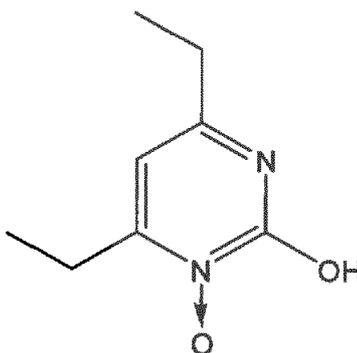
5 IR (en sustancia, cm⁻¹): 3077, 3052, 2938, 2855, 2796, 2521, 1740, 1610, 1564, 1509, 1423, 1368, 1316, 1215, 1163, 1141, 1089, 1049, 1026, 997, 975, 852, 775, 741, 695, 626, 601 (primera fracción). Análisis elemental de CHN: C, 40,74; H, 5,03; N, 15,78 (primera fracción); C, 27,75; H, 5,87; N, 18,98 (segunda fracción).

Contenido de cloruro: 19,9 % (m/m) (primera fracción), 33,4 % (m/m) (segunda fracción)

CL-EM: 141 (M+H).

10 RMN de 1 H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] = 6,78 (s, 1 H); 2,53 (s, 3H); 2,43 (s, 3H) (primera fracción).

D. Clorhidrato de 1-óxido de 4,6-diethylpirimidin-2-ol



15 Se disolvieron 0,19 mol (14,45 g) de hidroxiourea en 300 ml de HCl 1 M, se añadieron 300 ml de metanol y se añadieron gota a gota con enfriamiento con hielo 0,19 mol (24,35 g) de 3,5-heptanodiona, manteniéndose la temperatura interna a 1-2 °C. La solución se descongeló a temperatura ambiente en un baño de hielo y se agitó durante una noche, después se concentró hasta sequedad. El residuo se suspendió con 200 ml de acetona, se enfrió la mezcla en el baño de hielo/etanol a por debajo de 0 °C, se retiró mediante filtración el sólido y se volvió a lavar con un poco de acetona helada. Después del secado se obtuvieron 7,88 g de un producto que contenía en el 48 % el compuesto del título y en el 52 % el producto secundario cloruro de amonio.

20 IR (en sustancia, cm⁻¹): 3116, 3024, 2804, 2687, 2628, 1996, 1746, 1603, 1572, 1512, 1443, 1394, 1297, 1213, 1156, 1082, 1061, 963, 901, 861, 814, 745, 700.

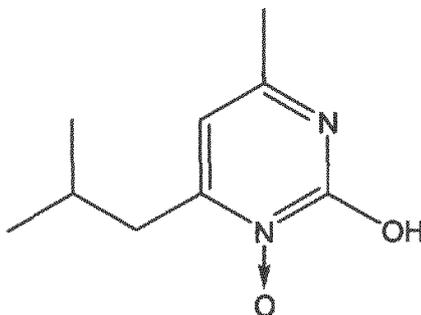
25 Análisis elemental de CHN: C, 22,71; H, 6,94; N, 19,99.

Contenido de cloruro: 42,9 % (m/m)

CL-EM: 169 (M+H).

RMN de 1 H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] = 6,75 (s, 1 H), 2,86 (c, 2H), 2,70 (c, 2H), 1,21 (t, 3H), 1,20 (t, 3H).

30 E. Clorhidrato de 1-óxido de 4-metil-6-(2-metilpropil)pirimidin-2-ol



35 Se disolvieron 0,20 mol (15,21 g) de hidroxiourea en 300 ml de HCl 1 M, se añadieron 300 ml de metanol y se añadieron gota a gota con enfriamiento a de -12 a -10 °C 0,20 mol (28,44 g) de 6-metil-2,4-heptanodiona. La solución se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche, después se concentró hasta sequedad. El residuo se suspendió con 200 ml de acetona, la mezcla se enfrió en el baño de hielo/etanol a por debajo de 0 °C, se retiró mediante filtración el sólido y se volvió a lavar con un poco de acetona helada. Después del secado se obtuvieron 7,23 g de un producto que contenía en el 58 % el compuesto del título y en el 42 % el producto secundario cloruro de amonio.

40 IR (en sustancia, cm⁻¹): 3106, 3011, 2963, 2576, 1834, 1740, 1604, 1567, 1514, 1467, 1446, 1403, 1371, 1321, 1280, 1234, 1209, 1149, 1104, 1070, 1032, 1010, 915, 861, 820, 774, 750, 712, 680, 644, 615, 580.

Análisis elemental de CHN: C, 28,68; H, 6,93; N, 18,33.

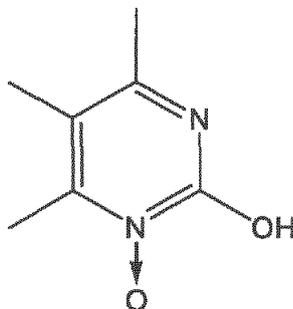
Contenido de cloruro: 37,6 % (m/m)

CL-EM: 183 (M+H).

RMN de 1 H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] = 6,76 (s, 1H), 2,72 (d, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,13 (m, 1 H), 0,91 (d, 6H). A partir del espectro de RMN se estimó que el producto contenía aproximadamente el 2 % del regioisómero clorhidrato de 1-óxido de 6-metil-4-(2-metilpropil)pirimidin-2-ol.

5

F. Clorhidrato de 1-óxido de 4,5,6-trimetilpirimidin-2-ol



10 Se disolvieron 0,263 mol (20,0 g) de hidroxurea en 263 ml de HCl 1 M y se añadieron gota a gota con enfriamiento con hielo 0,876 mol (100 g) de 3-metil-2,4-pentanodiona (95 %, Alfa Aesar). La mezcla bifásica se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se extrajo dos veces con respectivamente 530 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad en el rotavapor. Se obtuvieron 86,6 g de 3-metil-2,4-pentanodiona empobrecida en acetilacetona. Se disolvieron 0,758 mol (60,84 g) de hidroxurea en 500 ml de HCl 2 M y se añadieron 200 ml de metanol así como 0,758 mol (86,56 g) de 3-metil-2,4-pentanodiona. La solución se agitó durante 1 h a 50 °C, después se concentró hasta sequedad. El residuo se suspendió en 80 ml de acetona, la mezcla se enfrió a por debajo de 0 °C en el baño de hielo/etanol, el sólido se retiró mediante filtración, se volvió a lavar con un poco de acetona helada y se secó. Se calentaron 21,7 g de producto intermedio en 150 ml de metanol hasta la ebullición, se retiraron mediante filtración en caliente las partes insolubles y se evaporó de nuevo hasta sequedad. Se obtuvieron 7,05 g de sólido (primera fracción), que contenía en el 9,6 % el compuesto del título y en el 90 % el producto secundario cloruro de amonio. De la lejía madre de acetona se precipitó sólido adicional que se retiró mediante filtración, se volvió a lavar con algo de acetona y se secó. 2,50 g del sólido (segunda fracción) contenían en el 82 % el compuesto del título y en el 18 % el producto secundario cloruro de amonio.

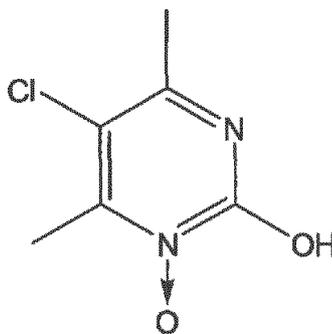
25 IR (en sustancia, cm⁻¹): 3112, 2997, 2934, 2850, 2796, 2629, 2544, 1734, 1612, 1582, 1513, 1472, 1392, 1373, 1309, 1247, 1215, 1152, 1132, 1093, 1014, 945, 896, 803, 777, 742, 707, 630, 603, 558, 528, 500.

Análisis elemental de CHN: C, 36,31; H, 6,16; N, 16,28 (segunda fracción).

Contenido de cloruro: 25,9 % (m/m) (segunda fracción) CL-EM: 155 (M+H).

30 RMN de 1 H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] = 2,56 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,05 (s, 3H). A partir del espectro de RMN se estimó que el producto contenía aproximadamente el 9 % de clorhidrato de 1-óxido de 4,6-dimetilpirimidin-2-ol como producto secundario.

G. Clorhidrato de 1-óxido de 5-cloro-4,6-dimetilpirimidin-2-ol



35

36 Se disolvieron 0,20 mol (15,21 g) de hidroxurea en 300 ml de HCl 1 M, se añadieron 300 ml de metanol y se añadieron gota a gota con enfriamiento con hielo a 1-2 °C 0,20 mol (26,91 g) de 3-cloro-2,4-pentanodiona. La mezcla bifásica se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se dejó agitar durante una noche. La solución entonces clara se concentró hasta sequedad. El residuo se suspendió con 200 ml de acetona, la mezcla se enfrió en el baño de hielo/etanol a por debajo de 0 °C, se retiró mediante filtración el sólido y se volvió a lavar con un poco de acetona helada. El filtrado se concentró hasta sequedad, el residuo se suspendió en 20 ml de tetrahidrofurano, se eliminó mediante filtración, se lavó con algo de tetrahidrofurano y se secó. Se obtuvieron 1,40 g de un producto que contenía en el 53 % el compuesto del título y en el 47 % el producto secundario cloruro de amonio.

40

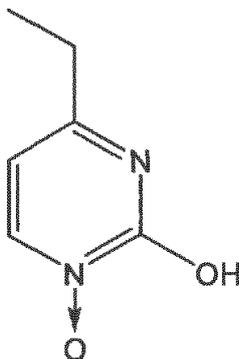
IR (en sustancia, cm^{-1}): 3115, 2900, 2667, 2516, 1745, 1577, 1505, 1378, 1310, 1194, 1135, 1102, 1049, 973, 900, 835, 737, 674, 578.

Contenido de cloruro: 40,1 % (m/m)

CL-EM: 175 (M+H).

5 RMN de 1 H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 2,49 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

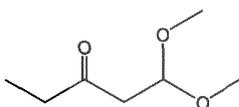
H. Clorhidrato de 1-óxido de 4-etilpirimidin-2-ol



10

1,1-dimetoxipentan-3-ona

(T. Harayama, H. Cho e Y. Inubushi, Chem. Pharm. Bull. 1978, 26, 1201-1214)



15

En un matraz de varias bocas con termómetro interno y agitador KPG se dispusieron 0,96 mol (89 g) de cloruro de ácido propiónico y se enfrió con mezcla fría de sal/hielo. Se añadieron por porciones 0,82 mol (110 g) de cloruro de aluminio, la mezcla se agitó vigorosamente durante 10 min y se mezcló con 50 ml de cloroformo. Entonces, en el intervalo de aproximadamente 1 h se añadieron en pequeñas porciones 0,93 mol (100 g) de bromuro de vinilo (temperatura interna máxima 14 °C). Se continuó agitando sobre hielo durante 1 h, entonces se vertió la mezcla de reacción sobre 500 g de hielo y se extrajo varias veces con en total 1 l de cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron 4x con 1 l de agua respectivamente, se secaron con sulfato de sodio y el cloroformo se retiró mediante destilación en el rotavapor. El residuo se destiló a 80 °C de temperatura de baño de agua y 16 mbar en el rotavapor (temperatura de cabeza aproximadamente 47 °C), obteniéndose 118 g de producto intermedio (inestable, almacenamiento -18 °C). 118 g de producto intermedio se dispusieron disueltos en 600 ml de metanol anhidro y se enfriaron sobre hielo. Se añadieron gota a gota 1,03 mol (55,65 g) de metóxido de sodio disueltos en 360 ml de metanol anhidro en 30 min y la mezcla se agitó durante otras 18 h a TA. Entonces de la sal producida se retiró mediante filtración, se volvió a lavar con algo de metanol seco y el filtrado se concentró en el rotavapor. El residuo se destiló con 75 °C de temperatura de baño de agua y 4 mbar en el rotavapor (temperatura de cabeza 40-52 °C). Se obtuvieron 61,4 g de una mezcla de producto que contenía el 62 % (m/m) del compuesto del título (correspondiente a 38 g).

20

25

30

35

RMN de 1 H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 4,74 (t, 1 H), 3,23 (s, 6H), 2,70 (d, 2H), 2,45 (c, 2H), 0,90 (t, 3H) (compuesto del título, 62 % m/m en la mezcla de productos); δ = 7,69 (d, 1 H), 5,61 (d, 1 H), 3,69 (s, 3H), 2,48 (c, 2H), 0,96 (t, 3H) ((1E)-1-metoxipent-1-en-3-ona, 38 % en la mezcla de producto).

Clorhidrato de 1-óxido de 4-etilpirimidin-2-ol

Se disolvieron 0,388 mol (25,9 g) de hidroxurea en 195 ml de HCl 2 M, se añadieron 80 ml de metanol y se añadieron gota a gota con enfriamiento 0,388 mol (56,7 g) de 1,1-dimetoxipentan-3-ona (parte del 62 % en la mezcla de producto), manteniéndose la temperatura interna a de -6 a -7 °C. La solución se descongeló en el baño de hielo a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h, después se concentró hasta sequedad. El residuo se suspendió con 100 ml de acetona, la mezcla se enfrió en el baño de hielo/etanol a por debajo de 0 °C, el sólido se retiró mediante filtración y se volvió a lavar con algo de acetona helada. Después del secado se obtuvieron 32,6 g de producto en bruto. El producto en bruto se calentó hasta ebullición con 200 ml de etanol, se filtró en caliente y se enfrió lentamente a -18 °C. El sólido precipitado se retiró mediante filtración, se lavó con algo de etanol y se secó. Se obtuvieron 11,7 g del compuesto del título.

40

45

IR (en sustancia, cm^{-1}): 3115, 3038, 2936, 2678, 2518, 1753, 1606, 1585, 1516, 1465, 1403, 1381, 1301, 1229, 1184, 1134, 1109, 1053, 1002, 896, 803, 769, 736, 680, 605, 540, 513, 494, 474.

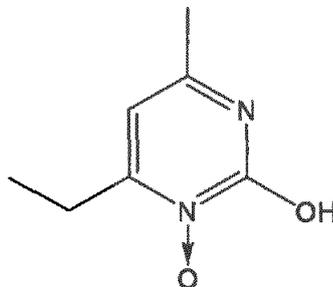
50 Análisis elemental de CHN: C, 40,72; H, 5,03; N, 15,32.

CL-EM: 141 (M+H).

RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 8,92 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 2,73 (c, 2H); 1,19 (t, 3H). A partir del espectro de RMN se estimó que el producto contenía <3 % del regioisómero clorhidrato de 1-óxido de 6-etilpirimidin-2-ol.

I. Clorhidrato de 1-óxido de 6-etil-4-metilpirimidin-2-ol

5



Se disolvieron 0,12 mol (9,13 g) de hidroxiamina en 50 ml de HCl 2 M, se añadieron 20 ml de metanol y se añadieron gota a gota con enfriamiento a aproximadamente $-15\text{ }^\circ\text{C}$ 0,10 mol (11,41 g) de 2,4-hexanodiona. Se añadieron otros 30 ml de agua y 10 ml de metanol. La mezcla de reacción bifásica se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó otras 2 h a temperatura ambiente, después se concentró hasta sequedad. El residuo se suspendió con 50 ml de acetona, la mezcla se enfrió en el baño de hielo/etanol, se retiró mediante filtración el sólido y se volvió a lavar con algo de acetona helada. Después del secado se obtuvieron 7,88 g de producto en bruto que se recrystalizaron de 45 ml de etanol, filtrándose en primer lugar en caliente una parte de sal insoluble y cristalizando el producto a continuación del filtrado a $-18\text{ }^\circ\text{C}$. Se obtuvieron 3,0 g de producto que se recrystalizaron de nuevo de 28 ml de etanol. Finalmente se obtuvieron 2,26 g del compuesto del título.

10

15

IR (en sustancia, cm^{-1}): 3093, 2997, 2945, 2679, 2555, 1805, 1741, 1601, 1571, 1508, 1435, 1401, 1370, 1327, 1290, 1253, 1213, 1157, 1103, 1049, 903, 849, 811, 766, 742, 701, 669, 626, 607, 582, 512, 494.

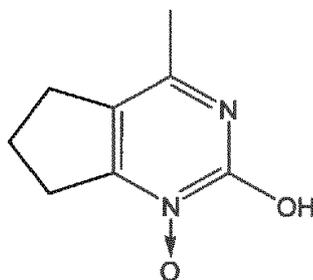
CL-EM (m/z): 155,7 (M+H).

20

RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 6,78 (s, 1 H), 2,88 (c, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,21 (t, 3H). A partir del espectro de RMN se estimó que el producto contenía aproximadamente el 6,6 % del regioisómero clorhidrato de 1-óxido de 4-etil-6-metilpirimidin-2-ol.

J. Clorhidrato de 1-óxido de 4-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-ol

25



Se disolvieron 0,20 mol (15,21 g) de hidroxiamina en 200 ml de HCl 1 M, se añadieron 200 ml de metanol y se añadieron gota a gota 0,20 mol (25,23 g) de 2-acetilciclopentanona, se agitó todavía durante 1 h y entonces se concentró la solución hasta sequedad en el rotavapor. El residuo se suspendió con 100 ml de acetona, se retiró mediante filtración el sólido y se volvió a lavar con acetona. Después del secado se obtuvieron 12,41 g de producto en bruto 1 que se disolvió con 1200 ml de isopropanol en el calor de ebullición y se filtró en caliente. El filtrado se concentró hasta sequedad y se obtuvieron 8,49 g de producto en bruto 2. El mismo se disolvió en 200 ml de etanol en el calor de ebullición y se mezcló con 200 ml de tetrahidrofurano. El sólido precipitado se retiró mediante filtración y se secó. Se obtuvieron 5,63 g de un producto que contenía el 91,5 % del compuesto del título y el 8,5 % de cloruro de amonio.

30

35

IR (en sustancia, cm^{-1}): 3133, 3042, 2841, 2751, 2480, 1730, 1613, 1590, 1493, 1404, 1374, 1314, 1289, 1221, 1134, 1062, 1044, 1020, 972, 938, 894, 868, 822, 740, 707, 637, 575, 552, 525, 509.

CL-EM (m/z): 167,5 (M+H).

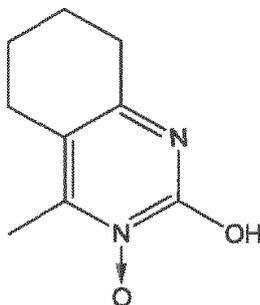
40

Análisis elemental de CHN: C, 43,93; H, 6,07; N, 13,41.

Contenido de cloruro: 21,7 % (m/m)

RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 3,22 (t, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,13 (quintuplete, 2H). A partir del espectro de RMN se estimó que el producto contenía aproximadamente el 6 % del regioisómero clorhidrato de 3-óxido de 4-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-ol.

45

K. Clorhidrato de 3-óxido de 4-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-ol

5 Se disolvieron 0,08 mol (6,08 g) de hidroxurea en 40 ml de HCl 2 M, se añadieron 40 ml de metanol y se añadieron gota a gota con refrigeración a aproximadamente $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ 0,08 mol (11,21 g) de 2-acetilciclohexanona, se agitó todavía durante 1 h y a este respecto se calentó a $20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Esta preparación se llevó a cabo en total seis veces. Entonces, las mezclas de reacción combinadas se concentraron en el rotavapor. El residuo se suspendió con acetona, se retiró mediante filtración el sólido y se volvió a lavar con acetona. Después del secado se obtuvieron

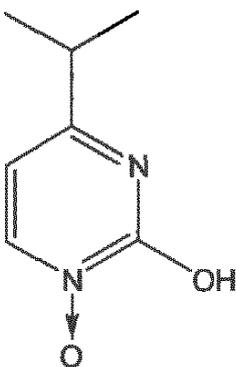
10 36,97 g de producto en bruto 1 que se suspendió con 250 ml de etanol y se filtró en caliente. El filtrado se concentró hasta sequedad y se obtuvieron 20,87 g de producto en bruto 2. El mismo se disolvió en el calor de ebullición en 500 ml de etanol, se filtró en caliente y el filtrado se mezcló con 800 ml de tetrahidrofurano. El sólido precipitado se filtró y se secó. Se obtuvieron 14,3 g de un producto que contenía el 87 % del compuesto del título y el 13 % de cloruro de amonio.

15 IR (en sustancia, cm^{-1}): 3135, 3044, 2937, 2875, 2805, 2706, 2426, 1743, 1572, 1501, 1443, 1403, 1345, 1288, 1260, 1235, 1150, 1122, 1086, 1041, 908, 883, 824, 740, 707, 669, 643, 605, 546, 514.

Análisis elemental de CHN: C, 43,63; H, 6,08; N, 14,66.

Contenido de cloruro: 22,2 % (m/m)

20 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 2,76 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,49 (m, 2H), 1,70 (m, 4H). A partir del espectro de RMN se estimó que el producto contenía aproximadamente el 5 % del regioisómero clorhidrato de 1-óxido de 4-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-ol.

L. Clorhidrato de 1-óxido de 4-(propan-2-il)pirimidin-2-ol

25 Se disolvieron 0,187 mol (14,22 g) de hidroxurea en 200 ml de HCl 1 M y se añadió gota a gota con enfriamiento 0,187 mol (30 g) de 1,1-dimetoxi-4-metilpentan-3-ona (E. E. Royals y K. C. Brannock, J. Am. Chem. Soc. 1953, 75, 2050-2053), manteniéndose la temperatura interna a $0-1\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla bifásica se descongeló en el baño de hielo a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h, entonces se concentró hasta sequedad. El residuo se suspendió con

30 100 ml de acetona, la mezcla se enfrió en el baño de hielo/etanol, se retiró mediante filtración el sólido y se volvió a lavar con un poco de acetona helada. Después del secado se obtuvieron 15,79 g de producto en bruto 1. 11,04 g del producto en bruto 1 se calentaron hasta ebullición con 141 ml de etanol y el sólido precipitado después del enfriamiento se retiró mediante filtración. El filtrado se concentró de nuevo hasta sequedad y se obtuvieron 8,49 g de

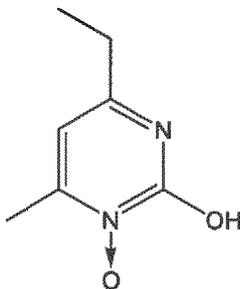
35 producto en bruto 2 que se calentó hasta la ebullición en 80 ml de etanol y se filtró en caliente. El filtrado se enfrió lentamente a temperatura ambiente y durante una noche a $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$. El sólido precipitado se retiró mediante filtración y después del secado se obtuvieron 2,18 g del compuesto del título.

IR (en sustancia, cm^{-1}): 2971, 2585, 1815, 1748, 1598, 1572, 1513, 1463, 1390, 1305, 1230, 1186, 1163, 1132, 1049, 986, 934, 901, 815, 773, 749, 719, 681, 616, 582, 518, 498, 484, 478.

40 Análisis elemental de CHN: C, 43,54; H, 6,10; N, 14,50

CL-EM (m/z): 155,5 (M+H).

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 8,88 (d, 1 H), 6,68 (d, 1 H), 3,02 (hepteto, 1 H); 1,20 (d, 6H)

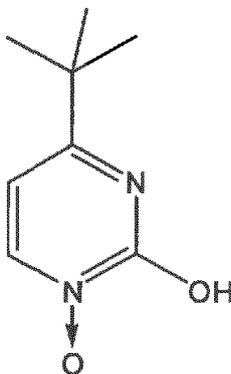
M. Clorhidrato de 1-óxido de 4-etil-6-metilpirimidin-2-ol

5 A partir de la síntesis del regioisómero clorhidrato de 1-óxido de 6-etil-4-metilpirimidin-2-ol (Ejemplo I.) se combinaron distintas lejías madre de la recristalización y se concentraron hasta sequedad. Se calentaron en total 22,14 g de esta mezcla de productos que contenía el compuesto del título en aproximadamente el 50 % en 140 ml de etanol hasta la ebullición, se filtraron en caliente y se concentraron hasta sequedad. 20,96 g de residuo se recristalizaron en 90 ml de etanol, separándose en primer lugar 0,82 g de parte insoluble en caliente y enfriándose entonces lentamente desde el calor de ebullición a -18 °C. A continuación, 17,25 g de precipitado se recristalaron correspondientemente a partir de 150 ml de etanol / 70 ml de tetrahidrofurano, separándose 6,05 g de sólido que contenía sobre todo clorhidrato de 1-óxido de 6-etil-4-metilpirimidin-2-ol. El filtrado se concentró hasta sequedad y 9,53 g de residuo se recristalaron en 180 ml de isopropanol, los 7,57 g de mezcla de producto obtenidos (concentración del 63 %) se recristalaron correspondientemente todavía varias veces en isopropanol. Finalmente se obtuvieron 0,69 g del compuesto del título.

IR (en sustancia, cm^{-1}): 3077, 2853, 2685, 2550, 1745, 1608, 1568, 1514, 1461, 1416, 1370, 1323, 1304, 1249, 1211, 1160, 1142, 1104, 1069, 1028, 994, 936, 887, 849, 767, 746, 707, 685, 625, 599, 567, 525, 500.

CL-EM (m/z): 155 (M+H).

20 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 6,83 (s, 1H), 2,70 (c, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,20 (t, 3H). A partir del espectro de RMN se estimó que el producto contenía aproximadamente el 13 % del regioisómero clorhidrato de 1-óxido de 6-etil-4-metilpirimidin-2-ol.

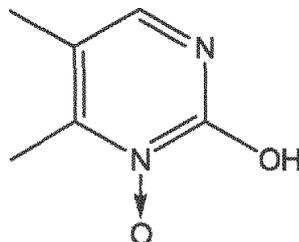
N. Clorhidrato de 1-óxido de 4-*terc*-butilpirimidin-2-ol

25 La síntesis del precursor 1,1-dimetoxi-4,4-dimetilpentan-3-ona se llevó a cabo de forma análoga a E. E. Royals y K. C. Brannock (J. Am. Chem. Soc. 1953, 75, 2050-2053), obteniéndose una mezcla de aproximadamente el 20 % del precursor deseado y el 80 % del producto secundario 1-metoxi-4,4-dimetilpent-1-en-3-ona. Se mezclaron 32,8 g de esta mezcla con 33,9 mmol (5,63 g) de *N*-benciloxiurea, 51 ml de metanol, 1,7 ml de agua y 4,06 ml de ácido sulfúrico (de forma análoga a M. Yamaguchi *et al.*, J. Inorg. Biochemistry 2006, 100, 260-269). Se agitó a temperatura ambiente con adición por porciones de en total 153 mmol (25 g) de *N*-benciloxiurea durante 5 h hasta que se pudo comprobar *N*-benciloxiurea en la mezcla de reacción (DC hexano/acetato de etilo 2/1, 1 % de ácido acético). La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad, el residuo se recogió en agua/diclorometano, la fase acuosa se ajustó con solución saturada de carbonato de sodio a pH 9,3 y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad. Se obtuvieron 51,8 g de un producto en bruto que se cromatografió con ciclohexano/acetato de etilo a través de gel de sílice. Se obtuvieron 46,4 mmol (12,0 g) de producto intermedio purificado que se disolvió en 240 ml de metanol y se hidrogenó con 0,93 g de 10 % de Pd/C durante 3,5 h con hidrógeno. Se filtró a través de Celite, el filtrado se mezcló con 50 ml de HCl 1 M y se concentró hasta sequedad. El producto en bruto se suspendió en 100 ml de agua, se retiraron mediante filtración constituyentes insolubles y el filtrado se concentró. Después del secado se obtuvieron 8,15 g (39,8 mmol, un 5,0 % de rendimiento a través de 3 pasos) del compuesto del título.

40 IR (en sustancia, cm^{-1}): 2850, 2482, 1758, 1605, 1565, 1517, 1494, 1467, 1389, 1377, 1310, 1264, 1190, 1118, 1086, 887, 828, 751, 730, 703.

RMN de 1 H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] = 8,66 (d, 1 H), 6,61 (d, 1 H), 1,27 (s, 9H)

O. Clorhidrato de 1-óxido de 5,6-dimetilpirimidin-2-ol



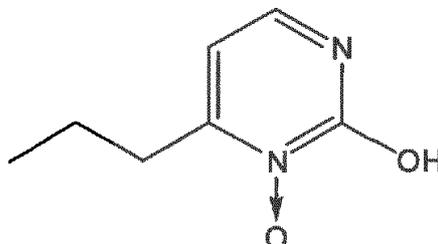
5

La síntesis del precursor 4,4-dimetoxi-3-metilbutan-2-ona se llevó a cabo de forma análoga a E. E. Royals y K. C. Brannock (J. Am. Chem. Soc. 1953, 75, 2050-2053), y dio como resultado una mezcla del 58 % del precursor deseado, el 24 % del producto secundario 1,1-dimetoxi-pentan-3-ona así como aproximadamente el 18 % del producto de eliminación. 102 g de esta mezcla (0,405 mol de 4,4-dimetoxi-3-metilbutan-2-ona) se disolvieron en 30 ml de metanol y se añadieron gota a gota a 0,698 mol de *N*-hidroxiurea en 400 ml de HCl 2 M, manteniéndose la temperatura interna a de -10 a -4 °C. La solución se descongeló a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h, después se concentró hasta sequedad. El residuo se suspendió con 200 ml de acetona, se retiró mediante filtración el sólido y se lavó posteriormente con algo de acetona helada. Después del secado se calentó el producto en bruto con 150 ml de etanol hasta ebullición, se filtró en caliente, se concentró a 50 ml y se enfrió a -18 °C. El sólido precipitado se filtró, se lavó con algo de etanol y se secó. 20 g de estos sólidos se recrystalizaron de nuevo en 100 ml de etanol, finalmente se obtuvieron 10 g (12 % de rendimiento) del compuesto de título (contenido 85 % del compuesto del título así como 13 % de cloruro de amonio).

IR (en sustancia, cm⁻¹): 2569, 2539, 1726, 1628, 1589, 1503, 1453, 1378, 1336, 1255, 1220, 1157, 1141, 1120, 1021, 919, 828, 755, 734, 713.

RMN de 1 H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] = 8,98 (s, 1 H); 2,50 (s, 3H); 2,08 (s, 3H)

P. Clorhidrato de 1-óxido de 6-*n*-propilpirimidin-2-ol



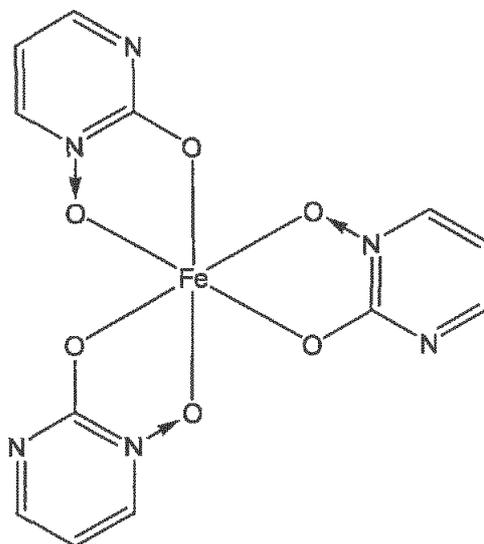
25

La síntesis del precursor 1,1-dimetoxihexan-3-ona se llevó a cabo de forma análoga a E. E. Royals y K. C. Brannock (J. Am. Chem. Soc. 1953, 75, 2050-2053) y dio como resultado una mezcla del 75 % del precursor deseado, el 13 % del producto secundario 3-(dimetoximetil)pentan-2-ona así como aproximadamente el 12 % de productos de eliminación. 29,2 g de esta mezcla (0,137 mol de 1,1-dimetoxihexan-3-ona) se mezclaron con 0,164 mol (27,3 g) de *N*-benciloxiurea, 150 ml de metanol y 20 ml de ácido sulfúrico (de forma análoga a M. Yamaguchi *et al.*, J. Inorg. Biochemistry 2006, 100, 260-269). Se agitó a temperatura ambiente, entonces se añadieron otros 0,0164 mmol (2,73 g) de *N*-benciloxiurea y se calentó todavía durante 1 h a 50 °C. La mezcla se concentró hasta sequedad, el residuo se recogió en agua/diclorometano, la fase acuosa se ajustó a pH 11 con solución saturada de carbonato de sodio y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron hasta sequedad. Se obtuvieron 40,3 g de producto en bruto que se cromatografió con ciclohexano/acetato de etilo a través de gel de sílice. Se disolvieron 0,026 mol (6,3 g) del producto intermedio purificado en 100 ml de metanol y se hidrogenaron con 0,53 g de 10 % de Pd/C durante 0,5 h con hidrógeno. Se filtró a través de Celite, el filtrado se concentró a 50 ml, se mezcló con 50 ml de HCl 1 M y se concentró hasta sequedad. El producto en bruto se recrystalizó en 50 ml de 2-propanol y 200 ml de éter de dietilo. Se obtuvieron 3,46 g (18,2 mmol, 13 % de rendimiento a través de 2 pasos) del compuesto del título.

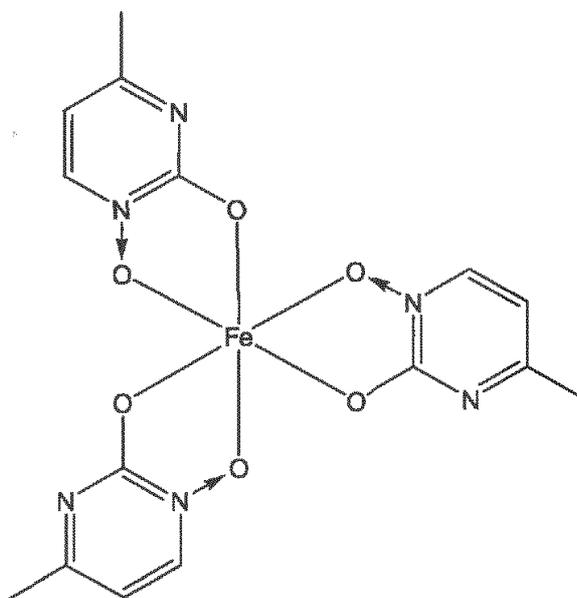
IR (en sustancia, cm⁻¹): 2591, 2536, 2477, 1770, 1736, 1608, 1580, 1311, 1194, 1185, 1130, 1115, 1082, 1001, 904, 892, 823, 787, 736, 680.

RMN de 1H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] = 8,98 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 2,74 (t, 2H); 1,69 (sextuplete, 2H); 0,93 (t, 3H)

45

Compuestos de complejo de hierro (Ejemplos)**Ejemplo 1****5 Complejo de tris-(1-óxido de pirimidin-2-ol)-hierro (III)**

- 10 Se disolvieron 114 mmol (16,93 g) de clorhidrato de 1-óxido de pirimidin-2-ol en 150 ml de agua y se añadieron 38 mmol (10,27 g) de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ disuelto en 15 ml de agua. La solución se ajustó a pH 6,3 con aproximadamente 90 ml de NaOH 2 M y se continuó agitando durante 0,5 h. El producto se filtró, se lavó con agua y se secó a 50 °C en la estufa de secado al vacío. Se obtuvieron 14,2 g del compuesto del título.
- IR (en sustancia, cm^{-1}): 3082, 3054, 1596, 1506, 1431, 1366, 1278, 1197, 1136, 1108, 1055, 907, 798, 765, 613, 554, 513.
- 15 Análisis elemental de CHN: C, 35,77; H, 2,78; N, 20,23.
 IEN-EM: 278,3 (FeL_2^+); 390,4 ($\text{M}+\text{H}^+$); 412,4 ($\text{M}+\text{Na}^+$).
 Contenido de Fe: 13,61 % [m/m]

Ejemplo 2**20 Complejo de tris-(1-óxido de 4-metilpirimidin-2-ol)-hierro (III)**

- 25 Se disolvieron 21 mmol (3,76 g, aproximadamente el 90 % de pureza) de clorhidrato de 1-óxido de 4-metilpirimidin-2-ol en 15 ml de agua y se añadieron 7,0 mmol (1,89 g) de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ disuelto en 5 ml de agua. La solución se ajustó

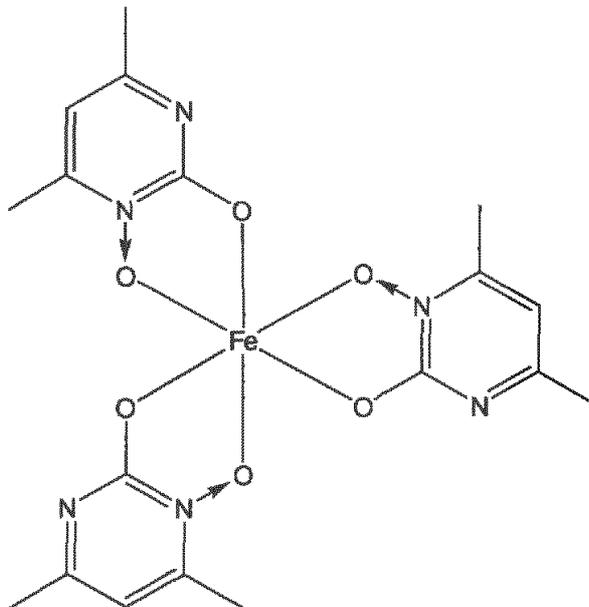
con aproximadamente 44 ml de NaOH 1 M a pH 5,85 y se continuó agitando durante 0,5 h. El producto se filtró, se lavó con agua y se secó a 50 °C en la estufa de secado al vacío. Se obtuvieron 3,03 g del compuesto del título.
IR (en sustancia, cm^{-1}): 3400, 3074, 1602, 1545, 1503, 1425, 1378, 1339, 1249, 1201, 1145, 1110, 1032, 954, 805, 762, 645, 600.

- 5 Análisis elemental de CHN: C, 38,42; H, 4,10; N, 18,11.
IEN-EM: 306,4 (FeL_2^+); 432,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).
Contenido de Fe: 12,15 % [m/m]

Ejemplo 3

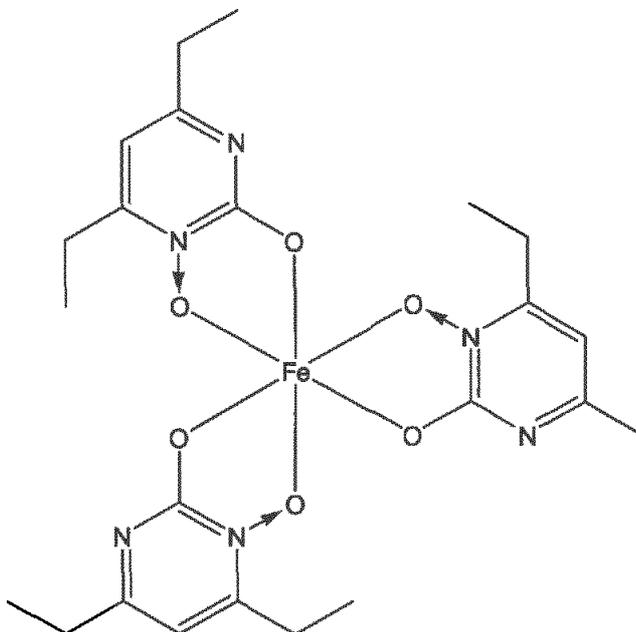
10

Complejo de tris-(1-óxido de 4,6-dimetilpirimidin-2-ol)-hierro (III)



- 15 Se disolvieron 120 mmol (21,19 g) de clorhidrato de 1-óxido de 4,6-dimetilpirimidin-2-ol en 15 ml de agua y se añadieron 40 mmol (10,81 g) de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ disuelto en 10 ml de agua. La solución se ajustó con aproximadamente 238 ml de NaOH 1 M a pH 5,90 y se continuó agitando durante 0,5 h. El producto se filtró, se lavó con agua y se secó a 50 °C en la estufa de secado al vacío. Se obtuvieron 18,66 g del compuesto del título.
IR (en sustancia, cm^{-1}): 3596, 3441, 3077, 1604, 1551, 1511, 1441, 1393, 1380, 1360, 1320, 1153, 1097, 1029, 875, 856, 798, 651, 564, 524, 486. Análisis elemental de CHN: C, 44,27; H, 4,22; N, 17,35.
IEN-EM: 334,4 (FeL_2^+); 474,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); 496,6 ($\text{M}+\text{Na}^+$).
Contenido de Fe: 11,33 % [m/m]
Ningún punto de fusión, a partir de aproximadamente 230 °C comienza una descomposición exotérmica.

25

Ejemplo 4**Complejo de tris-(1-óxido de 4,6-dietilpirimidin-2-ol)-hierro (III)**

5

Se disolvieron 14 mmol (6,1 g, aproximadamente el 48 % de pureza, 52 % de cloruro de amonio) de clorhidrato de 1-óxido de 4,6-dietilpirimidin-2-ol en 15 ml de agua y se añadieron 4,67 mmol (1,26 g) de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ disuelto en 2 ml de agua. La solución se ajustó con 27,7 ml de NaOH 1 M a pH 5,85 y se continuó agitando durante 0,5 h. El producto se filtró, se lavó con agua y se secó a 50 °C en la estufa de secado al vacío. Se obtuvieron 2,57 g del compuesto del título.

10

IR (en sustancia, cm^{-1}): 3593, 3378, 3087, 2969, 2934, 2880, 1602, 1549, 1510, 1460, 1406, 1328, 1255, 1235, 1146, 1108, 1073, 1027, 964, 903, 863, 807, 764, 701, 672, 645, 619, 578, 522.

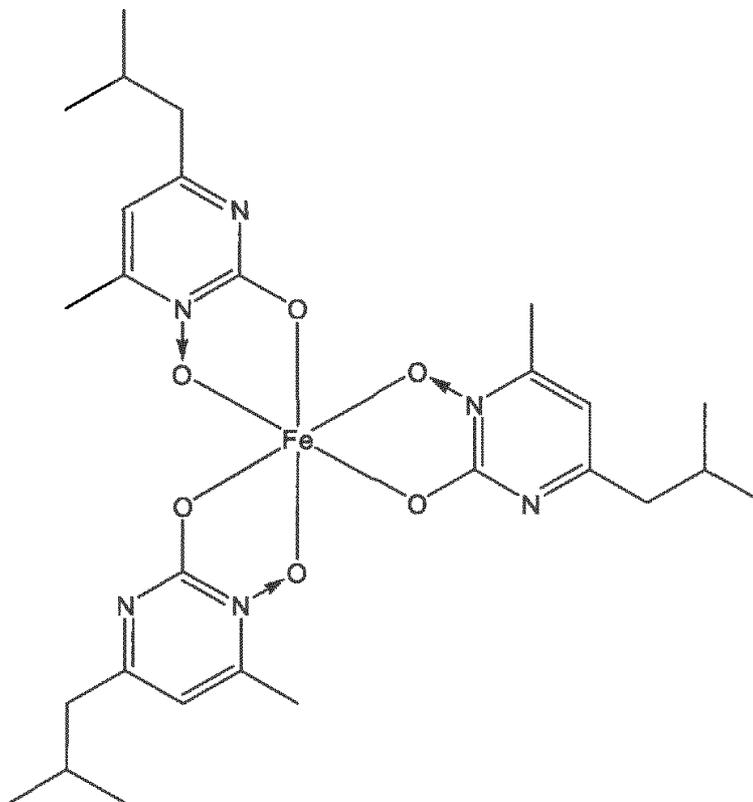
Análisis elemental de CHN: C, 49,23; H, 6,03; N, 14,43.

15

Contenido de Fe: 10,05 % [m/m]

Ejemplo 5

Complejo de tris-(1-óxido de 4-metil-6-(2-metilpropil)pirimidin-2-ol)-hierro (III)



5

Se disolvieron 15 mmol (5,74 g, aproximadamente el 58 % de pureza, 42 % de cloruro de amonio) de clorhidrato de 1-óxido de 4-metil-6-(2-metilpropil)pirimidin-2-ol en 25 ml de agua y se añadieron 5,0 mmol (1,35 g) de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ disuelto en 2 ml de agua. La solución se ajustó con 29,2 ml de NaOH 1 M a pH 5,88 y se continuó agitando durante 0,5 h. El producto se filtró, se lavó con agua y se secó a 50 °C en la estufa de secado al vacío. Se obtuvieron 3,00 g del compuesto del título.

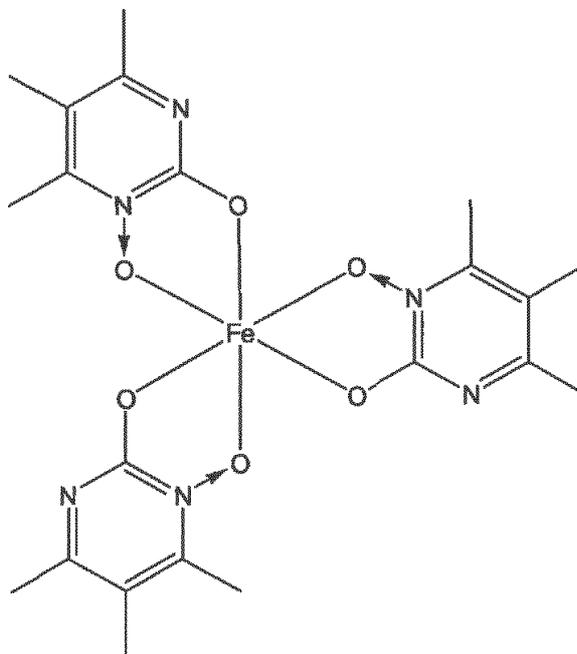
10

IR (en sustancia, cm^{-1}): 2959, 2929, 2872, 1598, 1549, 1513, 1462, 1434, 1400, 1355, 1289, 1233, 1151, 1122, 1102, 1034, 990, 928, 879, 853, 799, 769, 701, 648, 606, 575.

Análisis elemental de CHN: C, 53,71; H, 6,40; N, 13,92.

15

Contenido de Fe: 9,29 % [m/m]

Ejemplo 6**Complejo de tris-(1-óxido de 4,5,6-trimetilpirimidin-2-ol)-hierro (III)**

5

Se disolvieron 10,2 mmol (2,38 g, aproximadamente el 82 % de pureza, 18 % de cloruro de amonio) de clorhidrato de 1-óxido de 4,5,6-trimetilpirimidin-2-ol en 5 ml de agua y se añadieron 3,4 mmol (0,93 g) de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ disuelto en 1 ml de agua. La solución se ajustó con 19 ml de NaOH 1 M a pH 6,04 y se continuó agitando durante 0,5 h. El producto se filtró, se lavó con agua y se secó a 50 °C en la estufa de secado al vacío. Se obtuvieron 1,72 g del compuesto del título.

10

IR (en sustancia, cm^{-1}): 3424, 2925, 1593, 1510, 1439, 1377, 1234, 1188, 1160, 1109, 999, 935, 869, 803, 763, 720, 657, 613, 561.

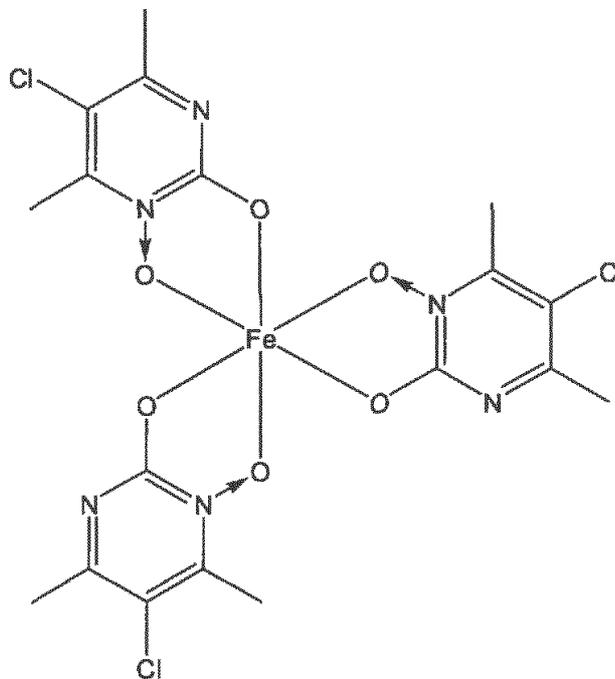
Análisis elemental de CHN: C, 45,43; H, 5,80; N, 14,12.

15

Contenido de Fe: 10,68 % [m/m]

Ejemplo 7

Complejo de tris-(1-óxido de 5-cloro-4,6-dimetilpirimidin-2-ol)-hierro (III)



5

Se disolvieron 6,73 mmol (3,8 g, aproximadamente el 37 % de pureza, 63 % de cloruro de amonio) así como 0,77 mmol (0,31 g, aproximadamente el 53 % de pureza, 47 % de cloruro de amonio) de clorhidrato de 1-óxido de 5-cloro-4,6-dimetilpirimidin-2-ol en 25 ml de agua y se añadieron 2,5 mmol (0,68 g) de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ disuelto en 2 ml de agua. La solución se ajustó con 14,8 ml de NaOH 1 M a pH 5,96 y se continuó agitando durante 0,5 h. El producto se filtró, se lavó con agua y se secó a 50 °C en la estufa de secado al vacío. Se obtuvieron 1,37 g del compuesto del título.

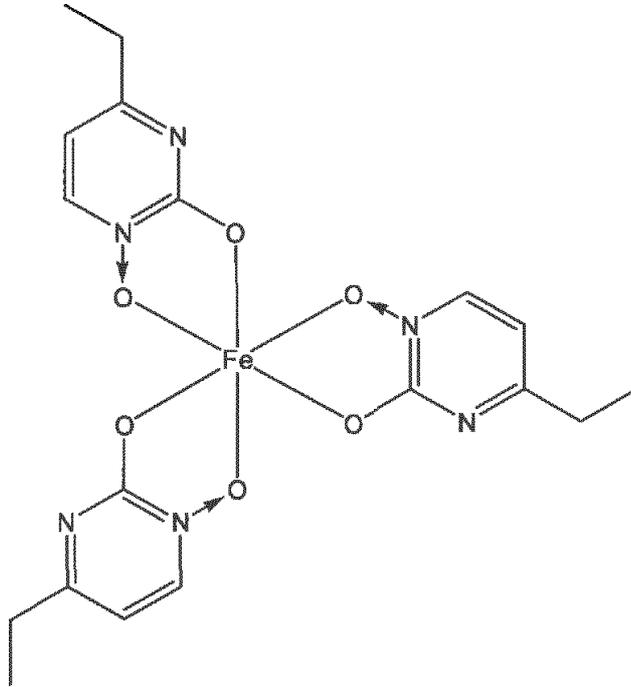
10

IR (en sustancia, cm^{-1}): 2929, 2363, 1688, 1589, 1509, 1431, 1390, 1375, 1196, 1169, 1092, 1016, 968, 847, 759, 694, 667, 553.

15

Análisis elemental de CHN: C, 37,01; H, 2,83; N, 14,47.

Contenido de Fe: 9,88 % [m/m]

Ejemplo 8**Complejo de tris-(1-óxido de 4-etilpirimidin-2-ol)-hierro (III)**

5

10

Se disolvieron 63 mmol (11,13 g) de clorhidrato de 1-óxido de 4-etilpirimidin-2-ol en 20 ml de agua y se añadieron 21 mmol (5,68 g) de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ disuelto en 5 ml de agua. La solución se ajustó con 125,6 ml de NaOH 1 M a pH 6,17 y se continuó agitando durante 0,5 h. El producto se filtró, se lavó con agua y se secó a 50 °C en la estufa de secado al vacío. Se obtuvieron 9,52 g del compuesto del título.

15

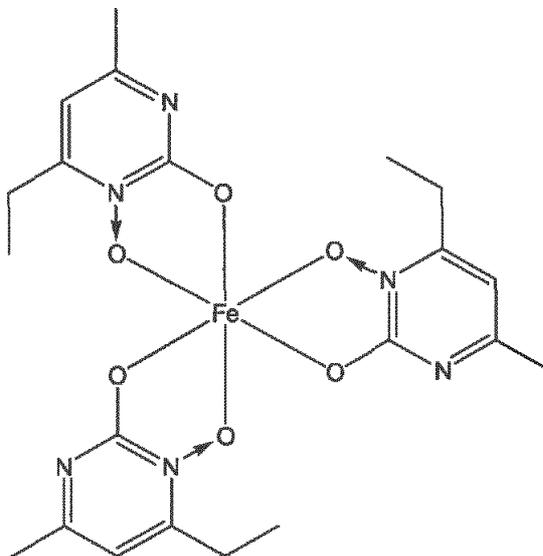
IR (en sustancia, cm^{-1}): 3083, 2974, 2936, 2876, 1596, 1543, 1511, 1460, 1428, 1313, 1249, 1194, 1143, 1107, 1079, 1056, 991, 948, 811, 770, 748, 696, 639, 598, 531, 502.

Análisis elemental de CHN: C, 44,67; H, 4,52; N, 17,36.

Contenido de Fe: 11,40 % [m/m]

Ejemplo 9

20

Complejo de tris-(1-óxido de 6-etil-4-metilpirimidin-2-ol)-hierro (III)

Se disolvieron 11,4 mmol (2,17 g) de clorhidrato de 1-óxido de 6-etil-4-metilpirimidin-2-ol en 5 ml de agua y se añadieron 3,8 mmol (1,03 g) de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ disuelto en 2 ml de agua. La solución se ajustó con 22,7 ml de NaOH 1 M a pH 6,3 y se continuó agitando durante 0,5 h. El producto se filtró, se lavó con agua y se secó a 50 °C en la estufa de secado al vacío. Se obtuvieron 1,89 g del compuesto del título.

5 IR (en sustancia, cm^{-1}): 3515, 3080, 2974, 2938, 1598, 1550, 1516, 1461, 1427, 1401, 1317, 1257, 1229, 1149, 1104, 1060, 1035, 985, 918, 851, 813, 768, 681, 651, 557, 522.

Análisis elemental de CHN: C, 47,48; H, 5,44; N, 15,81.

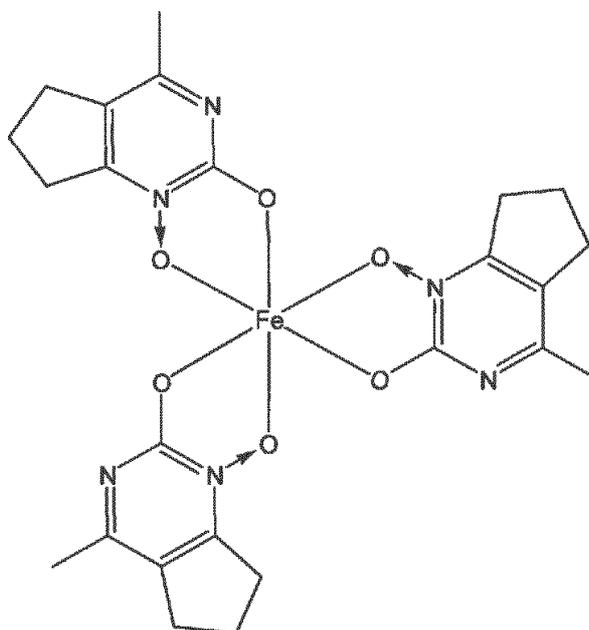
Contenido de Fe: 10,32 % [m/m]

Contenido de cloruro: 0,0 % [m/m]

10

Ejemplo 10

Complejo de tris-(1-óxido de 4-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-ol)-hierro (III)



15

Se disolvieron 21 mmol (4,73 g) de clorhidrato de 1-óxido de 4-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-ol (contenido de aproximadamente el 90 %) en 30 ml de agua y se añadieron 7,0 mmol (1,89 g) de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ disuelto en 5 ml de agua. La solución se ajustó con 41,6 ml de NaOH 1 M a pH 5,96 y se continuó agitando durante 0,5 h. El producto se filtró, se lavó con agua y se secó a 50 °C en la estufa de secado al vacío. Se obtuvieron 3,8 g del compuesto del título.

20

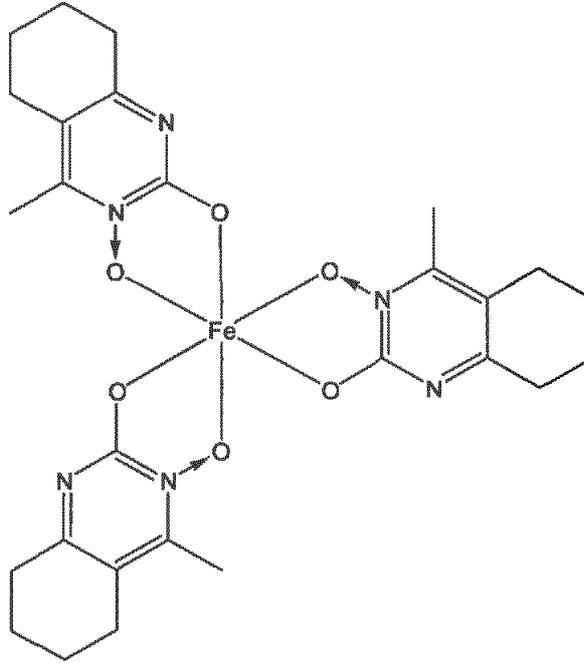
IR (en sustancia, cm^{-1}): 2918, 2361, 2326, 1599, 1571, 1499, 1429, 1382, 1359, 1311, 1279, 1232, 1208, 1173, 1100, 1067, 1043, 1013, 970, 945, 904, 881, 836, 761, 733, 663, 566, 528, 499.

Análisis elemental de CHN: C, 50,36; H, 4,98; N, 14,88.

25

Contenido de Fe: 9,71 % [m/m]

Contenido de cloruro: 1,05 % [m/m]

Ejemplo 11**Complejo de tris-(3-óxido de 4-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-ol)-hierro (III)**

5

Se disolvieron 55 mmol (14,3 g) de clorhidrato de 3-óxido de 4-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-ol en 30 ml de agua y se añadieron 18,3 mmol (4,95 g) de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ disuelto en 5 ml de agua. La solución se ajustó con 110,7 ml de NaOH 1 M a pH 6,19 y se continuó agitando durante 0,5 h. El producto se filtró, se lavó con agua y se secó a 50 °C en la estufa de secado al vacío. Se obtuvieron 10,7 g del compuesto del título.

10

IR (en sustancia, cm^{-1}): 2932, 2859, 1586, 1510, 1446, 1421, 1377, 1348, 1308, 1267, 1229, 1189, 1168, 1100, 1079, 1057, 1030, 969, 889, 846, 824, 762, 704, 654, 614, 571, 507.

Análisis elemental de CHN: C, 53,25; H, 5,49; N, 13,76.

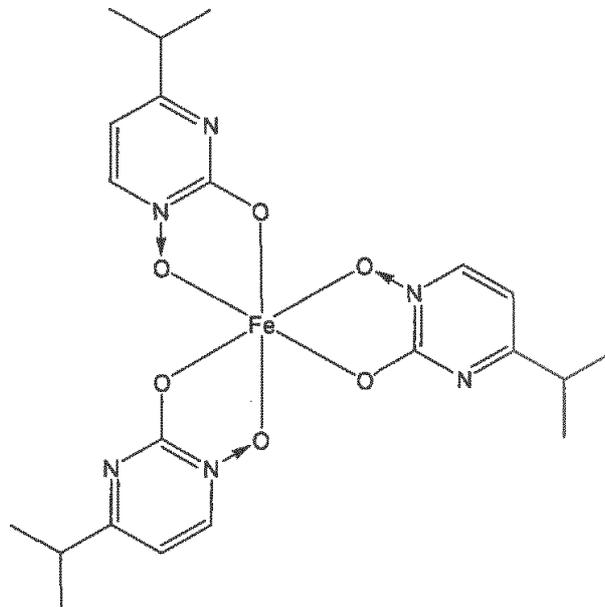
Contenido de Fe: 9,03 % [m/m]

15

Contenido de cloruro: 0,0 % [m/m]

Ejemplo 12**Complejo de tris-(1-óxido de 4-(propan-2-il)pirimidin-2-ol)-hierro (III)**

20



Se disolvieron 9,76 mmol (1,86 g) de clorhidrato de 1-óxido de 4-(propan-2-il)pirimidin-2-ol en 5 ml de agua y se añadieron 3,25 mmol (0,88 g) de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ disuelto en 2 ml de agua. La solución se ajustó con 18,5 ml de NaOH 1 M a pH 6,04 y se continuó agitando durante 0,5 h. El producto se filtró, se lavó con agua y se secó a 50 °C en la estufa de secado al vacío. Se obtuvieron 1,64 g del compuesto del título.

5 IR (en sustancia, cm^{-1}): 3071, 2965, 2930, 2871, 1594, 1540, 1510, 1467, 1428, 1373, 1309, 1239, 1204, 1152, 1132, 1108, 1049, 970, 931, 881, 834, 809, 777, 733, 712, 645, 599, 552, 514.

Análisis elemental de CHN: C, 47,53; H, 5,01; N, 15,84.

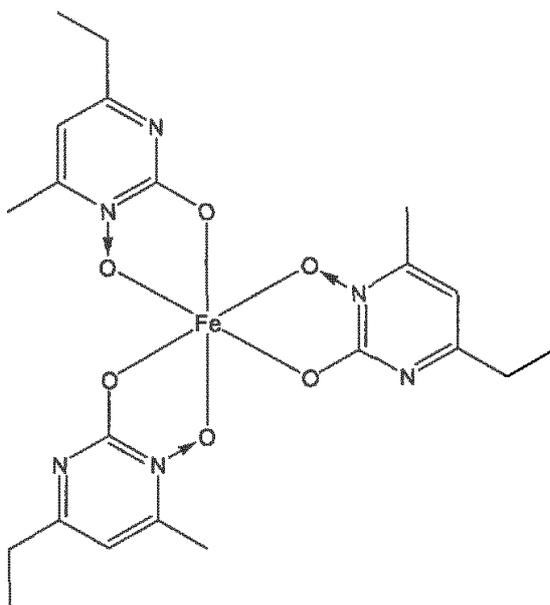
Contenido de Fe: 10,86 % [m/m] (PAI)

Contenido de cloruro: 0,60 % [m/m]

10

Ejemplo 13

Complejo de tris-(1-óxido de 4-etil-6-metilpirimidin-2-ol)-hierro (III)



15

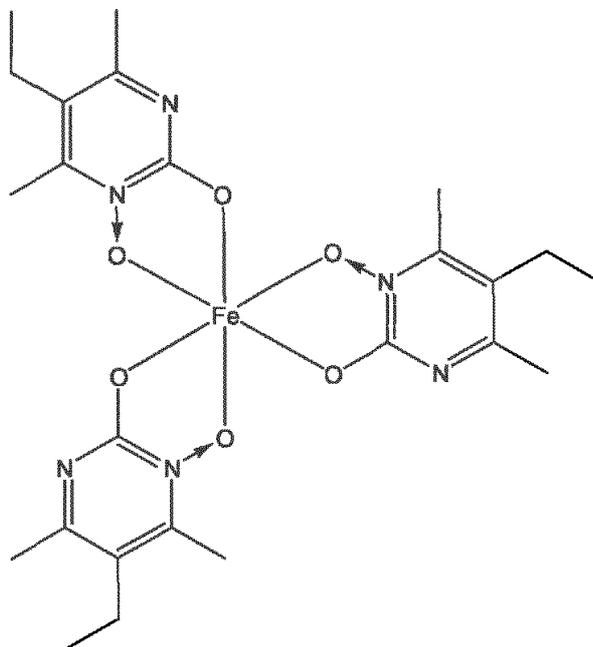
Se disolvieron 3,51 mmol (0,69 g) de clorhidrato de 1-óxido de 4-etil-6-metilpirimidin-2-ol en 3 ml de agua y se añadieron 1,17 mmol (0,316 g) de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. La solución se ajustó con 6,975 ml de NaOH 1 M a pH 6,37 y se continuó agitando durante 0,5 h. El producto se filtró, se lavó con agua y se secó a 50 °C en la estufa de secado al vacío. Se obtuvieron 0,63 g (92 % de rendimiento de Fe) del compuesto del título.

20 IR (en sustancia, cm^{-1}): 2970, 2936, 2876, 1750, 1685, 1601, 1552, 1511, 1462, 1441, 1404, 1386, 1362, 1308, 1231, 1196, 1154, 1106, 1056, 1034, 984, 846, 807, 790, 770.

Análisis elemental de CHN: C, 42,43; H, 5,43; N, 14,03.

Contenido de Fe: 9,5 % [m/m]

25

Ejemplo 14**Complejo de tris-(1-óxido de 5-etil-4,6-dimetilpirimidin-2-ol)-hierro (III)**

5

Se disolvieron 6,68 mmol (1,44 g) de clorhidrato de 1-óxido de 5-etil-4,6-dimetilpirimidin-2-ol (Yamaguchi *et al.*, J. Inorg. Biochemistry 2006, 100, 260-269) y 2,23 mmol (0,485 g) de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ en 7 ml de agua. La solución se ajustó con NaOH 1 M a pH 6,0 y se continuó agitando durante 0,5 h. El producto se filtró, se lavó con agua y se secó a 50 °C en la estufa de secado al vacío. Se obtuvieron 0,98 g (75 % de rendimiento de Fe) del compuesto del título.

10

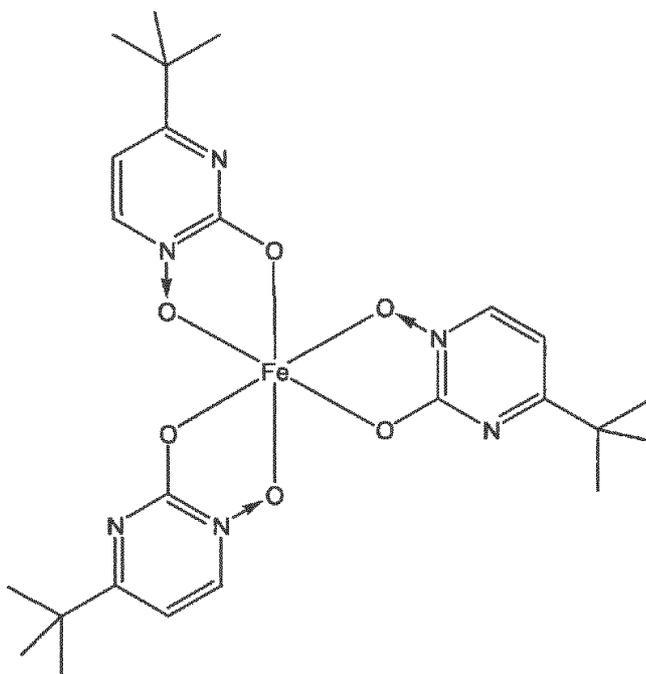
IR (en sustancia, cm^{-1}): 2965, 1589, 1512, 1450, 1375, 1228, 1181, 1100, 1057, 1011, 958, 863, 768, 716, 685, 664.

Análisis elemental de CHN: C, 49,67; H, 5,83; N, 14,52.

Contenido de Fe: 9,54 % [m/m]

Contenido de cloruro: 0,0 % [m/m]

15

Ejemplo 15**Complejo de tris-(1-óxido de 4-*terc*-butilpirimidin-2-ol)-hierro (III)**

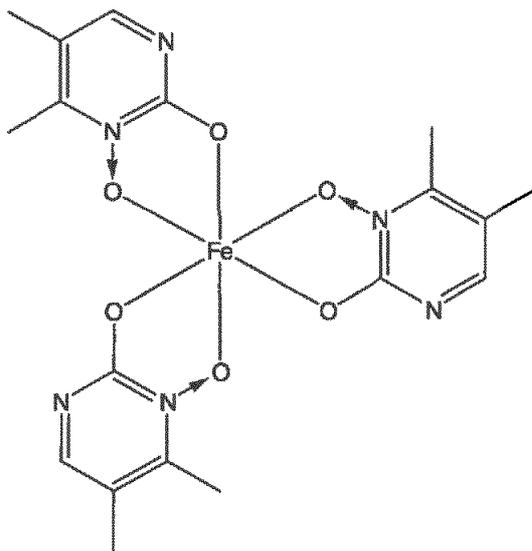
20

Se disolvieron 35,5 mmol (7,65 g) de clorhidrato de 1-óxido de 4-*terc*-butilpirimidin-2-ol en 15 ml de agua y se añadieron 11,84 mmol (3,20 g) de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. La suspensión se ajustó con 69,4 ml de NaOH 1 M a pH 6,1 y se continuó agitando durante 0,5 h. El producto se filtró, se lavó con agua y se secó a 50 °C en la estufa de secado al vacío. Se obtuvieron 6,44 g (99 % de rendimiento de Fe) del compuesto del título.

- 5 IR (en sustancia, cm^{-1}): 2965, 1598, 1535, 1506, 1477, 1419, 1364, 1339, 1273, 1238, 1217, 1159, 1122, 1025, 967, 829, 810, 779, 717, 701,
 Contenido de Fe: 10,15 % [m/m]
 Contenido de cloruro: 0,65 % [m/m]

10 Ejemplo 16

Complejo de tris-(1-óxido de 5,6-dimetilpirimidin-2-ol)-hierro (III)

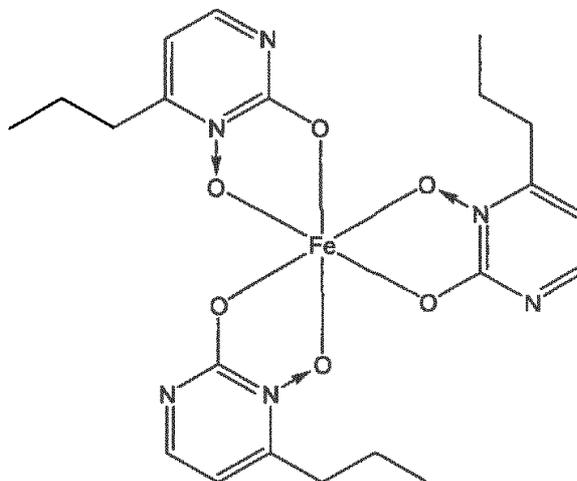


- 15 Se disolvieron 14,4 mmol (2,93 g) de clorhidrato de 5,6-dimetilpirimidin-2-ol en 20 ml de agua y se añadieron 4,6 mmol (0,76 g) de FeCl_3 disuelto en 10 ml de agua. La solución se ajustó con 26,6 ml de NaOH 1 M a pH 5,8 y se continuó agitando durante 0,5 h. El producto se filtró, se lavó con agua y se secó a 50 °C en la estufa de secado al vacío. Se obtuvieron 2,22 g (92 % de rendimiento de Fe) del compuesto del título.

- 20 IR (en sustancia, cm^{-1}): 3409, 1613, 1518, 1443, 1403, 1361, 1241, 1221, 1202, 1177, 1094, 1007, 880, 762, 714.
 Análisis elemental de CHN: C, 40,77; H, 4,95; N, 15,85.
 Contenido de Fe: 10,68 % [m/m]
 Contenido de cloruro: 1,1 % [m/m]

25 Ejemplo 17

Complejo de tris-(1-óxido de 6-*n*-propilpirimidin-2-ol)-hierro (III)



30

Se disolvieron 15 mmol (2,97 g) de clorhidrato de 1-óxido de 6-*n*-propilpirimidin-2-ol y 5 mmol (1,334 g) de FeCl₃*6H₂O en 42 ml de agua y 18 ml de etanol y se atemperaron a 50 °C. Se añadió el 30 % de hidróxido sódico a pH 5,2 y se enfrió la suspensión a temperatura ambiente. El producto se filtró, se lavó con agua y se secó a 50 °C en la estufa de secado al vacío. Se obtuvieron 2,2 g (85 % de rendimiento de Fe) del compuesto del título.

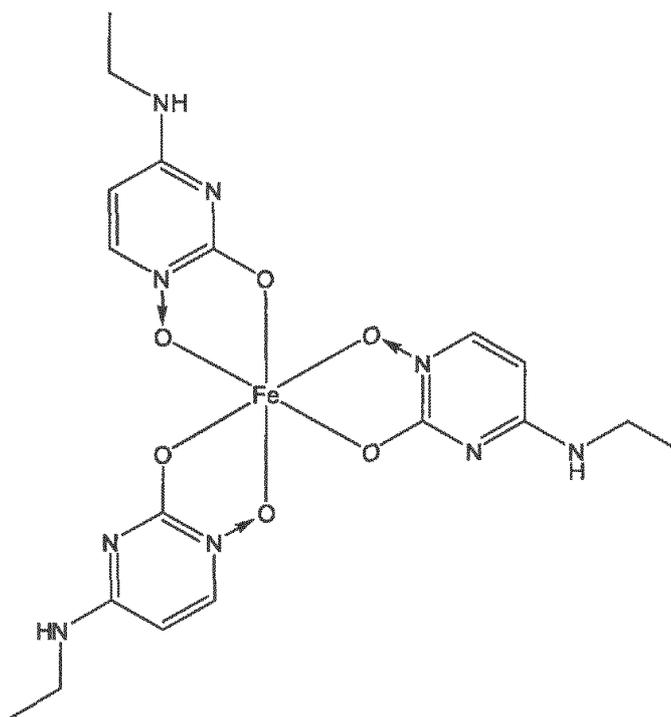
5 IR (en sustancia, cm⁻¹): 3072, 2961, 1594, 1541, 1507, 1460, 1426, 1380, 1337, 1246, 1141, 1108, 1088, 979, 870, 838, 799, 768, 733, 691.

Contenido de Fe: 10,74 % [m/m]

Contenido de cloruro: 0,0 % [m/m]

10 Ejemplo 18

Complejo de tris-(1-óxido de 4-(etilamino)pirimidin-2-ol)-hierro (III)



15 Se disolvieron 3 mmol (0,602 g) de clorhidrato de 1-óxido de 4-(etilamino)pirimidin-2-ol (Yamaguchi *et al.*, J. Inorg. Biochemistry 2006, 100, 260-269) en 20 ml de agua y se añadió 1 mmol (0,27 g) de FeCl₃*6H₂O disuelto en 2 ml de agua. La solución se ajustó con NaOH 1 M a pH 5,7 y se continuó agitando durante 15 min. El producto se filtró, se lavó con agua y se secó a 50 °C en la estufa de secado al vacío. Se obtuvieron 0,43 g (85 % de rendimiento de Fe) del compuesto del título.

20 IR (en sustancia, cm⁻¹): 3287, 2975, 1620, 1588, 1531, 1490, 1448, 1381, 1344, 1283, 1254, 1178, 1156, 1096, 1066, 1014, 826, 784, 754, 708.

Contenido de Fe: 11,03 % [m/m]

Contenido de cloruro: 0,47 % [m/m]

25 PROCEDIMIENTO DE ENSAYO FARMACOLÓGICO

Las utilidades excelentes de Fe que se pueden conseguir a través de los complejos de Fe de acuerdo con la invención se midieron mediante el siguiente modelo de ratón.

30 Se alimentaron ratones macho NMRI (SPF) (de aproximadamente 3 semanas de edad) durante aproximadamente 3 semanas con una dieta pobre en hierro (aproximadamente 5 ppm de hierro). Después se les administraron dos veces durante 5 días con una interrupción de 2 días (días 1 – 5 y 8 – 12) los complejos de hierro mediante sonda esofágica (2 mg de hierro/kg de peso corporal/día). Se calculó la utilización el día 15 a partir del aumento de hemoglobina y el aumento del peso corporal según la fórmula

$$Utilización(\%) = \frac{\Delta utilización\ de\ hierro * 100}{Dos.Fe} = \frac{(ut.Fe - ut.Fe\ de\ Control) * 100}{Dos.Fe}$$

ES 2 560 964 T3

$$= \frac{[(Hb_{2(3)} \cdot BW_{9(14)} - Hb_1 \cdot BW_4) \cdot 0,07 \cdot 0,0034 - (Hb_{2(3) \text{ Control}} \cdot BW_{9(14) \text{ Control}} - Hb_{1 \text{ Control}} \cdot BW_{4 \text{ Control}}) \cdot 0,07 \cdot 0,0034]}{100} / \text{Dos. Fe}$$

$$= \frac{[(Hb_{2(3)} \cdot BW_{9(14)} - Hb_1 \cdot BW_4) \cdot 0,000238 - (Hb_{2(3) \text{ Control}} \cdot BW_{9(14) \text{ Control}} - Hb_{1 \text{ Control}} \cdot BW_{4 \text{ Control}}) \cdot 0,000238]}{100} / \text{Dos. Fe}$$

$$= \frac{(Hb_{2(3)} \cdot BW_{9(14)} - Hb_1 \cdot BW_4 - Hb_{2(3) \text{ Control}} \cdot BW_{9(14) \text{ Control}} + Hb_{1 \text{ Control}} \cdot BW_{4 \text{ Control}}) \cdot 0,0238}{\text{Dos. Fe}}$$

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

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

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

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

BW₄ = Peso corporal (g) el día 1

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

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

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

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

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

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

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

Δ Utilización = Fe tot. utilizado (grupo examinado) - ut. Fe grupo de control, utilizado del alimento, (mg de Fe)

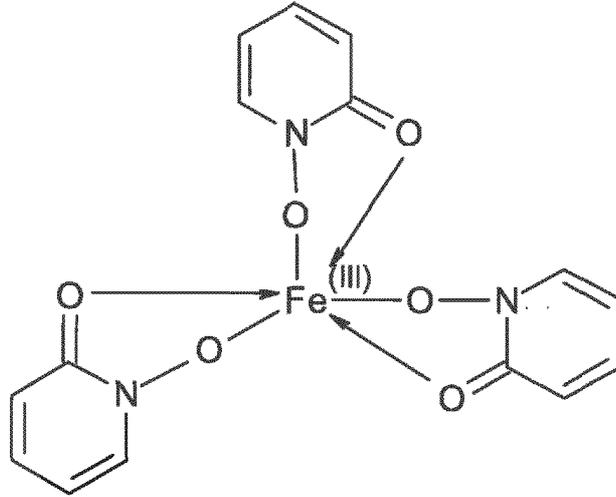
La siguiente tabla muestra los resultados:

5

Tabla 1 – Utilización de hierro:

N.º de ejemplo	Utilización n 15 d (abs. %)
1	89
2	80
3	74
4	76
5	No determinado
6	70
7	64
8	82
9	69
10	70
11	74
12	55
16	57
Ejemplo comparativo*	25

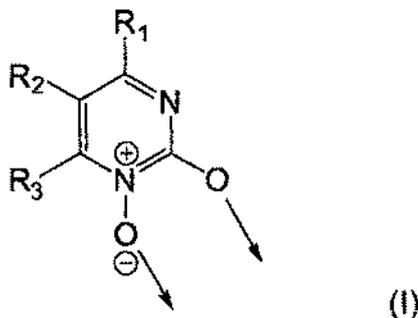
* **Ejemplo comparativo:** para la comparación se preparó el compuesto de complejo de tris(1-óxido de piridinon-2-ol)-hierro (III) de fórmula:



de forma análoga al documento EP 0138420 y se ensayó para demostrar la influencia del cuerpo de base heterocíclico. El documento EP 0138420 desvela en el Ejemplo 7 únicamente compuestos de complejo de tris(1-óxido de piridinon-2-ol)-hierro (III), que llevan en el anillo de piridina otro sustituyente. El compuesto de complejo de tris(1-óxido de piridinon-2-ol)-hierro (III) no sustituido al que se recurre en el presente documento para la comparación no se desvela en ese documento. Como muestran los resultados en la anterior tabla, el correspondiente compuesto de pirimidina de acuerdo con la invención del Ejemplo 1 presenta con respecto al compuesto comparativo de piridina análogo al documento EP 0138420 una utilización de hierro claramente mejorada.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de complejo de hierro (III) para uso como fármaco que contienen al menos un ligando de Fórmula (I):



5

en la que las flechas representan, en cada caso, un enlace de coordinación a uno o a distintos átomos de hierro y R₁, R₂, R₃ pueden ser iguales o distintos y se seleccionan del grupo que está compuesto por:

10

- hidrógeno,
- alquilo dado el caso sustituido,
- halógeno,
- alcoxi dado el caso sustituido,
- arilo dado el caso sustituido,
- alcoxycarbonilo dado el caso sustituido,
- amino dado el caso sustituido y
- aminocarbonilo dado el caso sustituido o

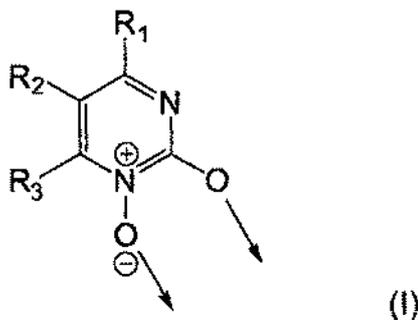
15

20

R₁ y R₂ o R₂ y R₃ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo saturado o insaturado de 5 o 6 miembros dado el caso sustituido que puede presentar, dado el caso, uno o varios heteroátomos, o sales farmacéuticamente compatibles de los mismos.

25

2. Compuestos de complejo de hierro (III) para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 que contienen al menos un ligando de Fórmula (I):



30

en la que las flechas representan, en cada caso, un enlace de coordinación a uno o a distintos átomos de hierro y R₁, R₂, R₃ pueden ser iguales o distintos y se seleccionan del grupo que está compuesto por:

35

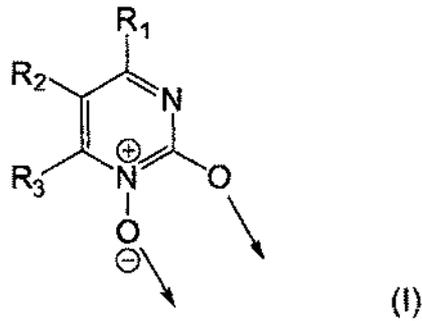
- hidrógeno,
- alquilo dado el caso sustituido,
- halógeno,
- alcoxi dado el caso sustituido,
- arilo dado el caso sustituido,
- alcoxycarbonilo dado el caso sustituido y
- aminocarbonilo dado el caso sustituido o

40

R₁ y R₂ o R₂ y R₃ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo saturado o insaturado de 5 o 6 miembros dado el caso sustituido que puede presentar, dado el caso, uno o varios heteroátomos, o sales farmacéuticamente compatibles de los mismos.

45

3. Compuestos de complejo de hierro (III) para el uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 que contienen al menos un ligando de Fórmula (I):



en la que

las flechas representan, en cada caso, un enlace de coordinación a uno o a distintos átomos de hierro y

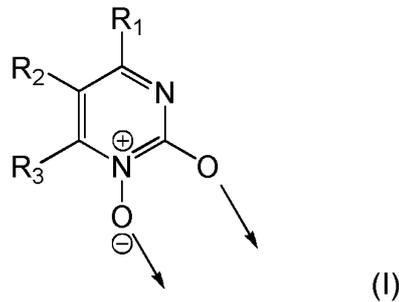
5 R_1 , R_2 , R_3 pueden ser iguales o distintos y se seleccionan del grupo que está compuesto por:

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

10

R_1 y R_2 o R_2 y R_3 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros o sales farmacéuticamente compatibles de los mismos.

15 4. Compuestos de complejo de hierro (III) para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3 que contienen al menos un ligando de Fórmula (I):



20 en la que

las flechas representan, en cada caso, un enlace de coordinación a uno o a distintos átomos de hierro, R_1 , R_2 , R_3 pueden ser iguales o distintos y se seleccionan del grupo que está compuesto por hidrógeno, alquilo, que puede estar dado el caso sustituido con alcoxi, y halógeno, o

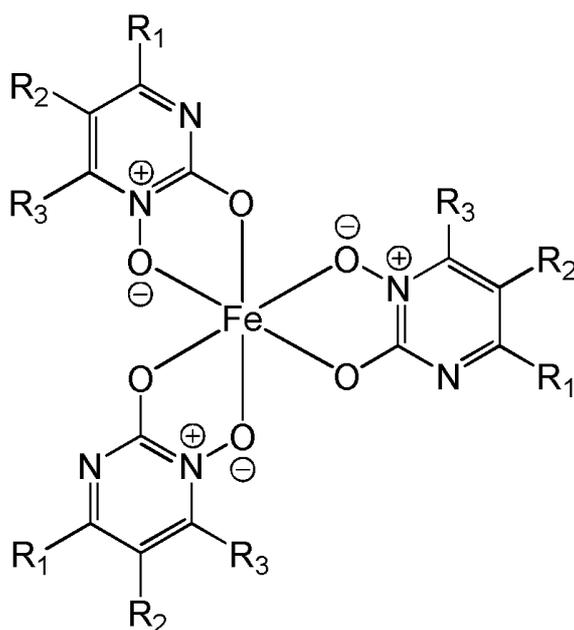
25 R_1 y R_2 o R_2 y R_3 forman juntos un grupo propileno (-CH₂-CH₂-CH₂-), butileno (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), azabutileno u oxabutileno

o sales farmacéuticamente compatibles de los mismos.

30 5. Compuestos de complejo de hierro (III) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en los que R_1 , R_2 , R_3 son iguales o distintos y se seleccionan del grupo que está compuesto por hidrógeno y alquilo, a condición de que al menos uno de los sustituyentes R_1 , R_2 y R_3 sea alquilo.

6. Compuestos de complejo de hierro (III) para el uso de acuerdo con la reivindicación 5, en los que R_2 es hidrógeno y R_1 y R_3 son cada uno iguales o distintos y se seleccionan de alquilo.

35 7. Compuestos de complejo de hierro (III) para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, de fórmula:



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

5

8. Compuestos de complejo de hierro (III) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7 para el uso en el tratamiento y la profilaxis de síntomas de déficit de hierro y de anemias por déficit de hierro y los síntomas asociados a las mismas.

10 9. Compuestos de complejo de hierro (III) para el uso de acuerdo con la reivindicación 8, incluyendo los síntomas: fatiga, apatía, falta de concentración, escasa eficiencia cognitiva, dificultades para encontrar las palabras correctas, falta de memoria, palidez no natural, irritabilidad, aceleración de la frecuencia cardíaca (taquicardia), lengua herida o inflamada, bazo aumentado, antojos (pica), dolores de cabeza, falta de apetito, mayor susceptibilidad a las infecciones, estados de ánimo depresivos.

15

10. Compuestos de complejo de hierro (III) para el uso de acuerdo con la reivindicación 8 o 9 para el tratamiento de la anemia por déficit de hierro en embarazadas, la anemia latente por déficit de hierro en niños y adolescentes, la anemia por déficit de hierro como consecuencia de anomalías gastrointestinales, la anemia por déficit de hierro como consecuencia de pérdidas de sangre, tal como por hemorragias gastrointestinales (por ejemplo, como consecuencia de úlceras, carcinomas, hemorroides, alteraciones inflamatorias, ingestión de ácido acetilsalicílico), la anemia por déficit de hierro como consecuencia de menstruación, la anemia por déficit de hierro como consecuencia de lesiones, la anemia por déficit de hierro como consecuencia de psilosis (esprue), la anemia por déficit de hierro como consecuencia de ingestión reducida de hierro en la dieta, en particular en niños y adolescentes que comen de forma selectiva, la debilidad inmunitaria causada por anemia por déficit de hierro, la alteración de la capacidad cognitiva causada por anemias por déficit de hierro, el síndrome de piernas inquietas causado por anemias por déficit de hierro, anemias por déficit de hierro en cáncer, anemias por déficit de hierro desencadenadas por quimioterapias, anemias por déficit de hierro desencadenadas por inflamación (AI), anemias por déficit de hierro en el caso de insuficiencia cardiaca congestiva (CHF; congestive heart failure), anemias por déficit de hierro en el caso de insuficiencia renal crónica estadio 3-5 (CKD 3-5; chronic kidney diseases stage 3-5), anemias por déficit de hierro desencadenadas por inflamación crónica (ACD), anemias por déficit de hierro en artritis reumatoide (RA; rheumatoid arthritis), anemias por déficit de hierro en el caso de lupus eritematoso sistémico (SLE; systemic lupus erythematosus) y anemias por déficit de hierro en el caso de enfermedades intestinales inflamatorias (IBD; inflammatory bowel diseases).

35 11. Compuestos de complejo de hierro (III) para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el compuesto de complejo de hierro (III) se administra por vía oral.

12. Compuestos de complejo de hierro (III) para el uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde se administra una formulación sólida, tal como píldoras, comprimidos, comprimidos resistentes a jugos gástricos, comprimidos con cubierta pelicular, comprimidos en capas, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, grajeas, pesarios, granulados, supositorios, microcápsulas, microformulaciones, nanoformulaciones, cápsulas, cápsulas resistentes a jugos gástricos y polvos o una formulación líquida, incluyendo una formulación bebible, tal como jarabe, elixir, solución, suspensión, jugo o zumo.

40

13. Fármaco que contiene compuestos de complejo de hierro (III) tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 7.
- 5 14. Fármaco que contiene compuestos de complejo de hierro (III) tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 7 así como al menos un vehículo o un excipiente fisiológicamente compatibles.
15. Composición que contiene compuestos de complejo de hierro (III) tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 7, en combinación con al menos otro fármaco que actúa sobre el metabolismo del hierro.