

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 658 818**

51 Int. Cl.:

A61K 31/295 (2006.01)

A61K 31/555 (2006.01)

A61P 7/06 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2013 PCT/EP2013/077383**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO14096193**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2013 E 13814901 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2017 EP 2934508**

54 Título: **Compuestos del complejo FE(III) para el tratamiento y la profilaxis de síntomas asociados a deficiencia de hierro y de anemias ferropénicas**

30 Prioridad:

21.12.2012 EP 12199075

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

12.03.2018

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

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PALMERO, Fe

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 658 818 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 del complejo Fe(III) para el tratamiento y la profilaxis de síntomas asociados a deficiencia de hierro y de anemias ferropénicas.

Introducción:

- 5 La invención se refiere a compuestos del complejo de hierro(III)-2-oxo-butanodiamida y las composiciones farmacéuticas que los comprenden para su uso como medicamentos, en particular para el tratamiento y/o la profilaxis de fenómenos asociados a la deficiencia de hierro y anemias ferropénicas.

Antecedentes:

- 10 El hierro es un oligoelemento esencial para casi todos los organismos y es relevante en particular para el crecimiento y la hematopoyesis. El equilibrio del metabolismo del hierro se regula primariamente en el plano de la recuperación de hierro de la hemoglobina de los eritrocitos envejecidos, así como de la absorción duodenal del hierro asociado a la dieta. El hierro liberado es absorbido a través del intestino, especialmente a través de sistemas de transporte específicos (DMT-1, ferroportina, transferrina, receptores de la transferrina), incorporado a la circulación sanguínea y transportado por ella hasta los tejidos y órganos correspondientes.

- 15 En el organismo humano el hierro elemental tiene gran importancia para el transporte del oxígeno, la absorción del oxígeno, funciones celulares tales como el transporte mitocondrial de electrones y, en último término, para todo el metabolismo energético.

El organismo humano contiene en promedio de 4 a 5 g de hierro, que está presente en enzimas, en la hemoglobina y la mioglobina, y como hierro de reserva en forma de ferritina y hemosiderina.

- 20 Aproximadamente la mitad de este hierro (aprox. 2 g) está presente como hierro hemo ligado en la hemoglobina de los glóbulos rojos. Dado que la vida de los eritrocitos es limitada (de 75 a 150 días), deben formarse constantemente nuevos eritrocitos y eliminarse los envejecidos (se forman más de 2 millones de eritrocitos nuevos por segundo). Esta gran capacidad regenerativa se logra por medio de los macrófagos, que fagocitan los eritrocitos envejecidos y reciclan el hierro obtenido mediante su lisis incorporándolo al metabolismo del hierro. De esta manera se proporciona la mayor parte de la cantidad de hierro requerida diariamente para la eritropoyesis (aprox. 25 mg).

- 25 La cantidad de hierro diaria que necesita una persona adulta está comprendida entre 0,5 y 1,5 mg; en niños y mujeres gestantes la cantidad de hierro necesaria está comprendida entre 2 y 5 mg al día. La pérdida diaria de hierro producida, p. ej., por descamación de células dérmicas y epiteliales es baja; la pérdida de hierro es mayor, por ejemplo, durante la hemorragia menstrual de las mujeres. En general las pérdidas de sangre pueden rebajar considerablemente el metabolismo del hierro ya que por cada 2 ml de sangre se pierde aprox. 1 mg de hierro. En un adulto sano la pérdida normal diaria de hierro (aprox. 1 mg) es recuperada habitualmente a través de la ingesta diaria. El metabolismo del hierro se regula por resorción: la tasa de resorción del hierro presente en la alimentación está comprendida entre 6 % y 12 %, y llega al 25 % en caso de deficiencia de hierro. El organismo regula la tasa de resorción en función de la demanda de hierro y de la capacidad de reserva de hierro. Para ello el organismo humano utiliza tanto iones de hierro divalentes como trivalentes. Si el pH en el estómago es suficientemente ácido, los compuestos de hierro(III) se disuelven y quedan disponibles para la resorción. La resorción del hierro tiene lugar en el intestino delgado superior a través de las células de la mucosa. Para la resorción, el hierro no hemínico trivalente es reducido primero a Fe(II) en la membrana celular intestinal, por ejemplo por acción de la reductasa férrica (citocromo b duodenal enlazado a la membrana), de manera que puede ser transportado al interior de las células intestinales por medio de la proteína de transporte DMT1 (transportador de metales divalentes 1). Por el contrario, el hierro hemo llega sin reducirse a los enterocitos a través de la membrana celular. En los enterocitos el hierro se almacena en ferritina como hierro de reserva o pasa a la sangre por la acción de la proteína de transporte ferroportina. En este proceso desempeña un papel central la hepcidina, que es el factor de regulación esencial de la absorción del hierro. El hierro divalente transportado a la sangre por la ferroportina se convierte en hierro trivalente por la acción de oxidasas (ceruloplasmina, hefaestina), y después es transportado por medio de la transferrina a los lugares apropiados del organismo (véase, p. ej.: "Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism". M.W. Hentze, *Cell* 117, 2004, 285-297.)

- 30 El organismo de los mamíferos no es capaz de excretar activamente el hierro. El metabolismo del hierro está controlado esencialmente por la liberación celular de hierro desde macrófagos, hepatocitos y enterocitos por acción de la hepcidina.

En casos patológicos un nivel bajo de hierro en suero conlleva un bajo contenido de hemoglobina y escasa eritropoyesis, y consiguientemente anemia.

- 55 Los síntomas externos de las anemias incluyen fatiga, palidez y merma de la capacidad de concentración. Los síntomas clínicos de una anemia incluyen bajos niveles de hierro en suero (hipoferremia), bajos niveles de hemoglobina, bajo nivel de hematocrito y una reducción del número de glóbulos rojos y reticulocitos y valores altos de receptores solubles de la transferrina.

Los síntomas asociados a la deficiencia de hierro o las anemias ferropénicas se tratan mediante el aporte de hierro. La reposición del hierro se realiza por vía oral o por administración intravenosa. Asimismo, para activar la formación de glóbulos rojos en el tratamiento de anemias puede utilizarse eritropoyetina y otras sustancias estimuladoras de la eritropoyesis.

5 Con frecuencia la anemia se debe a carencias nutricionales, dietas pobres en hierro o hábitos alimenticios poco equilibrados con bajo aporte de hierro. También pueden presentarse anemias debido a una baja o mala absorción del hierro, por ejemplo debido a gastrectomías o a trastornos como la enfermedad de Crohn. También puede producirse una deficiencia de hierro como consecuencia de un incremento de la pérdida de sangre, p. ej. debido a lesión, hemorragia menstrual excesiva o donación de sangre. Igualmente se conoce el aumento de la demanda de hierro en la etapa de crecimiento de adolescentes y niños y en mujeres gestantes. Dado que, además de una menor formación de glóbulos rojos, la deficiencia de hierro conlleva también un aporte insuficiente de oxígeno al organismo, lo que puede conducir a los síntomas mencionados de fatiga, palidez y déficit de concentración, y en el caso de adolescentes tener incluso repercusiones negativas a largo plazo sobre el desarrollo cognitivo, resulta de particular interés la aplicación de una terapia altamente eficaz y bien tolerada.

15 El empleo de los compuestos del complejo Fe(III) de la invención permite tratar de modo eficaz los síntomas asociados a la deficiencia de hierro y las anemias ferropénicas administrándolos por vía oral sin tener que asumir el gran potencial de efectos secundarios debidos al estrés oxidativo causado por las preparaciones clásicas o las sales de hierro Fe(III) (como FeSO₄). De este modo se evita un mal cumplimiento terapéutico, que con frecuencia es la razón de una sanación deficiente de los estados asociados a ferropenia.

20 Estado de la técnica:

Del estado de la técnica se conoce un gran número de complejos de hierro para el tratamiento de los estados asociados a ferropenia.

Un porcentaje muy grande de estos compuestos que forman complejos constan de estructuras poliméricas. La mayor parte de estos compuestos que forman complejos son compuestos del complejo de hierro-polisacárido (documentos WO20081455586, WO2007062546, WO20040437865, US2003236224, EP150085). Este es precisamente el grupo del que ya existen medicamentos en el mercado (como Maltofer, Venofer, Ferinject, Dexferrum, Ferumoxytol).

Otra gran parte del grupo de los compuestos poliméricos que forman complejos son los compuestos del complejo hierro-péptido (documentos CN101481404, EP939083, JP02083400).

30 En la literatura también hay descritos compuestos del complejo Fe que derivan estructuralmente de macromoléculas como hemoglobina, clorofila, curcumina y heparina (documentos US474670, CN1687089, *Biometals*, 2009, 22, 701-710).

Y también se describen en la literatura compuestos del complejo Fe de bajo peso molecular. Un gran número de estos compuestos del complejo Fe comprende ácidos carboxílicos y aminoácidos como ligandos. En ellos los ligandos principales son el aspartato (documento US2009035385) y el citrato (documento EP308362). En este contexto también se describen compuestos del complejo Fe que contienen como ligandos grupos fenilalanina derivatizados (documento ES2044777).

Asimismo, en la literatura se describen compuestos del complejo Fe constituidos por unidades monoméricas del azúcar o por una combinación de unidades monoméricas y poliméricas (documento FR19671016).

40 El documento US 2005/0192315 da a conocer composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de quinolina, que formalmente presentan un elemento estructural 2-(hidroximetil)propanodiamida, es decir, un elemento estructural propanodiamida. En consecuencia no presentan un elemento estructural 2-oxo-butanodiamida.

En la literatura también se describen compuestos del complejo Fe de hidroxipirona e hidroxipiridona (documentos EP159194, EP138420, EP107458). Análogamente también se describen los correspondientes sistemas de anillo de 5 elementos, los compuestos del complejo Fe de hidroxifuranona (documento WO2006037449).

Además en la literatura se describen también compuestos del complejo Fe con ligandos de pirimidina-2-ol-1-óxido, utilizados para el tratamiento de anemias ferropénicas (documento WO2012130882). El documento WO2012163938 describe compuestos del complejo hierro(III)-2,4-dioxo-1-carbonilo que también se utilizan para el tratamiento de anemias ferropénicas.

50 Asimismo, en la literatura también se describen complejos Fe con ligandos de β-cetoamida, cuyo empleo se recomienda para el tratamiento de estados carenciales de hierro (documento WO201117225). En esta solicitud no se hace referencia a compuestos del complejo Fe(III) con ligandos 2-oxo-butanodiamida. Asimismo los complejos Fe con ligandos de β-cetoamida son mejorables por cuanto respecta a su solubilidad en agua y su utilización del hierro.

Otro componente importante para el tratamiento de los síntomas asociados a la deficiencia de hierro y las anemias ferropénicas son las sales de hierro (p. ej., sulfato de hierro(II), fumarato de hierro(II), cloruro de hierro(II), aspartato de hierro(II), succinato de hierro(II)). Un gran problema de estas sales de hierro lo constituye su relativamente alta intolerancia (hasta 50 %), que se manifiesta en forma de náuseas, vómitos, diarrea, así como estreñimiento y calambres. Además, al emplear estas sales de hierro(II) aparecen iones Fe(II) libres que catalizan la formación (entre otras, reacción de Fenton) de especies de oxígeno reactivo (ROS). Estas ROS dañan el ADN, los lípidos, las proteínas y los carbohidratos, lo que tiene amplias repercusiones sobre células, tejidos y órganos. Esta problemática es conocida, y en la literatura es considerada en gran medida como la causa de la alta intolerancia y se denomina estrés oxidativo.

10 Planteamiento del problema:

El problema de la presente invención consistía en desarrollar nuevos compuestos terapéuticamente eficaces con buena actividad o utilización del hierro, con complejo estable y solubilidad, en particular con buena estabilidad y buena solubilidad en medios acuosos de pH neutro, que constituyan una terapia eficaz para el tratamiento por vía oral de síntomas asociados a deficiencia de hierro y de anemias ferropénicas. Precisamente una buena estabilidad y una buena solubilidad son muy importantes para una terapia eficaz por vía oral de dichos trastornos. Además estos complejos de hierro deberían presentar al mismo tiempo efectos secundarios notablemente menores o una menor toxicidad, en particular en comparación con las sales de Fe(II) clásicas empleadas. En comparación con los compuestos poliméricos conocidos del complejo de hierro, estos nuevos complejos de hierro deberían presentar una estructura definida (estequiometría) y poderse preparar mediante procesos de síntesis sencillos. Estos objetivos se alcanzan mediante el desarrollo de novedosos compuestos del complejo de Fe(III).

Asimismo las características de los nuevos complejos de hierro deberían permitir su absorción directa en las células intestinales a través de la membrana, de modo que el hierro ligado al complejo se transfiera directamente a la ferritina o a la transferrina, o que pase directamente a la circulación sanguínea como complejo intacto. Debido a sus propiedades, estos nuevos complejos no deberían producir prácticamente la aparición de altas concentraciones de iones de hierro libres. Pues precisamente los iones de hierro libres causan la aparición de ROS, que en último término son responsables de la aparición de efectos secundarios.

Para poder cumplir estos requisitos, los inventores han desarrollado nuevos y potentes compuestos del complejo Fe(III) con peso molecular no muy grande, lipofilia media, actividad o utilización del hierro muy buena, alta solubilidad en agua y óptima estabilidad del complejo en función del valor de pH.

En el desarrollo de los nuevos complejos la mejora de la estabilidad precisamente en un medio acuoso neutro no podía ir en detrimento de la solubilidad, puesto que la solubilidad constituye un criterio muy importante para las aplicaciones orales. Este objetivo mixto se logra con los complejos de Fe de la invención. Presentan una buena estabilidad en el medio acuoso con pH neutro, y al mismo tiempo disponen de una muy buena solubilidad en agua. Por ello los compuestos del complejo de hierro de la invención permiten lograr un éxito terapéutico notablemente más rápido.

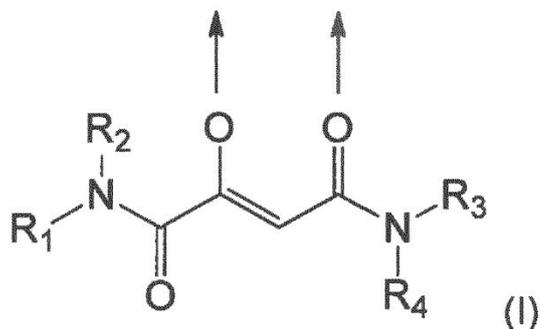
Descripción:

Los inventores han descubierto que los nuevos compuestos del complejo Fe(III) con ligandos 2-oxo-butanodiamida son especialmente idóneos para los requisitos descritos anteriormente. Ha sido posible mostrar que estos compuestos del complejo Fe presentan una alta absorción de hierro, lo que permite lograr un rápido éxito terapéutico en el tratamiento de la anemia ferropénica. Los compuestos del complejo objeto de la invención presentan una utilización mayor y más rápida precisamente en comparación con las sales de hierro. Además, estos nuevos sistemas muestran efectos secundarios significativamente menores que las sales de hierro clásicas empleadas, ya que no hay una presencia considerable de iones de hierro libres. Los compuestos del complejo de la invención no muestran apenas estrés oxidativo puesto que no hay formación de radicales libres. De manera que con estos compuestos del complejo se producen efectos secundarios notablemente menores que con las sales de Fe conocidas por el estado de la técnica. Los compuestos del complejo presentan buenas estabilidades tanto en el rango de pH ácido como en el neutro, lo que resulta específicamente muy ventajoso para aplicaciones orales. Los compuestos del complejo admiten una buena preparación y resultan óptimos para la formulación de medicamentos, en particular los de administración oral.

Por tanto, el objeto de la invención son los compuestos del complejo hierro(III)-2-oxo-butanodiamida o sus sales, en particular las sales farmacéuticamente compatibles para su utilización como medicamento. Por consiguiente, también son objeto de la invención compuestos del complejo hierro(III)-2-oxo-butanodiamida o sus sales farmacéuticamente compatibles para su aplicación en un método de tratamiento terapéutico del organismo humano o animal.

Los compuestos del complejo de hierro(III)-2-oxo-butanodiamida empleados conforme a la invención incluyen aquellos compuestos que contienen como mínimo uno de los ligandos de la fórmula (I):

5



10

donde

cada flecha representa un enlace covalente coordinado con un átomo de hierro,

R₁ y R₂ son iguales o diferentes, cada uno de ellos seleccionado del grupo constituido por hidrógeno y alquilo eventualmente sustituido, o

15 R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de trigonal a hexagonal eventualmente sustituido, que eventualmente también puede presentar otro heteroátomo,

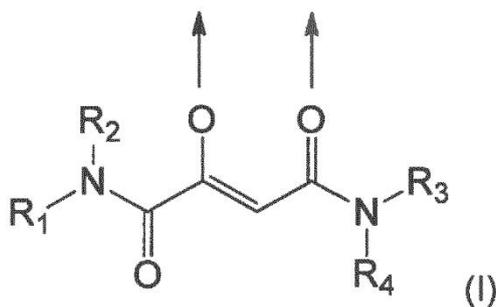
R₃ y R₄ son iguales o diferentes, cada uno de ellos seleccionado del grupo constituido por hidrógeno y alquilo eventualmente sustituido, o

20 R₃ y R₄, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de trigonal a hexagonal eventualmente sustituido, que eventualmente también puede presentar otro heteroátomo,

o sus sales farmacéuticamente compatibles.

Se prefieren en particular compuestos del complejo de hierro(III)-2-oxo-butanodiamida que contengan como mínimo uno de los ligandos de la fórmula (I):

25



30

donde

cada flecha representa un enlace covalente coordinado con uno o varios átomos de hierro,

35 R₁ y R₂ son iguales o diferentes, cada uno de ellos seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, metilo, etilo, propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo y tert-butilo, en los que los mencionados grupos alquilo pueden estar sustituidos por un sustituyente seleccionado del grupo constituido por: alcoxi, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo (H₂NCO-), monoalquilaminocarbonilo y dialquilaminocarbonilo, o

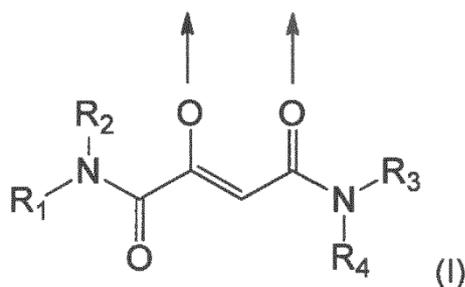
R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo pentagonal o hexagonal eventualmente sustituido, que eventualmente también puede presentar otro heteroátomo,

R₃ y R₄ son iguales o diferentes, cada uno de ellos seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, alquilo eventualmente sustituido y cicloalquilo eventualmente sustituido, pudiendo haber en los mencionados grupos alquilo uno o dos átomos de carbono sustituidos por oxígeno, o

5 R₃ y R₄, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de trigonal a hexagonal eventualmente sustituido, que eventualmente también puede presentar otro heteroátomo,

Asimismo se prefieren en particular compuestos del complejo de hierro(III)-2-oxo-butanodiamida que contengan como mínimo uno de los ligandos de la fórmula (I):

10



15 donde

cada flecha representa un enlace covalente coordinado con uno o varios átomos de hierro,

20 R₁ y R₂ son iguales o diferentes, cada uno de ellos seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, metilo, etilo, propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo y tert-butilo, en los que los grupos alquilo pueden estar sustituidos por un sustituyente seleccionado del grupo constituido por: alcoxi, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo (H₂NCO-), monoalquilaminocarbonilo y dialquilaminocarbonilo, o

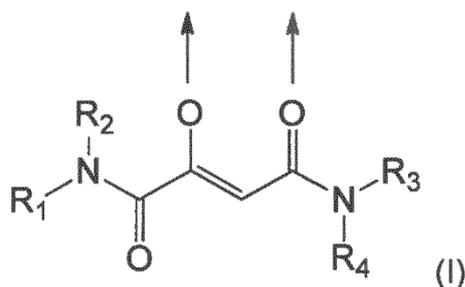
R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman pirrolidinilo,

25 R₃ y R₄ son iguales o diferentes, cada uno de ellos seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y cicloalquilo, en los que el alquilo y el cicloalquilo pueden estar sustituidos por un sustituyente seleccionado del grupo constituido por: hidroxilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo (H₂NCO-), monoalquilaminocarbonilo y dialquilaminocarbonilo,

R₃ y R₄, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman morfolinilo o pirrolidinilo en los que los mencionados grupos en anillo pueden estar sustituidos por hidroxilo.

Asimismo se prefieren en particular compuestos del complejo de hierro(III)-2-oxo-butanodiamida que contengan como mínimo uno de los ligandos de la fórmula (I):

30



35

donde

cada flecha representa un enlace covalente coordinado con uno o varios átomos de hierro,

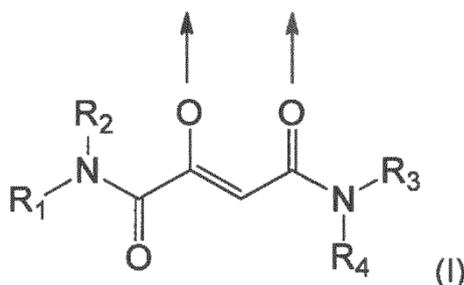
R₁ y R₂ son iguales o diferentes, cada uno de ellos seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo e isobutilo,

40 R₃ y R₄ son iguales o diferentes, cada uno de ellos seleccionado del grupo constituido por hidrógeno y alquilo eventualmente sustituido, o

R₃ y R₄, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de trigonal a hexagonal eventualmente sustituido, que eventualmente también puede presentar otro heteroátomo,

Los compuestos del complejo de hierro(III) preferidos especialmente contienen como mínimo uno de los ligandos de la fórmula (I):

5



10 donde

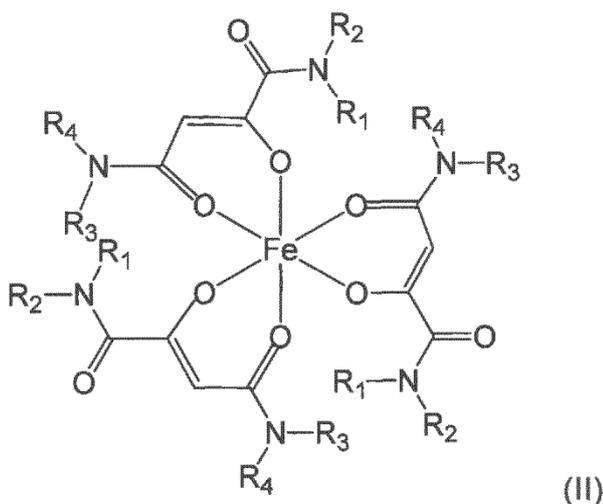
cada flecha representa un enlace covalente coordinado con uno o varios átomos de hierro,

R₁ y R₂ son iguales o diferentes, cada uno de ellos seleccionado del grupo constituido por hidrógeno y metilo,

R₃ y R₄ son iguales o diferentes, cada uno de ellos seleccionado del grupo constituido por hidrógeno y alquilo eventualmente sustituido.

15 Se prefieren en particular compuestos del complejo hierro(III) según la fórmula (II):

20



25

donde R₁, R₂, R₃ y R₄ son como se han definido anteriormente.

30

Preferiblemente el peso molecular de los compuestos del complejo hierro(III)-2-oxo-butanodiamida de la invención es menor de 1000 g/mol, y más preferiblemente menor de 800 g/mol (determinado en cada caso a partir de la fórmula estructural).

En el marco del conjunto de la invención el alquilo eventualmente sustituido incluye preferiblemente para los sustituyentes R₁ a R₄:

35

alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 6, preferiblemente con 5 o 6 átomos de carbono, o alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, sustituido por cicloalquilo, pudiendo estar eventualmente sustituidos dichos grupos alquilo.

Eventualmente los grupos alquilo mencionados pueden llevar preferiblemente de 1 a 3 sustituyentes cada uno. Más preferiblemente no llevan ningún sustituyente.

40

Los sustituyentes del alquilo se seleccionan preferiblemente del grupo constituido por: hidroxilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo (H₂NCO-), monoalquilaminocarbonilo y dialquilaminocarbonilo, especialmente como se definen a

continuación. Respecto a los grupos alquilo en los mencionados grupos sustituyentes alcoxi, alcoxicarbonilo, monoalquilaminocarbonilo y dialquilaminocarbonilo, puede remitirse a la definición anterior y posterior de alquilo.

Los sustituyentes del alquilo se seleccionan preferiblemente del grupo constituido por: hidroxilo y alcoxi eventualmente sustituido, en particular como se define a continuación.

- 5 En los grupos alquilo definidos anteriormente, asimismo uno o dos átomos de carbono pueden ser eventualmente sustituidos por oxígeno. En particular esto significa que en los restos alquilo uno o dos grupos metileno (-CH₂-) pueden ser sustituidos por -O-.

10 Los ejemplos de restos alquilo que tienen de 1 a 6 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, etc., preferiblemente los que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Los más preferidos son metilo, etilo, n-propilo y n-butilo.

- 15 Los restos cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo y un grupo ciclohexilo. El resto cicloalquilo podría sustituirse eventualmente, preferiblemente por un sustituyente como hidroxilo, metilo o metoxi.

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

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

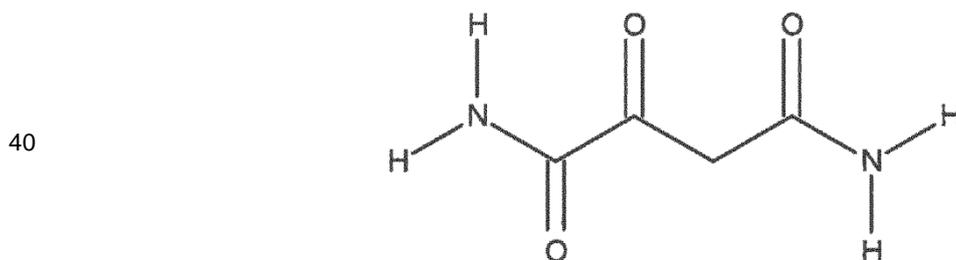
- 25 Según la invención el alcoxi eventualmente sustituido (RO-) incluye por ejemplo restos alcoxi lineales o ramificados, preferiblemente hasta con 4 átomos de carbono, como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propiloxi y un grupo i-propiloxi. Los grupos alcoxi pueden ser sustituidos eventualmente, como por ejemplo con los posibles sustituyentes mencionados para el alquilo, en particular con 1 a 3 sustituyentes, preferiblemente con 1 sustituyente.

El alcoxi preferido es metoxi y etoxi.

- 30 En el marco de la invención el alcoxicarbonilo incluye el alcoxi descrito anteriormente, al que hay unido un grupo carbonilo (esquemáticamente: RO(C=O)-, donde R-alquilo se menciona igual que anteriormente). Los ejemplos incluyen un metoxicarbonilo y etoxicarbonilo.

- 35 En el marco de la invención el monoalquilaminocarbonilo y el dialquilaminocarbonilo incluyen esquemáticamente los restos de las fórmulas HRN-C(=O) y R₂N-C(=O), donde con respecto a los grupos alquilo (R) puede hacerse referencia a la definición de alquilo que antecede. Los ejemplos incluyen: metilaminocarbonilo y dimetilaminocarbonilo.

Según la invención el ligando del complejo 2-oxo-butanodiamida comprende el cuerpo base correspondiente:

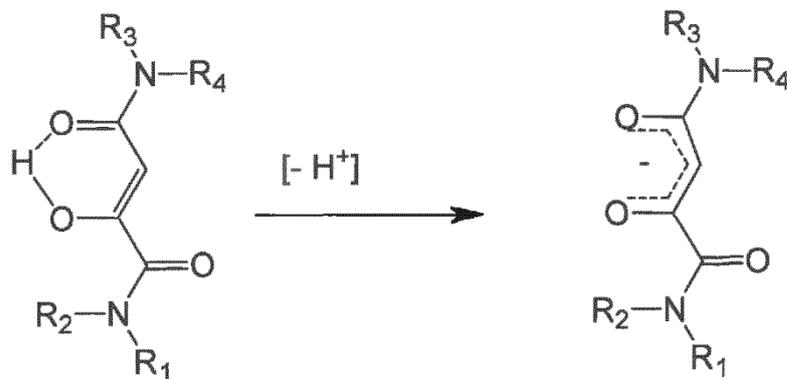


2-oxo-butanodiamida

- 45 así como todos los compuestos en los que uno o varios de los átomos de hidrógeno existentes están sustituidos por otros átomos o grupos de átomos, donde para la formación de la tautomería ceto-enol descrita a continuación debe existir al menos un átomo de hidrógeno entre los dos grupos C=O coordinantes.

Para el experto en la materia es evidente que los ligandos del complejo 2-oxo-butanodiamida de la invención, en particular los ligandos de la fórmula (I)

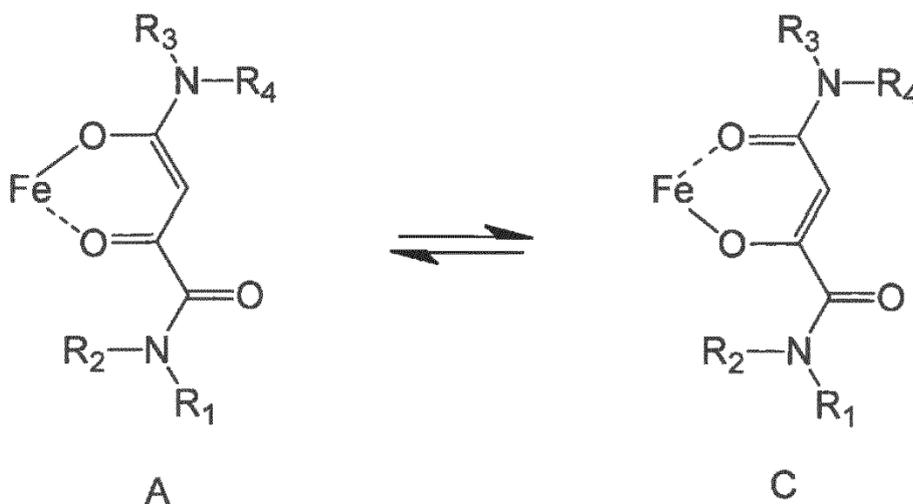
5



10

por tanto, formalmente porta una carga negativa única. Para el caso de los compuestos del complejo de hierro, en el marco de la presente invención también se muestra siempre una sola de las dos formas límite localizadas:

15



20

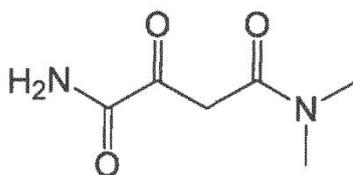
25

donde, debido a la menor densidad de electrones en el átomo de oxígeno amídico del grupo amida, en la posición 1,3 respecto al grupo cetona es de esperar que predomine la fórmula límite C. No obstante, como ya se ha dicho, no es posible diferenciar analíticamente las fórmulas límite A y C. Basándose en los datos analíticos, el otro grupo amida que está en posición 1,2 respecto al grupo cetona no parece estar implicado en el modo de enlace del hierro. Las mediciones de IR en el complejo han permitido mostrar que aquí para este grupo amida solo ha sido posible observar un desplazamiento muy pequeño de las bandas IR entre el ligando libre y el complejo, lo que habla en contra de la participación de este grupo carbonilo en el enlace del complejo de hierro.

30

A continuación se exponen ejemplos de los ligandos 2-oxo-butanodiamida empleados según la invención:

35



La invención se refiere asimismo a un método para preparar los compuestos del complejo hierro(III) de la invención, que comprende la transformación de una 2-oxo-butanodiamida (III) con una sal de hierro (III) (IV).

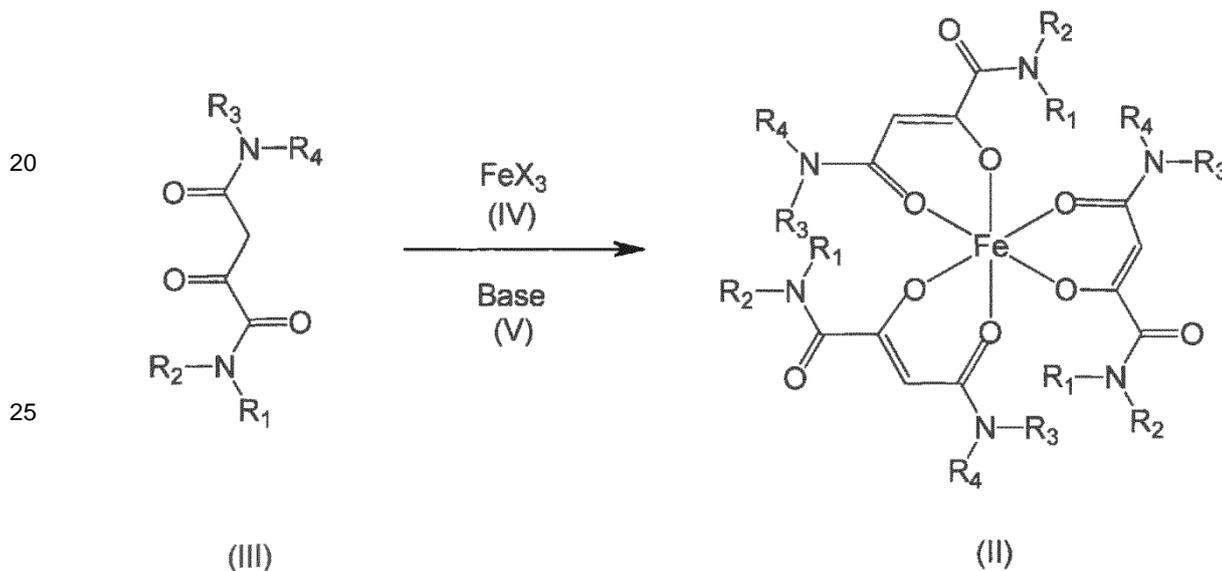
Las 2-oxo-butanodiamidas incluyen en particular las de la fórmula (III):



donde R₁ a R₄ son como se ha definido anteriormente.

15 Los ejemplos de sales de hierro(III) apropiadas incluyen: cloruro de hierro (III), acetato de hierro(III), sulfato de hierro(III), nitrato de hierro(III) y acetilcetonato de hierro(III), preferiblemente cloruro de hierro(III).

En el esquema siguiente se muestra un procedimiento preferido:



30 donde R₁ a R₄ son como se ha definido anteriormente, X es un anión como halogenuro, como cloruro, un carboxilato como acetato, sulfato, nitrato y acetilcetonato, y Base representa una base orgánica o inorgánica habitual.

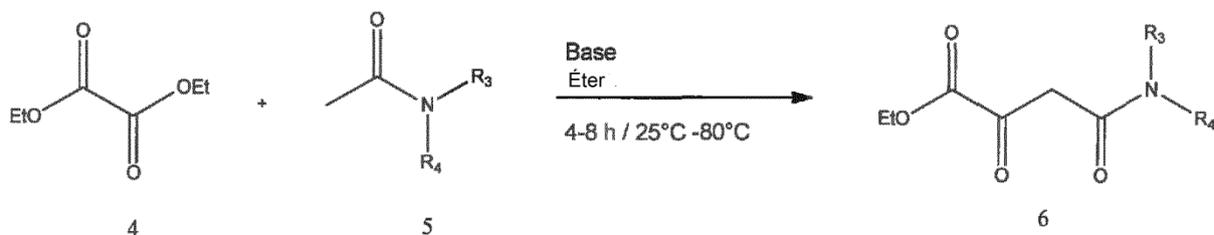
35 En el método de la invención, utilizando sales de hierro(III) apropiadas (IV) (en particular son idóneas para ello cloruro de hierro(III), acetato de hierro(III), sulfato de hierro(III) y acetilcetonato de hierro(III)), se transforman preferiblemente ligandos (III) 3,5 eq en los correspondientes complejos de fórmula general (II), en condiciones estándar. Para ello la síntesis se realiza en las condiciones de pH óptimas para la formación del complejo. El pH óptimo se regula eventualmente añadiendo Base (V), siendo especialmente idóneo el empleo de acetato de sodio, trietilamina, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, metilato de sodio, etanolato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio o metilato de potasio.

40 Los ligandos (III) necesarios para la obtención de los complejos pueden adquirirse comercialmente o se han obtenido por el siguiente método de síntesis. Para ello se ha seguido el siguiente proceso de síntesis.

En el caso de las amidas (III) parcialmente sustituidas ($R_1=H$; $R_2=H$ o $R_2\neq H$; $R_3, R_4\neq H$) se prepara primero un éster 6 mediante una reacción de condensación básica a partir de un éster del ácido oxálico, de la fórmula general 4, y de una dialquilacetamida, de la fórmula general 5. (R. J. Gobeil et al, Journal of the American Chemical Society, 1945, 67, 511). Como bases se emplean diversas bases de condensación, como por ejemplo butillitio, diisopropilamina de litio, sodio, hidruro de sodio, amida de sodio, alcoholato de sodio, potasio, hidruro de potasio, amida de potasio y alcoholato de potasio, prefiriéndose el tert-butolato de potasio.

5

10

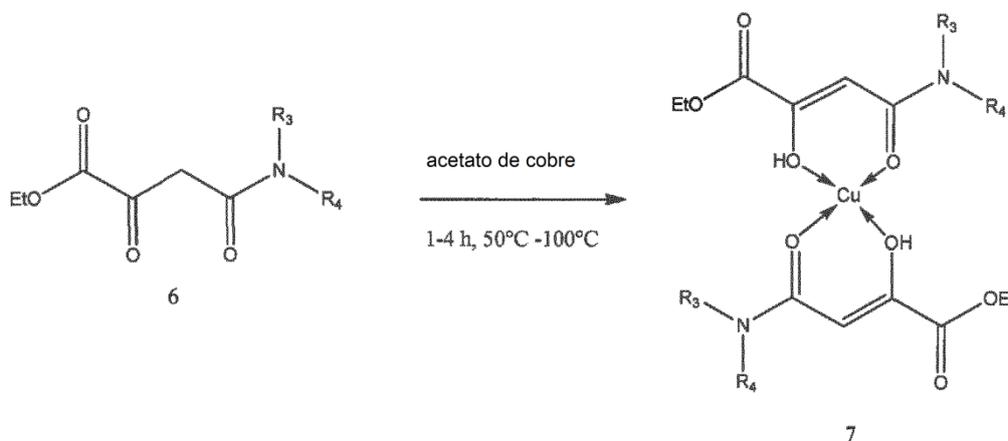


15

Para la preparación de amida (III) el éster 6 se convierte en un complejo metálico 7. Como metal se prefiere el cobre, aunque también se toman en consideración otros metales de transición. A continuación el complejo metálico 7 se transforma con la amina correspondiente en un complejo metálico de amida (III). Finalmente la amida (III) se libera del correspondiente complejo metálico con ácido mineral diluido (A. Ichiba et al, Journal of the Scientific Research Institute, Tokio, 1948, 23, 23-29), prefiriéndose en el caso del cobre el ácido sulfúrico diluido. Si la amida (III) fuera muy soluble en agua, la liberación también puede realizarse con sulfuro de hidrógeno en un disolvente orgánico, prefiriéndose el metanol.

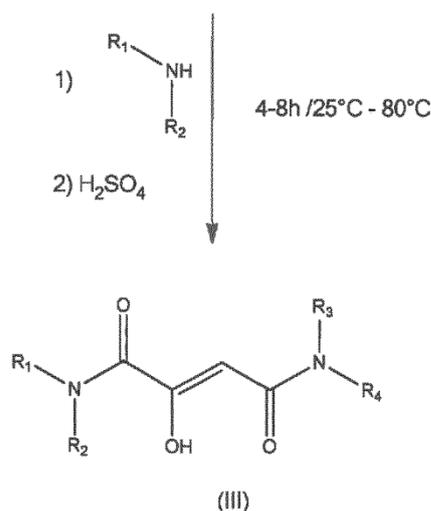
20

25



30

35



40

Como alternativa, el éster 6 también puede transformarse en acetal 8 con orto-alquilésteres del ácido fórmico. (J. Perronnet et al, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1980, 17, 727-731). Después, con las aminas apropiadas se transforma en el correspondiente complejo diamida, que con un procesamiento ácido en medio acuoso se hidroliza a amida (III). (W. Kantlehner et al, *Liebigs Annalen der Chemie*, 1980, 9, 1448-1454).

5

10

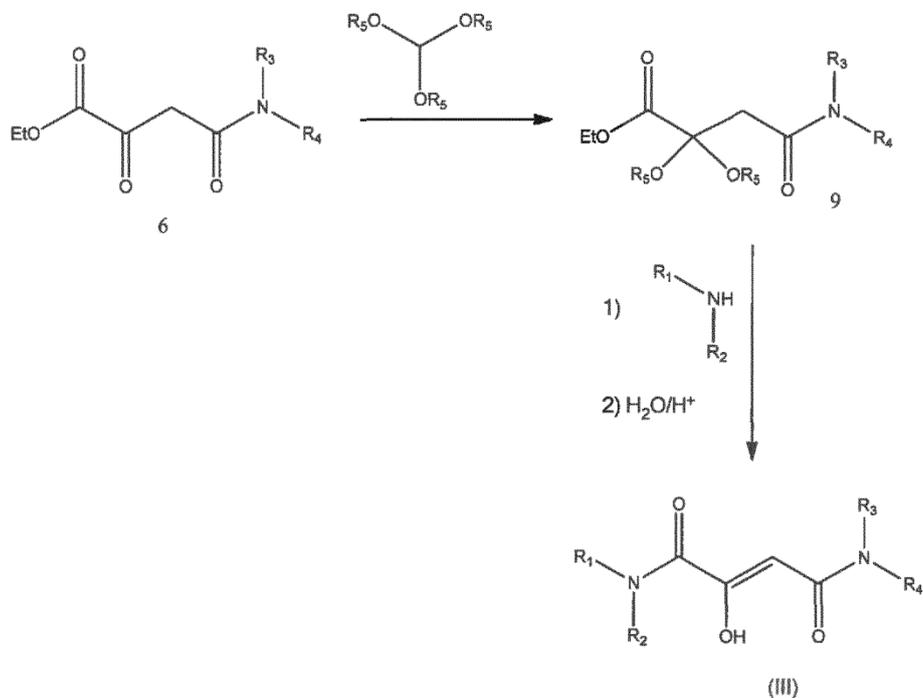
15

20

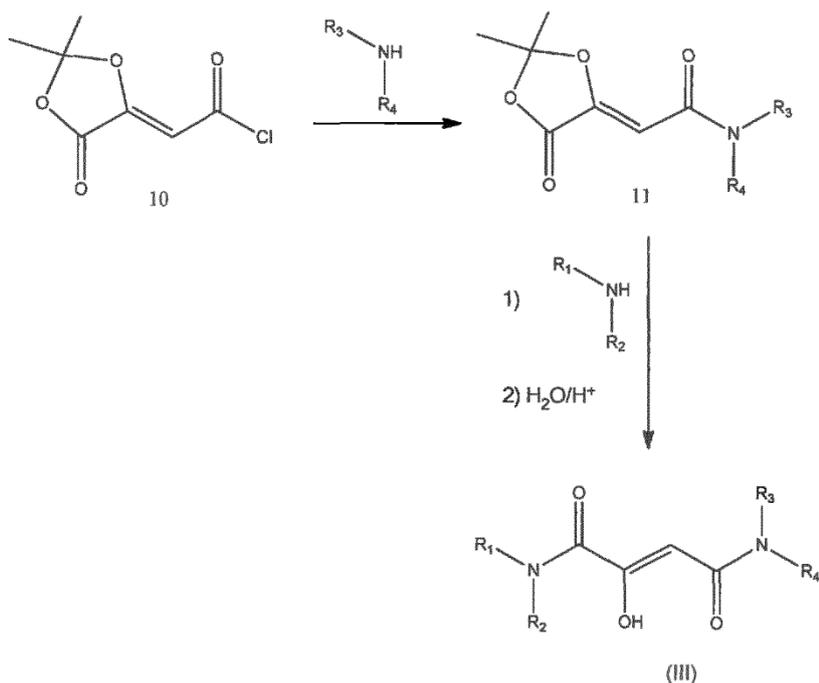
25

30

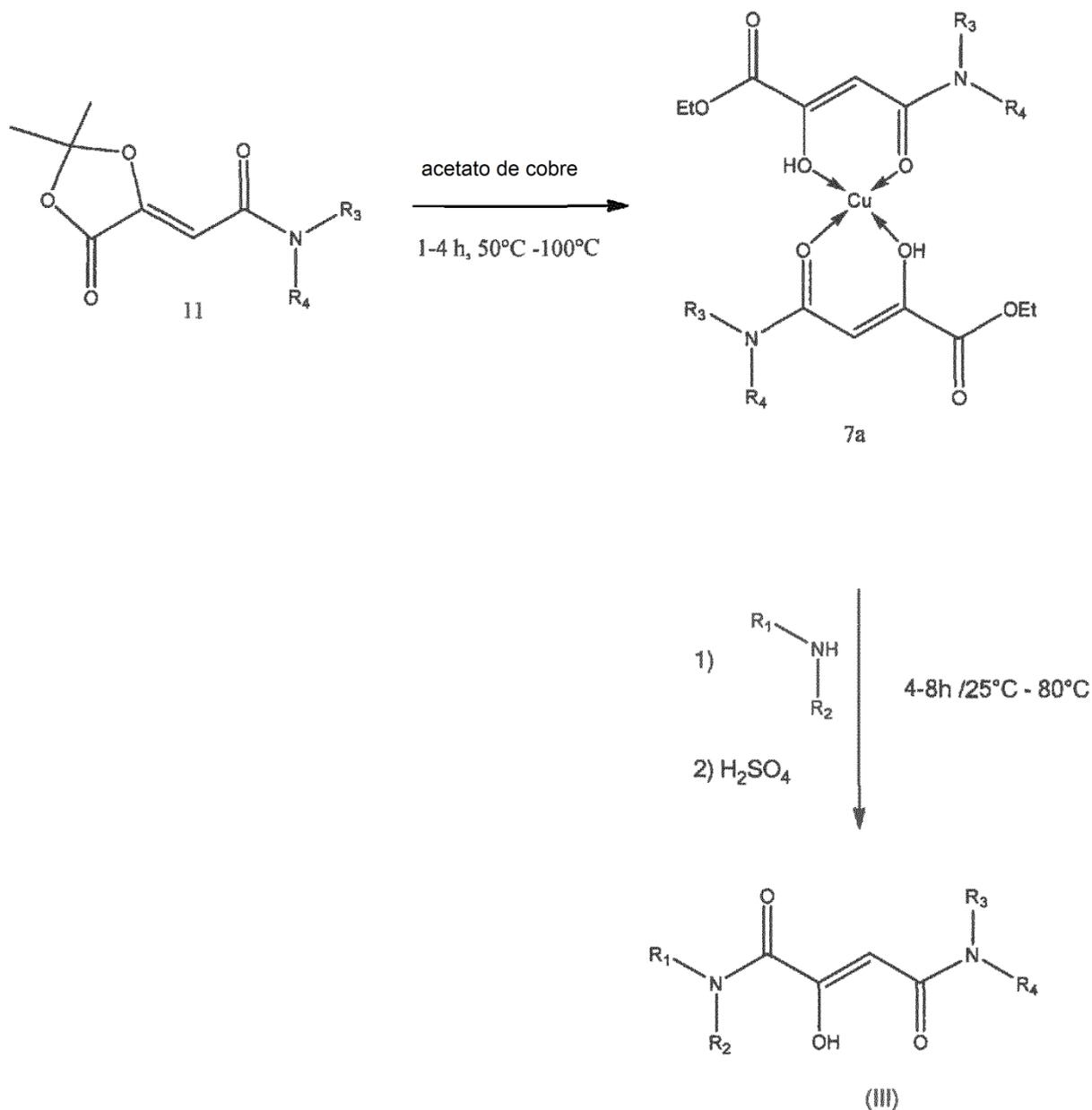
35



Otro procedimiento para la preparación de amida (III) con cualquier patrón de sustitución (R₁=H o R₁≠H; R₂=H o R₂≠H; R₃=H o R₃≠H, R₄=H o R₄≠H) es realizar la síntesis partiendo de cloruro de (2Z)-(2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-iliden)acetilo. Para ello el cloruro de ácido 10 se transforma con la amina correspondiente en acetónida 11, que en una segunda fase de reacción se transforma en amida (III). (J. Banville et al, *Tetrahedron Letters*, 2010, 51, 3170 - 3173).

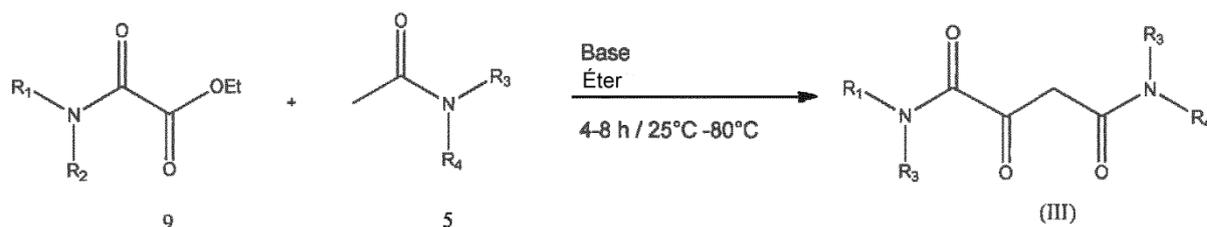


5 Para lograr una mejora del rendimiento en la última etapa, la acetónida 11 puede transformarse primero en un complejo metálico 7a (con $R_3=H$ o $R_3\neq H$, $R_4=H$ o $R_4\neq H$). Como metal se prefiere el cobre, aunque también se toman en consideración otros metales de transición. A continuación el complejo metálico 7a se transforma, con la amina correspondiente, en un complejo metálico de amida (III). Finalmente la amida (III) se libera del correspondiente complejo metálico con ácido mineral diluido (A. Ichiba et al, *Journal of the Scientific Research Institute*, Tokio, 1948, 23, 23-29), prefiriéndose en el caso del cobre el ácido sulfúrico diluido. Si la amida III fuera muy soluble en agua, la liberación también puede realizarse con sulfuro de hidrógeno en un disolvente orgánico, prefiriéndose el metanol.



10 Para el caso de sustitución completa ($R_1, R_2, R_3, R_4\neq H$), la síntesis se simplifica convirtiéndose en una reacción de condensación clásica. Para ello, el alquilo disponible en los comercios N,N-dialquinoxamato 9 y dialquilacetamida 5 se transforma directamente en amida (III) con una base de condensación adecuada. Como bases se emplean diversas bases de condensación, como por ejemplo butillitio, diisopropilamina de litio, sodio, hidruro de sodio, amida de sodio, alcoholato de sodio, potasio, hidruro de potasio, amida de potasio y alcoholato de potasio, prefiriéndose el

15 tert-butolato de potasio.



Para ello los restos R₁ a R₄ son como se ha descrito y se han definido anteriormente.

Las sales farmacéuticamente compatibles de los compuestos de la invención, en los que formalmente el complejo de hierro(III) porta una carga positiva, incluyen, por ejemplo, sales con aniones adecuados, como carboxilatos, sulfonatos, sulfatos, cloruros, bromuros, yoduros, fosfatos, tartratos, metilsulfonatos, hidroxietansulfonatos, glicinatos, maleatos, propionatos, fumaratos, toluensulfonatos, benceno sulfonatos, trifluoroacetatos, naftalindisulfonatos-1,5, salicilatos, benzoatos, lactatos, sales del ácido málico, sales del ácido 3-hidroxi-2-naftoico-2, citratos y acetatos.

Las sales farmacéuticamente compatibles de los compuestos de la invención, en los que formalmente el complejo de hierro(III) porta una carga negativa, incluyen, por ejemplo, sales con bases adecuadas farmacéuticamente compatibles, como p. ej., sales con hidróxidos alcalinos o de tierras alcalinas, como NaOH, KOH, Ca(OH)₂, Mg(OH)₂ etc., aminocompuestos como etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, metilglucamina, dicitohexilamina, dimetilaminoetanol, procaina, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina, N-metilpiperidina 2-amino-2-metil-propanol-(1), 2-amino-2-metil-propanodiol-(1,3), 2-amino-2-hidroxi-metil-propanodiol-(1,3) (TRIS) La solubilidad en agua o la solubilidad en solución salina fisiológica, y por tanto eventualmente también la eficacia de los compuestos de la invención puede verse influida significativamente en general por la formación de la sal, y especialmente por la elección del contraión.

Preferiblemente los compuestos de la invención sintetizan compuestos del complejo neutros.

Efectos farmacológicos ventajosos:

Sorprendentemente, los inventores han encontrado que los compuestos del complejo de hierro(III)-2-oxo-butanodiamida, que con objeto de la presente invención, y que en particular están representados por la fórmula estructural general (II), son complejos de hierro biodisponibles estables y que son adecuados para su empleo como medicamento para el tratamiento y la profilaxis de síntomas de deficiencia de hierro y anemias ferropénicas y los síntomas que las acompañan.

Los medicamentos que contienen compuestos de la invención son adecuados para su aplicación en medicina humana y veterinaria.

Por tanto, los compuestos de la invención también son adecuados para preparar un medicamento para el tratamiento de pacientes que padecen síntomas de anemia ferropénica, como por ejemplo: fatiga, apatía, déficit de concentración, baja eficiencia cognitiva, dificultad para hallar las palabras correctas, falta de memoria, palidez anormal, irritabilidad, aceleración del ritmo cardíaco (taquicardia), aftas o hinchazón en la lengua, bazo agrandado, necesidad de ingestas anormales en embarazadas (pica), dolores de cabeza, falta de apetito, sensibilidad incrementada a las infecciones o estados anímicos depresivos.

Los compuestos del complejo de hierro(III) de la invención son asimismo adecuados para el tratamiento de la anemia ferropénica en mujeres gestantes, anemia ferropénica latente en niños y adolescentes, anemia ferropénica causada por anomalías gastrointestinales, anemia ferropénica debida a pérdidas de sangre, tales como hemorragias gastrointestinales (p. ej., debido a úlceras, carcinomas, hemorroides, trastornos inflamatorios, ingesta de ácido acetilsalicílico), anemia ferropénica causada por la menstruación, anemia ferropénica causada por lesiones, anemia ferropénica causada por psilosis (esprue), anemia ferropénica causada por absorción reducida de hierro en la dieta, en particular en la alimentación selectiva de niños y adolescentes, inmunodeficiencia provocada por anemia ferropénica, deterioro de la función cerebral provocada por anemias ferropénicas, síndrome de piernas inquietas provocado por anemias ferropénicas, anemias ferropénicas en casos de cáncer, anemias ferropénicas desencadenadas por quimioterapia, anemias ferropénicas desencadenadas por inflamaciones (AI), anemias ferropénicas en casos de insuficiencia cardíaca congestiva (CHF, congestive heart failure), anemias ferropénicas en casos de insuficiencia renal crónica estadio 3-5 (CDK 3-5, chronic kidney diseases stage 3-5), anemias ferropénicas desencadenadas por inflamación crónica (ACD), anemias ferropénicas en presencia de artritis reumatoide (RA, rheumatoid arthritis), anemias ferropénicas en presencia de lupus eritematoso sistémico (SLE, systemic lupus erythematosus) y anemias ferropénicas con enfermedades inflamatorias intestinales (IBD, inflammatory bowel diseases). Los compuestos del complejo de hierro(III) de la invención también son adecuados para el tratamiento de la deficiencia de hierro cuando el nivel de hemoglobina está en el rango normal. En concreto, la deficiencia de hierro

también puede aparecer a pesar de que los niveles de hemoglobina estén en el rango normal. En general se denomina rango normal el rango en el que los niveles de Hb están en el 96 % de todas las personas sanas. El rango normal de la hemoglobina en el ser humano es el siguiente (véase Wikipedia):

	g/dl	mmol/l
Hombres	13,5 - 17,5	8,4 - 10,9
Mujeres	12 - 16	7,4 - 9,9
Neonatos	19	11,8

(la determinación del nivel de Hb puede realizarse, por ejemplo, según DIN 58931).

- 5 La administración puede llevarse a cabo durante un lapso de varios meses hasta que mejore el estado de hierro, lo que se refleja por ejemplo en el nivel de hemoglobina, la saturación de transferrina y el nivel sérico de ferritina de los pacientes, o hasta la mejora deseada de una merma del estado de salud general causada por anemia ferropénica.

El preparado de la invención puede ser ingerido por niños, jóvenes y adultos.

- 10 En este caso los compuestos aplicados por la invención pueden administrarse tanto por vía oral como parenteral. Se prefiere la administración oral.

- 15 Por tanto, los compuestos de la invención y las combinaciones antes mencionadas de los compuestos de la invención con otros principios activos o medicamentos pueden utilizarse en particular para la preparación de medicamentos para el tratamiento de la anemia ferropénica, como anemias ferropénicas en mujeres gestantes, anemia ferropénica latente en niños y adolescentes, anemia ferropénica causada por anomalías gastrointestinales, anemia ferropénica debida a pérdidas de sangre, tales como hemorragias gastrointestinales (p. ej., debido a úlceras, carcinomas, hemorroides, trastornos inflamatorios, ingesta de ácido acetilsalicílico), menstruación, lesiones, anemia ferropénica causada por psilosis (esprue), anemia ferropénica causada por absorción reducida de hierro en la dieta, en particular en la alimentación selectiva de niños y adolescentes, inmunodeficiencia provocada por anemia ferropénica, deterioro de la función cerebral provocada por anemia ferropénica, síndrome de piernas inquietas.

- 20 La aplicación de la invención conduce a una mejora de los niveles de hierro, hemoglobina, ferritina y transferrina, que en particular en adolescentes y niños, pero también en adultos, es concomitante con una mejora en las pruebas de memoria a corto plazo (STM), en el test de matrices progresivas de Raven, en la escala Welscher de inteligencia para adultos (WAIS) y/o en el coeficiente emocional (Baron EQ-i, test YV, versión juvenil), o para una mejora del nivel de neutrófilos, los niveles de anticuerpos y/o la función de los linfocitos.

- 25 Asimismo la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen uno o varios de los compuestos de la invención, en particular según la fórmula (II), así como eventualmente uno o varios compuestos adicionales farmacéuticamente eficaces, así como eventualmente uno o varios portadores y/o sustancias auxiliares y/o disolventes farmacológicamente compatibles. Las composiciones farmacéuticas mencionadas contienen, por ejemplo, hasta 99 % en peso o hasta 90 % en peso o hasta 80 % en peso o hasta 70 % en peso de los compuestos de la invención, estando el resto formado en cada caso por portadores y/o sustancias auxiliares y/o disolventes farmacológicamente compatibles.

- 30 En concreto se trata de portadores, sustancias auxiliares o disolventes farmacéuticos habituales. Las composiciones farmacéuticas mencionadas son adecuadas, por ejemplo, para aplicación intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intravaginal, intrabucal, percutánea, subcutánea, mucocutánea, oral, rectal, transdérmica, tópica, intradérmica, intragástrica o intracutánea, y están disponibles, por ejemplo, en forma de píldoras, comprimidos, comprimidos con recubrimiento entérico, comprimidos recubiertos con película, comprimidos de capas, formulaciones de liberación lenta para administración oral, subcutánea o cutánea (en particular como emplasto), formulaciones de reserva, grageas, supositorios, geles, pomadas, jarabes, granulados, supositorios, emulsiones, dispersiones, microcápsulas, microformulaciones, nanoformulaciones, formulaciones liposómicas, cápsulas, cápsulas con recubrimiento entérico, polvos, polvos para inhalación, formulaciones microcristalinas, pulverizaciones para inhalación, epipásticos, gotas, gotas nasales, pulverizaciones nasales, aerosoles, ampollas, soluciones, jugos, suspensiones, soluciones para infusión, soluciones para inyección, etc.

- 35 En una realización preferida de la invención los compuestos del complejo de hierro se administran en forma de comprimido o cápsula. Estos pueden presentarse, por ejemplo, como formas resistentes a los ácidos o con recubrimientos dependientes del pH.

- 40 Preferiblemente los compuestos de la invención, así como las composiciones farmacéuticas que contengan dichos compuestos, se aplican por vía oral, aunque también son posibles otras formas como la vía parenteral, en particular la intravenosa.

Para ello los compuestos de la invención se presentan preferiblemente en composiciones farmacéuticas en forma de píldoras, comprimidos, comprimidos con recubrimiento entérico, comprimidos recubiertos con película, comprimidos de capas, formulaciones de liberación lenta para administración oral, formulaciones de reserva, grageas, granulados, emulsiones, dispersiones, microcápsulas, microformulaciones, nanoformulaciones, formulaciones liposómicas, cápsulas, cápsulas con recubrimiento entérico, polvos, formulaciones microcristalinas, epipásticos, gotas, ampollas, soluciones, suspensiones, soluciones para infusión, soluciones para inyección.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en composiciones farmacéuticas que pueden contener diversos portadores y/o materiales auxiliares orgánicos o inorgánicos, tal como se utilizan habitualmente para fines farmacéuticos, en particular para formulaciones medicamentosas fijas, como por ejemplo excipientes (como sacarosa, almidón, manitol, sorbitol, lactosa, glucosa, celulosa, talco, fosfato de calcio, carbonato de calcio), aglutinantes (como celulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polipropil pirrolidona, gelatinas, goma arábica, polietilenglicol, sacarosa, almidón), agentes de desintegración (como almidón, almidón hidrolizado, carboximetilcelulosa, sal cálcica de carboximetilcelulosa, hidroxipropil almidón, glicol sódico de almidón, bicarbonato de sodio, fosfato de calcio, citrato de calcio), lubricantes o lubrificantes (como estearato de magnesio, talco, laurilsulfato de sodio), saborizantes (como ácido cítrico, mentol, glicina, polvo de sabor naranja), conservantes (como benzoato de sodio, bisulfito de sodio, metilparabeno, propilparabeno), estabilizadores (como ácido cítrico, citrato de sodio, ácido acético y ácidos multicarboxílicos de la serie titriplex, como p. ej. ácido dietilentriaminopentaacético (DPTA), agentes de suspensión (como metilcelulosa, polivinil pirrolidona, estearato de aluminio), agentes de dispersión, diluyentes (como agua, disolventes orgánicos), cera de abeja, manteca de cacao, polietilenglicol, petrolato blanco. Las formulaciones de medicamentos líquidas, como soluciones, suspensiones y geles, contienen habitualmente un portador líquido, como agua y/o disolventes orgánicos farmacéuticamente compatibles. Asimismo, dichas formulaciones líquidas pueden contener también agentes reguladores del pH, emulgentes o agentes dispersantes, agentes de regulación, conservantes, humectantes, gelificantes (por ejemplo metilcelulosa), colorantes y/o aromatizantes. Las composiciones pueden ser isotónicas, es decir, pueden tener la misma presión osmótica que la sangre. La isotonía de la composición también puede regularse utilizando cloruro de sodio u otros agentes farmacéuticamente compatibles, como por ejemplo dextrosa, maltosa, ácido bórico, tartrato de sodio, propilenglicol y otras sustancias solubles inorgánicas u orgánicas. La viscosidad de las composiciones líquidas puede ajustarse utilizando un agente espesante farmacéuticamente compatible, como metilcelulosa. Otro espesantes adecuados incluyen, por ejemplo, xantano, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carbómero y similares. La concentración preferida del agente espesante depende del agente seleccionado. Los conservantes farmacéuticamente compatibles pueden utilizarse para aumentar el tiempo de conservación de la composición líquida. El alcohol bencílico puede ser adecuado, aunque también puede emplearse un gran número de conservantes, incluidos, por ejemplo, parabeno, timerosal, clorobutanol y cloruro de benzalconio.

El principio activo puede administrarse, por ejemplo, con una dosis unitaria de 0,001 mg/kg hasta 500 mg/kg de peso corporal, por ejemplo de 1 a 4 veces al día. No obstante, la dosis puede aumentarse o reducirse en función de la edad, el peso, el estado de los pacientes, la gravedad de la enfermedad o el tipo de administración.

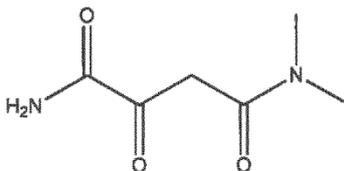
Ejemplos

La invención se ilustra con mayor detalle con ayuda de los ejemplos siguientes. Los ejemplos únicamente constituyen ejemplificaciones, y el experto en la materia está en condiciones de extender los ejemplos específicos a otros compuestos reivindicados. La denominación de los nombres de los ejemplos se definió y determinó con ayuda del programa informático ACD/Name versión 12.

Compuestos iniciales:

Los compuestos iniciales empleados en los ejemplos se obtuvieron como se indica a continuación.

A. N⁴,N⁴-dimetil-2-oxobutanodiamida



Se realizó una suspensión de 53.30 g (0.475 mol) de tert-butóxido de potasio en 300 ml de éter etílico. Se añadieron 73.07 g (0.500 mol) de oxalato de dietilo enfriándolo en baño de hielo. Se agitó en frío durante 30 min, se añadieron 43.57 g (0.500 mol) de N,N-dimetilacetamida, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Para finalizar se filtró el sólido y se disolvió en 260 ml de ácido clorhídrico 4 N y 750 ml de acetato de etilo. Tras la separación de fases la

fase acuosa se sometió a dos extracciones con 300 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas juntas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad en el evaporador rotatorio. El rendimiento de etil 4-(dimetilamino)-2,4-dioxobutanoato fue de 54.3 g (58 %).

5 IR (puro, cm^{-1}): 2984, 2941, 1738, 1620, 1507, 1467, 1393, 1370, 1355, 1313, 1260, 1170, 1126, 1016, 927, 860, 823, 772, 723, 628.

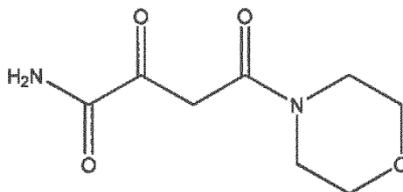
1H-NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 1.38 (3H), 3.06 (6H), 4.33 (2H), 6.25 (1H).

Se realizó una suspensión de 32.56 g (163.1 mmol) de acetato de cobre monohidrato en 470 ml de etanol y se calentó a 75 °C. Se añadieron 61.06 g (326.2 mmol) de etil 4-(dimetilamino)-2,4-dioxobutanoato en una porción. La mezcla se agitó durante 40 min a 75 °C. El complejo de cobre se precipitó a 4 °C. Se realizó una suspensión de 10 32.42 g (74.4 mmol) del complejo de cobre en 530 ml de solución metanólica de amoníaco (7 N) y se agitó durante 4 h a temperatura ambiente tras añadir 10 ml de etanol. A continuación se filtró. Para finalizar, se realizó una suspensión del complejo de cobre en 960 ml de cloroformo y se agitó a temperatura ambiente. Se añadieron 266 ml de ácido sulfúrico al 10 % y se agitó durante 30 min. Se separaron las fases y la fase acuosa se sometió a dos extracciones con 960 ml de cloroformo. Las fases orgánicas juntas se secaron con sulfato de sodio y se 15 concentraron hasta sequedad en el evaporador rotatorio. El residuo se llevó a ebullición con 156 ml de acetato de etilo y se dejó cristalizar durante la noche a 4 °C. El producto cristalino se filtró y se secó en vacío. El rendimiento de N,N-dimetil-2-oxobutanodiamida fue de 15.5 g (66 %).

IR (puro, cm^{-1}): 3392, 3154, 2950, 2799, 1699, 1633, 1600, 1576, 1502, 1427, 1378, 1344, 1253, 1170, 1122, 1097, 1054, 990, 925, 908, 811, 761, 730, 665.

20 1H-NMR (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 3.0 (6H), 6.2 (1H), 7.7 (2H), 15.3 (1H).

B. 4-(morfolin-4-il)-2,4-dioxobutanamida



Se disolvieron 10.2 g de diisopropilamina (0.1 mol) en 100 ml de THF seco en atmósfera de nitrógeno y se enfrió en una mezcla refrigerante. Se añadieron lentamente en gotas 40 ml de n-butillitio a hexano (2.5 M, 0.1 mol). Terminada la adición se agitó durante 60 min y a continuación se añadieron en gotas 12.9 g de acetilmorfolina 30 (0.1 mol). La mezcla de reacción se agitó durante otros 20 min en la mezcla refrigerante. En un segundo matraz se enfriaron en una mezcla refrigerante 43.7 g de oxalato de dietilo (0.3 mol) en 50 ml de THF seco, y la mezcla de reacción enfriada se añadió en pequeñas porciones mediante cánula sin dejar de agitar. Se calentó durante la noche a temperatura ambiente sin dejar de agitar. El THF se eliminó en el evaporador rotatorio y el residuo se incorporó a 80 ml de ácido clorhídrico semiconcentrado. La fase acuosa se sometió a cinco extracciones con 150 ml de acetato 35 de etilo cada una, las fases orgánicas juntas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad en el evaporador rotatorio. El oxalato de dietilo sobrante se destiló (2-3 mbar, 80 °C). Después de la cristalización a partir de PE se obtuvieron 5.0 g de etil-4-(morfolin-4-il)-2,4-dioxobutanoato en forma de cristales blancos con punto de fusión a 60 °C.

1H-NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 1.35 (3H), 3.50-3.73 (8H), 4.33 (2H), 6.20 (1H), 14.32 (1H).

40 Se realizó una suspensión de 7.68 g (38.5 mmol) de acetato de cobre monohidrato en 110 ml de etanol y se calentó a 75 °C. Se añadieron 17.63 g (76.96 mmol) de etil-4-(morfolin-4-il)-2,4-dioxobutanoato en una porción. La mezcla se agitó durante 15 min a 72 °C. A continuación se precipitaron a 4 °C 19.86 g del complejo de cobre.

Se realizó una suspensión de 15.7 g (30.2 mmol) del complejo de cobre en 240 ml de solución metanólica de amoníaco (7 N) y se agitó durante 4 h a temperatura ambiente tras añadir 80 ml de etanol. A continuación se filtró. Para finalizar, se realizó una suspensión del complejo de cobre en 410 ml de cloroformo y se agitó a temperatura ambiente. Se añadieron 122 ml de ácido sulfúrico al 10 % y se agitó durante 35 min. Se separaron las fases y la fase acuosa se sometió a dos extracciones con 400 ml de cloroformo. Las fases orgánicas juntas se secaron con sulfato 45 de sodio y se concentraron hasta sequedad en el evaporador rotatorio. El residuo se llevó a ebullición con 80 ml de acetato de etilo y se dejó cristalizar durante la noche a 4 °C. El producto cristalino se filtró y se secó en vacío. El rendimiento de 4-(morfolin-4-il)-2,4-dioxobutanamida fue de 5.3 g (34 %).

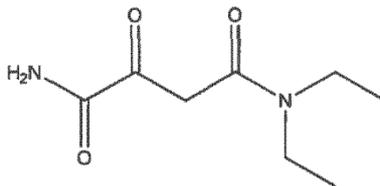
50 IR (puro, cm^{-1}): 3453, 3342, 3285, 3180, 2985, 2932, 2873, 1716, 1635, 1576, 1485, 1463, 1442, 1381, 1330, 1303, 1272, 1243, 1195, 1132, 1103, 1066, 1049, 978, 940, 905, 850, 819, 795, 767, 726, 665.

Forma enólica

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] = 3.6 (4H), 6.2 (1H), 7.8 (2H), 15.0 (1H).

C. N⁴,N⁴-dietil-2-oxobutanodiamida

5



- 10 Se realizó una suspensión de 18.5 g (0.165 mol) de tert-butoxido de potasio en 100 ml de éter etílico. Se añadieron 25.4 g (0.174 mol) de oxalato de dietilo enfriándolo en baño de hielo. Se agitó en frío durante 30 min, se añadieron 20.0 g (0.174 mol) de N,N-dietilacetamida, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Para finalizar se añadieron 260 ml de éter etílico y se filtró el sólido. Este se disolvió en 35 ml de ácido clorhídrico 6 N, 174 ml de acetato de etilo y 20 ml de agua. Tras la separación de fases la fase acuosa se sometió a dos extracciones con 100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas juntas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad en el evaporador rotatorio. El producto bruto se cristalizó a partir de éter de petróleo / éter etílico a 4 °C. El rendimiento de etil 4-(dietilamino)-2,4-dioxobutanoato fue de 17.6 g (47 %).

Forma enólica

- 20 1 H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 1.2 (6H), 1.4 (3H), 3.4 (4H), 4.4 (2H), 6.2 (1H) 8.16 g (40.9 mmol) de acetato de cobre monohidrato se suspendieron en 100 ml de etanol y se calentaron a 73 °C.

Se añadieron 17.6 g (81.7 mmol) de etil 4-(dietilamino)-2,4- dioxobutanoato en una porción. La mezcla se agitó durante 40 min a 72 °C. A continuación se añadieron 50 ml de tolueno y se eliminó el disolvente en el evaporador rotatorio. El residuo se evaporó dos veces con 50 ml de tolueno. Se obtuvieron 19.9 g de complejo de cobre como producto bruto que se continuó utilizando sin posterior depuración.

- 25 Se disolvieron 9.0 g (18 mmol) del complejo de cobre en 25 ml de solución metanólica de amoniaco (7 N) y se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. A continuación se eliminó completamente el disolvente en el evaporador rotatorio. Para finalizar, se realizó una suspensión del complejo de cobre en 190 ml de diclorometano y se agitó a temperatura ambiente. Se añadieron 53 ml de ácido sulfúrico al 10 % y se agitó durante 5 min. Se separaron las fases y la fase acuosa se sometió a dos extracciones con 90 ml de diclorometano. Las fases orgánicas juntas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad en el evaporador rotatorio. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo). El rendimiento de N⁴,N⁴-dietil-2-oxobutanodiamida fue de 6.3 g (94 %).

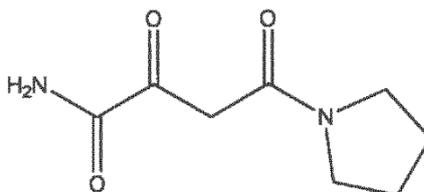
IR (puro, cm⁻¹): 3371, 3193, 2974, 2935, 2875, 2324, 2051, 1982, 1787, 1741, 1683, 1635, 1586, 1495, 1459, 1400, 1380, 1362, 1308, 1269, 1239, 1218, 1158, 1130, 1098, 1081, 1048, 960, 896, 827, 782.

35 Forma enólica

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] = 1.1 (6H), 3.4 (4H), 6.1 (1H), 7.8 (2H), 15.4 (1H).

D. 2,4-dioxo-4-(pirrolidin-1-il)butanamida

40



- 45 Se realizó una suspensión de 8.33 g (74.4 mmol) de tert-butoxido de potasio en 47 ml de éter etílico. Se añadieron 11.4 g (78.3 mmol) de oxalato de dietilo enfriándolo en baño de hielo. Se agitó en frío durante 60 min, se añadieron 8.86 g (78.3 mol) de N-acetilpirrolidina, y la mezcla de reacción se agitó durante tres horas a temperatura ambiente. La suspensión se filtró. El sólido se disolvió en 25 ml de ácido clorhídrico 6 N, 120 ml de acetato de etilo y 15 ml de agua. Tras la separación de fases la fase acuosa se sometió a dos extracciones con 50 ml de acetato de etilo. Las

fases orgánicas juntas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad en el evaporador rotatorio. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo 2/1). El rendimiento de etil 2,4-dioxo-4-(pirrolidin-1-il)butanoato fue de 7.7 g (46 %).

Forma enólica

5 1H-NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 1.3 (3H), 1.9 (4H), 3.4 (2H), 3.5 (2H), 4.3 (2H), 6.1 (1H), 14.9 (1H).

Se realizó una suspensión de 3.59 g (18.0 mmol) de acetato de cobre monohidrato en 10 ml de etanol y se calentó a 73 °C. Se añadieron 7.66 g (35.9 mmol) de etil 2,4-dioxo-4-(pirrolidin-1-il)butanoato en una porción. La mezcla se agitó durante 30 min a 72 °C. A continuación se añadieron 20 ml de etanol y 10 ml de agua y se agitó durante otros 20 minutos. Se filtró en caliente, y la solución se guardó durante la noche a 4 °C. Se obtuvieron 4.4 g de complejo de cobre en forma cristalina que se continuó utilizando sin posterior depuración.

Se disolvieron 4.4 g (9.0 mmol) del complejo de cobre en 64 ml de solución metanólica de amoníaco (7 N) y se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y el sólido se secó en condiciones de medio vacío durante 3 días a 50 °C. Para finalizar, se realizó una suspensión del complejo de cobre en 100 ml de diclorometano y se añadieron 53 ml de ácido sulfúrico al 10 %. Se continuó agitando hasta que se formaron dos fases nítidas. Se separaron las fases y la fase acuosa se sometió a dos extracciones con 100 ml de diclorometano. Las fases orgánicas juntas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad en el evaporador rotatorio. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo caliente. El rendimiento de 2,4-dioxo-4-(pirrolidin-1-il) butanamida fue de 1.7 g (51 %).

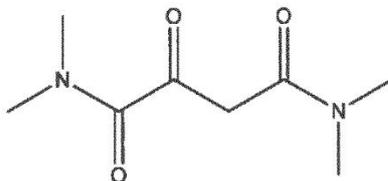
20 IR (puro, cm^{-1}): 3444, 3293, 3146, 2976, 2890, 1688, 1628, 1586, 1482, 1460, 1399, 1343, 1301, 1230, 1187, 1164, 1128, 1107, 1052, 1019, 970, 913, 852, 819, 748.

Forma enólica

1H-NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 1.9 (4H), 3.4 (4H), 6.0 (1H), 7.8 (2H), 15.3 (1H).

E. N,N,N',N'-tetrametil-2-oxobutanodiamida

25



Se realizó una suspensión de 18.65 g (166.3 mmol) de tert-butoxido de potasio en 170 ml de éter etílico. Se añadieron 25.58 g (175.0 mmol) de Ethyl N,N-dimethyloxamate enfriándolo en baño de hielo. Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se añadieron 15.25 g (175.0 mmol) de N,N-dimetilacetamida, y la mezcla de reacción se agitó durante dos horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se mezcló con 90 ml de ácido clorhídrico 6 N, 420 ml de acetato de etilo y 15 ml de agua y se agitó durante cinco minutos. Tras la separación de fases la fase acuosa se sometió a dos extracciones con 200 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas juntas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad en el evaporador rotatorio. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/acetona 5/1). El rendimiento de N,N,N',N'-tetrametil-2-oxobutanodiamida fue de 5.3 g (16 %).

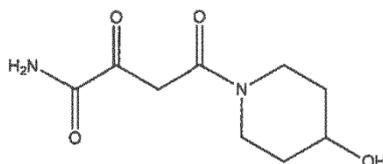
35 IR (puro, cm^{-1}): 2936, 1720, 1635, 1496, 1456, 1397, 1352, 1259, 1237, 1203, 1130, 1107, 1077, 951, 892, 849, 807, 774, 753, 720.

40 Forma cetónica

1H-NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 2.8-3.0 (12H), 3.9 (2H).

F. 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2,4-dioxobutanamida

45



Se disolvieron 120 g (1.19 mol) de 4-hidroxipiridina en 1700 ml de diclorometano y se añadieron en gotas 132 g (1.03 mol) de trietilamina. La mezcla de reacción se enfrió hasta -40 °C y se añadieron en gotas 93.4 g (1.19 mol) de cloruro de etanoilo. A continuación se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La suspensión se filtró, y el filtrado se concentró hasta sequedad en el evaporador rotatorio. El residuo se incorporó a 1700 ml de acetato de etilo y se filtró de nuevo. El filtrado se concentró hasta sequedad. Como producto se obtuvieron 120 g (71 %) de 1-(4-hidroxipiperidin-1-il)etanona.

1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 1.5 (2H), 1.8 (2H), 2.1 (3H), 2.7 (1H), 3.2 (2H), 3.7 (1H), 3.9 (1H), 4.1 (1H).

Se realizó una suspensión de 120 g (839 mmol) de 1-(4-hidroxipiperidin-1-il)etanona en 1.51 ml de diclorometano y se enfrió en baño de hielo. Se añadieron en gotas 85.9 g (839 mmol) de trietilamina y se agitó durante 10 minutos. A continuación se añadieron 101 g (839 mmol) de cloruro de trimetilacetilo y la mezcla de reacción se agitó durante tres días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró hasta 200 ml y se filtró. A continuación el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se incorporó a 200 ml de acetato de etilo y se agitó durante 30 minutos. Se filtró, y el filtrado se concentró hasta sequedad en el evaporador rotatorio. Para la depuración, el producto se cristalizó a partir de n-heptano. Se obtuvieron 56 g (29 %) de 1-acetilpiperidin-4-il-2,2-dimetilpropanoato en forma de cristales blancos.

1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 1.2 (9H), 1.6 (2H), 1.8 (2H), 2.1 (3H), 3.4 (1H), 3.6 (2H), 3.7 (1H), 5.0 (1H).

Se realizó una suspensión de 9.88 g (88.0 mmol) de tert-butóxido de potasio en 80 ml de éter etílico y se añadieron 12.9 g (88.0 mmol) de oxalato de dietilo. Se disolvieron 20.0 g (88.0 mmol) de 1-acetilpiperidin-4-il-2,2-dimetilpropanoato en 80 ml de éter etílico y se añadió en gotas a la mezcla de reacción. Se agitó durante 20 min y a continuación se guardó durante la noche sin agitar. Para finalizar se añadieron 160 ml de éter de petróleo y se filtró la suspensión. El residuo se incorporó a 60 ml de HCl 1 N y se ajustó el pH a 7 con sosa cáustica. A continuación se realizaron tres extracciones con 200 ml de acetato de etilo, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad en el evaporador rotatorio. Se obtuvieron 15.3 g (53 %) de etil-4-{4-[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]piperidin-1-il}-2,4-dioxobutanoato. Se continuó procesando sin mayor depuración.

Forma enólica

1H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] = 1.2 (9H), 1.4 (3H), 1.7 (2H), 1.9 (2H), 3.5-3.8(4H), 4.3 (2H), 5.0 (1H), 6.3 (1H), 14.5 (1H).

Se disolvieron 189 g (577 mmol) de 4-etil-4-{4-[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]piperidin-1-yl}-2-dioxobutanoato en 900 ml de etanol seco y se calentó a hasta 50 °C. Se añadieron en gotas 393 g de solución de metilato de sodio al 21 % (1.21 mol) y se agitó a 50 °C durante la noche. La solución de reacción se concentró hasta sequedad en el evaporador rotatorio y el residuo se incorporó a 2 l de ácido clorhídrico 1 N. Se sometió a tres extracciones con 2 l de acetato de etilo, se secó con sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetona/diclorometano 1/1). Se obtuvieron 74.9 g (53 %) de etil 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2,4-dioxobutanoato.

Forma enólica

1H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] = 1.3 (3H), 1.4 (2H), 1.8 (2H), 3.3 (2H), 3.7 (1H), 3.8 (2H), 4.2 (2H), 4.8 (1H), 6.3 (1H), 14.9 (1H).

Se realizó una suspensión de 8.78 g (44.0 mmol) de acetato de cobre monohidrato en 125 ml de etanol y se calentó hasta la temperatura de ebullición. Se añadieron por porciones 21.3 g (88.0 mmol) de etil 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2,4-dioxobutanoato. La mezcla se destiló durante 40 min con reflujo. Se filtró, y la solución se guardó durante la noche a 2.2 °C. Se obtuvo 13.2 g de complejo de cobre en forma cristalina que se continuó utilizando sin posterior depuración.

Se disolvieron 7.18 g (13.8 mmol) del complejo de cobre en 98 ml de solución metanólica de amoníaco (7 N) y se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y el sólido se secó en condiciones de medio vacío a 50 °C. Para finalizar, se realizó una suspensión del complejo de cobre en 125 ml de metanol, y durante 30 min se pasó H₂S por la suspensión. Se continuó agitando hasta que se formaron dos fases nítidas. Se filtró dos veces con Celite®, y el filtrado se concentró en el evaporador rotatorio. El residuo se recrystalizó en acetato de etilo. El rendimiento de 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2,4-dioxobutanamida fue de 0.5 g (8 %).

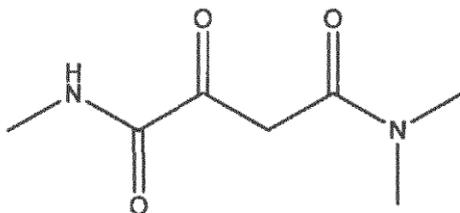
IR (puro, cm⁻¹): 3282, 3118, 2981, 2324, 2164, 2051, 1981, 1797, 1546, 1413, 1349, 1264, 1161, 1138, 1086, 1043, 962, 925, 899, 821, 786, 728, 676.

Forma enólica

1H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] = 1.3 (2H), 1.7 (2H), 3.3 (2H), 3.7-3.9 (3H), 4.8 (1H), 6.2 (1H), 7.7 (2H), 15.3 (1H).

G. N',N⁴,N⁴-trimetil-2-oxobutanodiamida

5



10

Se realizó una suspensión de 53.30 g (0.475 mol) de tert-butóxido de potasio en 300 ml de éter etílico. Se añadieron 73.07 g (0.500 mol) de oxalato de dietilo enfriándolo en baño de hielo. Se agitó en frío durante 30 min, se añadieron 43.57 g (0.500 mol) de N,N-dimetilacetamida, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Para finalizar se filtró, y el sólido se disolvió en 260 ml de ácido clorhídrico 4 N y 750 ml de acetato de etilo. Tras la separación de fases la fase acuosa se sometió a dos extracciones con 300 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas juntas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad en el evaporador rotatorio. El rendimiento de etil 4-(dimetilamino)-2,4-dioxobutanoato fue de 54.3 g (58 %).

1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 1.38 (3H), 3.06 (6H), 4.33 (2H), 6.25 (1H)

15

Se realizó una suspensión de 32.56g (163.1 mmol) de acetato de cobre monohidrato en 470 ml de etanol y se calentó a 75 °C. Se añadieron 61.06 g (326.2 mmol) de etil 4-(dimetilamino)-2,4-dioxobutanoato en una porción. La mezcla se agitó durante 40 min a 75 °C. El complejo de cobre se precipitó a 4 °C. Se realizó una suspensión de 10.0 g (23.0 mmol) del complejo de cobre en 57 ml de solución etanólica de metilamina (al 33 %) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. Para finalizar, el complejo de cobre se disolvió en 100 ml de cloroformo. Se añadieron 170 ml de ácido sulfúrico al 10 % y se agitaron bien ambas fases. Se separaron las fases y la fase acuosa se sometió a dos extracciones con 50 ml de cloroformo. Las fases orgánicas juntas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad en el evaporador rotatorio. El rendimiento de N',N⁴,N⁴-trimetil-2-oxobutanodiamida fue de 4.1 g (52 %).

20

IR (puro, cm⁻¹): 3398, 3315, 3105, 2931, 2324, 1783, 1671, 1632, 1599, 1526, 1500, 1405, 1361, 1347, 1252, 1160, 1063, 1018, 935, 907, 838, 776, 726.

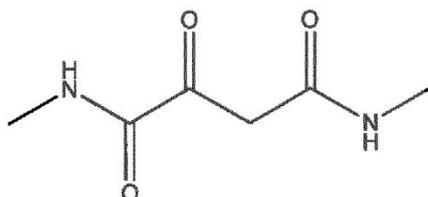
25

Forma enólica:

1H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] = 2.7 (3H), 3.0 (6H), 6.1 (1H), 8.4 (1H), 15.5 (1H).

H. N,N'-dimetil-2-oxobutanodiamida

30



Se realizó una suspensión de 38.2 g (0.556 mol) de clorhidrato de metilamina en 70 ml de diclorometano y se añadieron 57.3 g (0.556 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se enfrió hasta -60 °C y se añadieron en gotas 108 g (0.556 mol) de cloruro de (2Z)-(2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-iliden)acetil (fabricado según J. Banville et al, *Tetrahedron Letters*, 2010, 51, 3170 - 3173), disuelto en 70 ml de diclorometano. A continuación se agitó durante la noche a temperatura ambiente y finalmente se destiló durante cuatro horas con reflujo. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se incorporó a 400 ml de acetato de etilo. La suspensión se filtró, y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se incorporó a 600 ml de éter etílico. La suspensión se filtró, y el filtrado se concentró hasta sequedad. Se obtuvieron 49.1 g (47 %) de (2Z)-(2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-iliden)-N-metilacetamida.

35

1H-NMR (DMSO- d₆, 400 MHz): δ [ppm] = 1.7 (6H), 2.6 (3H), 5.8 (1H), 8.0 (1H).

Se realizó una suspensión de 13.1 g (66.0 mmol) de acetato de cobre monohidrato en 600 ml de etanol y se añadieron 25.7 g (132 mmol) de (2Z)-(2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-iliden)-N-metilacetamida. La mezcla se destiló durante cuatro horas con reflujo. La suspensión se concentró hasta sequedad y el residuo se arrastró tres veces con tolueno para eliminar el ácido acético. Se realizó una suspensión de 10.6 g (25.9 mmol) del complejo de cobre en 31 ml de solución etanólica de metilamina (al 33 %) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla

45

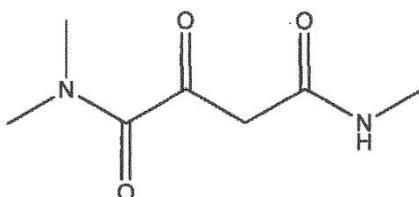
de reacción se concentró hasta sequedad. Para finalizar, el complejo de cobre se disolvió en 200 ml de diclorometano. Se añadieron 60 ml de ácido sulfúrico al 10 % y 30 ml de agua y se agitaron bien ambas fases. Se separaron las fases y la fase acuosa se sometió a dos extracciones con 100 ml de diclorometano. Las fases orgánicas juntas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad en el evaporador rotatorio. El producto se cristalizó a partir de acetato de etilo caliente. El rendimiento de N,N'-dimetil-2-oxobutanodiamida fue de 0.4 g (5 %).

IR (puro, cm^{-1}): 3367, 3310, 3133, 2942, 2051, 1624, 1584, 1532, 1396, 1275, 1247, 1133, 1078, 946, 838, 776, 752, 674.

Forma enólica:

1H-NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 2.7 (6H), 5.9 (1H), 8.4 (2H), 14.3 (1H).

I. N¹,N¹,N⁴-trimetil-2-oxobutanodiamida



Se realizó una suspensión de 38.2 g (0.556 mol) de clorhidrato de metilamina en 70 ml de diclorometano y se añadieron 57.3 g (0.556 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se enfrió hasta -60 °C y se añadieron en gotas 108 g (0.556 mol) de cloruro de (2Z)-(2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-iliden)acetil (fabricado según J. Banville et al, *Tetrahedron Letters*, 2010, 51, 3170 - 3173), disuelto en 70 ml de diclorometano. A continuación se agitó durante la noche a temperatura ambiente y finalmente se destiló durante cuatro horas con reflujo. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se incorporó a 400 ml de acetato de etilo. La suspensión se filtró, y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se incorporó a 600 ml de éter etílico. La suspensión se filtró, y el filtrado se concentró hasta sequedad. Se obtuvieron 49.1 g (47 %) de (2Z)-(2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-iliden)-N-metilacetamida.

1H-NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 1.7 (6H), 2.6 (3H), 5.8 (1H), 8.0 (1H).

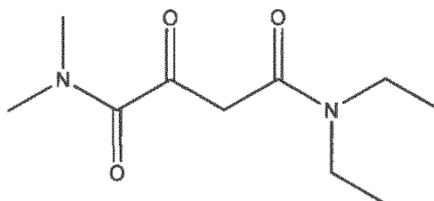
Se realizó una suspensión de 1.0 g (5.4 mmol) de (2Z)-(2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-iliden)-N-metilacetamida en 9.6 ml de solución etanólica de dimetilamina (al 33 %) y se agitó durante cinco minutos a temperatura ambiente. Se añadieron 6 ml de ácido clorhídrico 6 N y se agitó durante cinco minutos. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se incorporó a 15 ml de agua. La fase acuosa se sometió a dos extracciones con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas juntas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad en el evaporador rotatorio. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo). El rendimiento de N¹,N¹,N⁴-trimetil-2-oxobutanodiamida fue de 280 mg (30 %).

IR (puro, cm^{-1}): 3303, 3099, 2941, 1766, 1719, 1624, 1561, 1502, 1449, 1405, 1338, 1255, 1227, 1160, 1079, 1041, 947, 910, 829, 773, 657.

Forma cetónica:

1H-NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 2.6 (3H), 2.9 (6H), 3.6 (2H), 8.1 (1H).

J. N⁴,N⁴-dietil-N¹,N¹-dimetil-2-oxobutanodiamida



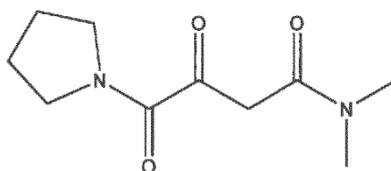
Se realizó una suspensión de 8.0 g (71 mmol) de tert-butoxido de potasio en 60 ml de éter etílico. Se añadieron 10.9 g (75.0 mmol) de Ethyl N,N-dimethyloxamate enfriándolo en baño de hielo. Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se añadieron 8.6 g (75 mmol) de N,N-dietilacetamida, y la mezcla de reacción se agitó durante dos horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se mezcló con 45 ml de ácido clorhídrico 6 N y 200 ml de acetato de etilo. Tras la separación de fases la fase acuosa se sometió a dos extracciones con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas juntas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad en el evaporador rotatorio. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo). El rendimiento de N⁴,N⁴-dietil-N¹,N¹-dimetil-2-oxobutanodiamida fue de 3.5 g (22 %).

IR (puro, cm⁻¹): 3496, 2975, 2936, 1721, 1626, 1487, 1448, 1400, 1380, 1362, 1308, 1271, 1217, 1200, 1141, 1100, 1077, 954, 927, 789, 771, 734.

Forma cetónica

¹H-NMR (DMSO- d₆, 400 MHz): δ [ppm] = 1.1 (6H), 3.0 (6H), 3.3 (4H), 3.9 (2H).

K. N,N-dimetil-3,4-dioxo-4-(pirrolidin-1-il)butanamida



Se disolvieron 19.2 g (270 mmol) de pirrolidina y 27.3 g (270 mmol) de trietilamina en 400 ml de éter etílico y se enfriaron en baño de hielo. Se añadieron en gotas 36.9 g (270 mmol) de clorogloxilato de etilo y se calentó hasta temperatura ambiente. La suspensión se filtró, y el filtrado se concentró en el evaporador rotatorio. Se obtuvieron 46.6 g de etil-oxo(pirrolidin-1-il)acetato en forma de aceite amarillo que se continuó procesando sin mayor depuración.

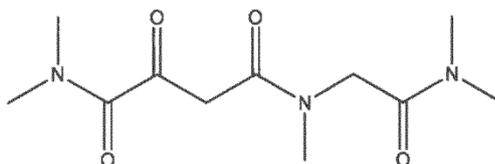
Se realizó una suspensión de 27.2 g (242 mmol) de tert-butoxido de potasio en 200 ml de éter etílico. Se añadieron 43.6 g (255 mmol) de etil-oxo(pirrolidin-1-il)acetato enfriándolo en baño de hielo. Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se añadieron 22.2 g (255 mmol) de N,N-dimetilacetamida, y la mezcla de reacción se agitó durante dos horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se mezcló con 136 ml de ácido clorhídrico 6 N, 170 ml de acetato de etilo y 70 ml de agua. Tras la separación de fases la fase acuosa se sometió a dos extracciones con 100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas juntas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad en el evaporador rotatorio. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo). El rendimiento de N,N-dimetil-3,4-dioxo-4-(pirrolidin-1-il)butanamida fue de 37.1 g (69 %).

IR (puro, cm⁻¹): 2952, 2880, 1722, 1632, 1602, 1503, 1445, 1415, 1354, 1338, 1253, 1224, 1163, 1141, 1060, 1033, 975, 952, 915, 890, 870, 848, 812, 765, 728, 695.

Forma enólica

¹H-NMR (DMSO- d₆, 400 MHz): δ [ppm] = 1.8 (4H), 3.0 (6H), 3.4 (2H), 3.6 (2H), 5.9 (1H), 15.6 (1H).

L. N⁴-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-N¹,N¹,N⁴-trimetil-2-oxobutanodiamida



Se realizó una suspensión de 17.1 g (0.112 mol) de hidrocloreuro de N,N-dimetil-2-(metilamino)acetamida (*Sigma-Aldrich: CDS007544*) en 300 ml de diclorometano y se añadieron 22.6 g (0.224 mol) de trietilamina. Se añadieron por porciones 21.3 g (0.112 mol) de cloruro de (2Z)-(2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-ilideno)acetil (fabricado según J. Banville et al, *Tetrahedron Letters*, 2010, 51, 3170 - 3173). A continuación se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se destiló durante cuatro horas con reflujo. La suspensión se concentró hasta sequedad y el residuo se

incorporó a 300 ml de acetato de etilo. La suspensión se filtró, y el filtrado se concentró hasta sequedad. Se obtuvieron 9.8 g (32 %) de N²-[(2Z)-2-(2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-iliden)acetil]-N,N,N²-trimetilglicinamida.

¹H-NMR (DMSO- d₆, 400 MHz): δ [ppm] = 1.7 (6H), 2.8-3.0 (9H), 4.2-4.3 (2H), 5.8-6.1 (1H).

5 Se disolvieron 8.8 g (32 mmol) de N²-[(2Z)-2-(2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-iliden)acetil]-N,N,N²-trimetilglicinamida en 58 ml de solución etanólica de dimetilamina (al 33 %) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano:metanol 20:1). El rendimiento de N⁴-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-N¹,N¹,N⁴-trimetil-2-oxobutanodiamida fue de 3.0 g (36 %).

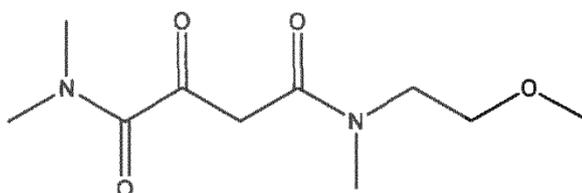
10 IR (puro, cm⁻¹): 3492, 2936, 1720, 1631, 1492, 1398, 1364, 1332, 1261, 1239, 1217, 1139, 1106, 1078, 951, 898, 860, 812, 762, 720, 675.

Forma cetónica:

¹H-NMR (DMSO- d₆, 400 MHz): δ [ppm] = 2.7-3.0 (15H), 3.7-4.0 (2H), 4.1-4.3 (2H).

M. N⁴-(2-metoxietil)-N¹,N¹,N⁴-trimetil-2-oxobutanodiamida

15



20 Se disolvieron 9.09 g (102 mmol) de (2-metoxietil)metilamina y 10.3 g (102 mmol) de trietilamina en 110 ml de éter etílico y se enfriaron en baño de hielo. Se añadieron en gotas 8.01 g (102 mmol) de cloruro de etanoilo y se calentó hasta temperatura ambiente. La suspensión se filtró, y el filtrado se concentró en el evaporador rotatorio. Se obtuvieron 10 g de N-(2-metoxietil)-N-metilacetamida en forma de aceite incoloro que se continuó procesando sin mayor depuración. Se realizó una suspensión de 8.08 g (72.0 mmol) de tert-butóxido de potasio en 100 ml de éter etílico. Se añadieron 10.5 g (72.0 mmol) de Ethyl N,N-dimethyloxamate enfriándolo en baño de hielo. Se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, se añadieron 9.44 g (72.0 mmol) de N-(2-metoxietil)-N-metilacetamida, y la mezcla de reacción se agitó durante dos horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se mezcló con 140 ml de ácido clorhídrico 6 N, 180 ml de acetato de etilo y 45 ml de agua. Tras la separación de fases la fase acuosa se sometió a tres extracciones con 80 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas juntas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad en el evaporador rotatorio. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo). El rendimiento de N⁴-(2-metoxietil)-N¹,N¹,N⁴-trimetil-2-oxobutanodioamida fue de 2.98 g (18 %).

25

30

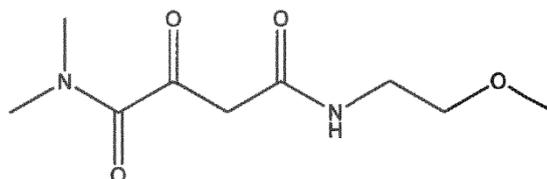
IR (puro, cm⁻¹): 2935, 1612, 1498, 1458, 1427, 1362, 1260, 1193, 1153, 1114, 1062, 1022, 950, 842, 814, 787, 724, 694, 674.

35 Forma cetónica

¹H-NMR (DMSO- d₆, 400 MHz): δ [ppm] = 2.8-3.0 (9H), 3.2-3.3 (3H), 3.4-3.6 (4H), 3.9-4.0 (2H).

N. N⁴-(2-metoxietil)-N¹,N¹-dimetil-2-oxobutanodiamida

40



45 Se realizó una suspensión de 7.1 g (94 mmol) de 2-metoxietilamina en 300 ml de diclorometano y se añadieron 19.0 g (188 mmol) de trietilamina. Se añadieron 18.0 g (94 mmol) de cloruro de (2Z)-2-(2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-iliden)acetil (fabricado según J. Banville et al, *Tetrahedron Letters*, 2010, 51, 3170 - 3173) disueltos en 70 ml de

diclorometano. A continuación se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se destiló durante cuatro horas con reflujo. La suspensión se concentró hasta sequedad y el residuo se incorporó a 300 ml de acetato de etilo. La suspensión se filtró, y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se incorporó a 350 ml de éter etílico y se agitó. La suspensión se filtró, y el filtrado se concentró hasta sequedad. Se obtuvieron 15.4 g (71 %) de (2Z)-2-(2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-iliden)-N-(2-metoxietil)acetamida.

¹H-NMR (DMSO- d₆, 400 MHz): δ [ppm] = 1.7 (6H), 3.3 (3H), 3.3-3.4 (4H), 5.9 (1H), 8.2 (1H).

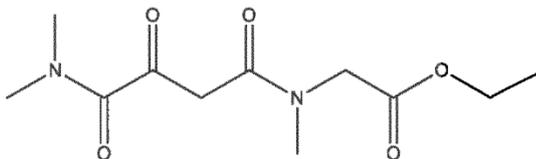
Se disolvieron 3.0 g (13 mmol) de (2Z)-2-(2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-iliden)-N-(2-metoxietil)acetamida en 23 ml de solución etanólica de dimetilamina (al 33 %) y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron 18 ml de solución de HCl 6 N, se agitó durante 5 minutos, y la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El rendimiento de N⁴-(2-metoxietil)-N¹,N¹-dimetil-2-oxobutanodioamida fue de 2.3 g (82 %).

IR (puro, cm⁻¹): 3307, 3086, 2932, 2884, 1720, 1634, 1548, 1503, 1452, 1401, 1324, 1266, 1195, 1121, 1084, 1041, 948, 819, 772, 718.

Forma cetónica:

¹H-NMR (DMSO- d₆, 400 MHz): δ [ppm] = 2.9 (6H), 3.3 (3H), 3.2-3.4 (4H), 3.6 (2H), 8.2 (1H).

O. Etil-N-[4-(dimetilamino)-3,4-dioxobutanoil]-N-metilglicinato



Se realizó una suspensión de 15.0 g (97.7 mmol) de sarcosina etil éster clorhidrato en 300 ml de diclorometano y se añadieron 19.8 g (195 mmol) de trietilamina. Se añadieron 18.8 g (98.7 mmol) de cloruro de (2Z)-2-(2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-iliden)acetil (fabricado según J. Banville et al, *Tetrahedron Letters*, 2010, 51, 3170 - 3173) disueltos en 70 ml de diclorometano. A continuación se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, y a continuación se destiló durante cuatro horas con reflujo. La suspensión se concentró hasta sequedad y el residuo se incorporó a 300 ml de acetato de etilo. La suspensión se filtró, y el filtrado se concentró hasta sequedad. Se obtuvieron 12 g (45 %) de etil-N-[(2Z)-2-(2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-iliden)acetil]-N-metilglicinato.

¹H-NMR (DMSO- d₆, 400 MHz): δ [ppm] = 1.2 (3H), 1.8 (6H), 3.1 (3H), 4.1 (2H), 4.1-4.3 (2H).

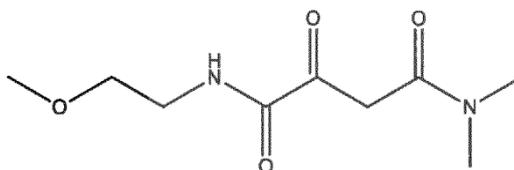
Se disolvieron 3.0 g (11 mmol) de etil-N-[(2Z)-2-(2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-iliden)acetil]-N-metilglicinato en 20 ml de solución etanólica de dimetilamina (al 33 %) y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron 18 ml de solución de HCl 6 N, se agitó durante 5 minutos, y la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se incorporó a 50 ml de agua y se sometió a tres extracciones con 150 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas juntas se juntaron y se secaron con sulfato de sodio. El rendimiento de etil-N-[4-(dimetilamino)-3,4-dioxobutanoil]-N-metilglicinato fue de 2.3 g (81 %).

IR (puro, cm⁻¹): 2938, 1743, 1638, 1489, 1399, 1374, 1354, 1197, 1107, 1077, 1031, 950, 900, 851, 811, 765, 717.

Forma cetónica:

¹H-NMR (DMSO- d₆, 400 MHz): δ [ppm] = 1.2 (3H), 2.8-3.1 (9H), 3.8-4.0 (2H), 4.1 (2H), 4.1-4.3 (2H).

P. N¹-(2-metoxietil)-N⁴,N⁴-dimetil-2-oxobutanamida



Se realizó una suspensión de 53.30 g (0.475 mol) de tert-butóxido de potasio en 300 ml de éter etílico. Se añadieron 73.07 g (0.500 mol) de oxalato de dietilo enfriándolo en baño de hielo. Se agitó en frío durante 30 min, se añadieron 43.57 g (0.500 mol) de N,N-dimetilacetamida, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Para finalizar se filtró, y el sólido se disolvió en 260 ml de ácido clorhídrico 4 N y 750 ml de acetato de etilo. Tras la separación de fases la fase acuosa se sometió a dos extracciones con 300 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas juntas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad en el evaporador rotatorio. El rendimiento de etil 4-(dimetilamino)-2,4-dioxobutanoato fue de 54.3 g (58 %).

1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 1.38 (3H), 3.06 (6H), 4.33 (2H), 6.25 (1H)

Se realizó una suspensión de 32.56 g (163.1 mmol) de acetato de cobre monohidrato en 470 ml de etanol y se calentó a 75 °C. Se añadieron 61.06 g (326.2 mmol) de etil 4-(dimetilamino)-2,4-dioxobutanoato en una porción. La mezcla se agitó durante 40 min a 75 °C. El complejo de cobre se precipitó a 4 °C.

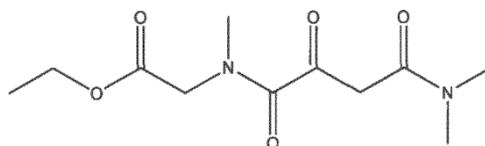
Se realizó una suspensión de 10.0 g (22.9 mmol) del complejo de cobre en 40 ml de etanol, se añadieron 17.2 g (229 mmol) de 2-metoxietilamina se agitó durante dos horas a temperatura ambiente. A continuación la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. Para finalizar, se realizó una suspensión del complejo de cobre en 80 ml de diclorometano y se añadieron 70 ml de ácido sulfúrico al 10 %. Tras una agitación intensa se separaron las fases y la fase acuosa se sometió a dos extracciones con 50 ml de diclorometano. Las fases orgánicas juntas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad en el evaporador rotatorio. El residuo se recristalizó en éter etílico/éter de petróleo. El producto cristalino se filtró y se secó en vacío. El rendimiento de N¹-(2-metoxietil)-N⁴,N⁴-dimetil-2-oxobutanamida fue 5.96 g (60 %).

IR (puro, cm⁻¹): 3372, 3311, 3202, 2974, 2934, 2879, 2830, 1787, 1741, 1674, 1634, 1530, 1495, 1473, 1439, 1400, 1358, 1267, 1193, 1176, 1158, 1124, 1107, 1064, 1016, 960, 901, 825, 815, 767, 715.

Forma enólica

1H-NMR (DMSO- d₆, 400 MHz): δ [ppm] = 3.0 (6H), 3.2 (3H), 3.3-3.4 (4H), 6.1 (1H), 8.2 (1H), 15.5 (1H).

Q. Etil-N-[4-(dimetilamino)-2,4-dioxobutanoil]-N-metilglicinato



Se realizó una suspensión de 4.73 g (58.0 mmol) de hidrócloruro de dimetilamina en 100 ml de diclorometano y se añadieron 11.1 g (58.0 mmol) de cloruro de (2Z)-2-(2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-iliden)acetil (fabricado según J. Banville et al, *Tetrahedron Letters*, 2010, 51, 3170 - 3173) disueltos en 100 ml de diclorometano. Se agitó a temperatura ambiente durante la noche, a continuación se añadieron 11.7 g (116 mmol) de trietilamina y se destiló durante dos horas con reflujo. La suspensión se filtró, y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se incorporó a 170 ml de acetato de etilo, se filtró y se concentró de nuevo hasta sequedad. Se obtuvieron 11 g (55 %) de (2Z)-2-(2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-iliden)-N,N- dimetilacetamida.

1H-NMR (DMSO- d₆, 400 MHz): δ [ppm] = 1.7 (6H), 2.9 (3H), 3.0 (3H), 6.0 (1H).

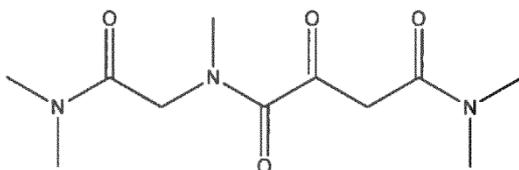
Se realizó una suspensión de 15.4 g (100 mmol) de sarcosina etil éster clorhidrato y 10.1 g (100 mmol) de trietilamina en 100 ml de diclorometano. Se añadieron 5.0 g (25 mmol) de (2Z)-2-(2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-iliden)-N,N-dimetilacetamida y se destiló durante una hora con reflujo. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se incorporó a 20 ml de acetato de etilo. Se filtró, y el filtrado se concentró hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo). El rendimiento de etil-N-[4-(dimetilamino)-2,4-dioxobutanoil]-N-metilglicinato fue de 2.7 g (42 %).

IR (puro, cm⁻¹): 3351, 2982, 2939, 1729, 1682, 1634, 1508, 1397, 1375, 1353, 1257, 1198, 1096, 1021, 982, 916, 864, 822, 771.

Forma cetónica:

1H-NMR (DMSO- d₆, 400 MHz): δ [ppm] = 1.2 (3H), 2.8-3.1 (9H), 3.8-4.0 (2H), 4.1 (2H), 4.1-4.3 (2H).

R. N¹-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-N¹,N⁴,N⁴-trimetil-2-oxobutanodiamida



5

Se realizó una suspensión de 4.73 g (58.0 mmol) de hidrocloreto de dimetilamina en 100 ml de diclorometano y se añadieron 11.1 g (58.0 mmol) de cloruro de (2Z)-(2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-iliden)acetil (fabricado según J. Banville et al, *Tetrahedron Letters*, 2010, 51, 3170 - 3173) disueltos en 100 ml de diclorometano. Se agitó a temperatura ambiente durante la noche, a continuación se añadieron 11.7 g (116 mmol) de trietilamina y se destiló durante dos horas con reflujo. La suspensión se filtró, y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se incorporó a 170 ml de acetato de etilo, se filtró y se concentró de nuevo hasta sequedad. Se obtuvieron 11 g (55 %) de (2Z)-2-(2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-iliden)-N,N-dimetilacetamida.

15 1H-NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 1.7 (6H), 2.9 (3H), 3.0 (3H), 6.0 (1H).

Se realizó una suspensión de 3.83 g (25.1 mmol) de hidrocloreto de N,N-dimetil-2-(metilamino)acetamida (*Sigma-Aldrich: CDS007544*) y 2.79 g (27.6 mmol) de trietilamina en 8 ml de etanol. Se añadieron 1.00 g (5.02 mmol) de (2Z)-2-(2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-iliden)-N,N-dimetilacetamida y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron 5 ml de solución de HCl 6 N, y la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se incorporó a 10 ml de agua y 20 ml de acetato de etilo. Se separaron las fases y la fase acuosa se sometió a dos extracciones con acetato de etilo. Las fases orgánicas juntas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/etanol). El rendimiento de N¹-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-N¹,N⁴,N⁴-trimetil-2-oxobutanodiamida fue de 0.94 g (77 %).

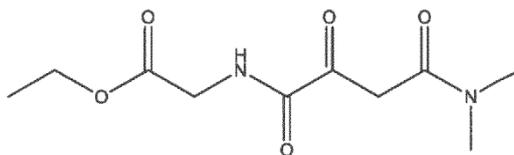
25 IR (puro, cm^{-1}): 3487, 2935, 1780, 1721, 1632, 1492, 1397, 1354, 1335, 1305, 1259, 1144, 1095, 1054, 981, 942, 857, 813, 760.

Forma cetónica:

1H-NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 2.9-3.1 (15H), 3.9 (2H), 4.1-4.3 (2H).

S. Etil-N-[4-(dimetilamino)-2,4-dioxobutanoil]glicinato

30



35 Se realizó una suspensión de 53.30 g (0.475 mol) de tert-butóxido de potasio en 300 ml de éter etílico. Se añadieron 73.07 g (0.500 mol) de oxalato de dietilo enfriándolo en baño de hielo. Se agitó en frío durante 30 min, se añadieron 43.57 g (0.500 mol) de N,N-dimetilacetamida, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Para finalizar se filtró, y el sólido se disolvió en 260 ml de ácido clorhídrico 4 N y 750 ml de acetato de etilo. Tras la separación de fases la fase acuosa se sometió a dos extracciones con 300 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas juntas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad en el evaporador rotatorio. El rendimiento de etil 4-(dimetilamino)-2,4-dioxobutanoato fue de 54.3 g (58 %).

40 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 1.38 (3H), 3.06 (6H), 4.33 (2H), 6.25 (1H)

Se realizó una suspensión de 32.56 g (163.1 mmol) de acetato de cobre monohidrato en 470 ml de etanol y se calentó a 75 °C. Se añadieron 61.06 g (326.2 mmol) de etil 4-(dimetilamino)-2,4-dioxobutanoato en una porción. La mezcla se agitó durante 40 min a 75 °C. El complejo de cobre se precipitó a 4 °C.

45 Se disolvieron 7.0 g (68 mmol) de glicinetiléster (fabricado según E. Fischer, *Chemische Berichte*, 1906, vol. 39, p. 541) en 13 ml de etanol, se añadieron 1.0 g (2.3 mmol) del complejo de cobre y se agitó durante una hora a temperatura ambiente. A continuación la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. Para finalizar, se realizó

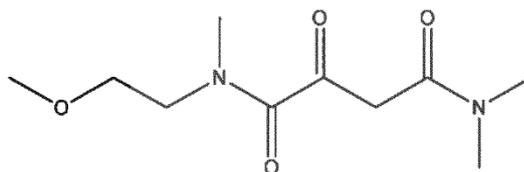
una suspensión del complejo de cobre en 80 ml de diclorometano y se añadieron 50 ml de ácido sulfúrico al 10 %. Tras una agitación intensa se separaron las fases y la fase acuosa se sometió a dos extracciones con 50 ml de diclorometano. Las fases orgánicas juntas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad en el evaporador rotatorio. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/éter de petróleo). El rendimiento de etil-N-[4-(dimetilamino)-2,4-dioxobutanoil]glicinato fue de 0.5 g (45 %).

IR (puro, cm^{-1}): 3389, 2983, 2942, 2324, 2083, 1982, 1739, 1678, 1631, 1608, 1520, 1404, 1354, 1278, 1255, 1179, 1144, 1097, 1084, 1065, 1023, 973, 915, 860, 819, 773, 717.

Forma enólica

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz): δ [ppm] = 1.2 (3H), 3.0 (6H), 3.9 (2H), 4.1 (2H), 6.2 (1H), 8.7 (1H), 15.5 (1H).

10 T. N^1 -(2-metoxietil)- $\text{N}^1, \text{N}^4, \text{N}^4$ -trimetil-2-oxobutanodiamida



15

Se disolvieron 19.5 g (219 mmol) de N-(2-metoxietil)metilamina y 22.2 g (219 mmol) de trietilamina en 400 ml de éter etílico y se enfriaron en baño de hielo. Se añadieron en gotas 30.0 g (219 mmol) de clorglioxilato de etilo y se calentó hasta temperatura ambiente. La suspensión se filtró, y el filtrado se concentró en el evaporador rotatorio. Se obtuvieron 36.9 g de etil-[(2-metoxietil)(metil)amino](oxo)acetato en forma de aceite amarillo que se continuó procesando sin mayor depuración.

20

Se realizó una suspensión de 20.8 g (185 mmol) de tert-butóxido de potasio en 200 ml de éter etílico. Se añadieron 36.9 g (195 mmol) de etil-[(2-metoxietil)(metil)amino](oxo)acetato enfriándolo en baño de hielo. Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se añadieron 17.0 g (195 mmol) de N,N-dimetilacetamida, y la mezcla de reacción se agitó durante dos horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se mezcló con 123 ml de ácido clorhídrico 6 N, 130 ml de acetato de etilo y 30 ml de agua. Tras la separación de fases la fase acuosa se sometió a tres extracciones con 100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas juntas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad en el evaporador rotatorio. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/acetona). El rendimiento de N^1 -(2-metoxietil)- $\text{N}^1, \text{N}^4, \text{N}^4$ -trimetil-2-oxobutanodiamida fue de 4.5 g (10 %).

25

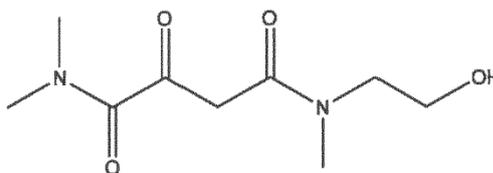
30

IR (puro, cm^{-1}): 3482, 2935, 1720, 1631, 1492, 1454, 1401, 1355, 1293, 1260, 1198, 1115, 1069, 1014, 972, 828, 772, 721.

Forma cetónica

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz): δ [ppm] = 2.8-3.0 (9H), 3.3 (3H), 3.4-3.5 (4H), 3.9 (2H).

35 U. N^4 -(2-hidroxietil)- $\text{N}^1, \text{N}^1, \text{N}^4$ -trimetil-2-oxobutanodiamida



40

Se disolvieron 1.18 g (15.7 mmol) de 2-(metilamino)etanol en 50 ml de diclorometano y se añadieron 2.39 g (23.6 mmol) de trietilamina. Se añadieron 3.00 g (15.7 mmol) de cloruro de (2Z)-(2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-iliden)acetil (fabricado según J. Banville et al, *Tetrahedron Letters*, 2010, 51, 3170 - 3173) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación se destiló durante cuatro horas con reflujo. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se incorporó a 300 ml de acetato de etilo. La suspensión se filtró, y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice,

45

diclorometano/etanol). Se obtuvieron 1.5 g (42 %) de (2Z)-2-(2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-iliden)-N-(2-hidroxietyl)-N-metilacetamida.

¹H-NMR (DMSO- d₆, 400 MHz): δ [ppm] = 1.7 (6H), 3.0 (3H), 3.4-3.6 (4H), 4.7-4.9 (1H), 6.0-6.2 (1H).

5 Se disolvieron 1.0 g (4.4 mmol) de (2Z)-2-(2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-iliden)-N-(2-hidroxietyl)-N-metilacetamida en 8 ml de solución etanólica de dimetilamina (al 33 %) y se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se concentró hasta sequedad y se obtuvieron 0.95 g (99 %) de N⁴-(2-hidroxietyl)-N¹,N¹,N⁴-trimetil-2-oxobutanodiamida.

IR (puro, cm⁻¹): 3401, 2935, 1720, 1626, 1490, 1448, 1401, 1359, 1297, 1261, 1208, 1110, 1074, 1047, 950, 880, 863, 806, 773, 719.

Forma cetónica:

10 ¹H-NMR (DMSO- d₆, 400 MHz): δ [ppm] = 2.8-3.1 (9H), 3.3-3.5 (4H), 3.9-4.0 (2H), 4.9 (1H).

Método de ensayo:

Las excelentes utilizaciones del Fe que se pueden lograr con los complejos de Fe de la invención se midieron por el siguiente modelo en ratones.

15 (Se utilizaron 6 animales de medida por cada sustancia. Hubo un grupo negativo (agua) con 6 animales, y como grupo positivo se utilizó FeSO₄), también con 6 animales cada uno).

20 Ratones machos NMRI (SPF) (de aprox. 3 semanas de edad) fueron alimentados durante aprox. 3 semanas con dieta pobre en hierro (aprox. 5 ppm de hierro) Después, en 2 fases de 5 días, con un lapso de interrupción de 2 días (días 1 - 5 y 8 - 12), se les administró mediante sonda faríngea el complejo de hierro (2 mg de hierro/kg de peso corporal/día). La utilización el día 15 se calculó a partir del incremento de hemoglobina y del incremento del peso corporal, aplicando la fórmula:

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

25

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

30

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

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

0.07 = Factor para 70 ml de sangre por kg de peso corporal (BW)

35 0.0034 = Factor para 0,0034 g de Fe/g de Hb

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

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

BW₄ = Peso corporal (g) el día 1

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

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

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

ES 2 658 818 T3

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

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

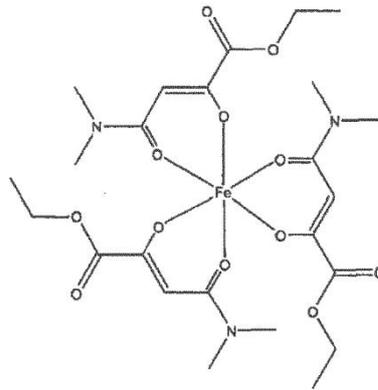
Fe Dos. = Total de hierro administrado (mg Fe) durante 5 o 10 días,

Fe ut. = $(Hb_{2(3)} * BW_{9(14)} - Hb_1 * BW_4) * 0.07 * 0.0034$ (mg Fe)

5 Δ Utilización = Fe tot. utilizado (grupo examinado) - Fe ut. grupo de control, utilizado procedente de alimentación (mg Fe)

La tabla 1 siguiente muestra la utilización del hierro del compuesto del ejemplo 1 y la compara con el valor correspondiente objetivo para el compuesto del ejemplo 32 del documento WO11117225A1:

10



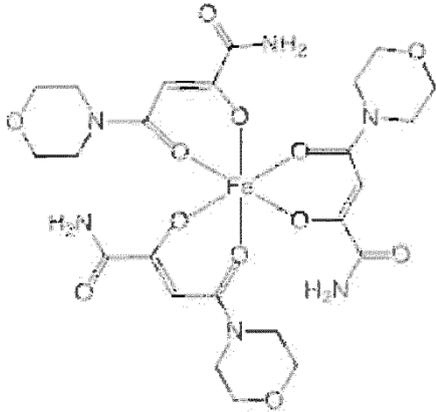
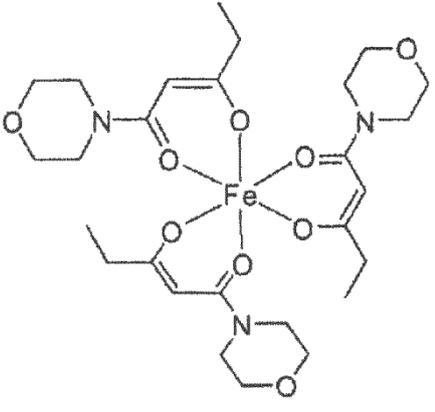
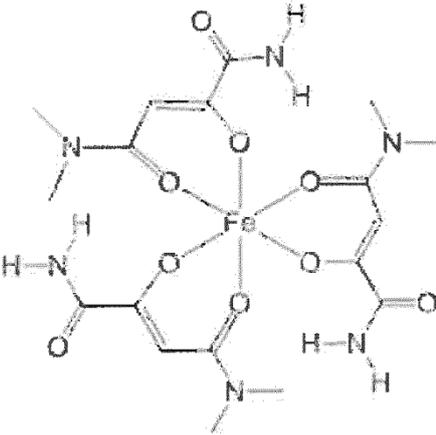
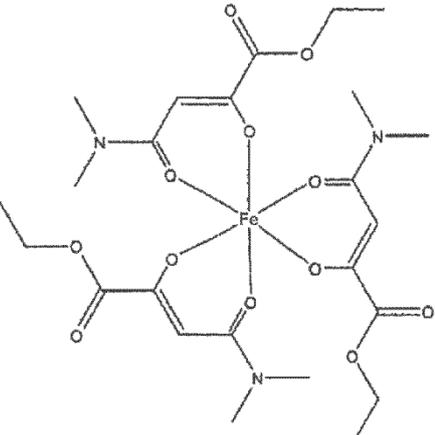
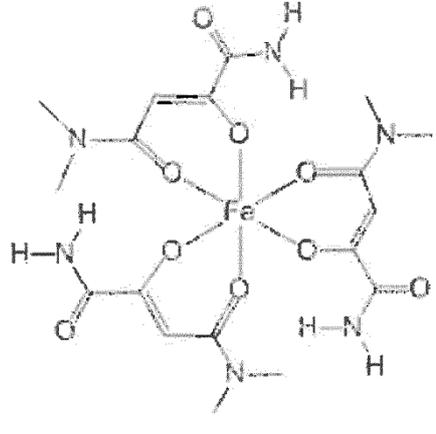
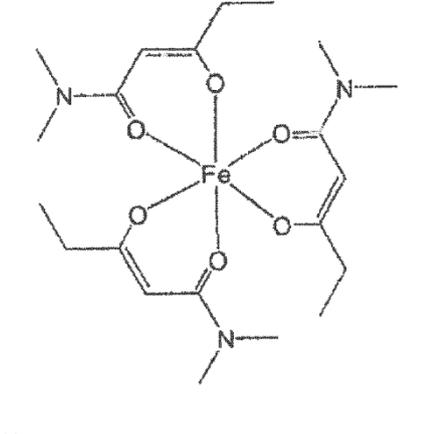
15

20

Tabla 1:

Ejemplo N.º	Utilización n 15 d (abs. %)
1	98
2	75
4	92
5	82
7	68
11	50
12	80
13	70
16	65
17	91
18	78
21	86
Ejemplo de comparación (ejemplo 32 del documento WO11117225A1)	81

La tabla siguiente muestra que el cambio estructural realizado con respecto al documento WO11117225A1 conduce en general a una mejor utilización del hierro:

Ejemplo de la invención	Ejemplo del documento WO11117225A1
<p data-bbox="252 327 363 353">Ejemplo 2</p>  <p data-bbox="252 792 309 819">75%</p>	<p data-bbox="906 327 1018 353">Ejemplo 62</p>  <p data-bbox="906 792 963 819">68%</p>
<p data-bbox="252 842 363 869">Ejemplo 1</p>  <p data-bbox="252 1344 309 1370">98%</p>	<p data-bbox="906 842 1018 869">Ejemplo 32</p>  <p data-bbox="906 1344 963 1370">81%</p>
<p data-bbox="252 1391 363 1417">Ejemplo 1</p>  <p data-bbox="252 1859 309 1886">98%</p>	<p data-bbox="906 1391 1018 1417">Ejemplo 19</p>  <p data-bbox="906 1859 963 1886">73%</p>
<p data-bbox="252 1906 363 1933">Ejemplo 5</p>	<p data-bbox="906 1906 1018 1933">Ejemplo 19</p>

5

10

15

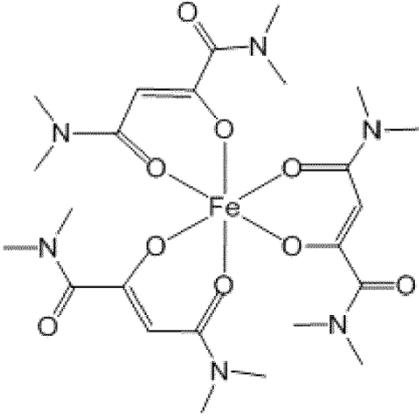
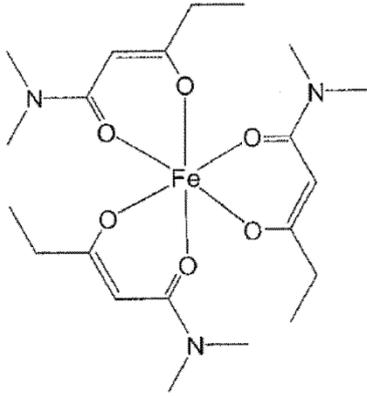
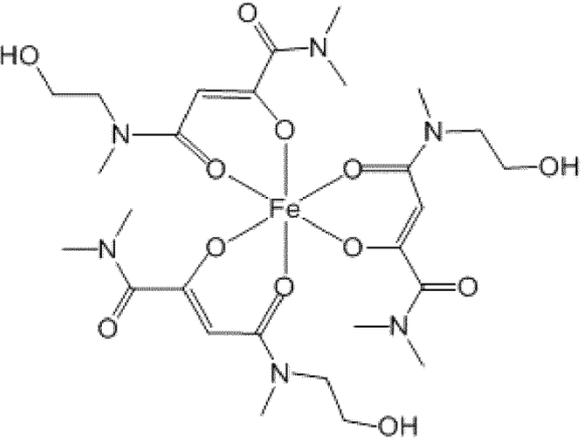
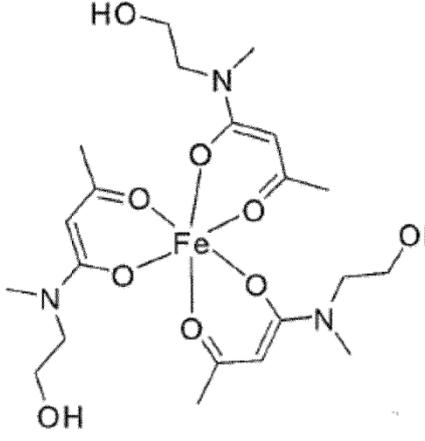
20

25

30

35

(continuación)

Ejemplo de la invención	Ejemplo del documento WO1117225A1
<p data-bbox="124 465 145 495">5</p>  <p data-bbox="261 853 309 882">82%</p>	 <p data-bbox="900 853 948 882">73%</p>
<p data-bbox="124 965 145 994">15</p> <p data-bbox="124 1211 145 1240">20</p> <p data-bbox="261 1391 309 1420">86%</p> <p data-bbox="261 898 373 927">Ejemplo 21</p> 	<p data-bbox="900 898 1011 927">Ejemplo 42</p>  <p data-bbox="900 1391 948 1420">30%</p>

25

Los resultados de los ensayos muestran que los compuestos del complejo de hierro de la invención disponen de una excelente utilización del hierro, de modo que son apropiados como medio para el tratamiento de anemias ferropénicas y de los síntomas a ellas asociados.

30

Asimismo los resultados de los ensayos muestran que el compuesto según el ejemplo 1 de la presente solicitud presenta una utilización del hierro significativamente mejor en comparación con el ejemplo 32 del documento WO1117225A1.

Comparación de la solubilidad en función del pH:

35

Para ello, una cantidad determinada del complejo de hierro(III) que va a examinarse (pesada), en general con una concentración en el rango de 0.4 a 0.8 mg/ml, respecto a la cantidad de hierro contenido en el complejo, se agrega a un medio acuoso (agua) con pH regulado (pH 6,5) y se agita a 25 °C durante el tiempo indicado (4 h). El pH se ajustó a 6,5 con un tampón de ftalato (0.1 m).

40

A continuación el contenido de hierro de la solución en mg/ml se determinó fotométricamente respecto al hierro (cubetas: cubetas desechables de plástico 1 cm Plastibrand PS 2.5 ml cert. ISO 9001 14001; aparato: aparato de UV modelo SPECORD 205, fabricante Jena Analytik). Este valor es la solubilidad del complejo de hierro. Si se disuelve completamente toda la cantidad del complejo de hierro pesada, delante del valor medido de solubilidad se pone un signo ">". Los resultados se muestran en la tabla 2 siguiente. Puede verse que los compuestos de la invención poseen solubilidades notablemente mayores que el compuesto del ejemplo 32 del documento WO1117225A1.

5 Los compuestos del complejo hierro(III) de la invención presentan preferiblemente una solubilidad mínima en agua, a 25 °C y pH 6.5, de 0.3 mg/ml respecto al hierro, que como se ha expuesto anteriormente se determinó fotométricamente. Los compuestos del complejo hierro(III) preferidos presentan una solubilidad mínima en agua, a 25 °C y pH 6.5, de 0.4 mg/ml respecto al hierro. Los compuestos del complejo hierro(III) preferidos especialmente presentan una solubilidad mínima en agua, a 25 °C y pH 6.5, de 0.5 mg/ml respecto al hierro.

Una buena solubilidad en agua de los compuestos del complejo hierro(III) es un requisito para mejorar la administración oral. Los medicamentos orales que tienen una solubilidad mejorada producen en general una mejor captación del hierro. En general los compuestos insolubles en agua no pueden emplearse para una administración oral, puesto que prácticamente no se produce absorción.

Tabla 2 - Comparación de la solubilidad en función del pH:

Ejemplo	Contenido de Fe %	pH	Tiempo	Pesada mg	mg/ml Fe	Valoración visual			Alícuot a líquida en ml	Absorción a 515 nm	Solubilidad referida a la cantidad de hierro en mg/ml
						¿Disuelto?	Color filtrado	Intensidad			
Ejemplo de comparación 32 del documento WO1117225A1)	9,43	6,5	4 h	6,7	0,75	no	rojo	+++	0,1	0,3764	0,206
Ejemplo 1	11,28	6,5	4 h	5,5	0,61	sí	rojo	+++	0,1	0,9643	> 0,529
Ejemplo 5	8,43	6,5	4 h	7,5	0,53	sí	rojo	+++	0,1	1,1340	> 0,55
Ejemplo 11	7,88	6,5	4 h	7,7	0,51	sí	naranja	+++	0,1	0,6783	> 0,33
Ejemplo 12	6,20	6,5	4 h	9,5	0,49	sí	naranja	+++	0,1	1,0464	> 0,51
Ejemplo 13	6,02	6,5	4 h	9,8	0,49	sí	naranja	+++	0,1	1,0656	> 0,52
Ejemplo 16	7,21	6,5	4 h	8,2	0,49	no	naranja	+++	0,1	0,9226	0,45
Ejemplo 17	6,64	6,5	4 h	9,2	0,51	no	naranja	+++	0,1	0,9607	0,47
Ejemplo 18	5,05	6,5	4 h	12,0	0,51	no	naranja	+++	0,1	1,2031	0,58
Ejemplo 21	7,34	6,5	4 h	7,0	0,43	no	naranja	+++	0,1	1,0239	0,49

Ejemplos de preparación:

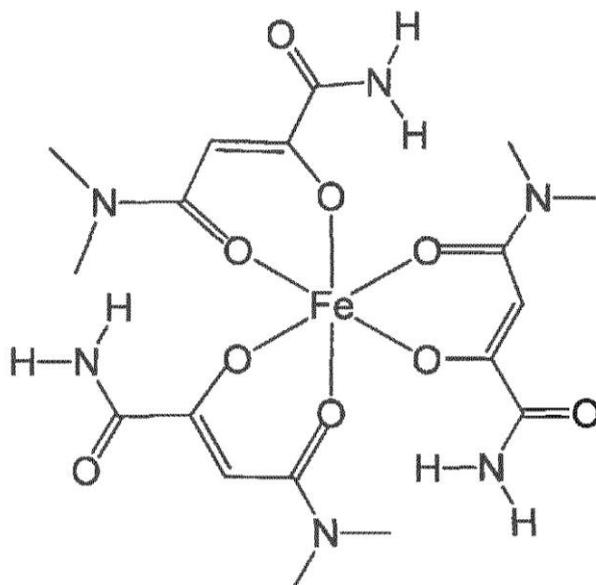
Ejemplo 1

Complejo tris-(N^4,N^4 -dimetil-2-oxobutanodiamida)-hierro(III):

5

10

15



20

Se disolvieron 1.75 g (8.78 mmol) de acetato de hierro (III) en 160 ml de etanol al 94% y se añadieron 5.01 g (31.6 mmol) de N^4,N^4 -dimetil-2-oxo-butanodiamida. Se destiló durante una hora con reflujo. El complejo de hierro final se precipitó a 4 °C. El complejo de hierro precipitado se filtró y se secó en vacío durante un día a 50 °C. Se obtuvieron 3.74 g (81 % de rendimiento) de producto sólido rojo.

IR (puro, cm^{-1}): 3437, 3405, 3153, 2931, 2323, 1680, 1594, 1567, 1498, 1403, 1352, 1258, 1171, 1142, 1058, 1001, 936, 814, 766, 735, 686.

Análisis elemental: C 41.17 %, H 5.2 %, N 15.9 %.

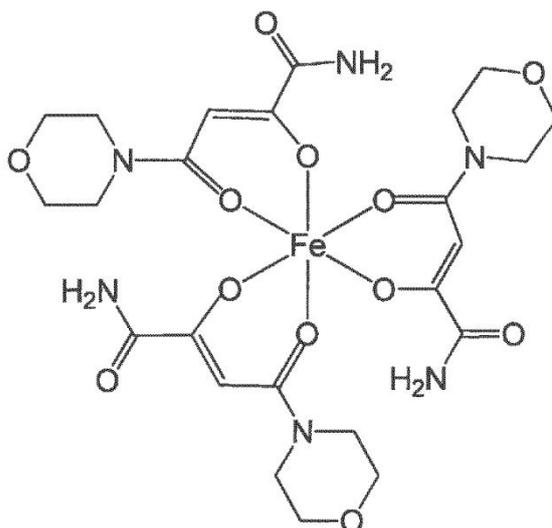
25

Contenido de Fe: 10.3 % [m/m].

2. Complejo tris-(4-(morfolin-4-il)-2,4-dioxobutanamida)-hierro(III)

30

35



Se disolvieron 0.60 g (3.1 mmol) de acetato de hierro (III) en 150 ml de etanol al 94 % y se añadieron 2.00 g (10.0 mmol) de 4-(morfolin-4-il)-2-4-dioxobutanamida. Se destiló durante una hora con reflujo. El complejo de hierro final, tras añadirle cristales semilla, se precipitó a 4 °C y se filtró. El producto se secó durante un día a 50 °C en condiciones de medio vacío. Se obtuvieron 1.1 g (54 % de rendimiento) de producto sólido rojo.

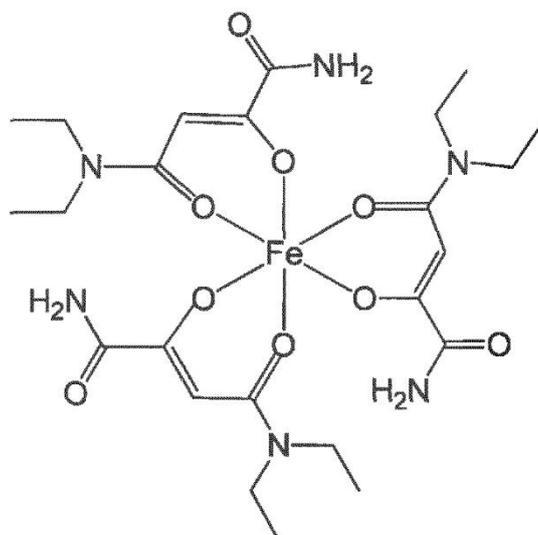
5 IR (puro, cm^{-1}): 3608, 3352, 3135, 2960, 2918, 2850, 2324, 2050, 1981, 1685, 1570, 1498, 1460, 1443, 1373, 1301, 1273, 1245, 1145, 1112, 1050, 1017, 986, 936, 850, 817, 764, 737, 676.

Análisis elemental: C 42.71 %, H 5.7 %, N 11.94 %.

Contenido de Fe: 8.3 % [m/m].

3. Complejo tris-(N^4, N^4 -dietil-2-oxobutanodiamida)-hierro(III)

10



15

20

Se disolvieron 0.13 g (0.83 mmol) de cloruro de hierro (III) en 10 ml de agua y se añadieron 0.50 g (2.5 mmol) de N^4, N^4 -dietil-2-oxo-butanodiamida. Se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y después la mezcla de reacción se enfrió en baño de hielo. Se añadieron 0.45 g (3.3 mmol) de acetato de sodio trihidratado y se agitó en baño de hielo durante otros 15 min. El complejo de hierro precipitado se filtró y se secó en condiciones de medio vacío durante la noche a 50 °C. Se obtuvieron 0.5 g (92 % de rendimiento) de producto sólido naranja.

25

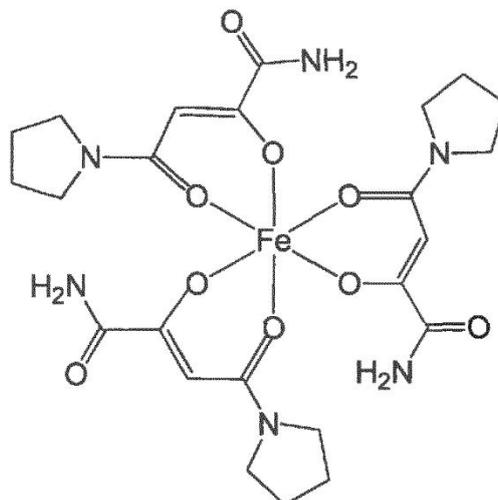
IR (puro, cm^{-1}): 3458, 3301, 2975, 2935, 1681, 1618, 1566, 1496, 1453, 1437, 1376, 1355, 1307, 1270, 1215, 1160, 1078, 1035, 964, 925, 818, 771, 743, 659.

Análisis elemental: C 46.31 %, H 6.5 %, N 13.56 %.

Contenido de Fe: 9.1 % [m/m].

30 4. Complejo tris-(2,4-dioxo-4-(pirrolidin-1-il)butanamida)-hierro(III)

35



40

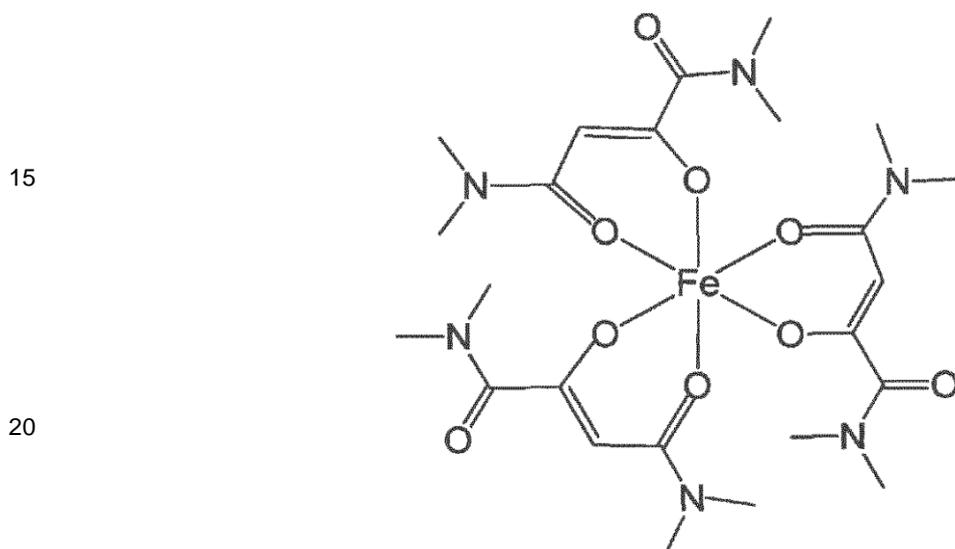
5 Se realizó una suspensión de 0.28 g (1.4 mmol) de acetato de hierro (III) en 10 ml de acetato de etilo y se añadieron 0.80 g (4.3 mmol) de 2,4-dioxo-4-(pirrolidin-1-il)butanamida. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C. A continuación se añadieron 30 ml de acetato de etilo y 20 ml de etanol y la suspensión se calentó a 90 °C. Después la mezcla de reacción se enfrió en baño de hielo. El complejo de hierro precipitado se filtró y se secó en condiciones de medio vacío durante tres días a 50 °C. Se obtuvieron 0.67 g (62 % de rendimiento) de producto sólido rojo.

IR (puro, cm^{-1}): 3454, 3367, 3178, 2968, 2877, 1685, 1627, 1560, 1493, 1474, 1457, 1367, 1254, 1225, 1182, 1134, 1116, 1059, 1026, 972, 938, 916, 856, 814, 769, 717, 659.

Análisis elemental: C 47.45 %, H 5.6 %, N 13.32 %.

Contenido de Fe: 8.8 % [m/m].

10 5. Complejo tris-(N,N,N',N'-tetrametil-2-oxobutanodiamida)-hierro(III)



25 Se disolvieron 0.54 g (3.3 mmol) de cloruro de hierro (III) en 20 ml de agua y se añadieron 2.0 g (10 mmol) de N,N,N',N'-tetrametil-2-oxo-butanodiamida. Se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y después la mezcla de reacción se enfrió en baño de hielo. Se añadieron 1.8 g (13 mmol) de acetato de sodio trihidratado y se agitó en baño de hielo durante otros 10 min. La solución de reacción acuosa se sometió a tres extracciones con 50 ml de cloroformo. Las fases orgánicas juntas se concentraron hasta sequedad en el evaporador rotatorio y se evaporaron dos veces más con 50 ml de tolueno. El complejo de hierro se secó en condiciones de medio vacío durante la noche a 50 °C. Se obtuvieron 1.6 g (73 % de rendimiento) de producto sólido rojo.

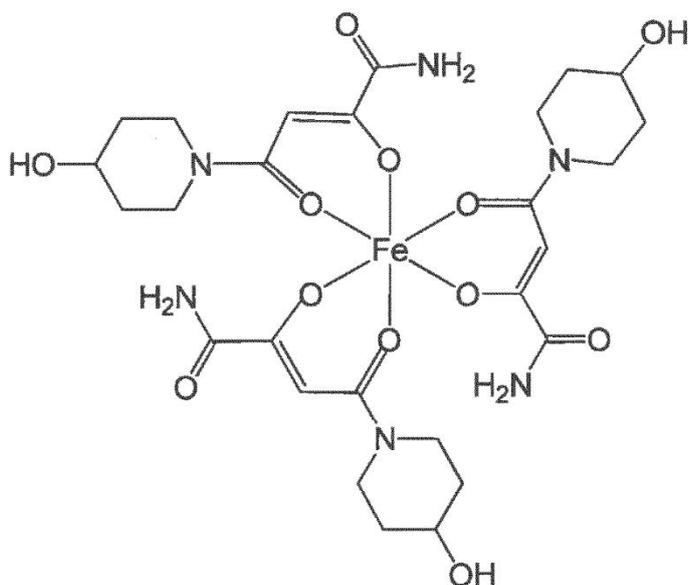
30

IR (puro, cm^{-1}): 3496, 2929, 1634, 1568, 1486, 1392, 1354, 1259, 1203, 1174, 1118, 1059, 1006, 962, 900, 811, 771, 710, 665.

Análisis elemental: C 45.95 %, H 6.4 %, N 13.19 %.

Contenido de Fe: 9.1 % [m/m].

35 6. Complejo tris-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2,4-dioxobutanamida)-hierro(III)



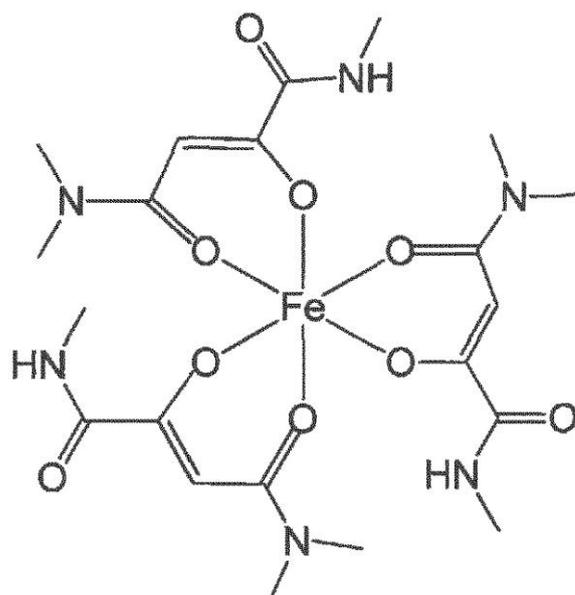
15 Se realizó una suspensión de 144 mg (0.734 mmol) de acetato de hierro (III) en 50 ml de etanol y se añadieron 471 mg (2.20 mmol) de 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2,4-dioxobutanamida. La mezcla de reacción se destiló durante una hora con reflujo. Se añadieron 60 ml de tolueno y se concentró hasta sequedad. El residuo se incorporó dos veces más a una mezcla de etanol/tolueno (40 ml/60 ml) y se concentró hasta sequedad. El residuo se secó en condiciones de medio vacío a 50 °C. Se obtuvieron 0.5 g (98 % de rendimiento) de producto sólido rojo.

IR (puro, cm^{-1}): 3445, 3298, 2946, 2924, 2324, 2051, 1981, 1687, 1666, 1598, 1561, 1493, 1448, 1370, 1262, 1227, 1138, 1075, 1050, 1023, 985, 928, 834, 816, 767, 664.

20 Análisis elemental: C 46.26 %, H 5.8 %, N 11.60 %.

Contenido de Fe: 7.7 % [m/m].

7. Complejo tris-($\text{N}^1, \text{N}^4, \text{N}^4$ -trimetil-2-oxobutanodiamida)-hierro(III)



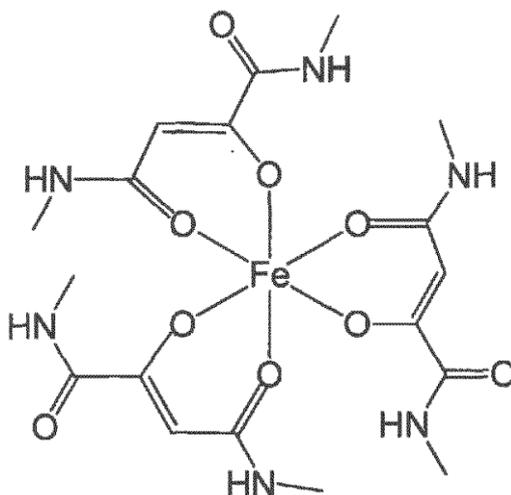
40 Se disolvieron 0.784 g (4.83 mmol) de cloruro de hierro (III) en 20 ml de agua y se añadieron 2.55 g (14.5 mmol) de $\text{N}^1, \text{N}^4, \text{N}^4$ -trimetil-2-oxo-butanodiamida. Se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y después la mezcla de reacción se enfrió en baño de hielo. Se añadieron 2.16 g (19.2 mmol) de acetato de sodio trihidratado y se agitó en baño de hielo durante otros 15 min. El complejo de hierro precipitado se filtró y se secó en condiciones de medio vacío durante la noche a 50 °C. Se obtuvieron 1.5 g (53 % de rendimiento) de producto sólido naranja.

IR (puro, cm^{-1}): 3352, 2934, 2877, 2324, 1674, 1598, 1566, 1504, 1405, 1356, 1253, 1176, 1152, 1063, 992, 980, 961, 930, 896, 847, 813, 769, 748, 736, 706.

Análisis elemental: C 43.74 %, H 5.9 %, N 14.53 %.

Contenido de Fe: 9.5 % [m/m].

5 8. Complejo tris-(N,N'-dimetil-2-oxobutanodiamida)-hierro(III)



10

15

Se disolvieron 242 g (1.49 mmol) de cloruro de hierro (III) en 10 ml de agua y se añadieron 707 g (4.47 mmol) de N,N'-dimetil-2-oxo-butanodiamida. Se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron 812 mg (5.97 mmol) de acetato de sodio trihidratado y se agitó durante otros 30 min. El complejo de hierro precipitado se filtró y se secó en condiciones de medio vacío durante 4 días a 50 °C. Se obtuvieron 587 mg (74 % de rendimiento) de producto sólido naranja.

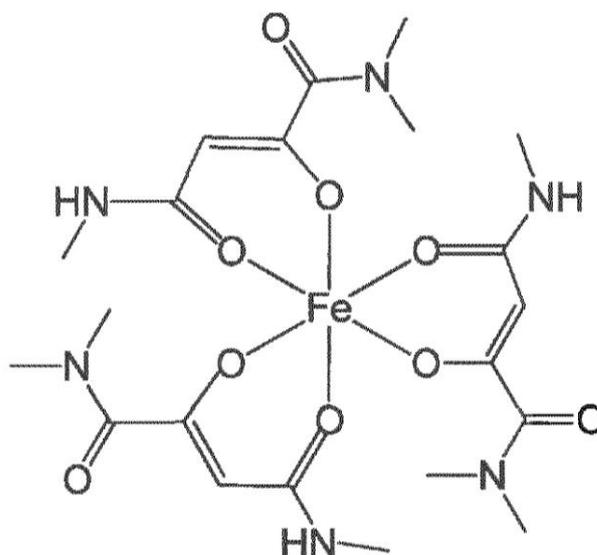
20

IR (puro, cm^{-1}): 3334, 3256, 3129, 2940, 1673, 1603, 1546, 1507, 1407, 1278, 1239, 1160, 1139, 1087, 1028, 963, 897, 817, 800, 777, 724, 691.

25 Análisis elemental: C 40.04 %, H 5.1 %, N 15.49 %.

Contenido de Fe: 10.2 % [m/m].

9. Complejo tris-(N¹,N¹,N⁴-trimetil-2-oxobutanodiamida)-hierro(III)



30

35

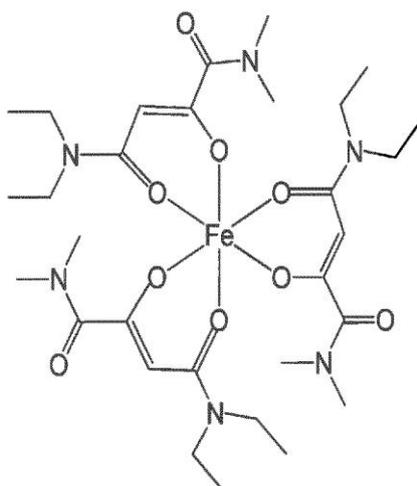
Se disolvieron 75 mg (0.46 mmol) de cloruro de hierro (III) en 3 ml de agua y se añadieron 239 mg (1.39 mmol) de N¹,N⁴,N⁴-trimetil-2-oxo-butanodiamida. Se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, se añadieron 252 mg (1.85 mmol) de acetato de sodio trihidratado y se agitó durante otros 30 min. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se incorporó a 20 ml de cloroformo. Los componentes insolubles se eliminaron por filtración, y el filtrado se concentró hasta sequedad. Se secó en condiciones de medio vacío durante la noche a 50 °C. Se obtuvieron 230 mg de producto con una pureza de 78 %.

IR (puro, cm⁻¹): 3270, 3118, 2932, 2051, 1578, 1491, 1433, 1395, 1278, 1192, 1157, 1123, 1076, 966, 902, 778.

Análisis elemental: C 41.89 %, H 6.1 %, N 11.20 %.

10 Contenido de Fe: 7.7 % [m/m].

10. Complejo tris-(N⁴,N⁴-dietil-N¹,N¹-dimetil-2-oxobutanodiamida)-hierro(III)



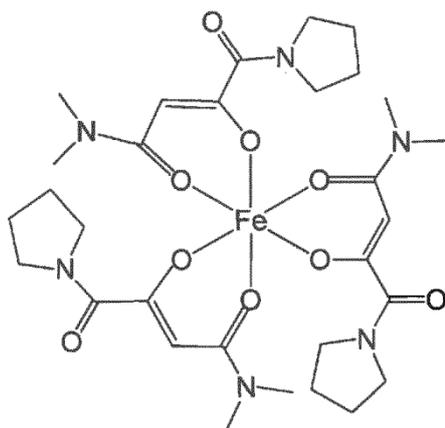
Se disolvieron 0.49 g (3.0 mmol) de cloruro de hierro (III) en 20 ml de agua y se añadieron 2.0 g (9.0 mmol) de N⁴,N⁴-dietil-N¹,N¹-dimetil-2-oxo-butanodiamida. Se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se enfrió en baño de hielo. Se añadieron 1.63 g (11.8 mmol) de acetato de sodio trihidratado y se agitó durante otros 30 min. La mezcla de reacción se sometió a tres extracciones con 50 ml de cloroformo, se secó con sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad. Para eliminar el ácido acético, el residuo se arrastró tres veces con 50 ml de tolueno. El residuo se secó en condiciones de medio vacío durante la noche a 50 °C y se obtuvieron 1.8 g (83 %) de producto en forma de sólido de color rojo vino.

IR (puro, cm⁻¹): 3481, 2973, 2933, 2050, 1636, 1602, 1563, 1511, 1487, 1435, 1392, 1376, 1357, 1308, 1274, 1218, 1198, 1160, 1120, 1080, 1036, 964, 929, 887, 808, 789, 767, 707.

Análisis elemental: C 51.12 %, H 7.2 %, N 11.68 %.

Contenido de Fe: 8.0 % [m/m].

35 11. Complejo tris-(N,N-dimetil-3,4-dioxo-4-(pirrolidin-1-il)butanamida)-hierro(III)



5

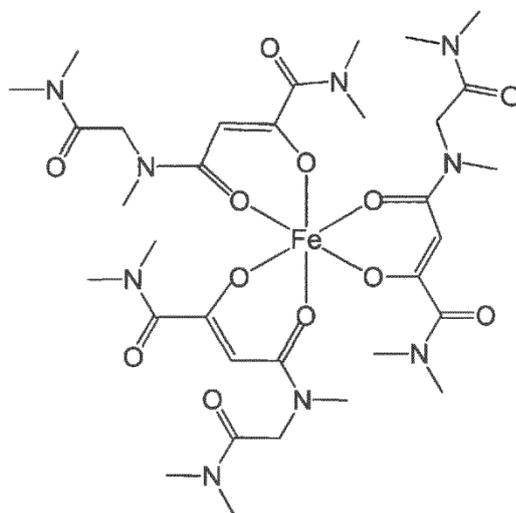
10 Se disolvieron 0.48 g (3.0 mmol) de cloruro de hierro (III) en 20 ml de agua y se añadieron 2.0 g (8.9 mmol) de N,N-dimetil-3,4-dioxo-4-(pirrolidin-1-il)butanamida. Se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se enfrió en baño de hielo. Se añadieron 1.61 g (11.8 mmol) de acetato de sodio trihidratado y se agitó durante otros 30 min. La mezcla de reacción se sometió a tres extracciones con 50 ml de cloroformo, se secó con sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad. Para eliminar el ácido acético, el residuo se arrastró tres veces con
15 50 ml de tolueno. El residuo se secó en condiciones de medio vacío durante la noche a 50 °C y se obtuvieron 2.1 g (97 %) de producto en forma de sólido de color rojo vino.

IR (puro, cm^{-1}): 3465, 2949, 2875, 2324, 2051, 1694, 1605, 1563, 1504, 1402, 1357, 1294, 1255, 1225, 1162, 1061, 1012, 980, 960, 920, 896, 850, 809, 762, 705.

Análisis elemental: C 51.51 %, H 6.4 %, N 11.73 %.

20 Contenido de Fe: 8.1 % [m/m].

12. Complejo tris-(N^4 -[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]- $\text{N}^1, \text{N}^1, \text{N}^4$ -trimetil-2-oxobutanodiamida)-hierro(III)



25

30

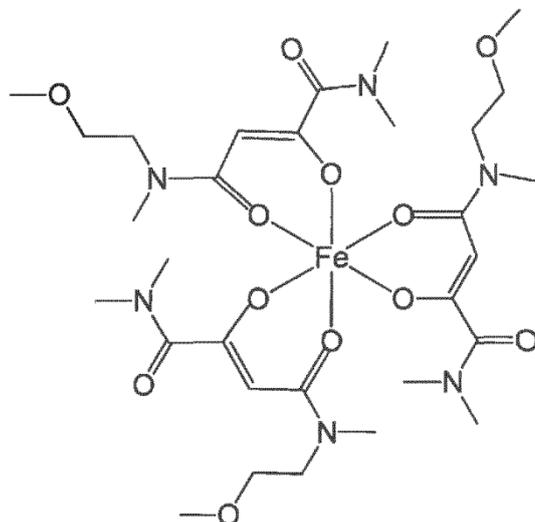
35 Se disolvieron 0.40 g (2.5 mmol) de cloruro de hierro (III) en 20 ml de agua y se añadieron 2.0 g (7.5 mmol) de N^4 -[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]- $\text{N}^1, \text{N}^1, \text{N}^4$ -trimetil-2-oxo-butanodiamida disueltos en 3 ml de etanol. Se agitó 15 minutos a temperatura ambiente, se añadieron 1.4 g (9.9 mmol) de acetato de sodio trihidratado y se agitó durante otros 30 min. La solución de reacción se sometió a tres extracciones con 50 ml de cloroformo, se secó con sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad. Para eliminar el ácido acético, el residuo se arrastró dos veces con 50 ml de tolueno. Se secó en condiciones de medio vacío durante la noche a 50 °C y se obtuvieron 2.1 g (98 %) de producto
40 en forma de sólido rojo.

IR (puro, cm^{-1}): 3453, 2933, 2324, 2164, 2051, 1981, 1628, 1566, 1510, 1485, 1395, 1364, 1335, 1298, 1254, 1218, 1143, 1112, 1060, 1039, 964, 905, 825, 808, 763, 713, 668.

Análisis elemental: C 46.06 %, H 6.8 %, N 14.46 %.

Contenido de Fe: 6.2 % [m/m].

13. Complejo tris-(N⁴-(2-metoxietil)-N¹,N¹,N⁴-trimetil-2-oxobutanodiamida)-hierro(III)



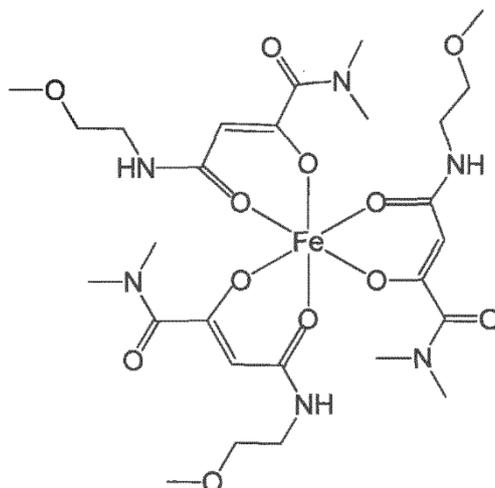
Se disolvieron 0.44 g (2.7 mmol) de cloruro de hierro (III) en 20 ml de agua y se añadieron 1.9 g (8.1 mmol) de N⁴-(2-metoxietil)-N¹,N¹,N⁴-trimetil-2-oxo-butanodiamida. Se agitó 15 minutos a temperatura ambiente, se añadieron 1.47 g (10.8 mmol) de acetato de sodio trihidratado y se agitó durante otros 20 min. La mezcla de reacción se sometió a tres extracciones con 50 ml de cloroformo, se secó con sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad. El residuo se arrastró dos veces con 50 ml de tolueno. Se secó en condiciones de medio vacío durante tres días a 50 °C. Se obtuvieron 1.8 mg de producto con una pureza de 80 %.

IR (puro, cm⁻¹): 3487, 2929, 1719, 1635, 1602, 1564, 1514, 1486, 1391, 1359, 1302, 1261, 1197, 1164, 1112, 1064, 1033, 1004, 964, 906, 889, 827, 807, 770, 713, 664.

Análisis elemental: C 48.17 %, H 6.9 %, N 10.98 %.

Contenido de Fe: 6.0 % [m/m].

14. Complejo tris-(N⁴-(2-metoxietil)-N¹,N¹-dimetil-2-oxobutanodiamida)-hierro(III)



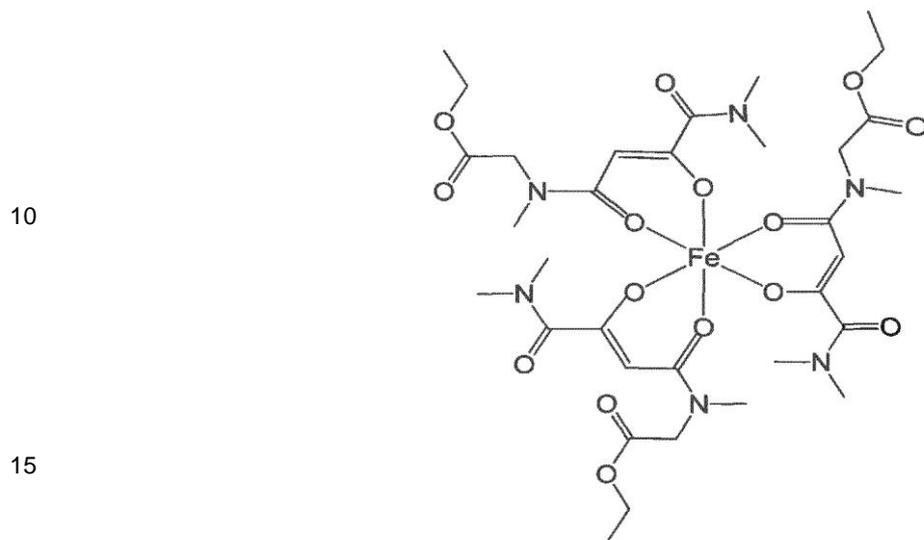
Se disolvieron 358 mg (2.20 mmol) de cloruro de hierro (III) en 16 ml de agua y se añadieron 1.43 g (6.61 mmol) de N⁴-(2-metoxietil)-N¹,N¹-dimetil-2-oxo-butanodiamida. Se agitó 15 minutos a temperatura ambiente, se añadieron 1.20 g (8.82 mmol) de acetato de sodio trihidratado y se agitó durante otros 30 min. La mezcla de reacción se sometió a cinco extracciones con cloroformo, se secó con sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad. El residuo se arrastró dos veces con 50 ml de tolueno. Se secó en condiciones de medio vacío durante tres días a 50 °C. Se obtuvieron 1.39 g de producto con una pureza de 83 %.

IR (puro, cm^{-1}): 3274, 3119, 2930, 1720, 1622, 1569, 1523, 1491, 1437, 1393, 1273, 1193, 1118, 1085, 1025, 962, 861, 777, 721, 691.

Análisis elemental: C 45.27 %, H 6.5 %, N 11.64 %.

Contenido de Fe: 6.6 % [m/m].

5 15. Complejo tris-(etil-N-[4-(dimetil-amino)-3,4-dioxobutanoil]-N-metilglicinato)-hierro(III)



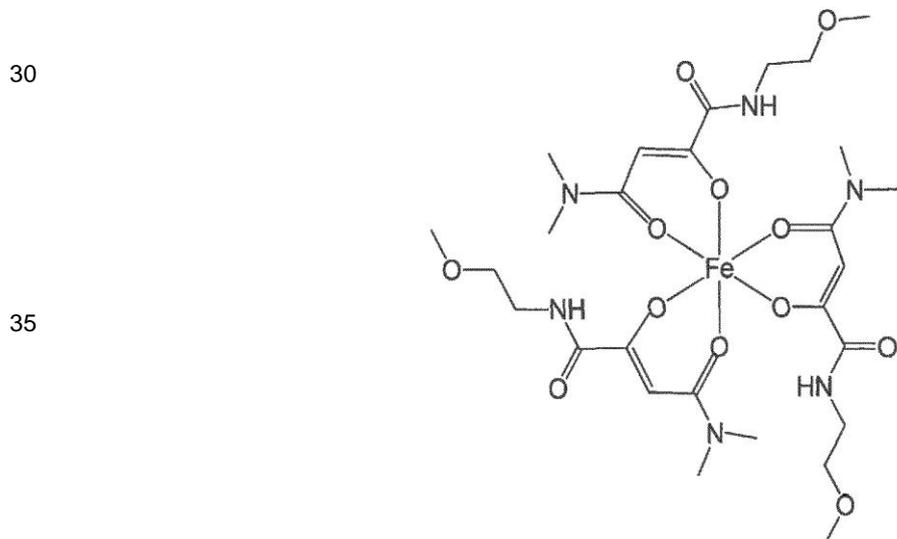
20 Se disolvieron 237 mg (1.46 mmol) de cloruro de hierro (III) en 16 ml de agua y se añadieron 1.13 g (4.38 mmol) de etil-N-[4-(dimetil-amino)-3,4-dioxobutanoil]-N-metilglicinato. Se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, se añadieron 794 mg (5.84 mmol) de acetato de sodio trihidratado y se agitó durante otros 30 min. La mezcla de reacción se sometió a cinco extracciones con cloroformo, se secó con sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad. El residuo se arrastró dos veces con 50 ml de tolueno. Se secó en condiciones de medio vacío durante tres días a 50 °C y se obtuvieron 860 mg (71 %) de producto.

25 IR (puro, cm^{-1}): 3468, 2936, 2324, 2051, 1981, 1739, 1634, 1603, 1563, 1515, 1487, 1444, 1392, 1362, 1294, 1256, 1195, 1149, 1113, 1044, 1022, 964, 905, 861, 817, 764, 707, 667.

Análisis elemental: C 46.67 %, H 6.1 %, N 9.80 %.

Contenido de Fe: 6.6 % [m/m].

30 16. Complejo tris-(N^1 -(2-metoxietil)- N^4 . N^4 -dimetil-2-oxobutanamida)-hierro(III)



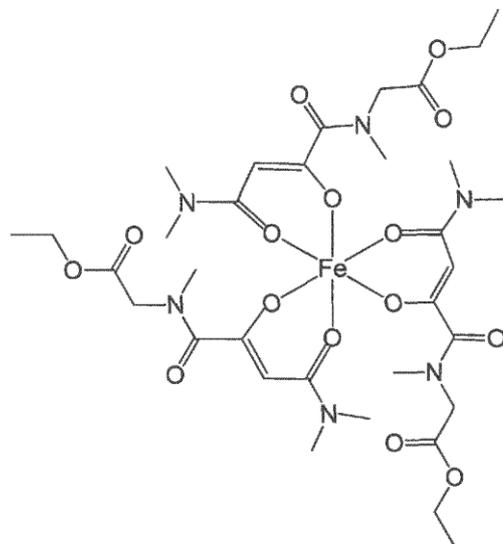
Se disolvieron 0.49 g (3.0 mmol) de cloruro de hierro (III) en 10 ml de agua y se añadieron 2.0 g (9.1 mmol) de N¹-(2-metoxietil)-N⁴,N⁴-dimetil-2-oxo-butanamida. Se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, y a continuación la mezcla de reacción se enfrió en baño de hielo. Se añadieron 1.66 g (12.2 mmol) de acetato de sodio trihidratado y se agitó durante otros 15 min. La mezcla de reacción se sometió a tres extracciones con cloroformo, se secó con sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad. El residuo se arrastró dos veces con 50 ml de tolueno. Se secó en condiciones de medio vacío durante la noche a 50 °C. Se obtuvieron 1.5 g (70 %) de producto sólido rojo.

IR (puro, cm⁻¹): 3397, 2929, 2885, 1671, 1619, 1580, 1516, 1480, 1403, 1353, 1259, 1173, 1149, 1117, 1088, 1026, 1001, 941, 901, 881, 815, 769, 734.

Análisis elemental: C 44.99 %, H 6.6 %, N 11.43 %.

10 Contenido de Fe: 7.7 % [m/m].

17. Complejo tris-(etil-N-[4-(dimetilamino)-2,4-dioxobutanoil]-N-metilglicinato)-hierro(III)



Se disolvieron 0.21 g (1.3 mmol) de cloruro de hierro (III) en 10 ml de agua y se añadieron 1.02 g (3.8 mmol) de etil-N-[4-(dimetilamino)-2,4-dioxobutanoil]-N-metilglicinato. Se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, y a continuación la mezcla de reacción se enfrió en baño de hielo. Se añadieron 0.71 g (5.2 mmol) de acetato de sodio trihidratado y se agitó durante otros 15 min. La mezcla de reacción se sometió a tres extracciones con 50 ml de cloroformo, se secó con sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad. El residuo se arrastró dos veces con 50 ml de tolueno. Se secó en condiciones de medio vacío durante la noche a 50 °C. Se obtuvieron 0.9 g (82 %) de producto en forma de aceite rojo.

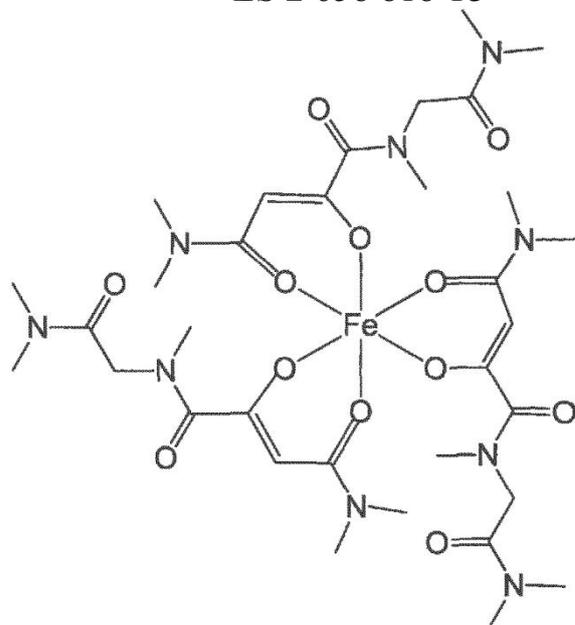
IR (puro, cm⁻¹): 3485, 2981, 2936, 1738, 1641, 1601, 1571, 1508, 1477, 1444, 1397, 1357, 1297, 1258, 1199, 1176, 1105, 1027, 989, 951, 905, 865, 814, 766, 723, 662.

Análisis elemental: C 47.10 %, H 6.7 %, N 9.11 %.

Contenido de Fe: 6.6 % [m/m].

35 18. Complejo tris-(N¹-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-N¹,N⁴,N⁴-trimetil-2-oxobutanodiamida)-hierro(III)

40



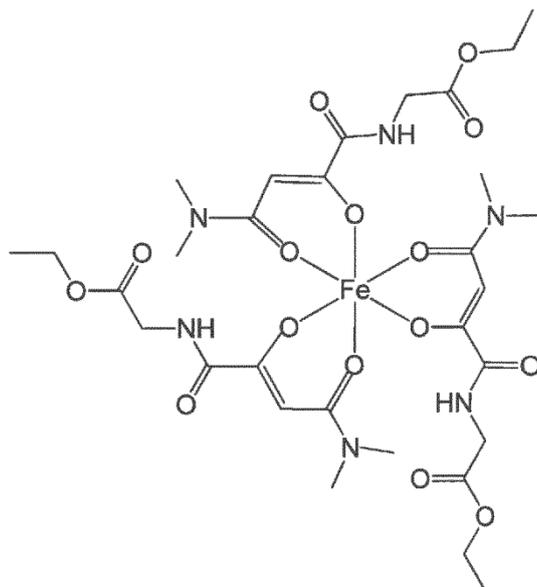
Se disolvieron 0.11 g (0.70 mmol) de cloruro de hierro (III) en 10 ml de agua y se añadieron 0.54 g (2.1 mmol) de N¹-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-N¹,N⁴,N⁴-trimetil-2-oxobutanodiamida en 0.1 ml de etanol. Se agitó 15 minutos a temperatura ambiente, se añadieron 0.38 g (2.8 mmol) de acetato de sodio trihidratado y se agitó durante otros 15 min. La mezcla de reacción se sometió a cinco extracciones con cloroformo, se secó con sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad. El residuo se arrastró dos veces con 50 ml de tolueno. Se secó en condiciones de medio vacío durante la noche a 50 °C. Se obtuvieron 0.52 g de producto con una pureza de 85 %.

IR (puro, cm⁻¹): 3455, 2934, 1779, 1630, 1572, 1508, 1479, 1398, 1357, 1303, 1259, 1178, 1152, 1106, 1060, 1027, 989, 945, 905, 823, 804, 765, 720.

Análisis elemental: C 43.02 %, H 6.9 %, N 13.05 %.

Contenido de Fe: 5.8 % [m/m].

19. Complejo tris-(etil-N-[4-(dimetilamino)-2,4-dioxobutanoil]glicinato)-hierro(III)



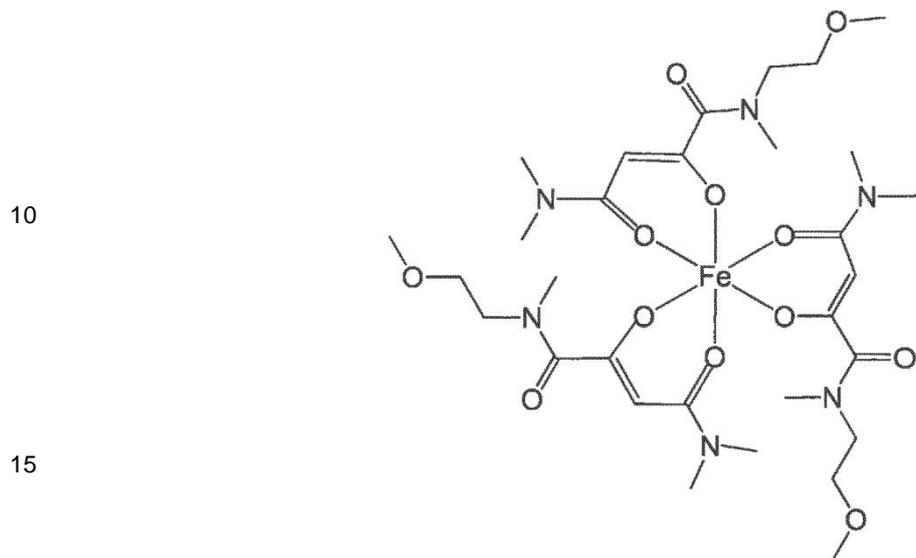
Se disolvieron 97 mg (0.60 mmol) de cloruro de hierro (III) en 10 ml de agua y se añadieron 459 mg (1.80 mmol) de etil-N-[4-(dimetilamino)-2,4-dioxobutanoil]glicinato. Se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, y a continuación la mezcla de reacción se enfrió en baño de hielo. Se añadieron 327 mg (2.40 mmol) de acetato de sodio trihidratado y se agitó durante otros 20 min. El sólido precipitado se filtró y se secó en condiciones de medio vacío durante la noche a 50 °C. Se obtuvieron 0.35 g (71 %) de producto en forma de sólido naranja.

IR (puro, cm^{-1}): 3396, 3317, 2983, 2938, 2289, 2051, 1760, 1743, 1723, 1668, 1625, 1588, 1483, 1428, 1406, 1361, 1280, 1256, 1201, 1178, 1095, 1061, 1022, 994, 931, 873, 853, 822, 770, 751.

Análisis elemental: C 44.88 %, H 5.9 %, N 10.4 %.

Contenido de Fe: 6.8 % [m/m].

5 20. Complejo tris-(N^1 -(2-metoxietil)- $\text{N}^1, \text{N}^4, \text{N}^4$ -trimetil-2-oxobutanodiamida)-hierro(III)



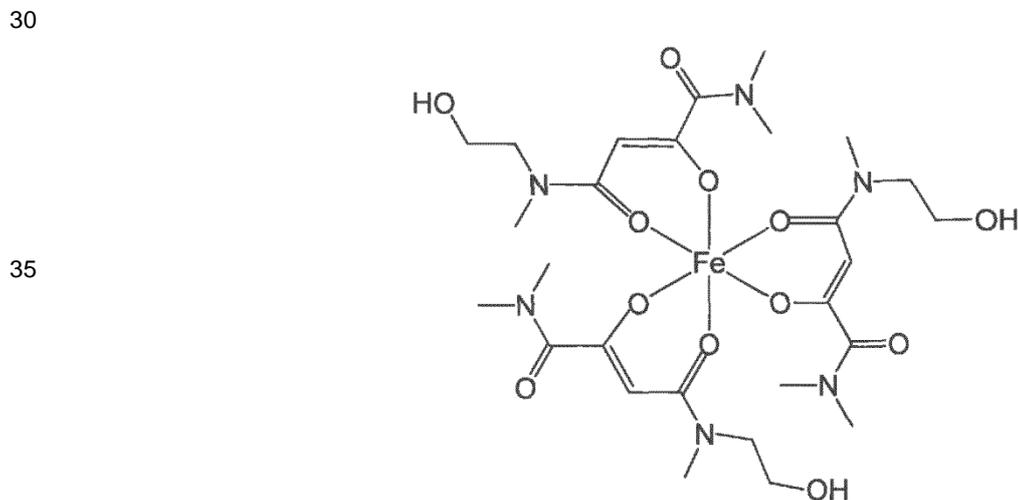
20 Se disolvieron 0.46 g (2.8 mmol) de cloruro de hierro (III) en 20 ml de agua y se añadieron 2.0 g (8.5 mmol) de N^1 -(2-metoxietil)- $\text{N}^1, \text{N}^4, \text{N}^4$ -trimetil-2-oxo-butanodiamida. Se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, y a continuación la mezcla de reacción se enfrió en baño de hielo. Se añadieron 1.5 g (11 mmol) de acetato de sodio trihidratado y se agitó durante otros 20 min. La mezcla de reacción se sometió a tres extracciones con 50 ml de cloroformo, se secó con sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad. El residuo se arrastró dos veces con 50 ml de tolueno. Se secó en condiciones de medio vacío durante la noche a 50 °C. Se obtuvieron 2.0 g (93 %) de producto sólido rojo.

25 IR (puro, cm^{-1}): 3492, 2929, 1633, 1605, 1568, 1510, 1479, 1449, 1427, 1398, 1354, 1287, 1260, 1200, 1175, 1108, 1067, 1006, 977, 938, 904, 892, 827, 809, 769, 712, 662.

Análisis elemental: C 48.06 %, H 7.0 %, N 11.0 %.

Contenido de Fe: 6.9 % [m/m].

30 21. Complejo tris-(N^4 -(2-hidroxietil)- $\text{N}^1, \text{N}^1, \text{N}^4$ -trimetil-2-oxobutanodiamida)-hierro(III)



5 Se realizó una suspensión de 0.20 g (1.0 mmol) de acetato de hierro (III) en 10 ml de acetato de etilo y se añadieron 0.65 g (3.0 mmol) de N⁴-(2-hidroxietil)-N¹,N¹,N⁴-trimetil-2-oxo-butanodiamida. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se añadieron 20 ml de etanol. Se agitó durante 20 minutos y la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se incorporó dos veces más a una mezcla de etanol/tolueno (5 ml/50 ml) y se concentró hasta sequedad. El residuo se secó en condiciones de medio vacío a 50 °C. Se obtuvieron 0.7 g (99 % de rendimiento) de producto sólido rojo.

IR (puro, cm⁻¹): 3380, 2931, 1621, 1604, 1567, 1516, 1485, 1441, 1396, 1358, 1298, 1260, 1207, 1117, 1051, 1013, 964, 940, 906, 889, 860, 805, 770, 713, 663.

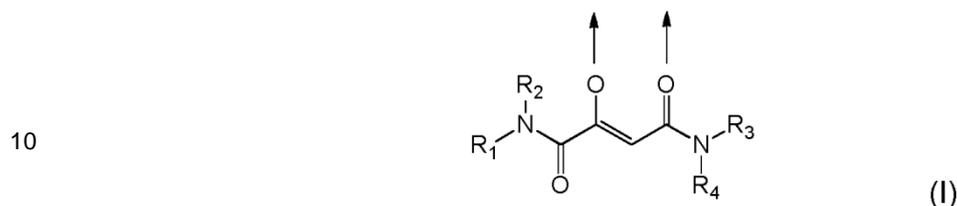
10 Análisis elemental: C 44.50 %, H 6.7 %, N 10.85 %.

Contenido de Fe: 8.3 % [m/m].

REIVINDICACIONES

1. Compuestos del complejo hierro(III)-2-oxo-butanodiamida o sus sales farmacéuticamente compatibles para aplicación en el tratamiento y profilaxis de fenómenos asociados a la deficiencia de hierro y anemias ferropénicas

5 2. Compuestos del complejo hierro(III) para aplicación en el tratamiento y profilaxis de fenómenos asociados a la deficiencia de hierro y anemias ferropénicas conforme a la reivindicación 1, que contengan al menos uno de los ligandos de la fórmula (I):



donde

cada flecha representa un enlace covalente coordinado con uno o varios átomos de hierro,

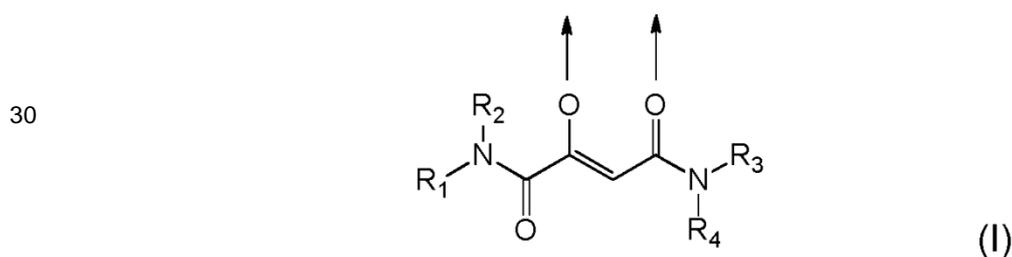
15 R₁ y R₂ son iguales o diferentes, cada uno de ellos seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, alquilo eventualmente sustituido y cicloalquilo eventualmente sustituido, pudiendo haber en los mencionados grupos alquilo uno o dos átomos de carbono sustituidos por oxígeno, o

R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de trigonal a hexagonal eventualmente sustituido, que eventualmente también puede presentar otro heteroátomo,

20 R₃ y R₄ son iguales o diferentes, cada uno de ellos seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, alquilo eventualmente sustituido y cicloalquilo eventualmente sustituido, pudiendo haber en los mencionados grupos alquilo uno o dos átomos de carbono sustituidos por oxígeno, o

R₃ y R₄, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de trigonal a hexagonal eventualmente sustituido, que eventualmente también puede presentar otro heteroátomo.

25 3. Compuestos del complejo hierro(III) para aplicación en el tratamiento y profilaxis de fenómenos asociados a la deficiencia de hierro y anemias ferropénicas conforme a las reivindicaciones 1 o 2, que contengan al menos uno de los ligandos de la fórmula (I):



donde

35 cada flecha representa un enlace covalente coordinado con uno o varios átomos de hierro,

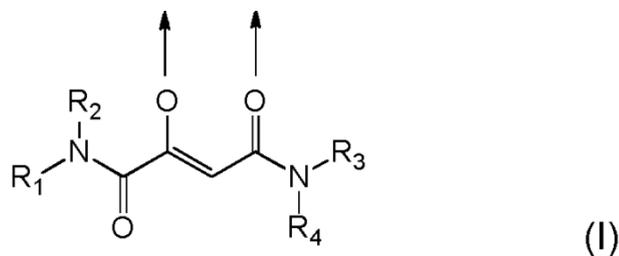
R₁ y R₂ son iguales o diferentes, cada uno de ellos seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, metilo, etilo, propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo y tert-butilo, en los que los mencionados grupos alquilo pueden estar sustituidos por un sustituyente seleccionado del grupo constituido por: alcoxi, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo (H₂NCO-), monoalquilaminocarbonilo y dialquilaminocarbonilo, o

40 R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo pentagonal o hexagonal eventualmente sustituido, que eventualmente también puede presentar otro heteroátomo,

R₃ y R₄ son iguales o diferentes, cada uno de ellos seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, alquilo eventualmente sustituido y cicloalquilo eventualmente sustituido, pudiendo haber en los mencionados grupos alquilo uno o dos átomos de carbono sustituidos por oxígeno, o

R₃ y R₄, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de trigonal a hexagonal eventualmente sustituido, que eventualmente también puede presentar otro heteroátomo.

4. Compuestos del complejo hierro(III) para aplicación en el tratamiento y profilaxis de fenómenos asociados a la deficiencia de hierro y anemias ferropénicas conforme a las reivindicaciones 1 o 2, que contengan al menos uno de los ligandos de la fórmula (I):



donde

cada flecha representa un enlace covalente coordinado con uno o varios átomos de hierro,

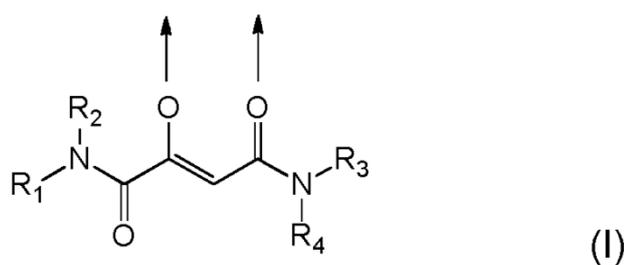
R₁ y R₂ son iguales o diferentes, cada uno de ellos seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, metilo, etilo, propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo y tert-butilo, en los que los grupos alquilo pueden estar sustituidos por un sustituyente seleccionado del grupo constituido por: alcoxi, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo (H₂NCO-), monoalquilaminocarbonilo y dialquilaminocarbonilo, o

R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman pirrolidinilo,

R₃ y R₄ son iguales o diferentes, cada uno de ellos seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y cicloalquilo, en los que alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos por un sustituyente seleccionado del grupo constituido por: hidroxilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo (H₂NCO-), monoalquilaminocarbonilo y dialquilaminocarbonilo,

R₃ y R₄, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman morfolinilo o pirrolidinilo, en los que los mencionados grupos en anillo pueden estar sustituidos por hidroxilo.

5. Compuestos del complejo hierro(III) para aplicación en el tratamiento y profilaxis de fenómenos asociados a la deficiencia de hierro y anemias ferropénicas conforme a las reivindicaciones 1 o 2, que contengan al menos uno de los ligandos de la fórmula (I):



donde

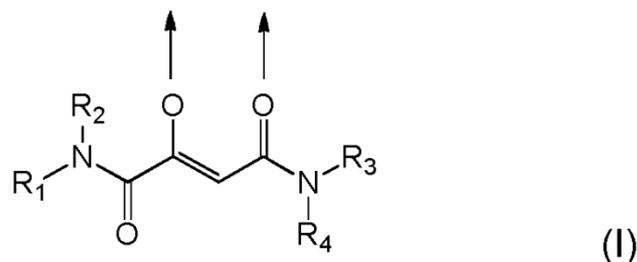
cada flecha representa un enlace covalente coordinado con uno o varios átomos de hierro,

R₁ y R₂ son iguales o diferentes, cada uno de ellos seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, metilo, etilo, propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo y tert-butilo,

R₃ y R₄ son iguales o diferentes, cada uno de ellos seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, alquilo eventualmente sustituido y cicloalquilo eventualmente sustituido, pudiendo haber en los mencionados grupos alquilo uno o dos átomos de carbono sustituidos por oxígeno, o

R₃ y R₄, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de trigonal a hexagonal eventualmente sustituido, que eventualmente también puede presentar otro heteroátomo.

6. Compuestos del complejo hierro(III) para aplicación en el tratamiento y profilaxis de fenómenos asociados a la deficiencia de hierro y anemias ferropénicas conforme a una de las reivindicaciones 1, 2 o 5, que contengan al menos uno de los ligandos de la fórmula (I):



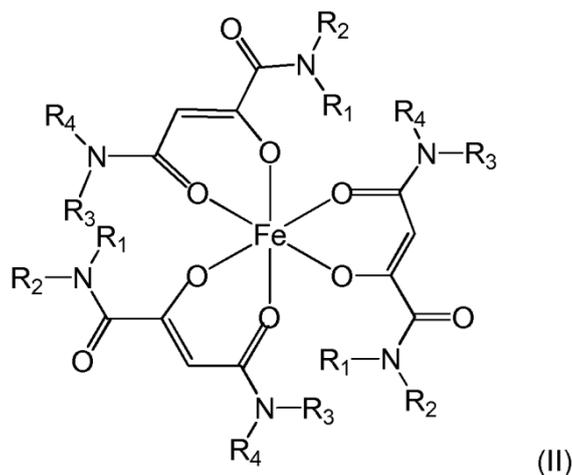
5 donde

cada flecha representa un enlace covalente coordinado con uno o varios átomos de hierro,

R₁ y R₂ son iguales o diferentes, cada uno de ellos seleccionado del grupo constituido por hidrógeno y metilo,

R₃ y R₄ son iguales o diferentes, cada uno de ellos seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, alquilo eventualmente sustituido y cicloalquilo eventualmente sustituido, pudiendo haber en los mencionados grupos alquilo uno o dos átomos de carbono sustituidos por oxígeno.

7. Compuestos del complejo hierro(III) para aplicación en el tratamiento y profilaxis de fenómenos asociados a la deficiencia de hierro y anemias ferropénicas conforme a una de las reivindicaciones 1 a 6 de la fórmula (II):



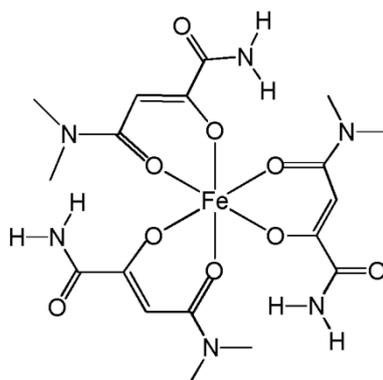
donde R₁, R₂, R₃ y R₄ son como se han definido anteriormente.

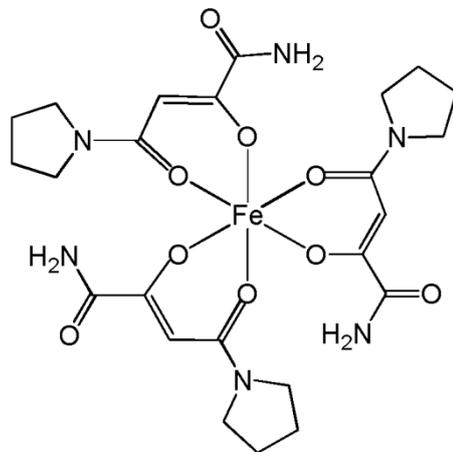
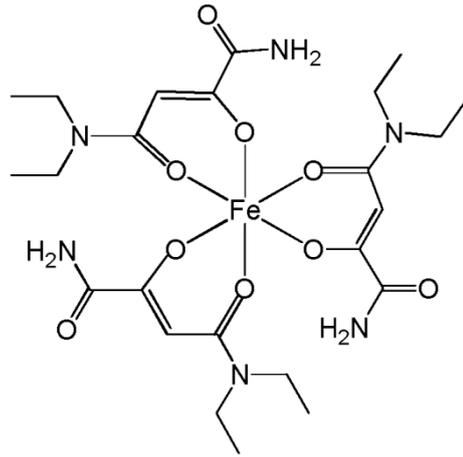
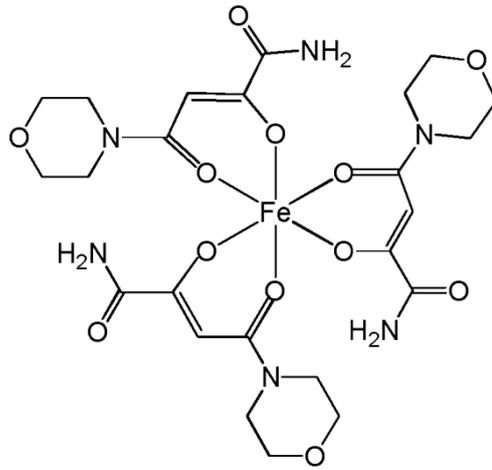
8. Compuestos del complejo hierro(III) para aplicación en el tratamiento y profilaxis de fenómenos asociados a la deficiencia de hierro y anemias ferropénicas conforme a una de las reivindicaciones 2, 5 a 7, donde

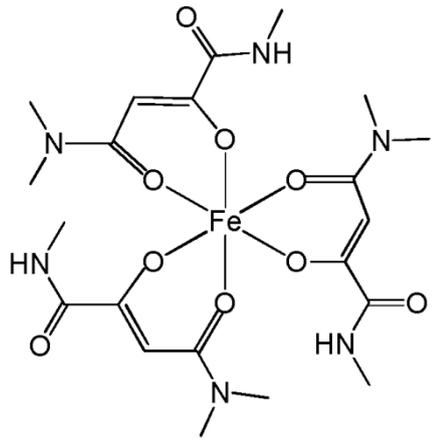
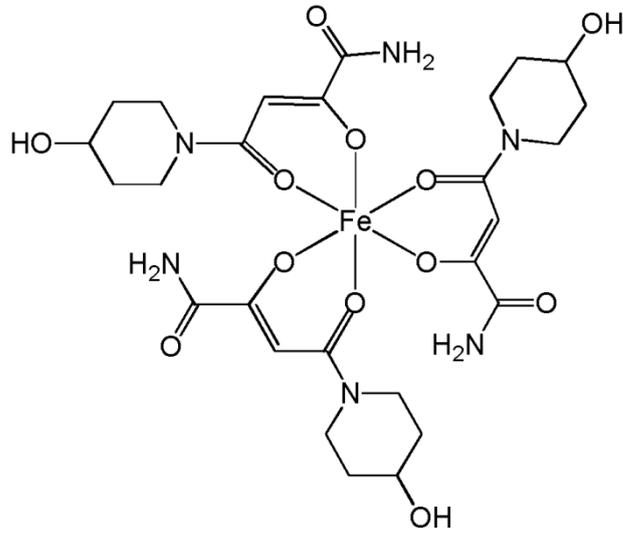
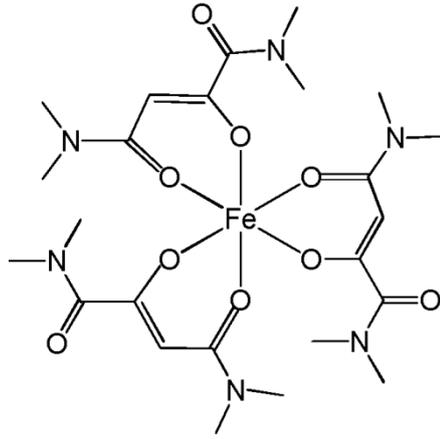
R₁ y R₂ son hidrógeno, y

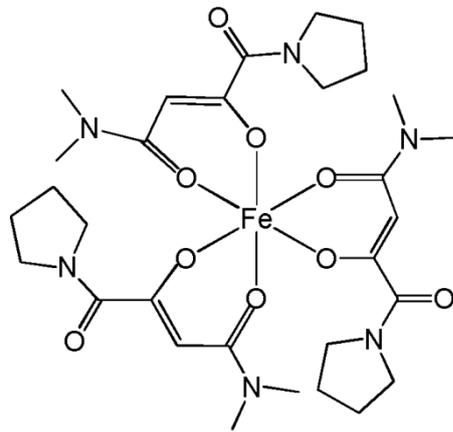
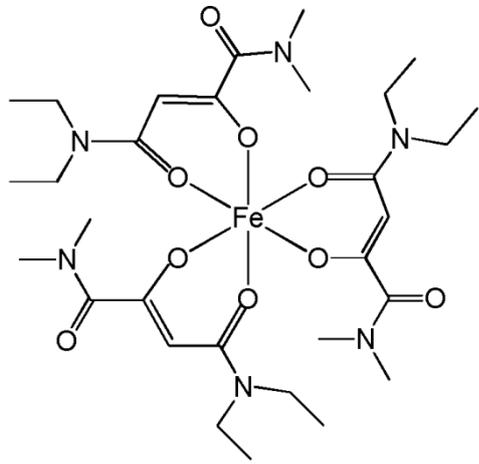
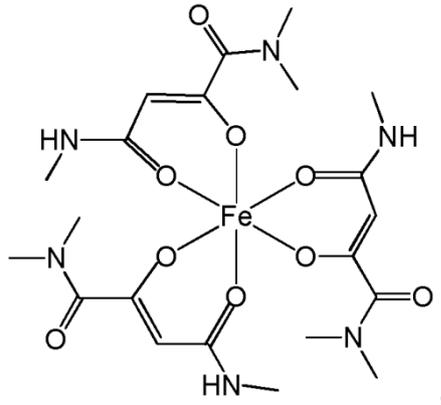
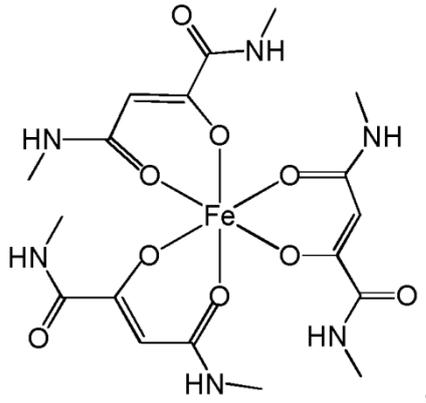
R₃ y R₄ son iguales o diferentes, seleccionados del grupo constituido por metilo y etilo.

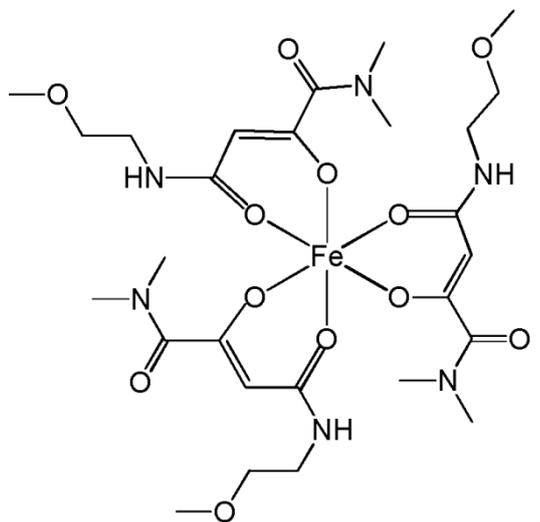
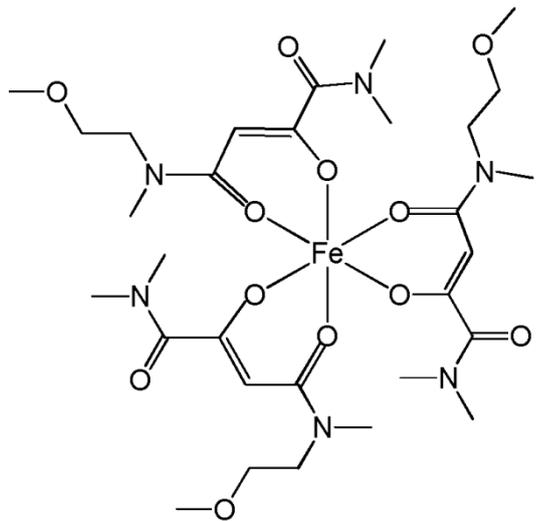
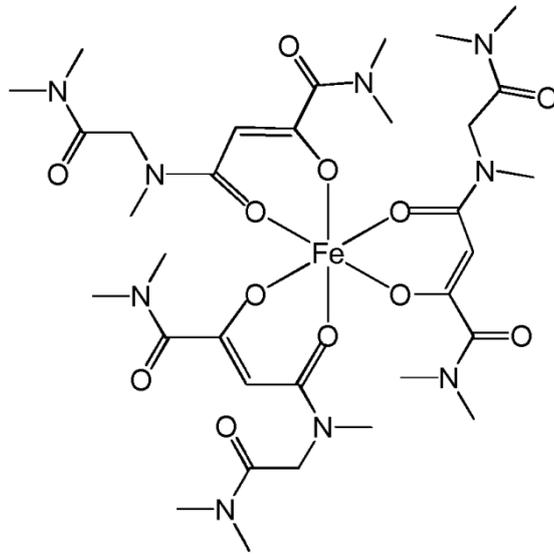
9. Compuestos del complejo hierro(III) o sus sales farmacéuticamente compatibles para aplicación en el tratamiento y profilaxis de fenómenos asociados a la deficiencia de hierro y anemias ferropénicas conforme a una de las reivindicaciones 1 a 8, donde los compuestos del complejo hierro(III) se seleccionan del grupo constituido por:

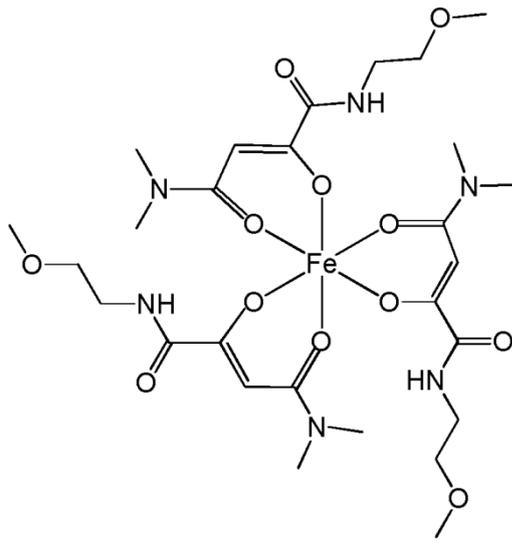
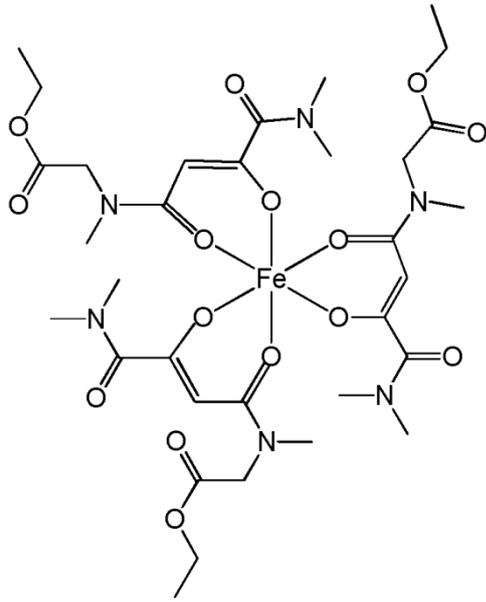


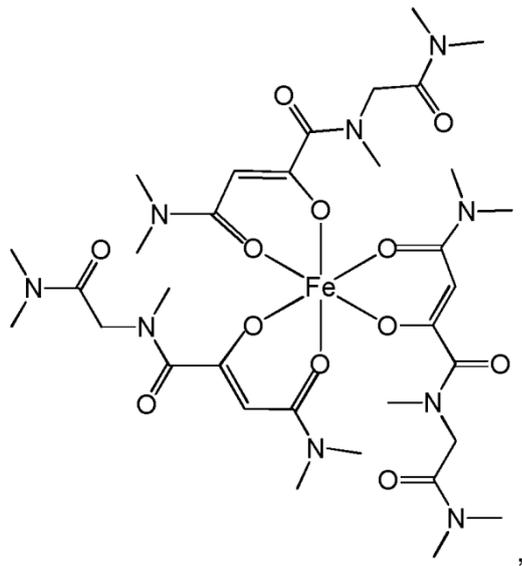
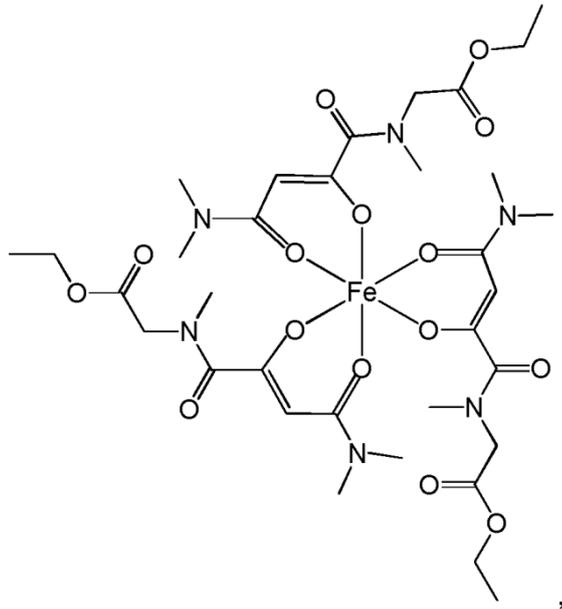


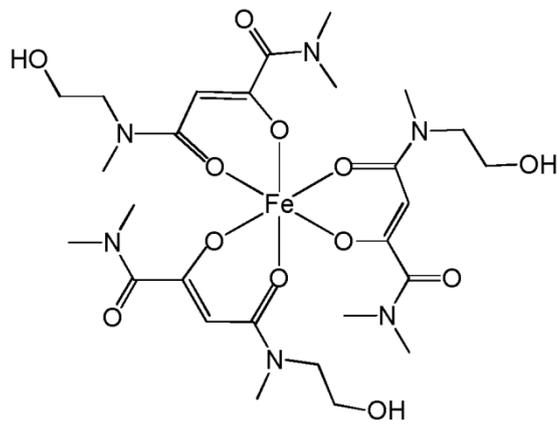
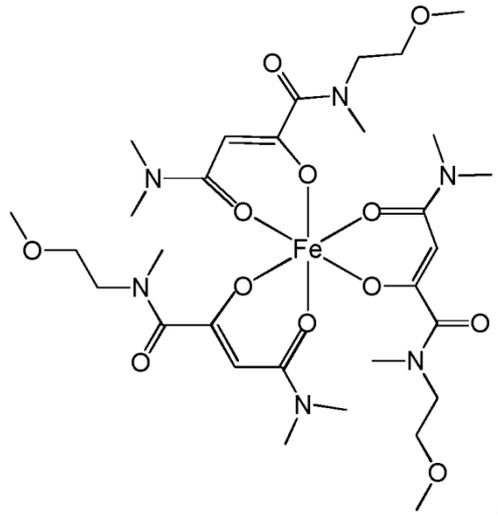
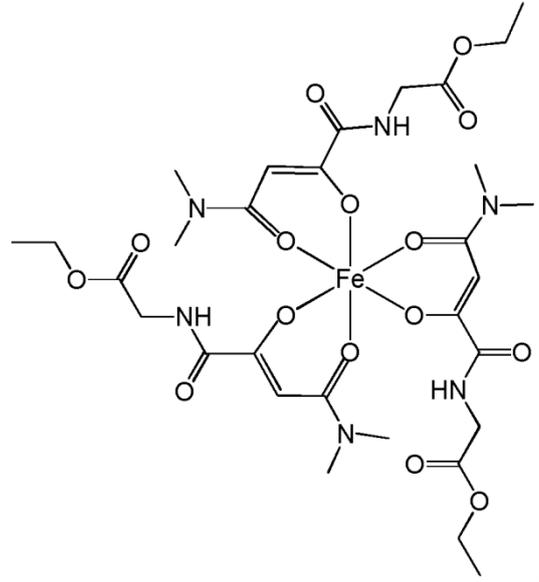












10. Compuestos del complejo hierro(III) o sus sales farmacéuticamente compatibles para aplicación en el tratamiento y profilaxis de fenómenos asociados a la deficiencia de hierro y anemias ferropénicas conforme a una de las reivindicaciones 1 a 9, con una solubilidad mínima en agua a 25 °C y pH 6.5 de 0.3 mg/ml respecto al hierro.
- 5 11. Compuestos del complejo hierro(III) para aplicación en el tratamiento y profilaxis de fenómenos asociados a la deficiencia de hierro y anemias ferropénicas conforme a una de las reivindicaciones 1 a 10 para el tratamiento y profilaxis de los síntomas de los fenómenos asociados a deficiencia de hierro y anemias ferropénicas, donde los síntomas comprenden en particular: fatiga, apatía, déficit de concentración, baja eficiencia cognitiva, dificultad para hallar las palabras correctas, falta de memoria, palidez anormal, irritabilidad, aceleración del ritmo cardíaco (taquicardia), aftas o hinchazón en la lengua, bazo agrandado, necesidad de ingestas anormales en embarazadas (pica), dolores de cabeza, falta de apetito, sensibilidad incrementada a las infecciones, estados anímicos depresivos.
- 10 12. Compuestos del complejo de hierro(III) para aplicación en el tratamiento y profilaxis de síntomas asociados a deficiencia de hierro y anemias ferropénicas según una de las reivindicaciones 1 a 11 para el tratamiento y profilaxis de la anemia ferropénica en mujeres gestantes, anemia ferropénica latente en niños y adolescentes, anemia ferropénica causada por anomalías gastrointestinales, anemia ferropénica debida a pérdidas de sangre, tales como hemorragias gastrointestinales (p. ej., debido a úlceras, carcinomas, hemorroides, trastornos inflamatorios, así como la ingesta de ácido acetilsalicílico), anemia ferropénica causada por la menstruación, anemia ferropénica causada por lesiones, anemia ferropénica causada por psilosis (esprue), anemia ferropénica causada por absorción reducida de hierro en la dieta, en particular en la alimentación selectiva de niños y adolescentes, inmunodeficiencia provocada por anemia ferropénica, deterioro de la función cerebral provocado por anemias ferropénicas, síndrome de piernas inquietas provocado por anemias ferropénicas, anemias ferropénicas en casos de cáncer, anemias ferropénicas desencadenadas por quimioterapia, anemias ferropénicas desencadenadas por inflamaciones (AI), anemias ferropénicas en casos de insuficiencia cardíaca congestiva (CHF, congestive heart failure), anemias ferropénicas en casos de insuficiencia renal crónica estadio 3-5 (CKD 3-5, chronic kidney diseases stage 3-5), anemias ferropénicas desencadenadas por inflamación crónica (ACD), anemias ferropénicas en presencia de artritis reumatoide (RA, rheumatoid arthritis), anemias ferropénicas en presencia de lupus eritematoso sistémico (SLE, systemic lupus erythematosus), anemias ferropénicas con enfermedades inflamatorias intestinales (IBD, inflammatory bowel diseases), de deficiencia de hierro con niveles de hemoglobina en el rango normal.
- 15 20 25 13. Compuestos del complejo hierro(III) para aplicación en el tratamiento y profilaxis de fenómenos asociados a la deficiencia de hierro y anemias ferropénicas conforme a una de las reivindicaciones 1 a 12, para la administración oral, en particular para la administración en forma de comprimido o cápsula.
- 30 14. Medicamento para aplicación en el tratamiento y profilaxis de fenómenos asociados a la deficiencia de hierro y anemias ferropénicas, que contienen compuestos del complejo hierro(III) conforme se definen en una de las reivindicaciones 1 a 10.
- 35 15. Medicamento para aplicación en el tratamiento y profilaxis de fenómenos asociados a la deficiencia de hierro y anemias ferropénicas, que contienen compuestos del complejo hierro(III) conforme se definen en una de las reivindicaciones 1 a 10, así como al menos un portador o excipiente compatible fisiológicamente, y/o al menos otro medicamento que actúe sobre el metabolismo del hierro.
- 40
- 45
- 50

Documentos mencionados en la descripción

Esta lista de los documentos mencionados por el solicitante se ha incorporado exclusivamente a título informativo para el lector y no forma parte del documento de patente europea. Ha sido recopilada con el máximo esmero; no obstante, la OEP no asume garantía alguna por los errores u omisiones que pudieran existir.

- 5 Documentos de patente mencionados en la descripción.
- WO 20081455586 A
- WO 2007062546 A
- WO 20040437865 A
- US 2003236224 A
- 10 EP 150085 A
- CN 101481404
- EP 939083 A
- JP 02083400 A
- US 474670 A
- 15 CN 1687089
- US 2009035385 A
- EP 308362 A
- ES 2044777
- FR 19671016
- 20 US 20050192315 A
- EP 159194 A
- EP 138420 A
- EP 107458 A
- WO 2006037449 A
- 25 WO 2012130882 A
- WO 2012163938 A
- WO 2011117225 A
- WO 11117225 A1
- Literatura no relacionada con la patente mencionada en la descripción.
- 30 M.W. HENTZE. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell*, 2004, vol. 117, 285-297
- Biometals*, 2009, vol. 22, 701-710
- R. J. GOBEIL et al., *Journal of the American Chemical Society*, 1945, vol. 67, 511
- A. ICHIBA et al., *Journal of the Scientific Research Institute*, 1948, vol. 23, 23-29
- J. PERRONNET et al., *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1980, vol. 17, 727-731
- 35 W. KANTLEHNER et al., *Liebigs Annalen der Chemie*, 1980, vol. 9, 1448-1454
- J. BANVILLE et al., *Tetrahedron Letters*, 2010, vol. 51, 3170-3173
- A. ICHIBA et al., *Journal of the Scientific Research*, 1948, vol. 23, 23-29

ES 2 658 818 T3

E. FISCHER., Chemische Berichte, 1906, vol. 39, 541