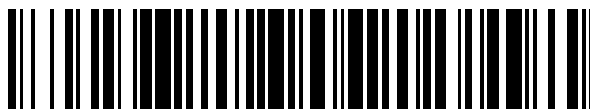


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 690 852**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4412 (2006.01)

A61P 7/06 (2006.01)

A61K 33/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.03.2014** **PCT/EP2014/056146**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.10.2014** **WO14154797**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.03.2014** **E 14713115 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.08.2018** **EP 2978427**

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

30 Prioridad:

28.03.2013 EP 13161698

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

22.11.2018

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

74 Agente/Representante:

URÍZAR VILLATE, Ignacio

ES 2 690 852 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de complejo de Fe(III) para el tratamiento y la profilaxis de fenómenos por deficiencia de hierro y anemias por deficiencia de hierro

Introducción:

La invención se refiere a compuestos de complejo de hierro(III)-3-hidroxi-isonicotinamida y a sus composiciones farmacéuticas que los comprenden para su uso como medicamento, en particular para el tratamiento y/o para la profilaxis de fenómenos de deficiencia de hierro y anemias por deficiencia de hierro.

Antecedentes:

El hierro es un oligoelemento esencial para casi todos los seres vivos y a este respecto es relevante en particular para el crecimiento y la formación de la sangre. El equilibrio del metabolismo del hierro se regula a este respecto principalmente a nivel de la recuperación de hierro a partir de la hemoglobina de eritrocitos envejecidos y de la absorción duodenal del hierro en la dieta. El hierro liberado se capta a través del intestino, en particular a través de sistemas de transporte específicos (DMT-1, ferroportina, transferrina, receptores de transferrina), se transfiere a la circulación sanguínea y así se lleva a los órganos y tejidos correspondientes.

En el cuerpo humano, el hierro elemental es de gran importancia, entre otras cosas, para el transporte de oxígeno, la captación de oxígeno, funciones celulares tales como el transporte mitocondrial de electrones, y en última instancia para todo el metabolismo energético.

El cuerpo humano contiene en promedio de 4 a 5 g de hierro, que está presente en enzimas, en la hemoglobina y la mioglobina, así como depósitos o reservas de hierro en forma de ferritina o hemosiderina.

Aproximadamente la mitad de este hierro, 2 g aproximadamente, está presente en forma de hierro hemo, unido a la hemoglobina de los glóbulos rojos. Puesto que los eritrocitos solo tienen un ciclo de vida limitado (75-150 días), constantemente se han de formar eritrocitos nuevos y los viejos se han de eliminar (se forman aproximadamente 2 millones de eritrocitos por segundo). Esta alta capacidad regenerativa se consigue por medio de los macrófagos, que captan por fagocitosis y lisan los eritrocitos viejos, usándolos y de este modo pueden reciclar el hierro obtenido para el metabolismo del hierro. Así se proporciona en su mayor parte la cantidad de hierro necesaria de aproximadamente 25 mg al día para la eritropoyesis.

El requerimiento de hierro diario de un ser humano adulto asciende a entre 0,5 y 1,5 mg al día, en los niños así como en las mujeres durante el embarazo, el requerimiento de hierro es de 2 a 5 mg de hierro al día. La pérdida de hierro diaria, por ejemplo, por descamación de la piel y de las células epiteliales es baja, se producen pérdidas de hierro elevadas, por ejemplo, durante la hemorragia menstrual en mujeres. En general, las pérdidas de sangre pueden reducir significativamente el metabolismo del hierro, puesto que se pierde aproximadamente 1 mg de hierro por cada 2 ml de sangre. En un ser humano adulto sano, la pérdida de hierro diaria normal de aproximadamente 1 mg normalmente se repone mediante la ingesta diaria de alimentos. El metabolismo del hierro se regula por absorción, ascendiendo la tasa de reabsorción del hierro presente en los alimentos a entre el 6 y el 12 %, en caso de deficiencia de hierro, la tasa de reabsorción asciende de hasta el 25 %. La tasa de reabsorción se regula por el organismo dependiendo de los requisitos de hierro y el tamaño de los depósitos de hierro. A este respecto, el organismo humano utiliza tanto iones de hierro divalentes como trivalentes. Normalmente, los compuestos de hierro(III) se disuelven en el estómago a un valor de pH suficientemente ácido y así quedan disponibles para su absorción. La absorción del hierro se realiza en el intestino delgado superior por las células de la mucosa. A este respecto, hierro no hemo trivalente se reduce primero en la membrana de las células intestinales a Fe(II) para su absorción, por ejemplo mediante la reductasa férrica (citocromo b duodenal unido a membrana), de manera que a continuación se puede transportar hacia las células del intestino por medio de la proteína que transporte DMT1 (transportador de metal divalente 1). Por el contrario, el hierro hemo se introduce en los eritrocitos a través de la membrana celular sin ningún cambio. En los eritrocitos, el hierro se almacena en ferritina como depósito de hierro, o se descarga a la sangre por medio de la proteína de transporte ferroportina. La hepcidina desempeña un papel fundamental en este proceso debido a que es el factor de regulación esencial de la captación de hierro. El hierro divalente transportado hacia la sangre por la ferroportina se convierte en hierro trivalente mediante oxidasas (ceruloplasmina, hefaestina), y a continuación el hierro trivalente se transporta hacia sitios relevantes en el organismo por la transferrina (véase, por ejemplo: "Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism". M.W. Hentze, Cell 117, 2004, 285-297.)

El organismo de los mamíferos no puede segregar hierro activamente. El metabolismo del hierro se controla esencialmente por la hepcidina a través de la liberación celular de hierro procedente de macrófagos, hepatocitos y enterocitos.

En casos patológicos, un nivel reducido de hierro en suero da lugar a un nivel reducido de hemoglobina, una menor producción de eritrocitos y, con ello, a anemia.

Los síntomas externos de la anemia incluyen cansancio, palidez y menor capacidad de concentración. Los síntomas clínicos de una anemia incluyen contenidos bajos de hierro en suero (hipoferremia), contenidos bajos de hemoglobina, niveles bajos de hematocrito así como un número reducido de glóbulos rojos, reticulocitos reducidos y valores elevados de receptores de transferrina solubles.

Los fenómenos de deficiencia de hierro o anemias de hierro se tratan mediante suministro de hierro. A este respecto, la sustitución con hierro tiene lugar o bien mediante administración de hierro por vía oral o por vía intravenosa. Además, para potenciar la formación de glóbulos rojos, en el tratamiento de anemias también se pueden usar eritropoyetina y otras sustancias que estimulan la eritropoyesis.

La anemia con frecuencia se puede deber a malnutrición o a dietas de bajo contenido en hierro o desequilibrios en los hábitos nutricionales con un bajo contenido en hierro. Además, las anemias se producen debido a una malabsorción o menor absorción de hierro, por ejemplo, debido a gastrectomías o enfermedades tales como la enfermedad de Crohn. Por otra parte, se puede producir deficiencia de hierro como consecuencia de una pérdida de sangre elevada, por ejemplo debido a una lesión, sangrado menstrual intenso o donación de sangre. Además, se sabe que hay una mayor necesidad de hierro en la fase de crecimiento de adolescentes y niños y en mujeres embarazadas. Puesto que una deficiencia de hierro no solo da lugar a una menor formación de glóbulos rojos, sino que con ello también se produce un mal suministro de oxígeno del organismo, lo que puede dar lugar a los síntomas anteriormente mencionados tales como cansancio, palidez, falta de concentración, y en particular en adolescentes, a efectos negativos a largo plazo en el desarrollo cognitivo, es de interés particular una terapia muy eficaz y bien tolerada.

Mediante el uso de compuestos de complejo de Fe(III) de acuerdo con la invención, existe la posibilidad de tratar eficazmente los fenómenos de deficiencia de hierro y anemias por deficiencia de hierro mediante la administración oral sin tener que aceptar el gran potencial de efectos secundarios de las preparaciones clásicas, las sales de hierro de Fe(II) tales como FeSO_4 , que es causado por estrés oxidativo. Así se evita un escaso cumplimiento, que con frecuencia es la razón de la falta de eliminación del estado de deficiencia de hierro.

Estado de la técnica:

Por el estado de la técnica se conoce una pluralidad de complejos de hierro para el tratamiento de estados de deficiencia de hierro.

Un porcentaje muy grande de estos compuestos de complejo se compone de estructuras poliméricas. En este sentido, en el caso de los compuestos de complejo se trata de son compuestos de complejos de hierro-polisacárido (documentos WO20081455586, WO2007062546, WO20040437865, US2003236224, EP150085). Precisamente en este campo se encuentran ya disponibles medicamentos en el mercado (tales como Maltofer, Venofer, Ferinject, Dextrum, Ferumoxitol).

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

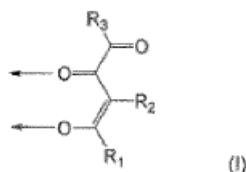
En la bibliografía se describen también compuestos de complejo de Fe, que se derivan estructuralmente de macromoléculas tales como hemoglobina, clorofila, curcumina y heparina (documentos US474670, CN1687089, Biometals, 2009, 22, 701-710).

Asimismo, en la bibliografía también se describen compuestos de complejo de Fe de bajo peso molecular. Una pluralidad de estos compuestos de complejo de Fe comprende ácidos carboxílicos y aminoácidos como ligandos. En este caso, la atención se centra en el aspartato (documento US2009035385) y en el citrato (documento EP308362) como ligandos. También se describen en este contexto compuestos de complejo de Fe que incluyen como ligandos grupo restos fenilalanina derivatizados (documento ES2044777).

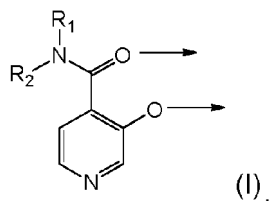
Además, en la bibliografía se describen compuestos de complejo de Fe, que se preparan a partir de unidades de azúcares monoméricas o de una combinación de unidades monoméricas y poliméricas (documento FR19671016).

En la bibliografía también se describen compuestos de complejo de hidroxipiridona de Fe (documentos EP159194, EP138420, EP107458, EP0120670). También se describen por analogía a los mismos (documento WO2006037449) sistemas de 5-anillo correspondientes, los compuestos de complejo de Fe-hidroxiuranona. No obstante, en particular los compuestos de complejo de hidroxipiridona-Fe presentan una solubilidad relativamente baja en agua, que los hace menos adecuados para su administración oral. Además, los compuestos de complejo de hidroxipiridona-Fe presentan una utilización de hierro relativamente baja.

Además, en la bibliografía también se describen compuestos de complejo de Fe con ligandos de pirimidin-2-ol-1-óxido de que se usarán para el tratamiento de anemias por deficiencia de hierro (documento WO2012130882). El documento WO2012163938 describe compuestos de complejo de hierro (III)-2,4-dioxo-1-carbonilo con ligandos de fórmula (I):

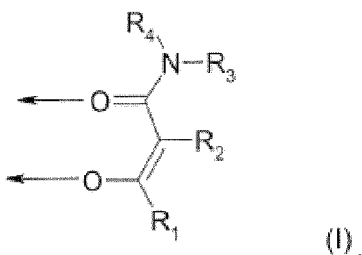


que también se empleará para el tratamiento de anemias por deficiencia de hierro. Resulta evidente que, mediante dicha estructura de ligando, no se realizan los ligandos de acuerdo con la fórmula general (I) de la presente solicitud

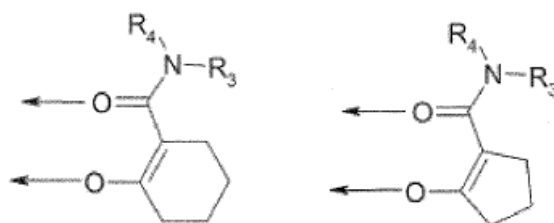


tampoco cuando los sustituyentes indicados con R_1 y R_2 formarían juntos un anillo aromático heterocíclico adecuado. El resto carbonilo restante ($R_3-C(=O)-$) es claramente diferente del grupo amida, que está presente obligatoriamente en la posición correspondiente en la presente solicitud.

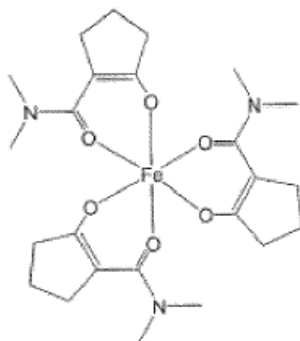
Por otra parte, en la bibliografía se describen también complejos de Fe con ligandos de β -cetoamida, siendo su uso propuesto el tratamiento de estados por deficiencia de hierro. De este modo, el documento WO201117225 divulga compuestos de complejo de hierro, que se forman a partir de ligandos de β -cetoamida



Con respecto al significado de los sustituyentes R_1 y R_2 definidos en este documento, se menciona que estos, junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, pueden formar un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, que opcionalmente puede contener uno o más heteroátomos. No obstante, no se menciona ninguna formación de anillo en forma de anillo heterocíclico aromático. En cuanto a ejemplos concretos de ligandos que tienen dicha formación de anillo a través de R_1 y R_2 , el documento WO201117225 muestra



El único compuesto de ejemplo de complejo de hierro(II) divulgado en concreto con una formación de anillo de este tipo a través de los sustituyentes R_1 y R_2 lo muestra el Ejemplo 66 con un tris-(N,N-dimetil-2-oxociclopentano):



En el documento WO201117225 no se mencionan ligandos aromáticos heterocíclicos así como, en particular, ligandos de iso-nicotinamida o complejos de hierro(III) formados a partir de los mismos. Los complejos de ciclopentano- o ciclohexano-carboxamida-hierro(III) mostrados en este documento no obstante presentan una muy baja estabilidad que los hace prácticamente imposible su aplicación a composiciones farmacéuticas y por tanto los hace inadecuados para aplicaciones médicas.

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

Estas sales de hierro son muy problemáticas en el sentido de que, en parte, son muy incompatibles (hasta el 50 %) en forma de náuseas, vómitos, diarreas y también estreñimiento y calambres. Además, se producen iones libres de hierro(II) que catalizan la formación (entre otras, la reacción de Fenton) de las especies reactivas de oxígeno (ERO) durante el uso de estas sales de hierro(II). Estas ERO provocan daños en el ADN, lípidos, proteínas e hidratos de carbono que provocan daños de largo alcance en células, tejidos y órganos. Esta serie de problemas es conocida y, en la bibliografía, se considera principalmente la causa de la alta incompatibilidad y se denomina estrés oxidativo.

Planteamiento de objetivos:

El objetivo de la presente invención consistía en desarrollar nuevos compuestos terapéuticamente eficaces con una buena actividad, utilización del hierro, estabilidad de complejo y solubilidad, en particular una buena estabilidad y una buena solubilidad en el valor de pH de medios acuosos neutros, que pueden representar una terapia efectiva para un tratamiento oral de fenómenos de deficiencia de hierro y anemias por deficiencia de hierro. En particular, son muy importantes una buena estabilidad y una buena solubilidad para una terapia con hierro oral efectiva.

Por otra parte, estos complejos de hierro mostrarán efectos secundarios claramente menores o una menor toxicidad, en particular en comparación con las sales de Fe(II) usadas de forma convencional. Además, estos nuevos complejos de hierro, en comparación con los compuestos de complejo de hierro poliméricos conocidos, presentarán una estructura definida (estequiometría) y podrán prepararse mediante rutas de síntesis sencillas. Estos objetivos se consiguen mediante el desarrollo de compuestos de complejo de Fe(III) novedosos.

Por otra parte, los nuevos complejos de hierro están diseñados de manera que se captan directamente en las células del intestino a través de la membrana para así liberar su hierro unido al complejo directamente a la ferritina o la transferrina o para alcanzar el torrente sanguíneo directamente en forma de complejo intacto. Debido a sus propiedades, estos nuevos complejos prácticamente no darán lugar a la aparición de altas concentraciones de iones de hierro libre. Puesto que son precisamente los iones de hierro libres los que dan lugar a la aparición de las ERO que en última instancia son responsables de que aparezcan los efectos secundarios.

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

En el desarrollo de los nuevos complejos, la mejora en la estabilidad en particular en medios acuosos neutros no se debería alcanzar a expensas de la solubilidad, puesto que la solubilidad es un criterio muy importante para aplicaciones orales. Este objetivo combinado se consigue mediante los complejos de Fe de acuerdo con la invención. Estos muestran una muy buena estabilidad en medio acuoso a pH neutro, y al mismo tiempo disponen de una muy buena solubilidad en agua. Así, los compuestos de complejo de hierro de acuerdo con la invención permiten conseguir un tratamiento con éxito mucho más rápido.

Descripción de la invención:

Los inventores descubrieron que precisamente los compuestos de complejo de Fe(III) con ligandos de 3-hidroxi-isonicotinamida son en sí adecuados para los requisitos descritos anteriormente.

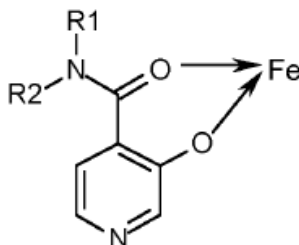
Los compuestos de complejo de hierro(III)-3-hidroxi-isonicotinamida de acuerdo con la invención pueden denominarse indistintamente "(compuesto de) complejo de hierro(III)-3-hidroxi-N,N-dimetil-piridin-4-carboxamida" o "(compuesto de) complejo de hierro(III)- 3-hidroxipiridin-4-carboxamida" y de manera correspondiente, los ligandos de 3-hidroxi-isonicotinamida de acuerdo con la invención pueden denominarse también indistintamente como "3-hidroxi-N,N-dimetil-piridin-4-carboxamida" o "3-hidroxipiridin-4-carboxamida" o como "ligando de" correspondiente.

Fue posible demostrar que estos compuestos de complejo de Fe presentaban una alta captación de hierro, con lo que se podía conseguir un éxito terapéutico rápido en el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro. En particular, en comparación con las sales de hierro, los compuestos de complejo de acuerdo con la invención presentan una utilización más rápida y más elevada. Por otra parte, estos nuevos sistemas presentan unos efectos secundarios mucho menores que las sales de hierro usadas clásicamente puesto que en este caso no hay presencia destacable de iones de hierro libres. Los compuestos de complejo de acuerdo con la invención casi no presentan estrés oxidativo puesto que no hay formación de radicales libres. Así, en el caso de estos compuestos de complejo se producen muchos menos efectos secundarios que en el caso de las sales de Fe conocidas del estado de la técnica. Los compuestos de complejo presentan una buena estabilidad a intervalos de valores de pH ácidos y neutros, lo que es ventajoso en particular para las aplicaciones por vía oral. Los compuestos de complejo se pueden preparar bien y son muy adecuados para la formulación de medicamentos, en particular, para la administración oral.

Por lo tanto son objeto de la invención compuestos de complejo de hierro(III)-3-hidroxi-isonicotinamida o sus sales, en particular sales farmacéuticamente compatibles para su uso como medicamento. Son por consiguiente objeto de la invención también compuestos de complejo de hierro(III)-3-hidroxi-isonicotinamida o sus sales farmacéuticamente compatibles para su aplicación en un procedimiento para el tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal.

Son por otra parte objeto de la invención los compuestos de complejo de hierro(III)-3-hidroxi-isonicotinamida definidos en el presente documento en sí (independientemente de un uso médico específico).

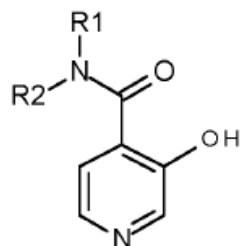
Los compuestos de complejo de hierro(III)-3-hidroxi-isonicotinamida usados de acuerdo con la invención incluyen en particular aquellos compuestos que presentan el siguiente elemento estructural:



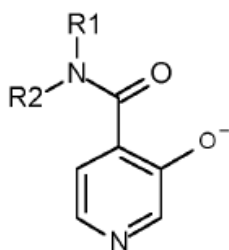
Los términos

- "3-hidroxi-isonicotinamida",
- "compuestos de 3-hidroxi-isonicotinamida" o
- "ligandos de 3-hidroxi-isonicotinamida" así como indistintamente
- "3-hidroxi-N,N-dimetil-piridin-4-carboxamida"
- "compuestos de 3-hidroxi-N,N-dimetil-piridin-4-carboxamida" o
- "ligandos de 3-hidroxi-N,N-dimetil-piridin-4-carboxamida" o indistintamente
- "3-hidroxipiridin-4-carboxamida",
- "compuestos de 3-hidroxipiridin-4-carboxamida", o
- "ligandos de 3-hidroxipiridin-4-carboxamida"

Incluyen por lo tanto de acuerdo con la invención tanto los compuestos de partida de hidroxi correspondientes

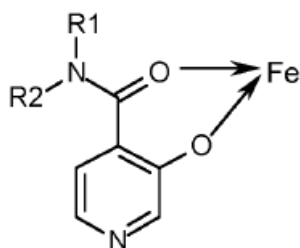


como los ligandos desprotonados correspondientes



5

o

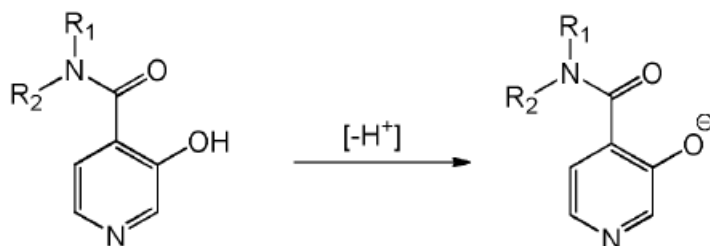


10

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

El ligando formalmente tiene su origen en los compuestos de 3-hidroxi-isonicotinamida correspondientes por extracción de un protón:

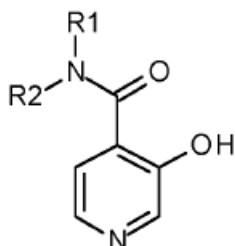
15



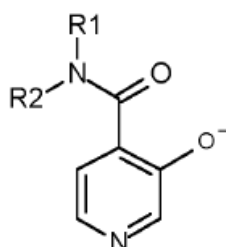
es decir, formalmente porta una carga negativa única.

20

Por lo tanto, los términos mencionados incluyen de acuerdo con la invención el cuerpo de base correspondiente:



o el compuesto de ligando que se desprende mediante la desprotonación del compuesto de hidroxí subyacente



5

De acuerdo con la presente invención, los términos mencionados por lo tanto la totalidad de la clase de compuestos de "3-hidroxí-isonicotinamida" o los ligandos desprotonados.

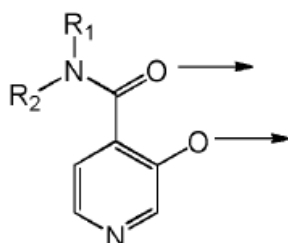
- 10 Un ligando de 3-hidroxí-isonicotinamida (desprotonado) usado de acuerdo con la invención porta, tal como se muestra, formalmente una carga negativa. Esto significa que, en el caso de tres ligandos por átomo de hierro, el átomo de hierro tiene formalmente un estado de oxidación +3.

- 15 En los compuestos de complejo de hierro(III)-3-hidroxí-isonicotinamida de acuerdo con la invención, el número de coordinación de los átomos de hierro en general asciende a seis (6), con los átomos de coordinación que en general están dispuestos octaédricamente. Por consiguiente, los compuestos de complejo de hierro(III)-3-hidroxí-isonicotinamida preferentemente están presentes como complejos mononucleares que tienen al menos un (1) ion de hierro central y tres (3) ligandos de 3-hidroxí-isonicotinamida.

- 20 Los compuestos de complejo de hierro(III)-3-hidroxí-isonicotinamida de la acuerdo con invención en general están presentes en forma neutra. No obstante, también se incluyen compuestos de complejo de hierro(III)-3-hidroxí-isonicotinamida de tipo sal, en los que el complejo tiene una carga positiva, que se compensa en particular mediante aniones esencialmente no de coordinación farmacológicamente compatibles (tales como, en particular, haluros, tales como cloruro).

25

Los compuestos de complejo de hierro(III)-3-hidroxí-isonicotinamida de acuerdo con la invención en particular incluyen compuestos de complejo que comprenden al menos uno, preferentemente un ligando de 3-hidroxí-isonicotinamida bidentado de fórmula

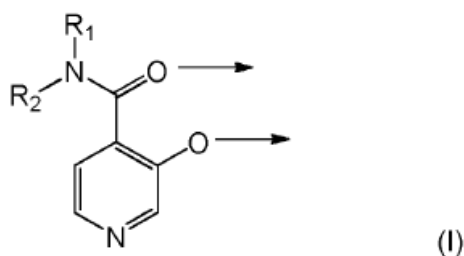


30

que, como se muestra más arriba, puede estar unido a un átomo de hierro en el sentido de un puente.

- 35 Se prefieren los compuestos de complejo de hierro(III)-3-hidroxí-isonicotinamida que comprenden de forma exclusiva y preferente ligandos bidentados de 3-hidroxí-isonicotinamida que pueden ser iguales o distintos. Además, se prefieren en particular compuestos de complejo de hierro(III)-3-hidroxí-isonicotinamida que comprenden exclusivamente los mismos ligandos de 3-hidroxí-isonicotinamida y muy en particular se prefieren compuestos de tris(3-hidroxí-isonicotinamida)-hierro(III).

En una forma de realización preferida, los compuestos de complejo de hierro(III) de acuerdo con la invención contienen tres ligandos iguales o distintos, preferentemente iguales de fórmula (I):

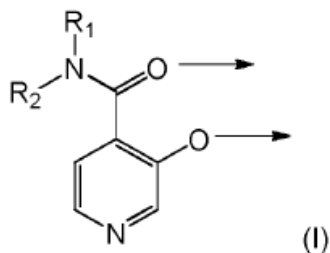


5 en la que las flechas representan en cada caso un enlace coordinativo a uno o distintos, preferentemente a un átomo de hierro;
 R_1 y R_2 son iguales o distintos, y en cada caso se seleccionan del grupo que consiste en:

- 10 - hidrógeno y
 - alquilo dado el caso sustituido, o en la que

R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 3 a 6 miembros dado el caso sustituido, que dado el caso puede presentar un heteroátomo adicional,
 15 o sales farmacéuticamente compatibles de los mismos.

Se prefiere especialmente en particular compuestos de complejo de hierro(III)-3-hidroxi-isonicotinamida, que contienen al menos un ligando de fórmula (I):

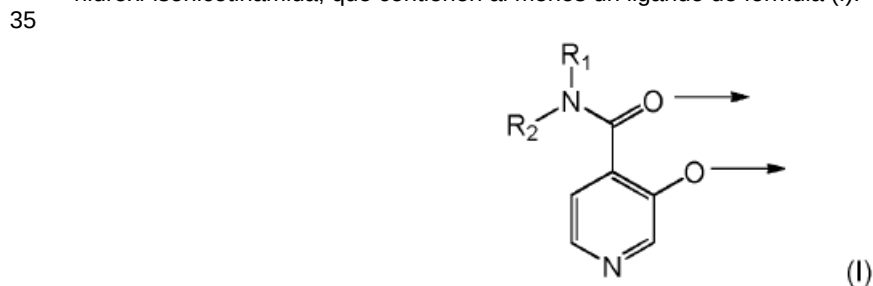


20 en la que las flechas representan en cada caso un enlace coordinativo a uno o distintos, preferentemente a un átomo de hierro;
 R_1 y R_2 son iguales o distintos, y en cada caso se seleccionan del grupo que consiste en:

- 25 - hidrógeno
 - alquilo dado el caso sustituido, o en la que

R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 5 a 6 miembros dado el caso sustituido, que dado el caso puede presentar un heteroátomo adicional,
 30 sales farmacéuticamente compatibles de los mismos.

Formas de realización especialmente preferidas adicionales comprenden compuestos de complejo de hierro(III)-3-hidroxi-isonicotinamida, que contienen al menos un ligando de fórmula (I):



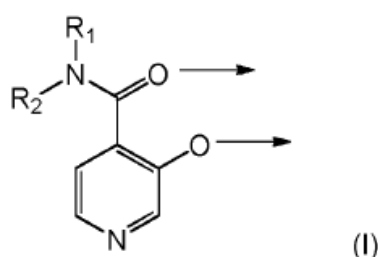
en la que

las flechas representan en cada caso un enlace coordinativo a uno o distintos, preferentemente a un átomo de hierro;

R₁ y R₂ son iguales o distintos, y en cada caso se seleccionan del grupo que consiste en:

- 5 - hidrógeno y
- alquilo dado el caso sustituido, que comprende en particular también alquilo, donde uno o dos grupos metileno (-CH₂-) en los restos alquilo pueden estar sustituidos por -O-, y que dado el caso está sustituido con uno o varios grupos alcoxi y/o hidroxilo; o en la que
- 10 R₁ y R₂ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 5 a 6 miembros dado el caso sustituido, que dado el caso puede presentar un heteroátomo adicional, o sales farmacéuticamente compatibles de los mismos.

Se prefieren aún más formas de realización que comprenden compuestos de complejo de hierro(III)-3-hidroxi-isonicotinamida, que contienen al menos un ligando de fórmula (I):



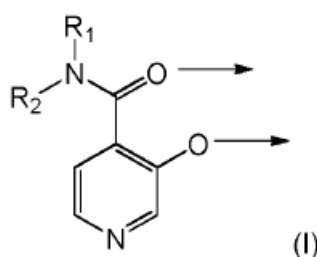
en la que

- 20 las flechas representan en cada caso un enlace coordinativo a un átomo de hierro;
- R₁ y R₂ son iguales o distintos, y en cada caso se seleccionan del grupo que consiste en:

- hidrógeno y
- 25 - alquilo, que comprende en particular también alquilo, donde un grupo metileno (-CH₂-) puede estar sustituido por -O-, y que dado el caso está sustituido con uno o varios grupos alcoxi, con la condición de que en el caso de un grupo alquilo, en el que un grupo metileno (-CH₂-) está sustituido por -O-, al menos dos grupos metileno (-CH₂-) delante de este grupo -O- y al menos dos grupos metileno están situados entre este y el grupo -O- del sustituyente alcoxi, que corresponde a una estructura de acuerdo con [(-CH₂-)_x-O-(CH₂-)_x-O-(CH₂)_yCH₃], en la que x representan en cada caso un número entero de 2 a 4 e y un número entero de 0 a 2;

o sales farmacéuticamente compatibles de los mismos.

Entre ellos se prefieren muy especialmente compuestos de complejo de hierro(III)-3-hidroxi-isonicotinamida, que contienen al menos un ligando de fórmula (I):



en la que las flechas representan en cada caso un enlace coordinativo a uno o distintos, preferentemente a un átomo de hierro

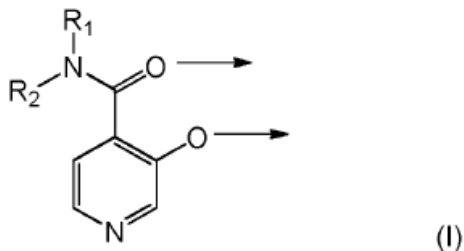
- 40 R₁ y R₂ son iguales o distintos, y en cada caso se seleccionan del grupo que consiste en:

- hidrógeno,
- metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo isobutilo,
- metoxietoxietilo, etoxietoxietilo, propoxietoxietilo,
- 45 - metoxietilo, etoxietilo, metoxipropilo y etoxipropilo; o en la que

R₁ y R₂ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 5 a 6 miembros heterocíclico dado el caso sustituido, que puede presentar dado el caso un heteroátomo adicional, preferentemente un átomo de

oxígeno, o sales farmacéuticamente compatibles de los mismos.

Los compuestos de complejo de hierro(III) especialmente preferidos contienen al menos un ligando de fórmula (I):



5

en la que

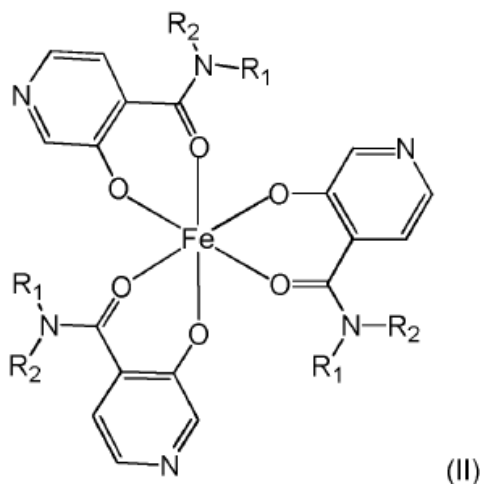
las flechas representan en cada caso un enlace coordinativo a uno o distintos átomos de hierro,

R₁ y R₂ son iguales o distintos, y en cada caso se seleccionan del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, n-butilo y alquilo sustituido con un grupo metoxi o un grupo etoxi; o en la que

10

R₁ y R₂ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 5 a 6 miembros heterocíclicos, que se selecciona del grupo que consiste en morfolinilo, piperidinilo y pirrolidinilo, o sales farmacéuticamente compatibles de los mismos.

15 Se prefieren especialmente compuestos de complejo de hierro(III) según la fórmula (II):

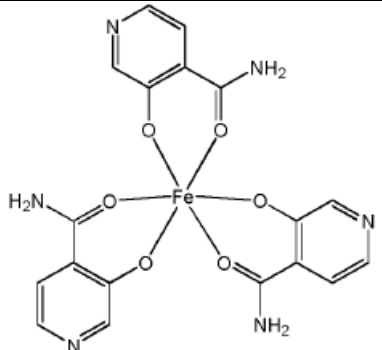
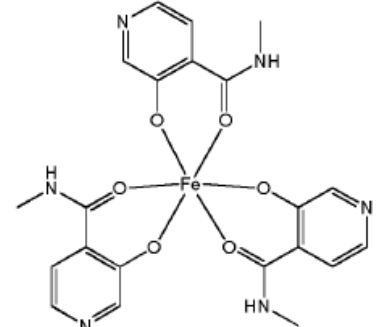
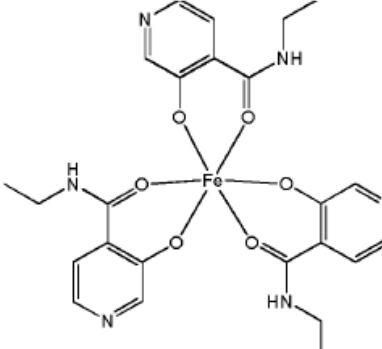
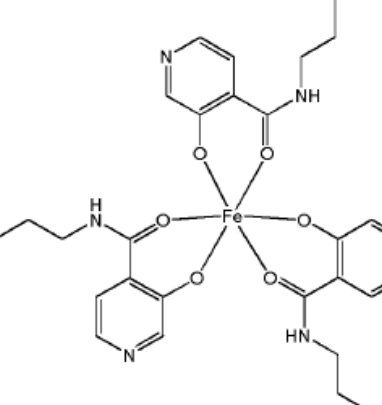


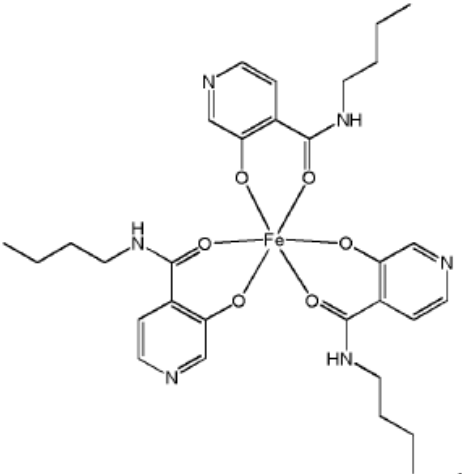
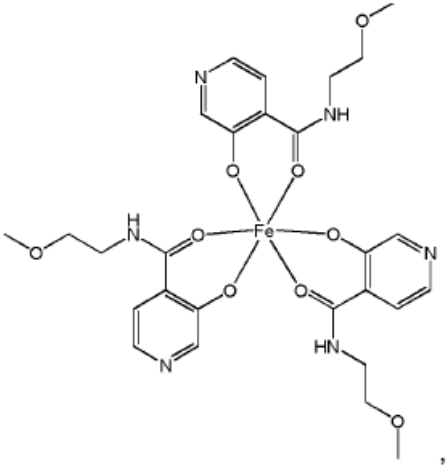
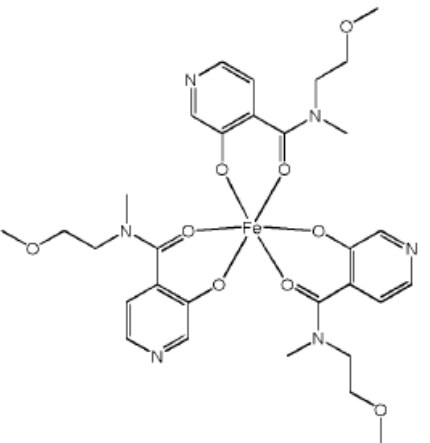
en la que R₁ y R₂ se definen como anteriormente.

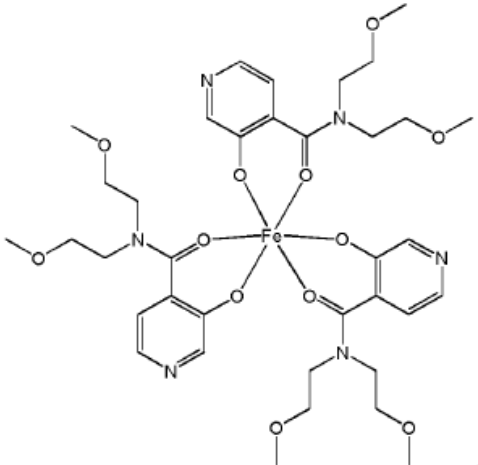
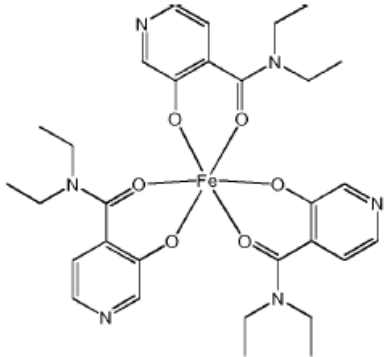
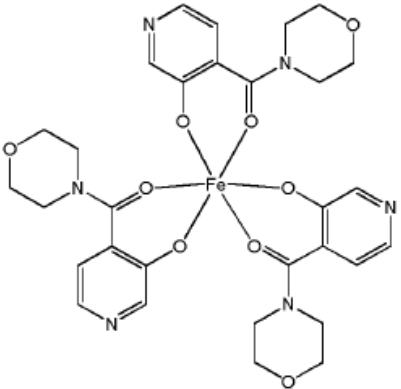
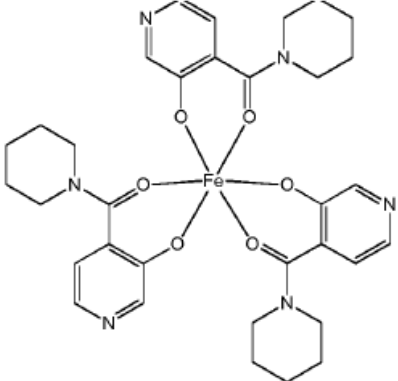
20

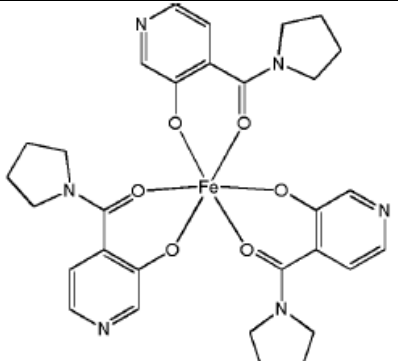
Se prefieren muy especialmente compuestos de complejo de hierro(III), que se seleccionan del grupo:

Complejo de tris-(3-hidroxi-N,N-dimetilisonicotinamida)-hierro(III)	
--	--

Complejo de tris-(3-hidroxi-isonicotinamida)-hierro(III)	
Complejo de tris-(3-hidroxi-N-metilisonicotinamida)-hierro(III)	
Complejo de tris-(3-hidroxi-N-etilisonicotinamida)-hierro(III)	
Complejo de tris-(3-hidroxi-N-propilisonicotinamida)-hierro(III)	

Complejo de tris-(N-butil-3-hidroxiisonicotinamida)-hierro(III)	
Complejo de tris-(3-hidroxi-N-(2-metoxietil)isonicotinamida)-hierro(III)	
Complejo de tris-(3-hidroxi-N-(2-metoxietil)-N-metilisonicotinamida)-hierro(III)	

Complejo de tris-(3-hidroxi-N,N-bis(2-metoxietil)isonicotinamida)-hierro(III)	
Complejo de tris-(N,N-diethyl-3-hidroxiisonicotinamida)-hierro(III)	
Complejo de tris-((3-hidroxipiridin-4-il)(morfolino)metanona)-hierro(III)	
Complejo de tris-((3-hidroxipiridin-4-il)(piperidin-1-il)metanona)-hierro(III)	

Complejo de tris-((3-hidroxipiridin-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona)-hierro(III)	
---	--

Preferentemente, el peso molecular de los compuestos de complejo de hierro(III)-3-hidroxi-isonicotinamida es inferior a 1000 g/mol, más preferentemente inferior a 800 g/mol (en cada caso determinado a partir de fórmula estructural).

- 5 En el contexto de toda la invención, alquilo dado el caso sustituido en particular para los sustituyentes R_1 y R_2 incluye preferentemente: alquilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 9, preferentemente 1 a 6, átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 6, preferentemente 5 o 6 átomos de carbono, o alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, que está sustituido con cicloalquilo, pudiendo estar dado el caso sustituidos estos grupos alquilo en cada caso.

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

Los sustituyentes de alquilo se seleccionan preferentemente del grupo que consiste en: hidroxilo y alcoxi dado el caso sustituido en particular tal como se define anteriormente.

- 15 En los grupos alquilo definidos anteriormente, además dado el caso uno o dos átomos de carbono pueden estar sustituidos por oxígeno. Esto significa en particular que uno o dos grupos metileno ($-\text{CH}_2-$) en los restos alquilo pueden estar sustituidos por $-\text{O}-$. Preferentemente en tales configuraciones, un grupo metileno está sustituido por $-\text{O}-$.

- 20 Ejemplos de restos alquilo con 1 a 6 átomos de carbono incluyen: un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo i-propilo, un grupo n-butilo, un grupo i-butilo, un grupo sec-butilo, un grupo t-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo i-pentilo, un grupo sec-pentilo, un grupo t-pentilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo n-hexilo, un grupo 1-metilpentilo, un grupo 2-metilpentilo, un grupo 3-metilpentilo, un grupo 4-metilpentilo, un grupo 1-etilbutilo, un grupo 2-etilbutilo, un grupo 3-etilbutilo, un grupo 1,1-dimetilbutilo, un grupo 2,2-dimetilbutilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo 1-etil-1-metilpropilo etc. Se prefieren aquellos con 1 a 4 átomos de carbono. Los más preferidos son metilo, etilo, n-propilo y n-butilo.

- 30 Restos cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo y un grupo ciclohexilo. Los restos cicloalquilo pueden dado el caso estar sustituidos, preferentemente con un sustituyente, tal como hidroxilo, alquilo tal como en particular metilo y etilo, o alcoxi tal como en particular metoxi y etoxi.

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

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

- 45 Ejemplos de un resto alquilo sustituido con alcoxi incluyen los restos alquilo mencionados anteriormente, que presentan de 1 a 2 restos alcoxi tal como se define anteriormente, tales como por ejemplo metoximetilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, etoximetilo, 2-etoxietilo, 3-etoxipropilo etc. Se prefiere metoxietilo, etoxietilo, metoxipropilo y etoxipropilo, se prefiere muy especialmente 2-metoxietilo.

- 50 Asimismo se prefiere que un resto alquilo, en el que un grupo metileno ($-\text{CH}_2-$) está sustituido por $-\text{O}-$, esté sustituido con un grupo alcoxi, preferentemente metoxi, etoxi o propoxi, con la condición de que al menos dos grupos metileno ($-\text{CH}_2-$) estén presentes delante y detrás del grupo $-\text{O}-$ intermedio resultante, que corresponde a $[(-\text{CH}_2-)_x-\text{O}-(-\text{CH}_2-)_x-\text{O}-(\text{CH}_2)_y\text{CH}_3]$, en la que x representa un número entero de 2 a 4 e y un número entero de 0 a 2. Ejemplos correspondientes comprenden en particular metoxietoxietilo, etoxietoxietilo, propoxietoxietilo, metoxietoxipropilo, etoxietoxipropilo, propoxietoxipropilo, metoxietoxibutilo, etoxietoxibutilo, propoxietoxibutilo, metoxipropoxietilo, etoxipropoxietilo, propoxipropoxietilo, metoxipropoxipropilo, etoxipropoxipropilo, propoxipropoxipropilo,

metoxipropoxibutilo, etoxipropoxibutilo, propoxipropoxibutilo, metoxibutoxietilo, etoxibutoxietilo, propoxibutoxietilo, metoxibutoxipropilo, etoxibutoxipropilo, propoxibutoxipropilo, metoxibutoxibutilo, etoxibutoxibutilo, propoxibutoxibutilo; se prefieren metoxietoxietilo, etoxietoxietilo y propoxietoxietilo.

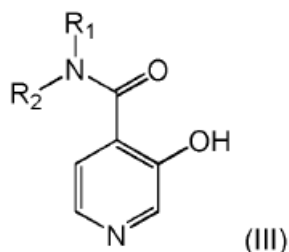
- 5 Alcoxi (RO-) dado el caso sustituido se deriva formalmente mediante introducción de un átomo de oxígeno en uno de los restos alquilo dado el caso sustituidos mencionados anteriormente, y incluye de acuerdo con la invención por ejemplo restos alcoxi lineales o ramificados preferentemente con hasta 4 átomos de carbono, tal como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi y un grupo i-propoxi, etc.
- 10 Los grupos alcoxi pueden dado el caso estar sustituidos, tal como por ejemplo con los sustituyentes posibles mencionados para alquilo, en particular con 1 a 3, más preferentemente 1 sustituyente.

Alcoxi preferido es metoxi, etoxi y n-propoxi, especialmente preferentemente es metoxi y etoxi, de manera muy especialmente preferentemente es metoxi.

- 15 En el contexto de la presente invención los sustituyentes R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo de 3 a 6 miembros dado el caso sustituido, preferentemente un anillo de 5 a 6 miembros dado el caso sustituido, que dado el caso puede presentar un heteroátomo adicional, preferentemente un átomo de oxígeno. Preferentemente, en estos R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo alifático. Los
- 20 ejemplos incluyen de acuerdo con la invención un anillo heterocíclico saturado de 3 a 6 miembros, preferentemente de 5 o 6 miembros, que está unido a través del átomo de nitrógeno, y que dado el caso pueden presentar un heteroátomo adicional tal como en particular O o N, preferentemente O, tal como por ejemplo aziridinilo (aziridin-1-ilo), aziridin-1-ilo sustituido, azetidinilo (azetidin-1-ilo), azetidin-1-ilo sustituido, pirrolidinilo (pirrolidin-1-ilo), pirrolidin-1-ilo sustituido, piperidinilo, tal como piperidin-1-ilo, piperidin-1-ilo sustituido, imidazolinilo (imidazolin-1-ilo),
- 25 imidazolin-1-ilo sustituido, piperazinilo (piperazin-1-ilo), piperazin-1-ilo sustituido, morfolinilo, morfolinilo sustituido. Preferentemente R_1 y R_2 forman, junto con el átomo de nitrógeno, un resto pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo.

- La invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de los compuestos de complejo de hierro(III), que comprende la reacción de una 3-hidroxiisonicotinamida (III), que corresponde a la forma protonada del ligando
- 30 de acuerdo con la invención, con una sal de hierro(III) (IV).

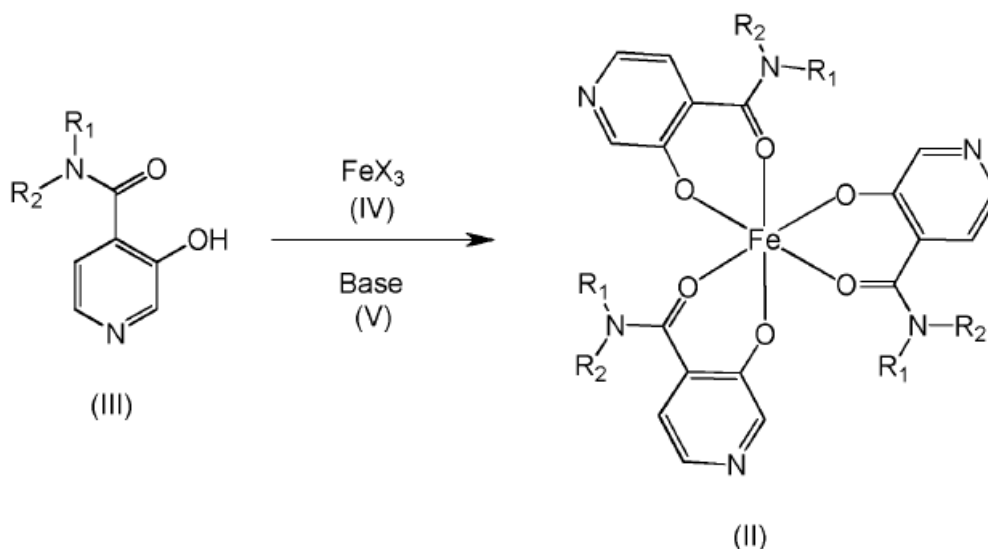
Las 3-hidroxi-isonicotinamidas incluyen en particular aquellas de fórmula (III):



- 35 en la que R_1 y R_2 son tal como se define anteriormente.

- Ejemplos de sales de hierro(III) adecuadas incluyen: cloruro de hierro(III), acetato de hierro(III), sulfato de hierro(III), nitrato de hierro(III) y acetilacetionato de hierro(III), entre los que se prefiere cloruro de hierro(III).
- 40

Un procedimiento preferido se muestra en el siguiente esquema:

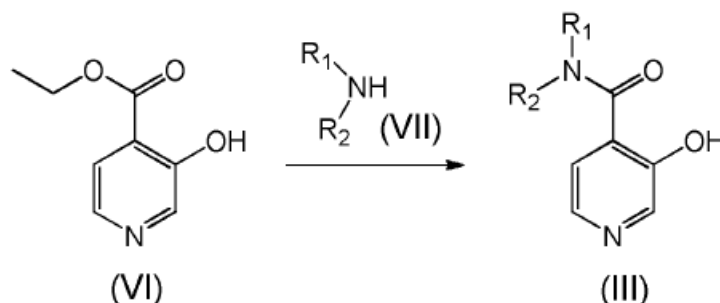


en el que R_1 y R_2 son tal como se define anteriormente, X es un anión tal como haluro, tal como cloruro, un carboxilato, tal como acetato, sulfato, nitrato y acetilacetato y la base representa una base orgánica o inorgánica habitual.

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

Los ligandos (III) necesarios para la preparación de los complejos o bien se encuentran comercialmente disponibles o bien se prepararon según los siguientes métodos de síntesis. Para ello se siguió la siguiente ruta de síntesis.

El éster etílico del ácido 3-hidroxiisonicotínico (VI) necesario como compuesto de partida se preparó de manera análoga a Crum y Fuchsman (J. Heterocyclic Chem. 1966, 3, 252-256) y se hizo reaccionar con distintas aminas de fórmula general (VII) de acuerdo con la ecuación de reacción general para dar las correspondientes 3-hidroxiisonicotinamidas de fórmula general (III). Como alternativa pueden hacerse reaccionar también haluros de ácido 3-hidroxiisonicotínico o ésteres de ácido 3-hidroxiisonicotínico activados en las condiciones de reacción conocidas por el experto en la materia para dar los compuestos deseados de fórmula general (III).



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

Salas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención en los que el complejo de

hierro(III) formalmente porta a una carga negativa incluyen, por ejemplo, sales con bases adecuadas farmacéuticamente aceptables, tales como, por ejemplo, sales con hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos, tales como NaOH, KOH, Ca(OH)₂, Mg(OH)₂ etc., compuestos de amina tales como etilamina, dietilamina, trietilamina, etildisopropilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, metilglucamina, diciclohexilamina, 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-hidroxi-metil-propandiol-(1,3) (TRIS), etc.

La solubilidad en agua o solubilidad en solución salina fisiológica y así, opcionalmente, también la eficacia de los compuestos de acuerdo con la invención se puede modificar significativamente mediante la formación de sal en general, específicamente mediante la selección del contraión.

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

Efectos farmacológicos ventajosos:

Los inventores descubrieron de manera sorprendente que los compuestos de complejo de hierro(III)-3-hidroxi-isonicotinamida, son el objeto de la presente invención, y que en particular se representan por la fórmula estructural general (II), son complejos de hierro biodisponibles estables y son adecuados para su uso como medicamento para el tratamiento y la profilaxis de fenómenos de deficiencia de hierro y anemias por deficiencia de hierro así como del síntomas asociados.

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

Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados por lo tanto también para la producción de un medicamento para el tratamiento de pacientes que padecen los síntomas de una anemia por deficiencia de hierro tal como por ejemplo: cansancio, apatía, falta de concentración, baja eficiencia cognitiva, dificultades para encontrar las palabras adecuadas, falta de memoria, palidez no natural, irritabilidad, aceleración de la frecuencia cardíaca (taquicardia), lengua dolorida o hinchada, bazo agrandado, antojos (pica), dolores de cabeza, falta de apetito, propensión a infecciones elevada o de un estado de ánimo depresivo.

Los compuestos de complejo de hierro(III) de acuerdo con la invención son adecuados además para el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en embarazadas, de la anemia por deficiencia de hierro latente en niños y adolescentes, de la deficiencia de hierro y de la anemia por deficiencia de hierro en niños con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), de la anemia por deficiencia de hierro debida a anomalías gastrointestinales, de la anemia por deficiencia de hierro debida a pérdidas de sangre, tal como por hemorragias gastrointestinales (por ejemplo debido a úlceras, carcinomas, hemorroides, trastornos inflamatorios, toma de ácido acetilsalicílico), de la anemia por deficiencia de hierro debida a la menstruación, de la anemia por deficiencia de hierro debida a lesiones, de la anemia por deficiencia de hierro debida a psoriasis (esprúe), de la anemia por deficiencia de hierro debida a la absorción de hierro reducida en la alimentación, en particular en niños y adolescentes que comen de manera selectiva, de la inmunodeficiencia provocada por anemia por deficiencia de hierro, del deterioro del rendimiento cerebral provocado por anemias por deficiencia de hierro, del síndrome de piernas inquietas provocado por anemias por deficiencia de hierro, anemias por deficiencia de hierro en caso de cáncer, anemias por deficiencia de hierro provocadas por quimioterapias, anemias por deficiencia de hierro provocadas por inflamación (AI), anemias por deficiencia de hierro en caso de insuficiencia cardíaca congestiva (CHF; *congestive heart failure*), anemias por deficiencia de hierro en caso de insuficiencia renal crónica fase 3 -5 (CKD 3-5; *chronic kidney diseases stage 3-5*), anemias por deficiencia de hierro provocadas por inflamación crónica (ACD), anemias por deficiencia de hierro en caso de artritis reumatoide (RA; *rheumatoid arthritis*), anemias por deficiencia de hierro en caso de lupus eritematoso sistémico (SLE; *systemic lupus erythematosus*) y anemias por deficiencia de hierro en caso de enfermedades inflamatorias del intestino (IBD; *inflammatory bowel diseases*).

La administración puede tener lugar durante un periodo de varios meses hasta que mejore el nivel del hierro, que está reflejado, por ejemplo, por el nivel de hemoglobina, la saturación de transferrina y el nivel sérico de ferritina de los pacientes, o hasta la mejora deseada del estado de salud afectado por la anemia por deficiencia de hierro.

La preparación de acuerdo con la invención se puede administrar a niños, adolescentes y adultos.

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

Los compuestos de acuerdo con la invención así como las combinaciones mencionadas anteriormente de los compuestos de acuerdo con la invención con principios activos adicionales o medicamentos pueden usarse por lo tanto en particular para la producción de medicamentos para el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro, tal como anemias por deficiencia de hierro en embarazadas, de la anemia por deficiencia de hierro latente en niños y adolescentes, de la anemia por deficiencia de hierro debida a anomalías gastrointestinales, de la anemia por deficiencia de hierro debida a pérdidas de sangre, tal como por hemorragias gastrointestinales (por ejemplo debido a

úlceras, carcinomas, hemorroides, trastornos inflamatorios, toma de ácido acetilsalicílico), menstruación, lesiones, anemia por deficiencia de hierro debida a psilosis (esprúe), anemia por deficiencia de hierro debida a una absorción de hierro reducida en la alimentación, en particular en niños y adolescentes que comen de manera selectiva, inmunodeficiencia provocada por anemia por deficiencia de hierro, deterioro del rendimiento cerebral provocado por anemia por deficiencia de hierro, síndrome de piernas inquietas.

La aplicación de acuerdo con la invención da lugar a una mejora de los niveles de hierro, hemoglobina, ferritina y transferrina, que en niños y adolescentes en particular, 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 Raven, en la escala de inteligencia del adulto de Wechsler (WAIS) y/o en el coeficiente emocional (Baron EQ-i, prueba YV-Test; versión para jóvenes), o en una mejora del nivel de neutrófilos, los niveles de anticuerpos y/o la función de los linfocitos.

La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen uno o varios de los compuestos de acuerdo con la invención, en particular según la fórmula (II), así como dado el caso uno o varios compuestos farmacéuticamente efectivos adicionales así como dado el caso un vehículo y/o adyuvante y/o disolvente farmacológicamente compatible. Las composiciones farmacéuticas mencionadas contienen por ejemplo hasta el 99 % en peso o hasta el 90 % en peso o hasta el 80 % en peso o hasta el 70 % en peso de los compuestos de acuerdo con la invención, estando formado el resto en cada caso por vehículos y/o adyuvantes y/o disolventes farmacológicamente compatibles y/o dado el caso compuestos farmacéuticamente efectivos adicionalmente.

A este respecto se trata de vehículos, adyuvantes o disolventes farmacéuticos habituales. Las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente son adecuadas, por ejemplo, para su aplicación intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intravaginal, intrabucal, percutánea, subcutánea, mucocutánea, oral, rectal, transdérmica, tópica, intradérmica, intragástrica o intracutánea y se proporcionan, por ejemplo, en forma de píldoras, comprimidos, comprimidos de cubierta entérica, comprimidos de película, comprimidos estratificados, formulaciones de liberación sostenida para su administración por vía oral, subcutánea o cutánea (en particular en forma de emplastos), formulaciones de depósito, grageas, supositorios, geles, pomadas, jarabes, granulados, supositorios, emulsiones, dispersiones, microcápsulas, microformulaciones, nanoformulaciones, formulaciones de liposomas, cápsulas, cápsulas de cubierta entérica, polvos, polvos para inhalación, formulaciones microcristalinas, aerosoles para inhalación, epipásticos, gotas, gotas nasales, aerosoles nasales, aerosoles, ampollas, soluciones, zumos, suspensiones, soluciones para infusión o soluciones para inyección, etc.

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de complejo de hierro se administran en forma de comprimido o cápsula. Estos pueden estar presentes, por ejemplo, en formas resistentes a ácidos o con revestimientos que dependen del pH.

Por lo tanto, son objeto de la presente invención también composiciones que contienen los compuestos de complejo de hierro(III) de acuerdo con la invención, en combinación con al menos un compuesto farmacéuticamente activo adicional. Ejemplos de compuestos farmacéuticamente activos adicionales de este tipo comprenden en particular principios activos conocidos o medicamentos que se aplican junto con agentes para el tratamiento de enfermedades asociadas a trastornos del metabolismo del hierro y/o anemias (anemia por deficiencia de hierro), así como compuestos que actúan sobre el metabolismo del hierro y así se aplican preferentemente en el tratamiento de trastornos del metabolismo del hierro. Ejemplos de dichos agentes para el tratamiento de trastornos del metabolismo del hierro y enfermedades adicionales asociadas a trastornos del metabolismo del hierro y/o anemias para su aplicación combinada pueden comprender, por ejemplo, vitamina C y vitamina D y/o sus derivados.

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

Para este fin, los compuestos de acuerdo con la invención preferentemente se suministran en composiciones farmacéuticas en forma de píldoras, comprimidos, comprimidos de cubierta entérica, comprimidos de película, comprimidos estratificados, formulaciones de liberación sostenida para su administración por vía oral, formulaciones de depósito, grageas, granulados, emulsiones, dispersiones, microcápsulas, microformulaciones, nanoformulaciones, formulaciones de liposomas, cápsulas, cápsulas de cubierta entérica, polvos, formulaciones microcristalinas, epipásticos, gotas, ampollas, soluciones, suspensiones, soluciones para infusión o soluciones para inyección.

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

sódico, fosfato de calcio, citrato de calcio), lubricantes (tales como estearato de magnesio, talco, laurilsulfato sódico), un aromatizante (tal como ácido cítrico, mentol, glicina, polvo de naranja), agentes conservantes (tales como benzoato sódico, bisulfito sódico, metilparabeno, propilparabeno), estabilizantes (tales como ácido cítrico, citrato sódico, ácido acético y ácidos multicarboxílicos de la serie titriplex, tales como, por ejemplo, ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA)), agentes suspensoros (tales como metilcelulosa, polivinilpirrolidona, estearato de aluminio), agentes dispersantes, agentes diluyentes (tales como agua, disolventes orgánicos), cera de abeja, manteca de coco, polietilenglicol, vaselina blanca, etc.

Las formulaciones líquidas de medicamentos, tales como disolventes, suspensiones y geles normalmente contienen un vehículo líquido, tal como agua y/o disolventes, orgánicos farmacéuticamente aceptables. Además, dichas formulaciones líquidas también pueden contener agentes para el ajuste del pH, emulsionantes o agentes dispersantes, agentes tamponantes, agentes conservantes, agentes humectantes, agentes gelatinizantes (por ejemplo, metilcelulosa), colorantes y/o agentes aromatizantes. Las composiciones pueden ser isotónicas, es decir, pueden tener la misma presión osmótica que la sangre. La isotonicidad de la composición se puede ajustar usando cloruro sódico y otros agentes farmacéuticamente aceptables, tales como, por ejemplo, dextrosa, maltosa, ácido bórico, tartrato sódico, propilenglicol y otras sustancias solubles orgánicas o inorgánicas. La viscosidad de las composiciones líquidas se puede ajustar por medio de un agente espesante farmacéuticamente aceptable, tal como metilcelulosa. Otros agentes espesantes adecuados incluyen, por ejemplo, goma xantana, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carbómero y similares. La concentración preferida del agente espesante dependerá del agente seleccionado. Se pueden usar agentes conservantes farmacéuticamente aceptables para incrementar el periodo de conservación de la composición líquida. El alcohol bencílico puede ser adecuado, incluso a pesar de que también se pueden usar una pluralidad de agentes conservantes que incluyen, por ejemplo, parabeno, timerosal, clorbutanol y cloruro de benzalconio.

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

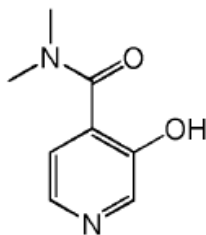
Ejemplos

La invención se ilustra con mayor detalle en los siguientes Ejemplos. Los Ejemplos representan únicamente ejemplificaciones, y el experto en la materia puede extender los Ejemplos específicos a compuestos reivindicados adicionales. La designación de los nombres de los ejemplos se determinó y estableció con ayuda del programa informático ChemDraw Ultra Versión 12.0.

COMPUESTOS DE PARTIDA:

Los compuestos de partida usados en los Ejemplos se obtuvieron tal como sigue.

A. 3-Hidroxi-N,N-dimetilisonicotinamida



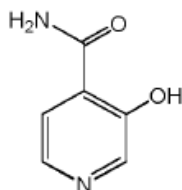
Se calentaron 0,09 moles (15 g) de éster etílico del ácido 3-hidroxiisonicotínico (de manera análoga a J.D. Crum, C.H. Fuchsman, J. Heterocyclic Chem. 1966, 3, 252-256) y 0,9 moles de dimetilamina (160 ml de solución 5,6 M en etanol) en el recipiente de presión durante 5 h a 120 °C. A continuación se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad y el producto bruto se recrystalizó en 200 ml de tetrahidrofurano y 100 ml de etanol. Se obtuvieron 10 g (67 % de rendimiento) del compuesto del título.

IR (en sustancia, cm^{-1}): 1626, 1601, 1573, 1501, 1444, 1418, 1394, 1300, 1263, 1238, 1202, 1166, 1084, 1066, 964, 934, 838, 780, 741, 711, 645.

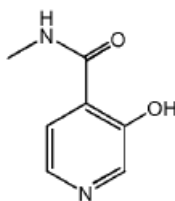
CL-EM (m/z): 167,5 (M+H).

Análisis elemental de CHN: C, 58,22; H, 6,20; N, 16,72.

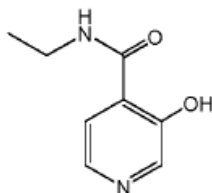
RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 10,29 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,77 (s, 3H).

B. 3-Hidroxiisonicotinamida

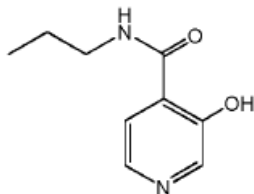
- 5 Se calentaron 0,072 moles (12 g) de éster etílico del ácido 3-hidroxiisonicotínico y 0,72 moles de amoníaco (103 ml de solución 7 M en metanol) en el recipiente de presión durante 5 h a 120 °C. A continuación se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad, se suspendió con 165 ml de tetrahidrofurano y se calentó durante 30 min a reflujo. Después del enfriamiento se separó por filtración el producto y se secó. Se obtuvieron 5 g (50 % de rendimiento) del compuesto del título.
- 10 IR (en sustancia, cm^{-1}): 1699, 1665, 1638, 1597, 1561, 1498, 1440, 1418, 1349, 1310, 1250, 1227, 1197, 1096, 1063, 1027, 911, 788, 767, 672, 653, 623.
CL-EM (m/z): 139,4 (M+H).
Análisis elemental de CHN: C, 50,92; H, 4,21; N, 19,16.
RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 8,52 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,80 (d, 1H).

C. 3-Hidroxi-N-metilisonicotinamida

- 20 Se calentaron 0,072 moles (12 g) de éster etílico del ácido 3-hidroxiisonicotínico y 0,25 moles de dimetilamina (31 ml de solución al 33 % en etanol) en el recipiente de presión 3 h a 120 °C. A continuación se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad. El producto bruto se recrystalizó en 130 ml de éster terc-butilmetílico y 120 ml de etanol y a continuación se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con éster etílico de ácido acético/metanol 9/1 más 1 % de ácido acético como eluyentes. Se obtuvieron 6 g (55 % de rendimiento) del compuesto del título.
- 25 IR (en sustancia, cm^{-1}): 1646, 1539, 1428, 1405, 1360, 1184, 1060, 1019, 893, 859, 818, 785, 664.
CL-EM (m/z): 153,8 (M+H).
Análisis elemental de CHN: C, 55,18; H, 5,46; N, 18,36.
RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 12,17 (s, 1H), 8,94 (ancho, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 2,85 (d, 3H).

D. 3-Hidroxi-N-etilisonicotinamida

- 35 Se calentaron 0,072 moles (12 g) de éster etílico del ácido 3-hidroxiisonicotínico y 0,22 moles de etilamina (108 ml de solución 2 M en metanol) en el recipiente de presión 2 h a 100 °C. A continuación se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad y el producto bruto se recrystalizó en 400 ml de éster etílico de ácido acético y 20 ml de etanol. Se obtuvieron 7,8 g (65 % de rendimiento) del compuesto del título.
- 40 IR (en sustancia, cm^{-1}): 1643, 1527, 1481, 1443, 1353, 1293, 1211, 1150, 1060, 843, 814, 783, 663.
Análisis elemental de CHN: C, 57,68; H, 6,15; N, 16,81.
RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 12,21 (s, 1H), 8,97 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 3,35 (m, 2H), 1,16 (t, 3H).

E. 3-Hidroxi-*N*-propilisonicotinamida

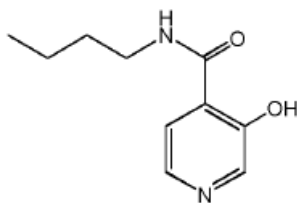
Se calentaron 0,072 moles (12 g) de éster etílico del ácido 3-hidroxiisonicotínico y 0,3 moles *n*-propilamina (24,5 ml) en el recipiente de presión 2 h a 100 °C. A continuación se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad y el producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con éster etílico de ácido acético/metanol 4/1 como eluyentes. Se obtuvieron 6,4 g (49 % de rendimiento) del compuesto del título.

IR (en sustancia, cm^{-1}): 1640, 1597, 1542, 1492, 1462, 1416, 1322, 1304, 1217, 1150, 1128, 1061, 979, 914, 815, 786, 735, 667.

CL-EM (m/z): 181,5 ($M+H$).

Análisis elemental de CHN: C, 56,33; H, 6,57; N, 14,27.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 12,17 (ancho, 1H), 8,96 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 3,28 (q, 2H), 1,56 (sextete, 2H), 0,90 (t, 3H).

F. *N*-Butil-3-hidroxiisonicotinamida

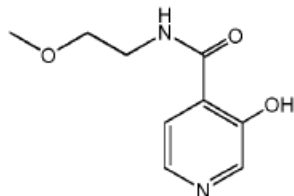
Se calentaron 0,054 moles (9 g) de éster etílico del ácido 3-hidroxiisonicotínico y 0,27 moles de *n*-butilamina (26,7 ml) durante 3 h a 90 °C. A continuación se separó por destilación la *n*-butilamina en exceso a vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con éster etílico de ácido acético/metanol 4/1 como eluyentes. Se obtuvieron 7,7 g (74 % de rendimiento) del compuesto del título.

IR (en sustancia, cm^{-1}): 1632, 1599, 1549, 1465, 1416, 1334, 1211, 1177, 1117, 1056, 951, 921, 878, 829, 788, 734, 701, 660, 599, 557.

CL-EM (m/z): 195,1 ($M+H$).

Análisis elemental de CHN: C, 60,33; H, 7,76; N, 14,32.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 12,2 (ancho, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 3,29 (q, 2H), 1,52 (quintete, 2H), 1,31 (sextete, 2H), 0,88 (t, 3H).

G. 3-Hidroxi-*N*-(2-metoxietil)isonicotinamida

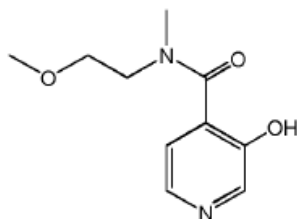
Se calentaron 0,072 moles (12 g) de éster etílico del ácido 3-hidroxiisonicotínico y 0,36 moles (31,2 ml) de 2-metoxietilamina durante 3 h a reflujo. A continuación se separó por destilación la 2-metoxietilamina en exceso a vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con el eluyente éster etílico de ácido acético/metanol 9/1. Se obtuvieron 9,3 g (66 % de rendimiento) del compuesto del título.

IR (en sustancia, cm^{-1}): 1645, 1592, 1537, 1493, 1454, 1428, 1409, 1346, 1326, 1308, 1243, 1224, 1194, 1163, 1131, 1115, 1092, 1065, 1051, 1017, 908, 887, 818, 795, 671.

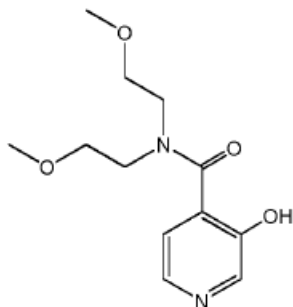
CL-EM (m/z): 197 ($M+H$).

Análisis elemental de CHN: C, 54,91; H, 6,14; N, 14,26.

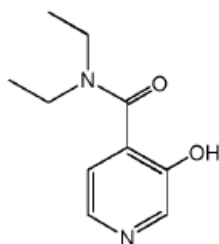
RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 12,08 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 3,50 (m, 4H), 3,29 (s, 3H).

H. 3-Hidroxi-N-(2-metoxietil)-N-metilisonicotinamida

- 5 Se calentaron 0,072 moles (12 g) de éster etílico del ácido 3-hidroxiisonicotínico y 0,223 moles (20,8 ml) de N-(2-metoxietil)metilamina durante 3 h a reflujo. A continuación se separó por destilación la 2-metoxietilamina en exceso a vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con el eluyente éster etílico de ácido acético/metanol 9/1. Se obtuvieron 14 g (92 % de rendimiento) del compuesto del título.
- 10 IR (en sustancia, cm^{-1}): 1633, 1600, 1569, 1478, 1453, 1415, 1397, 1309, 1296, 1264, 1247, 1237, 1195, 1164, 1127, 1088, 1063, 976, 932, 895, 837, 793, 778, 742, 721, 643, 613.
- CL-EM (m/z): 211,6 (M+H).
- Análisis elemental de CHN: C, 56,93; H, 6,70; N, 13,28.
- RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 10,27 (s, 1H), 1,23/1,22 (s, 1H), 8,08/8,07 (d, 1H), 7,12/7,11 (d, 1H), 3,59/3,54 (t, 2H), 3,36/3,25 (t, 2H), 3,29/3,14 (s, 3H), 2,98/2,82 (s, 3H), (conjunto de señales doble en la relación 53:47 por isomería E/Z).
- 15

I. 3-Hidroxi-N,N-bis(2-metoxietil)isonicotinamida

- 20 Se calentaron 0,084 moles (14 g) de éster etílico del ácido 3-hidroxiisonicotínico y 0,108 moles (14,38 g) de bis-(2-metoxietil)amina durante 6 h a 110 °C. A continuación se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice con el eluyente éster etílico de ácido acético/ metanol 5/1. Se obtuvieron 6,19 g (30 % de rendimiento) del compuesto del título.
- 25 IR (en sustancia, cm^{-1}): 1633, 1597, 1463, 1416, 1364, 1306, 1232, 1202, 1181, 1114, 1066, 1015, 828, 777, 744, .
- CL-EM (m/z): 255,5 (M+H).
- Análisis elemental de CHN: C, 54,14; H, 7,30; N, 10,49.
- RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 10,25 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 3,61 (t, 2H), 3,52 (t, 2H), 3,34 (t, 2H), 3,29 (m, 5H), 3,12 (s, 3H).
- 30

J. N,N-Dietil-3-hidroxiisonicotinamida

- 35 Se agitaron 0,072 moles (12,4 g) de éster etílico del ácido 3-hidroxiisonicotínico y 0,49 moles de dietilamina (51 ml) en el recipiente de presión 3 h a 110 °C. A continuación se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad. El producto bruto se disolvió en 20 ml de éster etílico de ácido acético, después de la adición de 20 ml de dietil éter se agitó durante 1 h y se separó por filtración, el residuo del filtro se secó. Se obtuvieron 11,3 g (80 % de rendimiento) del compuesto del título.

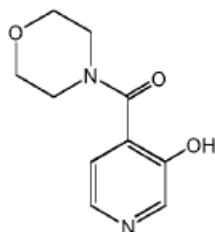
IR (en sustancia, cm^{-1}): 1630, 1564, 1500, 1479, 1458, 1431, 1383, 1360, 1313, 1298, 1288, 1253, 1222, 1197, 1167, 1095, 1069, 945, 907, 881, 862, 832, 783, 737, 699, 636, 605.

CL-EM (m/z): 195,2 (M+H).

Análisis elemental de CHN: C, 61,58; H, 7,15; N, 14,43.

- 5 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 10,20 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 3,43 (q, 2H), 3,08 (q, 2H), 1,13 (t, 3H), 0,99 (t, 3H).

K. (3-Hidroxipiridin-4-il)(morfolino)metanona



10

Se agitaron 0,07 moles (12 g) de éster etílico del ácido 3-hidroxiisonicotínico y 0,288 moles de morfolina (25 ml) durante 4 h a 100 °C. A continuación se separó por destilación la morfolina en exceso con la adición múltiple de tolueno y el producto bruto se recrystalizó en 140 ml de éster etílico de ácido acético y 130 ml de etanol. Se

15 obtuvieron 11,5 g (79 % de rendimiento) del compuesto del título.

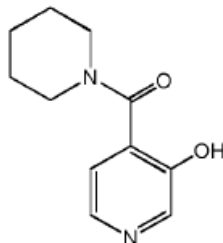
IR (en sustancia, cm^{-1}): 1642, 1606, 1576, 1507, 1451, 1429, 1361, 1328, 1304, 1276, 1266, 1234, 1177, 1140, 1111, 1062, 1016, 907, 896, 858, 830, 773, 742, 712, 648, 623.

CL-EM (m/z): 209,7 (M+H).

Análisis elemental de CHN: C, 57,69; H, 5,80; N, 13,47.

- 20 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 10,35 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 3,62 (m, 4H), 3,53 (t, 2H), 3,16 (t, 2H).

L. (3-Hidroxipiridin-4-il)(piperidin-1-il)metanona



25

Se agitaron 0,072 moles (12 g) de éster etílico del ácido 3-hidroxiisonicotínico y 0,39 moles de piperidina (40 ml) durante 3 h a 100 °C. A continuación se separó por destilación la piperidina en exceso con la adición de etanol. El residuo se suspendió en 100 ml de éster etílico de ácido acético, se agitó durante 1 h y se separó por filtración el

30 producto precipitado. Después del secado se obtuvieron 13 g (88 % de rendimiento) del compuesto del título.

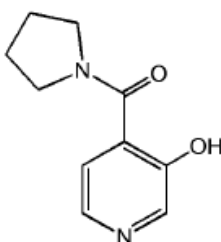
IR (en sustancia, cm^{-1}): 1631, 1606, 1573, 1505, 1427, 1363, 1351, 1303, 1280, 1252, 1232, 1184, 1126, 1109, 1063, 1029, 1002, 951, 931, 909, 885, 847, 822, 772, 742, 707, 639, 617.

CL-EM (m/z): 207,6 (M+H).

Análisis elemental de CHN: C, 64,08; H, 6,862; N, 13,59.

- 35 RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 10,23 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,44 (m, 2H).

M. (3-Hidroxipiridin-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona



40

Se calentaron 0,072 moles (12 g) de éster etílico del ácido 3-hidroxiisonicotínico y 0,48 moles de pirrolidina (40 ml) durante 3 h bajo reflujo. A continuación se separó por destilación la pirrolidina en exceso varias veces con la adición de etanol. El residuo se suspendió en 100 ml de éster etílico de ácido acético, se agitó durante 1 h y se separó por filtración el producto. Después del secado se obtuvieron 8,1 g (42 % de rendimiento) del compuesto del título.

IR (en sustancia, cm^{-1}): 1575, 1470, 1452, 1414, 1383, 1336, 1306, 1258, 1223, 1200, 1179, 1067, 856, 831, 796, 775, 735, 654.

CL-EM (m/z): 193,6 ($M+H$).

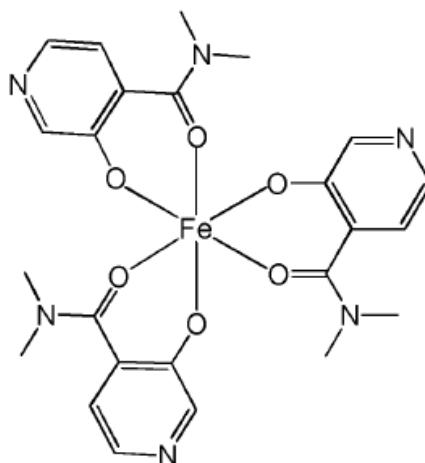
Análisis elemental de CHN: C, 62,27; H, 6,57; N, 14,47.

RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ [ppm] = 10,33 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 3,44 (d, 2H), 3,20 (d, 2H), 1,81 (m, 4H).

Ejemplos de preparación:

Ejemplo 1

Complejo de tris-(3-hidroxi-*N,N*-dimetilisonicotinamida)-hierro(III):



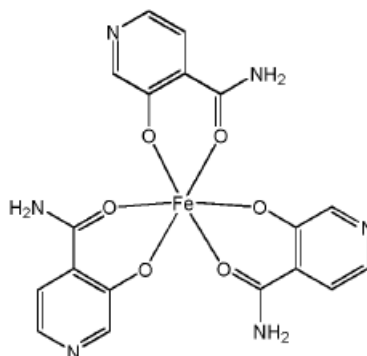
Se dispusieron 72 mmoles (12 g) de 3-hidroxi-*N,N*-dimetilisonicotinamida en 250 ml de etanol y se añadieron 72 mmoles de metanolato de sodio (solución al 30 % en metanol). Se añadieron gota a gota 24 mmoles (3,89 g) de FeCl_3 (anhidro) disuelto en 20 ml de etanol y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró en el evaporador rotatorio y el residuo se secó. Se obtuvieron 13,6 g (96 % de rendimiento de Fe) del compuesto del título.

IR (en sustancia, cm^{-1}): 1574, 1525, 1473, 1394, 1308, 1273, 1236, 1206, 1161, 1059, 928, 867, 850, 826, 790, 732, 711, 652, 615.

Análisis elemental de CHN: C, 51,11; H, 5,44; N, 14,37.

Contenido en Fe: 9,47 % [m/m]

2. Complejo de tris-(3-hidroxiisonicotinamida)-hierro(III)



Se disolvieron 9 mmoles (1,37 g) de 3-hidroxiisonicotinamida en 60 ml de metanol con ligero calentamiento y se añadieron 3 mmoles (0,49 g) de FeCl_3 (anhidro) así como 9 mmoles de metanolato de sodio (1,67 ml de una solución al 30 % en metanol). Se agitó durante 0,5 h, la mezcla de reacción se concentró hasta la mitad y se filtró. El

filtrado se concentró hasta sequedad en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a 50 °C en la estufa de secado de vacío. Se obtuvieron 1,84 g (96 % de rendimiento de Fe) del compuesto del título.

IR (en sustancia, cm^{-1}): 1644, 1596, 1561, 1477, 1445, 1395, 1320, 1221, 1102, 1065, 1012, 904, 877, 827, 787, 761, 651, 618.

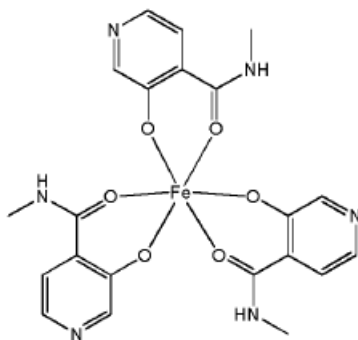
5 Análisis elemental de CHN: C, 35,75; H, 2,92; N, 13,53.

Contenido en Fe: 8,71 % [m/m]

Contenido en cloruro: 12,1 % [m/m]

3. Complejo de tris-(3-hidroxi-*N*-metilisonicotinamida)-hierro(III)

10



Se disolvieron 9 mmoles (1,37 g) de 3-hidroxi-*N*-metilisonicotinamida en 20 ml de etanol y se añadieron 3 mmoles de metanolato de sodio (2,06 ml de solución al 25 % en metanol). Se añadieron gota a gota 3 mmoles (0,487 g) de FeCl_3 (anhidro) disuelto en 10 ml de etanol y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a 50 °C en la estufa de secado de vacío. Se obtuvieron 1,61 g (95 % de rendimiento de Fe) del compuesto del título.

15

IR (en sustancia, cm^{-1}): 1590, 1548, 1474, 1406, 1319, 1217, 1155, 1125, 1067, 966, 904, 881, 832, 784, 665.

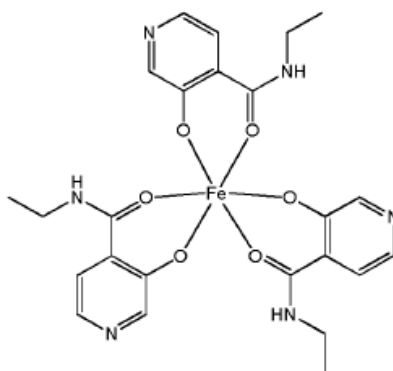
Análisis elemental de CHN: C, 47,21; H, 4,73; N, 15,38.

20

Contenido en Fe: 9,91 % [m/m]

Contenido en cloruro: 0,64 % [m/m]

4. Complejo de tris-(3-hidroxi-*N*-etilisonicotinamida)-hierro(III)



25

Se dispusieron 9 mmoles (1,5 g) de 3-hidroxi-*N*-etilisonicotinamida en 20 ml de etanol y se añadieron 9 mmoles de metanolato de sodio (2,06 ml de solución al 25 % en metanol). Se añadieron gota a gota 3 mmoles (0,49 g) de FeCl_3 (anhidro) disuelto en 10 ml de etanol y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a 50 °C en la estufa de secado de vacío. Se obtuvieron 1,71 g (96 % de rendimiento de Fe) del compuesto del título.

30

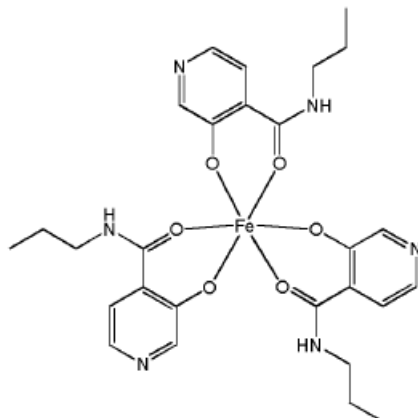
IR (en sustancia, cm^{-1}): 1583, 1546, 1473, 1403, 1321, 1264, 1216, 1146, 1128, 1070, 1037, 898, 838, 784, 698, 665.

Análisis elemental de CHN: C, 48,07; H, 4,99; N, 13,97.

35

Contenido en Fe: 9,43 % [m/m]

Contenido en cloruro: 2,92 % [m/m]

5. Complejo de tris-(3-hidroxi-*N*-propilisonicotinamida)-hierro(III)

- 5 Se dispusieron 15 mmoles (2,78 g) de 3-hidroxi-*N*-propilisonicotinamida en 70 ml de etanol y se añadieron 15 mmoles de metanolato de sodio (3,43 ml de solución al 25 % en metanol). Se añadieron gota a gota 5 mmoles (0,84 g) de FeCl₃ (anhidro) disuelto en 10 ml de etanol y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a 50 °C en la estufa de secado de vacío. Se obtuvieron 2,95 g (99 % de rendimiento de Fe) del compuesto del título.

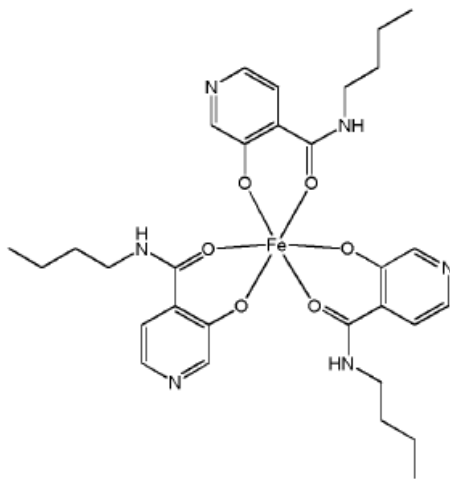
10 IR (en sustancia, cm⁻¹): 1582, 1549, 1473, 1437, 1403, 1323, 1270, 1246, 1216, 1145, 1125, 1069, 871, 825, 786, 699, 666.

Análisis elemental de CHN: C, 50,87; H, 5,68; N, 13,10.

Contenido en Fe: 9,41 % [m/m]

Contenido en cloruro: 2,5 % [m/m]

15

6. Complejo de tris-(*N*-butil-3-hidroxiisonicotinamida)-hierro(III)

- 20 Se dispusieron 15 mmoles (2,9 g) *N*-butil-3-hidroxiisonicotinamida en 50 ml de etanol y se añadieron 5 mmoles (0,81 g) de FeCl₃ (anhidro) disuelto en 5 ml de etanol así como 30 mmoles de hidrogenocarbonato de sodio. Se agitó durante 3 h, después la mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a 50 °C en la estufa de secado de vacío. Se obtuvieron 3,1 g (92 % de rendimiento de Fe) del compuesto del título.

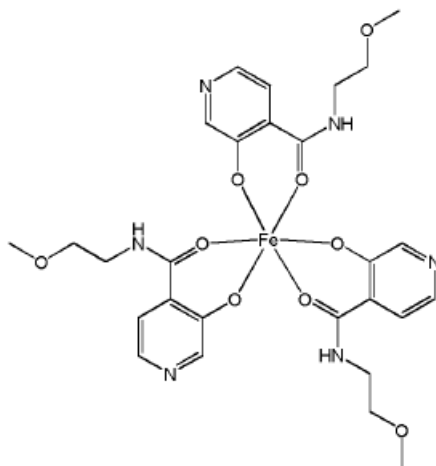
25 IR (en sustancia, cm⁻¹): 1581, 1548, 1472, 1436, 1403, 1323, 1215, 1125, 1069, 979, 950, 836, 785, 740, 698, 666, 622, 590, 553, 526, 507.

Análisis elemental de CHN: C, 54,80; H, 6,03; N, 12,70.

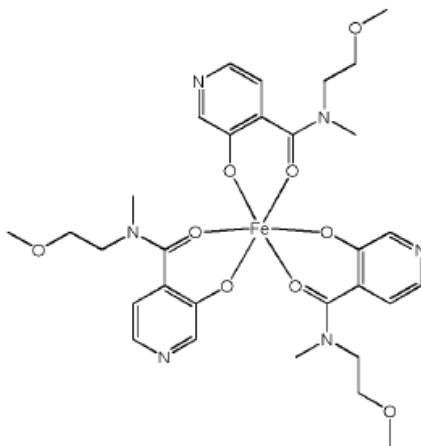
Contenido en Fe: 8,32 % [m/m]

Contenido en cloruro: 1,2 % [m/m]

30

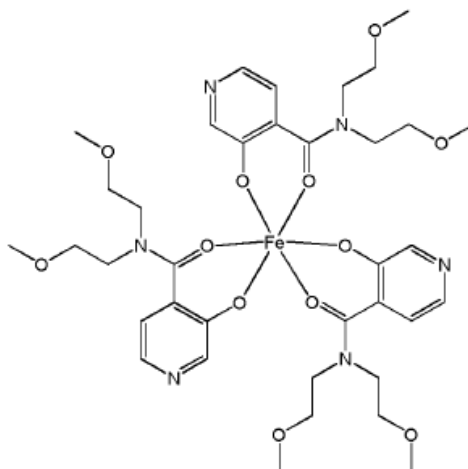
7. Complejo de tris-(3-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)isonicotinamida)-hierro(III)

- 5 Se dispusieron 15,8 mmoles (3,1 g) de 3-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)isonicotinamida en 50 ml de etanol y se añadieron 15 mmoles (0,81 g) de metanolato de sodio disuelto en 5 ml de metanol. Se añadieron gota a gota 5,24 mmoles (0,85 g) de FeCl₃ (anhidro) disuelto en 10 ml de etanol y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a 50 °C en la estufa de secado de vacío. Se obtuvieron 3,1 g (85 % de rendimiento de Fe) del compuesto del título.
- 10 IR (en sustancia, cm⁻¹): 1585, 1550, 1475, 1404, 1363, 1323, 1218, 1196, 1117, 1018, 962, 893, 826, 784, 671.
Análisis elemental de CHN: C, 46,77; H, 5,38; N, 11,98.
Contenido en Fe: 8,14 % [m/m]
Contenido en cloruro: 3,2 % [m/m]

15 8. Complejo de tris-(3-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-*N*-metilisonicotinamida)-hierro(III)

- 20 Se dispusieron 15 mmoles (3,25 g) de 3-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-*N*-metilisonicotinamida en 50 ml de etanol y se añadieron 15 mmoles de metanolato de sodio (solución al 25 % en metanol). Se añadieron gota a gota 5 mmoles (0,84 g) de FeCl₃ (anhidro) disuelto en 10 ml de etanol y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a 50 °C en la estufa de secado de vacío. Se obtuvieron 3,4 g (98 % de rendimiento de Fe) del compuesto del título.
- 25 IR (en sustancia, cm⁻¹): 1563, 1523, 1472, 1396, 1309, 1230, 1204, 1157, 1113, 1063, 1015, 976, 910, 823, 790, 729, 707, 650, 614.
Análisis elemental de CHN: C, 50,32; H, 5,97; N, 11,60.
Contenido en Fe: 8,18 % [m/m]
Contenido en cloruro: 1,3 % [m/m]

30

9. Complejo de tris-(3-hidroxi-*N,N*-bis(2-metoxietil)isonicotinamida)-hierro(III)

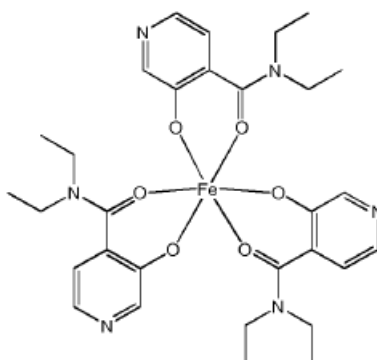
Se dispusieron 5,1 mmoles (1,30 g) de 3-hidroxi-*N,N*-bis(2-metoxietil)isonicotinamida en 50 ml de etanol y se añadieron 5,1 mmoles de metanolato de sodio (1,17 ml de solución al 25 % en metanol). Se añadieron gota a gota 1,7 mmoles (0,277 g) de FeCl₃ (anhidro) disuelto en 10 ml de etanol y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a 50 °C en la estufa de secado de vacío. Se obtuvieron 1,53 g (98 % de rendimiento de Fe) del compuesto del título.

IR (en sustancia, cm⁻¹): 1631, 1556, 1469, 1429, 1397, 1364, 1309, 1221, 1203, 1181, 1140, 1111, 1067, 1015, 824, 791, 726, 701.

Análisis elemental de CHN: C, 50,17; H, 6,30; N, 9,72.

Contenido en Fe: 6,06 % [m/m]

Contenido en cloruro: 0,76 % [m/m]

10. Complejo de tris-(*N,N*-dietil-3-hidroxiisonicotinamida)-hierro(III)

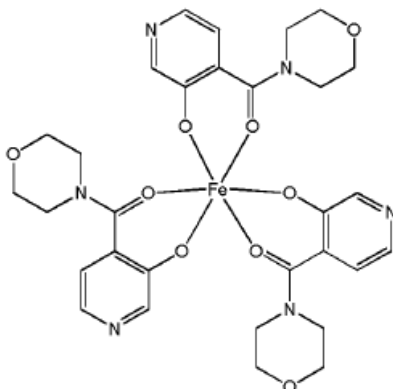
Se disolvieron 15 mmoles (3,0 g) de *N,N*-dietil-3-hidroxiisonicotinamida en 100 ml de etanol y se añadieron 15 mmoles de metanolato de sodio (solución al 25 % en metanol). Se añadieron gota a gota 5 mmoles (0,83 g) de FeCl₃ (anhidro) disuelto en 10 ml de etanol y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a 50 °C en la estufa de secado de vacío. Se obtuvieron 3,2 g (100 % de rendimiento de Fe) del compuesto del título.

IR (en sustancia, cm⁻¹): 1557, 1520, 1471, 1397, 1362, 1308, 1259, 1222, 1159, 1095, 1062, 1004, 947, 893, 824, 789, 725, 697, 645, 610.

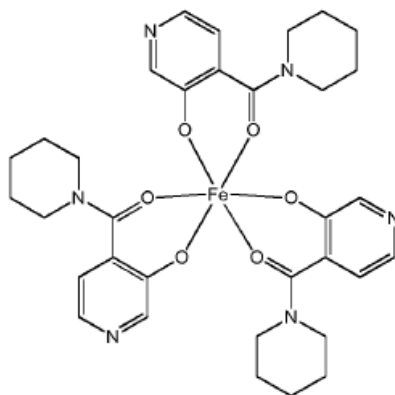
Análisis elemental de CHN: C, 53,48; H, 6,25; N, 12,33.

Contenido en Fe: 8,72 % [m/m]

Contenido en cloruro: 1,1 % [m/m]

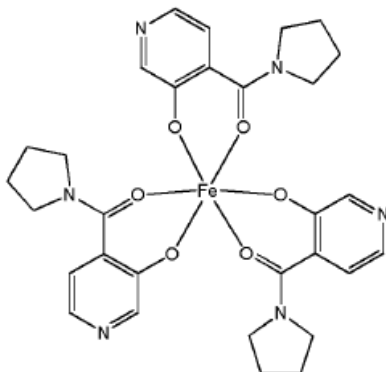
11. Complejo de tris-((3-hidroxipiridin-4-il)(morfolino)metanona)-hierro(III)

- 5 Se dispusieron 9 mmoles (1,93 g) de (3-hidroxipiridin-4-il)(morfolino)metanona en 50 ml de etanol y se añadieron 9 mmoles de metanolato de sodio (solución al 25 % en metanol). Se añadieron gota a gota 3 mmoles (0,497 g) de FeCl_3 (anhidro) disuelto en 10 ml de etanol y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a 50 °C en la estufa de secado de vacío. Se obtuvieron 2,2 g (98 % de rendimiento de Fe) del compuesto del título.
- 10 IR (en sustancia, cm^{-1}): 1624, 1559, 1523, 1469, 1435, 1398, 1361, 1305, 1281, 1266, 1219, 1181, 1137, 1110, 1063, 1022, 939, 902, 865, 827, 788, 724, 705, 626.
 Análisis elemental de CHN: C, 50,36; H, 5,52; N, 11,48.
 Contenido en Fe: 7,43 % [m/m]
 Contenido en cloruro: 0,67 % [m/m]

12. Complejo de tris-((3-hidroxipiridin-4-il)(piperidin-1-il)metanona)-hierro(III)

- 20 Se dispusieron 15 mmoles (3,12 g) de (3-hidroxipiridin-4-il)(piperidin-1-il)metanona en 80 ml de etanol y se añadieron 15 mmoles de metanolato de sodio (solución al 25 % en metanol). Se añadieron gota a gota 5 mmoles (0,83 g) de FeCl_3 (anhidro) disuelto en 10 ml de etanol y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a 50 °C en la estufa de secado de vacío. Se obtuvieron 3,3 g (98 % de rendimiento de Fe) del compuesto del título.
- 25 IR (en sustancia, cm^{-1}): 1556, 1524, 1469, 1442, 1397, 1309, 1285, 1258, 1235, 1216, 1187, 1149, 1105, 1062, 1025, 1004, 954, 927, 894, 853, 822, 788, 724, 701, 646, 616.
 Análisis elemental de CHN: C, 55,39; H, 6,024; N, 11,48.
 Contenido en Fe: 8,27 % [m/m]
 Contenido en cloruro: 0,88 % [m/m]

13. Complejo de tris-((3-hidroxipiridin-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona)-hierro(III)



- 5 Se dispusieron 9 mmoles (1,73 g) de (3-hidroxipiridin-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona en 70 ml de etanol y se añadieron 9 mmoles de metanolato de sodio (2,06 ml de solución al 25 % en metanol). Se añadieron gota a gota 3 mmoles (0,497 g) de FeCl_3 (anhidro) disuelto en 10 ml de etanol y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a 50 °C en la estufa de secado de vacío. Se obtuvieron 1,98 g (94 % de rendimiento de Fe) del compuesto del título.
- 10 IR (en sustancia, cm^{-1}): 1552, 1517, 1452, 1393, 1310, 1272, 1223, 1205, 1171, 1128, 1065, 914, 871, 827, 787, 741, 712, 657.
- Análisis elemental de CHN: C, 53,47; H, 5,49; N, 12,26.
- Contenido en Fe: 7,98 % [m/m]
- Contenido en cloruro: 1,85 % [m/m]

MÉTODO DE ENSAYO:

Las excelentes utilizaciones de Fe que se pueden conseguir mediante los complejos de Fe de acuerdo con la invención se midieron por medio del siguiente modelo de ratón.

Ratones macho NMRI (SPF) (de 3 semanas de edad aproximadamente) se alimentaron con una dieta de bajo contenido en hierro (5 ppm de hierro aproximadamente) durante 3 semanas aproximadamente. A continuación se les administraron los complejos de hierro mediante sonda nasogástrica (2 mg de hierro/kg de peso corporal/día) 2 veces durante 5 días, con una interrupción de 2 días (días 1 - 5 y 8 - 12). 6 ratones constituían el grupo de control (control negativo) y en su lugar se les administró agua. Se calculó la utilización el día 15 a partir del incremento de hemoglobina y el incremento de peso corporal de acuerdo con la fórmula

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

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

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

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

- 30 0,07 = factor para 70 ml de sangre por kg de peso corporal (BW)
0,0034 = factor para 0,0034 g de Fe/g de Hb

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

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

BW₄ = peso corporal (g) en el día 1

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

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

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

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

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

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

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

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

La siguiente Tabla 1 muestra las utilizaciones de hierro:

15

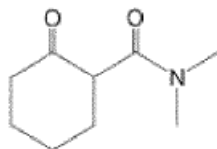
Tabla 1:

N.º de Ejemplo	Utilización n 15 d (% abs.)	Desviación estándar (+/-0,5)
1	68	11
6	76	10
7	76	10

Ejemplos comparativos:

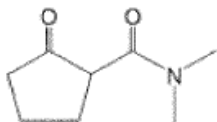
20

Para la comparación se prepararon los ligandos descritos por el documento WO201117225 AAO. N,N-dimetil-2-oxociclohexancarboxamida

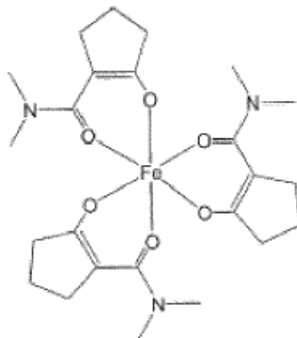


25

AAP. N,N-dimetil-2-oxociclopentancarboxamida



así como el compuesto de complejo según el Ejemplo 66
complejo de tris-(N,N-dimetil-2-oxociclopentancarboxamida)-hierro(III)



30

El complejo de acuerdo con el Ejemplo 66 del documento WO 201117225 mostró una estabilidad muy baja. A pesar de que fue posible obtener el complejo de hierro y realizar el ensayo *in vitro*, no fue posible, debido a esta baja estabilidad, encontrar una formulación que permitiese el posterior ensayo *in vivo* con el modelo de ratón anteriormente mencionado.

35

El ligando con la estructura análoga de anillo de 6 miembros (ligando AAO) mostró una estabilidad incluso menor. En este caso fue posible preparar el ligando, no obstante, el complejo era tan inestable que no fue posible su purificación y medición analítica, por no hablar de su ensayo *in vitro* o *in vivo*.

40

Debido a su muy baja estabilidad, dichos compuestos se deben considerar totalmente inadecuados para aplicaciones médicas.

Por el contrario, sorprendentemente fue posible resolver los problemas con los nuevos complejos de la presente invención. Fue posible demostrar en el ensayo *in vivo* que estos complejos presentan una estabilidad suficiente y se pueden usar bien en aplicaciones médicas en la terapia con hierro. Los ensayos en el modelo de ratón proporcionaron datos de utilización excelentes.

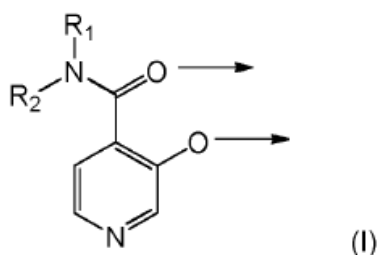
Los valores de utilización de hierro medidos representan un parámetro importante con respecto a la indicación del tratamiento de los fenómenos de deficiencia de hierro y anemias por deficiencia de hierro, debido a que este parámetro no solo refleja la absorción de hierro sino también la relación entre el peso corporal y la absorción de hierro, que es particularmente importante cuando se usan animales adolescentes en el modelo animal. Si solo se examinasen los niveles de hemoglobina, que son una medida del hierro adsorbido de manera efectiva, seguiría sin considerarse la cantidad que se basa en el crecimiento de los animales. Por consiguiente, la utilización de hierro es una medida más concreta, a pesar de que la utilización de hierro y el nivel de hemoglobina en su mayor parte están relacionados entre sí. Una consideración del nivel de hierro en suero, que también se podía medir, se debe tener menos en cuenta puesto que con ello se puede proporcionar una predicción acerca de la cantidad de hierro que alcanza el cuerpo, pero no acerca de la cantidad que puede ser usada por el cuerpo.

Los resultados del ensayo muestran que los compuestos de complejo de hierro de acuerdo con invención disponen de una utilización de hierro excelente, de modo que son adecuados como agentes para el tratamiento de anemias por deficiencia de hierro y sus síntomas asociados.

FORMAS DE REALIZACIÓN PREFERIDAS:

Otras formas de realización preferidas de la presente invención se refieren a:

1. Compuestos de complejo de hierro(III)-3-hidroxi-isonicotinamida o sales farmacéuticamente compatibles de los mismos para su aplicación el tratamiento y la profilaxis de fenómenos de deficiencia de hierro y anemias por deficiencia de hierro, que contiene al menos un ligando de fórmula (I):

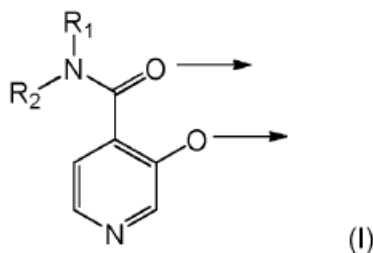


en la que
las flechas representan en cada caso un enlace coordinativo a uno o distintos átomos de hierro,
R₁ y R₂ son iguales o distintos, y en cada caso se seleccionan del grupo que consiste en

- hidrógeno, y
- alquilo dado el caso sustituido,

o sales farmacéuticamente compatibles de los mismos.

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

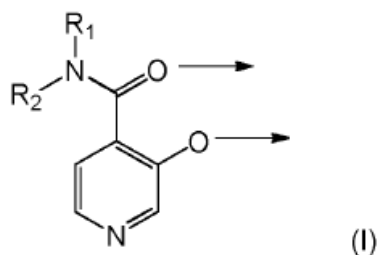


en la que
las flechas representan en cada caso un enlace coordinativo a uno o distintos átomos de hierro,
R₁ y R₂ son iguales o distintos, y en cada caso se seleccionan del grupo que consiste en

- hidrógeno, y
- alquilo dado el caso sustituido con un alcoxi o grupo hidroxi, preferentemente con un grupo alcoxi, que comprende también alquilo, donde uno o dos grupos metileno (-CH₂-) pueden estar sustituidos por -O-,

5 o sales farmacéuticamente compatibles de los mismos.

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



10

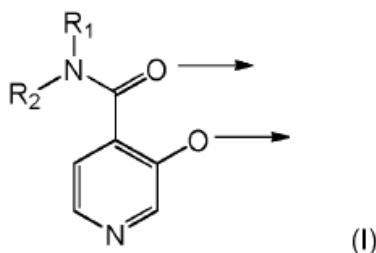
en la que

las flechas representan en cada caso un enlace coordinativo a uno o distintos átomos de hierro, R₁ y R₂ son iguales o distintos, y en cada caso se seleccionan del grupo que consiste en: hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo isobutilo, metoxietilo, etoxietilo, metoxipropilo y etoxipropilo, metoxietoxietilo, etoxietoxietilo, propoxietoxietilo; o sales farmacéuticamente compatibles de los mismos.

15

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

20



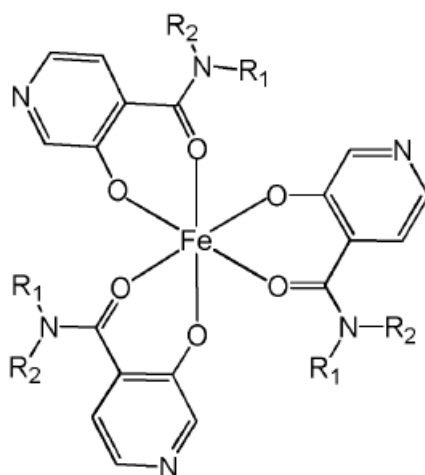
en la que

las flechas representan en cada caso un enlace coordinativo a uno o distintos átomos de hierro, R₁ y R₂ son iguales o distintos, y en cada caso se seleccionan del grupo que consiste en alquilo dado el caso sustituido, preferentemente de metilo y etilo, o sales farmacéuticamente compatibles de los mismos.

25

5. Compuestos de complejo de hierro(III) para su aplicación según una de las formas de realización 1 a 4 de fórmula (II):

30



(II)

en la que R_1 y R_2 son tal como se define anteriormente
o sales farmacéuticamente compatibles de los mismos.

6. Compuestos de complejo de hierro(III) para su aplicación según una de las formas de realización 1 a 5 para el tratamiento y la profilaxis de los síntomas de fenómenos de deficiencia de hierro y anemias por deficiencia de hierro.

7. Compuestos de complejo de hierro(III) para su aplicación según la forma de realización 6, donde los síntomas incluyen: cansancio, apatía, falta de concentración, baja eficiencia cognitiva, dificultades para encontrar las palabras adecuadas, falta de memoria, palidez no natural, irritabilidad, aceleración de la frecuencia cardíaca (taquicardia), lengua dolorida o hinchada, bazo agrandado, antojos (pica), dolores de cabeza, falta de apetito, propensión a infecciones elevada, estados de ánimo depresivos.

8. Compuestos de complejo de hierro(III) para su aplicación según una de las formas de realización 1 a 7 para el tratamiento y la profilaxis de la anemia por deficiencia de hierro en embarazadas, de la anemia por deficiencia de hierro latente en niños y adolescentes, de la anemia por deficiencia de hierro debida a anomalías gastrointestinales, de la anemia por deficiencia de hierro debida a pérdidas de sangre, tal como por hemorragias gastrointestinales (por ejemplo debido a úlceras, carcinomas, hemorroides, trastornos inflamatorios, toma de ácido acetilsalicílico), de la anemia por deficiencia de hierro debida a la menstruación, de la anemia por deficiencia de hierro debida a lesiones, de la anemia por deficiencia de hierro debida a psilosis (esprúe), de la anemia por deficiencia de hierro debida a la absorción de hierro reducida en la alimentación, en particular en niños y adolescentes que comen de manera selectiva, de la inmunodeficiencia provocada por anemia por deficiencia de hierro, del deterioro del rendimiento cerebral provocado por anemias por deficiencia de hierro, del síndrome de piernas inquietas provocado por anemias por deficiencia de hierro, anemias por deficiencia de hierro en caso de cáncer, anemias por deficiencia de hierro provocadas por quimioterapias, anemias por deficiencia de hierro provocadas por inflamación (AI), anemias por deficiencia de hierro en caso de insuficiencia cardíaca congestiva (CHF; *congestive heart failure*), anemias por deficiencia de hierro en caso de insuficiencia renal crónica fase 3-5 (CKD 3-5; *chronic kidney diseases stage 3-5*), anemias por deficiencia de hierro provocadas por inflamación crónica (ACD), anemias por deficiencia de hierro en caso de artritis reumatoide (RA; *rheumatoid arthritis*), anemias por deficiencia de hierro en caso de lupus eritematoso sistémico (SLE; *systemic lupus erythematosus*) y anemias por deficiencia de hierro en caso de enfermedades inflamatorias del intestino (IBD; *inflammatory bowel diseases*).

9. Compuestos de complejo de hierro(III) para su aplicación según una de las formas de realización 1 a 8 para la administración oral.

10. Compuestos de complejo de hierro(III) según la forma de realización 9 para la administración como comprimido o cápsula.

11. Medicamento que contiene compuestos de complejo de hierro(III) tal como se define en una de las formas de realización 1 a 5.

12. Medicamento que contiene compuestos de complejo de hierro(III) tal como se define en una de las formas de realización 1 a 5 así como al menos un vehículo o excipiente fisiológicamente compatible.

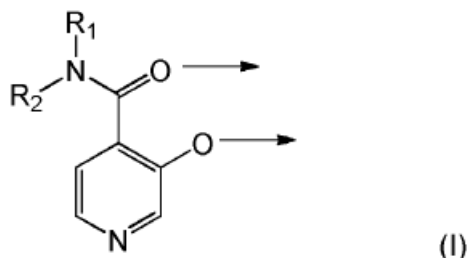
13. Composiciones que contienen compuestos de complejo de hierro(III), tal como se define en una de las formas de realización 1 a 5, en combinación con al menos un medicamento adicional que actúa sobre el

metabolismo del hierro.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de complejo de hierro(III)-3-hidroxi-isonicotinamida o sales farmacéuticamente compatibles de los mismos para su aplicación el tratamiento y la profilaxis de fenómenos de deficiencia de hierro y anemias por deficiencia de hierro.

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

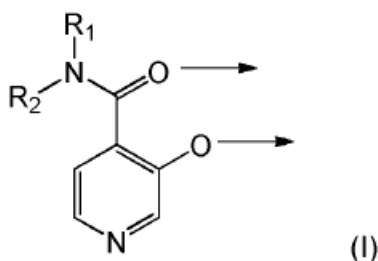


en la que las flechas representan en cada caso un enlace coordinativo a uno o distintos átomos de hierro; R₁ y R₂ son iguales o distintos, y en cada caso se seleccionan del grupo que consiste en:

- hidrógeno y
- alquilo dado el caso sustituido, o en la que

R₁ y R₂ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 3 a 6 miembros dado el caso sustituido, que dado el caso puede presentar un heteroátomo adicional; o sales farmacéuticamente compatibles de los mismos.

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

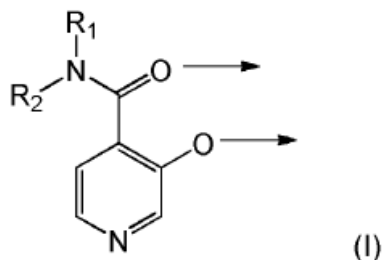


en la que las flechas representan en cada caso un enlace coordinativo a uno o distintos átomos de hierro, R₁ y R₂ son iguales o distintos, y en cada caso se seleccionan del grupo que consiste en

- hidrógeno, y
- alquilo dado el caso sustituido, o en la que

R₁ y R₂ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 5 a 6 miembros dado el caso sustituido, que dado el caso puede presentar un heteroátomo adicional; o sales farmacéuticamente compatibles de los mismos.

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



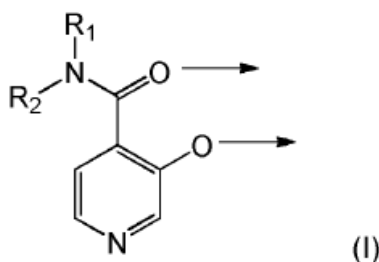
en la que las flechas representan en cada caso un enlace coordinativo a uno o distintos átomos de hierro,

R₁ y R₂ son iguales o distintos, y en cada caso se seleccionan del grupo que consiste en

- hidrógeno, y
- alquilo dado el caso sustituido con un alcoxi o grupo hidroxilo, preferentemente con un grupo alcoxi, que comprende también alquilo, donde uno o dos grupos metileno (-CH₂-) pueden estar sustituidos por -O-, o en la que

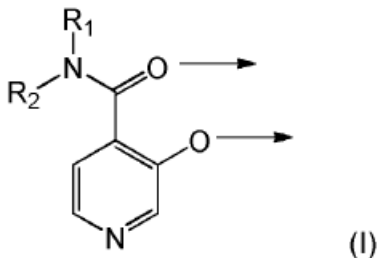
R₁ y R₂ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 5 a 6 miembros dado el caso sustituido, que dado el caso puede presentar un heteroátomo adicional; o sales farmacéuticamente compatibles de los mismos.

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



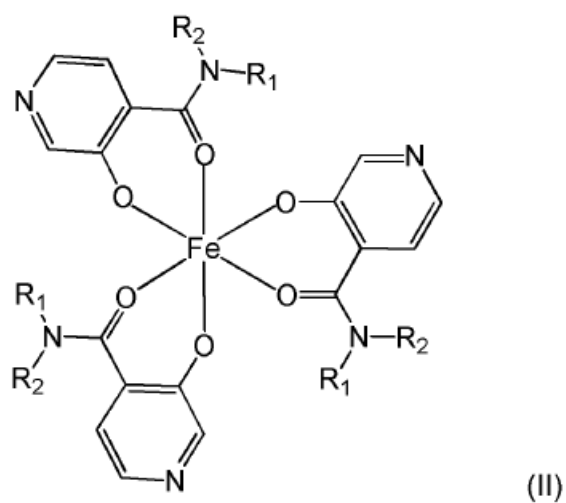
en la que las flechas representan en cada caso un enlace coordinativo a uno o distintos átomos de hierro, R₁ y R₂ son iguales o distintos, y en cada caso se seleccionan del grupo que consiste en: hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, metoxietilo, etoxietilo, metoxipropilo y etoxipropilo, metoxietoxietilo, etoxietoxietilo, propoxietoxietilo; o en la que R₁ y R₂ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 5 a 6 miembros heterocíclico, que se selecciona del grupo que consiste en morfolinilo, piperidinilo y pirrolidinilo; o sales farmacéuticamente compatibles de los mismos.

6. Compuestos de complejo de hierro(III) para su aplicación según una de las reivindicaciones 1 a 5, que contienen al menos un ligando de fórmula (I)



en la que las flechas representan en cada caso un enlace coordinativo a uno o distintos átomos de hierro, R₁ y R₂ son iguales o distintos, y en cada caso se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo dado el caso sustituido, seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, n-butilo y alquilo sustituido con un grupo metoxi o un grupo etoxi; o en la que R₁ y R₂ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 5 a 6 miembros heterocíclico, que se selecciona del grupo que consiste en morfolinilo, piperidinilo y pirrolidinilo; o sales farmacéuticamente compatibles de los mismos.

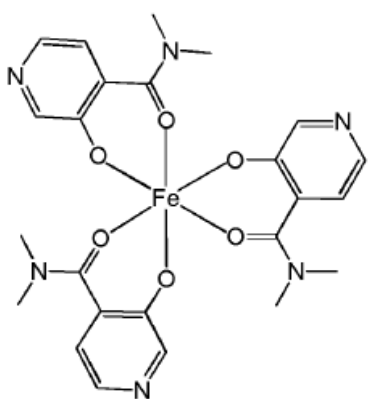
7. Compuestos de complejo de hierro(III) para su aplicación según una de las reivindicaciones 1 a 6 de fórmula (II):



en la que R_1 y R_2 tal como se define en una de las reivindicaciones anteriores o sales farmacéuticamente compatibles de los mismos.

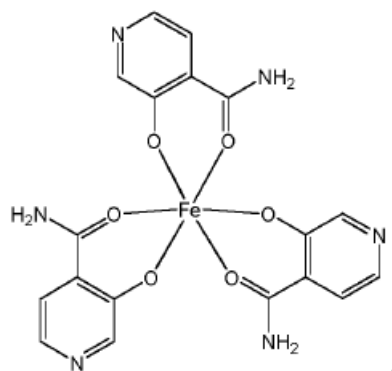
- 5 8. Compuestos de complejo de hierro(III) para su aplicación según una de las reivindicaciones 1 a 7, que se seleccionan del grupo:

Ejemplo 1

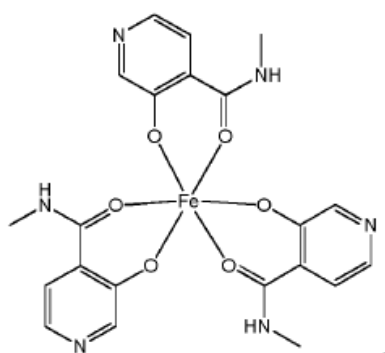


10

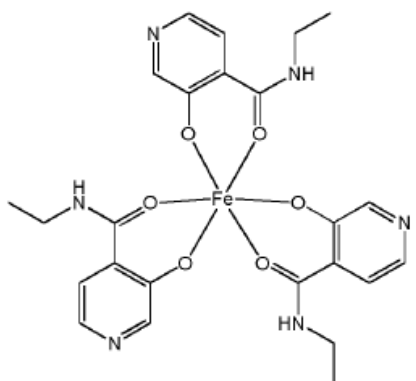
Ejemplo 2



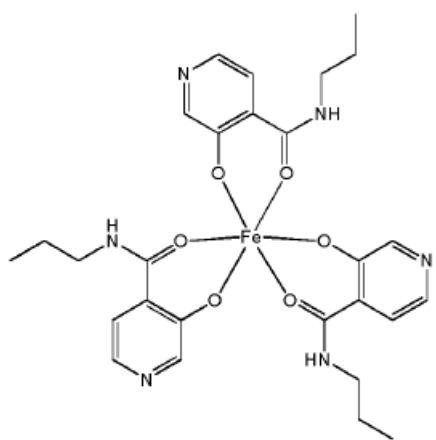
Ejemplo 3



Ejemplo 4

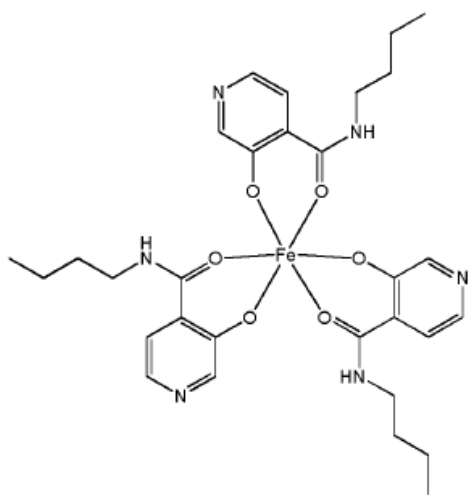


Ejemplo 5

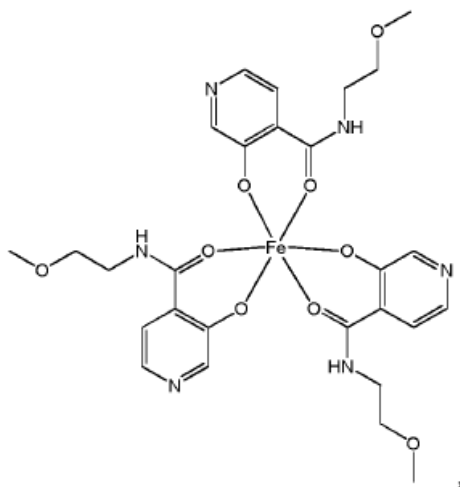


5

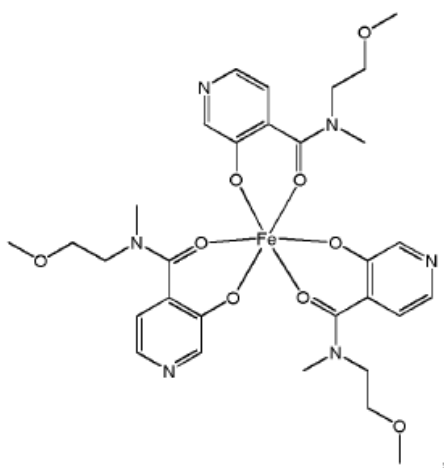
Ejemplo 6



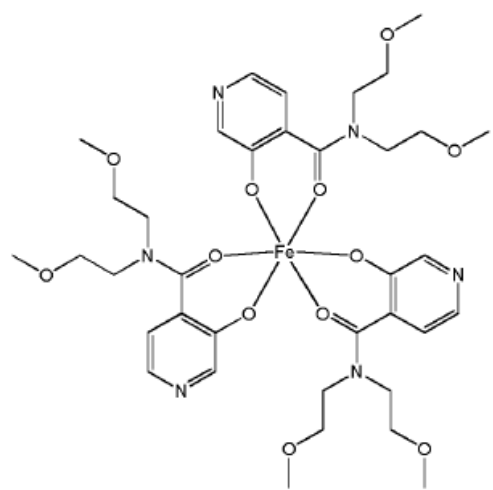
Ejemplo 7



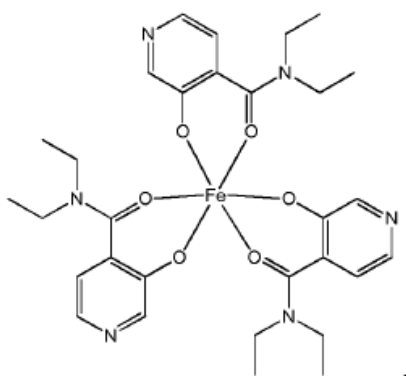
Ejemplo 8



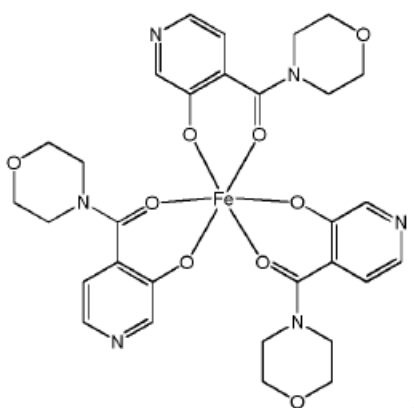
5 Ejemplo 9



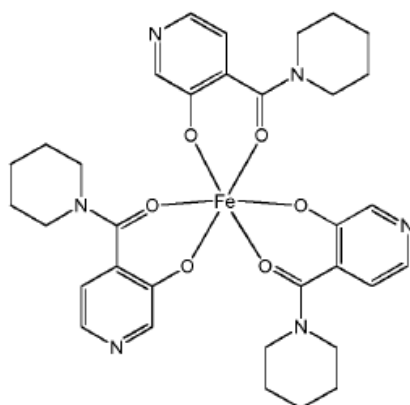
Ejemplo 10



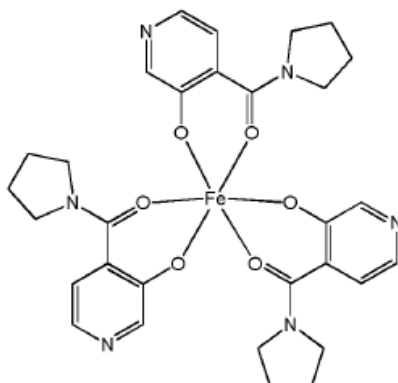
Ejemplo 11



Ejemplo 12



5
y
Ejemplo 13



9. Compuestos de complejo de hierro(III) para su aplicación según una de las reivindicaciones 1 a 8 para el
10 tratamiento y la profilaxis de los síntomas de fenómenos de deficiencia de hierro y anemias por deficiencia de hierro.

10. Compuestos de complejo de hierro(III) para su aplicación según la reivindicación 9, en los que los síntomas incluyen: cansancio, apatía, falta de concentración, baja eficiencia cognitiva, dificultades para encontrar las palabras adecuadas, falta de memoria, palidez no natural, irritabilidad, aceleración de la frecuencia cardíaca (taquicardia), lengua dolorida o hinchada, bazo agrandado, antojos (pica), dolores de cabeza, falta de apetito, propensión a infecciones elevadas, estados de ánimo depresivos.
5
11. Compuestos de complejo de hierro(III) para su aplicación según una de las reivindicaciones 1 a 10 para el tratamiento y la profilaxis de la anemia por deficiencia de hierro en embarazadas, de la anemia por deficiencia de hierro latente en niños y adolescentes, de la anemia por deficiencia de hierro debida a anomalías gastrointestinales,
10 de la anemia por deficiencia de hierro debida a pérdidas de sangre, tal como por hemorragias gastrointestinales (por ejemplo debido a úlceras, carcinomas, hemorroides, trastornos inflamatorios, toma de ácido acetilsalicílico), de la anemia por deficiencia de hierro debida a la menstruación, de la anemia por deficiencia de hierro debida a lesiones, de la anemia por deficiencia de hierro debida a psilosis (esprúe), de la anemia por deficiencia de hierro debida a la absorción de hierro reducida en la alimentación, en particular en niños y adolescentes que comen de manera selectiva, de la inmunodeficiencia provocada por anemia por deficiencia de hierro, del deterioro del rendimiento cerebral provocado por anemias por deficiencia de hierro, del síndrome de piernas inquietas provocado por anemias por deficiencia de hierro, anemias por deficiencia de hierro en caso de cáncer, anemias por deficiencia de hierro provocadas por quimioterapias, anemias por deficiencia de hierro provocadas por inflamación (AI), anemias por deficiencia de hierro en caso de insuficiencia cardíaca congestiva (CHF; *congestive heart failure*), anemias por deficiencia de hierro en caso de insuficiencia renal crónica fase 3-5 (CKD 3-5; *chronic kidney diseases stage 3-5*), anemias por deficiencia de hierro provocadas por inflamación crónica (ACD), anemias por deficiencia de hierro en caso de artritis reumatoide (RA; *rheumatoid arthritis*), anemias por deficiencia de hierro en caso de lupus eritematoso sistémico (SLE; *systemic lupus erythematosus*) y anemias por deficiencia de hierro en caso de enfermedades inflamatorias del intestino (IBD; *inflammatory bowel diseases*).
15
20
25
12. Compuestos de complejo de hierro(III) para su aplicación según una de las reivindicaciones 1 a 11 para la administración oral.
13. Compuestos de complejo de hierro(III) para su aplicación según la reivindicación 12 para la administración como comprimido o cápsula.
30
14. Medicamento que contiene compuestos de complejo de hierro(III) tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 8.
15. Medicamento que contiene compuestos de complejo de hierro(III) tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 8 así como al menos un vehículo o excipiente fisiológicamente compatible.
35
16. Composiciones que contienen compuestos de complejo de hierro(III), tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 8, en combinación con al menos un medicamento adicional que actúa sobre el metabolismo del hierro.
40