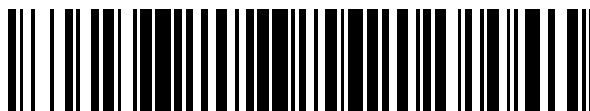


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 660 202**

51 Int. Cl.:

A61K 31/295 (2006.01)
A61K 31/4453 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/555 (2006.01)
C07F 15/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.03.2011 PCT/EP2011/054315**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **29.09.2011 WO11117225**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.03.2011 E 11710182 (4)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.11.2017 EP 2549991**

54 Título: **Compuestos del complejo Fe (iii) para el tratamiento y la profilaxis de los síntomas de deficiencia de hierro y las anemias ferropénicas**

30 Prioridad:

23.03.2010 EP 10157387

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.03.2018

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

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PALMERO, Fe

ES 2 660 202 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 los síntomas de deficiencia de hierro y las anemias ferropénicas.

Introducción

- 5 La invención se relaciona con compuestos del complejo hierro(III)- β -cetoamida así como con las composiciones farmacéuticas que los comprenden para su uso como medicamentos, en particular, para el tratamiento o profilaxis de los síntomas de deficiencia de hierro y las anemias ferropénicas.

Antecedentes

- 10 El hierro es un elemento en trazas esencial para casi todos los organismos y es relevante en particular en lo que se refiere al desarrollo y la formación de la sangre. El balance del metabolismo del hierro se regula en este caso principalmente en el nivel de la recuperación del hierro de la hemoglobina de los eritrocitos envejecidos y la absorción duodenal de hierro en la dieta. El hierro liberado es captado a través del intestino, en particular a través de sistemas de transporte específicos (DMT-1, ferroportina, transferrina, receptores de transferrina), transferido hacia la circulación sanguínea y, de esta manera, transportado hacia los tejidos y órganos apropiados.

- 15 En el organismo humano, el hierro elemental es de gran importancia para el transporte del oxígeno, la absorción del oxígeno, las funciones celulares, tal como el transporte mitocondrial de electrones, y finalmente para el metabolismo de la energía en general.

De promedio, el organismo humano contiene de 4 a 5 g de hierro, que está presente en los enzimas, la hemoglobina y la mioglobina, así como el hierro de liberación lenta o de reserva en forma de ferritina y hemosiderina.

- 20 Aproximadamente la mitad de este hierro, aproximadamente 2 g, está presente como hierro hemínico, enlazado a la hemoglobina de los eritrocitos. Ya que estos eritrocitos tienen solo un tiempo de vida limitado (de 75 a 150 días), se tienen que formar constantemente nuevos y los envejecidos se eliminan (se forman más de 2 millones de eritrocitos por segundo). Esta elevada capacidad regenerativa se logra por medio de los macrófagos que fagocitan los eritrocitos envejecidos, sometiéndolos a lisis y, de esta, manera reciclando el hierro así obtenido hacia el metabolismo del hierro. De esta forma, se provee la mayor parte de la cantidad de hierro de aproximadamente 25 mg requerida diariamente para la eritropoyesis.

- 30 El requerimiento diario de hierro de un humano adulto está entre 0,5 y 1,5 mg por día, los infantes y las mujeres gestantes requieren de 2 a 5 mg de hierro por día. La pérdida diaria de hierro, por ejemplo, por la descamación de la piel y las células epiteliales, es baja; la pérdida incrementada de hierro se produce, por ejemplo, durante la hemorragia menstrual en las mujeres. En general, la pérdida de sangre puede reducir significativamente el nivel de hierro ya que se pierde aproximadamente 1 mg de hierro por cada 2 ml de sangre. En un adulto humano saludable, la pérdida normal diaria de hierro de aproximadamente 1 mg es usualmente reemplazada a través de la ingesta alimenticia diaria. El nivel de hierro es regulado por la absorción, la tasa de absorción del hierro presente en los alimentos está entre 6 y 12%; en el caso de deficiencia de hierro, la tasa de absorción es de hasta el 25%. La tasa de absorción está regulada por el organismo dependiendo del requerimiento de hierro y la cantidad de hierro almacenado. En el proceso, el organismo humano utiliza tanto los iones de hierro divalentes así como también los iones trivalentes. Usualmente, los compuestos de hierro(III) se disuelven en el estómago a un valor de pH suficientemente ácido y de esta manera están disponibles para la absorción. La absorción del hierro se lleva a cabo en el intestino delgado superior por las células de la mucosa. En el proceso, el hierro no hemínico trivalente es reducido primero en la membrana celular intestinal a Fe(II) para la absorción, por ejemplo, por medio de la reductasa férrica (citocromo b duodenal enlazado a la membrana), de manera que puede ser transportado en las células intestinales por medio de la proteína de transporte DMT1 (transportador de metales divalentes 1). En contraste, el hierro hemínico ingresa en los enterocitos a través de la membrana celular sin ningún cambio. En los enterocitos, el hierro es almacenado en ferritina como hierro de liberación lenta, o descargado en la sangre por la ferroportina de la proteína de transporte. La hepcidina juega un papel central en este proceso debido a que es el factor de regulación más importante en la captación del hierro. El hierro divalente transportado en la sangre por la ferroportina se convierte en hierro trivalente por medio de las oxidasas (ceruloplasmina, hefaestina), mientras que el hierro trivalente es luego transportado a los lugares relevantes en el organismo por medio de la transferrina (véase por ejemplo "Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism". M.W. Hentze, *Cell* 117, 2004, 285-297).

- 50 Los organismos de los mamíferos son incapaces de descargar de forma activa el hierro. El metabolismo del hierro está sustancialmente controlado por la hepcidina a través de la liberación celular del hierro desde los macrófagos, hepatocitos y enterocitos.

En los casos patológicos, un nivel reducido de hierro en el suero conduce a un reducido nivel de hemoglobina, una producción reducida de eritrocitos y, de esta manera, a la anemia.

- 55 Los síntomas externos de las anemias son fatiga, palidez así como también capacidad reducida para la concentración. Los síntomas clínicos de una anemia son bajos niveles de hierro en el suero (hipoferremia), bajos

niveles de hemoglobina, bajos niveles de hematocritos así como también un número reducido de eritrocitos y reticulocitos y elevados niveles de receptores de transferrina solubles.

5 Los síntomas de deficiencia de hierro o anemias de hierro se tratan mediante el suministro de hierro. En este caso, la substitución del hierro toma lugar ya sea oralmente o mediante administración intravenosa del hierro. Asimismo, con el fin de impulsar la formación de los eritrocitos, la eritropoyetina y las otras sustancias que estimulan la eritropoyesis también se pueden utilizar en el tratamiento de las anemias.

10 Las anemias tienen a menudo sus orígenes en la malnutrición o en las dietas bajas en hierro o de los hábitos nutricionales desbalanceados de hierro. Además, las anemias se producen debido a una reducida o pobre absorción del hierro, por ejemplo, debido a gastrectomías o enfermedades, tales como la enfermedad de Crohn. Además, la deficiencia de hierro se puede producir como consecuencia de un incremento en la pérdida de sangre, tal como debido a una lesión, un fuerte sangrado menstrual o una donación de sangre. Asimismo, es conocido el mayor requerimiento de hierro en la fase de crecimiento de los adolescentes y niños así como también en las mujeres gestantes. Ya que la deficiencia de hierro solo conduce no solo a una reducida formación de eritrocitos, sino también a un pobre suministro de oxígeno del organismo, lo que puede conducir a los síntomas mencionados líneas arriba, tales como fatiga, palidez, reducida capacidad de concentración, y especialmente en adolescentes, a efectos negativos a largo plazo en el desarrollo cognitivo, es de particular interés una terapia altamente efectiva y bien tolerada.

20 A través del uso de los compuestos del complejo de Fe(III) de acuerdo con la invención, existe la posibilidad de tratar de manera efectiva los síntomas de deficiencia de hierro y las anemias ferropénicas mediante posología oral sin tener que aceptar el gran potencial de efectos secundarios de las preparaciones clásicas, las sales de hierro Fe(II), tales como FeSO₄, que son producidas por el esfuerzo oxidativo. De esta manera, se evita la pobre aceptación, que a menudo es la razón de la deficiente eliminación derivada del estado de salud de deficiencia de hierro.

Estado de la técnica anterior

25 Por el estado de la técnica anterior, se conoce una multitud de complejos de hierro para el tratamiento de los estados de salud de deficiencia de hierro.

30 Una proporción muy grande de estos compuestos que forman complejos está formada por estructuras poliméricas. La mayor parte de estos compuestos que forman complejos son compuestos del complejo hierro-polisacárido (WO20081455586, WO2007062546, WO20040437865, US2003236224, EP150085). Es precisamente a esta área a la que pertenecen los medicamentos disponibles en el mercado (tal como Maltofer, Venofer, Ferinject, Dexferrum, Ferumoxitol).

Otra gran porción del grupo de los compuestos poliméricos que forman complejos está comprendida por los compuestos del complejo hierro-péptido (CN101481404, EP939083, JP02083400).

35 Existen también compuestos del complejo de Fe descritos en la literatura que se derivan estructuralmente de las macromoléculas, tales como hemoglobina, clorofila, curcumina y heparina (US474670, CN1687089, Biometals, 2009, 22, 701-710).

40 Además, los compuestos del complejo de Fe de bajo peso molecular también se describen en la literatura. Una gran cantidad de estos compuestos del complejo de Fe comprenden ácido carboxílico y aminoácidos como ligandos. En este caso, el foco está en el aspartato (US2009035385) y el citrato (EP308362) como ligandos. Los compuestos del complejo de Fe que contienen grupos fenilalanina derivatizados como ligandos también se describen en este contexto (ES2044777).

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

45 Los compuestos del complejo de Fe de hidroxipirona e hidroxipiridona también se describen en la literatura (EP159194, EP138420, EP107458). Los correspondientes sistemas de anillo de 5 elementos, los compuestos del complejo de Fe de hidroxifuranona, también se describen en analogía a los mismos (WO2006037449).

Además, los compuestos del complejo hierro-ciclopentadienilo también se describen en la literatura (GB842637).

50 Asimismo, las β -cetoamidas como ligandos Fe también se describen en la literatura. No obstante, los compuestos no fueron propuestos ni utilizados como medicamentos, en particular para un tratamiento de los estados de salud de deficiencia de hierro. Éstas son unidades estructurales de cetoamida que son un constituyente de los sideróforos (JACS, 2008, 130, 2124-2125). Asimismo, se describen los compuestos del complejo aerobactina férrica hexadentados (*Inorg. chem.* 2006, 45, 6028-6033). Además, los ligandos Fe tripodales con unidades estructurales de β -cetoamida se revelan en la literatura (*Inorg. chem.* 1990, 29, 4096-9).

Asimismo, las β -cetoamidas como ligandos Fe que llevan grupos aromáticos en la amida o la cetona y están

presentes como complejos Fe(III) se describen en la literatura (*Journal of the Chemical Society of Pakistan*, 1991, 13, 79-83; *Indian Journal of Chemistry*, 1981, 20A, 372-4; *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*, 1973, 35, 1397-400; *Can J Chem*, 1969, 47, 1693-6; *Indian Journal of Chemistry*, 1968, 6, 516-20).

5 Además, se describen en la literatura las β -cetoamidas como ligandos Fe(II) que contienen grupos piridina (*Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*, 1967, 29, 2484-6), benciloxazolidinonas o grupos sultam sustituidos (Polihedron, 1995, 14, 1397-9).

10 La US2005/0192315 describe sales de compuestos de quinolina que están estabilizadas contra las formas neutras de los compuestos de quinolina (ver las Secciones 2 y 3). Entre las sales también está la sal de hierro(III) de N-etil-N-fenil-5-cloro-1,2-dihidro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-3-quinolinacarboxamida. El documento menciona también las composiciones farmacéuticas. Sin embargo, a través de todo el documento no se menciona indicación médica específica alguna, mucho menos respaldada por dato alguno. Por lo tanto, no se revela en este documento un uso médico de los compuestos del complejo hierro(III)- β -cetoamida. Hasta el punto de que se excluye de la presente invención el uso médico de la sal de hierro(III) N-etil-N-fenil-5-cloro-1,2-dihidro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-3-quinolinacarboxamida que debe ser revelado por este documento. En Syamal, A.: "Ferric benzoylacatanilides" Canadian Journal of Chemistry, 47 (10), 1969, 1693-6, solo se describen la síntesis y propiedades espectroscópicas de los compuestos individuales del complejo benzoilacetanilida-hierro.

El uso de estos complejos para el tratamiento y profilaxis de los síntomas de deficiencia de hierro y las anemias ferropénicas no se describe en ninguno de los pasajes citados en el texto anterior.

20 Las sales de hierro (por ejemplo, sulfato de hierro(II), fumarato de hierro(II), cloruro de hierro(III), aspartato de hierro(II), succinato de hierro(II)) son otro constituyente importante para el tratamiento de los síntomas de deficiencia de hierro y de las anemias ferropénicas.

25 Estas sales de hierro son muy problemáticas ya que, en parte, ellas son altamente incompatibles (hasta 50%) ya que se describen efectos en forma de náuseas, vómitos, diarrea y también estreñimiento y calambres. Además, los iones de hierro (II) libre que catalizan la formación (inter alia, reacción de Fenton) de las especies reactivas de oxígeno (ROS) se producen durante el uso de estas sales de hierro(II). Estas ROS producen daños en ADN, lípidos, proteínas y carbohidratos, con efectos de gran alcance en células, tejidos y órganos. Este conjunto de problemas es conocido y, en la literatura, se considera en gran medida la causa de la gran incompatibilidad y al que se hace referencia como estrés oxidativo.

Objeto

30 El objeto de la presente invención está en el desarrollo de nuevos compuestos efectivos desde el punto de vista terapéutico que puedan ser utilizados para una terapia efectiva para el tratamiento de manera preferible oral de los síntomas de deficiencia de hierro y de las anemias ferropénicas. En este caso, se supone que estos complejos de hierro exhiben efectos secundarios significativamente menores que las sales de Fe(II) que se utilizan clásicamente. Asimismo, se supone, si es posible, que estos complejos de hierro, en contraste con los compuestos poliméricos del complejo de hierro conocidos, tienen una estructura definida (estequiometría) y se pueden preparar por medio de simples procesos de síntesis. Este objetivo se logra mediante el desarrollo de compuestos novedosos del complejo de Fe(III).

40 Asimismo, se supone que los complejos de hierro novedosos están diseñados de manera que ellos sean captados en las células intestinales directamente a través de la membrana con el fin que de esta manera liberen su hierro enlazado al complejo directamente a la ferritina o a la transferrina o lleguen a la corriente sanguínea directamente como un complejo intacto. Debido a sus propiedades, se supone que estos nuevos complejos virtualmente no conducen a la ocurrencia de elevadas concentraciones de iones de hierro libre. Para esto se precisan los iones de hierro libre que conducen a la ocurrencia de ROS que son finalmente responsables de que se produzcan los efectos secundarios.

45 Con el fin de ser capaces de cumplir con estos requerimientos, los inventores han desarrollado nuevos compuestos del complejo de Fe(III) con un peso molecular no muy grande, una lipofilia media y una óptima estabilidad del complejo.

Descripción de la invención

50 Los inventores han encontrado que los compuestos del complejo de Fe(III) con ligandos β -cetoamida fueron particularmente adecuados para los requerimientos descritos líneas arriba. Ha sido posible demostrar que estos compuestos del complejo de Fe exhiben una elevada absorción de hierro, por lo cual se puede lograr un rápido éxito terapéutico en el tratamiento de la anemia ferropénica. Especialmente, en comparación con las sales de hierro, los compuestos que forman complejos de acuerdo con la invención presentan una mayor y más rápida utilización. Asimismo, estos nuevos sistemas tienen efectos secundarios significativamente más reducidos que las sales de hierro clásicamente utilizadas ya que no hay presencia notable de iones de hierro libre en este caso. Los compuestos que forman complejos de acuerdo con la invención no exhiben casi ningún esfuerzo oxidativo ya que no hay formación de radicales libres. De esta manera, se producen efectos secundarios significativamente menores en

el caso de estos compuestos que forman complejos que en el caso de las sales de Fe conocidas de la técnica anterior. Los compuestos que forman complejos exhiben buena estabilidad en varios rangos de valores de pH. Los compuestos que forman complejos pueden ser bien preparados y son óptimamente adecuados para la formulación de medicamentos, en particular, de administración oral.

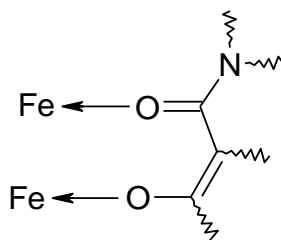
- 5 De esta manera, el tema de la invención son los compuestos del complejo hierro(III)-β-cetoamida o sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico para su uso como medicamentos. Por consiguiente, el citado tema de la invención son también los compuestos del complejo hierro(III)-β-cetoamida o sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico para su uso en un método para el tratamiento terapéutico del organismo humano o animal.
- 10 Los compuestos del complejo hierro(III)-β-cetoamida en particular incluyen dichos compuestos que comprenden el siguiente elemento estructural:



o su fórmula de resonancia mesomérica:

- 15 en donde \sim respectivamente es un sustituyente que satura la valencia libre y las flechas respectivamente representan enlaces coordinados. Formalmente, un ligando β-cetoamida lleva una carga negativa y el hierro, una carga positiva (es decir, en el caso de tres ligandos β-cetoamida, el hierro formalmente tiene el número de oxidación +3). Asimismo, es evidente para la persona experta en la técnica que se produce una deslocalización de los electrones en el ligando β-cetoamida.

De acuerdo con la invención, los compuestos del complejo hierro(III)-β-cetoamida también están comprendidos en donde el ligando β-cetoamida forma un puente entre los diferentes átomos de hierro:



- 20 De acuerdo con la invención, se prefieren en particular los ligandos β-cetoamida bidentados en los cuales el enlace al átomo de hierro se produce a través de los dos átomos de oxígeno de la unidad estructural β-ceto. Aunque los ligandos β-cetoamida más dentados, tales como tridentado, tetradentado, pentadentado o incluso ligandos β-cetoamida hexadentados están comprendidos en la presente invención, éstos son menos preferidos debido a su elevada estabilidad como complejo (efecto quelato) debido, posiblemente, a que el hierro no es liberado en una medida suficiente en el organismo debido a que las estabilidades del complejo son elevadas. Los ligandos β-cetoamida más dentados son en particular aquéllos que, además de los dos átomos de oxígeno de la estructura β-cetoamida, comprenden grupos funcionales coordinantes, que están presentes, por ejemplo, en los grupos sustituyentes R¹ a R⁴ que se explican a continuación. Éstos pueden ser, por ejemplo, grupos funcionales que contienen oxígeno o nitrógeno, tal como hidroxilo, amino o similares.
- 25
- 30

Los compuestos del complejo hierro(III)-β-cetoamida de acuerdo con la invención incluyen, en particular, dichos compuestos que forman complejos que tienen por lo menos un, de manera preferible bidentado, ligando β-cetoamida enlazado a uno o dos átomos de hierro diferentes, conforme se muestra en líneas anteriores.

- 35 Los compuestos del complejo hierro(III)-β-cetoamida son preferibles cuando exclusivamente comprenden de manera preferible ligandos β-cetoamida bidentados que pueden ser los mismos o diferentes.

Asimismo, los compuestos del complejo hierro(III)-β-cetoamida son particularmente preferibles cuando exclusivamente comprenden ligandos β-cetoamida bidentados, preferiblemente los mismos.

De acuerdo con la invención, no obstante, también están comprendidos dichos compuestos que forman complejos, cuando, además del ligando β-cetoamida, tienen de manera preferible uno o más (tal como dos o tres) ligandos

5 mono- o poli-dentados que son los mismos o diferentes, tales como, por ejemplo, ligandos de ácido carboxílico o carboxilato (R-COOH o bien RCOO⁻), ligandos de alcohol (R-OH), ligandos de carbohidrato, ligandos amino primarios o secundarios (R-NH₂, R-NHR), ligandos imino (R=NH), ligandos oximo (R=N-OH), ligandos hidroxilo (OH o H₂O), ligandos de éter, o ligandos de halógeno. Dichos compuestos que forman complejos también se pueden producir como productos intermedios durante su disgregación en el organismo, esto es, en particular en una solución acuosa y, si es aplicable, en ese caso también en productos intermedios coordinados no saturados.

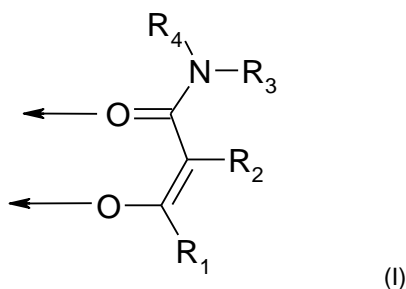
En los compuestos del complejo hierro(III)-β-cetoamida de acuerdo con la invención, el número de coordinación de los átomos de hierro es en general de seis (6), los átomos coordinantes están en general dispuestos en forma de octaedro.

10 Asimismo, los compuestos del complejo hierro(III)-β-cetoamida mono- o poli-nucleares en los cuales hay presentes uno o más (tal como 2, 3 ó 4) átomos de hierro también están comprendidos de acuerdo con la invención. No obstante, se prefieren los compuestos del complejo hierro(III)-β-cetoamida mononucleares en los cuales hay presente un átomo de hierro central.

15 En general, puede haber presentes de 1 a 4 átomos de hierro y de 2 a 10 ligandos en los compuestos del complejo hierro(III)-β-cetoamida. Se prefieren los compuestos del complejo hierro(III)-β-cetoamida mononucleares con por lo menos un, de manera preferible, ligando β-cetoamida tri-dentado, preferiblemente ligando β-cetoamida bi-dentado.

20 Los compuestos del complejo hierro(III)-β-cetoamida están en general presentes en forma neutra. No obstante, también se incluyen los compuestos del complejo hierro(III)-β-cetoamida tipo sal, en los cuales el complejo tiene una carga negativa o positiva que es compensada, en particular, por medio de, aniones sustancialmente no coordinantes compatibles desde el punto de vista farmacológico (tal como, en particular, halogenuros, tales como el cloruro) o cationes (tales como, en particular, iones alcalinos o de metal de tierra alcalina).

De acuerdo con la invención, son particularmente preferidos los compuestos del complejo hierro(III) que contengan por lo menos un ligando de la fórmula (I):



25 en donde

las flechas representan respectivamente un enlace coordinado a uno o diferentes átomos de hierro,

R₁ se selecciona del grupo que está compuesto por alquilo opcionalmente sustituido y alcoxicarbonilo (ariloxycarbonilo) opcionalmente sustituido,

R₂ se selecciona del grupo que está compuesto por hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, halógeno o ciano, o

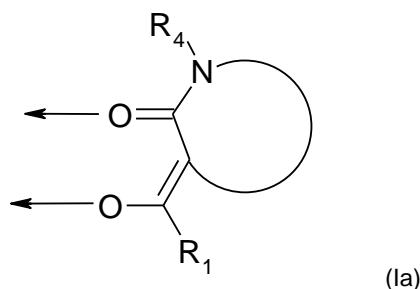
30 R₁ y R₂, junto con los átomos de carbono a los cuales ellos están enlazados, forman un anillo de 5 ó 6 elementos opcionalmente sustituido, que puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos,

R₃ y R₄ son los mismos o diferentes y se seleccionan respectivamente del grupo que está compuesto por hidrógeno, amino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y alquilo opcionalmente sustituido, o

35 R₃ y R₄, junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están enlazados, forman un anillo de 3 a 6 elementos opcionalmente sustituido, que puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales,

o,

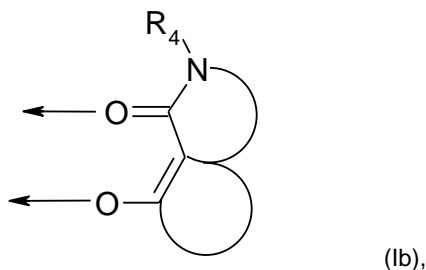
R₂ y R₃ juntos forman un anillo de 5 ó 6 elementos opcionalmente sustituido, saturado o no saturado, mientras forman un ligando de la fórmula (Ia):



en donde R_1 y R_4 son conforme se definen líneas arriba,

o

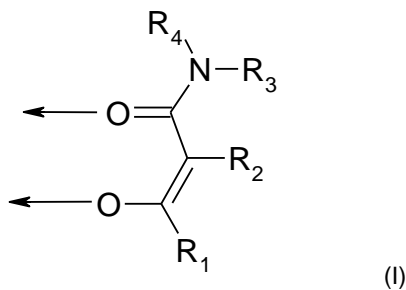
- 5 R_2 y R_3 juntos forman un anillo de 5 ó 6 elementos opcionalmente sustituido, saturado o no saturado, y R_1 y R_2 juntos forman un anillo de 5 ó 6 elementos opcionalmente sustituido, saturado o no saturado, mientras forman un ligando de la fórmula (Ib):



en donde R_4 es conforme se define líneas arriba,

o las sales de los mismos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

- 10 Una configuración particularmente preferida de acuerdo con la invención son los compuestos del complejo hierro(III), que comprenden por lo menos un ligando de la fórmula (I):



en donde

las flechas representan respectivamente un enlace coordinado a uno o diferentes átomos de hierro,

- 15 R_1 es alquilo opcionalmente sustituido,

R_2 se selecciona del grupo que está compuesto por hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, halógeno y ciano, o

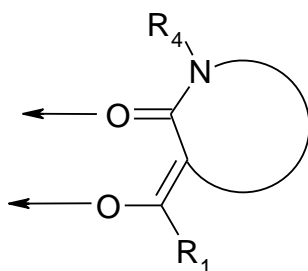
R_1 y R_2 , junto con los átomos de carbono a los cuales ellos están enlazados, forman un anillo de 5 ó 6 elementos opcionalmente sustituido, que puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos,

- 20 R_3 y R_4 son los mismos o diferentes y se seleccionan respectivamente del grupo que está compuesto por hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido, o

R_3 y R_4 , junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están enlazados, forman un anillo de 3 a 6 elementos opcionalmente sustituido, que puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales,

o, en otra de las configuraciones:

- 25 R_2 y R_3 juntos forman un anillo de 5 o 6 elementos opcionalmente sustituido, saturado o no saturado, mientras forman un ligando de la fórmula (Ia):

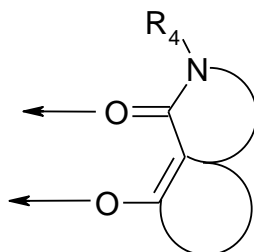


(Ia)

en donde R_1 y R_4 son conforme se define líneas arriba,

o, en otra de las configuraciones preferidas:

- 5 R_2 y R_3 juntos forman un anillo de 5 o 6 elementos opcionalmente sustituido, saturado o no saturado, y R_1 y R_2 juntos forman un anillo de 5 o 6 elementos opcionalmente sustituido, saturado o no saturado, mientras forman un ligando de la fórmula (Ib):

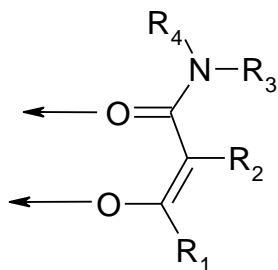


(Ib),

en donde R_4 es conforme se define líneas arriba,

o las sales de los mismos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

- 10 Una configuración preferida de la invención se relaciona con estos compuestos del complejo de hierro(III), que contienen por lo menos un ligando de la fórmula (I):



(I)

en donde

las flechas representan respectivamente un enlace coordinado a uno o diferentes átomos de hierro,

- 15 R_1 se selecciona del grupo que está compuesto por alquilo opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido, de manera preferible alquilo opcionalmente sustituido,

R_2 se selecciona del grupo que está compuesto por hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, halógeno o ciano, o

R_1 y R_2 , junto con los átomos de carbono a los cuales ellos están enlazados, forman un anillo de 5 ó 6 elementos opcionalmente sustituido, que puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos,

- 20 R_3 y R_4 son los mismos o diferentes y se seleccionan respectivamente del grupo que está compuesto por hidrógeno, amino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y alquilo opcionalmente sustituido, de manera preferible hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido, o

R_3 y R_4 , junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están enlazados, forman un anillo de 3 a 6 elementos opcionalmente sustituido, que puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales.

- 25 Dentro del contexto general de la invención, alquilo opcionalmente sustituido, en particular para los sustituyentes R_1

a R₄, incluye de manera preferible:

Alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 8, de manera preferible de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 8, de manera preferible de 5 ó 6 átomos de carbono, o alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, que es sustituido con cicloalquilo, en donde estos grupos alquilo pueden ser opcionalmente sustituidos.

5 Los grupos alquilo mencionados líneas arriba pueden opcionalmente llevar de 1 a 3 sustituyentes, respectivamente.

Estos sustituyentes son de manera preferible seleccionados del grupo que está compuesto por: hidroxilo, arilo opcionalmente sustituido, en particular conforme se define a continuación, heteroarilo opcionalmente sustituido, en particular conforme se define a continuación, alcoxi opcionalmente sustituido, en particular conforme se define a continuación, alcoxycarbonilo, en particular conforme se define a continuación, acilo opcionalmente sustituido, en particular conforme se define a continuación, halógeno, en particular conforme se define a continuación, amino opcionalmente sustituido, en particular conforme se define a continuación, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, en particular conforme se define a continuación, y ciano.

Los compuestos del complejo de hierro(III) en los cuales R₁, R₂, R₃ y/o R₄ representan grupos alquilo sustituidos con arilo o heteroarilo son menos preferibles de acuerdo con la invención.

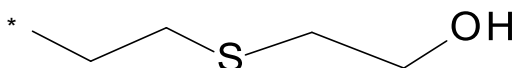
15 Halógeno incluye, aquí y dentro del contexto de la presente invención, flúor, cloro, bromo y yodo, de manera preferible flúor o cloro.

En los grupos alquilo definidos líneas arriba, opcionalmente uno o más, más preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono pueden además ser reemplazados con grupos hetero-análogos que contienen nitrógeno, oxígeno o azufre. Esto quiere decir, en particular, que, por ejemplo, uno o más, de manera preferible de 1 a 3, incluso más preferiblemente un (1) grupo metileno (-CH₂-) puede ser reemplazado en los grupos alquilo por -NH-, -NR₅-, -O- o -S-, en donde R₅ es alquilo opcionalmente sustituido conforme se define líneas arriba, de manera preferible alquilo C1-C6, tales como metilo o etilo, opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, tales como flúor, cloro, hidroxilo, alcoxi.

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

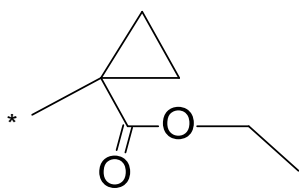
Los ejemplos de grupos alquilo producidos por medio de la sustitución con uno o más grupos hetero-análogos, tal como -O-, -S-, -NH- o -N(R₅)- son de manera preferible dichos grupos en los cuales uno o más grupos metileno (-CH₂-) se reemplazan con -O- mientras forman un grupo éter, tal como metoximetilo, etoximetilo, 2-metoxietilo, etc. Por consiguiente, la definición de alquilo también incluye, por ejemplo, grupos alcoxialquilo conforme se define a continuación, que son producidos a partir de los grupos alquilo mencionados líneas arriba por medio de la sustitución de un grupo metileno con -O-. Si, de acuerdo con la invención, se permiten adicionalmente grupos alcoxi como sustituyentes del alquilo, también pueden ser formados varios grupos éter de este modo (tal como un grupo -CH₂-O-CH₂-O-CH₃-). De esta manera, de acuerdo con la invención, los grupos poliéter también están comprendidos por la definición de alquilo.

Los ejemplos de radicales alquilo que contienen tio, especialmente como R₄ son:

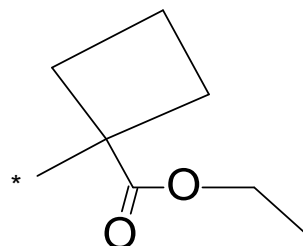


(* = lugar del enlace).

Los grupos cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono incluyen de manera preferible: un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo ciclooctilo, etc. Se prefiere un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo y un grupo ciclohexilo. Los grupos cicloalquilo pueden opcionalmente ser sustituidos, de manera preferible con 1 a 2 sustituyentes, tal como hidroxilo, tal como en el caso de 4-hidroxilociclohexilo, o alcoxycarbonilo C1-C6, tal como en el caso de los siguientes radicales:

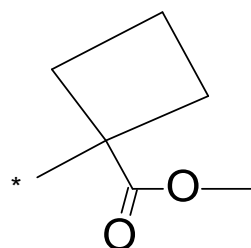


(* = lugar del enlace),



(* = lugar del enlace),

o



(* = lugar del enlace),

- 5 La definición del alquilo opcionalmente sustituido también incluye los grupos alquilo que son sustituidos por los grupos cicloalquilo mencionados líneas arriba, tales como ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo o ciclohexilmetilo.

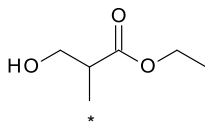
Los radicales alquilo heterocíclicos de acuerdo con la invención son de manera preferible aquéllos formados por el reemplazo del metileno con grupos hetero-análogos de cicloalquilo, e incluyen, por ejemplo, radicales heterocíclicos de 5 ó 6 elementos, saturados que pueden ser enlazados por medio de un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, y que de manera preferible pueden tener de 1 a 3, preferiblemente 2 heteroátomos, especialmente O, N, tal como tetrahydrofurilo, azetidín-1-ilo, azetidínilo sustituido, tal como 3-hidroxiazetidín-1-ilo, pirrolidinilo, tal como pirrolidin-1-ilo, pirrolidinilo sustituido, tal como 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, 2-hidroxipirrolidin-1-ilo, 2-metoxycarbonilpirrolidin-1-ilo, 2-etoxycarbonilpirrolidin-1-ilo, 2-metoxipirrolidin-1-ilo, 2-etoxipirrolidin-1-ilo, 3-metoxycarbonilpirrolidin-1-ilo, 3-etoxycarbonilpirrolidin-1-ilo, 3-metoxipirrolidin-1-ilo, 3-etoxipirrolidina-1-ilo, piperidinilo, tal como piperidin-1-ilo, piperidin-4-ilo, piperidinilo sustituido, tal como 4-metil-1-piperidilo, 4-hidroxi-1-piperidilo, 4-metoxi-1-piperidilo, 4-etoxi-1-piperidilo, 4-metoxycarbonil-1-piperidilo, 4-etoxycarbonil-1-piperidilo, 4-carboxi-1-piperidilo, 4-acetil-1-piperidilo, 4-formil-1-piperidilo, 1-metil-4-piperidilo, 4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametil-1-piperidilo, 4-(dimetilamino)-1-piperidilo, 4-(diethylamino)-1-piperidilo, 4-amino-1-piperidilo, 2-(hidroximetil)-1-piperidilo, 3-(hidroximetil)-1-piperidilo, 4-(hidroximetil)-1-piperidilo, 2-hidroxi-1-piperidilo, 3-hidroxi-1-piperidilo, 4-hidroxi-1-piperidilo, morfolin-4-ilo, morfolinilo sustituido, tal como 2,6-dimetil morfolin-4-ilo, piperazinilo, tal como piperazin-1-ilo, piperazinilo sustituido, tal como 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-etilpiperazin-1-ilo, 4-etoxycarbonilpiperazin-1-ilo, 4-metoxycarbonilpiperazin-1-ilo, o tetrahidropiranilo, tal como tetrahidropiran-4-ilo, y que opcionalmente pueden ser condensados con anillos aromáticos, y que opcionalmente pueden ser sustituidos, tal como con 1 a 2 sustituyentes tal como hidroxilo, halógeno, alquilo C1-C6, etc. De esta manera, la definición de los grupos alquilo opcionalmente sustituidos incluye también los grupos alquilo, que son sustituidos por los grupos heterocíclicos definidos líneas arriba, tal como 3-(1-piperidil)propilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, 3-morfolinopropilo, 2-morfolinoetilo, 2-tetrahidropiran-4-iletilo, 3-tetrahidropiran-4-ilpropilo, 3-(azetidín-1-il) propilo, etc.

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

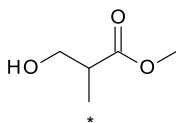
un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo clorometilo, un grupo diclorometilo,

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

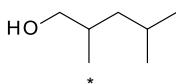
Los ejemplos de un grupo alquilo sustituido con hidroxilo incluyen los radicales alquilo mencionados líneas arriba, que tienen de 1 a 3 radicales hidroxilo, tales como, por ejemplo hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxiopropilo, 4-hidroxibutilo, 5-hidroxiopentilo, 6-hidroxihexilo, etc. y que posiblemente también pueden tener otros sustituyentes, tal como alcóxicarbonilo o pueden tener heteroátomos, tal como azufre, tal como por ejemplo:



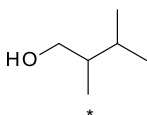
20 (* = Lugar del enlace),



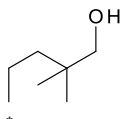
(* = Lugar del enlace),



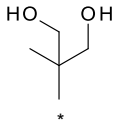
(* = Lugar del enlace),



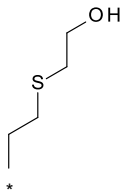
(* = Lugar del enlace),



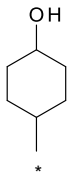
(* = Lugar del enlace),



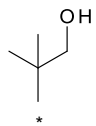
(* = Lugar del enlace),



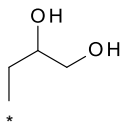
(* = Lugar del enlace),



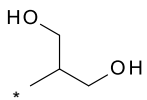
(* = Lugar del enlace),



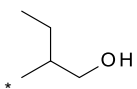
(* = Lugar del enlace),



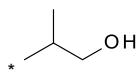
(* = Lugar del enlace),



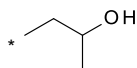
(* = Lugar del enlace),



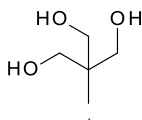
(* = Lugar del enlace),



(* = Lugar del enlace),



(* = Lugar del enlace),



(* = Lugar del enlace),

que son todos ejemplos de R_3 y/o R_4 .

- 5 Arilo opcionalmente sustituido incluye de manera preferible de acuerdo con la invención radicales de hidrocarburo aromático con 6 a 14 átomos de carbono (sin heteroátomos en el sistema de anillo aromático), por ejemplo: fenilo, naftilo, fenantrenilo y antraceno. Los grupos aromáticos anteriormente mencionados pueden de manera preferible tener uno o varios sustituyentes, de manera preferible un sustituyente, en particular halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, en cada caso conforme se explica líneas arriba o a continuación. Un grupo aromático preferible es fenilo. Un alquilo sustituido preferible con un grupo aromático (arilalquilo) es bencilo.

Los grupos arilo opcionalmente sustituidos de acuerdo con la presente invención incluyen además heteroarilo opcionalmente sustituido, esto es, grupos heteroaromáticos, tal como por ejemplo: piridilo, piridil-N-óxido, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, tienilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo o isoxazolilo, indolizino, indolilo, benzo[b]tienilo, benzo[b]furilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, naftiridinilo, quinazolinilo. Se prefieren los heterociclos aromáticos de 5 ó 6 elementos, tal como, por ejemplo piridilo, piridil-N-óxido, pirimidilo, piridazinilo, furilo y tienilo. Los grupos heteroaromáticos anteriormente mencionados pueden de manera preferible tener uno o más, de manera preferible un, sustituyente, en particular halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, en cada caso conforme se explica líneas arriba o a continuación. Los ejemplos preferibles de un alquilo sustituido con un grupo heteroaromático (heterilalquilo) son metilo, etilo, o propilo, en cada caso sustituido con un grupo heteroaromático, tal como tienilmetilo, piridilmetilo, etc.

De acuerdo con la invención, alcoxi opcionalmente sustituido (RO-) incluye, por ejemplo, grupos alcoxi lineales o ramificados con hasta 6 átomos de carbono, tales como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propiloxi, un grupo i-propiloxi, un grupo n-butiloxi, un grupo i-butiloxi, un grupo sec-butiloxi, un grupo t-butiloxi, un grupo n-pentiloxi, un grupo i-pentiloxi, un grupo sec-pentiloxi, un grupo t-pentiloxi, un grupo 2-metilbutoxi, un grupo n-hexiloxi, un grupo i-hexiloxi, un grupo t-hexiloxi, un grupo sec-hexiloxi, un grupo 2-metilpentiloxi, un grupo 3-metilpentiloxi, un grupo 1-etilbutiloxi, un grupo 2-etilbutiloxi, un grupo 1,1-dimetilbutiloxi, un grupo 2,2-dimetilbutiloxi, un grupo 3,3-dimetilbutiloxi, un grupo 1-etil-1-metilpropiloxi, etc. Se prefiere un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propiloxi, un grupo i-propiloxi, un grupo n-butiloxi, un grupo i-butiloxi, un grupo sec-butiloxi, un grupo t-butiloxi, etc. Los grupos alcoxi pueden opcionalmente ser sustituidos, tales como con los posibles sustituyentes para alquilo.

30 Metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, etc. son los alcoxi preferidos.

Por lo tanto, los grupos alcoxycarbonilo opcionalmente sustituidos (RO-CO-) se derivan formalmente de los grupos alquilo previamente mencionados mediante la adición de un radical $-OC(O)$ bajo formación de un radical alquiloalcoxycarbonilo opcionalmente sustituido. En este sentido, se puede hacer referencia a la definición de los grupos alquilo descritos líneas arriba. Como alternativa, los grupos alcoxycarbonilo opcionalmente sustituidos (RO-CO-) se derivan de los grupos alcoxi anteriormente mencionados mediante la adición de un grupo carbonilo. Metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc. son los alcoxycarbonilos preferidos, que pueden ser sustituidos como los grupos alquilo definidos líneas arriba.

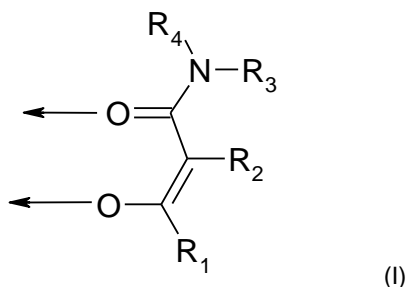
Amino opcionalmente sustituido incluye de manera preferible de acuerdo con la invención: amino ($-NH_2$), mono- o dialquilamino opcionalmente sustituido ($RHN-$, $(R)_2N-$) para los cuales con respecto a la definición de alquilo opcionalmente sustituido se puede hacer referencia a la definición presentada líneas arriba. Asimismo, se incluyen los grupos mono- o di-arilamino opcionalmente sustituidos o grupos alquilarilamino mixtos opcionalmente sustituidos, para los cuales con respecto a la definición de alquilo o arilo opcionalmente sustituido se hace referencia a las definiciones presentadas líneas arriba. Dichos grupos incluyen, por ejemplo metilamino, dimetilamino, etilamino,

hidroxietilamino, tales como 2-hidroxietilamino, dietilamino, fenilamino, metilfenilamino, etc. Amino opcionalmente sustituido incluye además un amino cíclico opcionalmente sustituido, tales como un amino cíclico de 5 ó 6 elementos opcionalmente sustituido que puede contener heteroátomos adicionales, tales como N, O, S, de manera preferible O. Los ejemplos de dichos grupos amino cíclicos incluyen los grupos heterocíclicos que contienen nitrógeno mencionados líneas arriba enlazados a través de un átomo de nitrógeno, tales como piperidin-1-ilo, 4-hidroxi-piperidin-1-ilo, 2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, etc.

Acilo opcionalmente sustituido incluye, dentro del alcance de la invención acilo alifático y aromático, en donde acilo alifático es, en particular, formilo y alquilcarbonilo opcionalmente sustituido, para lo cual con respecto a la definición del alquilo opcionalmente sustituido se puede hacer referencia a la definición presentada líneas arriba de alquilo opcionalmente sustituido. Por consiguiente, acilo aromático incluye un arilcarbonilo opcionalmente sustituido, para los cuales con respecto a la definición de arilo opcionalmente sustituido se puede hacer referencia a la definición presentada líneas arriba de arilo opcionalmente sustituido. Los grupos acilo preferidos de acuerdo con la invención incluyen por ejemplo: formilo (-C(=O)H), acetilo, propionilo, butanoilo, pentanoilo, hexanoilo, y en cada caso los isómeros de los mismos, así como benzoilo. Los sustituyentes de los grupos acilo incluyen los sustituyentes mencionados líneas arriba para alquilo y arilo, y por lo tanto se puede hacer referencia a las definiciones presentadas líneas arriba.

Aminocarbonilo opcionalmente sustituido de acuerdo con la invención puede ser formalmente derivado de los amino opcionalmente sustituidos definidos líneas arriba mediante la adición de un carbonilo de ((R)₂N-C(=O)-), y por lo tanto se puede hacer referencia a la definición presentada líneas arriba de amino opcionalmente sustituido. Los ejemplos incluyen, por consiguiente, carbamoilo (H₂NC(=O)-), mono- o di-alquilaminocarbonilo opcionalmente sustituido (RHNC(=O)-, (R)₂NC(=O)-) en donde se puede hacer referencia a la definición presentada líneas arriba de alquilo opcionalmente sustituido. Asimismo, se incluyen los radicales mono- o di-arilaminocarbonilo opcionalmente sustituidos o radicales alquilarilaminocarbonilo mixtos opcionalmente sustituidos, en donde se puede hacer referencia a las definiciones presentadas líneas arriba de alquilo y arilo opcionalmente sustituidos. Dichos grupos incluyen, por ejemplo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, fenilaminocarbonilo, metilfenilaminocarbonilo, etc.

De acuerdo con la invención, se prefiere que los compuestos del complejo de hierro(III) contengan por lo menos un ligando de la fórmula (I):



en donde

las flechas representan respectivamente un enlace coordinado a uno o diferentes átomos de hierro,

R₁ es alquilo, que puede ser opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que está compuesto por hidroxí, alcoxi, conforme se define líneas arriba, en particular metoxi, etoxi, halógeno, ciano, alcocarbonilo, conforme se define líneas arriba, tales como especialmente metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y aminocarbonilo, conforme se define líneas arriba, en particular, carbamoilo, dimetilaminocarbonilo, o

R₁ es alcocarbonilo, que puede ser sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que está compuesto por hidroxí, alcoxi C1-C6 y halógeno, en particular metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y propoxicarbonilo, etc. o

R₁ es arilo opcionalmente sustituido, en particular fenilo que puede ser opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que está compuesto por hidroxí, alcoxi C1-C6 y halógeno,

R₂ se selecciona del grupo que está compuesto por

- hidrógeno,
- alquilo, que puede ser opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que está compuesto por hidroxí, alcoxi, halógeno, ciano y alcocarbonilo,
- halógeno, tales como cloro, flúor, de manera preferible flúor, y
- ciano o

R₁ y R₂, junto con los átomos de carbono a los cuales ellos están enlazados, forman un anillo de 5 ó 6 elementos opcionalmente sustituido, tales como un anillo de ciclopentano o un anillo de ciclohexano que puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos, y puede tener sustituyentes adicionales, tales como aquéllos mencionados para alquilo,

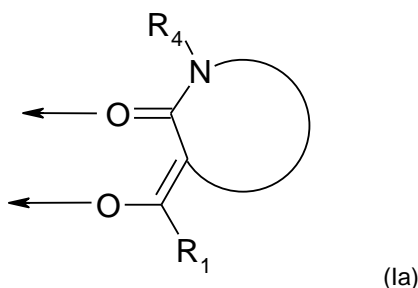
5 R₃ y R₄ son los mismos o diferentes y se seleccionan respectivamente del grupo que está compuesto por hidrógeno y alquilo, que pueden ser opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que está compuesto por hidroxilo, alcoxi, halógeno, ciano, amino opcionalmente sustituido y alcoxycarbonilo, y en donde el alquilo puede tener uno o más heteroátomos seleccionados de -O- o -S- en lugar de -CH₂-, o

10 R₃ y R₄ se seleccionan de amino opcionalmente sustituido, como se menciona líneas arriba, en particular, hidroxietilamino, 4-morfolinilo, 1-piperidilo, 4-hidroxi-1-piperidilo, piperazin-1-ilo, 4-metil-1-ilo o arilo opcionalmente sustituido, como se menciona líneas arriba, en particular fenilo. En una de las configuraciones preferidas, solo uno de R₃ o R₄ es hidrógeno,

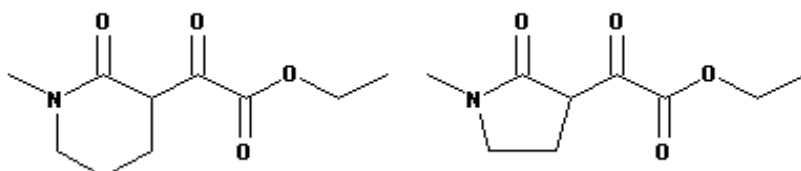
15 o R₃ y R₄, junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están enlazados, forman un anillo de 3 a 6 elementos opcionalmente sustituido, que puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales, tales como los heterociclos enlazados a nitrógeno opcionalmente sustituidos mencionados líneas arriba,

o, en otra de las configuraciones

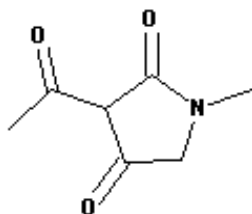
R₂ y R₃ juntos forman un anillo de 5 ó 6 elementos opcionalmente sustituido, saturado o no saturado, mientras forman un ligando de la fórmula (Ia):



20 en donde R₁ y R₄ son conforme se definen líneas arriba, como en los siguientes compuestos realizados:



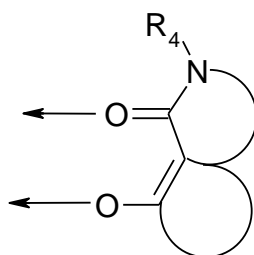
, en donde los sistemas de anillo de 5 ó 6 elementos pueden opcionalmente ser sustituidos, como por ejemplo por uno a tres sustituyentes, tal como oxo, halógeno, tal como en el siguiente ejemplo:



que lleva oxo como un sustituyente,

25 o, en otra de las configuraciones

R₂ y R₃ juntos forman un anillo de 5 ó 6 elementos opcionalmente sustituido, saturado o no saturado, y R₁ y R₂ juntos forman un anillo de 5 ó 6 elementos opcionalmente sustituido, saturado o no saturado, mientras forman un ligando de la fórmula (Ib):

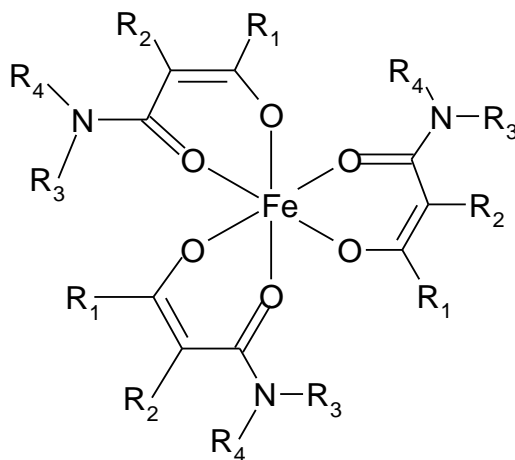


(Ib),

en donde R₄ es conforme se define líneas arriba,

o las sales de los mismos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

Los compuestos del complejo de hierro(III) de la fórmula (II) son particularmente preferidos:



(II)

5

en donde R₁, R₂, R₃ y R₄ son respectivamente definidos conforme se menciona líneas arriba o de manera preferible conforme se menciona a continuación.

En una configuración preferida de la invención, R₁ se selecciona del grupo que está compuesto por:

- 10
- alquilo C₁₋₆, de manera preferible conforme se menciona más arriba, opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₄, conforme se explica líneas arriba, o con dialquilaminocarbonilo, también como se explica líneas arriba,
 - cicloalquilo C₃₋₆, de manera preferible conforme se menciona líneas arriba,
 - cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, de manera preferible conforme se menciona líneas arriba,
 - alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, de manera preferible conforme se menciona líneas arriba,
 - hidroxí-alquilo C₁₋₄, de manera preferible conforme se menciona líneas arriba, y

15

 - halógeno-alquilo C₁₋₄, de manera preferible conforme se menciona líneas arriba,
 - alcóxicarbonilo C₁₋₄, de manera preferible conforme se menciona líneas arriba, o

20 De manera particularmente preferible, R₁ es alquilo C₁₋₆, de manera preferible conforme se menciona líneas arriba, en particular metilo, etilo, propilo, en particular n-propilo, y butilo, en particular n-butilo. De manera mucho más preferible, R₁ es metilo, etilo y n-butilo que son opcionalmente sustituidos con alcoxi C₁₋₆, tal como metoxi o por di-alquilaminocarbonilo C₁₋₆, tal como dimetilaminocarbonilo, o R₁ es alcóxicarbonilo C₁₋₄, especialmente metóxicarbonilo o etóxicarbonilo.

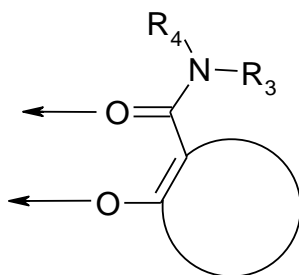
En una configuración preferida de la invención, R₂ se selecciona del grupo que está compuesto por:

- 25
- hidrógeno,
 - halógeno, de manera preferible conforme se menciona líneas arriba.
 - alquilo C₁₋₆, de manera preferible conforme se menciona líneas arriba,

- cicloalquilo C₃₋₆, de manera preferible conforme se menciona líneas arriba,
- halógeno-alquilo C₁₋₄, de manera preferible conforme se menciona líneas arriba, y
- ciano.

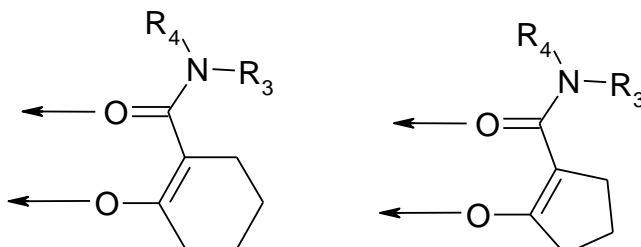
5 De manera particularmente preferible, R₂ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ o ciano, respectivamente de manera preferible conforme se menciona líneas arriba, incluso más preferiblemente hidrógeno, metilo y halógeno, en particular cloro o flúor, de manera mucho más preferible hidrógeno o flúor.

10 En una de las configuraciones de la invención, R₁ y R₂, junto con los átomos de carbono a los cuales ellos están enlazados, pueden formar un anillo de 5 ó 6 elementos opcionalmente sustituido, que puede contener opcionalmente uno o más (como, en particular, 2) heteroátomos. En ese caso, están presentes los ligandos β-cetoamida de la siguiente fórmula:



en donde R₃ y R₄ son conforme se describe líneas arriba o a continuación. No obstante, esta configuración es menos preferible.

15 En esta configuración, R₁ y R₂ juntos representan de manera preferible un grupo propileno (-CH₂-CH₂-CH₂-) o un grupo butileno (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), en el cual un grupo metileno (-CH₂-), respectivamente, puede ser reemplazado con -O-, -NH-, o -NR₅-, en donde R₅ es alquilo opcionalmente sustituido, y en donde los grupos formados por R₁ y R₂ pueden además respectivamente ser sustituidos por uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que está compuesto por hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, amino y mono- o di-(alquil C₁₋₄)amino. Los ligandos ejemplares son los siguientes:



20 en donde R₃ y R₄ son respectivamente definidos conforme se menciona líneas arriba y en donde los anillos pueden opcionalmente llevar 1 ó 2 sustituyentes, tales como oxo, alquilo o halógeno.

25 En la invención, R₃ y R₄ son los mismos o diferentes y se seleccionan respectivamente del grupo que está compuesto por hidrógeno, un amino opcionalmente sustituido, un alquilo opcionalmente sustituido, de manera preferible de hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido, cada uno conforme se define líneas arriba,

o R₃ y R₄, junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están enlazados, forman un anillo de 3 a 6 elementos opcionalmente sustituido, que puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales, cada uno conforme se define líneas arriba.

30 De manera preferible, R₃ y R₄ son los mismos o diferentes y se seleccionan respectivamente del grupo que está compuesto por:

- hidrógeno, y

grupos alquilo sustituidos o no sustituidos, tales como aquéllos seleccionados de:

- alquilo C₁₋₆, de manera preferible conforme se menciona líneas arriba,
- di(alquil C₁₋₆)amino-alquilo C₁₋₆, tal como dimetil- o dietil-amino-alquilo C₁₋₆, de manera preferible conforme se menciona líneas arriba,

35

- di(alquil C₁₋₆)aminocarbonil-alquilo C₁₋₆, tal como aminocarbonil-alquilo C₁₋₆, dimetil- o dietil-aminocarbonil-alquilo C₁₋₆, de manera preferible conforme se menciona líneas arriba,
 - cicloalquilo C₃₋₆, de manera preferible conforme se menciona líneas arriba,
 - cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, de manera preferible conforme se menciona líneas arriba,
 - 5 - alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, de manera preferible conforme se menciona líneas arriba,
 - alcoxicarbonil C₁₋₃-cicloalquilo C₃₋₆, de manera preferible conforme se menciona líneas arriba,
 - alcoxicarbonil C₁₋₃-alquilo C₁₋₆, de manera preferible conforme se menciona líneas arriba,
 - hidroxil-alquilo C₁₋₄, de manera preferible conforme se menciona líneas arriba, y
 - halógeno-alquilo C₁₋₄, de manera preferible conforme se menciona líneas arriba.
- 10 cuando sea posible también puede estar presente más de un sustituyente en forma simultánea en el alquilo, tal como hidroxil y alcoxicarbonil C₁₋₃, o más grupos hidroxilo, tal como de 2 a 3 grupos hidroxilo, cicloalquilo C₃₋₆ también incluye heterociclilo C₃₋₆, y cuando sea apropiado -CH₂- puede ser reemplazado por -S-, en cada caso conforme se describe líneas arriba, o

- 15 R₃ y R₄ juntos forman un grupo etileno (-CH₂-CH₂-), propileno (-CH₂-CH₂-CH₂-), isopropileno (-CH₂-CH(CH₃)-), butileno (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), isobutileno-, pentileno (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), o isopentileno, en el cual un grupo metileno (-CH₂-), respectivamente, puede ser reemplazado con -O-, -NH-, o -NR₅-, en donde R₅ es alquilo opcionalmente sustituido, y en donde los grupos formados por R₃ y R₄ pueden además respectivamente ser sustituidos por uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que está compuesto por hidroxil, alcoxi C₁₋₄, amino (-NH₂) y mono- o di-(alquil C₁₋₄)amino. Lo que quiere decir que R₃ y R₄ en este caso, forman un heterociclo de 5 a 6
- 20 elementos conteniendo nitrógeno opcionalmente sustituido, tal como los que se indican líneas arriba o a continuación.

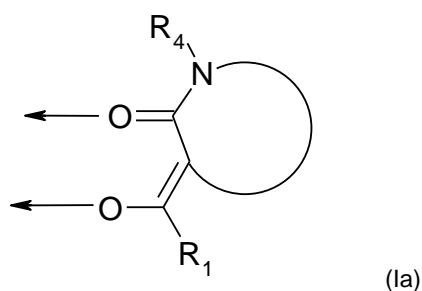
De manera particularmente preferible, R₃ y R₄ son los mismos o diferentes y se seleccionan de

- hidrógeno,
- alquilo C₁₋₆, de manera preferible conforme se menciona líneas arriba, en particular metilo, etilo, propilo, en particular n-propilo, butilo, en particular n-butilo, pentilo, en particular n-pentilo y hexilo, en particular n-hexilo, e
- 25 - hidroxil-alquilo C₁₋₄, de manera preferible conforme se menciona líneas arriba, y de manera preferible hidroximetilo, hidroxietilo,
- alcoxicarbonil C₁₋₃-alquilo C₁₋₆, de manera preferible conforme se menciona líneas arriba, y de manera preferible metoxicarbonil, etoxicarbonil,
- 30 - alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, conforme se menciona líneas arriba.

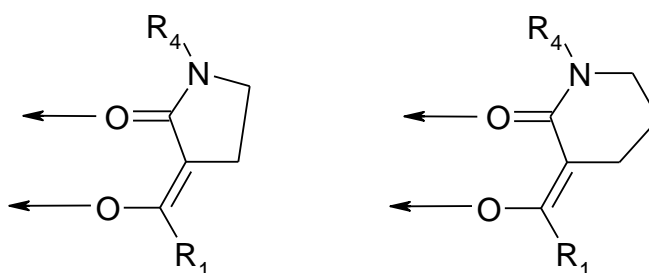
- Asimismo, en una configuración preferida, R₃ y R₄ juntos forman un grupo pentileno (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), en el cual un grupo metileno (-CH₂-), respectivamente, puede ser reemplazado con -O-, -NH-, o -NR₅- (conforme se define líneas arriba), y que puede ser respectivamente sustituido por un sustituyente seleccionado de hidroxil, alcoxi C₁₋₄, amino (-NH₂) y mono- o di-(alquil C₁₋₄)amino. Los ejemplos de los grupos que surgen de R₃ y R₄ y el átomo de nitrógeno al cual ellos están enlazados, son, por ejemplo los heterociclos enlazados con nitrógeno
- 35 mencionados líneas arriba, que pueden tener opcionalmente de 1 a 3, tal como 1 ó 2 heteroátomos, tal como en particular O, N, tal como azetidil-1-ilo, azetidil sustituido, tal como 3-hidroxiacetidil-1-ilo, pirrolidinil, tal como pirrolidin-1-ilo, pirrolidinil sustituido, tal como 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, 2-hidroxipirrolidin-1-ilo, 2-metoxicarbonilpirrolidin-1-ilo, 2-etoxicarbonilpirrolidin-1-ilo, 2-metoxipirrolidin-1-ilo, 2-etoxipirrolidin-1-ilo, 3-
- 40 metoxicarbonilpirrolidin-1-ilo, 3-etoxicarbonilpirrolidin-1-ilo, 3-metoxipirrolidin-1-ilo, 3-etoxipirrolidin-1-ilo, piperidinil, tal como piperidin-1-ilo, piperidinil sustituido, tal como 4-metil-1-piperidil, 4-hidroxil-1-piperidil, 4-metoxil-1-piperidil, 4-etoxil-1-piperidil, 4-metoxicarbonil-1-piperidil, 4-etoxicarbonil-1-piperidil, 4-carboxil-1-piperidil, 4-acetil-1-piperidil, 4-formil-1-piperidil, 4-hidroxil-2,2,6,6-tetrametil-1-piperidil, 4-(dimetilamino)-1-piperidil, 4-(diethylamino)-1-piperidil, 4-amino-1-piperidil, 2-(hidroximetil)-1-piperidil, 3-(hidroximetil)-1-piperidil, 4-
- 45 (hidroximetil)-1-piperidil, 2-hidroxil-1-piperidil, 3-hidroxil-1-piperidil, morfolin-4-ilo, morfolinil sustituido, tal como 2,6-dimetil morfolin-4-ilo, piperazinil, tal como piperazin-1-ilo, piperazinil sustituido, tal como 4-metil-piperazin-1-ilo, 4-etilpiperazin-1-ilo, 4-etoxicarbonilpiperazin-1-ilo, 4-metoxicarbonilpiperazin-1-ilo.

- Particularmente preferibles son piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, que pueden ser opcionalmente sustituidos, como por hidroxilo, como, por ejemplo 4-hidroxil-piperidin-1-ilo. Incluso más preferidos son 4-hidroxil-piperidin-1-ilo y piperidin-1-ilo.
- 50

En otra configuración menos preferida de la invención, R_2 y R_3 juntos forman un anillo de 5 ó 6 elementos opcionalmente sustituido, saturado o no saturado, mientras forman una β -cetoamida de la fórmula (Ia):

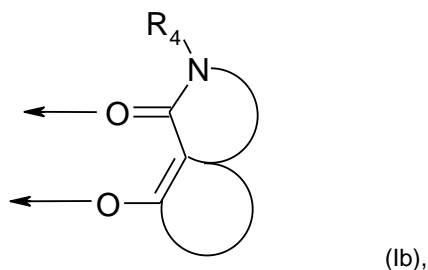


5 en donde R_1 y R_4 son conforme se definen líneas arriba. Los ejemplos para dichos ligandos son compuestos en los cuales R_2 y R_3 juntos forman un grupo etileno ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) o propileno ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$):



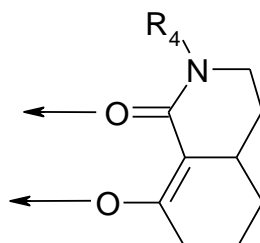
Los ligandos de este tipo se describen, por ejemplo, en Korte et al., *Chemische Berichte*, 95, 2424 y Wamhoff et al., *Liebigs Ann. Chem.* 715, 23-34 (1968).

10 En otra configuración también menos preferida de la invención, R_2 y R_3 juntos forman un anillo de 5 ó 6 elementos opcionalmente sustituido, saturado o no saturado, y R_1 y R_2 juntos forman un anillo de 5 ó 6 elementos opcionalmente sustituido, saturado o no saturado, mientras forman una β -cetoamida de la fórmula (Ib):



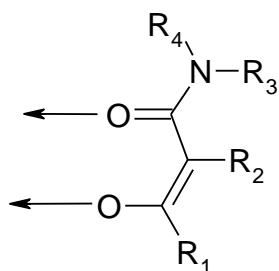
en donde R_4 es conforme se define líneas arriba.

Los ejemplos de dichos ligandos incluyen:

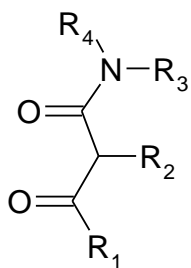


15

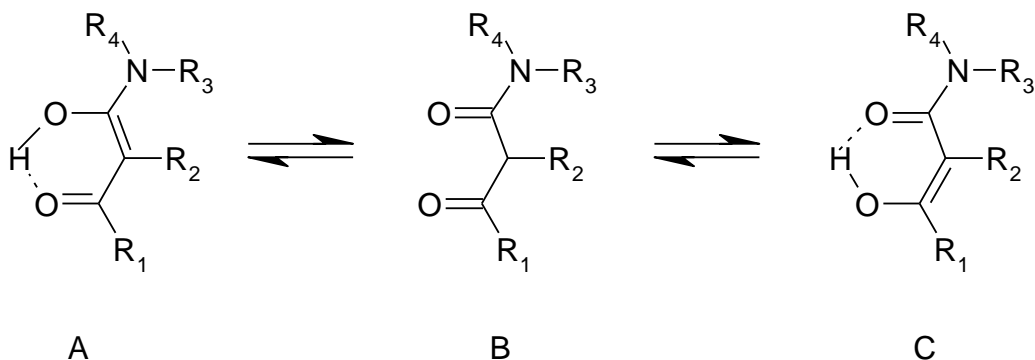
Es evidente para la persona experta en la técnica que los ligandos de acuerdo con la invención



proceden de los correspondientes compuestos de β-cetoamida:

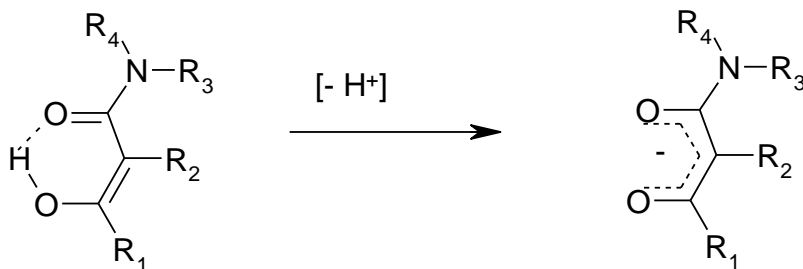


, en los cuales hay una tautomería ceto-enol, como es bien sabido:



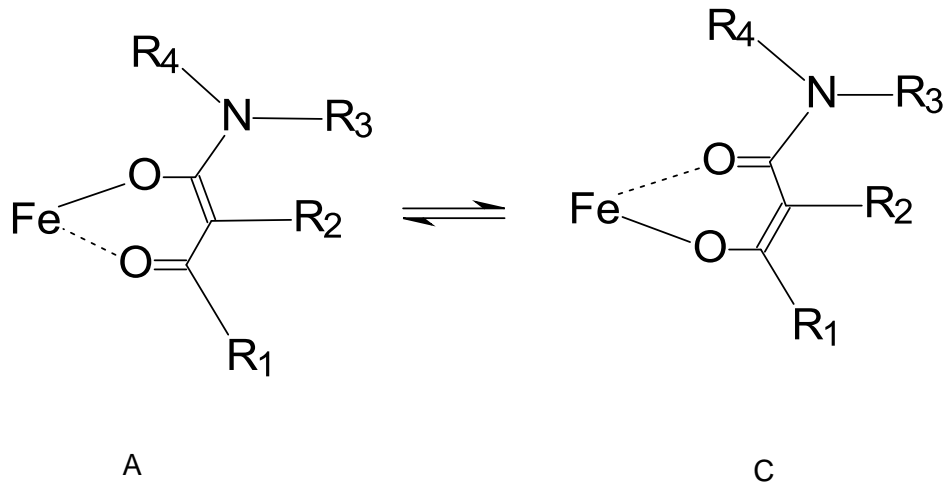
- 5 Las formas mesoméricas A y C no se pueden distinguir desde el punto de vista analítico. En el contexto de la presente invención, en cada caso, se incluyen todas las formas, pero en el contexto de la presente invención el ligando en general, solo se extrae en la forma ceto.

Formalmente, el ligando surge de los correspondientes compuestos de β-cetoamida mediante la abstracción de un protón.



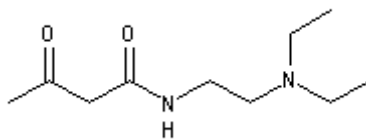
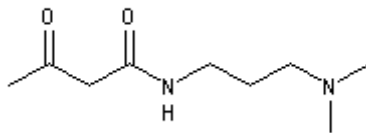
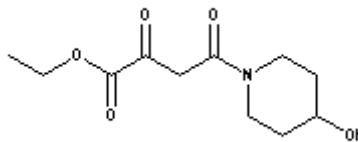
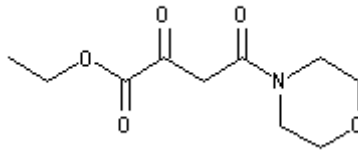
10

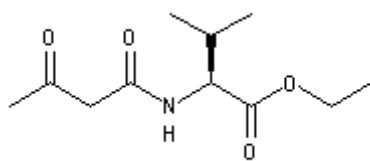
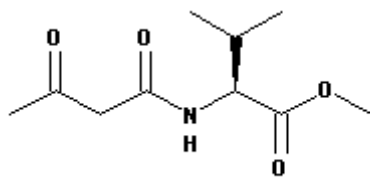
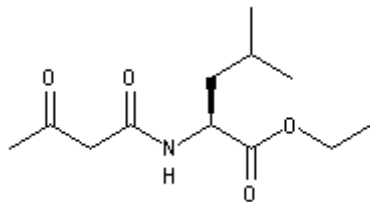
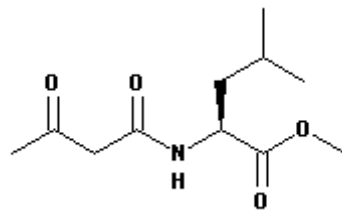
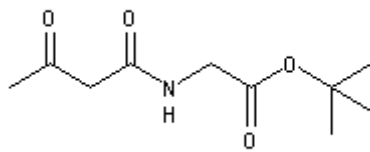
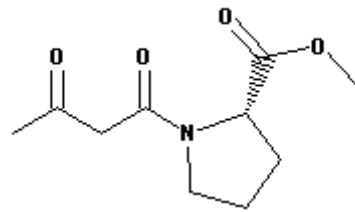
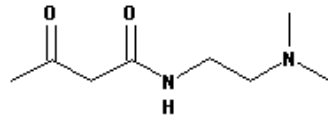
formalmente, por consiguiente, lleva a carga uninegativa. También para los compuestos del complejo de hierro en el contexto de la presente invención, solo se ilustra únicamente una de las fórmulas de resonancia localizada:

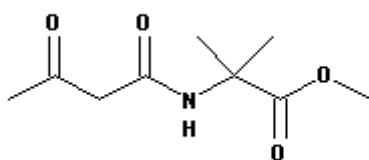
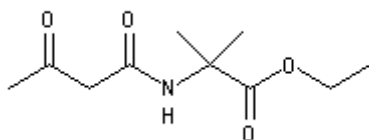
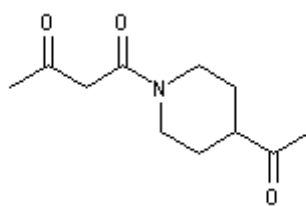
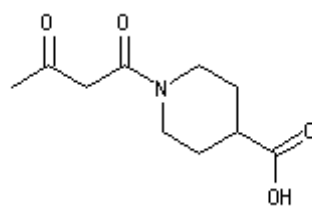
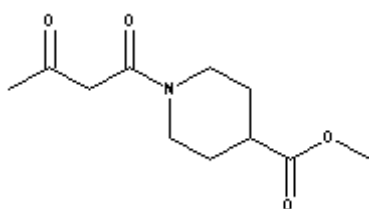
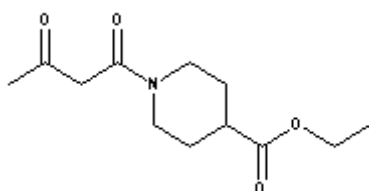
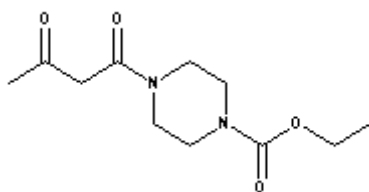


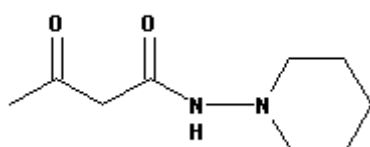
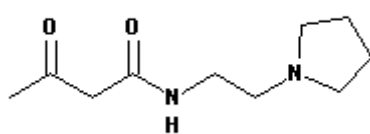
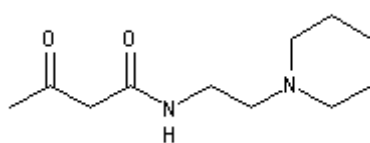
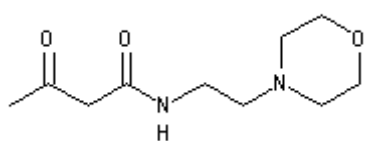
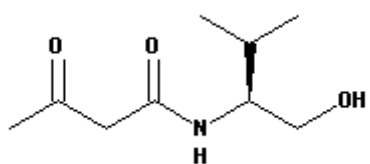
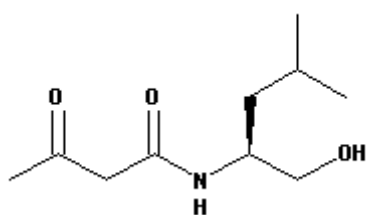
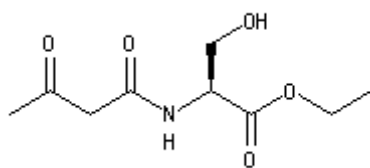
aunque debido a la menor densidad de electrones en el átomo de oxígeno amídico, se debe esperar que prevalezca la fórmula de resonancia C. Como se explica líneas arriba, no es posible una distinción analítica de las fórmulas de resonancia A y C.

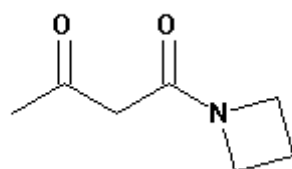
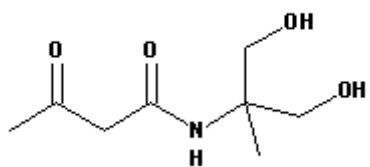
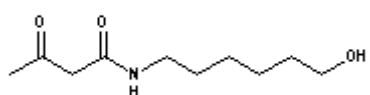
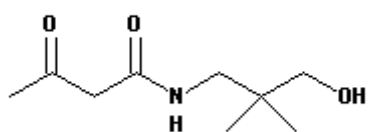
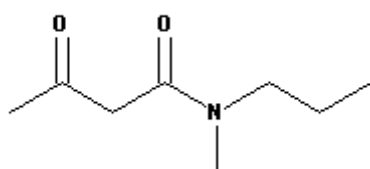
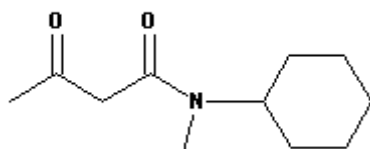
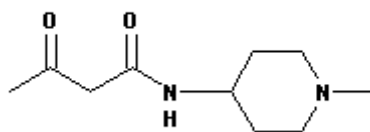
- 5 Los ejemplos de los ligandos de β-cetoamida que se utilizan en la presente invención se muestran a continuación:

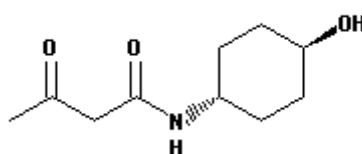
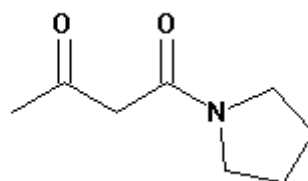
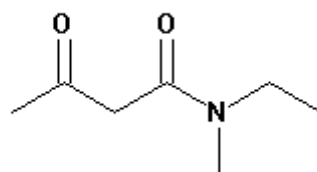
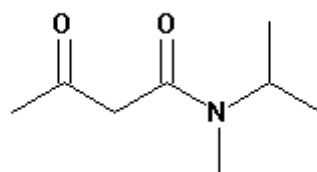
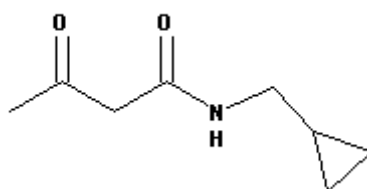
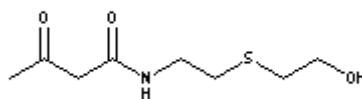
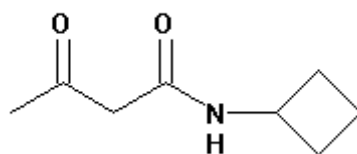


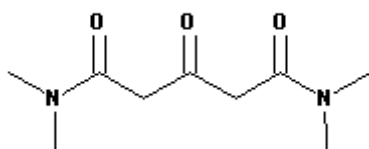
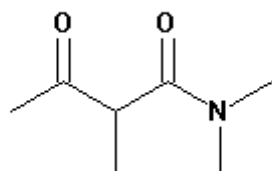
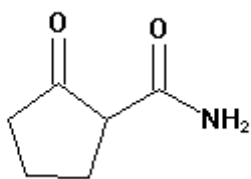
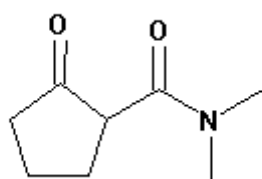
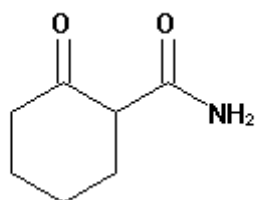
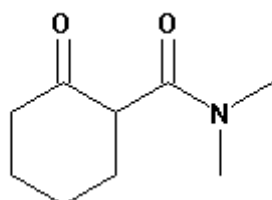
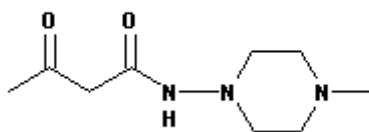


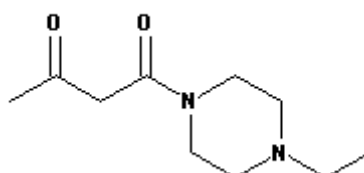
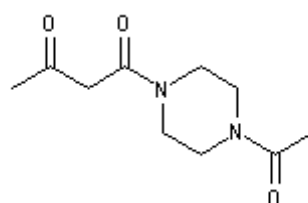
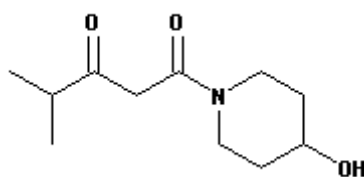
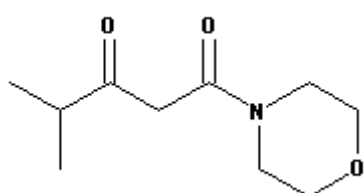
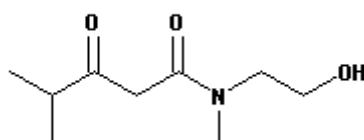
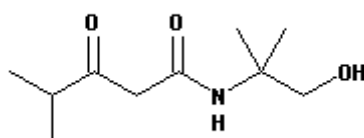
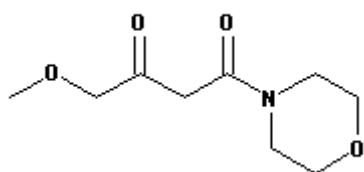


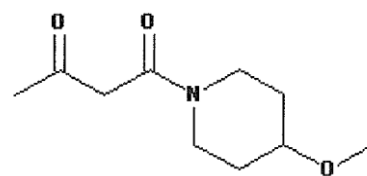
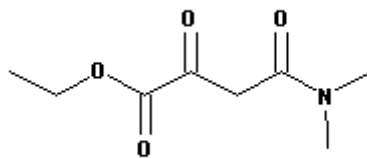
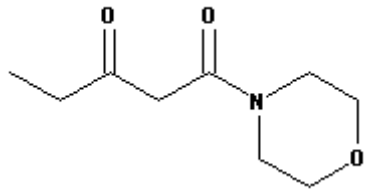
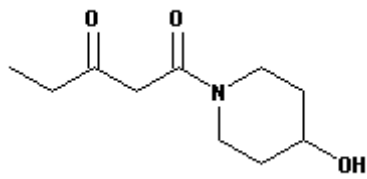
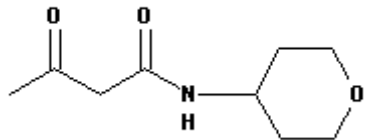
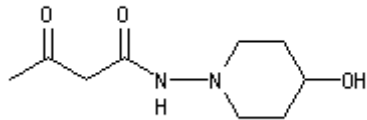
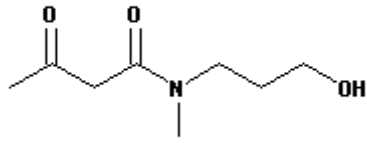


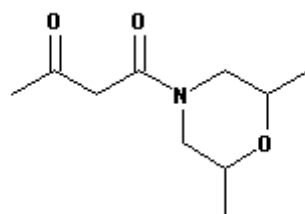
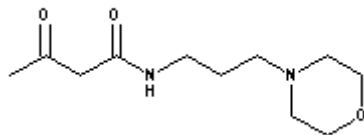
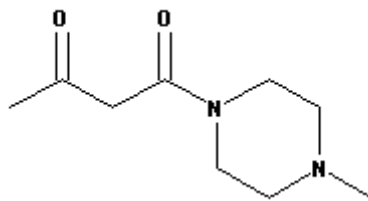
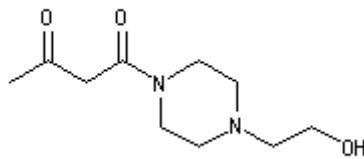
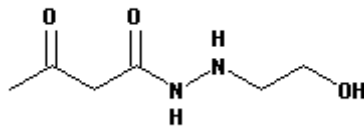
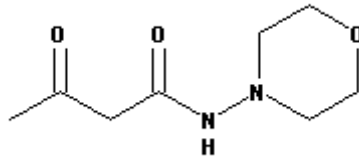
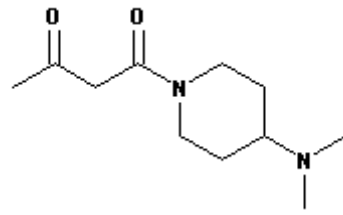


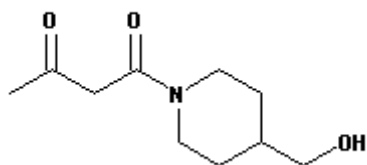
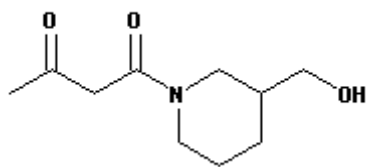
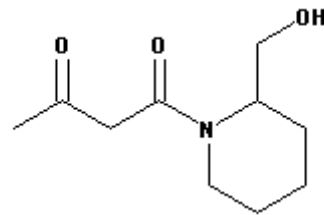
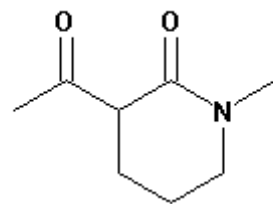
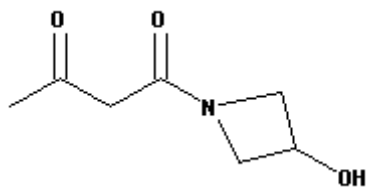
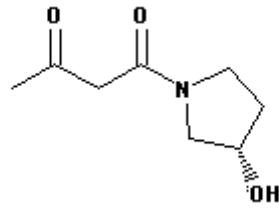
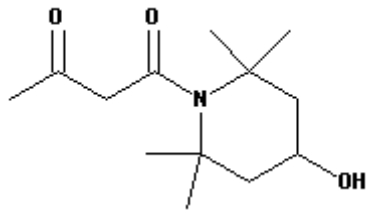


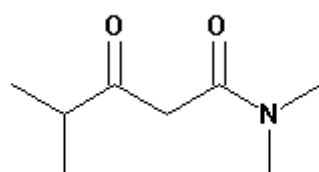
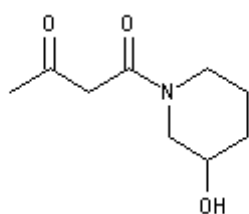
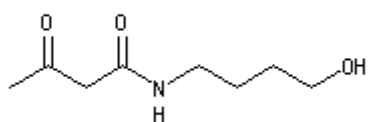
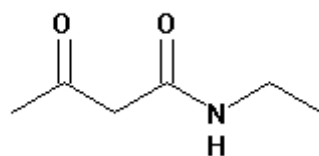
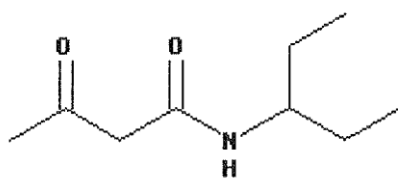
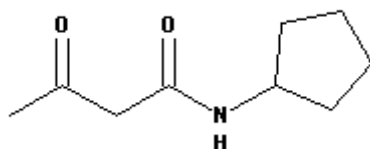
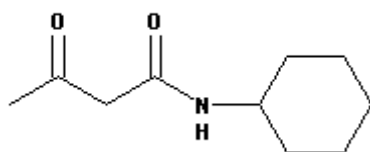


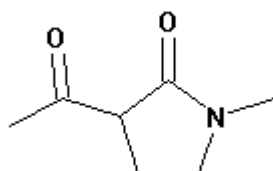
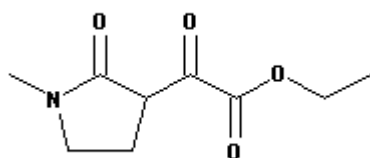
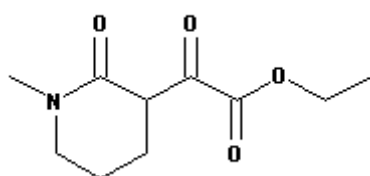
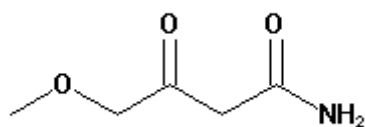
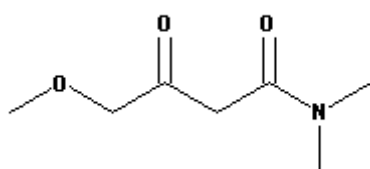
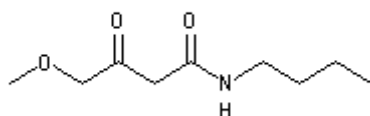
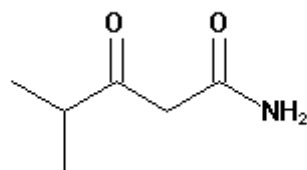


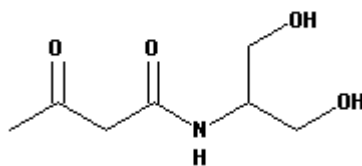
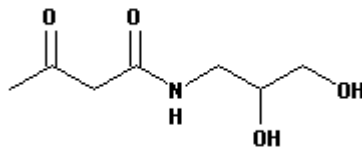
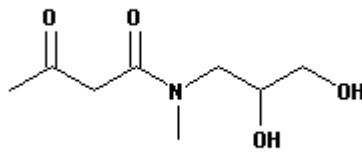
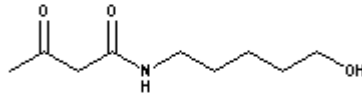
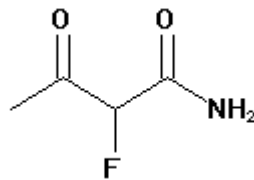
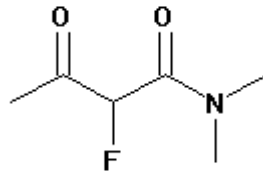
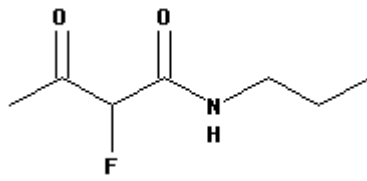


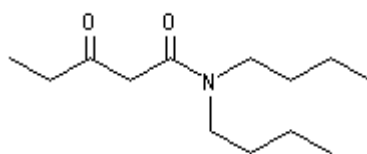
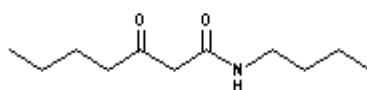
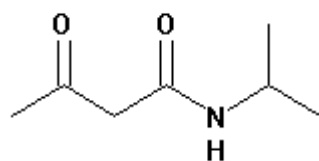
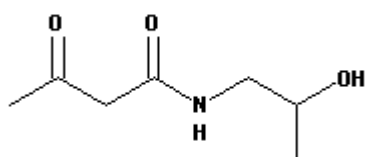
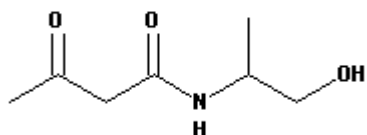
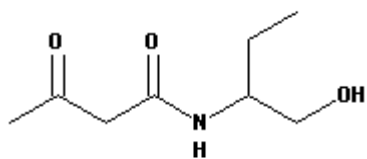


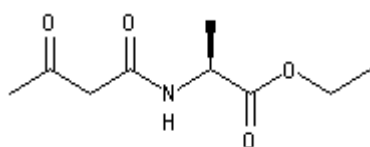
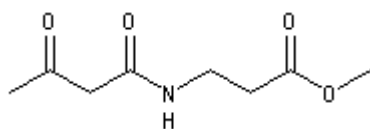
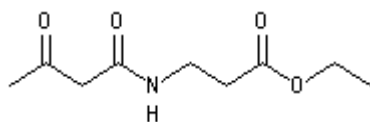
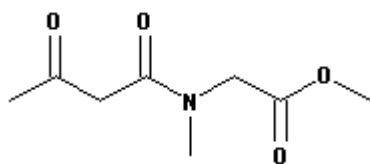
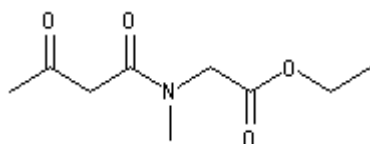
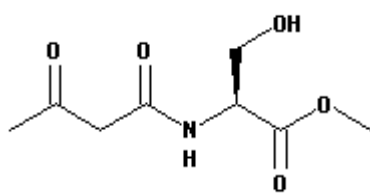


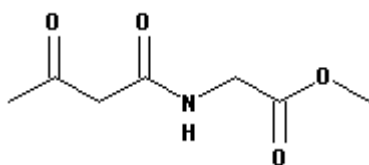
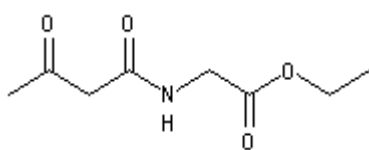
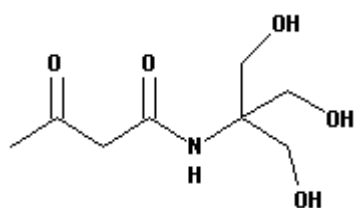
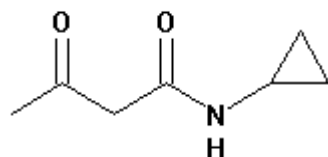
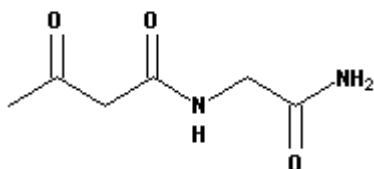
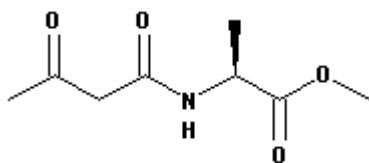


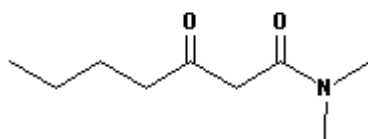
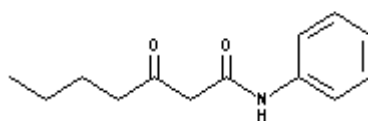
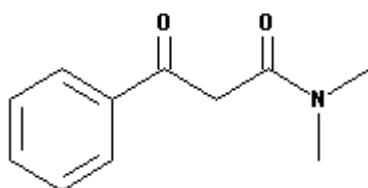
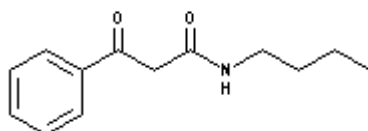
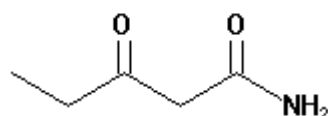
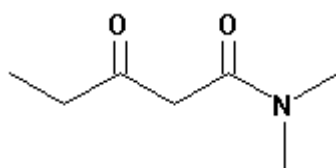


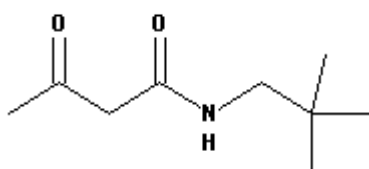
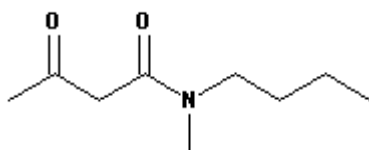
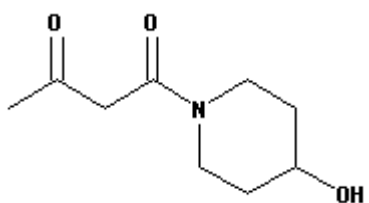
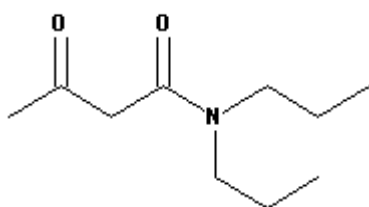
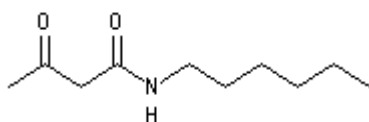
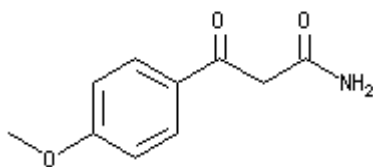


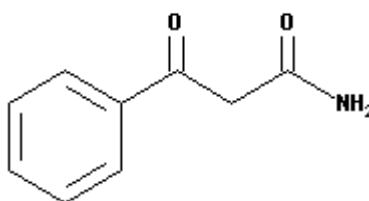
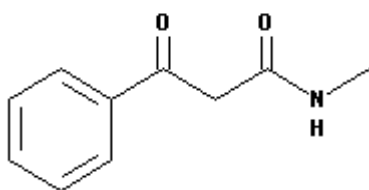
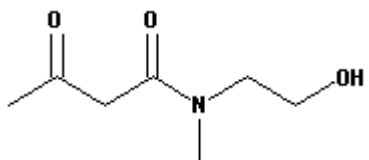
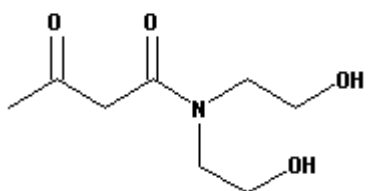
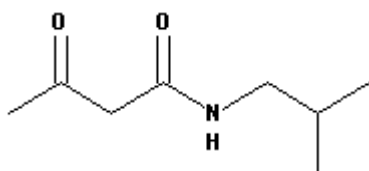
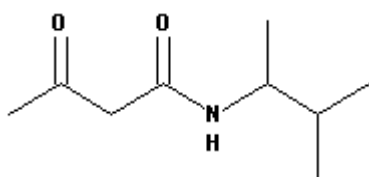


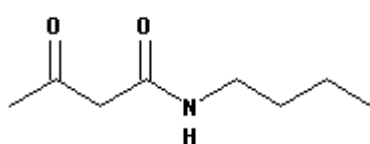
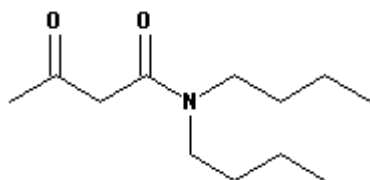
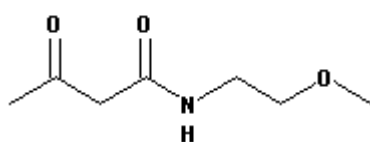
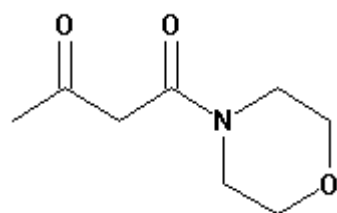
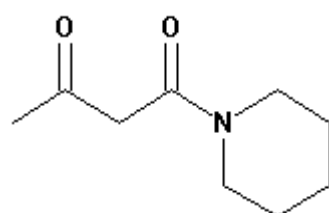
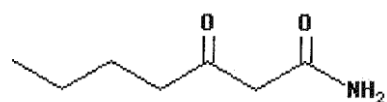
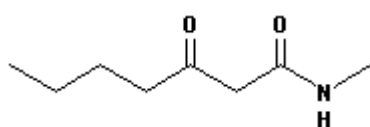


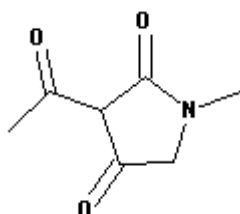
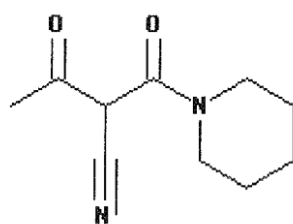
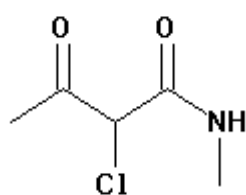
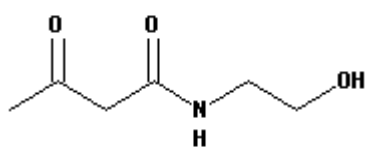
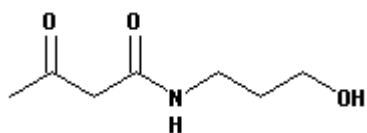
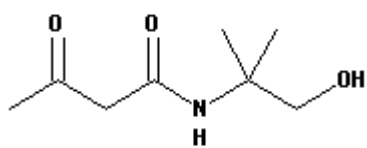


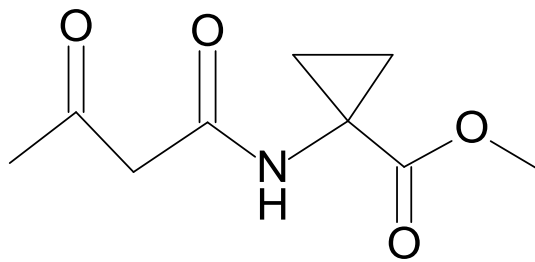
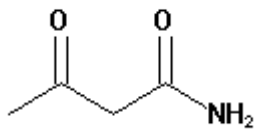
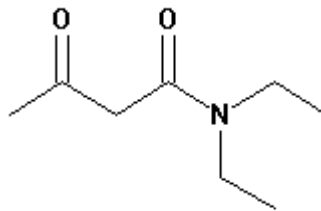
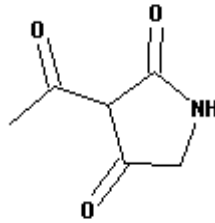
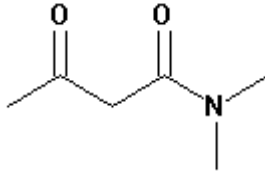
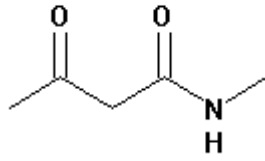


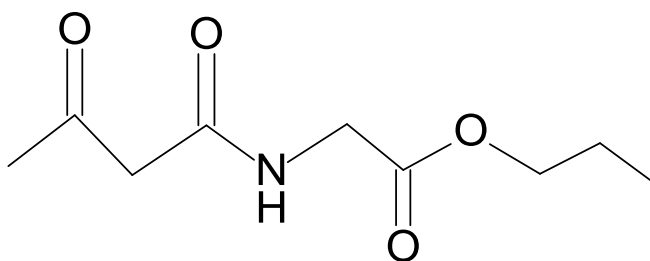
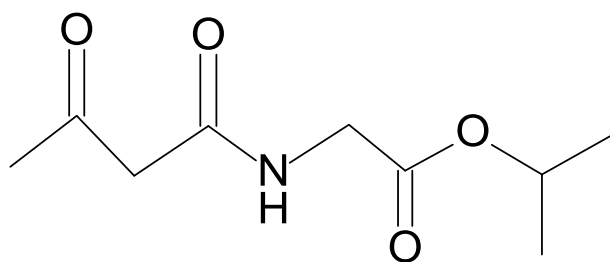
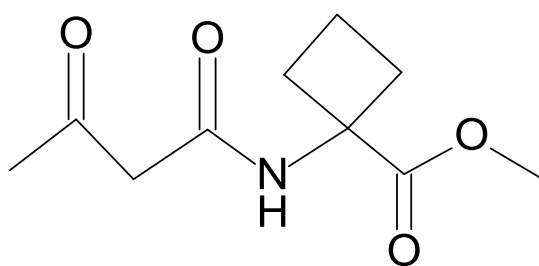
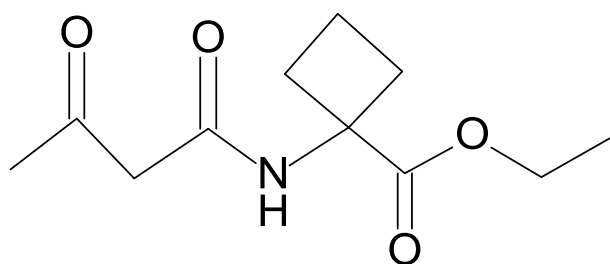
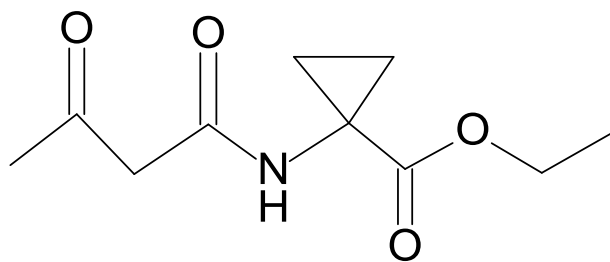


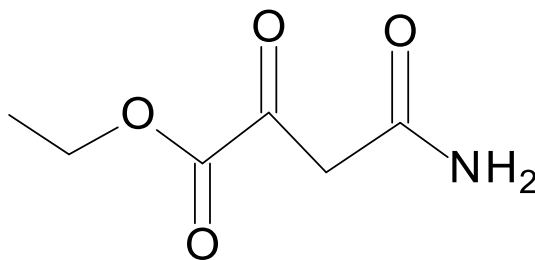
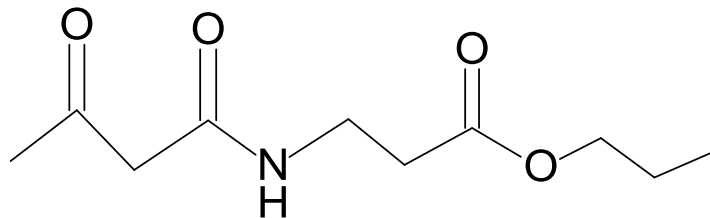
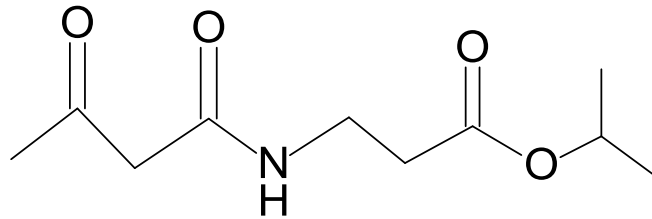
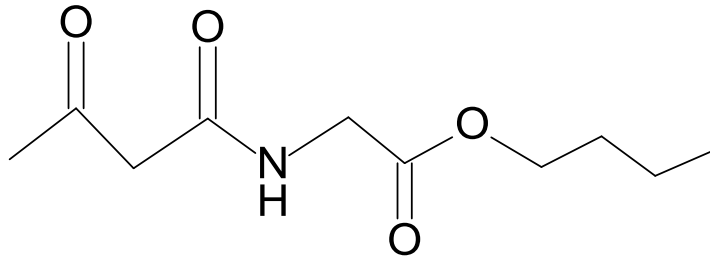
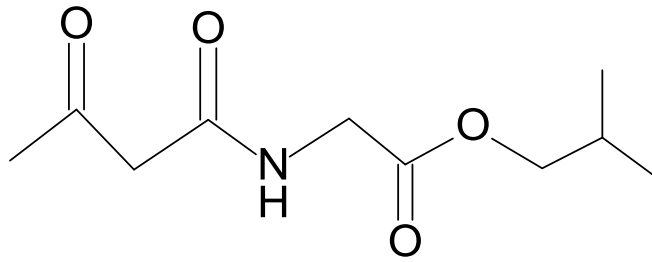


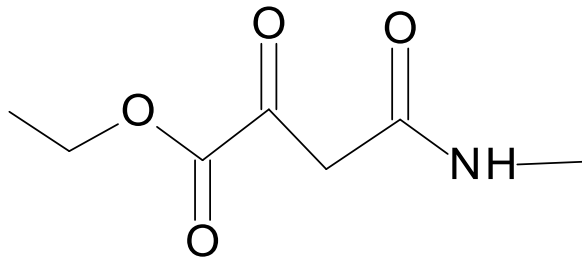
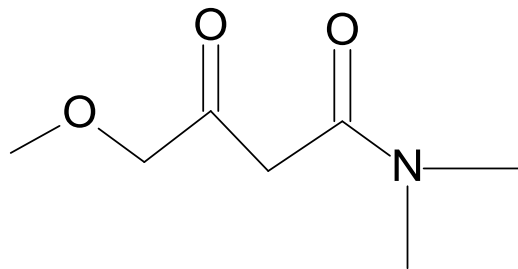
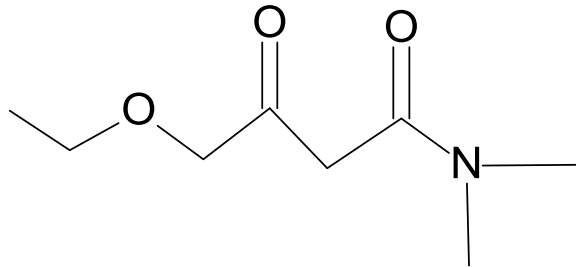
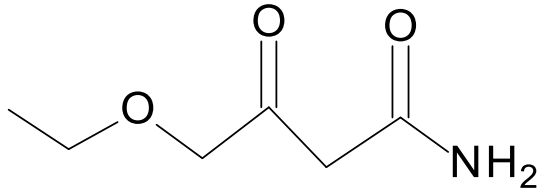
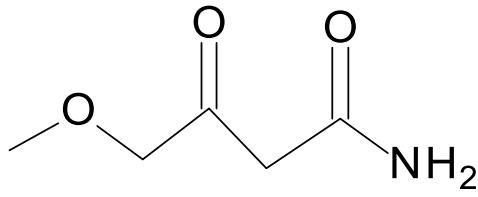


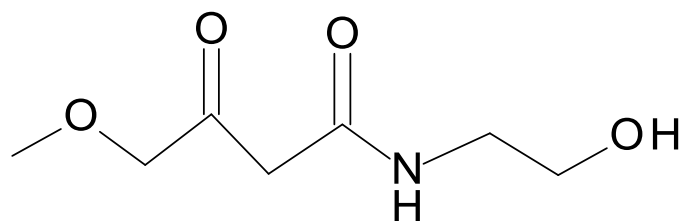
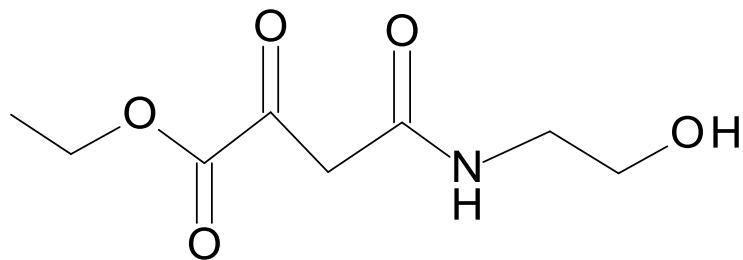
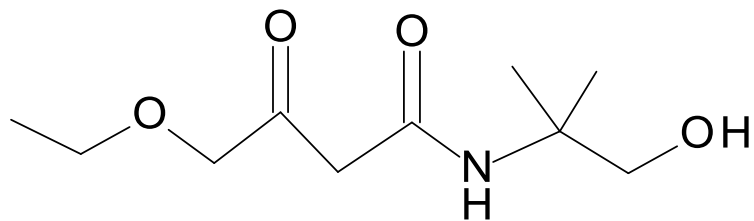
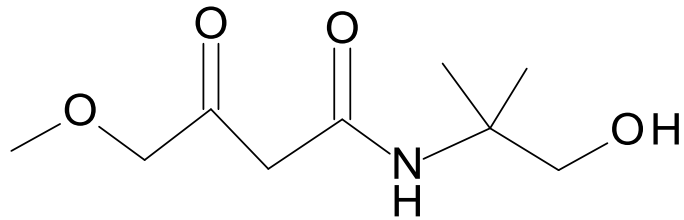
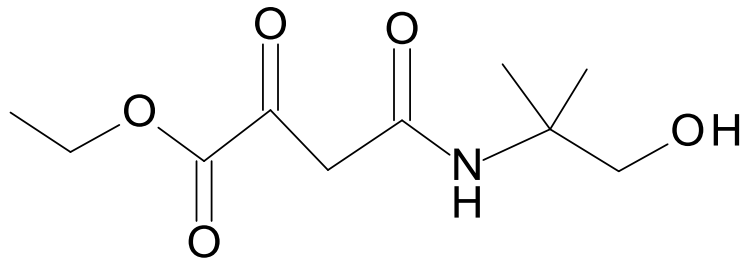
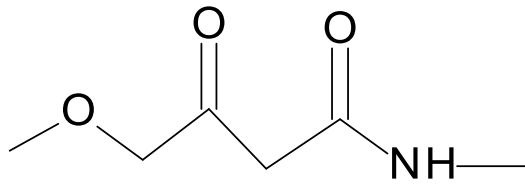


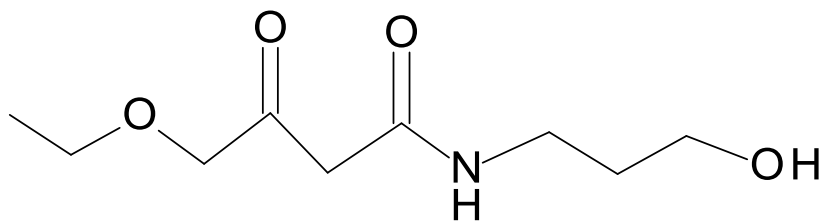
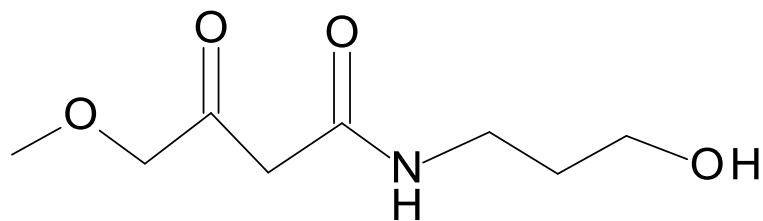
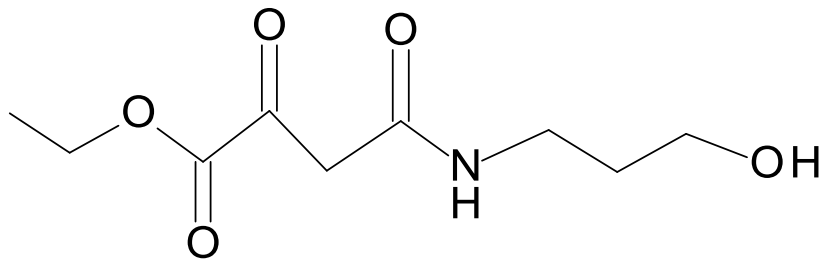
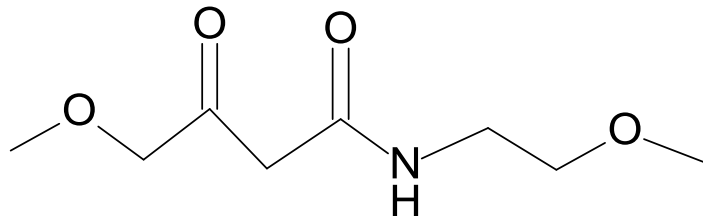
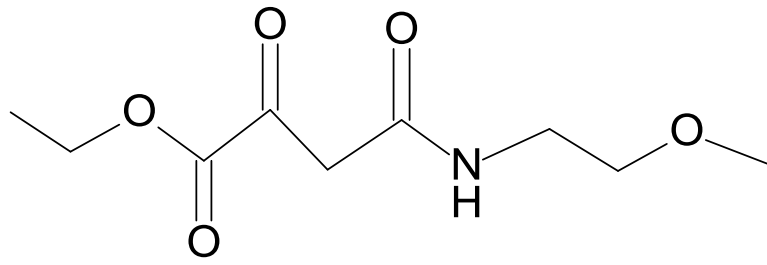


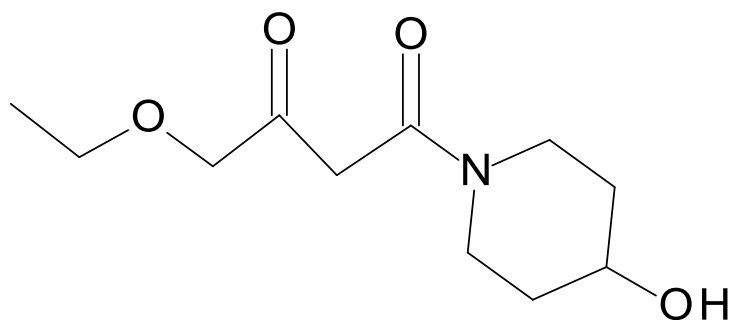
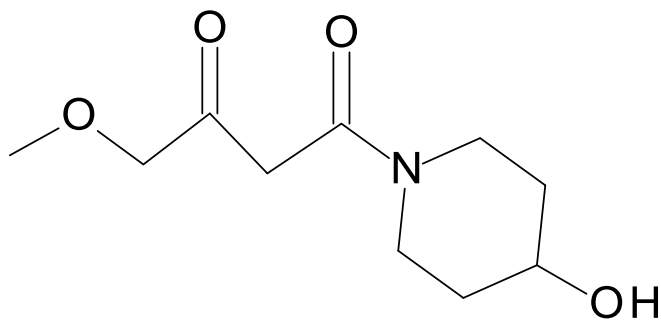












5 Los compuestos del complejo hierro(III)- β -cetoamida, en particular de la fórmula general (II), pueden estar presentes en forma de varios isómeros. Las formas isoméricas incluyen, por ejemplo, regioisómeros que difieren en la posición de los ligandos relativo uno con otro, incluyendo los denominados isómeros ópticos que tienen una relación uno con otro de imagen/imagen de espejo. Si los átomos de carbono asimétricos están presentes, los ligandos pueden estar presentes en forma de isómeros ópticos que tienen una relación uno con otro de imagen/imagen de espejo, e incluyen enantiómeros puros, mezclas de enantiómeros, en particular racematos. Los ligandos enantioméricamente puros pueden ser obtenidos, como es conocido por una persona experta en la técnica, mediante los métodos de resolución óptica, como la reacción con reactivos quirales para formar diastereómeros, la separación de los diastereómeros y la liberación de los enantiómeros.

Asimismo, se prefieren en particular las siguientes configuraciones de la invención:

(En la presente invención, los dígitos 1-6 en „1-6C” o „C1-6”, o „1-4” en „1-4C” o „C1-4”, etc. en cada caso significan la cantidad de los átomos de carbono de las designaciones del grupo hidrocarburo precedente).

15 R₁ se selecciona del grupo que está compuesto por:

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

R₂ se selecciona del grupo que está compuesto por:

- H,
- alquilo 1-6C,
- 25 - cicloalquilo 3-6C,
- fluoro-alquilo 1-4C,

- halógeno,
- ciano;

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

5 R₃ y R₄ son los mismos o diferentes y se seleccionan respectivamente del grupo que está compuesto por:

- H,
- alquilo 1-6C,
- cicloalquilo 3-6C,
- cicloalquil 3-6C-alquilo 1-4C,

- 10
- alcoxi 1-4C-alquilo 1-4C,
 - alcoxi 1-3C-carbonil-alquilo 1-6C,
 - hidroxil-alquilo 1-4C,
 - fluoro-alquilo 1-4C;

15 o R₃ y R₄ juntos forman un grupo etileno (-CH₂-CH₂-), propileno (-CH₂-CH₂-CH₂-), hidroxipropileno, de manera preferible 2-hidroxipropileno, 3-metilpropileno, butileno (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), 2-hidroxibutileno, 2-metoxibutileno, isobutileno, pentileno (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), hidroxipentileno, de manera preferible 3-hidroxipentileno, metoxipentileno, de manera preferible 3-metoxipentileno, etoxipentileno, de manera preferible 3-etoxipentileno, propoxipentileno, de manera preferible 3-propoxipentileno, isopropoxipentileno, de manera preferible 3-isopropoxipentileno, ciclopropoxipentileno, de manera preferible 3-ciclopropoxipentileno, azapentileno en particular -CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-, o oxapentileno, en particular -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-,

20

o las sales de los mismos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

De manera preferible, los grupos sustituyentes anteriormente mencionados se definen como se indica a continuación:

25 **alquilo 1-6C**, incluye de manera preferible grupos alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos para los mismos pueden ser metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo n-pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo, n-hexilo, iso-hexilo y neo-hexilo.

cicloalquilo 3-6C, incluye de manera preferible cicloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo.

30 **cicloalquil 3-6C-alquilo 1-4C**, incluye de manera preferible un grupo alquilo 1-6C descrito líneas arriba, sustituido con un grupo cicloalquilo 3-6C descrito líneas arriba. Los ejemplos para los mismos pueden ser un grupo ciclopropilmetilo, ciclopropilmetilo y ciclohexilmetilo.

35 **alcoxi 1-3C-carbonil-alquilo 1-6C**, incluye de manera preferible un grupo alquilo 1-6C descrito líneas arriba, que se enlaza a un grupo carbonilo que está presente con un grupo alcoxi 1-3C como un éster de ácido carboxílico. Los ejemplos para los mismos pueden ser metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, metoxicarboniletilo, etoxicarboniletilo e isopropoxicarbonilmetilo.

alcoxi 1-4C, incluye de manera preferible un grupo alcoxi 1-4C, en el cual un átomo de oxígeno está conectado a un alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de este grupo pueden ser metoxi, etoxi, propoxi e isobutoxi.

40 **alcoxi 1-4C-alquilo 1-4C**, incluye de manera preferible un grupo alcoxi 1-4C descrito líneas arriba, que es sustituido con un grupo alquilo 1-4C descrito líneas arriba. Los ejemplos de este grupo pueden ser metoxietilo, etoxipropilo, metoxipropilo, isobutoximetilo.

hidroxil-alquilo 1-4C, incluye un grupo alquilo 1-4C descrito líneas arriba, que es sustituido con un grupo hidroxil. Los ejemplos para los mismos pueden ser hidroxietilo, hidroxibutilo e hidroxisopropilo.

45 **fluoro-alquilo 1-4C**, incluye un grupo alquilo 1-4C descrito líneas arriba, que es sustituido con uno a tres átomos de flúor. Los ejemplos para los mismos pueden ser trifluorometilo y trifluoretilo.

Halógeno significa F, Cl, Br, I.

Los grupos y radicales también pueden contener centros quirales. En ese caso, se incluyen entonces todas las mezclas posibles de enantiómeros así como los enantiómeros puros.

De manera particularmente preferible:

R₁ se selecciona del grupo que está compuesto por:

- 5 - alquilo 1-6C,
 - alcoxi 1-4C-alquilo 1-4C,
 - hidroxialquilo 1-4C;

R₂ se selecciona del grupo que está compuesto por:

- H,
 10 - alquilo 1-6C;

y

R₃ y **R₄** son los mismos o diferentes y se seleccionan respectivamente del grupo que está compuesto por:

- H,
 - alquilo 1-6C,
 15 - alcoxi 1-4C-alquilo 1-4C,
 - alcoxi 1-3C-carbonil-alquilo 1-6C,
 - hidroxialquilo 1-4C;

o **R₃** y **R₄** juntos forman un grupo butileno (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), pentileno (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), hidroxipentileno, azapentileno u oxapentileno.

20 De manera particularmente preferible:

R₁ se selecciona del grupo que está compuesto por:

- alquilo 1-6C;

R₂ se selecciona del grupo que está compuesto por:

- H,
 25 - alquilo 1-6C;

y

R₃ y **R₄** son los mismos o diferentes y se seleccionan respectivamente del grupo que está compuesto por:

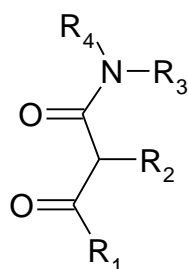
- H,
 - alquilo 1-6C,
 30 - alcoxi 1-4C-alquilo 1-4C,
 - alcoxi 1-3C-carbonil-alquilo 1-6C,
 - hidroxialquilo 1-4C;

o **R₃** y **R₄** juntos forman un grupo pentileno (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), hidroxipentileno, de manera preferible 3-hidroxipentileno u oxapentileno, conforme se describe líneas arriba.

35 Los compuestos particularmente preferidos del complejo de la fórmula general (II) se describen en los ejemplos.

La invención se relaciona además con un método para la preparación de los compuestos del complejo de hierro(III) de acuerdo con la invención que comprende la reacción de una β-cetoamida con una sal de hierro(III).

La β-cetoamida incluye, en particular, aquéllas de la fórmula (III):

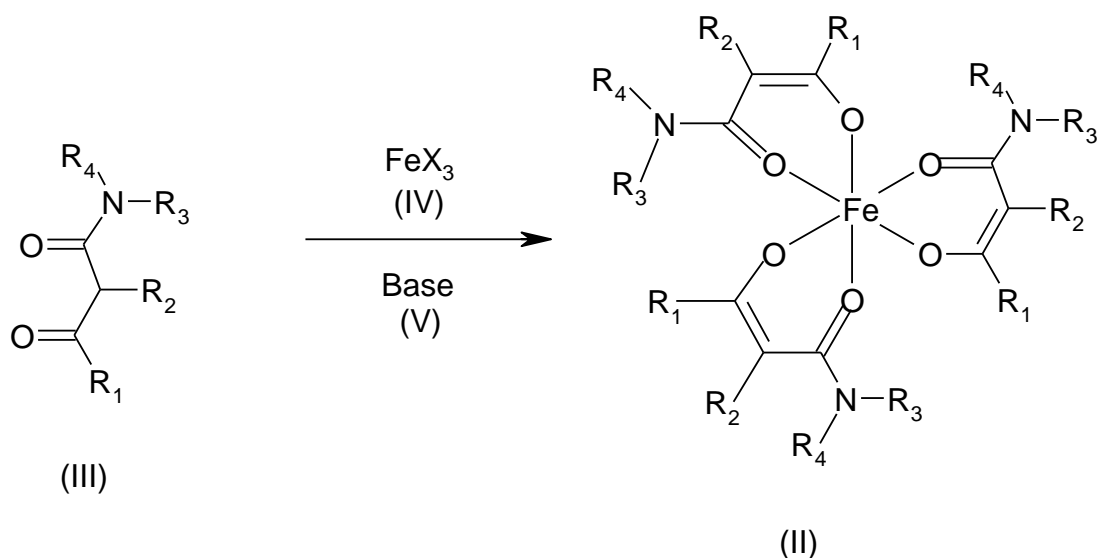


(III)

en donde R_1 a R_4 son conforme se definen más arriba.

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

5 Otro método preferido se muestra en el siguiente esquema:



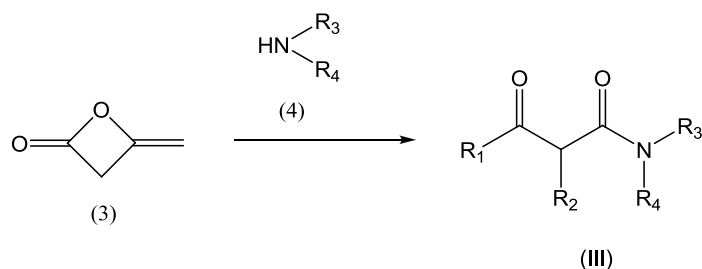
(II)

en donde R_1 a R_4 son conforme se definen más arriba, X es un anión como un halogenuro, como cloruro, un carboxilato, como acetato, sulfato, nitrato y acetilacetonato y la base es una base orgánica o inorgánica común.

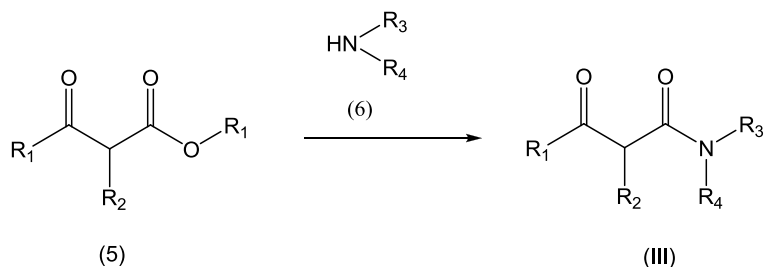
10 En el método de acuerdo con la invención, de manera preferible 3-5 eq de ligando (III), utilizando las sales adecuadas (IV) de hierro(III) (en este caso son particularmente adecuadas cloruro de Fe(III), acetato de Fe(III), sulfato de Fe(III) y acetilacetonato de Fe(III)), se hacen reaccionar en condiciones estándar para formar los correspondientes complejos de la fórmula general (II). En este caso, la síntesis se lleva a cabo en las condiciones de pH óptimas para la formación del complejo. El valor de pH óptimo se fija mediante la adición de una base (V); en este caso, es particularmente adecuado el uso de carbonato de sodio, hidrógenocarbonato de sodio, metanolato de sodio, carbonato de potasio, hidrógenocarbonato de potasio o metanolato de potasio.

15 Los ligandos (III) requeridos para la preparación de los complejos están ya sea disponible comercialmente o se prepararon de acuerdo con el siguiente método de síntesis. Para este propósito, se utilizaron dos diferentes procesos de síntesis. Para los ligandos de la fórmula general $R_1 = \text{metilo}$, $R_2 = \text{H}$ la dicetona (3) disponible comercialmente se hizo reaccionar en condiciones estándar con la correspondiente amina (4) para formar el ligando de la fórmula general (III).

20



Para los otros ligandos de la fórmula general (III), el cetoéster (5) apropiado fue hecho reaccionar en condiciones estándar con la correspondiente amina (6).



5 en donde R₁ a R₄ son respectivamente definidos conforme se menciona líneas arriba.

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

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

20 La solubilidad en agua o la solubilidad en solución salina fisiológica y de esta manera, opcionalmente, también la eficacia de los compuestos de acuerdo con la invención puede estar significativamente influenciada por la formación de la sal en general, y específicamente por la selección del contra-ión.

De manera preferible, los compuestos de acuerdo con la invención constituyen compuestos neutros que forman complejos.

25 Efectos farmacológicos ventajosos

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

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

Los compuestos de acuerdo con la invención son de esta manera también adecuados en la preparación de un medicamento para el tratamiento de los pacientes que sufren de los síntomas de una anemia ferropénica, tal como, por ejemplo: fatiga, apatía, falta de concentración, baja eficiencia cognitiva, dificultades para hallar las palabras correctas, falta de memoria, palidez anormal, irritabilidad, aceleración del ritmo cardiaco (taquicardia), dolor o hinchazón de la lengua, bazo agrandado, deseo por alimentos extraños (pica), dolores de cabeza, falta de apetito, susceptibilidad incrementada a las infecciones o estados anímicos depresivos.

Los compuestos del complejo de hierro(III) de acuerdo con la invención son asimismo adecuados para el tratamiento

de la anemia ferropénica en mujeres gestantes, anemia por deficiencia latente de hierro en niños y adolescentes, anemia ferropénica causada por anomalías gastrointestinales, anemia ferropénica debido a pérdida de sangre, tal como hemorragia gastrointestinal (por ejemplo, debido a úlceras, carcinoma, hemorroides, trastornos inflamatorios, toma de ácido acetilsalicílico), anemia ferropénica causada por menstruación, anemia ferropénica causada por lesiones, anemia ferropénica debido a enfermedad celíaca, anemia ferropénica debido a absorción reducida del hierro de la dieta, en particular en la alimentación selectiva de niños y adolescentes, inmunodeficiencia causada por anemia con deficiencia de hierro, deterioro de la función cerebral causada por anemias con deficiencia de hierro, síndrome de las piernas inquietas causada por anemias con deficiencia de hierro, anemias ferropénicas en el caso de cáncer, anemias ferropénicas causada por quimioterapias, anemias ferropénicas activadas por inflamación (AI), anemias ferropénicas en el caso de insuficiencia cardíaca congestiva (CHF; fallo cardíaco congestivo), anemias ferropénicas en el caso de insuficiencia renal crónica etapa 3-5 (CDK 3-5; enfermedades renales crónicas etapa 3-5), anemias ferropénicas activadas por inflamación crónica (ACD), anemias ferropénicas en el caso de artritis reumatoide (RA), anemias ferropénicas en el caso de lupus eritematoso sistémico (SLE) y las anemias ferropénicas en el caso de enfermedades inflamatorias intestinales (IBD).

La administración puede llevarse a cabo durante un periodo de varios meses hasta que se mejore el estado del hierro, lo que se refleja, por ejemplo, en el nivel de hemoglobina, saturación de transferrina y el nivel de ferritina en el suero de los pacientes, o hasta la mejora deseada del estado de salud afectado por la anemia con deficiencia de hierro.

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

Los compuestos aplicados de acuerdo con la invención pueden en este caso ser administrados tanto oralmente como también parenteralmente. Se prefiere la administración oral.

Los compuestos de acuerdo con la invención y las combinaciones anteriormente mencionadas de los compuestos de acuerdo con la invención con otras sustancias activas o medicinas pueden de esta manera ser utilizadas, en particular, en la preparación de medicamentos para el tratamiento de la anemia ferropénica, tal como la anemia ferropénica en mujeres gestantes, anemia por deficiencia latente de hierro en niños y adolescentes, anemia ferropénica causada por anomalías gastrointestinales, anemia ferropénica debida a pérdida de sangre, tal como hemorragia gastrointestinal (por ejemplo, debida a úlceras, carcinoma, hemorroides, trastornos inflamatorios, toma de ácido acetilsalicílico), menstruación, lesiones, anemia ferropénica debida a enfermedad celíaca, anemia ferropénica debida a absorción reducida del hierro de la dieta, en particular en la alimentación selectiva de niños y adolescentes, inmunodeficiencia causada por anemia ferropénica, deterioro de la función cerebral causada por anemia ferropénica, síndrome de las piernas inquietas.

La aplicación de acuerdo con la invención conduce a una mejora de los niveles de hierro, hemoglobina, ferritina y transferrina, que, en particular en niños y adolescentes, pero también en adultos, está acompañada por una mejora en las pruebas de memoria a corto plazo (STM), pruebas de memoria a largo plazo (LTM), prueba de matrices progresivas de Ravens, en la Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler (WAIS) y/o en el coeficiente emocional (Baron EQ-i, prueba YV, versión juvenil), o a una mejora del nivel de neutrófilos, los niveles de anticuerpos y/o función de los linfocitos.

Asimismo, la presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos de acuerdo con la invención, en particular de acuerdo con la fórmula (II), así como también opcionalmente uno o más compuestos adicionales efectivos desde el punto de vista farmacéutico, así como también opcionalmente uno o más portadores y/o sustancias auxiliares y/o solventes aceptables desde el punto de vista farmacológico.

Estos son portadores, sustancias auxiliares o solventes farmacéuticos comunes. Las composiciones farmacéuticas mencionadas líneas arriba son adecuadas, por ejemplo, para aplicación intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intravaginal, intrabucal, percutánea, subcutánea, mucocutánea, oral, rectal, transdérmica, tópica, intradérmica, intragastrol o intracutánea y se proveen, por ejemplo, en forma de píldoras, tabletas, tabletas con recubrimiento entérico, tabletas recubiertas con película, tabletas de capas, formulaciones de liberación sostenida para administración oral, subcutánea o cutánea (en particular como un emplastro), formulaciones de liberación lenta, grageas, supositorios, geles, bálsamos, 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 o soluciones para inyección, etc.

De manera preferible, los compuestos de acuerdo con la invención así como también las composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos se aplican oralmente, aunque otras formas, tal como parenteralmente, en particular intravenosamente, también son posibles.

Para este propósito, los compuestos de acuerdo con la invención son de manera preferible provistos en composiciones farmacéuticas en forma de píldoras, tabletas, tabletas con recubrimiento entérico, tabletas

recubiertas con película, tabletas de capas, formulaciones de liberación sostenida para administración oral, formulaciones de liberación lenta, 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 o soluciones para inyección.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser administrados en composiciones farmacéuticas que pueden contener varios portadores y/o materiales auxiliares orgánicos o inorgánicos conforme ellos se utilizan normalmente para propósitos farmacéuticos, en particular para formulaciones de medicamentos sólidos, tal como, por ejemplo, excipientes (tal como sacarosa, almidón, manitol, sorbitol, lactosa, glucosa, celulosa, talco, fosfato de calcio, carbonato de calcio), agentes aglutinantes (tal como celulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polipropil pirrolidona, gelatina, goma arábica, polietilenglicol, sacarosa, almidón), agentes de desintegración (tal 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 (tal como estearato de magnesio, talco, laurilsulfato de sodio), un saborizante (tal como ácido cítrico, mentol, glicina, polvo sabor naranja), agentes preservantes (tal como benzoato de sodio, bisulfito de sodio, metilparabeno, propilparabeno), estabilizantes (tal como ácido cítrico, citrato de sodio, ácido acético y ácidos multicarboxílicos de la serie titriplex, tal como, por ejemplo, ácido dietilentriaminapentaacético (DTPA), agentes de suspensión (tal como metilcelulosa, polivinil pirrolidona, estearato de aluminio), agentes de dispersión, agentes de dilución (tal como agua, solventes orgánicos), cera de abejas, mantequilla de cacao, polietilenglicol, petrolato blanco, etc.

Las formulaciones líquidas de medicamentos, tales como solventes, suspensiones y geles usualmente contienen un portador líquido, tal como agua y/o solventes orgánicos aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Asimismo, dichas formulaciones líquidas también pueden contener agentes que ajustan el pH, emulsificantes o agentes de dispersión, agentes de regulación, agentes preservantes, agentes humectantes, agentes de gelatinización (por ejemplo, metilcelulosa), tintes y/o agentes saborizantes. Las composiciones pueden ser isotónicas, esto es, ellas pueden tener la misma presión osmótica que la sangre. La isotonicidad de la composición puede ser ajustada mediante el uso de cloruro de sodio y otros agentes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, tal 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 ser ajustada por medio de un agente espesante aceptable desde el punto de vista farmacéutico, tal como metilcelulosa. Otros agentes espesantes adecuados incluyen, por ejemplo, goma xantano, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carbómero y similares. La concentración preferida del agente espesante dependerá del agente seleccionado. Los agentes preservantes aceptables desde el punto de vista farmacéutico pueden ser utilizados con el fin de incrementar el tiempo de almacenamiento de las composiciones líquidas. El alcohol bencílico puede ser adecuado, aunque también se puede utilizar una pluralidad de agentes preservantes incluyendo, por ejemplo, parabeno, timerosal, clorobutanol y cloruro de benzalconio.

La sustancia activa puede ser administrada, por ejemplo, con dosis unitaria de 0,001 mg/kg a 500 mg/kg de peso corporal, por ejemplo de 1 a 4 veces al día. No obstante, las dosis pueden ser incrementadas o reducidas dependiendo de la edad, peso, condición del paciente, severidad de la enfermedad o tipo de administración.

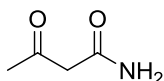
Ejemplos

La invención se ilustra con mayor detalle por medio de los siguientes ejemplos. Los ejemplos simplemente constituyen ejemplificaciones, y la persona experta en la técnica es capaz de extender los ejemplos específicos a los otros compuestos reivindicados. La designación de los nombres de los ejemplos se definió y determinó utilizando el programa de computación ACD/Name Versión 12.

Compuestos de arranque

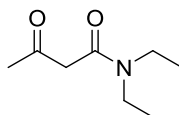
Los compuestos de arranque que se utilizan en los ejemplos se obtuvieron como se indica a continuación.

A. *N,N*-dietil-3-oxobutanamida



Disponible comercialmente: Fluka 00405

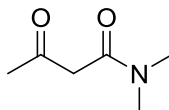
B. *N,N*-dietil-3-oxobutanamida



50

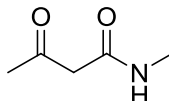
Disponible comercialmente: Aldrich 165093

C. N,N-dimetil-3-oxobutanamida



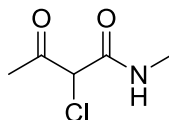
Disponible comercialmente: Aldrich 407054

5 **D. N-metil-3-oxobutanamida**



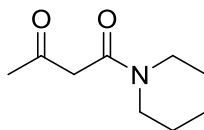
Disponible comercialmente: Acros 25544

E. 2-cloro-N-metil-3-oxobutanamida



10 Disponible comercialmente: Aurora Fine Chemicals Ltd. Kafd-00164

F. 1-(piperidin-1-il)-butano-1,3-diona



15 Una solución de 25 g (0,294 mol) de piperidina en 100 ml de *tert*-butil-metiléter se añadió en gotas a una solución de 26,25 g (0,310 mol) de diceteno en 200 ml de *tert*-butil-metiléter a una temperatura de -5 hasta 0 °C. Después de la agitación durante 1 hora a -1 °C, no se detectó ya más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue separada y el residuo fue destilado bajo vacío. Se obtuvo 49,55 g de producto como un líquido de color ligeramente amarillo.

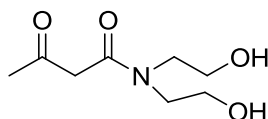
IR (en sustancia, cm^{-1}): 3001, 2936, 2856, 1719, 1631, 1584, 1486, 1441, 1389, 1355, 1302, 1255, 1219, 1159, 1137.

20 Análisis elemental: C 63,51; H 8,94; N 8,36.

LC-MS: 170 (M+H), 192 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 3,5 (4H), 3,3 (2H), 2,2 (3H), 1,6 (2H), 1,5 (4H).

G. N,N-bis-(2-hidroxietil)-3-oxobutanamida



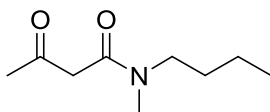
25 Una solución de 52,53 g (0,50 mol) de dietanolamina en 100 ml de MeOH se añadió en gotas a una solución de 40,00 g (0,48) de diceteno en 100 ml de MeOH a 0 °C. Tras agitarla durante 1 hora a 0 °C, no se detectó ya más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue separada y el residuo fue purificado por medio de cromatografía de columna. Se obtuvo 81,32 g de producto como un aceite de color ligeramente amarillo.

30 IR (en sustancia, cm^{-1}): 3381, 2941, 2885, 1718, 1626, 1481, 1432, 1361, 1312, 1212, 1053.

Análisis elemental: C 50,62; H 8,05; N 7,28.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 2,2 (3H), 3,5 (4H), 3,7 (6H), 4,15 (1H), 4,35 (1H).

H. N-butyl-N-metil-3-oxobutanamida



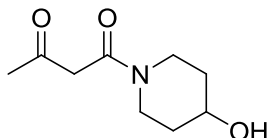
5 14,1 ml (0,12 mol) de N-n-butilmetilamina se añadió en gotas a una solución de 10,00 g (0,12 mol) de diceteno en 500 ml de MeOH a 0 °C. Después de la agitación durante 6 horas a 0 °C, no se detectó ya más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue separada y el residuo fue purificado por medio de cromatografía de columna. Se obtuvo 11,61 g de producto como un aceite de color ligeramente amarillo.

IR (en sustancia, cm^{-1}): 2958, 2932, 2873, 1721, 1635, 1593, 1493, 1381, 1358, 1307, 1228, 1209, 1144.

LC-MS: 172(M+H).

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 0,9 (3H), 1,3 (2H), 1,5 (2H), 1,9 (1H), 2,2 (2H), 2,9 (3H), 3,2 (1H), 3,3 (1H), 3,5 (1H).

I. 1-(4-hidroxipiperidin-1-il)-butano-1,3-diona



15 Una solución de 25,30 g (0,25 mol) de 4-hidroxi-piperidina en 50 ml de MeOH se añadió en gotas a una solución de 20,00 g (0,24) de diceteno en 50 ml de MeOH a 0 °C. Después de la agitación durante 1 hora a 0 °C, no se detectó ya más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue separada y el residuo fue purificado por medio de cromatografía de columna. Se obtuvo 42,54 g (96% de rendimiento) de un aceite de color ligeramente amarillo.

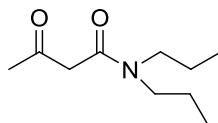
IR (en sustancia, cm^{-1}): 3401, 2928, 2869, 1717, 1617, 1448, 1360, 1307, 1268, 1206, 1158, 1074, 1026.

20 Análisis elemental CHN: C 57,98; H 8,69; N 7,32.

LC-MS: 186(M+H).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 1,5 (2H), 1,8 (2H), 2,2 (3H), 3,2 (2H), 3,6 (3H), 3,9 (2H).

J. 3-oxo-N,N-dipropilbutanamida



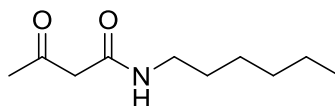
25 Una solución de 27,80 g (0,28 mol) de N,N-di-n-propilamina se añadió en gotas a una solución de 20,00 g (0,24) de diceteno en 100 ml de MeOH a 0 °C. Después de la agitación durante 3 horas a 0 °C, no se detectó ya más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue separada y el residuo fue purificado por medio de cromatografía de columna. Se obtuvo 38,05 g de producto como un aceite de color ligeramente amarillo.

30 IR (en sustancia, cm^{-1}): 2964, 2934, 2876, 1721, 1634, 1589, 1490, 1456, 1430, 1392, 1381, 1359, 1301, 12444, 1101.

Análisis elemental: C 64,28; H 10,17; N 7,36.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 0,9 (6H), 1,6 (4H), 1,9 (1H), 2,3 (2H), 3,1 (2H), 3,3 (2H), 3,5 (2H).

K. N-hexil-3-oxobutanamida



35

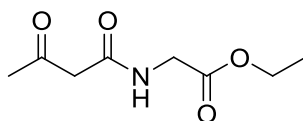
Una solución de 27,83 g (0,28 mol) de N-n-hexilamina se añadió en gotas a una solución de 20,00 g (0,24) de diceteno en 100 ml de MeOH a 0 °C. Después de la agitación durante 4 horas a 0 °C, no se detectó ya más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue separada, y el sólido obtenido fue retomado en 200 ml de n-hexano, se filtró y se secó durante la noche bajo vacío. Se obtuvo 22,53 g de producto como un sólido de color blanco.

IR (en sustancia, cm^{-1}): 3272, 3098, 2956, 2921, 2872, 2853, 1728, 1709, 1644, 1563, 1467, 1419, 1363, 1347, 1336, 1190, 1167.

Análisis elemental: C 64,85; H 10,28; N 7,62.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 0,9 (3H), 1,3 (6H), 1,5 (2H), 2,2 (3H), 3,2 (2H), 3,4 (2H), 6,9 (1H).

10 **L. N-(3-oxobutanoil)glicinato de etilo**
(acetato de 3-oxo-butirilamino)etilo)



15 Una solución de 20,00 g (0,24 mol) de diceteno en 250 ml de tolueno se añadió en gotas a 0 °C a una solución de 33,21 g (0,24 mol) de clorhidrato del éster etílico de glicina (clorhidrato del éster aminoacético). Luego, se añadieron 40,00 g (0,48 mol) de NaHCO_3 y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante la noche. Ya que no se pudo detectar ya más material de arranque mediante cromatografía de capa fina, la mezcla de reacción fue separada, y el sólido obtenido fue retomado en 100 ml dietiléter, agitado durante un corto periodo de tiempo, se filtró y se secó durante la noche bajo vacío. Se obtuvo 40,00 g de producto como un sólido de color blanco.

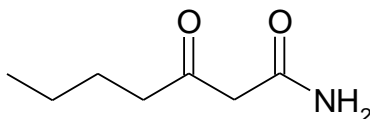
20 IR (en sustancia, cm^{-1}): 3346, 1750, 1708, 1669, 1538, 1399, 1360, 1320, 1278, 1198, 1165, 1024.

Análisis elemental: C 51,57; H 7,05; N 7,55.

LC-MS: 210 (M+Na), 188 (M+H).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 1,2 (3H), 2,2 (3H), 3,4 (2H), 4,0 (2H), 4,2 (2H), 7,4 (1H).

M. 3-oxoheptanamida



25 0,4 mol (63,7 ml) de éster metílico del ácido 3-oxo-heptanoico y 400 ml de 7 N de solución de amoníaco se agitó durante tres horas a 100 °C en un reactor a presión. Después de enfriar, los solventes fueron destilados en un evaporador giratorio, los productos en bruto fueron retomados en 200 ml de agua y 40 ml de etanol y fijados a un pH de aproximadamente 3 con 40 ml de HCl al 32%. La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante 4 horas y luego nuevamente se concentró hasta secarse en el evaporador giratorio, retomada en 600 ml de diclorometano y se lavó 3 veces con 100 ml de agua. La fase orgánica fue destilada y el producto en bruto fue recristalizado a partir de 100 ml de tolueno. El producto se filtró y secó en una cámara de secado al vacío a 50 °C. Se obtuvo 3,5 g del compuesto título.

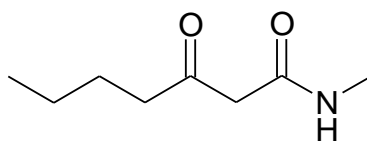
35 IR (en sustancia, cm^{-1}): 3368, 3178, 2956, 2932, 2872, 1703, 1651, 1619, 1466, 1439, 1408, 1376, 1345, 1306, 1221, 1183, 1125, 1058, 716, 663.

Análisis elemental: C 58,38; H 9,12; N 9,90.

LC-MS: 144 (M+H).

40 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 14,5 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 2,06 (t, 2H), 1,47-1,38 (m, 3H), 1,31-1,18 (m, 2H), 0,88-0,81 (m, 3H); tautómero ceto (86%), δ = 7,45 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 3,23 (s, 2H), 2,49 (t, 2H), 1,47-1,38 (m, 2H), 1,31-1,18 (m, 2H), 0,88-0,81 (m, 3H).

N. N-metil-3-oxoheptanamida



0,378 mol (60,2 ml) de éster metílico del ácido 3-oxo-heptanoico, 400 ml de solución metilamina al 33% en etanol y 40 ml de agua se agitaron por 48 horas a 80 °C en un matraz de fondo redondo con un condensador de reflujo. Después de enfriar, los solventes fueron destilados en un evaporador giratorio, los productos en bruto fueron
 5 retomados en 200 ml de agua y 40 ml de etanol y fijados a un pH de aproximadamente 3 con 40 ml de HCl al 32%. La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante 24 horas y luego nuevamente se concentró hasta secarse en el evaporador giratorio. El producto en bruto se calentó con 150 ml hasta refluir, se filtró en caliente y el filtrado se dejó enfriar. El producto se filtró y secó en una cámara de secado al vacío a 50 °C. Se obtuvo 5,9 g del compuesto título.

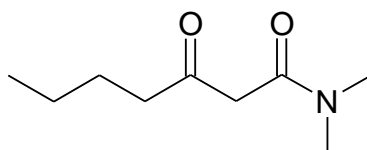
10 IR (en sustancia, cm^{-1}): 3368, 3178, 2956, 2932, 2872, 1703, 1651, 1619, 1466, 1439, 1408, 1376, 1345, 1306, 1221, 1183, 1125, 1058, 716, 663.

Análisis elemental: C 60,22; H 9,69; N 8,75.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = tautómero ceto (ca. 90%), tautómero enol* (ca. 10%), = 8,21*/7,81* (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,12*/4,91* (s, 1H), 3,25 (s, 2H), 2,69*/2,61* (d, 3H), 2,57 (d, 3H), 2,50-2,46 (m, 2H), 2,06* (t, 2H),
 15 1,45-1,38 (m, 2H), 1,31-1,18 (m, 2H), 0,88-0,81 (m, 3H)

(*tautómero enol probablemente presente como isómero E-Z del enlace amida)

O. *N,N*-dimetil-3-oxoheptanamida



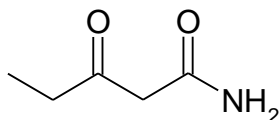
0,632 mol (100 ml) de metil-3-oxoheptanoato (éster metílico del ácido 3-oxo-heptanoico) y 227 ml de solución de dimetilamina al 33% en etanol (aproximadamente 1,26 mol de dimetilamina) se agitó durante 4 horas a 110 °C en un reactor a presión. Después de enfriar, los solventes fueron destilados en un evaporador giratorio, el producto en bruto fue retomado en 40 ml de agua, 30 ml de HCl al 32% y 40 ml de etanol y agitado durante 24 horas a 100 °C. La mezcla se concentró de nuevo hasta secarse mediante evaporación, se retomó de nuevo en 300 ml de éster acético y se filtró, los solventes fueron destilados en el evaporador giratorio. 26 g del producto en bruto fue purificado
 25 sobre 500 g de gel de sílice 60 (solvente móvil: éster acético: hexano 1:1, flujo 50 ml/min, tamaño de la fracción: 100 ml, producto: fracciones 20-35), el producto se obtuvo como un aceite móvil. Se obtuvo 17,8 g del compuesto título.

IR (en sustancia, cm^{-1}): 2957, 2932, 2873, 1717, 1639, 1597, 1501, 1465, 1396, 1366, 1302, 1262, 1197, 1142, 1058, 933, 776, 726, 692, 645, 612.

Análisis elemental: C 62,12; H 9,965; N 8,17.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = tautómero enol (28%), δ = 15,1 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 3,3-2,4 (m, 6H), 2,13 (t, 2H), 1,51-1,39 (m, 2H), 1,34-1,18 (m, 2H), 0,89-0,82 (m, 3H); tautómero ceto (72%), δ = 3,57 (s, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,50-2,48 (m, 2H), 1,51-1,39 (m, 2H), 1,34-1,18 (m, 2H), 0,89-0,82 (m, 3H).

P. 3-oxopentanamida



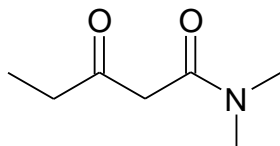
0,8 mol (100 ml) de metil-3-oxoalerato (éster metílico del ácido 3-oxo-pentanoico) y 220 ml de 7 N de solución de amoníaco en metanol se agitó durante 4 horas a 110 °C en un reactor a presión. Después de enfriar, los solventes fueron destilados en un evaporador giratorio, el producto en bruto fue retomado en 100 ml de etanol y se filtró. El filtrado fue concentrado, el residuo fue disuelto en 40 ml de éter dimetílico y se dejó reposar a +5 °C durante 2 días. El producto, que hubo cristalizado en agujas finas, se filtró y secó en una cámara de secado al vacío a 50 °C. Se
 40 obtuvo 7,10 g del compuesto título.

IR (en sustancia, cm^{-1}): 3370, 3177, 2974, 2937, 2878, 1705, 1651, 1620, 1440, 1384, 1355, 1301, 1268, 1189, 1109, 1043, 999, 911, 863, 804, 740, 659.

Análisis elemental: C 51,48; H 7,924; N 12,28.

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = tautómero enol (12%), δ = 14,5 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 2,09 (q, 2H), 1,00 (t, 3H); tautómero ceto (88%), δ = 7,45 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 3,24 (s, 2H), 2,5 (q superpuesto, 2H), 0,90 (t, 3H).

Q. N,N-dimetil-3-oxopentanamida



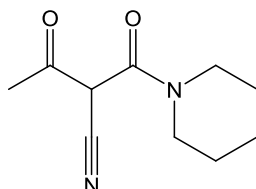
10 0,8 mol (100 ml) de metil-3-oxoalerato (éster metílico del ácido 3-oxo-pentanoico) y 250 ml de solución de dimetilamina al 33% en etanol (aproximadamente 1,4 mol de dimetilamina) se agitó durante 4 horas a 110 °C en un reactor a presión. Después de enfriar, los solventes fueron destilados en un evaporador giratorio, los productos en bruto fueron retomados en 40 ml de agua, 30 ml de HCl al 32% y 40 ml de etanol y agitado durante 24 horas a 100 °C. La mezcla se concentró de nuevo hasta secarse mediante evaporación, se retomó de nuevo en 300 ml de éster acético y se filtró. El filtrado se concentró hasta secarse mediante evaporación y el producto se secó completamente bajo una bomba de vacío por difusión de aceite. Se obtuvo 25,8 g del compuesto título.

15 IR (en sustancia, cm^{-1}): 2976, 2939, 1717, 1637, 1500, 1459, 1396, 1376, 1357, 1298, 1262, 1198, 1142, 1107, 1055, 967, 912, 775, 647, 611.

Análisis elemental: C 54,78; H 8,724; N 9,20.

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = tautómero enol (12%), δ = 15,1 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,15 (q, 2H), 1,04 (t, 3H); tautómero ceto (87%), δ = 3,57 (s, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,49 (q, 2H), 0,91 (t, 3H).

R. 3-oxo-2-(piperidin-1-ilcarbonyl)butanonitrilo



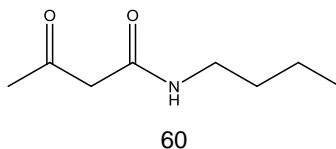
25 En una atmósfera de nitrógeno, 45,6 (0,30 mol) de 1-cianoacetilpiperidina se suministró en 800 ml de THF (seco). Se añadió 18,7 g (0,47 mol) de NaH (60% en suspensión de aceite mineral) de manera que la temperatura interna no excedió de 10 °C (enfriando con un baño de hielo/NaCl). Esto fue seguido por agitación durante 30 min a una temperatura de 0 a 10 °C. Se dosificaron 20 ml (0,28 mol) de acetilcloruro de manera tal que la temperatura interna no excedió de 10 °C. La mezcla de reacción fue posteriormente agitada durante 1 hora a 45 °C. Luego, se añadieron 40 ml de ácido acético lentamente, la mezcla de reacción fue puesta en 2,0 l de agua con hielo y se dosificaron 50 ml de HCl (20% m/m). La mezcla fue agitada con 500 ml de tolueno, la fase orgánica fue separada, secada sobre 30 120 g de Na_2SO_4 y se filtró. La solución fue concentrada a 40 °C/80 mbar en el evaporador giratorio para formar un aceite y se enfrió con una mezcla de hielo y sal común. El sólido precipitado se filtró, lavó con 50 ml de tolueno frío, y se secó durante un periodo de tiempo de por lo menos 15 horas a 50 °C / < 100 mbar. Se obtuvo 35,1 g de producto como un sólido.

35 IR (en sustancia, cm^{-1}): 3009, 2943, 2863, 2206, 2147, 1763, 1659, 1573, 1483, 1455, 1275, 1229, 1131, 1022, 969.

Análisis elemental: C 60,22; H 9,69; N 8,75.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 1,56 – 1,67 (m, 6H), 2,27 (s, 3H), 3,66 (t, 4H), 17,17 (br, s, 1H).

S. N-butil-3-oxobutanamida

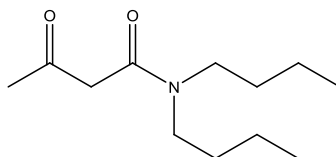


14,64 g (0,2 mol) de n-butilamina y 200 mg de DMAP se suministraron en 60 ml THP (seco) y se dosificó 16,8 g (0,2 mol) de diceteno a -5 hasta 5 °C. La mezcla de reacción fue luego agitada durante 2 horas a una temperatura de 20 a 25 °C y luego concentrada en el evaporador giratorio. El residuo se secó durante un periodo de tiempo de por lo menos 15 horas a 50 °C / < 100 mbar. Se obtuvo 16,0 g de producto.

5 IR (en sustancia, cm^{-1}): 3271, 3097, 2959, 2928, 2867, 1714, 1644, 1561, 1459, 1421, 1357, 1227, 1163, 1000, 968, 759, 724, 656, 619.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 0,86 – 0,94 (m, 3H), 1,26 – 1,71 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 3,23 (q, 2H), 3,36 (s, 2H), 7,00 (br s, 1H).

T. N,N-dibutil-3-oxobutanamida



10 16,8 g (0,20 mol) de diceteno se suministró en 60 ml de THF bajo nitrógeno y la solución se enfrió hasta aproximadamente -10 °C por medio de una mezcla de hielo/NaCl. Luego, se dosificó 25,6 g (0,20 mol) de di-n-butilamina de manera tal que la temperatura interna no excedió de 0 °C. La mezcla de reacción fue posteriormente agitada durante 1 hora a una temperatura de -10 hasta 0 °C, y luego durante 2 horas a una temperatura de 20 a 25 °C. El solvente de la mezcla de reacción fue destilado en el evaporador giratorio a 50 °C / < 100 mbar. Se obtuvo 45,9 g de producto como un aceite.

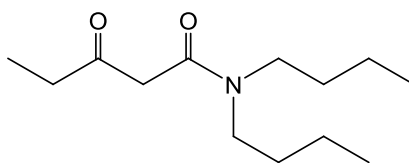
15 Cada 10 g de este producto en bruto fue puesto en 200 g de gel de sílice y eluido con 2 l de éster acético/n-hexano (2:1 v/v). El eluato fue concentrado para formar un aceite en el evaporador giratorio a 50 °C / < 100 mbar y se secó adicionalmente durante un periodo de tiempo de por lo menos 15 horas bajo elevado vacío a una temperatura de 20 a 25 °C. Se obtuvo 31,5 g de producto como un aceite.

20 IR (en sustancia, cm^{-1}): 2958, 2932, 2873, 1722, 1635, 1590, 1490, 1458, 1431, 1392, 1372, 1292, 1226, 1144, 1113, 1037, 1007, 931, 774, 732, 683.

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] / tautómero ceto δ = 0,87 – 0,92 (m, 3H), 1,25 – 1,31 (m, 2H), 1,47 – 1,50 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 3,26 – 3,30 (m, 2H), 3,45 (s, 2H); tautómero enol δ = 0,87 – 0,92 (m, 3H), 1,25 – 1,31 (m, 2H), 1,47 – 1,50 (m, 2H), 1,91 (m, 3H), 3,13 – 3,17 (m, 2H), 5,00 (s, 1H), 14,95 (br s, 1H).

U. (No se indica)

V. N,N-dibutil-3-oxopentanamida



30 0,16 mol (20 ml) de 3-oxovalerato de metilo (éster metílico del ácido 3-oxo-pentanoico) y 0,415 mol (70 ml) de dibutilamina se agitaron durante 3 h a 130 °C, cuando se formó metanol se removió por medio de un puente de destilación. Después de lo cual, el exceso de dibutilamina se destiló en un evaporador giratorio, el producto en bruto se retomó en 40 ml de agua y 90 ml de etanol, con 3 ml de HCl al 20% ajustado a un pH de 3 y agitado durante 1 h a 50 °C. La mezcla fue evaporada de nuevo hasta secarse, se disolvió de nuevo en 200 ml de acetato de etilo y se lavó 3 veces con 100 ml de agua. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y después de la filtración se evaporó en un evaporador giratorio hasta secarse. Después de secarse, se obtuvo 31,8 g del compuesto título.

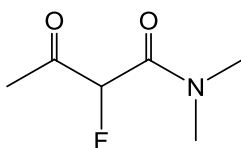
35 IR (puro, cm^{-1}): 2959, 2933, 2874, 1721, 1631, 1589, 1490, 1458, 1429, 1393, 1374, 1320, 1292, 1250, 1223, 1188, 1144, 1111, 1061, 940, 914, 800, 775, 732, 689, 635.

CHN- Análisis elemental: C, 68,22; H, 11,336; N, 6,51.

LC-MS: $\text{M}+\text{H}^+$ 228,5; $\text{M}+\text{Na}^+$ 250,5.

40 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): Tautómero enol (40%), δ = 15,1 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,15 (q, 2H), 1,04 (t, 3H); Tautómero ceto (60%), δ = 3,57 (s, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,49 (q, 2H), 0,91 (t, 3H).

W. 2-fluoro-N,N-dimetil-3-oxobutanamida



0,2 mol (25 ml) de 2-fluoroacetoacetato de etilo y 107 ml de dimetilamina al 33% en etanol (0,6 mol de dimetilamina) se agitaron durante 3 h a 70 °C. La mezcla de reacción fue evaporada hasta secarse y 27 g de producto en bruto fue cromatografiado sobre 350 g de gel de sílice con acetato de etilo/metanol 9/1. Se obtuvo 13,4 g del compuesto título.

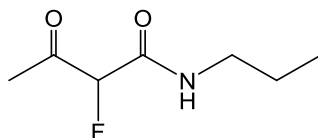
5 IR (puro, cm^{-1}): 2942, 1729, 1650, 1501, 1403, 1358, 1260, 1217, 1176, 1151, 1072, 962, 829, 705, 681, 632, 611.

CHN- Análisis elemental: C, 47,99; H, 6,70; N, 9,05.

LC-MS: $\text{M}+\text{H}^+$ 148,2; $\text{M}+\text{Na}^+$ 170,2.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ = 5,96 (d (J = 48 Hz), 1H), 3,03 (d (J = 1,4 Hz), 3H), 2,86 (d (J = 1,3 Hz), 3H), 2,18 (d (J = 4,0 Hz), 3H).

10 **X. 2-fluoro-3-oxo-N-propilbutanamida**



0,8 mol (65,8 ml) de n-propilamina se añadió en gotas dentro de un periodo de 0,5 h a 0,2 mol (25 ml) de 2-fluoroacetoacetato de etilo. La mezcla de reacción se calentó y luego se mantuvo durante 2 h a 60 °C. Luego fue evaporada hasta secarse, se disolvió en 50 ml de agua y 60 ml de etanol y se ajustó con HCl al 32% hasta un pH de 3. Se evaporó de nuevo, se disolvió en 300 ml de acetato de etilo, se filtró y se evaporó de nuevo hasta secarse. Se cromatografió 17 g de producto en bruto sobre 800 g de gel de sílice con acetato de etilo/hexano 1/1. Después de secarse, se obtuvo 14 g del compuesto título.

15

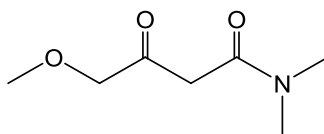
IR (puro, cm^{-1}): 3325, 2967, 2938, 2878, 1736, 1665, 1535, 1460, 1441, 1421, 1359, 1277, 1235, 1210, 1179, 1150, 1089, 963, 892, 818, 617.

20 CHN-Análisis elemental: C, 50,61; H, 7,19; N, 8,58.

LC-MS: $\text{M}+\text{H}^+$, 162,7; $\text{M}+\text{Na}^+$ 184,6.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ = 8,47 (s (amplio), 1H), 5,49 (d (J = 49 Hz), 1H), 3,05 (m, 2H), 2,22 (d (J = 3,1 Hz), 3H), 2,18 (d (J = 4,0 Hz), 3H); 1,42 (sextete, 2H); 0,81 (t, 3H).

Y. 4-metoxi-N,N-dimetil-3-oxobutanamida

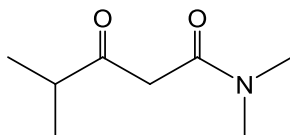


0,17 mol (25 g) de 4-metoxi-acetoacetato de metilo y 91 ml de dimetilamina al 33% en etanol (aproximadamente 0,51 mol de dimetilamina) se agitaron en un reactor a presión durante 4 h a 110 °C. La mezcla de reacción fue luego evaporada hasta secarse y 27 g de producto en bruto fue cromatografiado sobre 350 g de gel de sílice con acetato de etilo/metanol 9/1. Después de secarse, se obtuvo 12,4 g del compuesto título.

25 LC-MS: $\text{M}+\text{H}^+$, 160,7; $\text{M}+\text{Na}^+$, 182,6.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): Tautómero enol (21%), δ = 15,1 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,0-2,8 (m, 6H); Tautómero ceto (79%), δ = 4,10 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,81 (s, 3H).

Z. N,N,4-trimetil-3-oxopentanamida



0,69 mol (100 g) de éster metílico del ácido 4-metil-3-oxovalérico y 309 ml de dimetilamina al 33% en etanol (aproximadamente 1,73 mol de dimetilamina) se agitaron en un reactor a presión durante 2 horas a 110 °C. Después de enfriar, los solventes se destilaron en un evaporador giratorio. Después de secarse, se obtuvo 93 g del compuesto título.

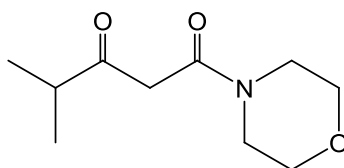
5 IR (puro, cm^{-1}): 2969, 2934, 2875, 1714, 1630, 1597, 1502, 1467, 1396, 1384, 1359, 1322, 1263, 1207, 1162, 1142, 1073, 1047, 972, 927, 892, 782, 725, 701, 650, 614.

CHN-Análisis elemental: C, 59,51; H, 9,60; N, 8,47.

LC-MS: $\text{M}+\text{H}^+$, 158,5; $\text{M}+\text{Na}^+$, 180,2.

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): Tautómero enol (19%), $\delta = 15,18$ (s, 1H), 5,28 (s, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,35 (heptete, 1H), 1,05 (d, 6H); Tautómero ceto (81%), $\delta = 3,62$ (s, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,68 (heptete, 1H), 1,00 (d, 6H).

AA. 4-metil-1-(morfolin-4-il)-pentano-1,3-diona



15 0,351 mol (49,6 ml) de éster metílico del ácido 4-metil-3-oxovalérico y 0,369 mol (32,3 ml) de morfolina se agitaron durante 14 horas a 110 °C en un aparato Dean-Stark. Se recolectó 8 ml de metanol. Posteriormente, el exceso de materiales de arranque se destiló durante 3 h en un evaporador giratorio (80 °C baño de agua, 2 mbar). El producto en bruto se disolvió en 500 ml de tolueno y se extrajo con 50 ml de 1 M de NaOH y 3 veces con 50 ml de agua, y la fase orgánica se concentró en un evaporador giratorio hasta secarse. Después de secarse, se obtuvo 62,2 g del compuesto título.

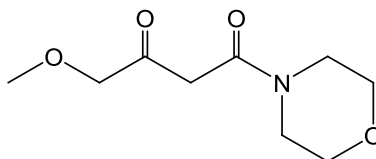
20 IR (puro, cm^{-1}): 2969, 2929, 2858, 1713, 1636, 1587, 1460, 1436, 1385, 1361, 1301, 1272, 1243, 1190, 1166, 1113, 1069, 1050, 1036, 984, 964, 929, 886, 850, 779, 733, 700, 660, 619.

CHN-Análisis elemental: C, 58,04; H, 8,24; N, 6,95.

LC-MS: $\text{M}+\text{H}^+$, 200,9; $\text{M}+\text{Na}^+$, 222,8.

25 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): Tautómero enol (16%), $\delta = 14,7$ (s, 1H), 5,37 (s, 1H), 3,57-3,28 (m, 8H), 2,36 (heptete, 1H), 1,06 (d, 6H); Tautómero ceto (84%), $\delta = 3,70$ (s, 2H), 3,57-3,28 (m, 8H), 2,67 (heptete, 1H), 1,00 (d, 6H).

AB. 4-metoxi-1-(morfolin-4-il)butano-1,3-diona



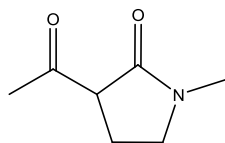
30 0,346 mol (50,5 g) de 4-metoxi-acetoacetato de metilo y 0,363 mol (31,6 g) de morfolina se agitó durante 20 h a 110 °C en un aparato Dean-Stark. Se agregó un adicional de 0,069 mol (6,02 g) de morfolina y se agitó por un tiempo adicional de 3 horas. Posteriormente, el exceso de materiales de arranque fue destilado en un evaporador giratorio. Se cromatografió 67,3 g de producto en bruto sobre 600 g de gel de sílice con acetato de etilo/etanol 9/1. Hubo 36,9 g del compuesto título.

35 IR (puro, cm^{-1}): 2921, 2857, 2361, 1729, 1633, 1590, 1438, 1362, 1303, 1272, 1244, 1199, 1111, 1069, 1038, 1019, 984, 965, 939, 920, 849, 778, 718, 681, 631.

LC-MS: $\text{M}+\text{H}^+$, 202,7; $\text{M}+\text{Na}^+$, 224,6.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ Tautómero enol (14%), $\delta = 14,8$ (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,60-3,32 (m, 8H), 3,30 (s, 3H); Tautómero ceto (86%), $\delta = 4,11$ (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,60-3,32 (m, 8H), 3,28 (s, 3H).

AC. 3-acetil-1-metilpirrolidin-2-ona

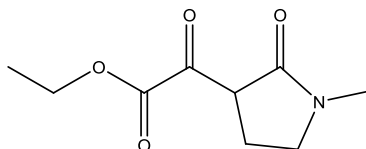


20,40 g (0,20 mol) de diisopropilamina se colocó en 200 ml de THF seco bajo nitrógeno y se añadió 80 ml de n-butillio en hexano (2,5 M) en gotas. Se permitió agitar durante 20 minutos y luego se añadió 20,00 g (0,20 mol) de 1-metil-2-pirrolidinona en gotas a -78 °C. Después de agitar la mezcla de reacción durante 1 hora se añadió 17,64 g (0,20 mol) de acetato de etilo seco a -78 °C. La mezcla de reacción se calentó a la temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas. El THF se removió en un evaporador giratorio bajo presión reducida y el residuo se retomó en 80 ml de 6 N de HCl. La fase acuosa ácida se saturó con NaCl y se extrajo 5 veces con 300 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, y el solvente se removió en un evaporador giratorio. El aceite de color amarillo remanente se purificó mediante cromatografía de columna. Esto proporcionó 5,10 g de producto como un aceite de color amarillo claro.

IR (puro, cm⁻¹): 3495, 2929, 2885, 1714, 1674, 1500, 1433, 1403, 1358, 1297, 1262, 1166, 1107, 989, 763, 712.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 1,95 (1H), 2,30 (3H), 2,45 (1H), 2,75 (3H), 3,25 (1H), 3,35 (1H), 3,5 (1H).

AD. (1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)(oxo)acetato de etilo

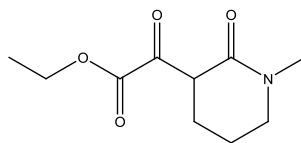


Se añadió 13,20 g de NaH al 60% (en aceite de parafina) (0,33 mol) de a 100 ml de éter dietílico seco. Con agitación vigorosa, se añadió 19,83 g (0,20 mol) de N-metilpirrolidona. Luego, dentro de un periodo de una hora se añadió 121,30 g (0,83 mol) de oxalato de dietilo en gotas. Después de la adición la suspensión se calentó a 40 °C y se agitó durante 21 horas. La mezcla de reacción fue entonces enfriada en un baño con hielo, se mezcló con 66 ml de 5M de HCl y la resultante mezcla de 2 fases se filtró una vez. Luego, las dos fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo dos veces con 100 ml de éter dietílico. Las fases etéreas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en un evaporador giratorio hasta secarse. El residuo oleoso se enfrió a -80 °C y se mezcló con 200 ml de éter dietílico. El sólido de color marrón resultante se filtró y se recrystalizó a partir de heptano. Esto proporcionó 5,2 g de producto como agujas de color blanco.

IR (puro, cm⁻¹): 3342, 2977, 2939, 1723, 1658, 1581, 1498, 1469, 1448, 1373, 1344, 1307, 1269, 1196, 1160, 1117, 1094, 1024, 977, 903, 876, 819, 783, 737, 701, 675.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 1,26 (3H), 2,83 (3H), 2,94 (2H), 3,37 (2H), 4,21 (2H), 11,80 (1H).

AE. (1-metil-2-oxopiperidin-3-il)(oxo)acetato de etilo

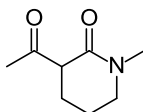


Se disolvió 20,4 g de diisopropilamina (0,1 mol) en 200 ml de THF seco bajo nitrógeno y se enfrió en una mezcla refrigerante. Se añadió 80 ml de n-butillio en hexano (2,5 M, 0,2 mol) en gotas lentamente. Después de la adición se agitó durante 60 minutos y luego se añadió 22,6 g N-metil-2-piperidona (0,2 mol) en gotas. La mezcla de reacción se agitó durante otros 20 min en la mezcla refrigerante. En un segundo matraz, 87,7 g de oxalato de dietilo (0,6 mol) en 100 ml de THF seco se enfrió en una mezcla refrigerante y la mezcla de reacción enfriada fue canulada con agitación en pequeñas porciones al mismo. Se dejó durante la noche bajo agitación para calentar a la temperatura ambiente. El THF se removió en un evaporador giratorio y el residuo se retomó en 80 ml ácido clorhídrico concentrado a la mitad. La fase acuosa se extrajo cinco veces con 300 ml de acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en un evaporador giratorio hasta secarse. El exceso de oxalato de dietilo se removió mediante destilación (2-3 mbar, 80 °C) y se obtuvo 45 g de producto en bruto. Se obtuvo 10,4 g de producto como cristales de color blanco con un punto de fusión de 23 °C después de la cristalización a partir de éter dietílico/n-hexano.

IR (puro, cm⁻¹): 2981, 2935, 1721, 1610, 1503, 1449, 1393, 1371, 1331, 1304, 1247, 1223, 1193, 1095, 1081, 1028, 995, 944, 895, 860, 794, 758, 722, 671, 628.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 14,00 (1H), 4,20 (2H), 3,25 (2H), 2,90 (3H), 2,65 (2H), 1,73 (2H), 1,23 (3H).

AF. 3-acetil-1-metil-piperidin-2-ona



5 Se colocó 20,6 g de diisopropilamina (0,2 mol) en 200 ml de THF seco bajo nitrógeno y se enfrió a $-80\text{ }^\circ\text{C}$. Se añadió lentamente en gotas 80 ml de n-butillitio en hexano (2,5 M, 0,2 mol). Después de la adición se permitió agitar durante 15 min y luego se añadió 22,6 g de N-metil-2-piperidona (0,2 mol) en gotas. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y luego se añadió 17,6 g de acetato de etilo seco (0,2 mol). La mezcla de reacción con agitación durante la noche se permitió que calentara a la temperatura ambiente. El THF se removió en un evaporador giratorio y el residuo se retomó en 80 ml de 6M de HCl. La fase acuosa se extrajo cinco veces con 100 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el solvente se removió en un evaporador giratorio. El producto (forma ceto : forma enol = 1:1) se fraccionó mediante destilación a 0,6 mbar y se obtuvo como un líquido de color amarillento (pe $70\text{ }^\circ\text{C}$).

10 IR (puro, cm^{-1}): 3506, 2940, 2865, 1715, 1632, 1597, 1498, 1463, 1443, 1401, 1386, 1354, 1330, 1310, 1252, 1203, 1160, 1118, 1081, 983, 952, 887, 762, 686, 651, 606.

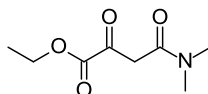
15 Forma enol:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 1,81 (2H), 1,92 (3H), 2,38 (2H), 2,96 (3H), 3,30 (2H), 14,8 (1H).

Forma ceto:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 1,81 (3H), 2,14 (1H), 2,34 (3H), 2,99 (3H), 3,30 (2H), 3,48 (1H).

AG. 4-(dimetilamino)-2,4-dioxobutanoato de etilo

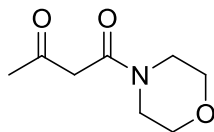


20 Se disolvió 10,2 g de diisopropilamina (0,1 mol) en 100 ml de THF seco bajo nitrógeno y se enfrió en una mezcla refrigerante. Se añadió 40 ml de n-butillitio en hexano (2,5 M, 0,1 mol) de lentamente en gotas. Cuando la adición estuvo completada se permitió agitar durante 60 minutos y luego se añadió 8,7 g de N,N-dimetilacetamida (0,1 mol) en gotas. La mezcla de reacción se agitó durante otros 20 min en la mezcla refrigerante. En un segundo matraz, 43,7 g de oxalato de dietilo (0,3 mol) en 50 ml de THF seco se enfrió en una mezcla refrigerante y la mezcla de reacción enfriada fue canulada con agitación en pequeñas porciones al mismo. Se dejó durante la noche bajo agitación para calentar a la temperatura ambiente. El THF se removió en un evaporador giratorio y el residuo se retomó en 80 ml de ácido clorhídrico concentrado a la mitad. La fase acuosa se extrajo cinco veces con 150 ml de acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en un evaporador giratorio hasta secarse. El exceso de oxalato de dietilo se removió mediante destilación (2-3 mbar, $80\text{ }^\circ\text{C}$) y se obtuvo 17 g de producto en bruto. Se obtuvo 5,5 g de producto como cristales de color blanco con un punto de fusión de $28\text{ }^\circ\text{C}$ después de la cristalización a partir de n-hexano.

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

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 1,38 (3H), 3,06 (6H), 4,33 (2H), 6,25 (1H)

AH. 1-(morfolin-4-il)butano-1,3-diona



40 Se añadió 33 ml (0,38 mol) de morfolina en gotas a una temperatura de -5 a $0\text{ }^\circ\text{C}$ a una solución de 30 g de diceteno (0,36 mol) en 300 ml tetrahidrofurano. Después de 1 h de agitación a $0\text{ }^\circ\text{C}$ no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue evaporada y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna. Esto proporcionó 49,48 g (0,29 mol, 81% de rendimiento) de un sólido de color blanco.

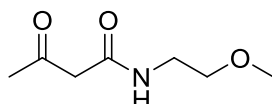
IR (puro, cm^{-1}): 2965, 2918, 2858, 1718, 1633, 1587, 1488, 1436, 1359, 1303, 1273, 1245, 1220, 1112.

CHN-Análisis elemental: C 56,03, H 7,62, N 8,12.

LC-MS: 172 (M+H), 194 (M+Na).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 3,6 bis 3,3 (10H), 2,2 (3H).

5 **AI. N-(2-metoxietil)-3-oxobutanamida**

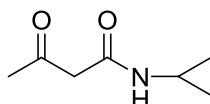


10 Se añadió 33 ml (0,38 mol) de metoxietilamina en gotas a una solución de 30 g de diceteno (0,36 mol) en 300 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue evaporada y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna. Esto proporcionó 47,15 g (0,30 mol, 83% de rendimiento) de un sólido de color blanco.

IR (puro, cm^{-1}): 3291, 3095, 2978, 2922, 2887, 2851, 1709, 1643, 1560, 1417, 1356, 1344, 1297, 1195, 1166, 1122, 1092.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 7,1 (1H), 3,4 bis 3,3 (9H), 2,2 (3H).

15 **AJ. N-ciclopropil-3-oxobutanamida**



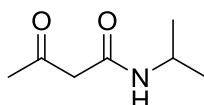
20 26 ml (0,38 mmol) de ciclopropilamina se añadió en gotas a una solución de 30 g de diceteno (0,36 mol) en 300 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue evaporada y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna. Esto proporcionó 43,83 g (0,31 mol, 87% de rendimiento) de un sólido de color blanco.

IR (puro, cm^{-1}): 3266, 3082, 3017, 2953, 2922, 1724, 1666, 1636, 1450, 1421, 1358, 1338, 1221, 1193, 1161, 1014.

LC-MS: 140 (M-H).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 7,2 (1H), 3,4 (2H), 2,7 (1H), 2,2 (3H), 0,7 (2H), 0,5 (2H).

25 **AK. 3-oxo-N-(propan-2-il)butanamida**

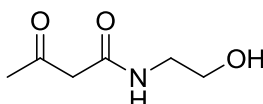


30 Se añadió 32 ml (0,38 mmol) de isopropilamina en gotas a una solución de 30 g de diceteno (0,36 mol) en 300 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue evaporada y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna. Esto proporcionó 40,36 g (0,28 mol, 79% de rendimiento) de un sólido de color blanco.

IR (puro, cm^{-1}): 3254, 3088, 2975, 2925, 1725, 1633, 1561, 1459, 1422, 1350, 1334, 1314, 1289, 1190, 1160, 1133.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 6,9 (1H), 4,0 (1H), 3,3 (2H), 2,2 (3H), 1,1 (6H).

AL. N-(2-hidroxietil)-3-oxobutanamida



35 Se añadió 23 ml (0,38 mmol) de etanolamina en gotas a una solución de 30 g de diceteno (0,36 mol) en 300 ml de

tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue evaporada y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna. Esto proporcionó 41,44 g (0,29 mol, 80% de rendimiento) como un sólido de color blanco.

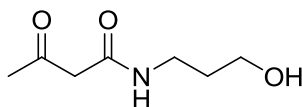
5 IR (puro, cm^{-1}): 3273, 3097, 2973, 2938, 2880, 1710, 1646, 1558, 1494, 1465, 1420, 1362, 1347, 1312, 1297, 1215, 1190, 1166, 1052, 1038.

CHN-Análisis elemental: C 49,13, H 7,76, N 9,71.

LC-MS: 145 (M), 127 (M-H₂O).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 7,5 (1H), 3,7 (2H), 3,4 (4H), 2,2 (3H).

10 **AM. N-(3-hidroxiopropil)-3-oxobutanamida**

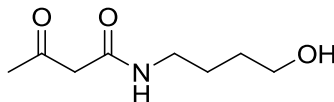


15 Se añadió 28 ml (0,38 mmol) de 3-amino-1-propanol en gotas a una solución de 30 g de diceteno (0,36 mol) en 300 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue evaporada y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna. Esto proporcionó 47,15 g (0,30 mol, 83% de rendimiento) de un sólido de color blanco.

IR (puro, cm^{-1}): 3295, 3090, 2940, 2877, 1715, 1643, 1545, 1470, 1416, 1358, 1324, 1213, 1160, 1056, 963. LC-MS: 182 (M+Na), 160 (M+H), 142 (M-OH).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 7,4 (1H), 3,6 (3H), 3,3 (4H), 2,2 (3H), 1,6 (2H).

20 **AN. N-(4-hidroxiutil)-3-oxobutanamida**

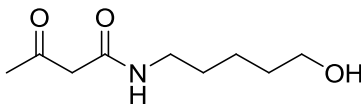


25 Una solución de 22 ml (0,24 mol) de 4-amino-1-butanol en 50 ml de tetrahidrofurano se añadió en gotas a una solución de 20 g de diceteno (0,24 mol) en 200 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue evaporada y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna. Esto proporcionó 35,43 g (0,21 mol, 86% de rendimiento) de un sólido de color blanco.

IR (puro, cm^{-1}): 3273, 3098, 2933, 2866, 1712, 1644, 1555, 1418, 1361, 1344, 1322, 1188, 1167, 1060.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 7,4 (1H), 3,6 (2H), 3,3 (2H), 3,2 (2H), 3,1 (1H), 2,22 (3H), 1,5 (4H).

AO-1. N-(5-hidroxiutil)-3-oxobutanamida



30 Una solución de 39 g (0,38 mol) de 5-amino-1-pentanol en 300 ml de tetrahidrofurano se añadió en gotas a una solución de 30 g de diceteno (0,36 mol) en 300 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue evaporada y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna. Esto proporcionó 52,70 g (0,28 mol, 79% de rendimiento) como un sólido de color blanco.

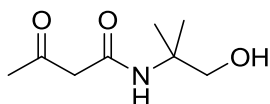
35

IR (puro, cm^{-1}): 3269, 3096, 2928, 2855, 1725, 1711, 1643, 1418, 1361, 1340, 1190, 1166, 1060, 1007.

LCMS: 188 (M+H).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 7,2 (1H), 3,6 (2H), 3,4 (2H), 3,2 (2H), 2,8 (1H), 2,2 (3H), 1,5 (4H), 1,3 (2H).

AO-2. N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-oxobutanamida



5 Una solución de 33,40 g (0,38 mol) de 2-amino-2-metil-1-propanol en 300 ml de tetrahidrofurano se añadió en gotas a una solución de 30 g de diceteno (0,36 mol) en 300 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue evaporada y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna. Esto proporcionó 50,00 g (0,29 mol, 81% de rendimiento) de un sólido de color blanco.

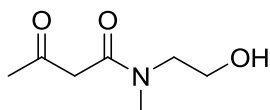
IR (puro, cm^{-1}): 3308, 2973, 2932, 1714, 1646, 1545, 1456, 1412, 1359, 1331, 1267, 1160, 1057.

CHN-Análisis elemental: C 54,99, H 8,67, N 8,42.

LCMS: 172 (M-H).

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 7,1 (1H), 4,6 (1H), 3,5 (2H), 3,3 (2H), 2,2 (3H), 1,3 (3H).

AP. N-(2-hidroxietil)-N-metil-3-oxobutanamida



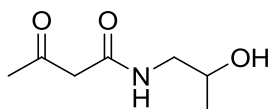
15 Una solución de 30 ml (0,38 mol) de 2-(metilamino)etanol en 300 ml de tetrahidrofurano se añadió en gotas a una solución de 30 g de diceteno (0,36 mol) en 300 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue evaporada y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna. Esto proporcionó 41,46 g (0,26 mol, 73% de rendimiento) de un sólido de color blanco.

IR (puro, cm^{-1}): 3407, 2934, 1717, 1620, 1491, 1401, 1357, 1308, 1161, 1121, 1050, 928, 861, 778.

LCMS: 159 (M), 141 (M-H₂O).

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 3,7 (3H), 3,5 (2H), 3,3 (1H), 3,0 (2H), 2,9 (1H), 2,2 (3H).

AQ. N-(2-hidroxiopropil)-3-oxobutanamida

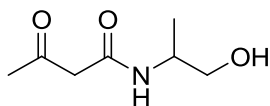


25 Se añadió 19 ml (0,24 mol) de 1-amino-2-propanol en gotas a una solución de 20 g de diceteno (0,24 mol) en 200 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue evaporada y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna. Esto proporcionó 29,50 g (0,19 mol, 78% de rendimiento) de un aceite incoloro.

IR (puro, cm^{-1}): 3307, 3088, 2972, 2930, 1714, 1643, 1545, 1415, 1359, 1326, 1161, 1134, 1090.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 7,4 (1H), 3,9 (1H), 3,8 (1H), 3,3 (2H), 3,1 (2H), 2,2 (3H), 1,1 (3H).

AR. N-(1-hidroxiopropan-2-il)-3-oxobutanamida

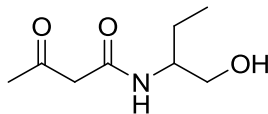


30 19 ml (0,24 mol) de 2-amino-1-propanol se añadió en gotas a una solución de 20 g de diceteno (0,24 mol) en 200 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue evaporada y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna. Esto proporcionó 27,12 g (0,17 mol, 71% de rendimiento) de un aceite incoloro.

35 IR (puro, cm^{-1}): 3295, 3083, 2974, 2935, 2877, 1714, 1640, 1544, 1454, 1413, 1358, 1324, 1220, 1160, 1095, 1050, 992.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 7,2 (1H), 4,0 (1H), 3,9 (1H), 3,6 (1H), 3,4 (2H), 2,2 (3H), 1,1 (3H).

AS. N-(1-hidroxiбутан-2-il)-3-oxobutanamida

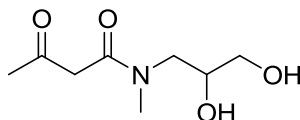


5 Se añadió 34 ml (0,36 mol) de 2-amino-1-butanol en gotas a una solución de 30 g de diceteno (0,36 mol) en 300 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue evaporada y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna. Esto proporcionó 46,97 g (0,27 mol, 76% de rendimiento) de un aceite incoloro.

IR (puro, cm^{-1}): 3294, 3085, 2986, 2936, 2878, 1714, 1640, 1544, 1461, 1414, 1358, 1218, 1160, 1089, 1052.

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 7,2 (1H), 3,8 (1H), 3,6 (1H), 3,5 (1H), 3,4 (1H), 3,3 (1H), 2,2 (3H), 1,5 (1H), 1,4 (1H), 0,8 (3H).

AT. N-(2,3-Dihidroxi-propil)-3-oxobutanamida



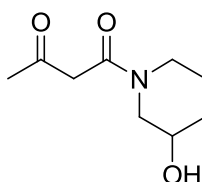
15 Una solución de 22,5 g (0,21 mol) de 3-metilamino-1,2-propanediol en 200 ml de tetrahidrofurano se añadió en gotas a una solución de 18 g de diceteno (0,21 mol) en 200 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue evaporada y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna. Esto proporcionó 32,00 g (0,17 mol, 79% de rendimiento) de un aceite incoloro.

IR (puro, cm^{-1}): 3385, 2931, 1716, 1616, 1492, 1403, 1358, 1310, 1162, 1103, 1040, 925.

LC-MS: 212 (M+Na), 190 (M+H), 172 (M-OH).

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 3,9 (1H), 4,8 bis 3,3 (8H), 3,1 (3H), 2,3 (3H).

AU. 1-(3-hidroxi-piperidin-1-il)butano-1,3-diona

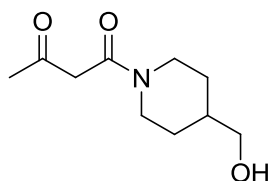


25 Una solución de 36,10 g (0,36 mol) de 3-hidroxipiperidina en 300 ml de tetrahidrofurano se añadió en gotas a una solución de 30 g de diceteno (0,36 mol) en 200 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue evaporada y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna. Esto proporcionó 53,53 g (0,29 mol, 81% de rendimiento) de un sólido de color blanco.

IR (puro, cm^{-1}): 3340, 1716, 1618, 1596, 1485, 1462, 1437, 1410, 1360, 1343, 1319, 1279, 1263, 1185, 1159, 1138, 1001, 921, 858.

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 3,8 (2H), 3,6 bis 3,2 (5H), 2,9 (1H), 2,2 (3H), 1,8 (2H), 1,6 (1H), 1,4 (1H).

AV. 1-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]butano-1,3-diona

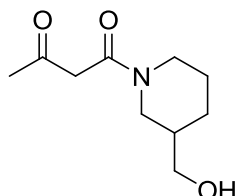


5 Una solución de 25 g (0,22 mol) de 4-piperidina metanol en 200 ml de tetrahidrofurano se añadió en gotas a una solución de 18 g de diceteno (0,2 mol) en 200 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue evaporada y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna. Esto proporcionó 35,40 g (0,18 mol, 83% de rendimiento) de un aceite incoloro.

IR (puro, cm^{-1}): 3401, 3003, 2918, 2860, 1718, 1618, 1447, 1358, 1313, 1270, 1200, 1158, 1089, 1036, 987, 956.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 4,5 (1H), 3,7 (1H), 3,4 (2H), 3,3 (2H), 2,9 (1H), 2,6 (1H), 2,5 (1H), 2,2 (3H), 1,7 (3H), 1,1 (2H).

10 **AW. 1-[3-(hidroximetil)piperidin-1-il]butano-1,3-diona**

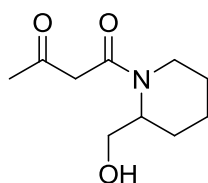


15 Una solución de 25 g (0,22 mol) de 3-piperidinametanol en 200 ml de tetrahidrofurano se añadió en gotas a una solución de 18 g de diceteno (0,2 mol) en 200 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue evaporada y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna. Esto proporcionó 31,50 g (0,16 mol, 74% de rendimiento) de un aceite incoloro.

IR (puro, cm^{-1}): 3411, 2926, 2859, 1717, 1618, 1442, 1358, 1308, 1262, 1222, 1183, 1160, 1036, 855.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 4,1 (1H), 3,6 bis 3,2 (7H), 2,9 (1H), 2,2 (3H), 1,7 (3H), 1,3 (2H).

AX. 1-[2-(hidroximetil)piperidin-1-il]butano-1,3-diona

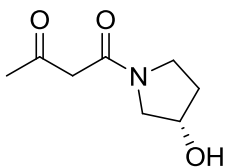


20 Una solución de 25 g (0,22 mol) de 2-piperidinametanol en 200 ml de tetrahidrofurano se añadió en gotas a una solución de 18 g de diceteno (0,2 mol) en 200 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue evaporada y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna. Esto proporcionó 32,40 g (0,17 mol, 76% de rendimiento) de un aceite incoloro.

25 IR (puro, cm^{-1}): 3403, 2936, 1717, 1612, 1442, 1357, 1309, 1267, 1226, 1158, 1139, 1049.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 4,7 (1H), 4,4 (1H), 3,9 bis 3,7 (2H), 3,6 bis 3,3 (3H), 2,2 (3H), 1,7 bis 1,3 (6H).

AY. 1-[(3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]butano-1,3-diona

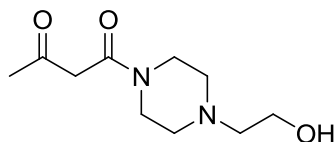


Una solución de 21,8 g (0,25 mol) de (S)-3-pirrolidinol en 200 ml de tetrahidrofurano se añadió en gotas a una solución de 20 g de diceteno (0,24 mol) en 200 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue evaporada y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna. Esto proporcionó 31,35 g (0,18 mol, 77% de rendimiento) de un aceite incoloro.

IR (puro, cm^{-1}): 3390, 2948, 1717, 1616, 1438, 1383, 1357, 1224, 1188, 1160, 1102, 988, 871.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 4,4 (1H), 4,1 (1H), 3,6 bis 3,3 (5H), 2,2 (3H), 2,0 bis 1,8 (3H).

AZ. 1-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]butano-1,3-diona



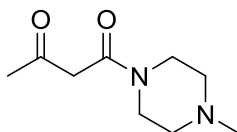
Una solución de 32,5 g (0,25 mol) de 1-(2-hidroxietil)piperazina en 100 ml de tetrahidrofurano se añadió en gotas a una solución de 20 g de diceteno (0,24 mol) en 200 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue evaporada y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna. Esto proporcionó 36,10 g (0,17 mol, 71% de rendimiento) de un aceite incoloro.

IR (puro, cm^{-1}): 3412, 2922, 2812, 1717, 1628, 1441, 1357, 1305, 1156, 1051, 1001, 875.

LC-MS: 237 (M+Na), 215 (M+H).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 3,6 (4H), 3,5 (2H), 3,4 (2H), 2,7 (1H), 2,6 (2H), 2,5 (4H), 2,2 (3H).

AAA. 1-(4-metilpiperazin-1-il)butano-1,3-diona



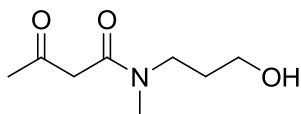
Se añadió 28 ml (0,25 mol) de 1-(2-hidroxietil)piperazina en gotas a una solución de 20 g de diceteno (0,24 mol) en 300 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue evaporada y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna. Esto proporcionó 33,70 g (0,18 mol, 77% de rendimiento) de un aceite incoloro.

IR (puro, cm^{-1}): 2938, 2847, 2792, 1719, 1633, 1586, 1488, 1440, 1338, 1358, 1291, 1257, 1141, 1050, 1001, 778.

LC-MS: 207 (M+Na), 185 (M+H).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 3,6 (2H), 3,5 (2H), 3,4 (2H), 2,4 (4H), 2,3 (3H), 2,2 (3H).

AAB. N-(3-hidroxiopropil)-N-metil-3-oxobutanamida



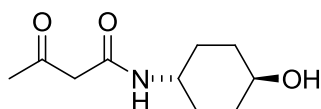
- 5 Una solución de 20 g (0,23 mol) de 3-metilamino-1-propanol en 50 ml de tetrahidrofurano se añadió en gotas a una solución de 18 g de diceteno (0,21 mol) en 200 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue evaporada y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna. Esto proporcionó 29,2 g (0,17 mol, 79% de rendimiento) de un aceite incoloro.

IR (puro, cm^{-1}): 3407, 2936, 1718, 1622, 1493, 1402, 1358, 1310, 1161, 1128, 1058, 945.

LC-MS: 156 (M-OH), 174 (M+H), 196 (M+Na).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 3,8 bis 3,4 (7H), 2,9 (3H), 2,2 (3H), 1,7 (2H).

10 **AAC. N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-3-oxobutanamida**



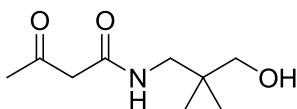
- 15 Una solución de 28,8 g (0,25 mol) de trans-4-aminociclohexanol en 200 ml de tetrahidrofurano se añadió en gotas a una solución de 20 g de diceteno (0,24 mol) en 200 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue evaporada y el residuo se recristalizó a partir de 200 ml de acetato de etilo. Esto proporcionó 33,6 g (0,17 mol, 71% de rendimiento) de un sólido incoloro.

IR (puro, cm^{-1}): 3274, 2940, 2859, 1716, 1639, 1543, 1450, 1423, 1338, 1221, 1136, 1098, 1058, 1009, 963, 948, 900.

LC-MS: 200 (M+H), 222 (M+Na).

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 6,9 (1H), 3,7 (1H), 3,6 (1H), 3,3 (2H), 2,5 (1H), 2,2 (3H), 1,9 (4H), 1,4 bis 1,1 (4H).

AAD. N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-oxobutanamida



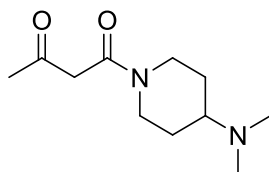
- 25 Una solución de 32,2 g (0,31 mol) de 3-amino-2,2-dimetilpropan-1-ol en 60 ml de tetrahidrofurano se añadió en gotas a una solución de 25 g de diceteno (0,30 mol) en 200 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue evaporada y el residuo se recristalizó a partir de 150 ml de acetato de etilo. Esto proporcionó 40,6 g (0,21 mol, 73% de rendimiento) de un sólido incoloro.

IR (puro, cm^{-1}): 3253, 3099, 2957, 2873, 1724, 1637, 1581, 1476, 1453, 1428, 1358, 1325, 1162, 1035, 995, 785.

- 30 LC-MS: (M+H), (M+Na).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 7,5 (1H), 3,8 (1H), 3,4 (2H), 3,1 (4H), 2,3 (3H), 0,8 (6H).

AAE. 1-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]butano-1,3-diona



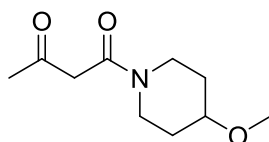
5 20 g (0,16 mol) de 4-piperidin-dimetilamina se añadió en gotas a una solución de 12,5 g de diceteno (0,15 mol) en 200 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue evaporada y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna. Esto proporcionó 23,9 g (0,11 mol, 76% de rendimiento) de un aceite incoloro.

IR (puro, cm^{-1}): 3270, 2930, 2863, 2721, 1719, 1633, 1585, 1492, 1448, 1389, 1360, 1270, 1238, 1198, 1154, 1060, 1040, 958, 873, 775.

LC-MS: 213 (M+H), 235 (M+Na).

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 4,5 (1H), 3,7 (1H), 3,5 (2H), 3,0 (1H), 2,6 (1H), 2,3 (1H), 2,2 (9H), 1,8 (2H), 1,3 (2H).

AAF. 1-(4-metoxipiperidin-1-il)butano-1,3-diona



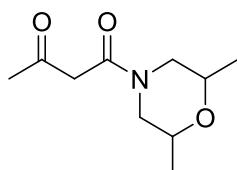
15 15 g (0,13 mol) de 4-metoxi-piperidina se añadió en gotas a una solución de 10,4 g de diceteno (0,12 mol) en 200 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue evaporada y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna. Esto proporcionó 17,0 g (0,085 mol, 71% de rendimiento) de un aceite incoloro.

IR (puro, cm^{-1}): 2930, 2863, 1720, 1635, 1586, 1488, 1445, 1390, 1359, 1270, 1188, 1097, 1077, 1067, 1024, 939, 904.

20 LC-MS: 200 (M+H), 223 (M+Na).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 3,8 bis 3,2 (8H), 2,2 (3H), 1,8 (4H), 1,5 (2H).

AAG. 1-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)butano-1,3-diona



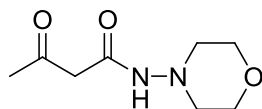
25 23 ml (0,19 mol) de 2,6-dimetilmorfolina se añadió en gotas a una solución de 15 g de diceteno (0,18 mol) en 200 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue evaporada y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna. Esto proporcionó 26,5 g (0,13 mol, 74% de rendimiento) de un aceite incoloro.

IR (puro, cm^{-1}): 3683, 2974, 2863, 1720, 1635, 1440, 1377, 1359, 1322, 1246, 1223, 1171, 1139, 1083, 1035, 966, 839.

30 LC-MS: 200 (M+H), 223 (M+Na).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 4,4 (1H), 4,0 (1H), 3,6 bis 3,3 (3H), 2,8 (1H), 2,4 (1H), 2,3 (1H), 2,2 (3H), 1,1 (6H).

AAH. N-(morfolin-4-il)-3-oxobutanamida



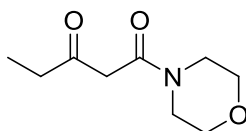
5 18 ml (0,19 mol) de 4-aminomorfolina se añadió en gotas a una solución de 15 g de diceteno (0,18 mol) en 200 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue evaporada y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna. Esto proporcionó 26,1 g (0,14 mol, 78% de rendimiento) de un aceite incoloro.

IR (puro, cm^{-1}): 3095, 2940, 2841, 1711, 1677, 1625, 1591, 1504, 1448, 1380, 1358, 1302, 1263, 1193, 1163, 1109, 1073, 1038, 912, 869.

LC-MS: 187 (M+H), 210 (M+Na).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ [ppm] = 3,8 bis 3,3 (6H), 2,8 bis 2,5 (4H), 2,2 (3H), 2,1 (1H).

10 **AAI. 1-(morfolin-4-il)pentano-1,3-diona**



15 50,0 g (384 mmol) de éster metílico del ácido 3-oxovalérico y 35,1 g (403 mmol) de morfolina se calentaron durante 9 h a 110 °C, por lo cual el metanol formado se removió por medio de un puente de destilación. La mezcla de reacción fue luego librada de constituyentes volátiles en un evaporador giratorio y se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente: gradiente de acetato de etilo a etanol). Las fracciones del producto puro fueron libradas de solvente en un evaporador giratorio y produjo 39,7 g (60%) de un aceite claro, incoloro, viscoso.

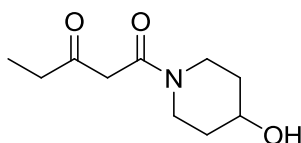
IR (puro, cm^{-1}): 2973, 2858, 1716, 1633, 1437, 1359, 1301, 1272, 1247, 1171, 1111, 1068, 1032, 961, 850, 584.

Análisis elemental: C, 57,26; H, 8,00; N, 7,96.

LC-MS: 186,7 (M+H⁺), 208,7 (M+Na⁺).

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 3,59-3,46 (8H), 3,33 (2H), 2,48 (2H), 0,98 (3H).

AAJ. 1-(4-hidroxipiperidin-1-il)pentano-1,3-diona



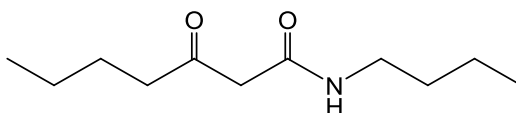
25 59,0 g (583 mmol) de 4-hidroxipiperidina y 79,7 g (612 mmol) de éster metílico del ácido 3-oxovalérico se calentaron durante 9 h a 110 °C, y el metanol resultante se removió por medio de un puente de destilación. El residuo de la reacción fue librado de volátiles en un evaporador giratorio, se retomó en etanol, y se filtró a través de 600 ml de intercambiador iónico fuertemente ácido (Dowex ® HCR-W2), se concentró nuevamente y se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, gradiente de eluyente de acetato de etilo a etanol). Las fracciones del producto puro fueron libradas de solvente en un evaporador giratorio y produjo 63,6 g (55%) de un aceite claro, incoloro, viscoso.

30 IR (puro, cm^{-1}): 2940, 2877, 1715, 1616, 1449, 1369, 1299, 1171, 1108, 1077, 1059, 1018, 978, 930, 583.

LC-MS: 186,8 (M+H⁺); 208,7 (M+Na⁺).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 3,85 (2H), 3,60-3,51 (1H), 3,47 (2H), 3,23 (1H), 3,18-3,07 (2H), 2,47 (2H), 1,75 (2H), 1,42 (2H), 0,96 (3H).

AAK. N-butil-3-oxoheptanamida



0,9 mol (150 ml) de 3-oxoheptanoato de metilo y 2,7 mol (270 ml) de butilamina, se agitaron 5 h a 100 °C en el recipiente a presión. Después de lo cual, el exceso de butilamina se destiló en un evaporador giratorio, el producto en bruto se retomó en agua/etanol, y se ajustó con HCl concentrado hasta un pH de 3. La mezcla fue evaporada de nuevo hasta secarse, se retomó nuevamente en acetato de etilo y se filtró. El filtrado se lavó con 1 M de HCl y agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y después de la filtración se evaporó en un evaporador giratorio hasta secarse. El producto en bruto se disolvió en 100 ml de éter dietílico y cristalizó a 5 °C. El producto se filtró y secó. Se obtuvo 36,0 g del compuesto título.

5

10

IR (puro, cm⁻¹): 3268, 3098, 2958, 2931, 2873, 1723, 1707, 1641, 1563, 1466, 1455, 1434, 1416, 1377, 1350, 1337, 1255, 1227, 1176, 1159, 1125, 1098, 1065, 1013, 969, 904, 881, 774, 734, 716, 650.

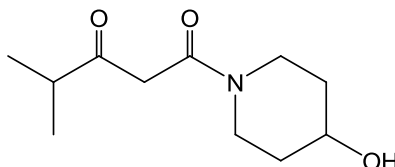
CHN-Análisis elemental: C, 66,77; H, 10,62; N, 6,93.

LC-MS: M+H⁺, 200,6; M+Na⁺, 222,7.

15

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): Tautómero enol (12%), δ [ppm] = 14,16 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 4,92 (s, 1H), 3,1-3,0 (m, 2H), 2,06 (t, 2H), 1,5-1,3 (m, 4H), 1,3-1,2 (m, 4H), 0,88-0,82 (m, 6H); Tautómero ceto (88%), δ = 7,97 (m, 1H), 3,24 (s, 2H), 3,02 (q, 2H), 2,47 (t, 2H), 1,5-1,3 (m, 4H), 1,3-1,2 (m, 4H), 0,88-0,81 (m, 6H).

AAL. 1-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-metilpentano-1,3-diona



20

0,351 mol (49,6 ml) de éster metílico del ácido 4-metil-3-oxoaléico y 0,369 mol (37,3 g) de 4-hidroxipiperidina se agitaron durante 6 h a 120 °C en un aparato Dean-Stark. Se recolectó 12 ml de metanol. Posteriormente, el exceso de materiales de arranque fue destilado durante 3 h en un evaporador giratorio (80 °C baño de agua, 2 mbar). Se obtuvo 71 g del compuesto título.

IR (puro, cm⁻¹): 2934, 2873, 1712, 1619, 1449, 1384, 1364, 1330, 1300, 1267, 1225, 1187, 1166, 1117, 1071, 1025, 979, 955, 930, 846, 808, 777, 733, 693.

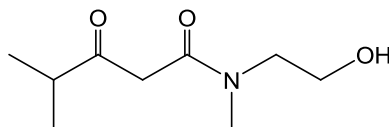
CHN-Análisis elemental: C, 50,13; H, 7,514; N, 5,89.

25

LC-MS: M+H⁺, 214,9; M+Na⁺, 239,9.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): Tautómero enol (15%), δ [ppm] = 5,39 (s, 1H), 4,49 (s (amplio), 1H), 3,9-2,9 (m, 5H), 2,6-2,5 (m, 1H), 1,75-1,11 (m, 4H), 1,06 (d, 6H); Tautómero ceto (85%), δ = 4,73 (s (amplio), 1H), 3,67 (s, 2H), 3,9-2,9 (m, 5H), 2,68 (heptete, 1H), 1,75-1,11 (m, 4H), 1,00 (d, 6H).

AAM. N-(2-hidroxietil)-N,4-dimetil-3-oxopentanamida



30

0,351 mol (50 ml) de éster metílico del ácido 4-metil-3-oxoaléico y 0,369 mol (29,5 ml) de 2-(metilamino)etanol se agitaron durante 15 h a 120 °C en un aparato Dean-Stark. Se recolectó 12 ml de metanol. Posteriormente, el exceso de materiales de arranque fue destilado durante 2 h en un evaporador giratorio (80 °C baño de agua, 1 mbar). Se obtuvo 64 g del compuesto título.

35

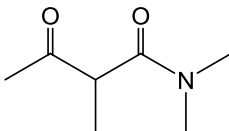
IR (puro, cm⁻¹): 2969, 2934, 2875, 1713, 1621, 1491, 1466, 1401, 1384, 1358, 1303, 1265, 1211, 1120, 1072, 1048, 996, 926, 892, 862, 784, 726, 692, 615.

CHN-Análisis elemental: C, 52,00; H, 6,84; N, 6,01.

LC-MS: M+H⁺, 188,7; M+Na⁺, 210,6.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): E/Z-Isomería en una proporción ca. 45/55; Tautómero enol (20%), δ [ppm] = 5,31, 5,28 (s, 1H), 3,55-3,42 (m, 2H), 3,42-3,25 (m, 2H), 3,0-2,8 (m, 3H), 2,4-2,3 (m, 1H), 1,07 (d, 6H); Tautómero ceto (80%), δ = 3,70, 3,66 (s, 2H), 3,55-3,42 (m, 2H), 3,42-3,25 (m, 2H), 2,94, 2,83 (s, 3H), 2,71, 2,70 (heptete, 1H), 1,02, 1,01 (d, 6H).

5 **AAN. N,N,2-trimetil-3-oxobutanamida**



10 0,318 mol (50 ml) de éster etílico del ácido 2-metilacetoacético (2-metil-3-oxo-butanoato de etilo) (90% técnico) y 143 ml de dimetilamina al 33% en etanol (aproximadamente 0,795 mol de dimetilamina) se agitaron en un reactor a presión durante 8 horas a 130 °C. Después de enfriar la mezcla de reacción se concentró en un evaporador giratorio, el residuo se disolvió en 400 ml de acetato de etilo y se extrajo 5 veces con 150 ml de agua. Las fases acuosas combinadas se evaporaron en un evaporador giratorio hasta secarse. Se obtuvo 18,8 g del compuesto título.

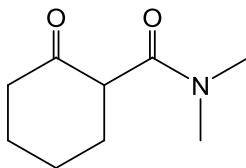
IR (puro, cm^{-1}): 2984, 2938, 1721, 1632, 1497, 1451, 1396, 1355, 1312, 1265, 1214, 1180, 1145, 1078, 1041, 952, 795, 770, 734, 689, 635, 623.

15 CHN-Análisis elemental: C, 71,21; H, 7,81; N, 6,39; O, 14,59.

LC-MS: $\text{M}+\text{H}^+$, 144,6; $\text{M}+\text{Na}^+$, 166,6.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 3,92 (q, 1H); 3,03 (s, 3H); 2,84 (s, 3H); 2,06 (s, 3H); 1,12 (d, 3H).

AAO. N,N-dimetil-2-oxociclohexancarboxamida



20 0,313 mol (50 ml) de ciclohexanona-2-carboxilato de etilo y 140 ml de dimetilamina al 33% en etanol (aproximadamente 0,78 mol de dimetilamina) se agitaron en un reactor a presión durante 12 horas a 110 °C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentró en un evaporador giratorio, el residuo se disolvió en 500 ml de acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con 200 ml de 1 M de NaOH y 3 x 50 ml de agua. La fase orgánica fue luego evaporada en un evaporador giratorio hasta secarse. Se disolvió 46 g del producto en bruto en 100 ml terc-butil metil éter y se enfrió a 0 °C. El producto precipitado se filtró y secó, se obtuvo 3,6 g del compuesto título.

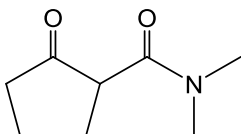
25 IR (puro, cm^{-1}): 2939, 2867, 1691, 1639, 1496, 1454, 1442, 1429, 1409, 1396, 1342, 1316, 1287, 1261, 1208, 1155, 1130, 1096, 1067, 1038, 1012, 959, 923, 897, 870, 853, 808, 769, 696, 659, 623.

CHN-Análisis elemental: C, 71,21; H, 7,81; N, 6,39; O, 14,59.

LC-MS: $\text{M}+\text{H}^+$, 170,6; $\text{M}+\text{Na}^+$, 192,8.

30 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 3,86 (dd, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,54-2,22 (m, 2H), 2,0-1,5 (m, 6H).

AAP. N,N-dimetil-2-oxociclopentancarboxamida



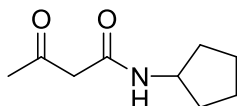
35 0,337 mol (50 ml) de 2-oxociclopentancarboxilato de etilo y 152 ml de solución de dimetilamina al 33% en etanol se agitaron en un reactor a presión durante 4 h a 110 °C. La mezcla de reacción fue luego evaporada hasta secarse y el producto en bruto se purificó sobre 400 g de gel de sílice con acetato de etilo/hexano 1/1. Se obtuvo 17,7 g del compuesto título.

IR (puro, cm^{-1}): 2955, 2884, 1735, 1634, 1494, 1455, 1396, 1320, 1260, 1198, 1167, 1140, 1101, 1059, 1025, 1004, 983, 946, 915, 904, 833, 752, 689, 623.

LC-MS: $M+H^+$, 156,7; $M+Na^+$, 178,6.

1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 3,72 (t, 1H); 3,03 (s, 3H); 2,83 (s, 3H); 2,3-1,4 (m, 6H).

AAQ. N-ciclopentil-3-oxobutanamida

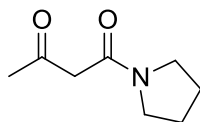


- 5 Una solución de 21,3 g (0,25 mol) de ciclopentilamina en 50 ml de tetrahidrofurano se añadió en gotas a una temperatura de -5 a 0 °C a una solución de 20 g de diceteno (0,24 mol) en 200 ml tetrahidrofurano. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue evaporada y el residuo se recrystalizó a partir de 100 ml de acetato de etilo. Esto proporcionó 31,4 g (0,19 mol, 78% de rendimiento) como un sólido de color blanco. IR (puro, cm^{-1}): 3256, 3083, 2947, 2919, 2868, 1719, 1647, 1626, 1556, 1422, 1357, 1197, 1161, 999.

LC-MS: 170 (M+H).

1H -NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 6,9 (1H), 4,2 (1H), 3,3 (2H), 2,2 (3H), 1,9 (2H), 1,6 (4H), 1,4 (2H).

AAR. 1-(pirrolidin-1-il)butano-1,3-diona

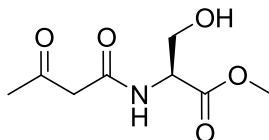


- 15 Una solución de 21 ml (0,25 mol) de pirrolidina en 50 ml de tetrahidrofurano se añadió en gotas a una solución de 20 g de diceteno (0,24 mol) en 200 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue evaporada y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna. Esto proporcionó 29,9 g (0,19 mol, 81% de rendimiento) de un aceite.
- 20 IR (puro, cm^{-1}): 2972, 2875, 1719, 1633, 1589, 1481, 1433, 1381, 1356, 1226, 1193, 1159, 934, 776.

LC-MS: 156 (M+H), 178 (M+Na).

1H -NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 3,2 (5H), 2,1 (3H), 1,7 (5H).

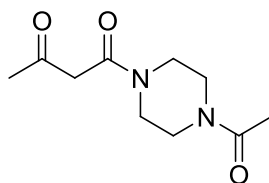
AAS. N-(3-oxobutanoil)-L-serinato de metilo



- 25 10,8 g (0,13 mol) de diceteno, 20 g de clorhidrato del éster metílico de L-serina (0,13 mol) de y 21,6 g (0,26 mol, 2 eq) de NaHCO₃ se mezclaron en 1000 ml de THF a 0 °C. Luego, el baño de hielo se removió y se agitó además a temperatura ambiente. Después de 24 h de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el residuo se recrystalizó a partir de 100 ml de acetato de etilo. Esto proporcionó 21,14 g (0,10 mol, 81% de rendimiento) como un sólido de color blanco.
- 30 IR (puro, cm^{-1}): 3499, 3297, 2962, 1734, 1712, 1642, 1556, 1430, 1416, 1351, 1316, 1246, 1209, 1190, 1170, 1137, 1081, 1040, 978, 704.

LC-MS: 226 (M+Na), 187 (M-CH₃-H), .

1H -NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 8,4 (1H), 5,1 (1H), 4,4 (1H), 3,7 bis 3,4 (7H), 2,1 (3H).

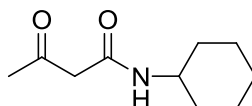
AAT. 1-(4-acetilpiperazin-1-il)butano-1,3-diona

5 Una solución de 20,8 g (0,17 mol) de 1-acetilpiperazina en 50 ml de tetrahidrofurano se añadió en gotas a una solución de 13 g de diceteno (0,16 mol) en 200 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue evaporada y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna. Esto proporcionó 27,2 g (0,13 mol, 83% de rendimiento) de un aceite incoloro.

IR (puro, cm^{-1}): 2919, 2864, 1718, 1631, 1422, 1358, 1307, 1284, 1248, 1159, 1063, 993.

LC-MS: 213 (M+H), 235 (M+Na).

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 3,6 (6H), 3,4 (3H), 3,3 (1H), 2,2 (3H), 2,1 (3H).

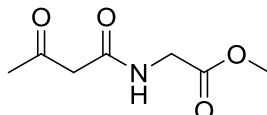
AAU. N-ciclohexil-3-oxobutanamida

15 Una solución de 23,6 g (0,24 mol) de ciclohexilamina en 50 ml de tetrahidrofurano se añadió en gotas a una solución de 20 g de diceteno (0,24 mol) en 200 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue evaporada y el residuo se recristalizó a partir de 100 ml de acetato de etilo. Esto proporcionó 30,0 g (0,16 mol, 69% de rendimiento) de un sólido de color blanco.

IR (puro, cm^{-1}): 3259, 3088, 2929, 2852, 1716, 1648, 1627, 1560, 1449, 1427, 1359, 1346, 1193, 1162, 1105, 1001, 892, 751, 718.

20 LC-MS: 184 (M+H), 206 (M+Na).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 6,9 (1H), 3,7 (1H), 3,3 (2H), 2,2 (3H), 1,9 (2H), 1,7 (2H), 1,6 (1H), 1,2 (2H), 1,1 (3H).

AAV. N-(3-oxobutanoil)glicinato de metilo

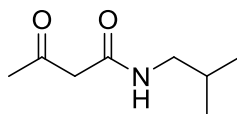
25 29,87 g (0,24 mol) de clorhidrato del éster metílico de glicina se añadió a una solución de 20,00 g (0,24 mol) de diceteno en 250 ml de tolueno a 0 °C. Luego, 40,00 g (0,48 mol) de NaHCO_3 se añadió y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Ya que la cromatografía de capa fina no detectó más material de arranque, la mezcla de reacción se filtró, se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna. Esto proporcionó 33,4 g (0,19 mol, 81% de rendimiento) de aceite.

30 IR (puro, cm^{-1}): 3346, 1750, 1708, 1669, 1538, 1399, 1360, 1320, 1278, 1198, 1165, 1024.

LC-MS: 174 (M+H), 196 (M+Na).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 7,5 (1H), 4,0 (2H), 3,7 (3H), 3,4 (2H), 2,2 (3H).

AAW. N-(2-metilpropil)-3-oxobutanamida



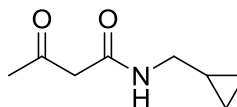
5 Una solución de 18,20 g (0,25 mol) de isobutilamina en 50 ml de tetrahidrofurano se añadió en gotas a una solución de 20 g de diceteno (0,24 mol) en 200 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue evaporada y el residuo se recrystalizó a partir de 100 ml de acetato de etilo. Esto proporcionó 26,93 g (0,17 mol, 72% de rendimiento) de un sólido de color blanco.

IR (puro, cm^{-1}): 3269, 3098, 2964, 2875, 1711, 1640, 1574, 1473, 1414, 1355, 1328, 1271, 1190, 1160, 976, 823, 764, 727.

LC-MS: 158 (M+H), 180 (M+Na).

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 7,1 (1H), 4,3 (2H), 3,1 (2H), 2,2 (3H), 1,7 (1H), 0,9 (6H).

AAX. N-(ciclopropilmetil)-3-oxobutanamida



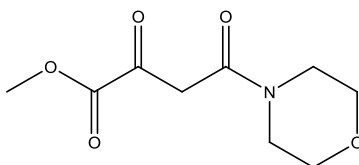
15 Una solución de 15,1 g (0,22 mol) de ciclopropilmetilamina en 50 ml de tetrahidrofurano se añadió en gotas a una solución de 17 gramos de diceteno (0,20 mol) en 200 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue evaporada y el residuo se recrystalizó a partir de 100 ml de acetato de etilo. Esto proporcionó 19,7 g (0,13 mol, 63% de rendimiento) de un sólido de color blanco.

IR (puro, cm^{-1}): 3255, 3083, 3008, 2932, 1712, 1640, 1415, 1356, 1326, 1276, 1191, 1160, 1079, 1017, 830, 800, 775, 729.

20 LC-MS: 156 (M+H), 178 (M+Na).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 7,0 (1H), 3,4 (2H), 3,1 (2H), 2,3 (3H), 0,9 (1H), 0,5 (2H), 0,1 (2H).

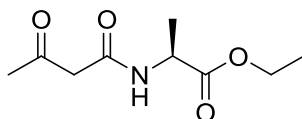
AAY. 4-(morfolin-4-il)-2,4-dioxobutanoato de etilo



25 10,2 g de diisopropilamina (0,1 mol) se colocó en 100 ml de THF seco bajo nitrógeno y se enfrió en una mezcla refrigerante. Se añadió 40 ml de n-butillitio en hexano (2,5 M, 0,1 mol) lentamente en gotas. Cuando la adición estuvo completada se permitió agitar la mezcla durante 60 minutos y luego se añadió 12,9 g (0,1 mol) de acetilmorfolina en gotas. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min en la mezcla refrigerante. En un segundo matraz, 43,7 g de oxalato de dietilo (0,3 mol) en 50 ml de THF seco se enfrió en una mezcla refrigerante y la mezcla de reacción enfriada fue canulada con agitación en pequeñas porciones al mismo. Se dejó durante la noche bajo agitación para calentar a la temperatura ambiente. El THF se removió en un evaporador giratorio y el residuo se retomó en 80 ml de ácido clorhídrico concentrado a la mitad. La fase acuosa se extrajo cinco veces con 150 ml de acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en un evaporador giratorio hasta secarse. El exceso de oxalato de dietilo se removió mediante destilación (2-3 mbar, 80 °C). Se obtuvo 5,0 g de producto en forma de cristales de color blanco con un punto de fusión de 60 °C después de la cristalización a partir de PE.

IR (puro, cm^{-1}): 2998, 2980, 2915, 2873, 1722, 1632, 1585, 1489, 1446, 1396, 1375, 1271, 1236, 1136, 1113, 1072, 1054, 1019, 981, 917, 874, 858, 837, 825, 766, 723, 639.

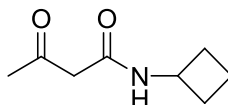
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 1,35 (3H), 3,50-3,73 (8H), 4,33 (2H), 6,20 (1H), 14,32 (1H).

AAZ. N-(3-oxobutanoil)-L-alaninato de etilo

5 20,00 g (0,13 mol) de clorhidrato de (2S)-2-aminopropanoato de etilo se añadió a una solución de 10,95 g (0,13 mol) de diceteno en 500 ml de tolueno a 0 °C. Luego, se añadió 21,90 g (0,26 mol) de NaHCO₃ y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Ya que no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina, la mezcla de reacción se filtró, se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna. Esto proporcionó 19,36 g (0,096 mol, 74% de rendimiento) de un aceite incoloro.

IR (puro, cm⁻¹): 3308, 2985, 1720, 1647, 1537, 1453, 1360, 1205, 1155, 1056, 1021.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 7,4 (1H), 4,5 (1H), 4,1 (2H), 3,4 (2H), 2,2 (3H), 1,3 (3H), 1,2 (3H).

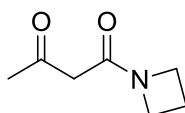
10 **ABA. N-ciclobutil-3-oxobutanamida**

15 Una solución de 20,00 g (0,28 mol) de ciclobutilamina en 50 ml de tetrahidrofurano se añadió en gotas a una solución de 22,00 g de diceteno (0,26 mol) en 200 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue evaporada y el residuo se recristalizó a partir de 100 ml de acetato de etilo. Esto proporcionó 24,60 g (0,16 mol, 61% de rendimiento) de un sólido de color blanco.

IR (puro, cm⁻¹): 3251, 3080, 2974, 2949, 1721, 1649, 1626, 1554, 1423, 1356, 1341, 1243, 1216, 1162, 994, 748, 717.

LC-MS: 156 (M+H), 178 (M+Na).

20 ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 7,2 (1H), 4,3 (1H), 3,3 (2H), 2,3 (5H), 2,8 (2H), 2,6 (2H).

ABB. 1-(azetidín-1-il)-butano-1,3-diona

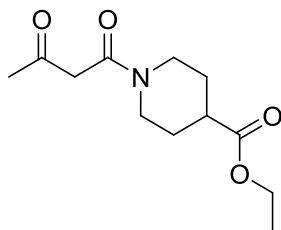
25 Una solución de 18,00 g (0,31 mol) de azetidina en 50 ml de tetrahidrofurano se añadió en gotas a una solución de 25,00 g de diceteno (0,30 mol) en 200 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue evaporada y el residuo se recristalizó a partir de 100 ml de acetato de etilo. Esto proporcionó 26,45 g (0,19 mol, 63% de rendimiento) de un sólido de color blanco.

IR (puro, cm⁻¹): 3107, 2983, 2958, 2885, 1718, 1631, 1462, 1443, 1410, 1367, 1306, 1298, 1237, 1188, 1168, 1154, 1112, 1014, 851, 736.

30 LC-MS: 142 (M+H), 164 (M+Na).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 4,1 (2H), 3,9 (2H), 3,1 (2H), 2,1 (5H).

ABC. 1-(3-oxobutanoil)-piperidín-4-carboxilato de etilo

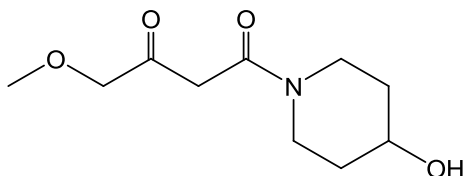


5 Una solución de 18,70 g (0,12 mol) de 4-piperidinacarboxilato de etilo en 50 ml de tetrahidrofurano se añadió en gotas a una solución de 10,00 g de diceteno (0,12 mol) en 200 ml de tetrahidrofurano a una temperatura de -5 a 0 °C. Después de 1 h de agitación a 0 °C no se detectó más material de arranque mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción fue evaporada y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna. Esto proporcionó 19,52 g (0,081 mol, 68% de rendimiento) de un aceite incoloro.

IR (puro, cm^{-1}): 2957, 2932, 2863, 1721, 1634, 1446, 1314, 1272, 1250, 1173, 1158, 1110, 1097, 1039, 939.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 4,3 (1H), 4,1 (2H), 3,7 (1H), 3,5 (2H), 3,1 (1H), 2,9 (1H), 2,5 (1H), 2,2 (3H), 1,9 (2H), 1,6 (2H), 1,2 (3H).

10 **ABD. 1-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-metoxibutano-1,3-diona**



0,34 mol (48,7 g) de 4-metoxi-acetoacetato de metilo y 0,36 mol (36,0 g) de 4-hidroxipiperidina se agitaron durante 5 h a 120 °C en un aparato Dean-Stark. Se purificó 45 g del producto en bruto sobre 1 kg de gel de sílice con acetato de etilo/etanol 9/1. Se obtuvo 23,7 g del compuesto título.

15 IR (puro, cm^{-1}): 2931, 1729, 1618, 1448, 1365, 1310, 1266, 1201, 1132, 1101, 1072, 1025, 977, 935, 809, 776, 716, 681.

LC-MS: $\text{M}+\text{H}^+$, 216,8; $\text{M}+\text{Na}^+$, 238,7.

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): Tautómero enol (14%), δ [ppm] = 15,10 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,76 (d (J = 4 Hz), 1H), 3,90 (s, 2H), 3,9-2,9 (m, 5H), 3,29 (s, 3H), 1,8-1,1 (m, 4H); Tautómero ceto (86%), δ [ppm] = 4,73 (d (J = 4 Hz), 1H), 4,10 (s, 2H), 3,9-2,9 (m, 5H), 3,57 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 1,8-1,1 (m, 4H).

Método de prueba

Las excelentes utilidades del Fe que se pueden alcanzar a través de los complejos de Fe de acuerdo con la invención se midieron por medio del siguiente modelo de ratón.

25 Ratonos machos NMRI (SPF) (de aproximadamente 3 semanas de edad) se alimentaron con una dieta baja en hierro (aproximadamente 5 ppm de hierro) durante un periodo de tiempo de aproximadamente 3 semanas. Luego, se administraron los complejos de hierro a ellos por medio de un tubo en el estómago (2 mg de hierro/kg de peso corporal/día) por 2 veces 5 días, con una interrupción de 2 días (días 1 - 5 y 8 - 12). La utilización en el día 15 se calculó a partir del incremento en la hemoglobina y el incremento en el peso corporal de acuerdo con la fórmula

30
$$\text{Utilización (\%)} = \frac{\Delta \text{utilización de hierro} * 100}{\text{Dos Fe}} = \frac{(\text{ut Fe} - \text{ut Fe Control}) * 100}{\text{Dos Fe}}$$

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

ES 2 660 202 T3

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

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

- 5
- 0,07 = Factor para 70 ml de sangre por kg de peso corporal (BW)
- 0,0034 = Factor para 0,0034 g de Fe/g de Hb
- Hb₁ = Nivel de hemoglobina (g/l) en el día 1
- Hb₂₍₃₎ = Nivel de hemoglobina (g/l) en el día 8 (ó 15)
- 10 BW₄ = peso corporal (g) en el día 1
- BW₉₍₁₄₎ = peso corporal (g) en el día 8 (ó 15)
- Hb₁ C_{Control} = Nivel de hemoglobina promedio (g/l) en el día 1 en el grupo de control,
- 15 Hb₂₍₃₎ C_{Control} = Nivel de hemoglobina promedio (g/l) en el día 8 (ó 15) en el grupo de control,
- BW₄ C_{Control} = Peso corporal promedio (g) en el día 1 en el grupo de control,
- BW₉₍₁₄₎ C_{Control} = Peso corporal promedio (g) en el día 8 (ó 15) en el grupo de control,
- 20 Dos Fe = Todo el hierro administrado (mg Fe) durante 5 ó 10 días,
- ut Fe = $(Hb_{2(3)} \cdot BW_{9(14)} - Hb_1 \cdot BW_4) \cdot 0,07 \cdot 0,0034$ (mg de Fe)
- Δ Utilización = Fe utilizado tot. (grupo examinado) – ut Fe del Grupo de control, utilizado del alimento, (mg de Fe)

Tabla:

Ejemplo N°	Utilización n 15 d (% dif.)
1	61
2	41
3	95
4	90
5	61
6	57
7	41
8	69
9	54
10	45
11	75
12	35

ES 2 660 202 T3

Ejemplo N°	Utilización n 15 d (% dif.)
13	71
14	68
15	68
16	60
17	48
18	81
19	73
20	77
21	-
22	78
23	88
24	70
25	60
26	64
27	88
28	73
29	79
30	-
31	71
32	81
33	69
34	32
35	44
36	79
37	34
38	77
39	66
40	87
41	68
42	30
43	75
44	73
45	-

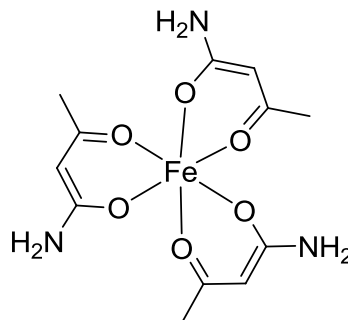
Ejemplo N°	Utilización n 15 d (% dif.)
46	78
47	61
48	53
49	-
50	-
51	78
52	84
53	-
54	76
55	84
56	-
57	-
58	-
59	80
60	80
61	73
62	68
63	71
64	79
65	73
66	-

“-” quiere decir: no determinado

Ejemplos de preparación

Ejemplo 1

Complejo tris-(3-oxobutanamida)-hierro(III):



5

Una solución de 24,00 g (0,15 mol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 400 ml de etanol se añadió en gotas a una solución de 45,00 g (0,45 mol) de 3-oxobutanamida en 400 ml de etanol. Luego, se añadió 37,46 g (0,45 mol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de 4 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción

se filtró, el filtrado se separó y el residuo se secó durante la noche en la cámara de secado a 50 °C. Se obtuvo 51,63 g de producto como un sólido de color negro-rojizo.

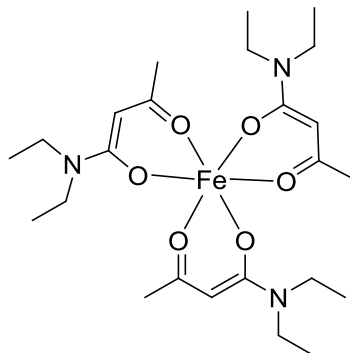
IR (en sustancia, cm^{-1}): 3317, 3187, 1618, 1569, 1507, 1415, 1328, 1194, 1092, 1034, 978, 935, 780.

Análisis elemental: C 37,41; H 5,78; N 8,80.

5 Contenido de Fe: 15,80% [m/m].

Ejemplo 2

Complejo tris-(*N,N*-dietil-3-oxobutanamida)-hierro(III)



10 Una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol se añadió en gotas a una solución de 2,90 g (18,50 mmol) de *N,N*-dietil-3-oxobutanamida en 30 ml de etanol. Luego, se añadió 3,11 g (37,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, el filtrado se separó y el residuo se secó durante la noche en la cámara de secado a 50 °C. Se obtuvo 3,50 g de producto como un aceite de color negro-rojizo.

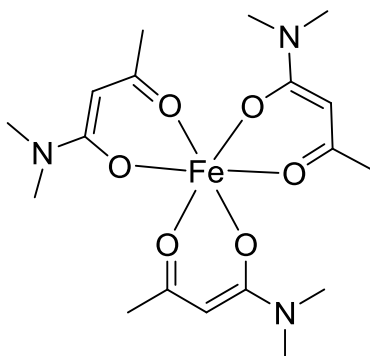
15 IR (en sustancia, cm^{-1}): 2973, 2932, 1597, 1557, 1511, 1492, 1454, 1434, 1374, 1356, 1309, 1274, 1204, 1163, 1082, 1004, 962.

Análisis elemental: C 53,54; H 8,00; N 7,88.

Contenido de Fe: 9,63% [m/m].

Ejemplo 3

Complejo tris-(*N,N*-dimetil-3-oxobutanamida)-hierro(III)



20 Una solución de 3,00 g (18,50 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 50 ml de etanol se añadió en gotas a una solución de 8,96 g (55,50 mmol, 80% en agua) de *N,N*-dimetil-3-oxobutanamida en 50 ml de etanol. Luego, se añadió 4,66 g (55,50 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de 4 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de EtOH, el filtrado se separó y el residuo se secó durante la noche en la cámara de secado a 50 °C. Se obtuvo 8,37 g de producto como un aceite de color negro-rojizo.

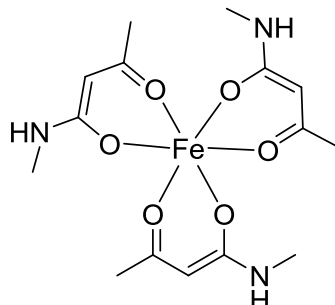
25 IR (en sustancia, cm^{-1}): 2918, 1720, 1643, 1557, 1523, 1490, 1433, 1401, 1347, 1260, 1211, 1177, 1061, 1032, 989, 955.

Análisis elemental: C 47,39; H 6,70; N 9,22.

Contenido de Fe: 11,13% [m/m].

Ejemplo 4

Complejo tris-(*N*-metil-3-oxobutanamida)-hierro(III)



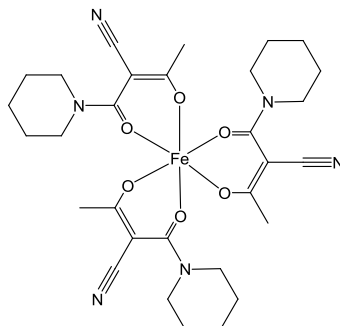
- 5 Una solución de 3,00 g (18,50 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 50 ml de etanol se añadió en gotas a una solución de 9,13 g (55,50 mmol, 80% en agua) de *N*-metil-3-oxobutanamida en 50 ml de etanol. Luego, se añadió 4,66 g (55,50 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de EtOH, el filtrado se separó y el residuo se secó durante la noche en la cámara de secado a 50 °C. Se obtuvo 7,98 g de producto como un sólido de color negro-rojizo.
- 10 IR (en sustancia, cm^{-1}): 3336, 3119, 2913, 1558, 1500, 1448, 1411, 1275, 1191, 1157, 1104, 1010, 959, 935, 779.

Análisis elemental: C 42,23; H 5,78; N 9,70.

Contenido de Fe: 12,46% [m/m].

Ejemplo 5

Complejo tris(3-oxo-2-(piperidin-1-ilcarbonil)butanonitrilo)-hierro(III)



- 15 1,4 g (8,5 mmol) de FeCl_3 (anhidro) disueltos en 20 ml de etanol 99% se añadieron a una solución de 5,0 g (25,7 mmol) de 2,4-dioxo-3-cianobutylpiperidina en 40 ml de EtOH al 99%. Luego, se añadieron 2,2 g (25,6 mmol) de NaHCO_3 y esto fue seguido por agitación durante 1 hora a una temperatura de 20 a 25 °C. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró hasta secarse en el evaporador giratorio a 50 °C / < 100 mbar, y el residuo se secó en la cámara de secado al vacío durante un periodo de tiempo de por lo menos 15 horas a 50 °C / < 100 mbar. El sólido obtenido fue suspendido en 200 ml de agua durante un periodo de tiempo de aproximadamente 30 min con un Ultraturax, se filtró y se secó nuevamente en la cámara de secado al vacío durante un periodo de tiempo de por lo menos 15 horas a 50 °C / < 100 mbar. Se obtuvo 5,3 g de producto como un sólido de color anaranjado.
- 20

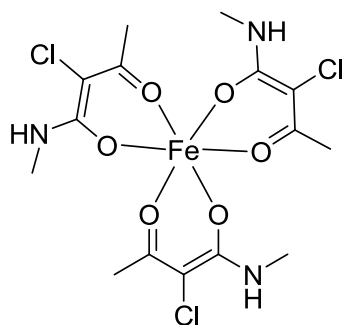
- 25 IR (en sustancia, cm^{-1}): 2936, 2858, 2197, 1594, 1532, 1506, 1439, 1387, 1270, 1217, 1169, 1145, 1072, 1020, 973, 905, 854, 755, 700, 653.

Análisis elemental: C 57,0; H 6,40; N 12,60.

Contenido de Fe: 8,30% [m/m].

Ejemplo 6

Complejo tris-(2-cloro-*N*-metil-3-oxobutanamida)-hierro(III)



5 Una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) anhidro en 10 ml de etanol se añadió en gotas a una solución de 2,77 g (18,50 mmol) de 2-cloro-*N*-metil-3-oxobutanamida en 30 ml de etanol. Luego, se añadió 1,55 g (18,50 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de EtOH, el filtrado se separó y el residuo se secó durante la noche en la cámara de secado a 50 °C. Se obtuvo 3,19 g de producto como un sólido de color violeta.

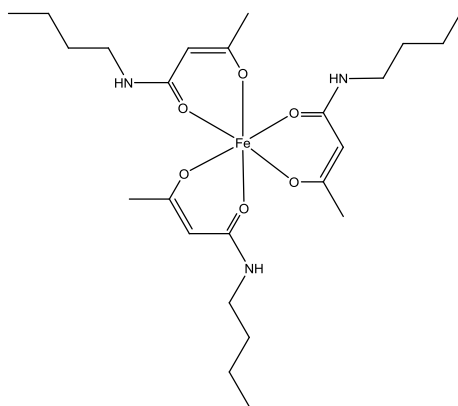
IR (en sustancia, cm^{-1}): 3359, 2942, 1545, 1468, 1406, 1375, 1260, 1155, 1118, 1028, 935, 796, 748.

Análisis elemental: C 33,42; H 4,23; N 7,74.

Contenido de Fe: 10,72% [m/m].

10 Ejemplo 7

Complejo tris(*N*-butil-3-oxobutanamida)-hierro(III)



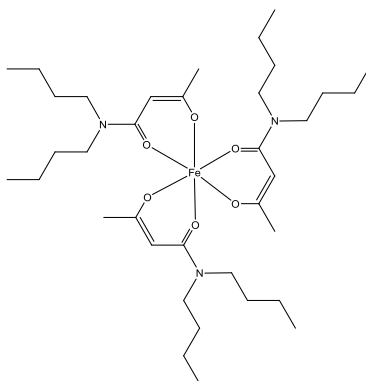
15 1,4 g (8,6 mmol) de FeCl_3 (anhidro) disuelto en 10 ml metanol se añadió a una solución de 5 g (31,8 mmol) de *N*-n-butil-3-oxo-butanamida en 40 ml de tolueno. Luego, se añadieron 4,4 g (52,4 mmol) de NaHCO_3 y 2,2 g (15,5 mmol) de Na_2SO_4 (anhidro) y esto fue seguido por agitación durante 1 hora a una temperatura de 20 a 25 °C. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró hasta secarse en el evaporador giratorio a 50 °C / < 100 mbar, y el residuo se secó en la cámara de secado al vacío durante un periodo de tiempo de por lo menos 15 horas a 50 °C / < 100 mbar. Se obtuvo 5,0 g de producto como un sólido de color rojo.

20 IR (en sustancia, cm^{-1}): 2935, 1645, 1592, 1533, 1508, 1439, 1387, 1270, 1219, 1143, 1073, 1020, 973, 909, 855, 822, 699, 652.

Contenido de Fe: 9,0% [m/m].

Ejemplo 8

Complejo tris(*N,N*-dibutil-3-oxobutanamida)-hierro(III)



48,5 g (0,23 mol) de N,N-dibutil-3-oxo-butanamida y 20,6 g (0,08 mol) de $\text{FeCl}_3 \times 6 \text{H}_2\text{O}$ se suministraron en 245 ml de etanol al 96%. Se añadió 14,1 g (0,13 mol) de Na_2CO_3 (anhidro) en varias porciones dentro de un periodo de tiempo de aproximadamente 5 min. El recipiente de reacción se enfrió en el proceso con un baño de agua de aproximadamente 20 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a una temperatura de 20 a 25 °C, posteriormente se filtró sobre un filtro de vidrio poroso y se concentró hasta secarse en el evaporador giratorio a 50 °C / < 100 mbar. El producto aceitoso se secó durante un periodo de tiempo de por lo menos 15 horas a una temperatura de 20 a 25 °C bajo un elevado vacío. Se obtuvo 50 g de producto como un aceite de color rojo-parduzco.

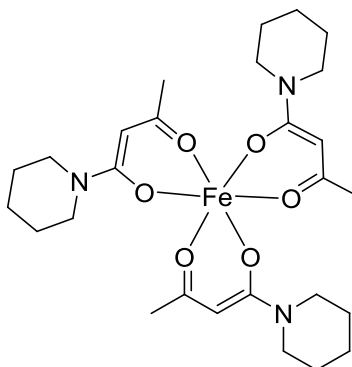
10 IR (en sustancia, cm^{-1}): 2957, 2931, 2872, 1596, 1558, 1513, 1492, 1461, 1431, 1366, 1292, 1257, 1229, 1199, 1155, 1112, 1007, 956, 764.

Análisis elemental CHN: C 61,10; H 9,60; N 6,00.

Contenido de Fe: 8,00% [m/m].

Ejemplo 9

15 **Complejo tris-(1-(piperidin-1-il)-butano-1,3-diona)-hierro(III)**



Una solución de 1,00 g (6,17 mol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol se añadió en gotas a una solución de 3,13 g (18,50 mmol) de 1-(piperidin-1-il)-butano-1,3-diona en 40 ml de etanol. Luego, se añadió 6,26 g (74,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de EtOH, el filtrado se separó y el residuo se secó durante la noche en la cámara de secado a 50 °C. Se obtuvo 3,72 g de producto como un aceite de color negro.

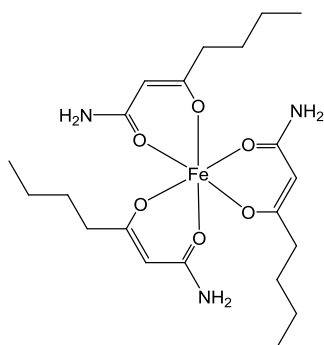
IR (en sustancia, cm^{-1}): 2930, 2852, 1594, 1556, 1509, 1483, 1461, 1442, 1374, 1347, 1256, 1231, 1205, 1022, 958.

Análisis elemental: C 55,33; H 7,49; N 7,01.

Contenido de Fe: 9,30% [m/m].

25 **Ejemplo 10**

Complejo tris(3-oxoheptanamida)-hierro(III)



15 mmol (2,147 g) de 3-oxoheptanamida se disolvieron en 50 ml de etanol (anhidro) en un matraz Erlenmeyer de 100 ml con un tubo de secado, y se añadió 5 mmol (0,811 g) de FeCl_3 (anhidro). Se añadió 20 mmol (1,68 g) de NaHCO_3 después de 5 min y se continuó la agitación durante otras 2 horas. El monitoreo del pH mostró un pH de 3,78 después de 2 horas (la muestra se filtró y se diluyó con agua; un pH de 2,78 después de 0,5 horas; 3,19 después de 1 hora; 3,56 después de 1,5 horas). La mezcla de reacción se filtró, el filtrado fue concentrado en el evaporador giratorio y el producto se secó bajo una bomba de vacío por difusión de aceite. Se obtuvo 2,25 g de producto.

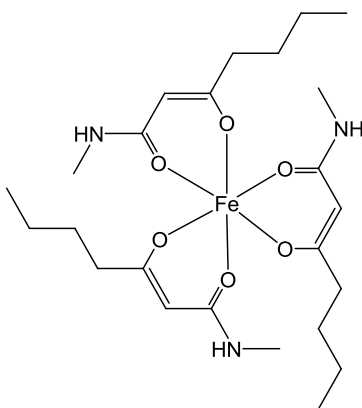
IR (en sustancia, cm^{-1}): 3318, 3195, 2956, 2930, 2870, 1715, 1617, 1564, 1507, 1458, 1355, 1192, 1093, 946, 780, 663.

Análisis elemental: C 49,06; H 7,45; N 8,28.

Contenido de Fe: 10,91% [m/m].

Ejemplo 11

Complejo tris(*N*-metil-3-oxoheptanamida)-hierro(III)



8,3 mmol (1,37 g) de metilamida de ácido 3-oxoheptanoico fueron disueltos en 40 ml de etanol (anhidro) en un matraz Erlenmeyer de 100 ml con un tubo de secado, y se añadió 2,8 mmol (0,447 g) de FeCl_3 (anhidro). Se añadió 11 mmol (0,927 g) de NaHCO_3 , seguido por agitación durante 2,5 horas. El monitoreo del pH mostró un pH de 3,8 después de 2,5 horas (la muestra se filtró y se diluyó con agua). La mezcla de reacción se filtró, el filtrado fue concentrado en el evaporador giratorio y el producto se secó a 50 °C en la cámara de secado al vacío. Se obtuvo 1,20 g de producto.

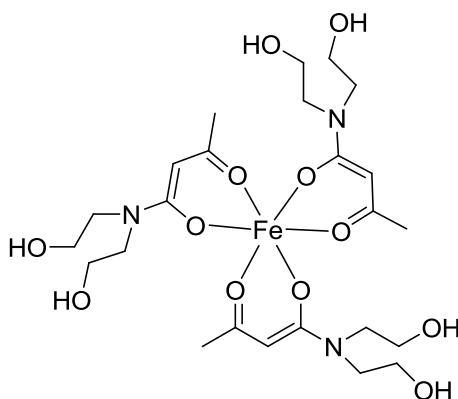
IR (en sustancia, cm^{-1}): 3283, 3117, 2956, 2932, 2871, 1718, 1561, 1502, 1420, 1377, 1271, 1157, 1108, 1082, 967, 937, 886, 779, 649.

Análisis elemental: C 52,2; H 7,65; N 7,61.

Contenido de Fe: 9,14% [m/m].

Ejemplo 12

Complejo tris-(*N,N*-bis-(2-hidroxietil)-3-oxobutanamida)-hierro(III)



5 Una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol se añadió en gotas a una solución de 3,50 g (18,50 mmol) de *N,N*-bis-(2-hidroxietil)-3-oxobutanamida en 30 ml de etanol. Luego, se añadió 1,56 g (18,50 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de 4 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de EtOH, el filtrado se separó y el residuo se secó durante la noche en la cámara de secado a 50 °C. Se obtuvo 4,19 g de producto como un aceite de color negro.

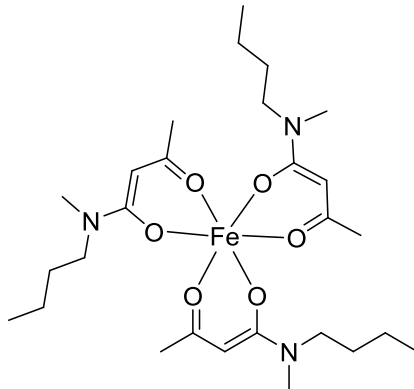
IR (en sustancia, cm^{-1}): 3327, 2974, 2934, 2880, 1632, 1567, 1516, 1494, 1438, 1361, 1301, 1228, 1206, 1170, 1052.

Análisis elemental: C 43,61; H 7,46; N 5,34.

10 Contenido de Fe: 8,14% [m/m].

Ejemplo 13

Complejo tris-(*N*-butil-*N*-metil-3-oxobutanamida)-hierro(III)



15 Una solución de 0,50 g (3,08 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 5 ml de etanol se añadió en gotas a una solución de 1,58 g (9,25 mmol) de *N*-n-butil-*N*-metil-3-oxobutiramida en 15 ml de etanol. Luego, se añadió 0,78 g (9,25 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de 4 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de EtOH, el filtrado se separó y el residuo se secó durante la noche en la cámara de secado a 50 °C. Se obtuvo 1,80 g de producto como un aceite de color negro.

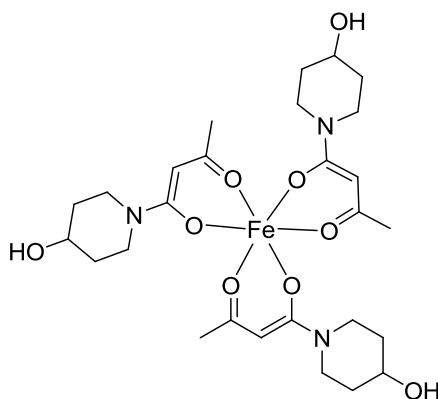
IR (en sustancia, cm^{-1}): 2956, 2930, 2871, 1598, 1557, 1515, 1492, 1464, 1353, 1308, 1230, 1211, 1088, 957.

20 Análisis elemental: C 55,26; H 8,25; N 7,21.

Contenido de Fe: 9,36% [m/m].

Ejemplo 14

Complejo tris-(1-(4-hidroxipiperidin-1-il)-butano-1,3-diona)-hierro(III)



5 Una solución de 1,00 g (6,17 mol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol se añadió en gotas a una solución de 3,43 g (18,51 mmol) de 1-(4-hidroxipiperidin-1-il)-butano-1,3-diona en 30 ml de etanol. Luego, se añadió 3,11 g (37,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de 4 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de EtOH, el filtrado se separó y el residuo se secó durante la noche en la cámara de secado a 50 °C. Se obtuvo 3,98 g de producto como un sólido de color marrón.

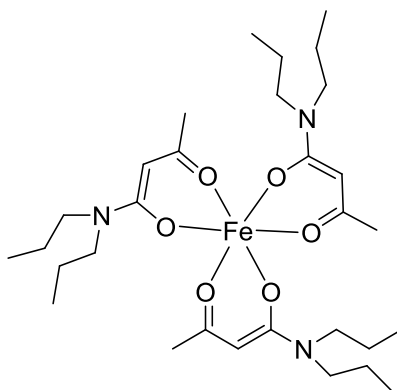
IR (en sustancia, cm^{-1}): 3334, 2923, 2859, 1589, 1554, 1509, 1485, 1443, 1362, 1265, 1227, 1205, 1054, 1023, 954.

Análisis elemental: C 51,47; H 7,26; N 6,37.

Contenido de Fe: 8,28% [m/m].

10 Ejemplo 15

Complejo tris-(3-oxo-N,N-dipropilbutanamida)-hierro(III)



15 Una solución de 0,50 g (3,08 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 5 ml de etanol se añadió en gotas a una solución de 1,71 g (9,25 mmol) de 3-oxo-N,N-di-n-propilbutanamida en 20 ml de etanol. Luego, se añadió 1,56 g (18,50 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de EtOH, el filtrado se separó y el residuo se secó durante la noche en la cámara de secado a 50 °C. Se obtuvo 1,94 g de producto como un aceite de color marrón.

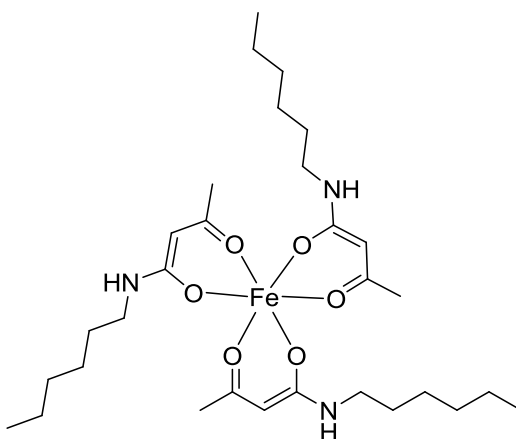
IR (en sustancia, cm^{-1}): 2962, 2931, 2874, 1597, 1557, 1510, 1491, 1468, 1456, 1431, 1367, 1299, 1246, 1202, 1164, 1102, 1058, 996, 958.

20 Análisis elemental: C 56,93; H 8,73; N 6,50.

Contenido de Fe: 8,15% [m/m].

Ejemplo 16

Complejo tris-(N-hexil-3-oxobutanamida)-hierro(III)



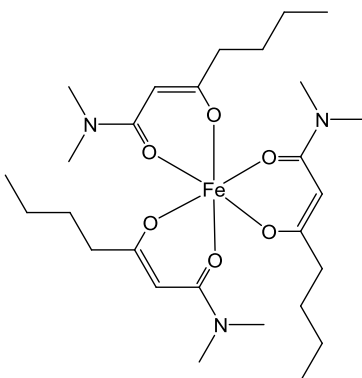
5 Una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 5 ml de etanol se añadió en gotas a una solución de 3,43 g (18,50 mmol) de *N*-n-hexil-3-oxobutanamida en 25 ml de etanol. Luego, se añadió 3,12 g (37,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de 4 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de EtOH, el filtrado se separó y el residuo se secó durante la noche en la cámara de secado a 50 °C. Se obtuvo 3,86 g de producto como un aceite de color marrón.

IR (en sustancia, cm^{-1}): 3289, 2956, 2926, 2857, 1719, 1656, 1589, 1556, 1503, 1453, 1434, 1410, 1274, 1188, 1037, 1017, 960, 946.

Contenido de Fe: 8,34% [m/m].

10 Ejemplo 17

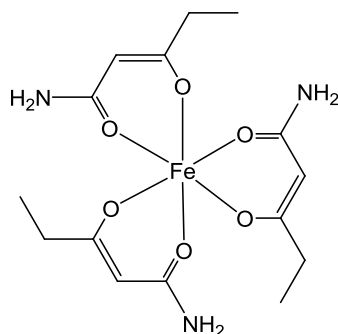
Complejo tris(*N,N*-dimetil-3-oxoheptanamida)-hierro(III)



En analogía a los ejemplos precedentes, el complejo tris(*N,N*-dimetil-3-oxoheptanamida)-hierro(III) fue preparado arrancando con cloruro de hierro(III) y dimetilamida de ácido 3-oxo-heptanoico.

15 Ejemplo 18

Complejo tris(3-oxopentanamida)-hierro(III)



15,0 mmol (1,73 g) de 3-oxopentanamida fueron disueltos en 100 ml de etanol (anhidro) en un matraz de fondo

redondo de 250 ml con un tubo de secado, y se añadió 5,0 mmol (0,811 g) de FeCl_3 (anhidro). Se añadió 20 mmol (1,68 g) de NaHCO_3 , seguido por agitación durante 3 horas. El monitoreo del pH mostró un pH de 5,2 (la muestra se filtró y se diluyó con agua). La mezcla de reacción se filtró, el filtrado fue concentrado en el evaporador giratorio y el producto se secó a 50 °C en la cámara de secado al vacío. Se obtuvo 2,1 g de producto.

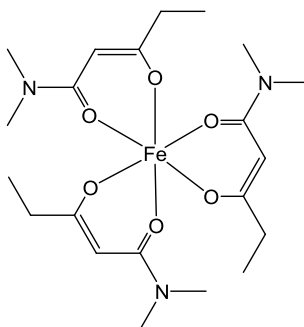
- 5 IR (en sustancia, cm^{-1}): 3318, 3189, 2974, 2938, 2361, 1715, 1625, 1567, 1509, 1458, 1341, 1299, 1242, 1184, 1107, 1077, 1020, 952, 917, 804, 785.

Análisis elemental: C 39,86; H 5,821; N 9,28.

Contenido de Fe: 11,85% [m/m].

Ejemplo 19

- 10 **Complejo tris(*N,N*-dimetil-3-oxopentanamida)-hierro(III)**



- 15 15,0 mmol (2,15 g) de *N,N*-dimetil-3-oxopentanamida fueron disueltos en 75 ml de etanol (anhidro) en un matraz de fondo redondo de 100 ml con un tubo de secado, y se añadió 5,0 mmol (0,811 g) de FeCl_3 (anhidro). Se añadió 20 mmol (1,68 g) de NaHCO_3 , seguido por agitación durante 1,5 horas. El monitoreo del pH mostró un pH de 4,2 (la muestra se filtró y se diluyó con agua). La mezcla de reacción se filtró, el filtrado fue concentrado en el evaporador giratorio y el producto se secó a 50 °C en la cámara de secado al vacío. Se obtuvo 2,4 g de producto.

IR (en sustancia, cm^{-1}): 2965, 2933, 2871, 2362, 1720, 1596, 1553, 1526, 1492, 1428, 1402, 1371, 1352, 1311, 1259, 1197, 1175, 1061, 1020, 983, 932, 835, 798, 766, 718, 688.

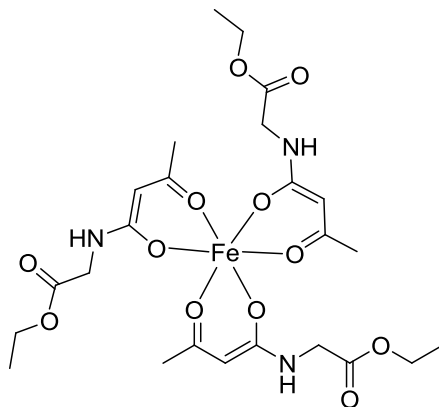
Análisis elemental: C 50,35; H 7,307; N 8,31.

- 20 Contenido de Fe: 10,50% [m/m].

Ejemplo 20

Complejo tris(*N*-(3-oxobutanoil)glicinato de etilo)-hierro(III)

(tris(acetato de (3-oxo-butirilamino)etilo)hierro)



- 25 Una solución de 0,50 g (3,08 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 5 ml de etanol se añadió en gotas a una solución de 1,73 g (9,25 mmol) de *N*-(3-oxobutanoil)glicinato de etilo (o acetato de (3-oxo-butirilamino)etilo, respectivamente) en 20 ml de etanol. Luego, se añadió 1,56 g (18,50 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, se lavó con 10 ml de EtOH, el filtrado se separó y el residuo se secó durante la noche en la cámara de secado a 50 °C. Se obtuvo 2,11 g de

producto como un aceite de color marrón.

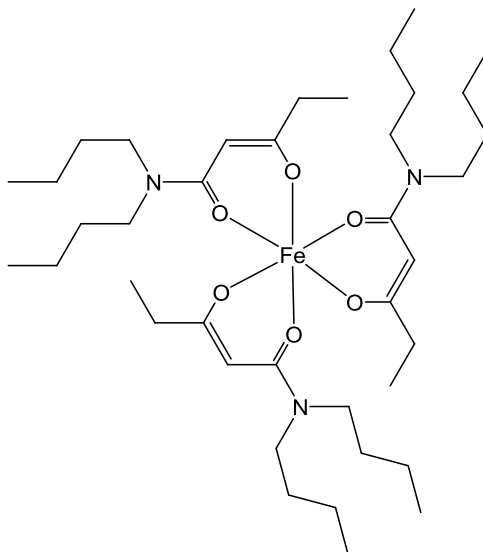
IR (en sustancia, cm^{-1}): 3304, 2982, 2936, 1736, 1661, 1586, 1543, 1497, 1453, 1411, 1374, 1284, 1184, 1134, 1051, 1026 .

Análisis elemental: C 44,14; H 6,11; N 6,18.

5 Contenido de Fe: 8,47% [m/m].

Ejemplo 21

Complejo tris-(*N,N*-dibutil-3-oxopentanamida)-hierro(III)



10 18 mmol (4,09 g) de *N,N*-dibutil-3-oxopentanamida se disolvió en 90 ml de etanol (anhidro) y se añadió 6 mmol (0,811 g) de FeCl_3 (anhidro). Luego, se añadió 5,93 ml de solución de etilato de sodio (21% m/m, aproximadamente 18 mmol de etilato de sodio) y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró en un evaporador giratorio. El residuo se disolvió en 120 ml de diclorometano, se filtró de nuevo, el filtrado se evaporó y el producto se secó en un horno de vacío a 50 °C. Esto dio 4,0 g del compuesto título.

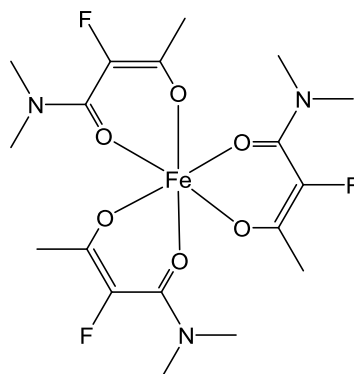
15 IR (puro, cm^{-1}): 2957, 2931, 2872, 2359, 1721, 1634, 1596, 1556, 1513, 1491, 1461, 1429, 1393, 1366, 1316, 1291, 1254, 1225, 1190, 1155, 1112, 1079, 1062, 990, 926, 799, 767, 733, 711, 657.

CHN-Análisis elemental: C, 62,57; H, 9,64; N, 5,66.

Contenido de Fe: 7,3% [m/m]

Ejemplo 22

Complejo tris-(2-fluoro-*N,N*-dimetil-3-oxobutanamida)-hierro(III)



20 15 mmol (2,32 g) 2-fluoro-*N,N*-dimetil-3-oxobutanamida se disolvió en 125 ml de etanol (anhidro), y se añadió 4,86 ml de solución de etilato de sodio (21% m/m, aproximadamente 15 mmol de etóxido de sodio). Luego, 5 mmol (0,811 g) de FeCl_3 (anhidro) se añadió y se agitó durante 2 h a 50 °C. La mezcla de reacción se filtró después del

enfriamiento, el filtrado se concentró en un evaporador giratorio y el producto se secó en un horno de vacío a 50 °C. Esto dio 2,5 g del compuesto título.

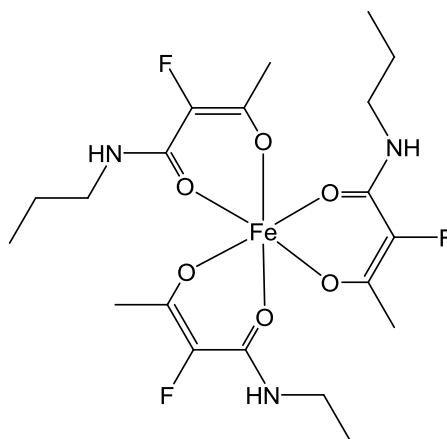
IR (puro, cm^{-1}): 2937, 2361, 2341, 1737, 1656, 1573, 1477, 1419, 1402, 1361, 1332, 1259, 1209, 1145, 1051, 1020, 977, 894, 870, 736.

5 CHN-Análisis elemental: C, 38,59; H, 5,23; N, 7,15.

Contenido de Fe: 9,96% [m/m]

Ejemplo 23

Complejo tris-(2-fluoro-3-oxo-N-propilbutanamida)-hierro(III)



10 18 mmol (2,9 g) 2-fluoro-3-oxo-N-propilbutanamida y 6 mmol (0,972 g) de FeCl_3 (anhidro) se disolvió en 90 ml de etanol (anhidro), y se añadió 2,78 ml de solución de metilato de sodio (30% m/m, aproximadamente 15 mmol de metóxido de sodio). Se agitó durante otra 1 h, y la solución de reacción se filtró. El filtrado se concentró en un evaporador giratorio y el producto se secó en un horno de vacío a 50 °C. Esto dio 3,14 g del compuesto título.

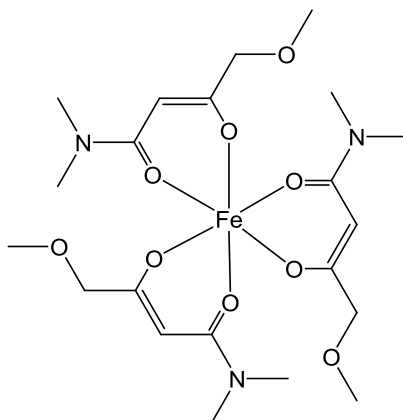
15 IR (puro, cm^{-1}): 3306, 3090, 2966, 2936, 2876, 1736, 1674, 1602, 1549, 1522, 1459, 1438, 1382, 1275, 1246, 1160, 1114, 1088, 1050, 992, 958, 899, 821, 774, 744, 645.

CHN-Análisis elemental: C, 44,36; H, 6,08; N, 7,22.

Contenido de Fe: 9,34% [m/m]

Ejemplo 24

Complejo tris-(4-metoxi-N,N-dimetil-3-oxobutanamida)-hierro(III)



20 57 mmol (9,1 g) de 4-metoxi-N,N-dimetil-3-oxobutanamida y 19 mmol (3,08 g) de FeCl_3 (anhidro) se disolvieron en 260 ml de etanol (anhidro), y se añadió 9,84 ml de solución de metóxido de sodio (30% m/m, aproximadamente 53 mmol de metóxido de sodio). Se agitó durante otra 1 h y la solución de reacción se filtró. El filtrado se concentró en un evaporador giratorio y el producto se secó en un horno de vacío a 50 °C. Esto dio 10,5 g del compuesto título.

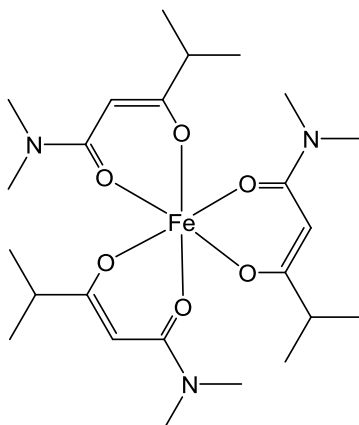
IR (puro, cm^{-1}): 2930, 2822, 1730, 1603, 1568, 1497, 1424, 1402, 1368, 1331, 1260, 1200, 1174, 1109, 1059, 1023, 992, 959, 924, 862, 769, 736, 681.

CHN-Análisis elemental: C, 44,94; H, 6,66; N, 7,06.

Contenido de Fe: 9,49% [m/m]

5 Ejemplo 25

Complejo tris-(*N,N*,4-trimetil-3-oxopentanamida)-hierro(III)



16 mmol (2,36 g) de *N,N*,4-trimetil-3-oxopentanamida y 5 mmol (0,811 g) de FeCl_3 (anhidro) se disolvieron en 100 ml de etanol (anhidro), y se añadió 2,78 ml de solución de metóxido de sodio (30% m/m, aproximadamente 15 mmol de metóxido de sodio). Se agitó durante otra 1 h y la solución de reacción se filtró. El filtrado se concentró en un evaporador giratorio y el producto se secó en un horno de vacío a 50 °C. Esto dio 2,6 g del compuesto título.

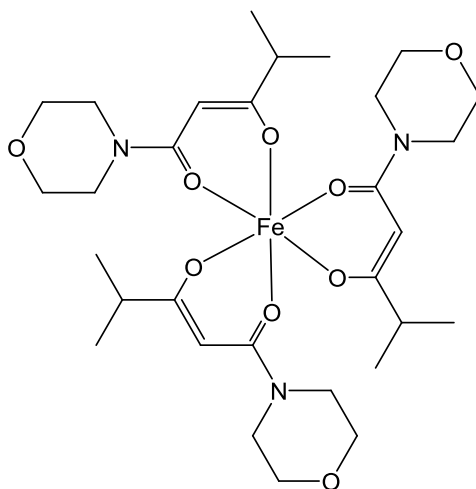
IR (puro, cm^{-1}): 2958, 2927, 2868, 1720, 1593, 1556, 1526, 1502, 1487, 1402, 1378, 1359, 1311, 1260, 1198, 1176, 1157, 1083, 1006, 946, 891, 801, 773, 722, 678, 655.

CHN-Análisis elemental: C, 52,88; H, 7,91; N, 7,50.

15 Contenido de Fe: 10,40% [m/m]

Ejemplo 26

Complejo tris-(4-metil-1-(morfolin-4-il)-pentano-1,3-diona)-hierro(III)



18 mmol (3,59 g) de 4-metil-1-(morfolin-4-il)pentano-1,3-diona y 6 mmol (0,973 g) de FeCl_3 (anhidro) se disolvieron en 50 ml de etanol (anhidro) y se añadió 3,00 ml de solución de metilato de sodio (30% m/m, aproximadamente 16 mmol de metilato de sodio). Se agitó durante otra 1 h y la solución de reacción se filtró. El filtrado se concentró en un evaporador giratorio y el producto se secó en un horno de vacío a 50 °C. Esto dio 4,0 g del compuesto título.

IR (puro, cm^{-1}): 2964, 2924, 2857, 1714, 1678, 1640, 1549, 1516, 1478, 1459, 1439, 1384, 1371, 1357, 1313, 1300,

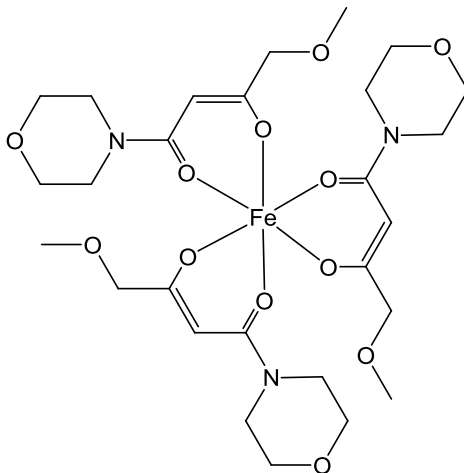
1273, 1244, 1189, 1159, 1114, 1087, 1065, 1018, 990, 947, 885, 851, 773, 717, 680.

CHN-Análisis elemental: C, 48,70; H, 6,84; N, 6,01.

Contenido de Fe: 7,89% [m/m]

Ejemplo 27

5 Complejo tris-(4-metoxi-1-(morfolin-4-il)butano-1,3-diona)-hierro(III)



15 mmol (3,02 g) de 4-metoxi-1-(morfolin-4-il)butano-1,3-diona y 5 mmol (0,811 g) de FeCl_3 (anhidro) se disolvieron en 65 ml de etanol (anhidro) y se añadió 2,59 ml de solución de metilato de sodio (30% m/m, aproximadamente 14 mmol de metilato de sodio). Se agitó durante otra 1 h y la solución de reacción se filtró. El filtrado se concentró en un evaporador giratorio y el producto se secó en un horno de vacío a 50 °C. Esto dio 3,66 g del compuesto título.

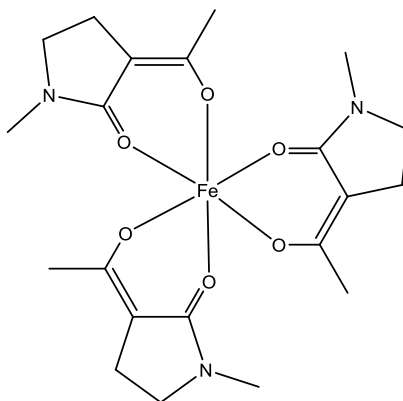
IR (puro, cm^{-1}): 2969, 2897, 2856, 1732, 1640, 1597, 1563, 1514, 1441, 1383, 1301, 1273, 1246, 1197, 1110, 1065, 1017, 992, 961, 922, 863, 765, 730, 676.

CHN-Análisis elemental: C, 47,62; H, 6,90; N, 5,44.

Contenido de Fe: 7,13% [m/m]

15 Ejemplo 28

Complejo tris-(3-acetil-1-metilpirrolidin-2-ona)-hierro(III)



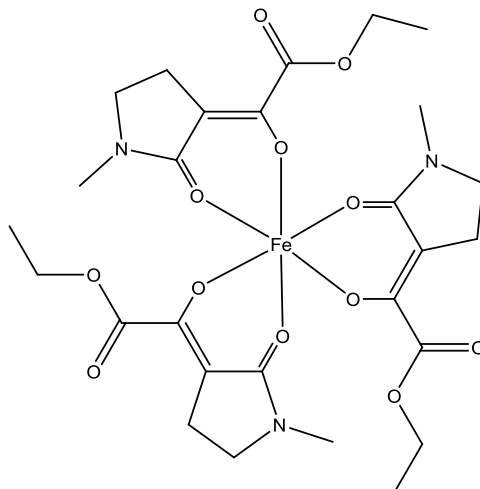
2,48 g (15,30 mmol) de cloruro de hierro(III) se disolvió en 700 ml de etanol y se añadió 6,91 g (49,00 mmol) de 3-acetil-1-metilpirrolidina-2-ona. Se diluyó 9,76 g 25% de solución de metalonato de sodio (45,17 mmol) con 80 ml de etanol y se añadió en gotas a la solución de cloruro de hierro(III). La solución de reacción se agitó durante 30 min y luego se filtró. El filtrado se concentró en un evaporador giratorio hasta secarse y el residuo se secó durante la noche a 50 °C bajo vacío. Esto dio 7,4 g de producto como un polvo de color violeta.

IR (puro, cm^{-1}): 2915, 2866, 1677, 1601, 1553, 1497, 1476, 1443, 1401, 1365, 1344, 1267, 1182, 996, 964, 908, 746, 612.

Contenido de Fe: 11,74 % [m/m].

Ejemplo 29

Complejo tris-((1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)(oxo)acetato de etilo)-hierro(III)



5 9,72 g de una solución de etóxido de hierro (2,22% Fe [m/m], 3,86 mmol) en etanol se diluyó en una atmósfera de nitrógeno con 40 ml de etanol seco. Se añadió 2,30 g (11,55 mmol) de (1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)(oxo)acetato de etilo a la solución y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego, la solución se evaporó en un evaporador giratorio hasta secarse y el residuo se secó a 50 °C durante la noche bajo vacío. Esto dio 2,6 g de producto como un sólido de color rojo.

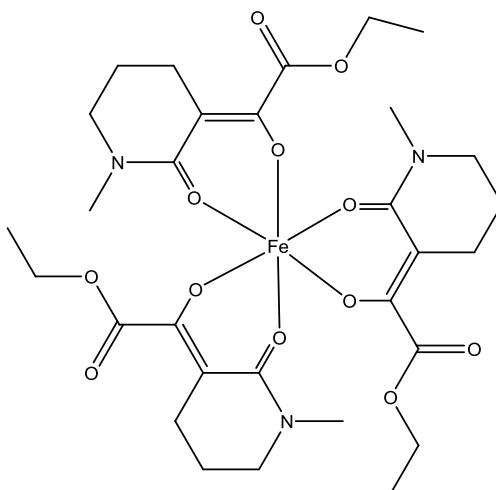
10 IR (puro, cm^{-1}): 2933, 2896, 1719, 1704, 1607, 1500, 1477, 1455, 1407, 1395, 1367, 1350, 1303, 1270, 1207, 1170, 1107, 1031, 1008, 914, 869, 780, 743, 718, 633.

Análisis elemental: C 47,90% H 5,43% N 6,11%.

Contenido de Fe: 8,48 % [m/m].

Ejemplo 30

15 Complejo tris-((1-metil-2-oxopiperidin-3-il)(oxo)acetato de etilo)-hierro(III)



20 Se disolvió 0,65 g (4,00 mmol) de cloruro de hierro(III) en 25 ml de THF y se añadió 2,56 g (12,00 mmol) de (1-metil-2-oxopiperidin-3-il)(oxo)acetato de etilo. Después de 40 min de tiempo de agitación se añadió 1,21 g (12,00 mmol) trietilamina y se agitó durante un tiempo adicional de 60 min a temperatura ambiente. Luego, se añadió 2,59 g de solución de metóxido de sodio al 25% (12,00 mmol) en gotas, y la solución se agitó durante otras 2 horas. La sal precipitada se filtró y el filtrado se concentró en un evaporador giratorio hasta secarse. El residuo se secó durante 1 día a 50 °C en un elevado vacío. Esto dio 2,6 g de producto como un sólido de color rojo.

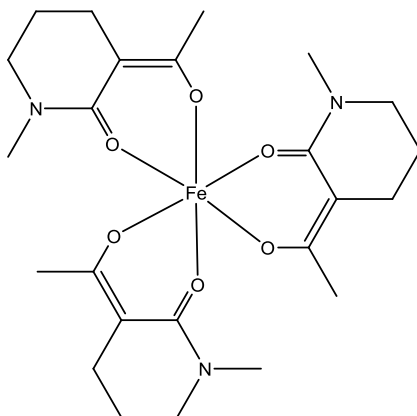
IR (puro, cm^{-1}): 2939, 2863, 1724, 1610, 1573, 1538, 1480, 1402, 1364, 1308, 1256, 1219, 1195, 1101, 1079, 1060, 1016, 959, 920, 892, 858, 811, 764, 724, 692.

Análisis elemental: C 51,62%, H 6,23%, N 5,90%.

Contenido de Fe: 8,2% [m/m].

5 Ejemplo 31

Complejo tris-(3-acetil-1-metilpiperidin-2-ona)-hierro(III)



10 Se disolvió 0,34 g (2,10 mmol) de cloruro de hierro(III) en 100 ml de etanol y se añadió 1,34 g (6,30 mmol) de 3-acetil-1-metilpiperidin-2-ona. Se diluyó 1,33 g 25% de solución de metóxido de sodio (6,13 mmol) con 10 ml de etanol y se añadió en gotas a la solución de reacción. La solución de reacción se agitó durante 30 min y luego se filtró. El filtrado se concentró en un evaporador giratorio hasta secarse y el residuo se retomó en 50 ml de diclorometano. La solución se filtró de nuevo, se removió el diclorometano en un evaporador giratorio y el residuo se secó durante 2 días a 50 °C bajo elevado vacío. Esto dio 1,2 g de producto como un sólido de color rojo oscuro.

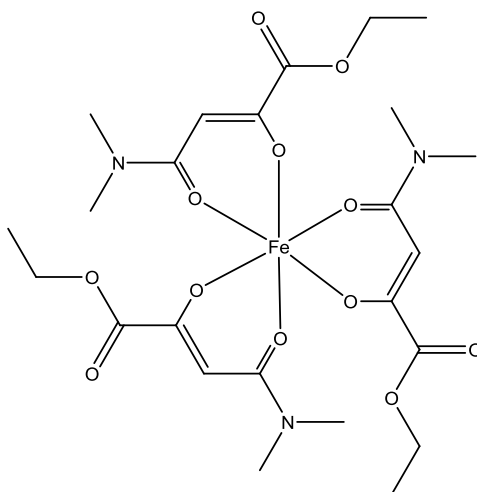
IR (puro, cm^{-1}): 2927, 2855, 1559, 1462, 1399, 1303, 1254, 1202, 1181, 1082, 992, 921, 887, 856, 757, 707, 626.

15 Análisis elemental: C 49,63%, H 6,43%, N 7,23%.

Contenido de Fe: 9,80% [m/m].

Ejemplo 32

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



20 Se disolvió 0,58 g (3,56 mmol) de cloruro de hierro(III) en 80 ml de THF y se añadió 2,00 g (10,69 mmol) de 4-(dimetilamino)-2,4-dioxobutanoato de etilo. Después de 40 min de tiempo de agitación se añadió 1,07 g (10,69 mmol) trietilamina y la mezcla se agitó durante otros 60 min a temperatura ambiente. Luego, se añadió 2,31 g de solución de metóxido de sodio al 25% (10,69 mmol) en gotas y la solución se agitó durante otras 2 horas. La sal precipitada se filtró y el filtrado se concentró en un evaporador giratorio hasta secarse. El residuo se secó durante 1

día a 50 °C en un elevado vacío. Esto dio 2,0 g de producto como un sólido de color rojo.

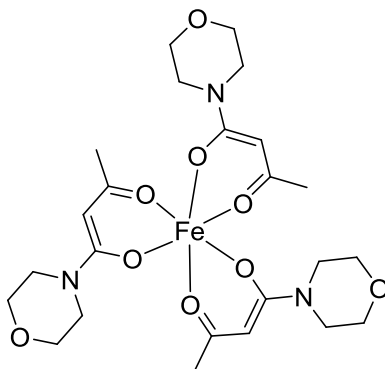
IR (puro, cm^{-1}): 2927, 1719, 1616, 1575, 1501, 1433, 1404, 1362, 1235, 1174, 1136, 1019, 944, 924, 767, 742, 652.

Análisis elemental: C 45,83%, H 5,82%, N 6,83%.

Contenido de Fe: 8,54% [m/m].

5 Ejemplo 33

Complejo tris-(1-(morfolin-4-il)butano-1,3-diona)-hierro(III)



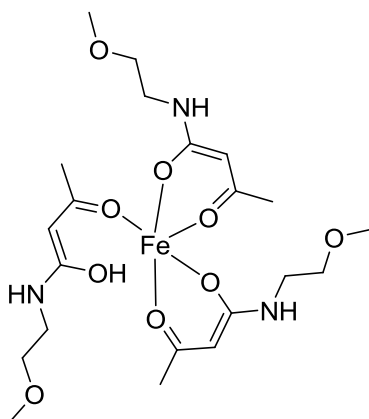
10 A una solución de 3,17 g (18,50 mmol) de 1-(morfolin-4-il)butano-1,3-diona en 40 ml de etanol, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol en gotas. Luego, 6,22 g (74,00 mmol) de bicarbonato de sodio se añadió en porciones. Después de 1,5 h agitando a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó en un evaporador giratorio, y el residuo se secó durante la noche en un horno a 50 °C. Esto dio 3,50 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 2961, 2896, 2854, 1595, 1553, 1509, 1476, 1443, 1362, 1299, 1273, 1244, 1193, 1110.

Contenido de Fe: 9,62 % [m/m].

15 Ejemplo 34

Complejo tris-(N-(2-metoxietil)-3-oxobutanamida)-hierro(III)

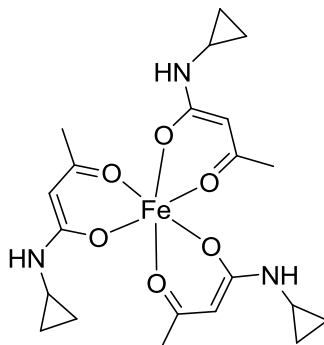


20 A una solución de 1,47 g (9,25 mmol) de N-(2-metoxietil)-3-oxobutanamida en 15 ml de etanol, se añadió una solución de 0,5 g (3,08 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 5 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 1,56 g (18,50 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó en un evaporador giratorio y el residuo se secó durante la noche en un horno a 50 °C. Esto dio 1,51 g de un aceite de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 3269, 2980, 2928, 2882, 2830, 1650, 1550, 1499, 1451, 1410, 1275, 1192, 1117, 1092, 1017, 958.

Contenido de Fe: 9,68 % [m/m].

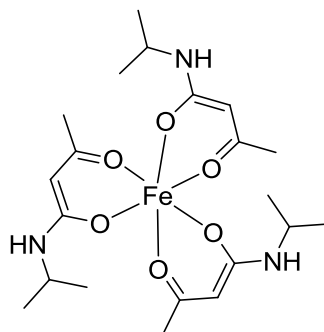
25 Ejemplo 35

Complejo tris-(N-ciclopropil-3-oxobutanamida)-hierro(III)

5 A una solución de 2,61 g (18,50 mmol) de N-ciclopropil-3-oxobutanamida en 30 ml de etanol, una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol se añadió en gotas. Luego, se añadió 3,11 g (37,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo se secó durante la noche en un horno a 50 °C. Esto dio 2,57 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 3245, 3088, 3008, 1549, 1493, 1453, 1405, 1334, 1275, 1219, 1189, 1060, 1023, 981, 937.

Contenido de Fe: 11,00 % [m/m].

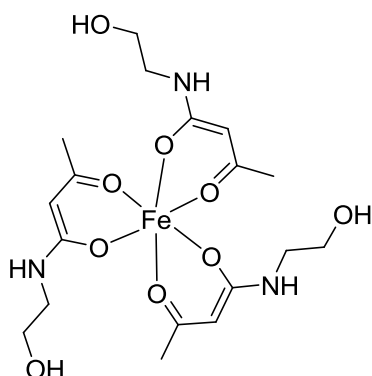
10 **Ejemplo 36****Complejo tris-(3-oxo-N-(propan-2-il)butanamida)-hierro(III)**

15 A una solución de 1,32 g (9,25 mmol) de 3-oxo-N-(propan-2-il)butanamida en 15 ml de etanol, se añadió una solución de 0,5 g (3,08 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 5 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 1,56 g (18,50 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo se secó durante la noche en un horno a 50 °C. Esto dio 1,30 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 3248, 3101, 2972, 2936, 2873, 1544, 1492, 1468, 1447, 1365, 1321, 1265, 1187, 1171, 1129, 998, 968.

20 Contenido de Fe: 11,22 % [m/m].

Ejemplo 37**Complejo tris-(N-(2-hidroxietil)-3-oxobutanamida)-hierro(III)**



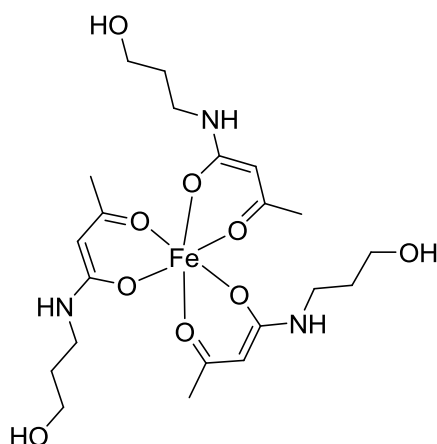
5 A una solución de 2,69 g (18,50 mmol) de N-(2-hidroxietil)-3-oxobutanamida en 40 ml de etanol, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol en gotas. Luego, 6,22 g (74,00 mmol) de bicarbonato de sodio se añadió en porciones. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo se secó durante la noche en un horno a 50 °C. Esto dio 2,72 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 3259, 3110, 2946, 2875, 1552, 1498, 1451, 1405, 1360, 1273, 1188, 1059, 1018, 955, 778.

Contenido de Fe: 11,30 % [m/m].

Ejemplo 38

10 **Complejo tris-(N-(3-hidroxipropil)-3-oxobutanamida)-hierro(III)**



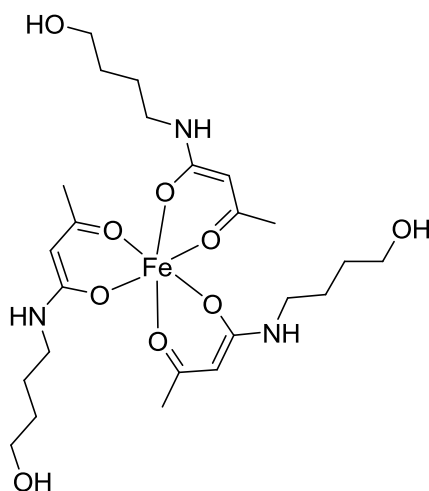
15 A una solución de 1,47 g (9,25 mmol) de N-(3-hidroxipropil)-3-oxobutanamida en 20 ml de etanol, se añadió una solución de 0,5 g (3,08 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 5 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 1,56 g (18,50 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo se secó durante la noche en un horno a 50 °C. Esto dio 1,80 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 3270, 2939, 1551, 1500, 1407, 1270, 1188, 1008, 973, 947, 777.

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

Ejemplo 39

20 **Complejo tris-(N-(4-hidroxibutil)-3-oxobutanamida)-hierro(III)**



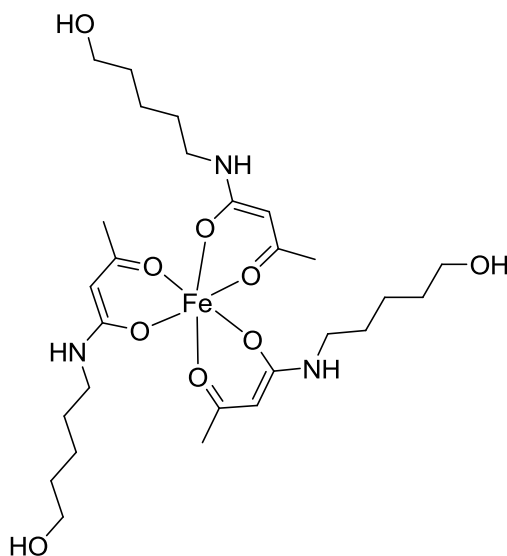
5 A una solución de 2,94 g (18,50 mmol) de N-(4-hidroxibutil)-3-oxobutanamida en 40 ml de etanol, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 3,11 g (37,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo se secó durante la noche en un horno a 50 °C. Esto dio 2,72 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 3273, 2934, 2867, 1649, 1555, 1502, 1436, 1409, 1272, 1188, 1053, 1027, 946, 778.

Contenido de Fe: 9,36 % [m/m].

Ejemplo 40

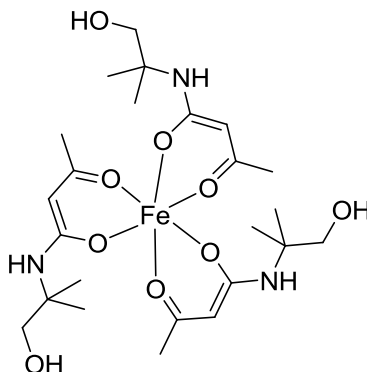
10 **Complejo tris-(N-(5-hidroxipentil)-3-oxobutanamida)-hierro(III)**



15 A una solución de 3,46 g (18,50 mmol) de N-(5-hidroxipentil)-3-oxobutanamida en 40 ml de etanol, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 3,11 g (37,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo se secó durante la noche en un horno a 50 °C. Esto dio 3,51 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 3255, 3109, 2932, 2862, 1558, 1500, 1433, 1407, 1274, 1187, 1021, 949, 779.

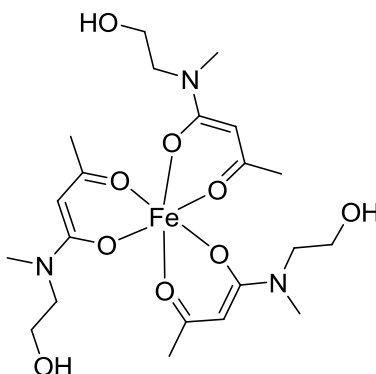
Contenido de Fe: 8,85 % [m/m].

Ejemplo 41**Complejo tris-(N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-oxobutanamida)-hierro(III)**

- 5 A una solución de 3,20 g (18,50 mmol) de N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-oxobutanamida en 40 ml de etanol, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) anhidro en gotas en 10 ml de etanol. Luego, se añadió 3,11 g (37,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo se secó durante la noche en un horno a 50 °C. Esto dio 3,42 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 3286, 2972, 2927, 1593, 1550, 1498, 1446, 1411, 1363, 1287, 1225, 1189, 1050, 962.

- 10 Contenido de Fe: 9,17 % [m/m].

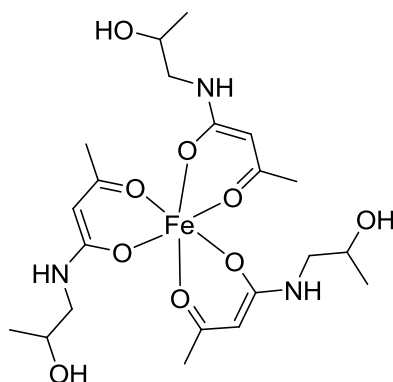
Ejemplo 42**Complejo tris-(N-(2-hidroxietil)-N-metil-3-oxobutanamida)-hierro(III)**

- 15 A una solución de 2,94 g (18,50 mmol) de N-(2-hidroxietil)-N-metil-3-oxobutanamida en 30 ml de etanol, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 3,11 g (37,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo se secó durante la noche en un horno a 50 °C. Esto dio 3,11 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 3371, 2975, 2930, 2884, 1638, 1561, 1517, 1494, 1436, 1351, 1301, 1205, 1170, 1051, 958.

- 20 Contenido de Fe: 9,61 % [m/m].

Ejemplo 43**Complejo tris-(N-(2-hidroxipropil)-3-oxobutanamida)-hierro(III)**



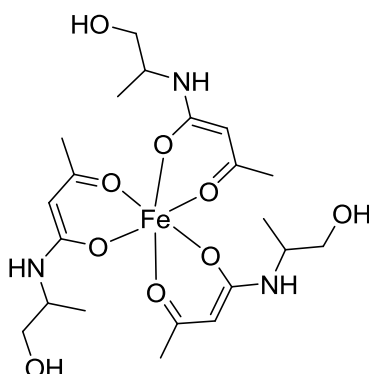
5 A una solución de 2,94 g (18,50 mmol) de N-(2-hidroxipropil)-3-oxobutanamida en 30 ml de etanol, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 6,22 g (74,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo se secó durante la noche en un horno a 50 °C. Esto dio 3,11 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 3281, 2973, 2925, 1552, 1501, 1454, 1409, 1377, 1272, 1190, 1079, 1053, 951, 777.

Contenido de Fe: 9,84 % [m/m].

Ejemplo 44

10 **Complejo tris-(N-(1-hidroxipropan-2-il)-3-oxobutanamida)-hierro(III)**



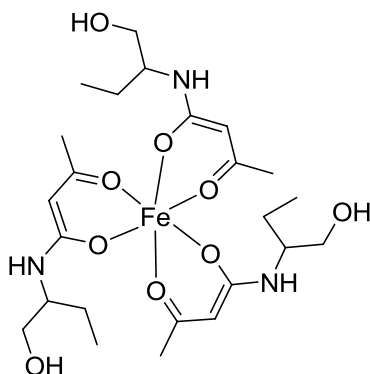
15 A una solución de 2,94 g (18,50 mmol) de N-(2-hidroxipropil)-3-oxobutanamida en 30 ml de etanol, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 6,22 g (74,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo se secó durante la noche en un horno a 50 °C. Esto dio 3,22 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 3259, 2973, 1551, 1494, 1451, 1409, 1270, 1189, 1158, 1091, 1041, 962.

Contenido de Fe: 9,57 % [m/m].

Ejemplo 45

20 **Complejo tris-(N-(1-hidroxibutan-2-il)-3-oxobutanamida)-hierro(III)**



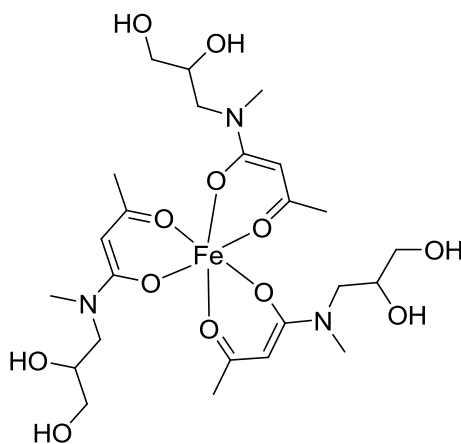
5 A una solución de 3,21 g (18,50 mmol) de N-(1-hidroxibutano-2-il)-3-oxobutanamida en 30 ml de etanol, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 6,22 g (74,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo se secó durante la noche en un horno a 50 °C. Esto dio 3,22 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 3268, 2965, 2933, 2875, 1546, 1493, 1457, 1410, 1285, 1188, 1049, 1000, 959, 775.

Contenido de Fe: 9,39 % [m/m].

Ejemplo 46

10 **Complejo tris-(N-(2,3-dihidroxiopropil)-3-oxobutanamida)-hierro(III)**



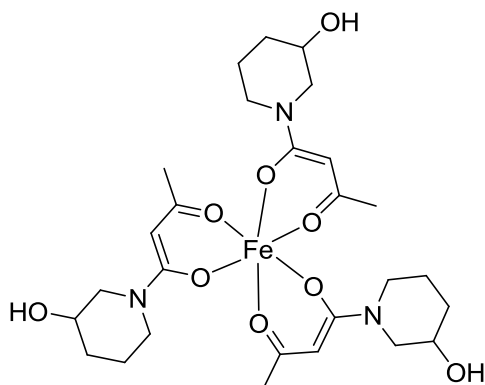
15 A una solución de 1,75 g (9,25 mmol) de N-(2,3-dihidroxiopropil)-3-oxobutanamida en 20 ml de etanol, se añadió una solución de 0,5 g (3,08 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 5 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 1,56 g (18,50 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo se secó durante la noche en un horno a 50 °C. Esto dio 1,80 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 3349, 2929, 1635, 15559, 1519, 1493, 1353, 1210, 1157, 1099, 1044, 996, 956, 765.

Contenido de Fe: 8,81 % [m/m].

Ejemplo 47

20 **Complejo tris-(1-(3-hidroxipiperidin-1-il)butano-1,3-diona)-hierro(III)**



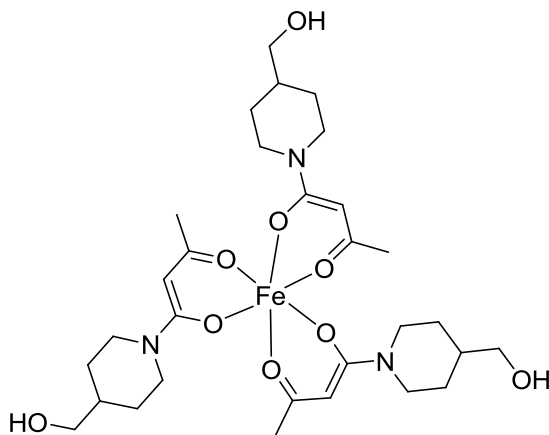
5 A una solución de 3,43 g (18,50 mmol) de 1-(3-hidroxipiperidin-1-il)butano-1,3-diona en 50 ml de etanol, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 1,56 g (18,50 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar durante 4 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo se secó durante la noche en un horno a 50 °C. Esto dio 3,51 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 3290, 2929, 2859, 1554, 1509, 1483, 1441, 1363, 1254, 1228, 1206, 1143, 1072, 997, 953, 858, 760.

Contenido de Fe: 8,73 % [m/m].

Ejemplo 48

10 **Complejo tris-(1-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]butano-1,3-diona)-hierro(III)**



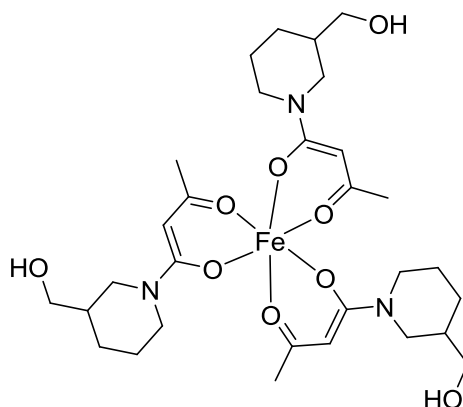
15 A una solución de 3,68 g (18,50 mmol) de 1-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]butano-1,3-diona en 50 ml de etanol, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 3,11 g (37,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo se secó durante la noche en un horno a 50 °C. Esto dio 3,81 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 3334, 2916, 2858, 1555, 1511, 1485, 1445, 1366, 1268, 1247, 1217, 1088, 1033, 979, 953, 760.

Contenido de Fe: 8,39 % [m/m].

Ejemplo 49

20 **Complejo tris-(1-[3-(hidroximetil)piperidin-1-il]butano-1,3-diona)-hierro(III)**



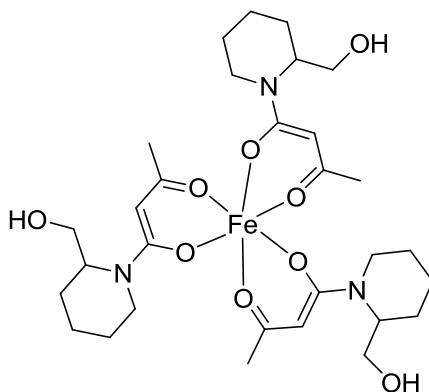
5 A una solución de 3,68 g (18,50 mmol) de 1-[3-(hidroximetil)piperidin-1-il]butano-1,3-diona en 50 ml de etanol, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 3,11 g (37,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo se secó durante la noche en un horno a 50 °C. Esto dio 3,92 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 3350, 2922, 2858, 1555, 1510, 1485, 1440, 1366, 1259, 1088, 1039, 995, 953, 760.

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

Ejemplo 50

10 **Complejo tris-(1-[2-(hidroximetil)piperidin-1-il]butano-1,3-diona)-hierro(III)**



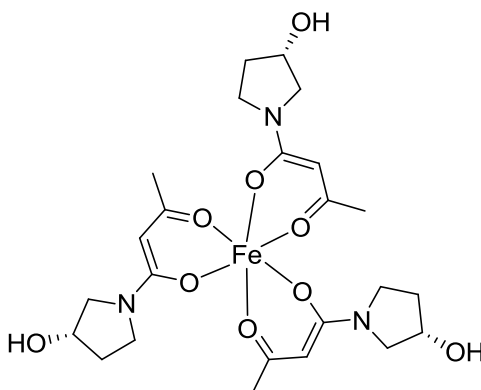
15 A una solución de 3,68 g (18,50 mmol) de 1-[2-(hidroximetil)piperidin-1-il]butano-1,3-diona en 50 ml de etanol, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 3,11 g (37,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo se secó durante la noche en un horno a 50 °C. Esto dio 3,88 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 3358, 2914, 2854, 1554, 1509, 1484, 1445, 1370, 1311, 1269, 1245, 1217, 1088, 1035, 978, 953, 759.

Contenido de Fe: 8,37 % [m/m].

20 **Ejemplo 51**

Complejo tris-(1-[(3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il]butano-1,3-diona)-hierro(III)

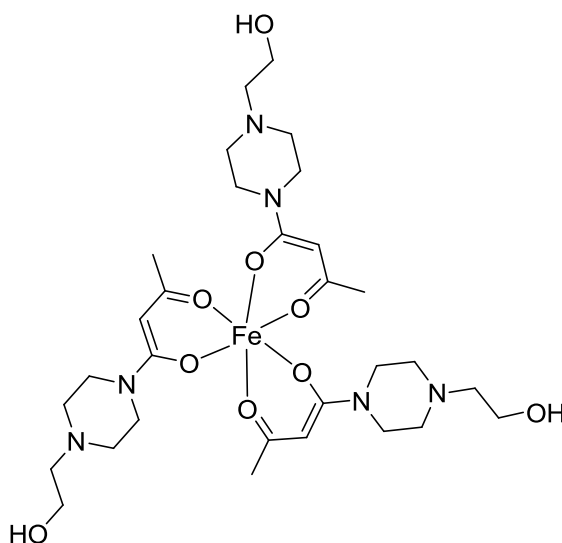


5 A una solución de 3,17 g (18,50 mmol) de 1- [(3S)-3-hidroxipirrolidina-1-il]butano-1,3-diona en 50 ml de etanol, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 3,11 g (37,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo se secó durante la noche en un horno a 50 °C. Esto dio 3,23 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 3315, 2946, 1558, 1514, 1472, 1350, 1206, 1103, 1054, 951, 875, 763. Contenido de Fe: 8,61 % [m/m].

Ejemplo 52

10 **Complejo tris-(1-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]butano-1,3-diona)-hierro(III)**



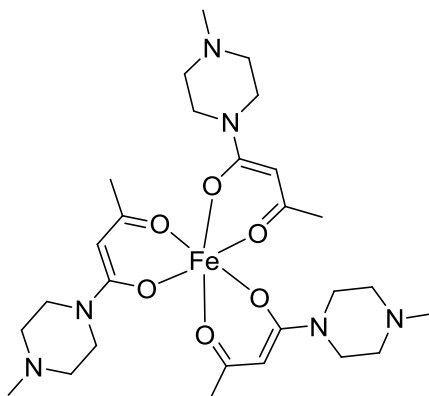
15 A una solución de 3,96 g (18,50 mmol) de 1-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]butano-1,3-diona en 80 ml de MeOH, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 20 ml de MeOH en gotas. Luego, se añadió 3,11 g (37,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó, el residuo fue retomado en 100 ml de diclorometano, se agitó durante 15 minutos, se filtró, y el filtrado se evaporó. El residuo se retomó en 50 ml de EtOH, se evaporó de nuevo y el residuo resultante se secó durante la noche en el horno de secado. Esto dio 4,10 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 3365, 2914, 2809, 1591, 1554, 1509, 1480, 1443, 1369, 1290, 1249, 1138, 1050, 983, 960, 876, 759, 673.

20 Contenido de Fe: 7,89 % [m/m].

Ejemplo 53

Complejo tris-(1-(4-metilpiperazin-1-il)butano-1,3-diona)-hierro(III)



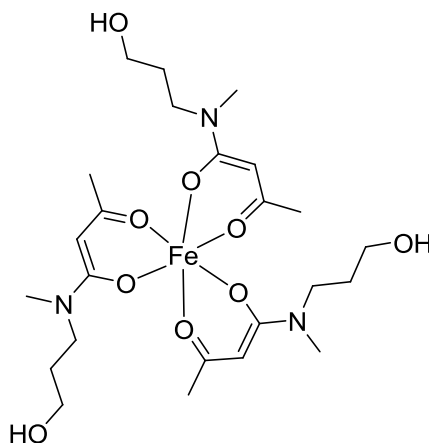
- 5 A una solución de 3,41 g (18,50 mmol) de 1-(4-metil-1-il)butano-1,3-diona en 80 ml de MeOH, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 20 ml de MeOH en gotas. Luego, se añadió 3,11 g (37,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó, el residuo fue retomado en 100 ml de diclorometano, se agitó durante 15 minutos, se filtró, y el filtrado se evaporó. El residuo se retomó en 50 ml de EtOH, se evaporó de nuevo y el residuo resultante se secó durante la noche en el horno de secado. Esto dio 3,52 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 2934, 2845, 2789, 1554, 1507, 1478, 1445, 1370, 1291, 1257, 1235, 1142, 1092, 1072, 1000, 981, 959, 757.

- 10 Contenido de Fe: 8,77 % [m/m].

Ejemplo 54

Complejo tris-(N-(3-hidroxipropil)-N-metil-3-oxobutanamida)-hierro(III)



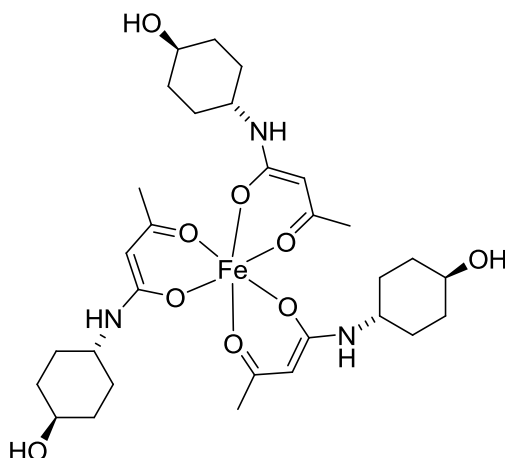
- 15 A una solución de 3,20 g (18,50 mmol) de N-(3-hidroxipropil)-N-metil-3-oxobutanamida en 40 ml de etanol, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 3,11 g (37,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo se secó durante la noche en un horno de secado a 50 °C. Esto dio 3,31 g de un aceite de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 3376, 2919, 1557, 1492, 1348, 1296, 1263, 1212, 1190, 1051, 989, 955, 763.

- 20 Contenido de Fe: 9,08 % [m/m].

Ejemplo 55

Complejo tris-(N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-3-oxobutanamida)-hierro(III)



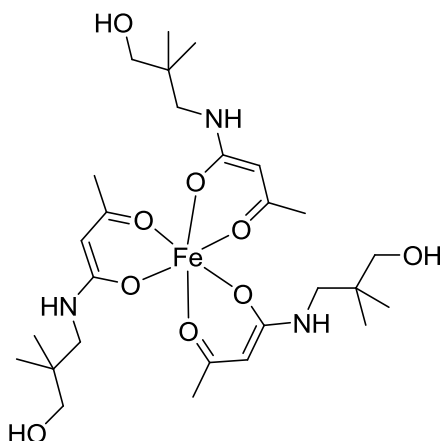
5 A una solución de 3,68 g (18,50 mmol) de N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-3-oxobutanamida en 80 ml de etanol, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 20 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 6,22 g (74,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo se secó durante la noche en un horno a 50 °C. Esto dio 3,81 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 3280, 2932, 2859, 1549, 1494, 1453, 1409, 1371, 1309, 1265, 1187, 1055, 1014, 961, 941, 776.

Contenido de Fe: 7,84 % [m/m].

Ejemplo 56

10 **Complejo tris-(N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-oxobutanamida)-hierro(III)**



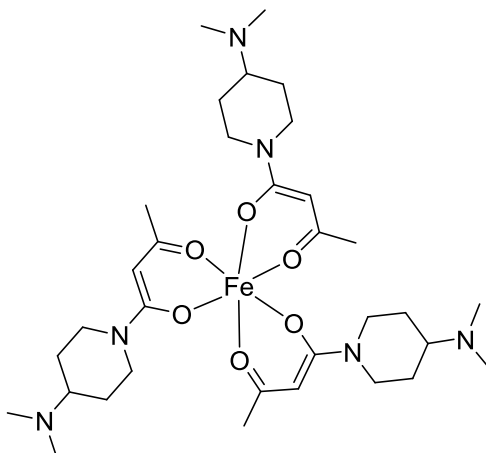
15 A una solución de 3,46 g (18,50 mmol) de N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-oxobutanamida en 50 ml de etanol, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 15 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 6,22 g (74,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar durante 4 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo se secó durante la noche en un horno a 50 °C. Esto dio 4,40 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 3289, 2963, 2872, 1554, 1502, 1450, 1410, 1265, 1190, 1050, 1014, 948, 777.

Contenido de Fe: 8,3 % [m/m].

Ejemplo 57

20 **Complejo tris-(1-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]butano-1,3-diona)-hierro(III)**



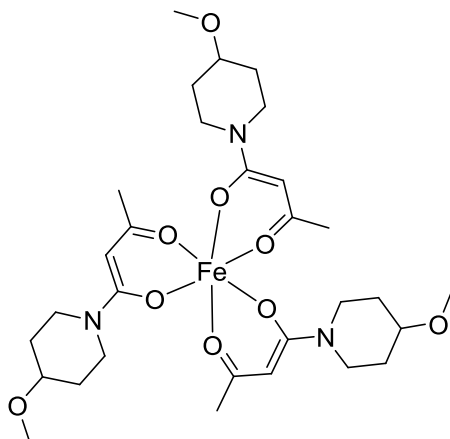
5 A una solución de 3,93 g (18,50 mmol) de 1-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]butano-1,3-diona en 80 ml de MeOH, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de MeOH en gotas. Luego, se añadió 3,11 g (37,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó, el residuo se retomó en 100 ml de diclorometano, se agitó durante 15 minutos, se filtró, y el filtrado se evaporó. El residuo se retomó en 50 ml de EtOH, se evaporó de nuevo y el residuo resultante se secó durante la noche en el horno. Esto dio 4,23 g de un sólido de color marrón.

R (puro, cm^{-1}): 2940, 2858, 2769, 1593, 1553, 1509, 1482, 1448, 1372, 1328, 1271, 1236, 1205, 1040, 957, 874, 758.

10 Contenido de Fe: 7,97 % [m/m].

Ejemplo 58

Complejo tris-(1-(4-metoxipiperidin-1-il]butano-1,3-diona)-hierro(III)

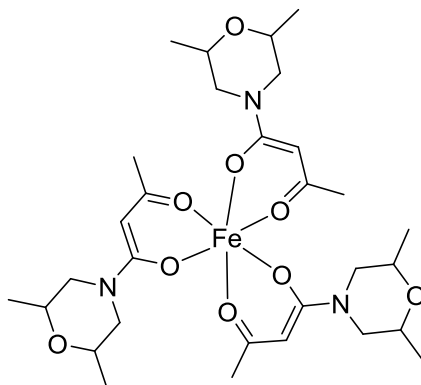


15 A una solución de 3,69 g (18,50 mmol) de 1-(4-metoxipiperidin-1-il]butano-1,3-diona en 80 ml de MeOH, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de MeOH en gotas. Luego, se añadió 3,11 g (37,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de 1 h agitando a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó, el residuo se retomó en 100 ml de diclorometano, 15 min se agitó, filtró, y el filtrado se evaporó. El residuo se retomó en 50 ml de EtOH, se evaporó de nuevo, y el residuo resultante se secó durante la noche en un horno de secado. Esto dio 4,01 g de un sólido de color marrón.

20 IR (puro, cm^{-1}): 2944, 2825, 1634, 1557, 1511, 1452, 1376, 1317, 1271, 1235, 1184, 1096, 1047, 1023, 959, 939, 759.

Contenido de Fe: 8,42 % [m/m].

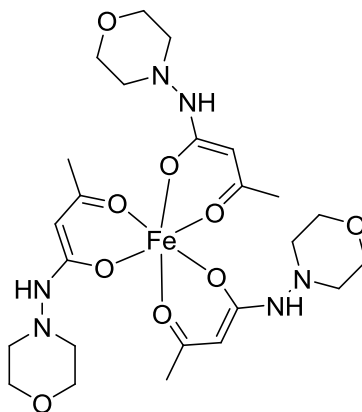
Ejemplo 59

Complejo tris-(1-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)butano-1,3-diona)-hierro(III)

5 A una solución de 3,69 g (18,50 mmol) de 1-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)butano-1,3-diona en 40 ml de etanol, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 3,11 g (37,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo durante la noche se secó en un horno a 50 °C. Esto dio 3,92 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 2974, 2872, 1556, 1510, 1477, 1373, 1258, 1244, 1172, 1138, 1116, 1082, 1050, 1002, 958, 759.

Contenido de Fe: 8,10 % [m/m].

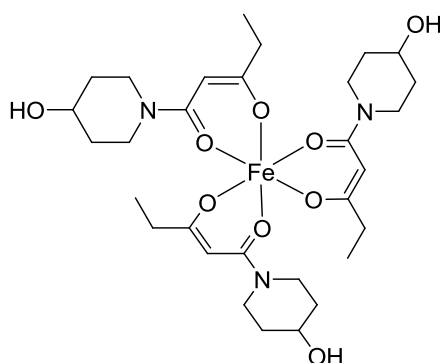
10 **Ejemplo 60****Complejo tris-(N-(morfolin-4-il)-3-oxobutanamida)-hierro(III)**

15 A una solución de 3,44 g (18,50 mmol) de N-(morfolin-4-il)-3-oxobutanamida en 50 ml de etanol, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 20 ml de etanol en gotas. Luego, 3,11 g (37,00 mmol) de bicarbonato de sodio se añadió en porciones. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo se secó durante la noche en un horno a 50 °C. Esto dio 3,63 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 3209, 2854, 1569, 1518, 1430, 1366, 1335, 1265, 1204, 1108, 1072, 1044, 975, 952, 869, 778, 703.

Contenido de Fe: 8,34 % [m/m].

20 **Ejemplo 61****Complejo tris-(1-(4-hidroxipiperidin-1-il)pentano-1,3-diona)-hierro(III)**



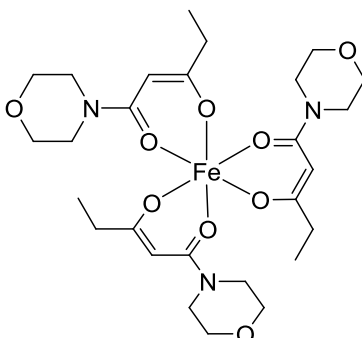
5 Para la solución de 5,54 g (27,8 mmol) de 1-(4-hidroxipiperidin-1-il)pentano-1,3-diona en 45 ml de etanol anhidro, se añadió una solución de 1,51 g (9,31 mmol) cloruro de hierro(III) anhidro en 10 ml de etanol anhidro, seguido por 4,67 g (55,6 mmol) de bicarbonato de sodio. Después de 6,5 h, la mezcla de reacción se filtró y los sólidos descartaron. El filtrado se libró del solvente en un evaporador giratorio y el residuo se secó durante 16 h en un horno de vacío. Esto dio 5,56 g de un sólido de color marrón rojizo.

IR (puro, cm^{-1}): 2932, 2870, 1588, 1551, 1509, 1444, 1382, 1366, 1314, 1265, 1224, 1119, 1074, 978, 924, 832, 801, 764, 705, 661.

Contenido de Fe: 8,26 %

10 Ejemplo 62

Complejo tris-(1-(morfolin-4-il)pentano-1,3-diona)-hierro(III)



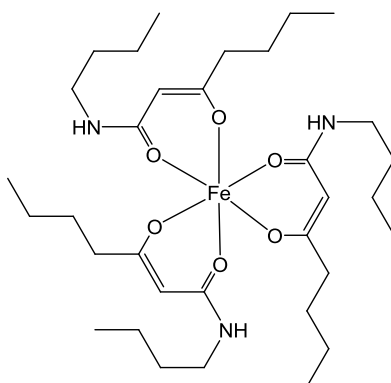
15 A una solución de 3,18 g (17,2 mmol) de 1-(morfolin-4-il)pentano-1,3-diona en etanol anhidro, se añadió una solución de 0,997 g (6,15 mmol) de cloruro de hierro(III) anhidro en 11 ml de etanol anhidro. Luego, se añadió 3,11 g (37,0 mmol) de hidrógeno carbonato de sodio y la mezcla de reacción se agitó 4 horas. Los sólidos se filtraron y descartaron. El filtrado se evaporó en un evaporador giratorio hasta secarse y el residuo se secó durante 16 h en un horno de vacío. Esto dio 3,33 g de un sólido de color rojo parduzco.

IR (puro, cm^{-1}): 2964, 2851, 1591, 1551, 1510, 1473, 1439, 1380, 1315, 1300, 1274, 1241, 1189, 1112, 1063, 1003, 929, 857, 801, 763, 706, 664, 593.

20 Contenido de Fe: 9,13 % [m/m].

Ejemplo 63

Complejo tris-(*N*-butil-3-oxoheptanamida)-hierro(III)



5 60 mmol (11,96 g) de N-butil-3-oxoheptanamida y 20 mmol (3,24 g) de FeCl_3 (anhidro) se disolvió en 110 ml de etanol (anhidro), y se añadió 10,4 ml de solución de metilato de sodio (30% m/m). Se agitó durante 0,5 horas y la solución de reacción se filtró. El filtrado se concentró en un evaporador giratorio y el producto se secó. Esto dio 13,7 g del compuesto título.

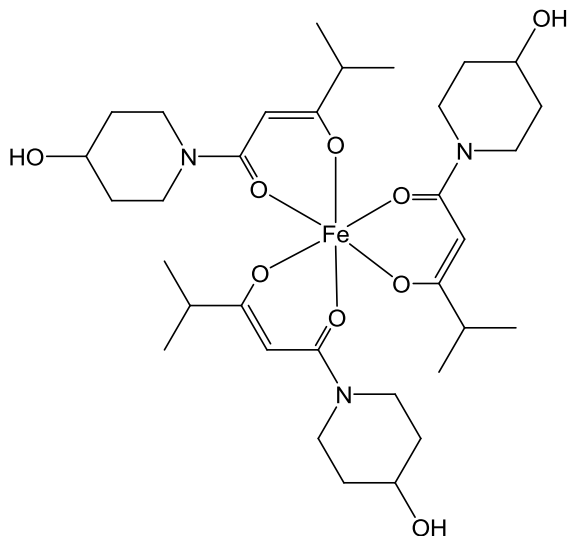
IR (puro, cm^{-1}): 2956, 2930, 2871, 1717, 1656, 1558, 1500, 1435, 1376, 1325, 1299, 1271, 1177, 1103, 1085, 1050, 994, 948, 894, 778, 682.

CHN-Análisis elemental: C, 59,26; H, 9,21; N, 6,12.

Contenido de Fe: 7,39% [m/m]

10 Ejemplo 64

Complejo tris-(1-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-metilpentano-1,3-diona)-hierro(III)



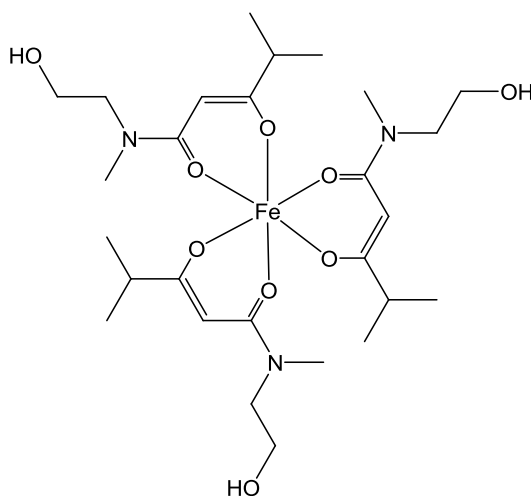
15 90 mmol (19,2 g) de 1-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-metilpentano-1,3-diona y 30 mmol (4,87 g) de FeCl_3 (anhidro) se disolvió en 150 ml de etanol (anhidro) y se añadió 30 ml de solución de etilato de sodio (21% m/m). Se agitó durante 0,5 h y la solución de reacción se filtró. El filtrado se concentró en un evaporador giratorio y el producto se secó en un horno de vacío a 50 °C. Esto dio 19,8 g del compuesto título.

IR (puro, cm^{-1}): 2927, 2866, 1550, 1513, 1443, 1372, 1312, 1265, 1225, 1190, 1157, 1119, 1072, 1022, 980, 945, 882, 823, 808, 771, 714, 660, 646. CHN-Análisis elemental: C, 52,00; H, 7,79; N, 5,99.

Contenido de Fe: 7,21% [m/m]

20 Ejemplo 65

Complejo tris-(N-(2-hidroxietil)-N,4-dimetil-3-oxopentanamida)-hierro(III)



5 90 mmol (17,93 g) de N-(2-hidroxietil)-N,4-dimetil-3-oxopentanamida y 30 mmol (4,87 g) de FeCl₃ (anhidro) se disolvió en 150 ml de etanol (anhidro) y se añadió 15 ml de solución de metilato de sodio (30% m/m). Se agitó durante otra 0,5 h y la solución de reacción se filtró. El filtrado se concentró en un evaporador giratorio y el producto se secó en un horno de vacío a 50 °C. Esto dio 20,7 g del compuesto título.

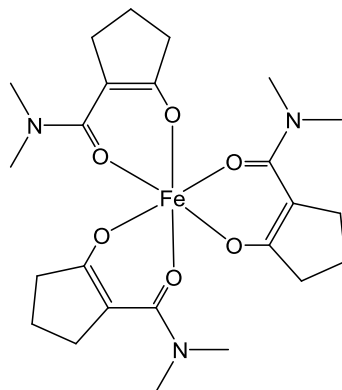
IR (puro, cm⁻¹): 2966, 2926, 2859, 1714, 1627, 1550, 1517, 1479, 1460, 1439, 1384, 1371, 1358, 1301, 1273, 1246, 1190, 1159, 1114, 1087, 1065, 1051, 1019, 991, 947, 927, 884, 850, 774, 717, 682.

CHN-Análisis elemental: C, 44,04; H, 6,97; N, 6,33.

Contenido de Fe: 7,79% [m/m]

10 Ejemplo 66

Complejo tris-(N,N-dimetil-2-oxociclopentanocarboxamida)-hierro(III)



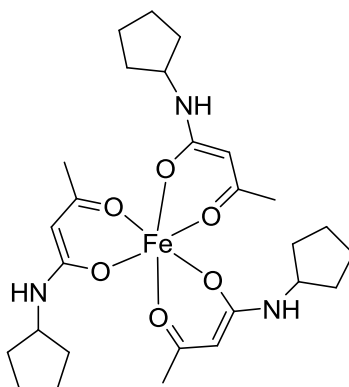
15 18 mmol (3,29 g) de N,N-dimetil-2-oxociclopentanocarboxamida (pureza >85%) y 6 mmol (0,925 g) de FeCl₃ (anhidro) se disolvió en 50 ml de etanol (anhidro), y se añadió 3 ml de solución de metilato de sodio (30% m/m). Se agitó durante 1 h y la solución de reacción se filtró. El filtrado se concentró en un evaporador giratorio y el producto se secó en un horno de vacío a 50 °C. Esto dio 3,9 g del compuesto título.

IR (puro, cm⁻¹): 2945, 2882, 1735, 1635, 1555, 1491, 1466, 1451, 1411, 1395, 1362, 1347, 1303, 1262, 1215, 1186, 1169, 1141, 1099, 1050, 1020, 983, 946, 915, 903, 885, 834, 770, 754, 733, 694, 638.

Contenido de Fe: 8,03% [m/m]

20 Ejemplo 67

Complejo tris-(N-ciclopentil-3-oxobutanamida)-hierro(III)



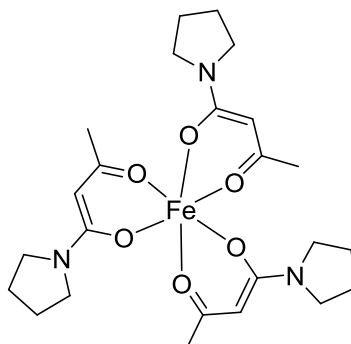
5 A una solución de 31,3 g (18,50 mmol) de N-ciclopentil-3-oxobutanamida en 40 ml de etanol, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 6,22 g (74,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo se secó durante la noche en un horno a 50 °C. Esto dio 3,74 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 3256, 2956, 2869, 1550, 1491, 1450, 1409, 1357, 1265, 1185, 1042, 1015, 951, 780.

Contenido de Fe: 9,17 % [m/m].

Ejemplo 68

10 Complejo tris-(1-(pirrolidin-1-il)butano-1,3-diona)-hierro(III)



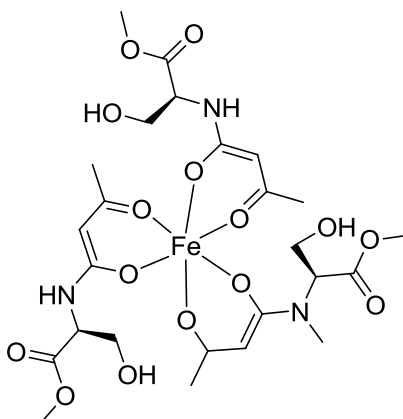
15 A una solución de 2,87 g (18,50 mmol) de 1-(pirrolidina-1-il)butano-1,3-diona en 40 ml de etanol, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol en gotas. Luego, 6,22 g (74,00 mmol) de bicarbonato de sodio se añadió en porciones. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo se secó durante la noche en un horno a 50 °C. Esto dio 3,41 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 2966, 2869, 1556, 1511, 1473, 1457, 1351, 1328, 1224, 1206, 1117, 1080, 996, 971, 953, 761.

Contenido de Fe: 10,16 % [m/m].

Ejemplo 69

20 Complejo tris-(metil-N-(3-oxobutanoil)-L-serinato)-hierro(III)



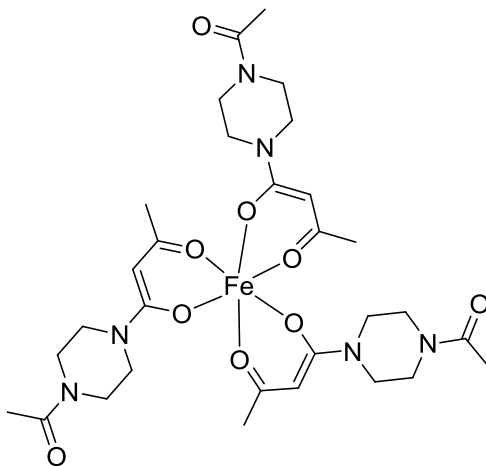
5 A una solución de 3,75 g (18,50 mmol) de N-(3-oxobutanoil)-L-serinato de metilo en 50 ml de etanol, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 3,11 g (37,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo se secó durante la noche en un horno a 50 °C. Esto dio 4,45 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 3285, 2955, 1733, 1543, 1491, 1408, 1343, 1274, 1209, 1186, 1146, 1077, 1054, 1029, 958, 779.

Contenido de Fe: 8,02 % [m/m].

Ejemplo 70

10 **Complejo tris-(1-(4-acetilpiperazin-1-il)butano-1,3-diona)-hierro(III)**



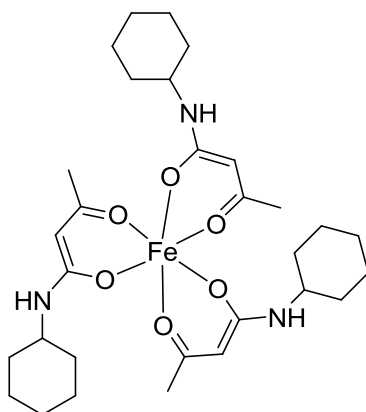
15 A una solución de 3,92 g (18,50 mmol) de 1-(4-acetilpiperazin-1-il)butano-1,3-diona en 80 ml de MeOH, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 20 ml de MeOH en gotas. Luego, se añadió 3,11 g (37,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó, el residuo fue retomado en 200 ml de diclorometano, se agitó durante 15 minutos, se filtró, y el filtrado se evaporó. El residuo se retomó en 50 ml de EtOH, se evaporó de nuevo y el residuo resultante se secó durante la noche en un horno de secado. Esto dio 4,1 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 2914, 1637, 1555, 1511, 1468, 1421, 1367, 1284, 1239, 1172, 1046, 981, 958, 760.

Contenido de Fe: 7,74 % [m/m].

20 **Ejemplo 71**

Complejo tris-(N-ciclohexil-3-oxobutanamida)-hierro(III)



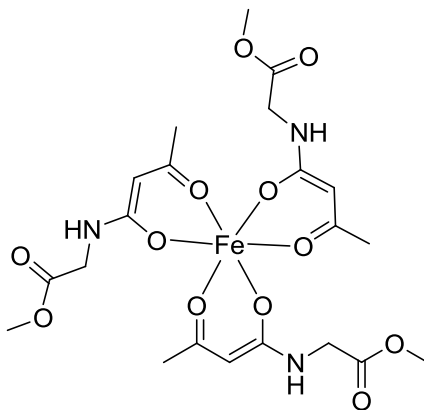
5 A una solución de 3,39 g (18,50 mmol) de N-ciclohexil-3-oxobutanamida en 40 ml de etanol, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 3,11 g (37,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo se secó durante la noche en un horno a 50 °C. Esto dio 3,8 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 3282, 2928, 2854, 1552, 1488, 1448, 1408, 1315, 1278, 1256, 1187, 1150, 1109, 1041, 975, 942, 781.

Contenido de Fe: 8,81 % [m/m].

10 Ejemplo 72

Complejo tris-(metil-N-(3-oxobutanoil)glicinato)-hierro(III)



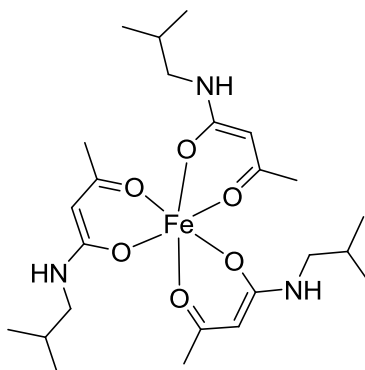
15 A una solución de 3,21 g (18,50 mmol) de N-(3-oxobutanoil)glicinato de metilo en 40 ml de etanol, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 3,11 g (37,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo se secó durante la noche en un horno a 50 °C. Esto dio 3,95 g de un aceite de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 3343, 2955, 1739, 1543, 1495, 1409, 1365, 1284, 1179, 1051, 1011, 988, 779.

Contenido de Fe: 8,95 % [m/m].

20 Ejemplo 73

Complejo tris-(N-(2-metilpropil)-3-oxobutanamida)-hierro(III)



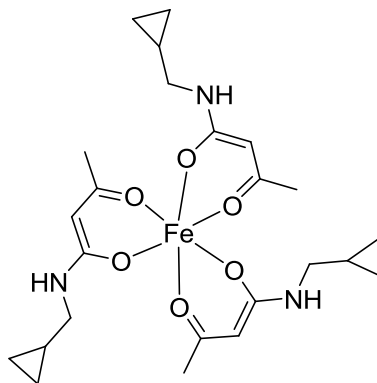
5 A una solución de 2,90 g (18,50 mmol) de N-(2-metilpropil)-3-oxobutanamida en 40 ml de etanol, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 3,11 g (37,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar durante 4 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo se secó durante la noche en un horno a 50 °C. Esto dio 3,49 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 3284, 3110, 2959, 2927, 2871, 1551, 1499, 1433, 1408, 1271, 1188, 1156, 1102, 1018, 954, 940, 777.

Contenido de Fe: 9,70 % [m/m].

10 Ejemplo 74

Complejo tris-(N-(ciclopropilmetil)-3-oxobutanamida)-hierro(III)



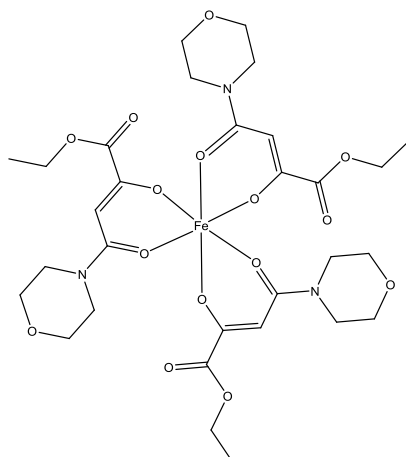
15 A una solución de 1,44 g (9,25 mmol) de N-(ciclopropilmetil)-3-oxobutanamida en 20 ml de etanol, una solución de 0,5 g (3,08 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol se añadió en gotas. Luego, se añadió 1,56 g (18,50 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar durante 4 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo se secó durante la noche en un horno a 50 °C. Esto dio 1,75 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 3270, 1549, 1498, 1431, 1407, 1265, 1187, 1165, 1096, 1023, 951, 830, 778.

Contenido de Fe: 9,89 % [m/m].

20 Ejemplo 75

Complejo tris-(4-(morfolin-4-il)-2,4-dioxobutanoato de etilo)-hierro(III)



- 5 0,24 g (1,45 mmol) de cloruro de hierro(III) se disolvió en 20 ml de THF y se añadió 1,00 g (4,36 mmol) de 4-(morfolin-4-il)-2,4-dioxobutanoato de etilo. Después de 40 min de agitar, se añadió 0,44 g (4,36 mmol) de trietilamina y se permitió agitar durante otros 60 min a temperatura ambiente. Luego, se añadió 4,6 g de solución de etóxido de sodio al 6% (4,4 mmol) en gotas y la solución se agitó durante otras 2 horas. La sal precipitada se filtró y el filtrado se concentró en un evaporador giratorio hasta secarse. El residuo se secó 1 día a 50 °C en elevado vacío. Esto dio 0,8 g de producto como un sólido de color anaranjado.

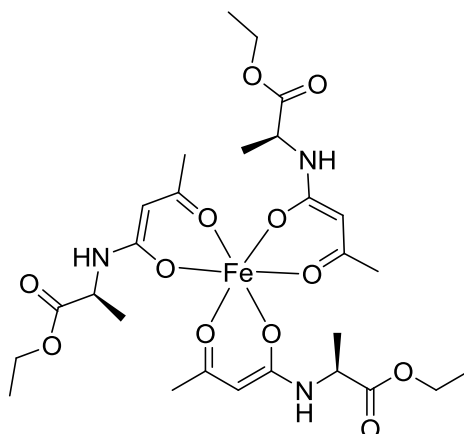
IR (puro, cm^{-1}): 2978, 2923, 2863, 1704, 1610, 1568, 1511, 1442, 1375, 1300, 1275, 1246, 1138, 1111, 1062, 1018, 946, 860, 759, 722, 651.

- 10 Análisis elemental: C 48,54%, H 5,8%, N 5,48%.

Contenido de Fe: 6,9% [m/m].

Ejemplo 76

Complejo tris-(N-(3-oxobutanoil)-L-alaninato de etilo)-hierro(III)



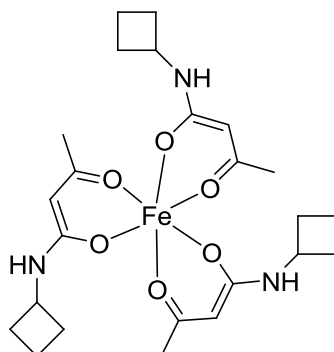
- 15 A una solución de 3,72 g (18,50 mmol) de N-(3-oxobutanoil)-L-alaninato de etilo en 40 ml de etanol, se añadió una solución de 1,00 g (6,17 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 3,11 g (37,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo se secó durante la noche en un horno a 50 °C. Esto dio 4,00 g de un aceite de color marrón.

- 20 IR (puro, cm^{-1}): 3348, 2981, 1733, 1658, 1589, 1539, 1490, 1448, 1411, 1300, 1206, 1186, 1155, 1051, 965, 777.

Contenido de Fe: 7,80 % [m/m].

Ejemplo 77

Complejo tris-(N-ciclobutil-3-oxobutanamida)-hierro(III)



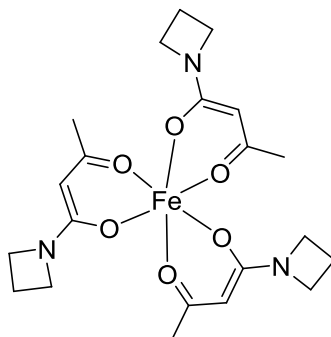
- 5 A una solución de 1,43 g (9,25 mmol) de N-ciclobutil-3-oxobutanamida en 20 ml de etanol, se añadió una solución de 0,5 g (3,08 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 1,56 g (18,50 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo se secó durante la noche en un horno a 50 °C. Esto dio 1,71 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 3280, 2978, 2943, 1546, 1488, 1408, 1274, 1187, 1156, 1031, 970, 946, 779, 757.

Contenido de Fe: 9,98 % [m/m].

Ejemplo 78

- 10 **Complejo tris-(1-(azetidín-1-il)butano-1,3-diona)-hierro(III)**



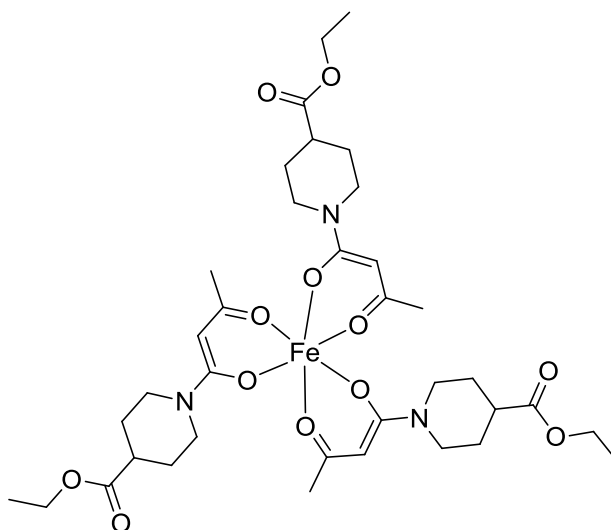
- 15 A una solución de 1,30 g (9,25 mmol) de 1-(azetidín-1-il)butano-1,3-diona en 20 ml de etanol, se añadió una solución de 0,5 g (3,08 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 3,11 g (37,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo se secó durante la noche en un horno a 50 °C. Esto dio 1,58 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 2945, 2878, 1558, 1510, 1473, 1344, 1297, 1201, 1003, 948, 753.

Contenido de Fe: 11,13 % [m/m].

Ejemplo 79

- 20 **Complejo tris-(1-(3-oxobutanoil)-piperidin-4-carboxilato de etilo)-hierro(III)**



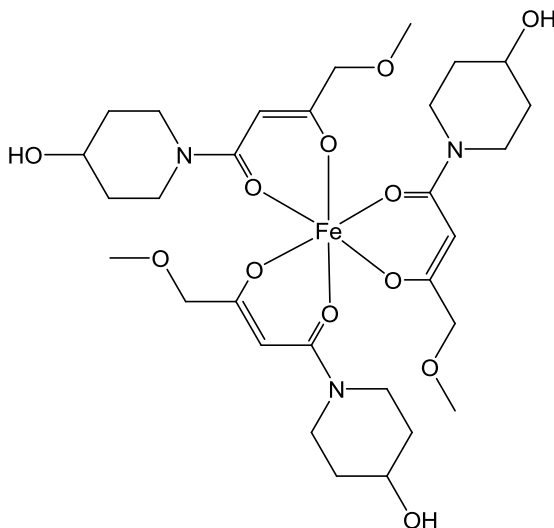
5 A una solución de 2,23 g (9,25 mmol) de 1-(3-oxobutanoil)-piperidin-4-carboxilato de etilo en 30 ml de etanol, se añadió una solución de 0,5 g (3,08 mmol) de cloruro de hierro(III) (anhidro) en 10 ml de etanol en gotas. Luego, se añadió 3,11 g (37,00 mmol) de bicarbonato de sodio en porciones. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, lavó con 10 ml de etanol, el filtrado se evaporó y el residuo se secó durante la noche en un horno a 50 °C. Esto dio 2,43 g de un sólido de color marrón.

IR (puro, cm^{-1}): 2957, 2931, 2862, 1724, 1639, 1555, 1511, 1485, 1446, 1372, 1312, 1271, 1236, 1174, 1038, 973, 958, 760.

Contenido de Fe: 6,67 % [m/m].

10 Ejemplo 80

Complejo tris-(1-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-metoxibutano-1,3-diona)-hierro(III)



15 18 mmol (3,91 g) de 1-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-metoxibutano-1,3-diona y 6 mmol (0,96 g) de FeCl_3 (anhidro) se disolvieron en 80 ml de etanol (anhidro) y se añadió 4 ml de solución de metóxido de sodio (30% m/m). Se agitó durante 1 h y la solución de reacción se filtró. El filtrado se concentró en un evaporador giratorio y el producto se secó. Esto dio 4,36 g del compuesto título.

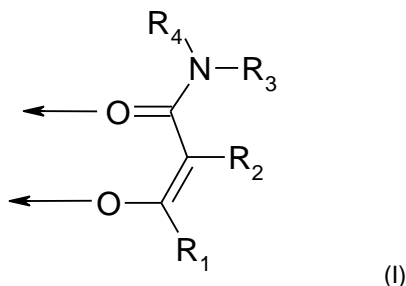
IR (puro, cm^{-1}): 2928, 2824, 1727, 1597, 1564, 1513, 1491, 1445, 1385, 1331, 1265, 1227, 1197, 1109, 1074, 1051, 1025, 990, 957, 845, 807, 765, 723, 653.

Contenido de Fe: 7,11% [m/m].

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

1. Compuestos del complejo de hierro(III), que contienen por lo menos un ligando de la fórmula (I):



- 5 que se caracteriza por el hecho de que

las flechas representan respectivamente un enlace coordinado a uno o diferentes átomos de hierro,

R₁ se selecciona del grupo que está compuesto por alquilo opcionalmente sustituido, y alcoxicarbonilo opcionalmente sustituidosustituido

R₂ se selecciona del grupo que está compuesto por hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, halógeno o ciano, o

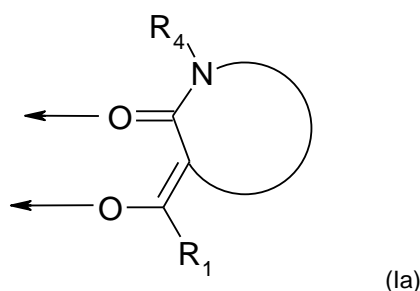
- 10 R₁ y R₂, junto con los átomos de carbono a los cuales ellos están enlazados, forman un anillo de 5 ó 6 elementos opcionalmente sustituido, que puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos,

R₃ y R₄ son los mismos o diferentes y se seleccionan respectivamente del grupo que está compuesto por hidrógeno, amino opcionalmente sustituido y alquilo opcionalmente sustituido, o

- 15 R₃ y R₄, junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están enlazados, forman un anillo de 3 a 6 elementos opcionalmente sustituido, que puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales,

o

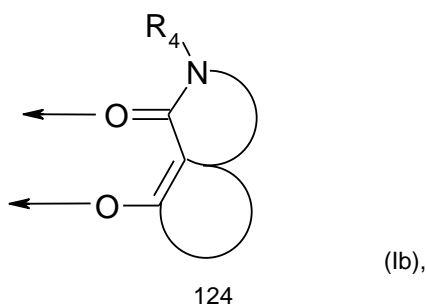
R₂ y R₃ juntos forman un anillo de 5 ó 6 elementos opcionalmente sustituido, saturado o no saturado, mientras forman un ligando de la fórmula (Ia):



- 20 caracterizado porque R₁ y R₄ son conforme se definen líneas arriba,

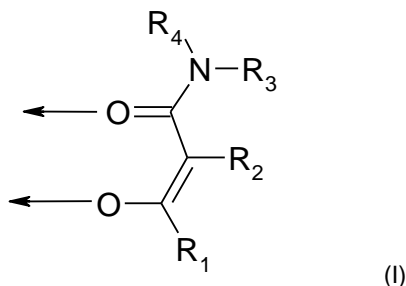
o

R₂ y R₃ juntos forman un anillo de 5 ó 6 elementos opcionalmente sustituido, saturado o no saturado, y R₁ y R₂ juntos forman un anillo de 5 ó 6 elementos opcionalmente sustituido, saturado o no saturado, mientras forman un ligando de la fórmula (Ib):



caracterizado porque R_4 es conforme se define líneas arriba, y
 caracterizado porque cuando R_1 es fenilo, ni R_3 ni R_4 son fenilo,
 o las sales de los mismos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

2. Compuestos del complejo de hierro(III) de acuerdo con la Reivindicación 1, que contienen por lo menos un ligando de la fórmula (I):



caracterizado porque

las flechas representan respectivamente un enlace coordinado a uno o diferentes átomos de hierro,

R_1 es alquilo opcionalmente sustituido,

- 10 R_2 se selecciona del grupo que está compuesto por hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, halógeno y ciano, o

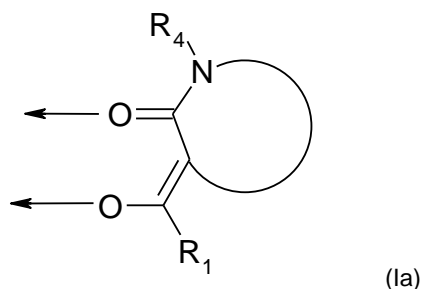
R_1 y R_2 , junto con los átomos de carbono a los cuales ellos están enlazados, forman un anillo de 5 ó 6 elementos opcionalmente sustituido, que puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos,

R_3 y R_4 son los mismos o diferentes y se seleccionan respectivamente del grupo que está compuesto por hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido, o

- 15 R_3 y R_4 , junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están enlazados, forman un anillo de 3 a 6 elementos opcionalmente sustituido, que puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales,

o

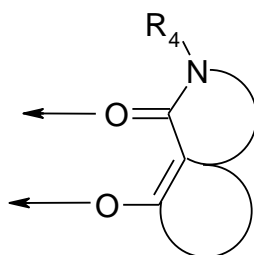
R_2 y R_3 juntos forman un anillo de 5 ó 6 elementos opcionalmente sustituido, saturado o no saturado, mientras forman un ligando de la fórmula (Ia):



- 20 caracterizado porque R_1 y R_4 son conforme se definen líneas arriba,

o

- 25 R_2 y R_3 juntos forman un anillo de 5 ó 6 elementos opcionalmente sustituido, saturado o no saturado, y R_1 y R_2 juntos forman un anillo de 5 ó 6 elementos opcionalmente sustituido, saturado o no saturado, mientras forman un ligando de la fórmula (Ib):

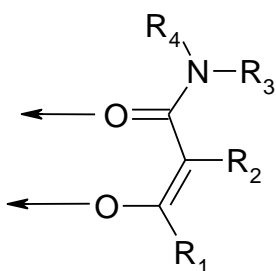


(Ib),

caracterizado porque R₄ es conforme se define líneas arriba,

o las sales de los mismos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

- 5 3. Compuestos del complejo de hierro(III) de acuerdo con la Reivindicación 1 ó 2, que contienen por lo menos un ligando de la fórmula (I):



(I)

caracterizado porque

las flechas representan respectivamente un enlace coordinado a uno o diferentes átomos de hierro,

- 10 R₁ es alquilo, que puede ser opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que está compuesto por hidroxí, alcoxi, halógeno, ciano y alcoxycarbonilo,

R₂ se selecciona del grupo que está compuesto por

hidrógeno,

alquilo, que puede ser opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que está compuesto por hidroxí, alcoxi, halógeno, ciano y alcoxycarbonilo,

- 15 halógeno, y

ciano, o

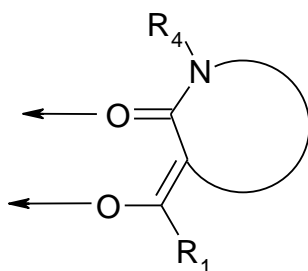
R₁ y R₂, junto con los átomos de carbono a los cuales ellos están enlazados, forman un anillo de 5 ó 6 elementos opcionalmente sustituido, que puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos,

- 20 R₃ y R₄ son los mismos o diferentes y se seleccionan respectivamente del grupo que está compuesto por hidrógeno y alquilo, que puede ser opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que está compuesto por hidroxí, alcoxi, halógeno, ciano y alcoxycarbonilo,, o

R₃ y R₄, junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están enlazados, forman un anillo de 3 a 6 elementos opcionalmente sustituido, que puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales,

o,

- 25 R₂ y R₃ juntos forman un anillo de 5 o 6 elementos opcionalmente sustituido, saturado o no saturado, mientras forman un ligando de la fórmula (Ia):

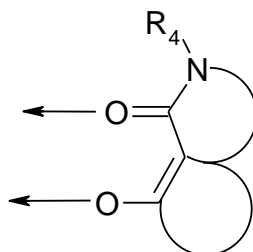


(Ia)

caracterizado porque R₁ y R₄ son conforme se define líneas arriba,

o,

- 5 R₂ y R₃ juntos forman un anillo de 5 o 6 elementos opcionalmente sustituido, saturado o no saturado, y R₁ y R₂ juntos forman un anillo de 5 o 6 elementos opcionalmente sustituido, saturado o no saturado, mientras forman un ligando de la fórmula (Ib):

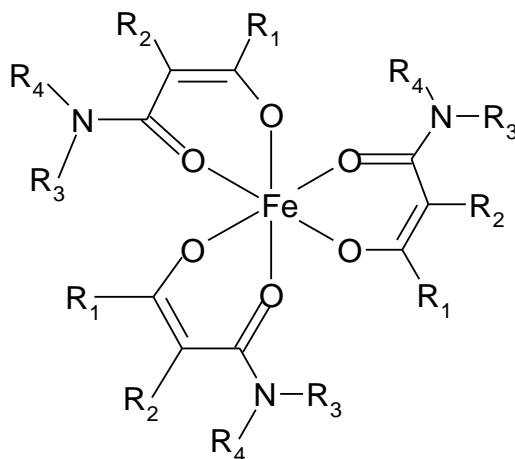


(Ib),

caracterizado porque R₄ es conforme se define líneas arriba,

o las sales de los mismos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

- 10 4. Compuestos del complejo de hierro(III) de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3 de la fórmula (II):



(II)

caracterizado porque R₁, R₂, R₃ y R₄ son conforme se definen líneas arriba.

5. Compuestos del complejo de hierro(III) de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R₁ se selecciona del grupo que está compuesto por:

- 15
- alquilo C₁₋₆,
 - cicloalquilo C₃₋₆,
 - cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄,
 - alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄,
 - hidroxialquilo C₁₋₄, y

- halógeno-alquilo C₁₋₄.
6. Compuestos del complejo de hierro(III) de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque R₂ se selecciona del grupo que está compuesto por:
- hidrógeno,
- 5
- halógeno,
 - alquilo C₁₋₆,
 - cicloalquilo C₃₋₆,
 - halógeno-alquilo C₁₋₄, y
 - ciano.
- 10
7. Compuestos del complejo de hierro(III) de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R₁ y R₂ juntos forman un grupo propileno (-CH₂-CH₂-CH₂-) o un grupo butileno (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), en el cual un grupo metileno (-CH₂-), respectivamente, puede ser reemplazado con -O-, -NH-, o -NR₅-, caracterizado porque R₅ es alquilo opcionalmente sustituido, y caracterizado porque los grupos formados por R₁ y R₂ pueden además respectivamente ser sustituidos por uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que está compuesto
- 15
- por hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, amino y mono- o di-(alquil C₁₋₄)amino.
8. Compuestos del complejo de hierro(III) de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque R₃ y R₄ son los mismos o diferentes y se seleccionan respectivamente del grupo que está compuesto por:
- hidrógeno,
 - alquilo C₁₋₆,
- 20
- cicloalquilo C₃₋₆,
 - cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄,
 - alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄,
 - alcoxycarbonilo C₁₋₃-alquilo C₁₋₆,
 - hidroxilo-alquilo C₁₋₄, y
- 25
- halógeno-alquilo C₁₋₄, o
- R₃ y R₄ juntos forman un grupo etileno (-CH₂-CH₂-), propileno (-CH₂-CH₂-CH₂-), isopropileno (-CH₂-CH(CH₃)-), butileno (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), isobutileno, pentileno (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), o isopentileno, en el cual un grupo metileno (-CH₂-), respectivamente, puede ser reemplazado con -O-, -NH-, o -NR₅-, caracterizado porque R₅ es alquilo opcionalmente sustituido, y caracterizado porque los grupos formados por R₃ y R₄ pueden además
- 30
- respectivamente ser sustituidos por uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que está compuesto por hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, amino y mono- o di-(alquil C₁₋₄)amino.
9. Método para la preparación de los compuestos del complejo de hierro(III) de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, que comprende la reacción de una sal de hierro(III) con la correspondiente β-cetoamida.
10. Compuestos del complejo de hierro(III) para su uso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8 para el tratamiento y profilaxis de los síntomas siguientes: fatiga, apatía, falta de concentración, baja eficiencia cognitiva, dificultades para hallar las palabras correctas, falta de memoria, palidez anormal, irritabilidad, aceleración del ritmo cardiaco (taquicardia), dolor o hinchazón de la lengua, bazo agrandado, deseo por alimentos extraños (pica), dolores de cabeza, falta de apetito, susceptibilidad incrementada a las infecciones, estados anímicos depresivos.
- 35
11. Compuestos del complejo de hierro(III) de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8 para el tratamiento de la anemia ferropénica en mujeres gestantes, anemia por deficiencia latente de hierro en niños y adolescentes, anemia ferropénica causada por anomalías gastrointestinales, anemia ferropénica debida a pérdida de sangre, tal como hemorragia gastrointestinal (por ejemplo, debida a úlceras, carcinoma, hemorroides, trastornos inflamatorios, toma de ácido acetilsalicílico), anemia ferropénica causada por menstruación, anemia ferropénica causada por lesiones,
- 40
- 45
- anemia ferropénica debida a enfermedad celíaca, anemia ferropénica debida a absorción reducida del hierro de la dieta, en particular en la alimentación selectiva de niños y adolescentes, inmunodeficiencia causada por anemia con deficiencia de hierro, deterioro de la función cerebral causada por anemias con deficiencia de hierro, síndrome de las piernas inquietas causada por anemias con deficiencia de hierro, anemias ferropénicas en el caso de cáncer,

- anemias ferropénicas causada por quimioterapias, anemias ferropénicas activadas por inflamación (AI), anemias ferropénicas en el caso de insuficiencia cardíaca congestiva (CHF; fallo cardíaco congestivo), anemias ferropénicas en el caso de insuficiencia renal crónica etapas 3-5 (CDK 3-5; enfermedades renales crónicas etapas 3-5), anemias ferropénicas activadas por inflamación crónica (ACD), anemias ferropénicas en el caso de artritis reumatoide (RA), anemias ferropénicas en el caso de lupus eritematoso sistémico (SLE) y las anemias ferropénicas en el caso de enfermedades inflamatorias intestinales (IBD).
- 5
12. Compuestos del complejo de hierro(III) de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8 para administración oral.
- 10
13. Compuestos del complejo de hierro(III) de acuerdo con la Reivindicación 12 para la administración como una formulación líquida incluyendo una formulación potable tal como un jarabe, elixir, solución, suspensión, zumo.
- 15
14. Uso de los compuestos del complejo de hierro(III) de acuerdo con la Reivindicación 17 en la preparación de un medicamentoMedicamento, que contiene los compuestos del complejo de hierro(III) conforme se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, y por lo menos un portador o excipiente compatible desde el punto de vista fisiológico para su uso en el tratamiento y profilaxis de los síntomas de deficiencia de hierro y las anemias por deficiencia de hierro así como los síntomas asociados con la misma.
- 15
15. Composición, que contiene los compuestos del complejo de hierro(III) conforme se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, en combinación por lo menos con un medicamento adicional que actúa sobre el metabolismo del hierro, para su uso en el tratamiento y profilaxis de los síntomas de deficiencia de hierro y las anemias por deficiencia de hierro así como los síntomas asociados con la misma.