

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 623 300**

51 Int. Cl.:

A61K 31/555 (2006.01)

C07F 15/02 (2006.01)

A61P 7/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.04.2013 PCT/EP2013/057071**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.10.2013 WO13150087**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.04.2013 E 13713912 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.02.2017 EP 2833890**

54 Título: **Compuestos de complejo de Fe(III)-pirazina para el tratamiento y la profilaxis de estados de deficiencia de hierro y anemias por deficiencia de hierro**

30 Prioridad:

05.04.2012 EP 12163308

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

10.07.2017

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:

URÍZAR ANASAGASTI, Jesús María

ES 2 623 300 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)-pirazina para el tratamiento y la profilaxis de estados de deficiencia de hierro y anemias por deficiencia de hierro

5

Introducción:

La invención se refiere a compuestos de complejo de 1-óxido de pirazin-2-ol de hierro(III) y a sus composiciones farmacéuticas que comprenden a los mismos para su uso en el tratamiento y/o para la profilaxis de estados de deficiencia de hierro y anemias por deficiencia de hierro.

10

Antecedentes:

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

15

20

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

25

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

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

30

35

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

40

45

50

55

60

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

65

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

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

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

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

20 Mediante el uso de los compuestos de complejo de Fe(III) de acuerdo con la invención existe la posibilidad de tratar de manera eficaz estados de deficiencia de hierro y anemias por deficiencia de hierro mediante administración oral, sin aceptar el gran potencial de efectos secundarios de los preparados clásicos, de las sales de hierro Fe(II), tal como FeSO₄, provocados por estrés oxidativo. Por consiguiente se evita una mala adaptabilidad, que representa con frecuencia el fundamento de la falta de eliminación del estado de deficiencia de hierro.

Estado de la técnica:

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

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

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

En la bibliografía se han descrito 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).

45 Además se han descrito en la bibliografía 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 este caso tienen prioridad especialmente aspartato (documento US2009035385) y citrato (documento EP308362) como ligandos. En este contexto se describen también compuestos de complejo de Fe que incluyen restos de fenilalanina derivatizados como ligandos (documento ES2044777).

55 En la bibliografía de patentes se han descrito también compuestos de complejo de Fe de hidroxipirona e hidroxipiridona (documentos EP159194, EP138420, EP107458, EP0120670). De manera análoga a esto se han descrito también los correspondientes sistemas de anillo de 5 miembros, los compuestos de complejo de Fe de hidroxifuranona (documento WO2006037449). En particular los compuestos de complejo de Fe de hidroxipiridona presentan sin embargo una solubilidad en agua comparativamente baja, por lo tanto éstos son menos adecuados en particular para la administración oral. Además, los compuestos de complejo de Fe de hidroxipiridona presentan una utilización de hierro comparativamente baja.

60 INTERNATIONAL JOURNAL FOR VITAMIN AND NUTRITION RESEARCH, 77(1), 13-21 CODEN: IJVNAP; ISSN: 0300-9831, 2007 describe ferricrisinas para su uso en el tratamiento de enfermedades por deficiencia de hierro.

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

Además se han descrito 1-hidroxi-2(1H)-pirazinona (HOPR-H) y 1-hidroxi-5,6-dimetil-2(1H)-pirazinona (HOPR-Me)

(Bull. Chem. Soc. Jpn., 66, 841-841(1993); véase también "Reviews On Heteroatom Chemistry", vol. 18,1998, página 87 a 118 y TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, tomo 51, n.º 47, 20. Noviembre 1995 (20-11-1995), páginas 12995-13002 de los mismos autores). Para el último compuesto se muestra el espectro UV-vis de una mezcla molar 3:1 con hierro(III) en solución acuosa en distintas condiciones de pH. A partir de los estudios se concluye acerca de la formación de complejos 3:1 con hierro(III). De manera distinta que para las pirimidinonas no se muestra una posible estructura de los compuestos de complejo de pirazinona. Sin embargo no se realizó un aislamiento de compuestos de complejo de hierro a partir de las mezclas 3:1 en solución acuosa. Según esto no se aíslan ni se dan a conocer compuestos de complejo de hierro sólidos. Tampoco se proponen o se usan los compuestos de complejo de hierro como fármacos, en particular para el tratamiento de estados de deficiencia de hierro. Estos autores proponen únicamente el uso de compuestos de 1-hidroxi-1H-pirazin-2-ona sextadentados 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 podría retirarse hierro (o sea podría no alimentarse hierro) del organismo mediante una administración de los compuestos de hidroxipirimidinona o bien pirazina para el tratamiento de la talasemia, como en el tratamiento realizado de acuerdo con la invención de la anemia por deficiencia 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 con ello un compuesto de complejo de hierro bidentado. La posibilidad de usar los ligandos para el enmascaramiento de hierro se menciona igualmente. De manera similar divulga Inorganica Chimica Acta, 135 (1987) 145-150 el uso de 1-hidroxi-1H-piridin-2-onas como agente para el enmascaramiento de hierro.

NATURAL PRODUCT COMMUNICATIONS; 2011, 6(8),1137-1140 y Journal of Agricultural and Food Chemistry, 1 de enero de 1981 (01-01-1981), páginas 785-787 describen complejos de hierro(III) del ácido neoaspergílico, mencionándose la publicación mencionada en primer lugar también generalmente su actividad antibacteriana. Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1 de enero de 1978 (01-01-1978), páginas 1320-1322 describe compuestos de complejo de hierro estructuralmente similares. El uso de complejos de hierro de este tipo como fármacos, en particular en el tratamiento de anemia por deficiencia de hierro no se menciona.

Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1 de enero de 1994 (01-01-1994), páginas 277-279, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1 de enero de 1981 (01-01-1981), páginas 1510-1517 y HETEROCYCLES, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V. AMSTERDAM, NL, tomo 35, n.º 2, 1 de enero de 1993 (01-01-1993), páginas 1279-1287 describen astechrome y su aislamiento como producto metabólico de cepas de Aspergillus. Un uso de tales complejos de hierro para su uso como fármacos, en particular en el tratamiento de anemias por deficiencia de hierro no se describe.

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

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

Los compuestos de complejo de 1-óxido de pirazin-2-ol de hierro (III) se conocen en el estado de la técnica: el documento Natural Product Communications 6(8), 2011, 1137-1140 divulga la actividad antibacteriana de ferrineoaspergilina (compuesto 2) y el documento J. Org. Chem, 62, 1997, 3618-3624 divulga la separación de hierro(III) por medio de un compuesto de complejo de hierro(III) (figura 2). Los compuestos de complejo de hierro(III)-1-hidroxi-1H-pirazin-2-ona- o bien -pirazin-2-ol-1-óxido no se han descrito en el estado de la técnica por consiguiente para su uso en el tratamiento y/o para la profilaxis de estados de deficiencia de hierro y anemias por deficiencia de hierro.

Objetivo:

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

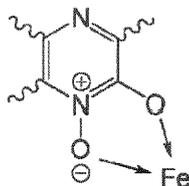
objetivo se consiguió mediante el desarrollo de nuevos compuestos de complejo de Fe(III).

- Además, los nuevos complejos de hierro debían proporcionarse de modo que éstos se absorbieran directamente a través de la membrana en las células intestinales para ceder por consiguiente su hierro unido al complejo directamente a la ferritina o a la transferrina o para acceder directamente como complejo intacto en el torrente sanguíneo. Los nuevos compuestos, debido a sus propiedades, no debían conducir prácticamente a la producción de altas concentraciones de iones de hierro libre, ya que precisamente mediante iones de hierro libre se producen ROS que por último son responsables de los efectos secundarios producidos.
- Para conseguir estos requerimientos, los inventores desarrollaron nuevos compuestos de complejo de Fe(III) con peso molecular no demasiado grande, lipofilia media y estabilidad de complejo óptima.

Descripción de la invención:

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

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



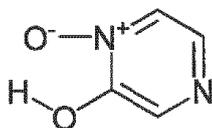
en el que



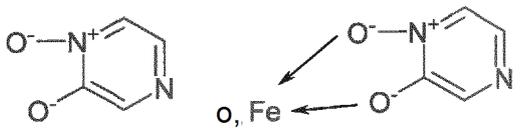
es en cada caso un sustituyente del ligando que satura la valencia libre y la flecha representa en cada caso enlaces de coordinación al átomo de hierro. Los términos

- "1-óxido de pirazin-2-ol",
- "compuestos de 1-óxido de pirazin-2-ol" o
- "ligandos de 1-óxido de pirazin-2-ol"

incluyen por consiguiente de acuerdo con la invención tanto los correspondientes compuestos de partida de hidroxilo

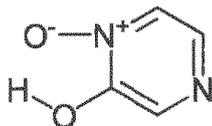


como también los correspondientes ligandos desprotonados,



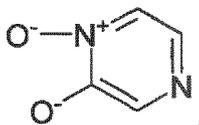
que se encuentran en los correspondientes compuestos de complejo de hierro(III).

- 5 Además incluyen los términos mencionados de acuerdo con la invención no solo el correspondiente cuerpo base:



o bien el compuesto de ligando que resulta mediante desprotonación del compuesto de hidroxilo subyacente

10



sino también sus representantes sustituidos en el anillo de pirazina, que resultan del intercambio de uno o varios átomos de hidrógeno en el anillo de pirazina por otros sustituyentes. Los términos mencionados designan por consiguiente de acuerdo con la invención el conjunto de la clase de los compuestos de "1-óxido de pirazin-2-ol" o bien de los ligandos desprotonados, incluyendo el representante sustituido en el anillo de pirazina.

15

Un ligando de 1-óxido de pirazin-2-ol (desprotonado), tal como se usa éste de acuerdo con la invención, lleva por consiguiente de manera formal una carga negativa. Esto significa que en caso de tres ligandos por átomo de hierro tiene el átomo de hierro de manera formal el estado de oxidación +3. Para el experto está claro que las fórmulas mostradas representan solo un posible fórmula límite mesomérica, y que varias fórmulas límite mesoméricas existen o bien se encuentra una deslocalización de los electrones en el ligando o bien el compuesto de complejo de hierro, tal como se muestra a continuación aún de manera esquemática.

20

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

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

30

En general pueden encontrarse 1-4 átomos de hierro y 2-10 ligandos en los compuestos de complejo de 1-óxido de pirazin-2-ol de hierro(III). Sin embargo se prefieren compuestos de complejo de 1-óxido de pirazin-2-ol de hierro(III) mononucleares con al menos un ligando de 1-óxido de pirazin-2-ol preferentemente 3, preferentemente bidentado. Sin embargo se prefieren compuestos de complejo de 1-óxido de pirazin-2-ol de hierro(III) mononucleares, en los que se encuentran un (1) átomo de hierro central y tres (3) ligandos de 1-óxido de pirazin-2-ol.

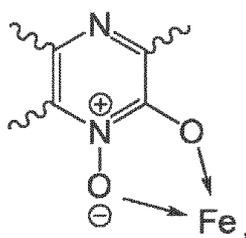
35

Los compuestos de complejo de 1-óxido de pirazin-2-ol de hierro(III) de acuerdo con la invención se encuentran en general en forma neutra. Sin embargo están incluidos también compuestos de complejo de 1-óxido de pirazin-2-ol de hierro(III) a modo de sal, en los que el complejo presenta una carga positiva o negativa, que se compensa en particular mediante aniones farmacológicamente compatibles, esencialmente de no coordinación (tal como en particular haluros, tal como cloruro) o cationes (tal como en particular iones de metal alcalino o alcalinotérreo).

40

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

45

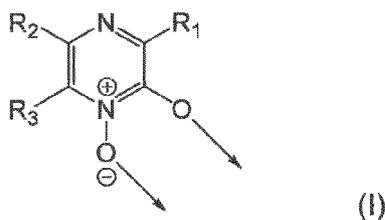


en la que \sim en cada caso es un sustituyente del ligando que satura la valencia libre que, tal como se ha mostrado anteriormente, puede unirse a uno o también a dos átomos de hierro distintos en el sentido de un puente.

5 Se prefieren compuestos de complejo de 1-óxido de pirazin-2-ol de hierro(III), que presentan exclusivamente ligandos de 1-óxido de pirazin-2-ol, preferentemente bidentados, que pueden ser iguales o distintos. Se prefieren especialmente además compuestos de complejo de 1-óxido de pirazin-2-ol de hierro(III), que presentan exclusivamente los mismos ligandos de 1-óxido de pirazin-2-ol, y se prefieren muy especialmente compuestos de tris(1-óxido de pirazin-2-ol)-hierro(III).

10 Preferentemente se encuentra el peso molecular de los compuestos de complejo de 1-óxido de pirazin-2-ol de hierro(III) de acuerdo con la invención en menos de 1000 g/mol, aún más preferentemente en menos de 800 g/mol (en cada caso determinado por la fórmula estructural).

15 En una forma de realización especialmente preferente, los compuestos de complejo de hierro(III) de acuerdo con la invención contienen al menos uno, preferentemente tres ligandos iguales o distintos, preferentemente iguales de fórmula (I):

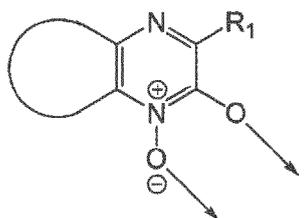


20 en la que la flecha representa en cada caso un enlace de coordinación a uno o varios átomos de hierro, y R_1 , R_2 , R_3 pueden ser iguales o distintos y se seleccionan del grupo que está constituido por:

- 25
- hidrógeno,
 - alquilo eventualmente sustituido,
 - halógeno,
 - alcóxido eventualmente sustituido,
 - 30 - arilo eventualmente sustituido,
 - alcóxicarbonilo eventualmente sustituido, y
 - aminocarbonilo eventualmente sustituido, o

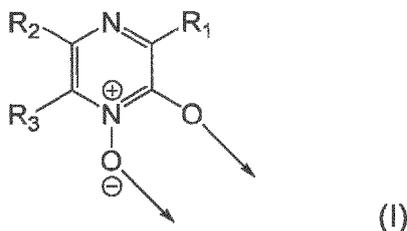
35 R_2 y R_3 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo saturado o insaturado de 5 o 6 miembros eventualmente sustituido, que puede presentar eventualmente uno o varios heteroátomos, o sales farmacéuticamente compatibles de los mismos.

40 La formación de anillo mencionada anteriormente de los sustituyentes R_2 y R_3 se muestra esquemáticamente en la siguiente fórmula:



En ésta puede presentar R_1 uno de los significados mencionados.

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



5

en la que

la flecha representa en cada caso un enlace de coordinación a uno o varios átomos de hierro, y R_1 , R_2 , R_3 pueden ser iguales o distintos y se seleccionan del grupo que está constituido por:

- 10 - hidrógeno y
- alquilo eventualmente sustituido.

Alquilo eventualmente sustituido incluye en el contexto de toda la invención en particular para los sustituyentes R_1 a R_3 preferentemente:

15

alquilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 8, preferentemente de 1 a 6, átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 8, preferentemente 5 o 6 átomos de carbono, o alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, que está sustituido con cicloalquilo, pudiendo estar sustituidos eventualmente estos grupos alquilo.

- 20 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 constituido por: hidroxilo, arilo eventualmente sustituido, en particular tal como se define a continuación, heteroarilo eventualmente sustituido, en particular tal como se define a continuación, alcóxilo eventualmente sustituido en particular tal como se define a continuación, alcóxicarbonilo eventualmente sustituido, en particular tal como se define a continuación, acilo eventualmente sustituido, en particular tal como se define a continuación, halógeno, en particular tal como se define a continuación, amino eventualmente sustituido, en particular tal como se define a continuación, aminocarbonilo eventualmente sustituido, en particular tal como se define a continuación, y ciano.
- 25

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

- En los grupos alquilo definidos anteriormente pueden estar sustituidos además eventualmente uno o varios, más preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono por grupos heteroanálogos que contienen nitrógeno, oxígeno o azufre. Esto significa en particular que por ejemplo uno o varios, preferentemente de 1 a 3, aún más preferentemente un (1) grupo metileno ($-\text{CH}_2-$) en los restos alquilo pueden estar sustituidos por $-\text{NH}-$, $-\text{NR}_4-$, $-\text{O}-$ o $-\text{S}-$, siendo R_4 alquilo eventualmente sustituido, tal como se ha definido anteriormente, de manera preferente eventualmente con 1 a 3 sustituyentes, tales como flúor, cloro, hidroxilo o alcóxilo, alquilo C1-C6 sustituido, tal como metilo o etilo.
- 35

- Ejemplos de restos alquilo con 1 a 8 átomos de carbono incluyen: un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo i-propilo, un grupo n-butilo, un grupo i-butilo, un grupo sec-butilo, un grupo t-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo i-pentilo, un grupo sec-pentilo, un grupo t-pentilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo n-hexilo, un grupo 1-metilpentilo, un grupo 2-metilpentilo, un grupo 3-metilpentilo, un grupo 4-metilpentilo, un grupo 1-etilbutilo, un grupo 2-etilbutilo, un grupo 3-etilbutilo, un grupo 1,1-dimetilbutilo, un grupo 2,2-dimetilbutilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo 1-etil-1-metilpropilo, un grupo n-heptilo, un grupo 1-metilhexilo, un grupo 2-metilhexilo, un grupo 3-metilhexilo, un grupo 4-metilhexilo, un grupo 5-metilhexilo, un grupo 1-etilpentilo, un grupo 2-etilpentilo, un grupo 3-etilpentilo, un grupo 4-etilpentilo, un grupo 1,1-dimetilpentilo, un grupo 2,2-dimetilpentilo, un grupo 3,3-dimetilpentilo, un grupo 4,4-dimetilpentilo, un grupo 1-propilbutilo, un grupo n-octilo, un grupo 1-metilheptilo, un grupo 2-metilheptilo, un grupo 3-metilheptilo, un grupo 4-metilheptilo, un grupo 5-metilheptilo, un grupo 6-metilheptilo, un grupo 1-etilhexilo, un grupo 2-etilhexilo, un grupo 3-etilhexilo, un grupo 4-etilhexilo, un grupo 5-etilhexilo, un grupo 1,1-dimetilhexilo, un grupo 2,2-dimetilhexilo, un grupo 3,3-dimetilhexilo, un grupo 4,4-dimetilhexilo, un grupo 5,5-dimetilhexilo, un grupo 1-propilpentilo, un grupo 2-propilpentilo, etc. Se prefieren aquéllos con 1 a 6 átomos de carbono. Lo más preferentemente son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, sec-butilo y n-butilo.
- 40
- 45
- 50

- Ejemplos de grupos alquilo que resultan mediante intercambio con uno o varios grupos heteroanálogos, tales como $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NH}-$ o $-\text{N}(\text{R}_4)-$, son preferentemente aquéllos en los que uno o varios grupos metileno ($-\text{CH}_2-$) están sustituidos por $-\text{O}-$ con formación de un grupo éter, tal como metoximetilo, etoximetilo, 2-metoxietilo etc. Por tanto, la definición de alquilo incluye también por ejemplo grupos alcóxialquilo, tal como se define a continuación, que resulta mediante intercambio de un grupo metileno por $-\text{O}-$ de los grupos alquilo mencionados. Si de acuerdo con la invención están aprobados además grupos alcóxilo como sustituyentes de alquilo, pueden formarse también de esta
- 55

manera varios grupos éter (tal como por ejemplo un grupo $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$). Por consiguiente, de acuerdo con la invención están comprendidos también grupos poliéter por la definición de alquilo.

5 Los restos cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono incluyen preferentemente: un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo ciclooctilo etc. Se prefieren un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo y un grupo ciclohexilo. Los restos cicloalquilo pueden estar eventualmente sustituidos, preferentemente con 1 a 2 sustituyentes, tal como hidroxilo o alcoxi(C1-C6)-carbonilo.

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

15 Los restos alquilo heterocíclicos son de acuerdo con la invención en particular aquéllos que se forman mediante intercambio de metileno por grupos heteroanálogos de cicloalquilo, e incluyen por ejemplo restos heterocíclicos saturados de 5 o 6 miembros, que pueden estar unidos a través de un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno y que pueden presentar preferentemente de 1 a 3, preferentemente 2 heteroátomos, tales como en particular O, N, tal como tetrahidrofurilo, azetidín-1-ilo, azetidínilo sustituido, tal como 3-hidroxiacetidín-1-ilo, pirrolidinilo, tal como pirrolidín-1-ilo, pirrolidínilo sustituido, tal como 3-hidroxi-1-pirrolidín-1-ilo, 2-hidroxi-1-pirrolidín-1-ilo, 2-
20 metoxicarbonilpirrolidín-1-ilo, 2-etoxicarbonilpirrolidín-1-ilo, 2-metoxipirrolidín-1-ilo, 2-etoxipirrolidín-1-ilo, 3-metoxicarbonilpirrolidín-1-ilo, 3-etoxicarbonilpirrolidín-1-ilo, 3-metoxipirrolidín-1-ilo, 3-etoxipirrolidín-1-ilo, piperidínilo, tal como piperidín-1-ilo, piperidín-4-ilo, piperidínilo sustituido, tal como 4-metil-1-piperidilo, 4-hidroxi-1-piperidilo, 4-metoxi-1-piperidilo, 4-etoxi-1-piperidilo, 4-metoxicarbonil-1-piperidilo, 4-etoxicarbonil-1-piperidilo, 4-carboxi-1-piperidilo, 4-acetil-1-piperidilo, 4-formil-1-piperidilo, 1-metil-4-piperidilo, 4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametil-1-piperidilo, 4-(dimetilamino)-1-piperidilo, 4-(dietilamino)-1-piperidilo, 4-amino-1-piperidilo, 2-(hidroximetil)-1-piperidilo, 3-(hidroximetil)-1-piperidilo, 4-(hidroximetil)-1-piperidilo, 2-hidroxi-1-piperidilo, 3-hidroxi-1-piperidilo, 4-hidroxi-1-piperidilo, morfolin-4-ilo, morfolinilo sustituido, tal como 2,6-dimetilmorfolin-4-ilo, piperazinilo, tal como piperazin-1-ilo, piperazinilo sustituido, tal como 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-etilpiperazin-1-ilo, 4-etoxicarbonilpiperazin-1-ilo, 4-metoxicarbonilpiperazin-1-ilo, o tetrahidropirranilo, tal como tetrahidropirran-4-ilo, y que pueden estar condensados
25 eventualmente con anillos aromáticos, y que pueden estar eventualmente sustituidos, tal como con 1 a 2 sustituyentes, tales como hidroxilo, halógeno, alquilo C1-C6 etc. La definición de los grupos alquilo eventualmente sustituidos incluye, por consiguiente, también grupos alquilo que están sustituidos con grupos heterocíclicos definidos anteriormente, tales como por ejemplo 3-(1-piperidil)propilo, 3-pirrolidín-1-ilpropilo, 3-morfolinopropilo, 2-morfolinoetilo, 2-tetrahidropirran-4-iletilo, 3-tetrahidropirran-4-ilpropilo, 3-(azetidín-1-il)propilo etc.

35 Ejemplos de un resto alquilo lineal o ramificado sustituido con halógeno, con 1 a 8, preferentemente de 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.

50 Ejemplos de un resto alquilo sustituido con hidroxilo incluyen los restos alquilo mencionados anteriormente, que presentan de 1 a 3 restos hidroxilo, tales como por ejemplo hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxi-1-propilo, 4-hidroxibutilo, 5-hidroxipentilo, 6-hidroxihexilo.

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

65 Arilo eventualmente sustituido incluye de acuerdo con la invención además heteroarilo eventualmente sustituido, o

sea restos heteroaromáticos tales como por ejemplo: piridilo, N-óxido de piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, tienilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo o isoxazolilo, indolizínilo, indolilo, benzo[b]tienilo, benzo[b]furilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, naftiridinilo, quinazolinilo. Se prefieren heterociclos aromáticos de 5 o 6 miembros tales como por ejemplo piridilo, N-óxido de piridilo, pirimidilo, piridazinilo, furilo y tienilo. Los restos heteroaromáticos mencionados pueden estar no sustituidos o sustituidos. En el caso de la sustitución presentan éstos preferentemente uno o varios, preferentemente uno (1) o (2) sustituyentes, en particular halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxilo, respectivamente tal como se ha explicado anteriormente o tal como se explica a continuación. Ejemplos preferentes de un alquilo sustituido con un grupo heteroaromático (heterilalquilo) son metilo, etilo o propilo respectivamente sustituido con un grupo heteroaromático, tal como tienilmetilo, piridilmetilo etc.

Alcoxilo eventualmente sustituido (RO-) se deriva de manera formal mediante adición de un átomo de oxígeno a uno de los restos alquilo eventualmente sustituidos mencionados anteriormente e incluye de acuerdo con la invención por ejemplo restos alcoxilo lineales o ramificados preferentemente con hasta 6 átomos de carbono, tales como un grupo metoxilo, un grupo etoxilo, un grupo n-propiloxilo, un grupo i-propiloxilo, un grupo n-butiloxilo, un grupo i-butiloxilo, un grupo sec-butiloxilo, un grupo t-butiloxilo, un grupo n-pentiloxilo, un grupo i-pentiloxilo, un grupo sec-pentiloxilo, un grupo t-pentiloxilo, un grupo 2-metilbutoxilo, un grupo n-hexiloxilo, un grupo i-hexiloxilo, un grupo t-hexiloxilo, un grupo sec-hexiloxilo, un grupo 2-metilpentiloxilo, un grupo 3-metilpentiloxilo, un grupo 1-etilbutiloxilo, un grupo 2-etilbutiloxilo, un grupo 1,1-dimetilbutiloxilo, un grupo 2,2-dimetilbutiloxilo, un grupo 3,3-dimetilbutiloxilo, un grupo 1-etil-1-metilpropiloxilo, etc. Se prefieren un grupo metoxilo, un grupo etoxilo, un grupo n-propiloxilo, un grupo i-propiloxilo, un grupo n-butiloxilo, un grupo i-butiloxilo, un grupo sec-butiloxilo, un grupo t-butiloxilo, etc. Los grupos alcoxilo puede estar eventualmente sustituidos, tal como por ejemplo con los posibles sustituyentes mencionados para alquilo.

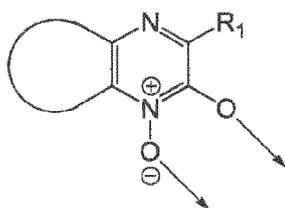
Alcoxilo preferente es metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, n-butoxilo, etc.

Los grupos alcoxycarbonilo eventualmente sustituidos (RO-CO-) se derivan de los grupos alquilo definidos anteriormente formalmente mediante adición de un resto -O-C(O)-, con formación de un resto alquiloxycarbonilo eventualmente sustituidos. Siempre que pueda remitirse a la definición de los grupos alquilo descritos anteriormente. Como alternativa se derivan los grupos alcoxycarbonilo eventualmente sustituidos (RO-CO-) de los grupos alcoxilo mencionados anteriormente de manera correspondiente formalmente mediante adición de un carbonilo. Los grupos alcoxycarbonilo preferentes presentan hasta 6 átomos de carbono e incluyen por ejemplo: metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, n-butoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo etc., que pueden estar sustituidos en total con grupos alquilo definidos anteriormente.

Aminocarbonilo eventualmente sustituido se deriva en el contexto de la invención formalmente de amino eventualmente sustituido mediante adición de un resto carbonilo ((R)₂N-C(=O)-). A este respecto incluye amino eventualmente sustituido de acuerdo con la invención preferentemente: amino (-NH₂), monoalquilamino o dialquilamino eventualmente sustituido (RHN-, (R)₂N-), pudiéndose remitir con respecto a la definición de alquilo eventualmente sustituido a la definición mencionada anteriormente. Además están incluidos restos monoarilamino o diarilamino eventualmente sustituidos o restos alquilarilamino mixtos eventualmente sustituidos, pudiéndose remitir con respecto a la definición de alquilo o arilo eventualmente sustituido a la definición mencionada anteriormente. Los grupos de este tipo incluyen por ejemplo metilamino, dimetilamino, etilamino, hidroxietilamino, tal como 2-hidroxietilamino, dietilamino, fenilamino, metilfenilamino etc. Amino eventualmente sustituido incluye además amino cíclico eventualmente sustituido, tal como amino cíclico de 5 o 6 miembros eventualmente sustituido, que puede contener eventualmente otros heteroátomos tales como por ejemplo N, O, S, preferentemente O. Ejemplos de tales grupos amino cíclicos incluyen los grupos heterocíclicos que contienen nitrógeno mencionados anteriormente, que están unidos a través de un átomo de nitrógeno, tales como piperidin-1-ilo, 4-hidroxi-piperidin-1-ilo, 2-(metoxycarbonil)pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, etc.

Ejemplos de aminocarbonilo eventualmente sustituido incluyen según esto: carbamoilo (H₂NCO-), monoalquilaminocarbonilo o dialquilaminocarbonilo eventualmente sustituido (RHNCO-, (R)₂NCO-), pudiéndose remitir con respecto a la definición de alquilo eventualmente sustituido a la definición mencionada anteriormente. Además están incluidos restos monoarilaminocarbonilo o diarilaminocarbonilo eventualmente sustituidos o restos mixtos alquilarilaminocarbonilo eventualmente sustituidos, pudiéndose remitir con respecto a la definición de alquilo o arilo eventualmente sustituido a la definición mencionada anteriormente. Los grupos aminocarbonilo sustituidos preferentes presentan hasta 14 átomos de carbono. Los grupos de este tipo incluyen por ejemplo metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, fenilaminocarbonilo, difenilaminocarbonilo, metilfenilaminocarbonilo, etc.

Ejemplos de la formación de anillo mencionada anteriormente de los sustituyentes R₂ y R₃ tal como se muestra esquemáticamente en la siguiente fórmula:



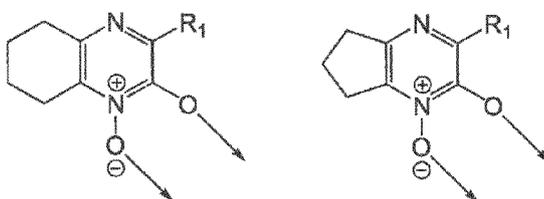
(en la que R₁ puede tener los significados indicados)
incluyen en particular:

5

compuestos en los que R₂ y R₃ representan preferentemente juntos un grupo propilen (-CH₂-CH₂-CH₂-) o un grupo butileno (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), en los que eventualmente en cada caso puede estar sustituido un grupo metileno (-CH₂-) por -O-, -NH-, o -NR₄-, en el que R₄ es tal como se ha definido anteriormente, y en el que los grupos formados por R₂ y R₃ pueden estar sustituidos además eventualmente en cada caso con de uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que está constituido por hidroxí, oxo, alcoxi C₁₋₄, amino y mono- o di-(alquil C₁₋₄)amino.

10

Los ligandos a modo de ejemplo son los siguientes:

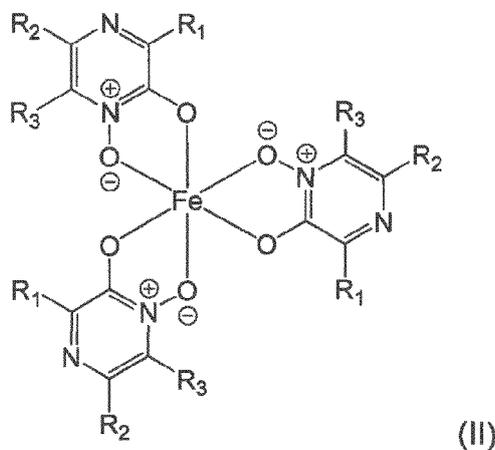


15

en los que R₁ en cada caso es tal como se ha definido anteriormente.

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

20



en la que R₁, R₂ y R₃ en cada caso son tal como se han definido anteriormente o preferentemente tal como se definen a continuación.

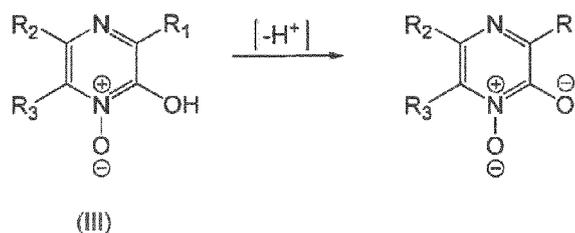
25

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

- hidrógeno,
- alquilo C₁₋₆, preferentemente tal como se ha explicado anteriormente,
- halógeno, preferentemente tal como se ha explicado anteriormente,
- cicloalquilo C₃₋₆, preferentemente tal como se ha explicado anteriormente,
- cicloalquil(C₃₋₆)-alquilo C₁₋₄, preferentemente tal como se ha explicado anteriormente,
- alcoxi(C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄, preferentemente tal como se ha explicado anteriormente,
- alcoxi(C₁₋₄)-carbonilo, preferentemente tal como se ha explicado anteriormente,
- mono- o dialquilaminocarbonilo C₁₋₄, preferentemente tal como se ha explicado anteriormente,
- amino-carbonilo o bien carbamoilo (H₂NCO-),
- hidroxí-alquilo C₁₋₄, preferentemente tal como se ha explicado anteriormente y
- halo-alquilo C₁₋₄, preferentemente tal como se ha explicado anteriormente;

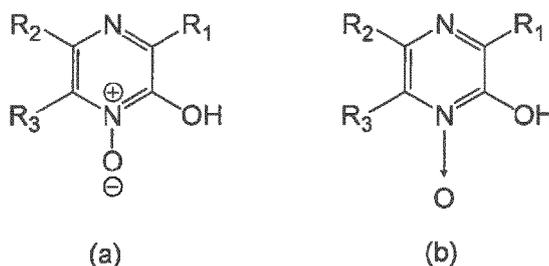
30

35



por tanto lleva formalmente una carga negativa de manera simple.

- 5 Además está claro para el experto que los compuestos de 1-óxido de pirazin-2-ol usados de acuerdo con la invención pueden dibujarse en distintos modos de escribir (a y b), sin embargo los dos incluyen la misma situación del N-óxido.



- 10 Esto se aplica de manera correspondiente también para la forma desprotonada de los compuestos de ligando de 1-óxido de pirazin-2-ol. En el contexto de la invención están contenidas todas las formas tautoméricas también cuando está dibujada únicamente una de las fórmulas límite mesoméricas.

- 15 Dependiendo del sustituyente R_1 , R_2 y R_3 pueden tomar parte éstos también eventualmente en las estructuras límite tautoméricas en el ligando de 1-óxido de pirazin-2-ol, y todos los tautómeros de este tipo están contenidos en el alcance de la invención.

- 20 Los compuestos de complejo de 1-óxido de pirazin-2-ol de hierro(III) de acuerdo con la invención, en particular aquéllos de fórmula general (II) o bien los correspondientes ligandos de 1-óxido de pirazin-2-ol pueden encontrarse en forma de distintos isómeros, en particular tautómeros. Las formas isoméricas incluyen por ejemplo regioisómeros que se diferencian entre sí por la posición de los ligandos, incluyendo los denominados isómeros ópticos, que se comportan uno con respecto a otro como imagen e imagen especular. Además pueden encontrarse los ligandos, en presencia de átomos de carbono asimétricos, en forma de isómeros ópticos, que se comportan uno con respecto a otro como imagen e imagen especular, y pueden comprender enantiómeros puros, mezclas de enantiómeros, en particular racematos. Los ligandos enantioméricamente puros pueden obtenerse, tal como conoce el experto, mediante procedimientos de resolución óptica, tal como reacción con reactivos quirales para dar diastereómeros, separación de los diastereómeros y liberación de los enantiómeros.

- 30 Otras formas de realización preferentes de la invención incluyen:

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

- 35 R_1 , R_2 y R_3 se selecciona del grupo que está constituido por:

- hidrógeno,
- alquilo 1-6C, (o sea alquilo con 1 a 6 átomos de carbono),
- cicloalquilo 3-6C,
- 40 - cicloalquil(3-6C)-alquilo 1-4C,
- alcoxi(1-4C)-alquilo 1-4C,
- hidroxi-alquilo 1-4C,

- 45 o R_2 y R_3 forman juntos un grupo propileno ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), butileno ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), azabutileno o oxabutileno;

o R_2 y R_3 forman junto con los carbonos a los que están unidos un anillo insaturado que puede presentar eventualmente uno o dos heteroátomos adicionales, o sales farmacéuticamente compatibles de los mismos.

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

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

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

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

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

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

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

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

De manera especialmente preferente:

30 **R₁, R₂ y R₃** se seleccionan del grupo que está constituido por:

- hidrógeno,
- alquilo 1-6C,
- alcoxi(1-4C)-alquilo 1-4C,
- 35 - hidroxi-alquilo 1-4C;

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

40 o **R₂ y R₃** forman junto con los carbonos a los que están unidos un anillo insaturado que puede presentar otro heteroátomo.

De manera muy especialmente preferente:

45 **R₁, R₂ y R₃** se seleccionan del grupo que está constituido por:

- hidrógeno,
- alquilo 1-6C,
- alcoxi(1-4C)-alquilo 1-4C,

50 o **R₂ y R₃** forman juntos un grupo propileno (-CH₂-CH₂-CH₂), butileno (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-);

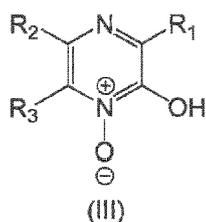
o **R₂ y R₃** forman junto con los carbonos a los que están unidos un anillo insaturado que puede presentar otro átomo de nitrógeno.

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

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

Los 1-óxidos de pirazin-2-ol como compuestos de partida incluyen a este respecto en particular aquéllos de fórmula (III):

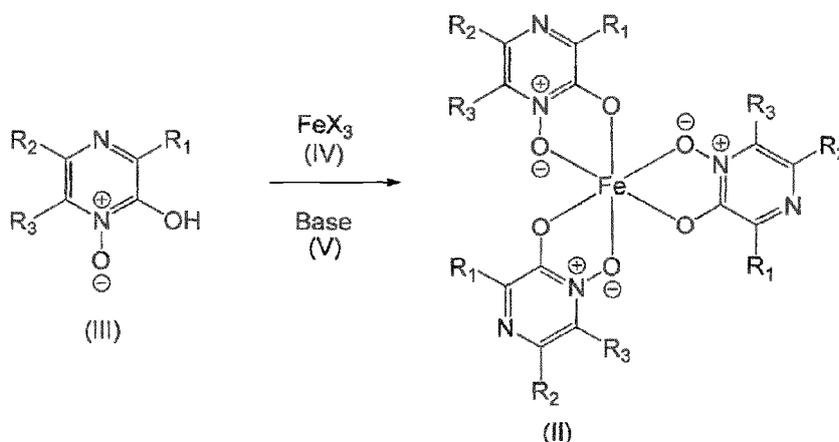
65



en la que R₁, R₂ y R₃ son tal como se han definido anteriormente, indicándose las estructuras límite tautoméricas.

- 5 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 acetilacetonato de hierro(III), entre los que se prefiere cloruro de hierro(III).

Un procedimiento preferente se muestra en el siguiente esquema:



10

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

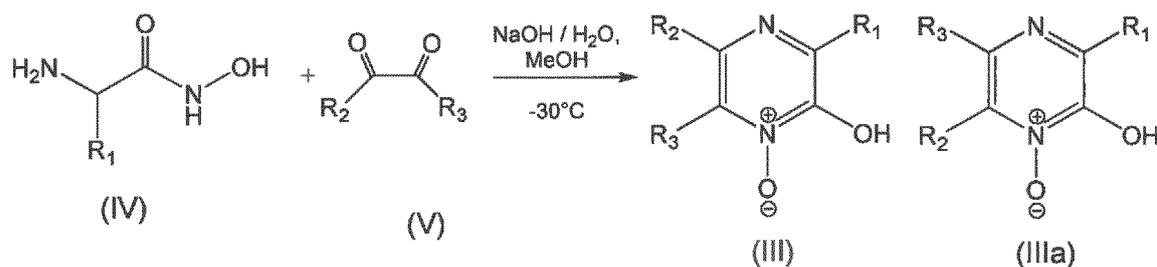
15

En el procedimiento se hacen reaccionar preferentemente 3 eq de los 1-óxidos de pirazin-2-ol (III) usando sales de hierro(III) (IV) adecuadas (especialmente son adecuadas en este caso cloruro de Fe(III), acetato de Fe(III), sulfato de Fe(III) y acetilacetonato de Fe(III)) para dar los correspondientes complejos de fórmula general (II) en condiciones convencionales. A este respecto se realiza la síntesis en las condiciones de pH óptimas para la formación de complejos. El valor de pH óptimo se ajusta eventualmente mediante adición de base (V), siendo especialmente adecuado en este caso 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.

20

Los ligandos (III) necesarios para la preparación de los complejos se prepararon según el siguiente método de síntesis (J. Chem. Soc. 1949, 2707-2712). Para ello se hicieron reaccionar los ácidos 2-aminohidroxámicos (IV) adquiridos o sintetizados con los compuestos de 1-2-dicarbonilo de fórmula general (V) adquiridos o sintetizados en condiciones estándar para dar los ligandos de fórmula general (III). A este respecto, con el uso de compuestos de 1-2-dicarbonilo asimétricos puede producirse el correspondiente regioisómero (IIIa) que puede separarse con procedimientos estándar conocidos por el experto. En caso de otros patrones de sustitución de dicetona (V) puede discurrir la reacción también en gran parte de manera regioselectiva, tal como por ejemplo en el caso de R₂ = metilo, R₃ = hidrógeno.

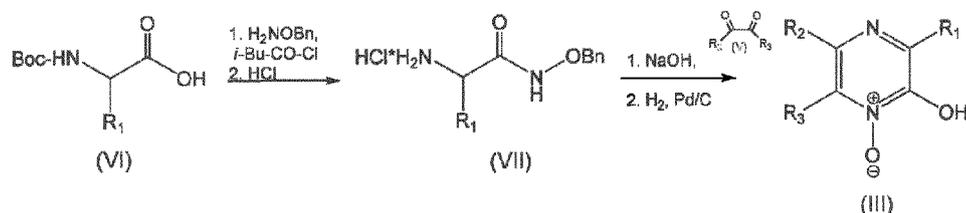
30



35 De manera análoga a esto pueden usarse también rutas de síntesis ligeramente modificadas, en las condiciones de reacción conocidas por el experto, para la preparación de los correspondientes ligandos de fórmula general (III). Así,

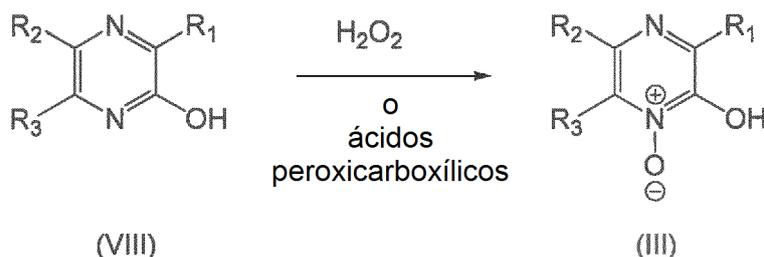
según la síntesis de Ohkanda *et. al* (Bull. Chem. Soc. Jpn. 1993, 66, 841-847) partiendo de aminoácidos protegidos en el extremo N-terminal de fórmula general (VI) pueden prepararse los ácidos aminohidroxámicos (VII) protegidos con O-bencilo de manera correspondiente, que tras la reacción con compuestos de 1-2-dicarbonilo de fórmula general (IV) así como la separación del grupo O-bencilo pueden convertirse en ligandos de fórmula general (III).

5 También en esta ruta de síntesis alternativa puede producirse (IIIa).



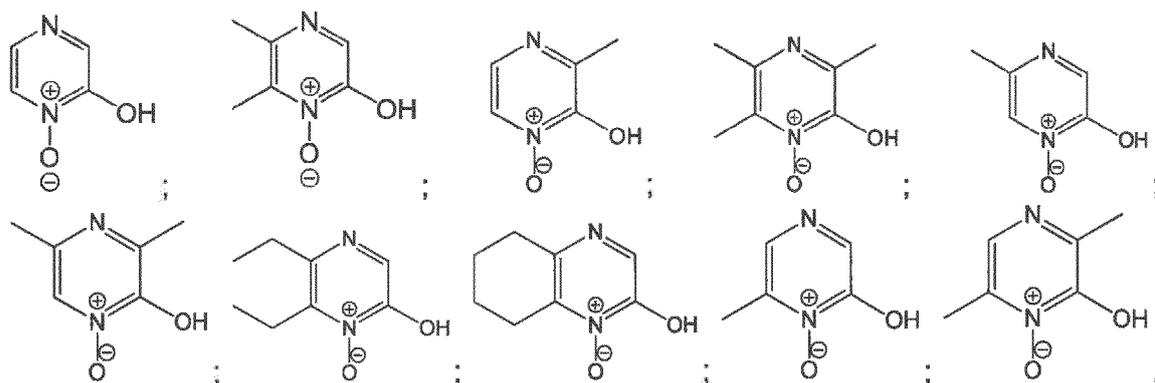
Boc = *t*-butiloxycarbonilo; Bn = bencilo

10 Generalmente puede realizarse la preparación de los 1-óxidos de pirazin-2-ol (III) también mediante otras rutas de síntesis conocidas por el experto. Por consiguiente existe por ejemplo la posibilidad de preparar las pirazinas (VIII) sustituidas de manera correspondiente mediante reacción con agentes de oxidación adecuados tales como peróxido de hidrógeno o ácidos peroxicarboxílicos para dar los productos deseados de fórmula general (III) (por ejemplo J. Org. Chem. 1958, 23, 1603-1606), determinándose tanto la regioquímica de la oxidación como también el grado de oxidación (sencillo o doble) por las condiciones de reacción, en particular el reactivo de oxidación y el patrón de sustitución de la correspondiente pirazina (por ejemplo J. Heterocycl. Chem. 1983, 19, 1061, J. Heterocycl. Chem. 1989, 26, 812).



20

Ejemplos de los compuestos de partida 1-óxido de pirazin-2-ol (III) incluyen en particular los siguientes:



25

A partir de estos compuestos resultan los ligandos de los compuestos de complejo de hierro de acuerdo con la invención mediante desprotonación sencilla del grupo hidroxilo.

30 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención, en los que el complejo de hierro(III) lleva formalmente una carga positiva, incluyen por ejemplo sales con aniones adecuados, tales como carboxilatos, sulfonatos, sulfatos, cloruros, bromuros, yoduros, fosfatos, tartratos, metanosulfonatos, hidroxietanosulfonatos, glicinatos, maleatos, propionatos, fumaratos, toluenosulfonatos, bencenosulfonatos, trifluoroacetatos, naftalenodisulfonatos-1,5, salicilatos, benzoatos, lactatos, sales del ácido málico, sales del ácido 3-hidroxi-2-naftoico-2, citratos y acetatos.

35

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención, en los que el complejo de

hierro(III) lleva formalmente una carga negativa, incluyen por ejemplo sales con bases adecuadas farmacéuticamente aceptables, tales como por ejemplo sales con hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos, tales como NaOH, KOH, Ca(OH)₂, Mg(OH)₂ etc., compuestos de amina, tal como etilamina, dietilamina, trietilamina, 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-hidroximetil-propanodiol-(1,3) (TRIS) etc.

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

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

Efectos farmacológicos ventajosos:

Los inventores han encontrado sorprendentemente que los compuestos de complejo de 1-óxido de pirazin-2-ol de hierro(III), que son objeto de la presente invención y que en particular se representan mediante la fórmula estructural general (II), son complejos de hierro estables biodegradables y son adecuados para su uso como fármaco para el tratamiento y la profilaxis de estados de deficiencia de hierro y anemias por deficiencia de hierro así como de los síntomas que acompañan a esto.

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

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

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

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

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

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

Los compuestos de acuerdo con la invención así como las combinaciones mencionadas anteriormente de los compuestos de acuerdo con la invención con otros principios activos o fármacos pueden usarse por consiguiente en particular para la preparación de medicamentos para el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro, tal como anemias por deficiencia de hierro en embarazadas, de la anemia por deficiencia de hierro latente en niños y adolescentes, de la anemia por deficiencia de hierro como consecuencia de anomalías gastrointestinales, de la

anemia por deficiencia de hierro como consecuencia de pérdidas de sangre, tal como mediante hemorragias gastrointestinales (por ejemplo como consecuencia de úlceras, carcinomas, hemorroides, trastornos inflamatorios, toma de ácido acetilsalicílico), menstruación, heridas, anemia por deficiencia de hierro como consecuencia de psilosis (síndrome de mala absorción), anemia por deficiencia de hierro como consecuencia de la absorción de hierro reducida en la alimentación, en particular en niños y adolescentes que comen de manera selectiva, inmunodeficiencias provocadas por anemia por deficiencia de hierro, alteración de la capacidad cognitiva provocada por anemia por deficiencia de hierro, síndrome de piernas inquietas.

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

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 eventualmente uno o varios compuestos adicionales farmacéuticamente eficaces así como eventualmente uno o varios vehículos y/o coadyuvantes y/o disolventes farmacológicamente compatibles. Las composiciones farmacéuticas mencionadas contienen por ejemplo hasta el 99 % en peso o hasta el 90 % en peso o hasta el 80 % en peso o hasta el 70 % en peso de los compuestos de acuerdo con la invención, formándose el resto respectivamente por vehículos y/o coadyuvantes y/o disolventes farmacológicamente compatibles.

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 pastillas, comprimidos, comprimidos resistentes a los jugos gástricos, comprimidos de película, comprimidos de capas, formulaciones de liberación retardada para la administración oral, subcutánea o cutánea (en particular como parches), formulación de liberación lenta, grageas, supositorios, geles, pomadas, jarabe, granulados, supositorios, emulsiones, dispersiones, microcápsulas, microformulaciones, nanoformulaciones, formulaciones liposómicas, cápsulas, cápsulas resistentes a los jugos gástricos, polvos, polvos para inhalación, formulaciones microcristalinas, pulverizaciones para inhalación, polvos, gotas, gotas nasales, pulverizaciones nasales, aerosoles, ampollas, soluciones, zumos, suspensiones, soluciones para infusión o soluciones para inyección etc.

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

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

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

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden administrarse en composiciones farmacéuticas que pueden contener distintos vehículos y/o coadyuvantes orgánicos o inorgánicos, tal como se usan habitualmente para fines farmacéuticos en particular para formulaciones de fármacos sólidas, tales como por ejemplo excipientes (tales como sacarosa, almidón, manitol, sorbitol, lactosa, glucosa, celulosa, talco, fosfato de calcio, carbonato de calcio), aglutinantes (tales como celulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polipropilpirrolidona, gelatina, goma arábiga, polietilenglicol, sacarosa, almidón), disgregantes (tales como almidón, almidón hidrolizado, carboximetilcelulosa, sal de calcio de carboximetilcelulosa, hidroxipropilalmidón, glicolalmidón sódico, bicarbonato de sodio, fosfato de calcio, citrato de calcio), agentes de deslizamiento o lubricantes (tales como estearato de magnesio, talco, laurilsulfato de sodio), un agente formador de sabor (tal como ácido cítrico, mentol, glicina, polvo de naranja), conservantes (tal como benzoato de sodio, bisulfito de sodio, metilparabeno, propilparabeno), estabilizadores (tales como ácido cítrico, citrato de sodio, ácido acético y ácidos policarboxílicos de la serie Titriplex, tales como por ejemplo ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA), agentes de suspensión (tales como metilcelulosa, polivinilpirrolidona, estearato de aluminio), agentes dispersantes, diluyentes (tales como agua, disolventes orgánicos), cera de abejas, manteca de cacao, polietilenglicol, petrolato blanco etc.

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

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

20 PARTE EXPERIMENTAL

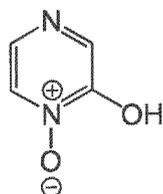
Las denominaciones de ligando se elaboraron según la nomenclatura de la IUPAC con el programa ACD/Name, Version 12.01 de Advanced Chemistry Development Inc.

25 Abreviaturas

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

Compuestos de partida:

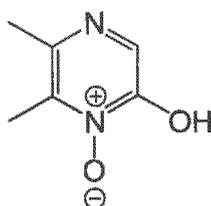
30 **A. 1-Óxido de pirazin-2-ol**



La síntesis se realizó de manera análoga a la siguiente bibliografía: G. Dunn *et al.*, J. Chem. Soc. 1949, 2707-2712.

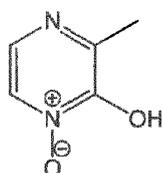
35

B. 1-Óxido de 5,6-dimetil-pirazin-2-ol



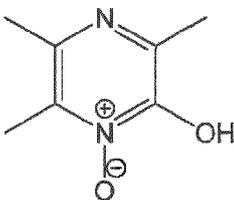
40 La síntesis se realizó de manera análoga a la siguiente bibliografía: G. Dunn *et al.*, J. Chem. Soc. 1949, 2707-2712.

C. 1-Óxido de 3-metilpirazin-2-ol



La síntesis se realizó de manera análoga a la siguiente bibliografía: G. Dunn *et al.*, J. Chem. Soc. 1949, 2707-2712.

D. 1-Óxido de 3,5,6-trimetilpirazin-2-ol

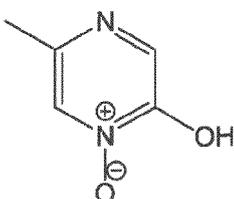


5

La síntesis se realizó de manera análoga a la siguiente bibliografía: G. Dunn *et al.*, J. Chem. Soc. 1949, 2707-2712.

E. 1-Óxido de 5-metilpirazin-2-ol

10



Se enfriaron 100 mmol (9 g) de ácido glicín-hidroxámico en 200 ml en cada caso de agua y metanol hasta -25 °C, se añadieron gota a gota 100 mmol (15,4 ml de solución al 40 %) de metilglioxal y a continuación se ajustó con 10 ml de NaOH al 30 % a aprox. pH 11. En 2 h se calentó hasta 5 °C y se concentró a vacío hasta la mitad del volumen del disolvente. Con HCl al 20 % se ajustó hasta pH 3, se separó por filtración el sólido precipitado y se secó. Se obtuvieron 7,28 g (52 % de rendimiento) del compuesto del título.

15

IR (en sustancia, cm^{-1}): 1644, 1577, 1527, 1454, 1425, 1381, 1333, 1229, 1141, 1062, 1028, 949, 896, 835, 806, 732.

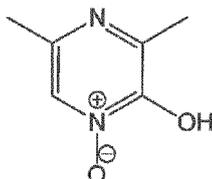
20

Análisis elemental CHN: C, 42,91; H, 4,49; N, 19,54.

RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] = 8,04 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 2,21 (s, 3H).

F. 1-Óxido de 3,5-dimetilpirazin-2-ol

25



Se enfriaron 407 mmol (42,4 g) de ácido alanín-hidroxámico en 200 ml en cada caso de agua y metanol hasta -10 °C, se añadieron gota a gota 400 mmol (57 ml de solución al 40 %) de metilglioxal y a continuación se ajustó con 19 ml de NaOH al 30 % a aprox. pH 11. En el intervalo de 2 h se calentó hasta 0 °C y entonces se ajustó con HCl al 20 % hasta pH 3. La solución se concentró con destilación a vacío hasta sequedad, el residuo se calentó a reflujo con 50 ml de etanol, tras el enfriamiento se filtró y el filtrado se concentró de nuevo hasta sequedad. Se disolvieron 44 g del residuo sólido en 50 ml de agua y se mezclaron con 15 mmol (4,06 g) de FeCl₃·6H₂O, se calentaron durante 30 min hasta 50 °C, se concentraron y se dejaron durante 4 h a 5 °C. El sólido precipitado se separó por filtración y se secó. Se ajustaron 3,7 g de sólido en 50 ml de agua y 10 ml de etanol con 6 ml de NaOH 1 M hasta pH 11, se agitó durante la noche y se separó por centrifugación. El residuo se separó por decantación, se ajustó con 3 ml de HCl 1 M hasta pH 3 y se concentró hasta sequedad. Se sometieron a reflujo 4,2 g de sólido en 20 ml de etanol, se enfriaron y se separaron por filtración. El filtrado se concentró de nuevo hasta sequedad y los 2,8 g de sólido obtenidos se suspendieron con 10 ml de agua, se calentaron hasta 50 °C y se dejaron enfriar durante la noche. La suspensión se centrifugó, el sobrenadante se separó por decantación y se concentró hasta sequedad. Se obtuvieron 2,0 g (3,5 % de rendimiento) del compuesto del título.

30

35

40

IR (en sustancia, cm^{-1}): 1633, 1579, 1526, 1423, 1372, 1318, 1274, 1212, 1148, 1030, 987, 934, 829, 751, 681, 613.

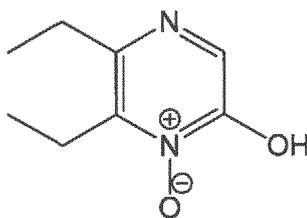
CL-EM (m/z): 141,6 (M+H).

45

Análisis elemental CHN: C, 50,15; H, 5,75; N, 18,83.

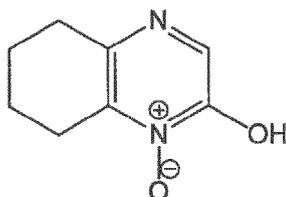
RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] = 7,64 (s, 1 H), 2,31 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

G. 1-Óxido de 5,6-dietilpirazin-2-ol



La síntesis se realizó de manera análoga a la siguiente bibliografía: G. Dunn *et al.*, J. Chem. Soc. 1949, 2707-2712.

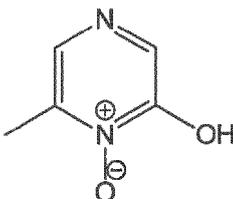
5 **H. 1-Óxido de 5,6,7,8-tetrahydroquinoxalin-2-ol**



La síntesis se realizó de manera análoga a la siguiente bibliografía: G. Dunn *et al.*, J. Chem. Soc. 1949, 2707-2712.

10

I. 1-Óxido de 6-metilpirazin-2-ol



15 Se disolvieron 156 mmol (20 g) de 2-cloro-6-metilpirazina en 80 ml de ácido sulfúrico al 96 %, se añadieron 222 mmol (63 g) de peroxodisulfato de potasio en porciones a 10 °C y se agitaron durante 2 días a 10 °C así como durante 1 día a temperatura ambiente (véase C.E. Mixan, R. Garth, J. Org. Chem. 1977, 42, 1869-1871). La mezcla de reacción se vertió en 200 g de hielo, se neutralizó con adición de etanol con hidróxido de calcio, entonces se separó por filtración y se lavó posteriormente con etanol. El filtrado se evaporó hasta sequedad, el sólido obtenido

20 (20 g) se sometió a reflujo durante 3 h en 300 ml de solución de KOH al 20 % y tras enfriar se ajustó con HCl al 20 % hasta pH 3. La solución se evaporó hasta sequedad, el residuo se llevó a ebullición a reflujo durante 2 h con 0,2 l de etanol, tras el enfriamiento se filtró y el filtrado se evaporó hasta sequedad. A partir de 7,4 g de producto bruto se obtuvieron tras recristalización en etanol/tetrahidrofurano 2,17 g (10 % de rendimiento, 93 % de pureza) del compuesto del título.

25

IR (en sustancia, cm^{-1}): 1649, 1573, 1541, 1454, 1413, 1389, 1374, 1297, 1247, 1208, 1171, 1126, 1055, 1037, 981, 896, 848, 816, 718.

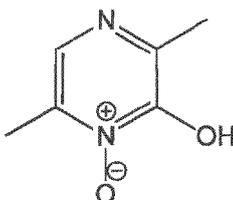
CL-EM (m/z): 127,4 (M+H).

Análisis elemental CHN: C, 44,77; H, 4,56; N, 20,72.

30

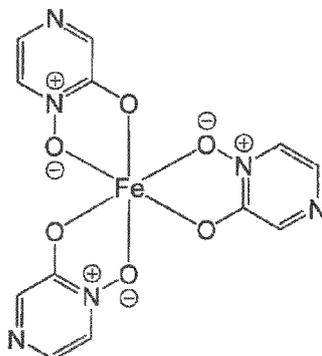
RMN- ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 7,95 (s, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 2,31 (s, 3H).

J. 1-Óxido de 3,6-dimetilpirazin-2-ol



35

La síntesis se realizó de manera análoga a la siguiente bibliografía: A. Ohta *et al.*, J. Heterocyclic Chem. 1981, 18, 555-558.

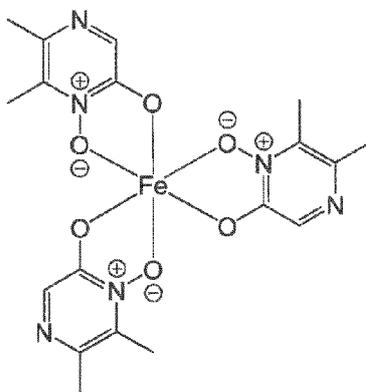
Compuestos de complejo de hierro (ejemplos)**Ejemplo 1****5 Complejo de tris-(1-óxido de pirazin-2-ol) de hierro(III)**

10 Se disolvieron 15 mmol (1,77 g) de **1-óxido** de pirazin-2-ol (de manera análoga a G. Dunn *et al.*, J. Chem. Soc. 1949, 2707-2712) en 50 ml de etanol, se calentaron a reflujo y se añadieron 5 mmol (1,352 g) de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ disuelto en 20 ml de etanol. Con reflujo se añadieron gota a gota 50 ml de agua y se dejó enfriar la mezcla de reacción. A continuación se ajustó con 15 ml de NaOH 1 M hasta pH 4,5, se agitó durante 2 h a 50 °C y tras el enfriamiento se separó por filtración el producto y a 50 °C se secó en un armario de secado a vacío. Se obtuvieron 1,89 g (95 % de rendimiento de Fe) del compuesto del título.

15 IR (en sustancia, cm^{-1}): 3096, 3060, 1595, 1517, 1476, 1440, 1340, 1289, 1188, 1157, 1048, 921, 890, 830, 801.
 Contenido en Fe: 13,8 % [m/m]
 Contenido en cloruro: 3,0 % [m/m]

20 Ejemplo 2

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

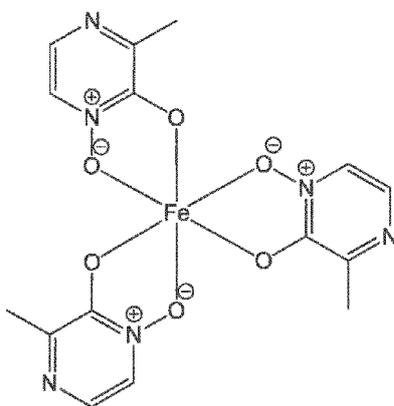


25 Se disolvieron 15 mmol (2,213 g) de 1-óxido de 5,6-dimetilpirazin-2-ol (de manera análoga a G. Dunn *et al.*, J. Chem. Soc. 1949, 2707-2712) en 50 ml de etanol, se calentaron a reflujo y se añadieron 5 mmol (1,352 g) de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ disuelto en 25 ml de etanol. Con reflujo se añadieron gota a gota 75 ml de agua y se dejó enfriar la mezcla de reacción. A continuación se ajustó con 10 ml de NaOH 1 M hasta pH 4,5, se agitó durante 2 h a 50 °C y tras el enfriamiento se separó por filtración el producto y a 50 °C se secó en un armario de secado a vacío. Se obtuvieron 2,07 g (86 % de rendimiento de Fe) del compuesto del título.

30 IR (en sustancia, cm^{-1}): 3037, 1594, 1477, 1361, 1276, 1217, 1161, 1093, 1065, 1018, 968, 878, 771, 692.
 Contenido en Fe: 11,63 % [m/m]
 35 Contenido en cloruro: 0,0 % [m/m] (no detectable)

Ejemplo 3

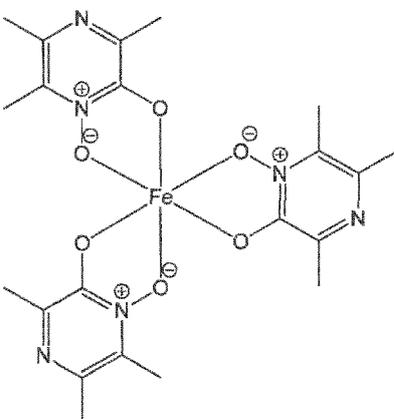
40 Complejo de tris-(1-óxido de 3-metilpirazin-2-ol) de hierro(III)



- 5 Se calentaron a reflujo 12 mmol (1,51 g) de 1-óxido de 3-metilpirazin-2-ol (de manera análoga a G. Dunn *et al.*, J. Chem. Soc. 1949, 2707-2712) en 100 ml de etanol y se añadieron 4 mmol (1,08 g) de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ disuelto en 20 ml de etanol. Con reflujo se añadieron gota a gota 120 ml de agua, se separó por filtración la mitad de los disolventes y se dejó enfriar la mezcla de reacción. A continuación se ajustó con 9 ml de NaOH 1 M hasta pH 4,4 y se agitó aún durante 15 min a 50 °C. Tras el enfriamiento se separó por filtración el producto y se secó. Se obtuvieron 1,57 g (89 % de rendimiento de Fe) del compuesto del título.
- 10 IR (en sustancia, cm^{-1}): 1588, 1523, 1487, 1373, 1333, 1314, 1257, 1185, 1099, 1032, 946, 881, 809, 793, 752, 729.
Análisis elemental CHN: C, 41,92; H, 3,58; N, 19,33.
Contenido en Fe: 12,7 % [m/m]
Contenido en cloruro: 0,0 % [m/m] (no detectable)

15 Ejemplo 4

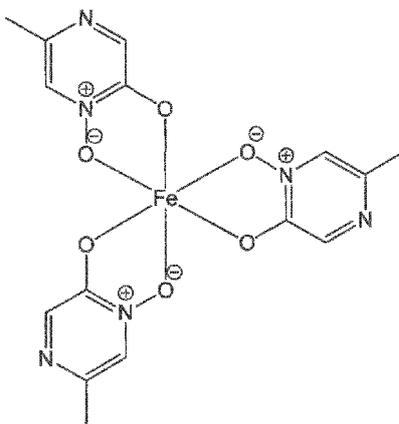
Tris-(1-óxido de 3,5,6-trimetilpirazin-2-ol) de hierro(III)



- 20 Se calentaron a reflujo 39 mmol (6,0 g) de 1-óxido de 3,5,6-trimetilpirazin-2-ol (de manera análoga a G. Dunn *et al.*, J. Chem. Soc. 1949, 2707-2712) en 80 ml de etanol y se añadieron 13 mmol (3,5 g) de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ disuelto en 10 ml de etanol. Con reflujo se añadieron gota a gota 80 ml de agua, se separó por filtración la mitad de los disolventes y se dejó enfriar la mezcla de reacción. A continuación se ajustó con 48 ml de NaOH 1 M hasta pH 4,4 y se agitó aún durante 15 min a 50 °C. Tras el enfriamiento se separó por filtración el producto y se secó. Se obtuvieron 6,48 g (90 % de rendimiento de Fe) del compuesto del título.
- 25 IR (en sustancia, cm^{-1}): 1587, 1486, 1413, 1363, 1332, 1182, 1129, 1082, 1005, 940, 873, 749, 721.
Análisis elemental CHN: C, 47,67; H, 5,26; N, 15,82.
- 30 Contenido en Fe: 10,07 % [m/m]
Contenido en cloruro: 0,0 % [m/m] (no detectable)

Ejemplo 5

35 Complejo de tris-(1-óxido de 5-metilpirazin-2-ol) de hierro(III)

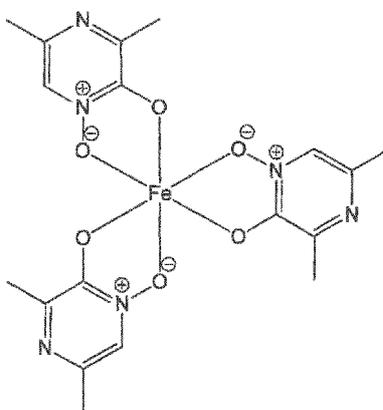


Se calentaron a reflujo 42,8 mmol (6,0 g, 90 % de pureza) de 1-óxido de 5-metilpirazin-2-ol en 360 ml de etanol y se añadieron 14,3 mmol (3,86 g) de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ disuelto en 20 ml de etanol. Con reflujo se añadieron gota a gota 380 ml de agua, se separó por filtración la mitad de los disolventes y se dejó enfriar la mezcla de reacción. A continuación se ajustó con 45 ml de NaOH 1 M hasta pH 4,4 y se agitó aún durante 30 min a 50 °C. Tras el enfriamiento se separó por filtración el producto y se secó. Se obtuvieron 5,31 g (80 % de rendimiento de Fe) del compuesto del título.

- 10 IR (en sustancia, cm^{-1}): 1611, 1514, 1486, 1450, 1398, 1380, 1340, 1256, 1205, 1184, 1122, 1039, 1007, 939, 918, 873, 840, 757, 742.
 Análisis elemental CHN: C, 40,88; H, 3,55; N, 18,86.
 Contenido en Fe: 11,96 % [m/m]
 Contenido en cloruro: 0 % [m/m] (no detectable)

15 Ejemplo 6

Complejo de tris-(1-óxido de 3,5-dimetilpirazin-2-ol) de hierro(III)

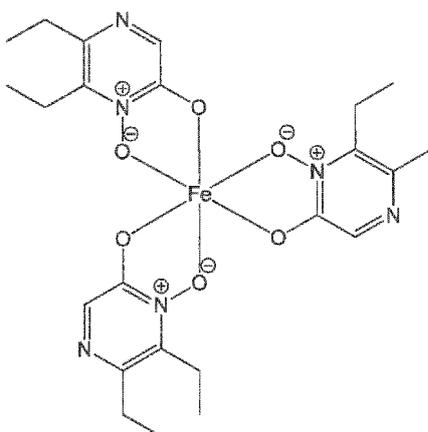


- 20 Se calentaron a reflujo 11,4 mmol (1,68 g) de 1-óxido de 3,5-dimetilpirazin-2-ol en 50 ml de etanol y se añadieron 3,8 mmol (1,03 g) de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ disuelto en 10 ml de etanol. Con reflujo se añadieron gota a gota 50 ml de agua, se separó por destilación la mitad de los disolventes y se dejó enfriar la mezcla de reacción. A continuación se ajustó con 7 ml de NaOH 1 M hasta pH 4,4 y tras separar por destilación otros 30 ml de disolvente se agitó durante la noche. El producto se separó por filtración y se secó, se obtuvieron 1,11 g (47 % de rendimiento de Fe) del compuesto del título.

- 30 IR (en sustancia, cm^{-1}): 1526, 1489, 1373, 1332, 1306, 1226, 1141, 1055, 940, 834, 748, 643, 605.
 Contenido en Fe: 9,07 % [m/m]
 Contenido en cloruro: 0,79 % [m/m]

Ejemplo 7

- 35 **Complejo de tris-(1-óxido de 5,6-dietilpirazin-2-ol) de hierro(III)**



5 Se calentaron a reflujo 6,6 mmol (1,1 g) de 1-óxido de 5,6-dietilpirazin-2-ol en 30 ml de etanol y se añadieron 2,2 mmol (0,6 g) de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ disuelto en 10 ml de etanol. Con reflujo se añadieron gota a gota 35 ml de agua, se separó por destilación la mitad de los disolventes y se dejó enfriar la mezcla de reacción. A continuación se ajustó con 3,8 ml de NaOH 1 M hasta pH 4,2, se separó por filtración el producto y se secó. Se obtuvieron 1,15 g (99 % de rendimiento de Fe) del compuesto del título.

10 IR (en sustancia, cm^{-1}): 2974, 2937, 2876, 1706, 1588, 1509, 1479, 1457, 1353, 1260, 1214, 1158, 1105, 1048, 981, 950, 895, 782, 754, 687, 667, 608.

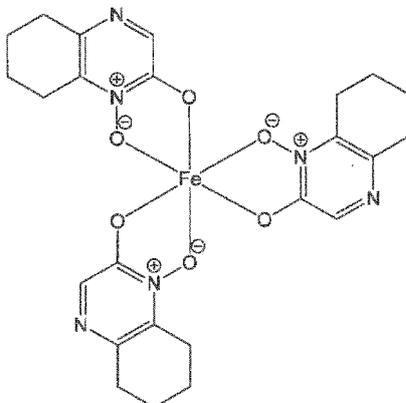
Análisis elemental CHN: C, 51,5; H, 6,27; N, 14,31.

Contenido en Fe: 10,6 % [m/m]

Contenido en cloruro: 3,4 % [m/m]

15 Ejemplo 8

Complejo de tris-(1-óxido de 5,6,7,8-tetrahidroquinoxalin-2-ol) de hierro(III)



20 Se calentaron a reflujo 15 mmol (2,62 g) de 1-óxido de 5,6,7,8-tetrahidroquinoxalin-2-ol en 100 ml de etanol y se añadieron 5 mmol (1,35 g) de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ disuelto en 30 ml de etanol. Con reflujo se añadieron gota a gota 100 ml de agua, se separó por filtración la mitad de los disolventes y se dejó enfriar la mezcla de reacción. A continuación se ajustó con 15 ml de NaOH 1 M hasta pH 4,5, se separó por filtración el producto y se secó. Se obtuvieron 2,52 g (91 % de rendimiento de Fe) del compuesto del título.

25 IR (en sustancia, cm^{-1}): 2933, 1592, 1519, 1486, 1433, 1366, 1325, 1266, 1245, 1217, 1184, 1134, 1102, 1067, 987, 966, 887, 856, 821, 762, 690, 633, 611.

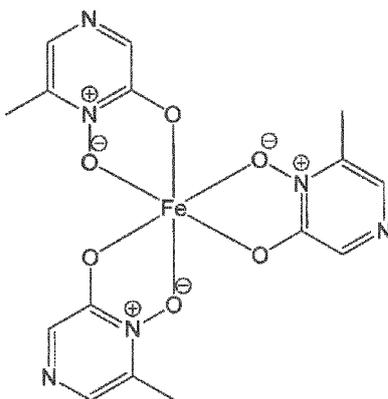
Análisis elemental CHN: C, 52,44; H, 5,03; N, 15,21.

30 Contenido en Fe: 10,12 % [m/m] Contenido en cloruro: 0,0 % [m/m] (no detectable)

Ejemplo 9

Complejo de tris-(1-óxido de 6-metilpirazin-2-ol) de hierro(III)

35



Se calentaron a reflujo 15,4 mmol (1,94 g) de 1-óxido de 6-metilpirazin-2-ol en 30 ml de etanol y se añadieron 5,1 mmol (1,39 g) de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ disuelto en 5 ml de etanol. Con reflujo se añadieron gota a gota otros 45 ml de etanol y 75 ml de agua, se separaron por destilación 120 ml de disolvente y se dejó enfriar la mezcla de reacción. A continuación se ajustó con 15 ml de NaOH 1 M hasta pH 4,4, se agitó posteriormente durante 30 min a 50 °C, entonces se separó por filtración el producto y se secó. Se obtuvieron 2,1 g (92 % de rendimiento de Fe) del compuesto del título.

10 IR (en sustancia, cm^{-1}): 1597, 1528, 1478, 1409, 1379, 1357, 1218, 1189, 1170, 1134, 1080, 1035, 989, 924, 861, 828, 712.

Análisis elemental CHN: C, 40,68; H, 3,48; N, 18,77.

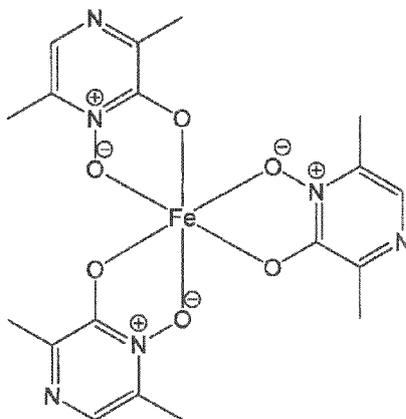
Contenido en Fe: 12,62 % [m/m]

Contenido en cloruro: 0,0 % [m/m] (no detectable)

15

Ejemplo 10

Complejo de tris-(1-óxido de 3,6-dimetilpirazin-2-ol) de hierro(III)



20

Se calentaron a reflujo 15 mmol (2,1 g) de 1-óxido de 3,6-dimetilpirazin-2-ol en 50 ml de etanol y se añadieron 5 mmol (1,35 g) de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ disuelto en 10 ml de etanol. Con reflujo se añadieron gota a gota 50 ml de agua, se separaron por destilación 90 ml de disolvente y se dejó enfriar la mezcla de reacción. A continuación se ajustó con 12 ml de NaOH 1 M hasta pH 4,4, se separó por filtración el producto y se secó. Se obtuvieron 2,2 g (87 % de rendimiento de Fe) del compuesto del título.

25

IR (en sustancia, cm^{-1}): 1599, 1529, 1486, 1455, 1413, 1370, 1316, 1252, 1171, 1123, 1028, 978, 940, 859, 752, 707.

30 Análisis elemental CHN: C, 45,28; H, 4,31; N, 17,33.

Contenido en Fe: 11,04 % [m/m]

Contenido en cloruro: 0,0 % [m/m] (no detectable)

35

PROCEDIMIENTO DE PRUEBA FARMACOLÓGICO:

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

ES 2 623 300 T3

Se alimentaron ratones NMRI (SPF) machos (de aproximadamente 3 semanas de edad) durante aproximadamente 3 semanas con dieta pobre en hierro (aproximadamente 5 ppm de hierro). Entonces a 6 ratones en cada caso se les administró 2 veces al día durante 5 días con una interrupción de 2 días (día 1 - 5 y 8 - 12) los complejos de hierro por medio de alimentación forzada (2 mg de hierro/kg de peso corporal/día). 6 ratones sirvieron como grupo control (control negativo) y en lugar de esto recibieron agua. El uso en el día 15 se calculó a partir del aumento de hemoglobina y del aumento del peso corporal según la fórmula

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

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

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

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

10

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

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

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

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

BW₄ = peso corporal (g) en el día 1

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

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

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

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

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

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

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

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

La siguiente tabla muestra los resultados:

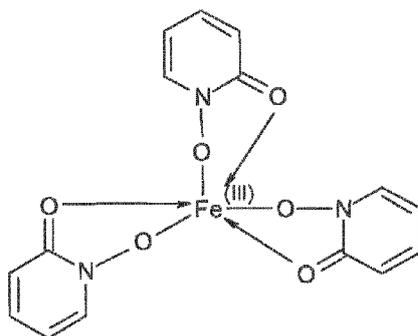
Tabla:

N.º de ejemplo	Uso tras 15 d (% abs.)	Desviación estándar (+/- 0,5)
1	56	13
2	61	11
3	77	15
4	32	15
5	37	7
10	58	16
ejemplo de comparación*	25	13

30

***Ejemplo de comparación:**

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



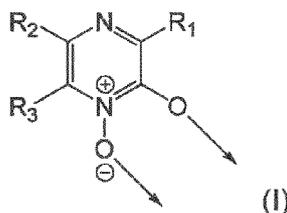
de manera análoga al documento EP 0138420 y se sometió a prueba para demostrar la influencia del cuerpo base heterocíclico. El documento EP0138420 divulga en el ejemplo 7 únicamente compuestos de complejo de tris(1-óxido de piridinon-2-ol) de hierro(III), que llevan en el anillo de piridina otros sustituyentes. Allí no se divulga el compuesto de complejo de tris(1-óxido de piridinon-2-ol) de hierro(III) no sustituido, consultado en el presente documento para la comparación. Tal como muestran los resultados en la tabla anterior, el correspondiente compuesto de pirimidina de acuerdo con la invención del ejemplo 1 presenta un uso de hierro claramente mejorado en comparación con el compuesto de comparación de piridina de manera análoga al documento EP 0138420. También los compuestos de ejemplo 2, 3, 4, 5 y 10 de acuerdo con la invención muestran un uso de hierro mejorado en comparación con la sustancia de comparación.

Los valores de uso de hierro medidos representan un parámetro importante en cuanto a la indicación del tratamiento de estados de deficiencia de hierro y anemias por deficiencia de hierro, ya que este parámetro refleja no solo la absorción de hierro, sino también la relación entre el peso corporal y la absorción de hierro, lo que es importante en el uso de animales adolescentes en el modelo animal. Si se consideraran solo los valores de hemoglobina que representan una medida del hierro absorbido y usado realmente, se dejaría sin considerar la proporción que se basa en el crecimiento de los animales. Por consiguiente, el uso de hierro representa una magnitud medida más precisa, aunque el uso de hierro y los valores de hemoglobina están correlacionados entre sí en la mayoría de los casos. Una consideración del nivel sérico de hierro puro, que sería medible igualmente, se tiene menos en consideración, dado que si bien se da una afirmación sobre la cantidad de hierro que accede al organismo, sin embargo no sobre cuánto puede el organismo aprovechar también del mismo.

La invención se ilustra adicionalmente mediante las siguientes formas de realización:

1. Compuestos de complejo de 1-óxido de pirazin-2-ol de hierro(III) o sus sales farmacéuticamente compatibles para su uso como fármaco.

2. Compuestos de complejo de hierro(III) según la forma de realización 1, que contienen al menos un ligando de fórmula (I):



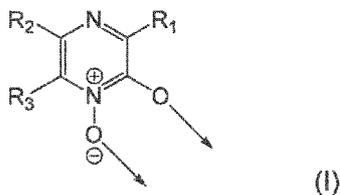
en la que

la flecha representa en cada caso un enlace de coordinación a uno o varios átomos de hierro, y R_1 , R_2 , R_3 pueden ser iguales o distintos y se seleccionan del grupo que está constituido por:

- hidrógeno,
- halógeno,
- alquilo eventualmente sustituido,
- alcoxilo eventualmente sustituido,
- arilo eventualmente sustituido,
- alcoxycarbonilo eventualmente sustituido, y
- aminocarbonilo eventualmente sustituido 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 eventualmente sustituido, que puede presentar eventualmente uno o varios heteroátomos, o sales farmacéuticamente compatibles de los mismos.

3. Compuestos de complejo de hierro(III) para su uso según una o varias de las formas de realización 1 a 2, que contienen al menos un ligando de fórmula (I):



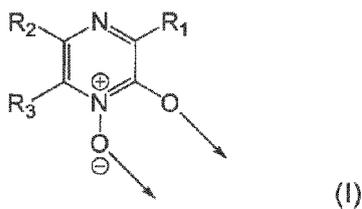
5

en la que la flecha representa en cada caso un enlace de coordinación a uno o varios átomos de hierro, y R_1 , R_2 , R_3 pueden ser iguales o distintos y se seleccionan del grupo que está constituido por:

- 10
- hidrógeno,
 - alquilo eventualmente sustituido y
 - halógeno, o

15 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.

4. Compuestos de complejo de hierro(III) para su uso según una o varias de las formas de realización 1 a 3, que contienen al menos un ligando de fórmula (I):

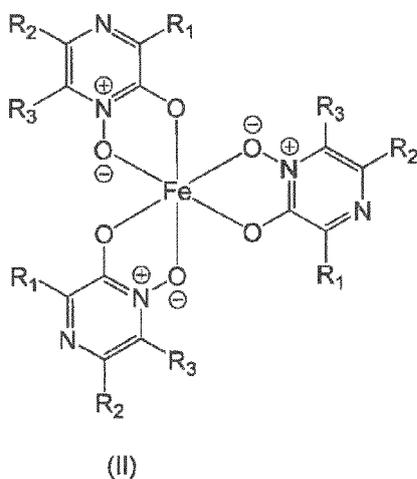


20

en la que la flecha representa en cada caso un enlace de coordinación a uno o varios átomos de hierro, R_1 , R_2 , R_3 son iguales o distintos y se seleccionan del grupo que está constituido por hidrógeno y alquilo que puede estar sustituido eventualmente por alcóxido, o R_2 y R_3 forman juntos un grupo propileno ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), butileno ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), azabutileno u oxabutileno, o sales farmacéuticamente compatibles de los mismos.

25

30 5. Compuestos de complejo de hierro(III) para su uso según una o varias de las formas de realización 1 a 4, que presentan la siguiente fórmula:



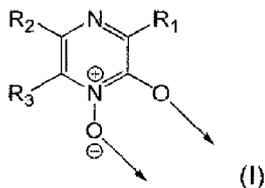
35 en la que R_1 , R_2 , R_3 en cada caso pueden ser iguales o distintos y son tal como se han definido anteriormente, y sales farmacéuticamente compatibles de los mismos.

6. Compuestos de complejo de 1-óxido de pirazin-2-ol de hierro(III), tal como se han definido en una de las formas de realización 1 a 5, en forma sólida.
- 5 7. Compuestos de complejo de 1-óxido de pirazin-2-ol de hierro(III) según la forma de realización 6 para su uso como fármaco.
8. Compuestos de complejo de hierro(III) para su uso según una de las formas de realización 1 a 5 así como 7 para su uso en el tratamiento y la profilaxis de estados de deficiencia de hierro y anemias por deficiencia de hierro así como de los síntomas que acompañan a esto.
- 10 9. Compuestos de complejo de hierro(III) para su uso según la forma de realización 8, en los que los síntomas incluyen: fatiga, falta de energía, dificultades de concentración, eficiencia cognitiva baja, dificultades para encontrar las palabras correctas, falta de memoria, palidez poco natural, irritabilidad, aceleración de la frecuencia cardíaca (taquicardia), lengua escocida o hinchada, bazo agrandado, antojos de embarazada (pica), dolores de cabeza, pérdida del apetito, elevada propensión a infecciones, estados de ánimo depresivos.
- 15 10. Compuestos de complejo de hierro(III) para su uso según la forma de realización 8 6 para el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en embarazadas, de la anemia por deficiencia de hierro latente en niños y adolescentes, de la anemia por deficiencia de hierro como consecuencia de anomalías gastrointestinales, de la anemia por deficiencia de hierro como consecuencia de pérdidas de sangre, tal como mediante hemorragias gastrointestinales (por ejemplo como consecuencia de úlceras, carcinomas, hemorroides, trastornos inflamatorios, toma de ácido acetilsalicílico), de la anemia por deficiencia de hierro como consecuencia de la menstruación, de la anemia por deficiencia de hierro como consecuencia de heridas, de la anemia por deficiencia de hierro como consecuencia de psilosis (síndrome de mala absorción), de la anemia por deficiencia de hierro como consecuencia de la absorción de hierro reducida en la alimentación, en particular en niños y adolescentes que comen de manera selectiva, de las inmunodeficiencias provocadas por anemia por deficiencia de hierro, de la alteración de la capacidad cognitiva provocada por anemias por deficiencia de hierro, del síndrome de las piernas inquietas provocado por anemias por deficiencia de hierro, anemias por deficiencia de hierro en cáncer, anemias por deficiencia de hierro desencadenadas por quimioterapia, anemias por deficiencia de hierro desencadenadas por inflamación (AI), anemias por deficiencia de hierro en caso de insuficiencia cardíaca congestiva (CHF; *congestive heart failure*), anemias por deficiencia de hierro en caso de insuficiencia renal crónica en estadio 3-5 (CKD 3-5; *chronic kidney diseases stage 3-5*), anemias por deficiencia de hierro desencadenadas por inflamación crónica (ACD), anemias por deficiencia de hierro en caso de artritis reumatoide (RA; *rheumatoid arthritis*), anemias por deficiencia de hierro en caso de lupus sistémico eritematoso (SLE; *systemic lupus erythematosus*) y anemias por deficiencia de hierro en caso de enfermedades inflamatorias intestinales (IBD; *inflammatory bowel diseases*).
- 20 25 30 35 11. Compuestos de complejo de hierro(III) para su uso según una de las formas de realización 1 a 5 así como 7 a 10, en los que el compuesto de complejo de hierro(III) se administra por vía oral.
- 40 12. Compuestos de complejo de hierro(III) para su uso según la forma de realización 11, en los que la administración se realiza en forma de un comprimido o una cápsula, incluyendo formas resistentes a ácidos o formas con revestimientos dependientes del pH.
- 45 13. Fármaco que contiene compuestos de complejo de hierro(III) tal como se han definido en una de las formas de realización 1 a 6.
- 50 14. Fármaco que contiene compuestos de complejo de hierro(III) tal como se han definido en una de las formas de realización 1 a 6 así como al menos un vehículo o bien excipientes fisiológicamente compatibles.
15. Composición que contiene compuestos de complejo de hierro(III), tal como se han definido en una de las formas de realización 1 a 6, en combinación con al menos otro fármaco que actúa sobre el metabolismo del hierro.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de complejo de 1-óxido de pirazin-2-ol de hierro(III) o sus sales farmacéuticamente compatibles para su uso en el tratamiento y la profilaxis de estados de deficiencia de hierro y anemias por deficiencia de hierro así como los síntomas que acompañan a esto.

2. Compuestos de complejo de hierro(III) para su uso según la reivindicación 1, que contienen al menos un ligando de fórmula (I):

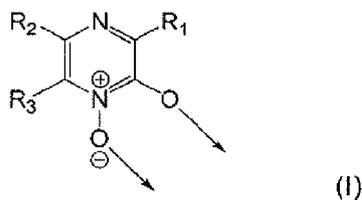


en la que la flecha representa en cada caso un enlace de coordinación a uno o varios átomos de hierro, y R₁, R₂, R₃ pueden ser iguales o distintos y se seleccionan del grupo que está constituido por:

- hidrógeno,
- halógeno,
- alquilo eventualmente sustituido,
- alcoxilo eventualmente sustituido,
- arilo eventualmente sustituido,
- alcóxycarbonilo eventualmente sustituido, y
- aminocarbonilo eventualmente sustituido, 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 eventualmente sustituido, que puede presentar eventualmente uno o varios heteroátomos, o sales farmacéuticamente compatibles de los mismos.

3. Compuestos de complejo de hierro(III) para su uso según una o varias de las reivindicaciones 1 a 2, que contienen al menos un ligando de fórmula (I):

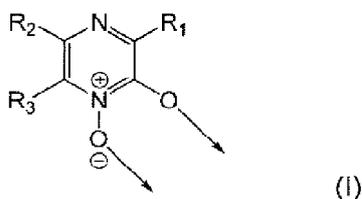


en la que la flecha representa en cada caso un enlace de coordinación a uno o varios átomos de hierro y R₁, R₂, R₃ pueden ser iguales o distintos y se seleccionan del grupo que está constituido por:

- hidrógeno,
- alquilo eventualmente sustituido y
- halógeno, o

R₂ y R₃ 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.

4. Compuestos de complejo de hierro(III) para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 3, que contienen al menos un ligando de fórmula (I):



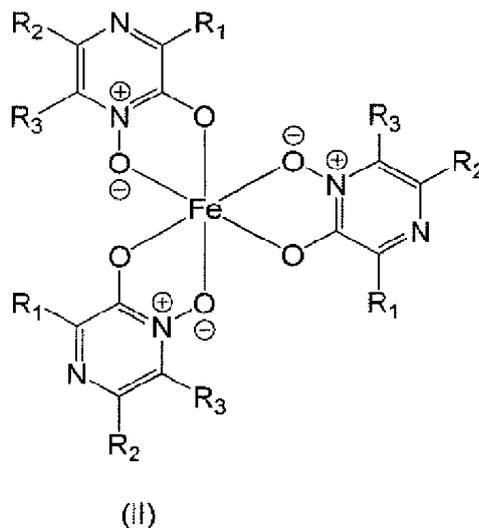
en la que

la flecha representa en cada caso un enlace de coordinación a uno o varios átomos de hierro,

R₁, R₂, R₃ son iguales o distintos y se seleccionan del grupo que está constituido por hidrógeno y alquilo, que puede estar sustituido eventualmente por alcoxilo, o

- 5 R₂ y R₃ forman juntos un grupo propileno (-CH₂-CH₂-CH₂-), butileno (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), azabutileno u oxabutileno, o sales farmacéuticamente compatibles de los mismos.

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



- 15 en la que R₁, R₂, R₃ en cada caso pueden ser iguales o distintos y son tal como se han definido anteriormente, y sales farmacéuticamente compatibles de los mismos.

6. Compuestos de complejo de hierro(III) para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 5, en forma sólida.

- 20 7. Compuestos de complejo de hierro(III) para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 6, en los que los síntomas incluyen: fatiga, falta de energía, dificultades de concentración, eficiencia cognitiva baja, dificultades para encontrar las palabras correctas, falta de memoria, palidez poco natural, irritabilidad, aceleración de la frecuencia cardíaca (taquicardia), lengua escocida o hinchada, bazo agrandado, antojos de embarazada (pica), dolores de cabeza, pérdida del apetito, elevada propensión a infecciones, estados de ánimo depresivos.

- 25 8. Compuestos de complejo de hierro(III) para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 6 para el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en embarazadas, de la anemia por deficiencia de hierro latente en niños y adolescentes, de la anemia por deficiencia de hierro como consecuencia de anomalías gastrointestinales, de la anemia por deficiencia de hierro como consecuencia de pérdidas de sangre, tal como mediante hemorragias gastrointestinales (por ejemplo como consecuencia de úlceras, carcinomas, hemorroides, trastornos inflamatorios, toma de ácido acetilsalicílico), de la anemia por deficiencia de hierro como consecuencia de la menstruación, de la anemia por deficiencia de hierro como consecuencia de heridas, de la anemia por deficiencia de hierro como consecuencia de psilosis (síndrome de mala absorción), de la anemia por deficiencia de hierro como consecuencia de la absorción de hierro reducida en la alimentación, en particular en niños y adolescentes que comen de manera selectiva, de las inmunodeficiencias provocadas por anemia por deficiencia de hierro, de la alteración de la capacidad cognitiva provocada por anemias por deficiencia de hierro, del síndrome de las piernas inquietas provocado por anemias por deficiencia de hierro, anemias por deficiencia de hierro en cáncer, anemias por deficiencia de hierro desencadenadas por quimioterapia, anemias por deficiencia de hierro desencadenadas por inflamación (AI), anemias por deficiencia de hierro en caso de insuficiencia cardíaca congestiva (CHF; *congestive heart failure*), anemias por deficiencia de hierro en caso de insuficiencia renal crónica en estadio 3-5 (CKD 3-5; *chronic kidney diseases stage 3-5*), anemias por deficiencia de hierro desencadenadas por inflamación crónica (ACD), anemias por deficiencia de hierro en caso de artritis reumatoide (RA; *rheumatoid arthritis*), anemias por deficiencia de hierro en caso de lupus sistémico eritematoso (SLE; *systemic lupus erythematosus*) y anemias por deficiencia de hierro en caso de enfermedades inflamatorias intestinales (IBD; *inflammatory bowel diseases*).

- 45 9. Compuestos de complejo de hierro(III) para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 8, en los que el compuesto de complejo de hierro(III) se administra por vía oral.

10. Compuestos de complejo de hierro(III) para su uso según la reivindicación 9, en los que la administración se realiza en forma de un comprimido o una cápsula, incluyendo formas resistentes a ácidos o formas con revestimientos dependientes del pH.
- 5 11. Compuestos de complejo de hierro(III) para su uso según la reivindicación 9 o 10 para la administración en forma de una composición farmacéutica que contiene al menos un vehículo o bien excipientes fisiológicamente compatibles.
- 10 12. Composiciones que contienen compuestos de complejo de hierro(III), tal como se definen en una de las reivindicaciones 1 a 6 u 11, en combinación con al menos otro fármaco que actúa sobre el metabolismo del hierro.